

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı**

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA  
BOR'UN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE  
ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan  
Sencen ÇAKIR**

**Danışman  
Prof. Dr. Meryem EREN**

**Doktora Tezi**

**MAYIS 2016  
KAYSERİ**

**T.C**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı**

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA  
BOR'UN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE  
ETKİSİ**

**Hazırlayan**  
**Selcen ÇAKIR**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Meryem EREN**

**Doktora Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından TSD-12-4027 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**MAYIS 2016**  
**KAYSERİ**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Adı Soyadı: Selcen ÇAKIR

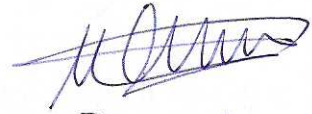
İmza: 

**YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI**

“Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Bor’un Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi” adlı **Doktora** tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

**Tezi Hazırlayan**

**Selcen ÇAKIR**



**Danışman**

**Prof. Dr. Meryem EREN**



**Biyokimya ABD Başkanı**

**Prof. Dr. Meryem EREN**

Prof. Dr. Meryem EREN danışmanlığında Selcen ÇAKIR tarafından hazırlanan “Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Bor’un Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı’nda **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

26 /05/2016

**JÜRİ:**

Danışman : Prof. Dr. Meryem EREN

(Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD)

Üye : Prof. Dr. Nazmi ÇETİN

(Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD)

Üye : Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

(Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD)

Üye : Doç. Dr. Miyase ÇINAR

(Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nazlı ERCAN

(Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD)

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 02.06.2016 tarih ve 733 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

03.06.2016

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora tezim süresince çalışmamın bütün aşamalarında bilgi ve deneyimi ile gelişimime katkıda bulunan, manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Meryem EREN'e teşekkür ederim. Ayrıca katkılarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Meryem ŞENTÜRK'e, Dr. Zeynep SOYER SARICA'ya ve yaşamımın her anında bana destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

# DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA BOR'UN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

Selcen ÇAKIR

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı  
Doktora Tezi, Mayıs 2016  
Danışman: Prof. Dr. Meryem EREN

## ÖZET

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda borik asit formunda (BA) bor (B) iz elementinin canlı ağırlık (c.a.), kan glikoz, plazma insülin, lipaz ve paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile serum trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri, lipid peroksidasyonu (MDA) ve total antioksidan kapasitesine (TAK) etkisi belirlendi. Altmış adet (200-250 g) erkek Wistar albino rat, her birinde 10 adet olacak şekilde altı gruba ayrıldı. Birinci gruba (kontrol) 2 ml distile su (gavaj ile); 2. gruba 5 mg/kg (c.a.) B; 3. gruba 10 mg/kg (c.a.) B; 4. gruba 50 mg/kg (c.a.) i.p. olarak STZ; 5. gruba 50 mg/kg (c.a.) STZ + 5 mg/kg (c.a.) B ve 6. gruba 50 mg/kg (c.a.) STZ + 10 mg/kg (c.a.) B, dört hafta verildi. Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda, 5 ve 10 mg/kg B uygulamasıyla, diyabetle artan serum MDA düzeylerinin önemli düzeyde azaldığı ve istatistiki önemde olmasa da sayısal olarak serum TAK düzeylerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı, HDL-kolesterol değerlerinde de sayısal bir artışa neden olduğu görüldü. Ayrıca 10 mg B uygulamasıyla da canlı ağırlık ile plazma insülin düzeyinde sayısal bir artış görüldüğü, kan glikoz ile serum LDL-kolesterol düzeylerinin önemli, total kolesterol düzeyleri ile plazma lipaz enzim aktivitelerinin önemsiz düzeyde düştüğü saptandı. Plazma PON1 aktiviteleri ile serum trigliserid düzeyleri, B uygulamalarından etkilenmedi. Sonuç olarak, ratlarda deneysel diyabette görülen karbonhidrat ve lipid metabolizması bozuklukları ile oksidatif stres üzerinde B'un olumlu etkilere sahip olabileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Biyokimyasal parametreler, Bor, Canlı ağırlık, Diyabet, Rat

# **THE EFFECT OF BORON ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN EXPERIMENTAL DIABETIC RATS**

**Selcen ÇAKIR**

**Erciyes University, Institute of Health Science  
Department of Veterinary Biochemistry  
PhD Thesis, May 2016  
Supervisor: Prof. Dr. Meryem EREN**

## **ABSTRACT**

In this study evaluated the effect of boron (B) as boric acid (BA) on body weight (b.w.), blood glucose, plasma insulin, lipase and paraoxonase (PON1) activities and serum triglyceride, total cholesterol, HDL and LDL-cholesterol, lipid peroxidation (MDA) and total antioxidant capacity (TAC) in STZ-induced experimental diabetes in rats.

Sixty male Wistar albino rats (200-250 g) were divided into six groups of ten. The groups received the following treatment: group 1: control group; 2 ml distilled water (by gavage), group 2: 5 mg/kg (b.w.) B, group 3: 10 mg/kg (b.w.) B, group 4: 50 mg/kg (b.w.) i.p. STZ, group 5: 50 mg/kg (b.w.) STZ + 5 mg/kg (b.w.) B and group 6: 50 mg/kg (b.w.) STZ + 10 mg/kg (b.w.) B was administered for four weeks. In experimental diabetic rats, increased serum MDA levels with diabetes were significantly reduced and although it is not statistically significant, serum TAC levels approached to values of control group, and also insignificant increases were observed in HDL-cholesterol levels with treatment 5 and 10 mg/kg B. Furthermore, body weight and plasma insulin levels increased insignificantly, blood glucose and serum LDL-cholesterol decreased significantly, and also insignificant decreases were determined in total cholesterol levels and plasma lipase with treatment 10 mg/kg B. Plasma PON1 activities and serum triglyceride levels were not affected by B treatment. In conclusion, B may have beneficial effects on oxidative stress and carbohydrate and lipid metabolism disorders observed in experimental diabetes in rat.

**Key Words:** Biochemical parameters, Body weight, Boron, Diabetes, Rat

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK .....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI .....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI .....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	x
KISALTMALAR .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İNSÜLİN .....	3
2.1.1. İnsülinin Oluşumu ve Salınım .....	3
2.1.2. İnsülin Reseptörleri ve Etki Mekanizması .....	4
2.1.3. İnsülinin Etkileri .....	8
2.1.3.1. İnsülinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkisi .....	8
2.1.3.2. İnsülinin protein ve nükleik asit metabolizmasına etkisi .....	10
2.2. DİYABET .....	13
2.2.1. Tip-1 Diyabet .....	13
2.2.2. Tip-2 Diyabet .....	14
2.2.2.1. $\beta$ -hücresi fonksiyon bozukluğu .....	14
2.2.2.2. İnsülin direnci .....	15
2.2.3. Deneysel Diyabetin Oluşturulması .....	16
2.2.4. Diyabetin Komplikasyonları .....	17
2.2.4.1. İnsülin direnci metabolizma .....	17
2.2.4.2. İnsülin direnci ve oksidatif stres .....	18
2.2.5. Diyabetin Tanısı .....	19
2.2.6. Diyabetin Tedavisi .....	22
2.3. BOR .....	22
2.3.1. Bor'un Tarihçesi .....	22
2.3.2. Bor'un Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri .....	26

**Sayfa No**

2.3.3. Bor'un Kullanım Alanları .....	27
2.3.4. Bor'un Doğada Bulunuşu ve Kaynakları .....	29
2.3.5. Bor İhtiyacı.....	30
2.3.6. Bor'un Emilimi.....	30
2.3.7. Bor'un Dağılımı.....	30
2.3.8. Bor'un Metabolizması.....	31
2.3.9. Bor'un Atılımı .....	31
2.3.10. Bor'un Biyolojik Etkileri .....	31
2.3.10.1. Bor'un mineral ve kemik metabolizmasına etkisi .....	31
2.3.10.2. Bor'un enerji metabolizmasına etkisi .....	33
2.3.10.3. Bor'un oksidatif stres üzerine etkisi .....	37
2.3.11. Bor'un Toksisitesi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. GEREÇ.....	41
3.1.1. Hayvan Materyali .....	42
3.1.2. Barınma ve Yetiştirme Koşulları .....	42
3.1.3. Deneme Düzeni .....	42
3.1.4. Hayvanların Beslenmesi .....	43
3.1.5. Örneklerin Toplanması .....	44
3.2. YÖNTEM .....	44
3.2.1. Bor Dozlarının Belirlenmesi .....	44
3.2.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması .....	44
3.2.3. Kan Analizleri .....	45
3.2.3.1. Kan glikoz düzeyinin belirlenmesi .....	45
3.2.3.2. Plazma insülin düzeyinin belirlenmesi .....	45
3.2.3.3. Plazma lipaz enzim aktivitesinin belirlenmesi .....	46
3.2.3.4. Plazma paraoksonaz enzim aktivitesinin belirlenmesi .....	47
3.2.3.5. Serum malondialdehit düzeyinin belirlenmesi .....	47
3.2.3.6. Serum total antioksidan kapasitesinin belirlenmesi.....	49
3.2.3.7. Serum trigliserid düzeyinin belirlenmesi .....	50
3.2.3.8. Serum total kolesterol düzeyinin belirlenmesi .....	50
3.2.3.9. Serum HDL- kolesterol düzeylerinin belirlenmesi.....	51

3.2.3.10. Serum LDL- kolesterol düzeylerinin belirlenmesi .....	52
3.2.3.11. Serum Bor analizi .....	54
3.2.4. İstatistiki Analizler.....	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Canlı Ağırlık .....	56
4.2. Kan Glikoz Düzeyleri.....	58
4.3. Plazma İnsülin ve PON1 Düzeyleri ile Lipaz Enzim Aktivitesi.....	60
4.4. Serum MDA ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri.....	63
4.5. Serum Triglisericid, Total Kolesterol, HDL ve LDL Kolesterol Düzeyleri .....	65
4.6. Serum B Düzeyleri.....	69
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	72
6. KAYNAKLAR .....	83
ÖZGEÇMİŞ	

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Tablo 2.1.</b> İnsülin salınımını uyarıcı ve kısıtlayan etmenler.....	7
<b>Tablo 2.2.</b> Tip 1 ve Tip 2 diyabetin karşılaştırılması .....	16
<b>Tablo 2.3.</b> Diyabetin tanı kriterleri.....	20
<b>Tablo 2.4.</b> Diyabetin tanı ve takibinde kullanılan diğer biyokimyasal belirteçler ...	21
<b>Tablo 2.5.</b> Ticari önem taşıyan bor mineralleri.....	23
<b>Tablo 2.6.</b> Bor rezervlerinin ülkelere göre dağılımı.....	24
<b>Tablo 2.7.</b> Türkiyede bor rezervlerinin maden sahalarına göre dağılımı .....	26
<b>Tablo 2.8.</b> Bor'un fiziksel ve kimyasal özellikleri ve seçilen bor bileşikleri .....	28
<b>Tablo 3.1.</b> Deneme grupları... ..	43
<b>Tablo 3.2.</b> Ratlara verilen ticari yemin bileşimi.....	43
<b>Tablo 3.3.</b> Serumda B analizi için ICP/MS'de uygulanan sıcaklık ve basınç değerleri.....	54
<b>Tablo 4.1.</b> Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda canlı ağırlık değerleri.....	57
<b>Tablo 4.2.</b> Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda kan glikoz düzeyleri.....	59
<b>Tablo 4.3.</b> Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda plazma insülin düzeyleri ile PON1 ve lipaz enzim aktiviteleri.....	61
<b>Tablo 4.4.</b> Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda serum MDA ve TAK düzeyleri.....	64
<b>Tablo 4.5.</b> Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda serum lipid düzeyleri .....	66
<b>Tablo 4.6.</b> Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda serum B düzeyleri.....	70
<b>Şekil 2.1.</b> Proinsülinin yapısı... ..	4
<b>Şekil 2.2.</b> İnsülin reseptörlerinin şematik gösterimi.....	5
<b>Şekil 2.3.</b> İnsülin sekresyonunun düzenlenmesi.....	8
<b>Şekil 2.4.</b> İnsülinin etkilerine genel bir bakış.....	12
<b>Şekil 2.5.</b> Bazı B bileşikleri.....	25
<b>Şekil 3.1.</b> Malondialdehit'in standart kalibrasyon eğrisi.....	49
<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol ve deneme gruplarına ait canlı ağırlıkları verileri.....	58

<b>Şekil 4.2.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait kan glikoz düzeyleri.....	60
<b>Şekil 4.3.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait plazma insülin düzeyler .....	62
<b>Şekil 4.4.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait plazma PON1 aktiviteleri.....	62
<b>Şekil 4.5.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait plazma lipaz enzim aktiviteleri.....	63
<b>Şekil 4.6.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum MDA düzeyleri .....	65
<b>Şekil 4.7.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum TAK düzeyleri.....	65
<b>Şekil 4.8.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum trigliserid düzeyleri .....	67
<b>Şekil 4.9.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum total kolesterol düzeyleri .....	68
<b>Şekil 4.10.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum HDL-kolesterol düzeyleri .....	68
<b>Şekil 4.11.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum LDL-kolesterol düzeyleri .....	69
<b>Şekil 4.12.</b>	Kontrol ve deneme gruplarına ait serum B düzeyleri.....	71

**KISALTMALAR**

As CoA	: Asetil koenzim A
ACTA	: Adrenokortikotropik hormon
ATP	: Adenozin trifosfat
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkali fosfataz
B	: Bor
BA	: Borik Asit
BX	: Boraks
BHBA	: $\beta$ hidroksi bütirik asit
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
G3PD	: Gliseraldehit-3-fosfatdehidrojenaz
GGT	: Gama-glutamil transferaz
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
GSSG	: Yükseltgenmiş glutasyon
GSP <sub>x</sub>	: Glutasyon peroksidaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MDA	: Malondialdehit
NEFA	: Non esterifiye yağ asitleri
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
PON1	: Paraoksonaz 1
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
STZ	: Streptozotosin
SOD	: Süperoksit dismutaz
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TAK	: Total Antioksidan Kapasite

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun kısmen veya tamamen eksik olmasına bağlı gelişen, açlık kan glikozunun yüksekliği ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması hasarlarının da eşlik ettiği metabolik bir hastalıktır. (1-3).

Oksidatif stres, artan serbest radikallerden dolayı ve/veya antioksidan sistemin baskılanmasının ya da antioksidan savunma kapasitesinin azalmasının bir sonucu olarak oluşabilir. (4, 5). Hipergliseminin, serbest radikallerin artmasına neden olduğu ve bu durumun da lipid peroksidasyonunun artışı ile sonuçlandığı (4, 6-9) ve oluşan oksidatif stresin, antioksidan savunma sistemini bozduğu ve glikozun otooksidasyonu sonucunda reaktif oksijen türlerini ürettiği bildirilmektedir (10, 11). Diyabet ve komplikasyonlarının, enzimatik olmayan glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarına bağlı serbest radikal üretimini artırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği ifade edilmektedir (12).

Tıpta diyabetin tedavisinde sentetik ilaçların yan etkileri fazla olduğundan, son yıllarda alternatif hipoglisemik ajanların keşfedilmesi ve araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla çeşitli vitaminler, mineraller ve bitkiler kullanılmaktadır.

İnsan ve hayvanlar için esansiyel olabileceği düşünülen borun (B), biyokimyasal etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Genellikle çeşitli çalışmalarla kemik ve mineral metabolizması (13-21), endokrin fonksiyon (22-25), enerji metabolizması (17, 26-34) ve oksidatif stres (30-32, 35-43) gibi biyokimyasal yönden önem taşıyan fonksiyonlar üzerine etkileri olabileceği öne sürülen bor iz elementinin, diyabet üzerine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya (31, 44, 45) ulaşılabilmektedir. Bu alandaki boşluğu

gidermek ve daha sonra yapılacak çalışmalara basamak olması amacıyla, bu çalışmada ratlarda streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturularak B iz elementinin canlı ağırlık (c.a.) kan glikoz, plazma insülin, lipaz ve paraoksonaz aktiviteleri, serum lipid profili ile lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasitesine (TAK) etkileri araştırılmış olup, elde edilen bulgular, bu konudaki çalışmalara katkı sağlayabilecektir. Aynı zaman da diyabet sonucu oluşabilecek karbonhidrat ve lipid metabolizması bozuklukları ile oksidatif stres üzerine B iz elementinin olası olumlu etkilerinin belirlenmesi durumunda, diyabetin tedavisine yönelik çalışmalara katkıda bulunabileceği düşünölmektedir.



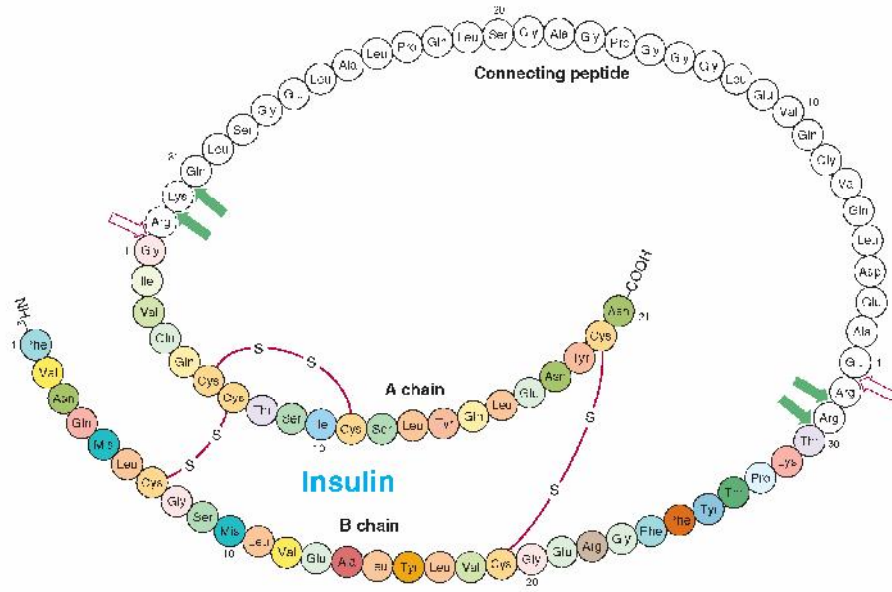
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNSÜLİN

İnsülin ilk kez pankreasın Langerhans adacıklarından, kan şekerini düzenleyen protein yapısında bir hormon olarak tanımlanmış Latince 'de " İç ada" anlamına gelen "İnsula" sözcüğünden esinlenerek bu adı almıştır. Daha sonra bu hormonun disülfid köprüleriyle birbirine bağlı iki aminoasit zincirinden oluştuğu ortaya konulmuştur (46).

#### 2.1.1. İnsülinin Oluşumu ve Salınımı

İnsülin sentezi hem transkripsiyonel hem de translasyonel düzeylerde regüle edilir. Beta hücrelerindeki granüllü endoplazmik retikulumun yüzeyine tutunmuş olan ribozomlarda yer alan mRNA'nın transkripsiyonu ve translasyonu sonucunda, öncelikle çeşitli aminoasitler içeren tek bir polipeptid zinciri gelişir. Bundan, insülinin ilk öncü maddesi olan preproinsülin üretilir (46-48). Molekül ağırlığı yaklaşık 12000 dalton olan preproinsülin zincirinde, A peptid, B peptid, C peptid (bağlayıcı) ile N ucunda prepeptid bölümleri bulunur. (46). Preproinsülin polipeptidin N terminalinin ayrılmasıyla proinsüline çevrilir (47, 48). Kısa olan A zincirinde 21 aminoasit, daha uzun olan B zincirinde ise 30 aminoasit vardır. (46). Bu iki zincir, 31 amino asitten oluşan C zincirinin sağlamış olduğu konformasyon sayesinde birbirine iki disülfid (s-s) köprüsü ile bağlanmıştır (46, 49, 50; Şekil 2.1).



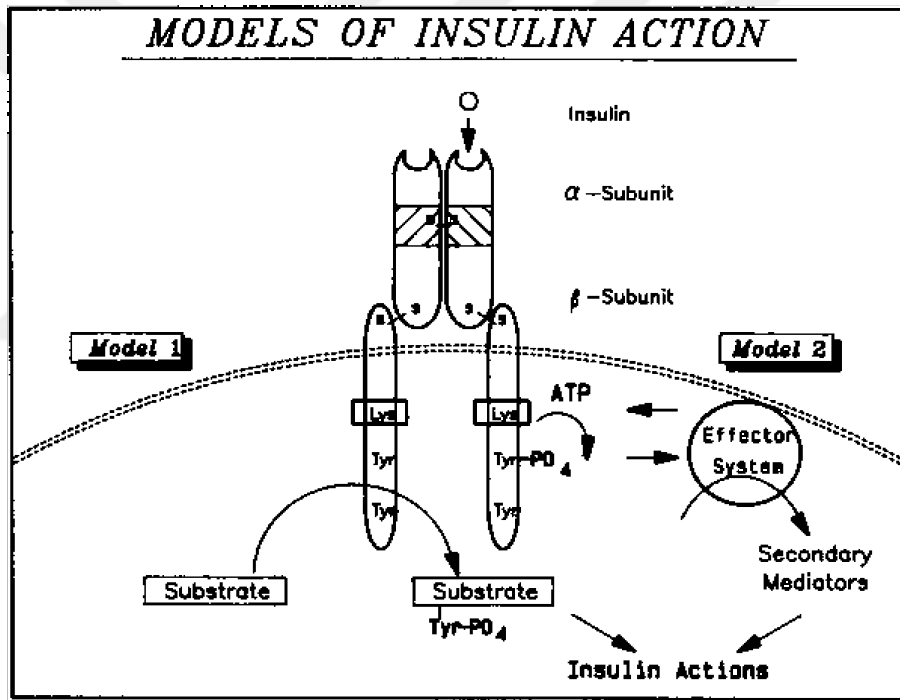
**Şekil 2.1.** Proinsülinin yapısı (50).

N-terminal amino asit A zincirinde; glisin, B zincirinde; fenilalanindir (49). Buna karşılık C-uçları A zincirinde; asparajin, B zincirinde; treonindir. A7-B7 ile A20-B19 birbirlerine iki disülfid köprüsüyle bağlıdır (49, 50). Üçüncü disülfid bağı A zincirinde 6-11. amino asitler arasında bulunur. A zincirinde iç halkada 2 sistein arasındaki dizi insanda treonin, serin, izolöysindir. Bu bölge türe özgü farklılık gösterir. İnsan insülini domuz insülininden bir aminoasitle, öküz insülininden iki aminoasitle farklıdır. Domuz insülininde B-30'da alanin, insan insülininde treonin bulunur. Öküz insülininde A-8 alanin ve A-10 valine karşılık, insanda sırasıyla treonin ve izolöysin vardır. Ancak bu farklılık biyolojik aktiviteyi anlamlı bir şekilde etkilemediğinden uzun yıllar domuz ve öküz insülini tedavi amacıyla kullanılmaktadır (49). Endoplazmik retikulumdan üretilen proinsülin, golgi'ye taşınarak sekretuar granüllerde depolanır ve %95'i insüline çevrilir (46, 47, 49, 51).

### 2.1.2. İnsülinin Reseptörleri ve Etki Mekanizması

İnsülinin etkinliği, reseptör moleküllerin bir bileşeni olan tirozin kinazın aktivasyonu ile hedef hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasıyla başlar. İnsülin reseptörleri kendi aralarında ve birbirleriyle disülfid(s-s) köprüleri ile bağlanmış alt birimlerinden oluşan 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 alt birimden oluşmuştur (46, 47, 52, 53). Alfa alt birimlerinin her birinin molekül ağırlığı 135000 dalton, beta hücrelerinin ise 90000 dalton kadardır. Molekülün toplam ağırlığı ise 450000 daltondur.

İnsülinin bağlandığı yer, alfa alt birimleri üzerinde ve hücrenin dışındadır. Beta alt birimleri zarın içine gömülmüşlerdir ve zarın iç yüzeyinde sitoplazmaya taşan bölümleri serin ya da tirozin kinaz etkinliği gösterir (46). Reseptörlerin alfa alt birimine bağlanan insülin, intramoleküler transfosforilasyon reaksiyonlarını etkileyerek beta alt birimlerinin kendi üzerindeki serin ve tirozin kalıntılara fosforun bağlanmasına neden olur (fosforilasyon) (46, 47, 52, 53; Şekil 2. 2). Her ne kadar insülin reseptörleri gerçekte tüm hücrelerin yüzeyinde bulunursa da, kas, karaciğer ve yağ gibi insülinin klasik hedef dokularında oldukça yüksek bulunmaktadır (53).



Şekil 2.2. İnsülin reseptörlerinin şematik gösterimi (52).

Pankreatik beta hücrelerden insülinin salgılanması için en büyük fizyolojik uyarı, ekstrasellüler sıvılarda glikoz konsantrasyonunun artmasıdır. Ayrıca çeşitli besin maddeleri, nörotransmitterler, melatonin, östrojen, leptin büyüme hormonu, glukagon benzeri protein-1 (GLP-1) gibi hormonlar insülin sekresyonunu düzenler (46, 48; Tablo 2.1). Glikoz, beta hücrelerinin zarındaki özel glikoreseptörlere bağlanır (46, 47, 51). Glikoz, glikoz taşıyıcıları (GLUT2) ile pankreatik beta hücrelerine alınarak glikolize uğrar. Glikoliz sonucu hücre içinde adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonu yükselir ve bu artış hücre membranının depolarizasyonuna neden olan ATP'ye duyarlı potasyum

(K<sup>+</sup>) kanallarını inhibe ederek hücre dışı kalsiyum iyonlarına geçirgenliğini artırır (48, 52, 54). Ayrıca ATP'deki artışla adenilat siklaz etkinleştiğinden, ATP'den siklik adenozin monofosfat'ın (cAMP) oluşumu başlar ve bu da, hücre zarının hücre dışı kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) iyonlarına geçirgenliğini ve beta hücrelerinin sitozoldaki depolarından Ca<sup>+2</sup> iyonlarını organellerin zarlarından serbest bırakılmasını artırır (46). Her ne kadar intrasellüler Ca<sup>+2</sup> iyonlarındaki artış, insülin sekresyonunda primer bir sinyali oluştursa da (48, 51, 52, 54) insülin sekresyonunun regülasyonunda cAMP sinyaline bağlı mekanizmalar da önemlidir (48). Bu Ca<sup>+2</sup> iyonları, insülin yüklü sitozol taneciklerinin ve biyolojik olarak etkin olmayan C peptidinin salınımı için mikrotübül-mikrofilament sistemde kontraktilemanları etkin hale getirir (Ca<sup>+2</sup> iyonları ikinci haberci gibi iş görür) (46; Şekil 2.3). Tablo 2.1'de insülin salınımını uyaran ve inhibe eden etmenler verilmiştir.

**Tablo 2.1.** İnsülin salınımını uyarıcı ve kısıtlayan etmenler (1, 46-51).

<b>Uyaranlar</b>	<b>Kısıtlayanlar</b>
Glikoz, fruktoz, mannoz, riboz	Somatostatin
Aminoasitler (arjinin, löysin, lizin ve diğerleri)	2-deoksiglikoz
Yağ asitleri (asetoasetat), nonesterifiye yağ asitleri	Mannoheptüloz
Alfa adrenerjik blokörleri (klorpromazin)	Alfa adrenerjik uyarım yaratan epinefrin ve norepinefrin
Mide barsak hormonları (GİP, gastrin, sekretin, kolesistokinin, glukagon ve diğerleri)	Beta adrenerjik blokörleri (propranolol)
ACTH, kortizol, östradiol, progesteron, büyüme hormonu tiroksin, keton cisimleri	Diüretik diazidler (klorotiazit)
Asetilkolin	Diüretik olmaya diazidler (diazoksit)
Siklik AMP ve siklik AMP oluşturan çeşitli maddeler	K <sup>+</sup> yitilmesi
Beta2 adrenerjik uyarıcılar (epinefrin)	Ca <sup>++</sup> blokörü fenitoin
Teofilin	Beta hücrelerini yıkılmayan alloksan, streptozotosin
Beta ketoasitler	Mikrotübül inhibitörleri
Sülfonilüreler	İnsülin
Pankreasa gelen parasempatik sinirlerin (n. vagus) uyarılması	Pankreasa gelen sempatik sinirlerin uyarılması
Östrojen	Melatonin
GLP-1	Leptin



etkilerini glikoneojenezi inhibe ederek, glikojen sentezini ve glikoz metabolizmasını arttırarak gösterir. Kas ve karaciğerde insülin, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda insülin, hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını artırarak glikoz alımını çoğaltır (1, 46, 49).

İnsülin hemen hemen tüm dokularda (beyin hariç) hücelere kolaylaştırılmış difüzyon ile glikoz girişini artırarak kan glikoz düzeyini düşürür (47, 49). Glikoz molekülü büyük olduğu için iskelet kası, kalp kası, düz kas ve yağ hücresi zarındaki porları (delikleri) kolayca geçemez. Ancak, insülin bu hücrelerde, özellikle kas hücrelerinde kolaylaştırılmış difüzyon sistemini doğrudan etkiler ve kas hücrelerine glikoz girişini kolaylaştırır ve artırır. İnsülinin kolaylaştırılmış difüzyonu nasıl etkilediği henüz tam olarak bilinmemektedir. Bütün bilinen, insülinin bu hedef hücrelerin zarı üzerinde yerleşmiş glikoz taşıyıcılarına bağlanmasıdır (46). Önemli dört glikoz taşıyıcısı GLUT1-4 olarak belirtilir. Beyinde GLUT1, karaciğerde GLUT2, iskelet ve kalp kası ile yağ dokusunda GLUT-4 bulunur (49).

İnsülin kas hücreleri ve yağ hücrelerinden başka, vücutta diğer birçok hücreye glikoz girişini artırır. Bu tür hücelere insüline duyarlı hücreler denilmektedir. Bundan dolayı sözü edilen bu hücelere glikoz girişi insüline bağımlıdır. Sadece karaciğer, beyin ve diğer sinir hücreleri, bağırsak epitelyum hücreleri, böbrek tübül hücreleri, alyuvar, retina ve eşey bezlerinin (gonadlar) germinal epitelyum hücrelerine glikoz girişi insüline doğrudan bağımlı değildir. Başka bir deyişle, bu hücelere glikoz girişi üzerine insülinin doğrudan etkisi yoktur. Ancak, insülinin karaciğer ve sayılan bu hücelere kandan glikoz girişini artırması, heksokinaz enzim türlerini artırmasına bağlı olarak dolaylı bir biçimde olur. İnsülin aynı zamanda D-galaktoz, D-ksiloz ve L-arabinoz'un hedef hücelere girişini de artırır (46).

Vücutta yeterli insülin ve glikoz bulunduğu sürece, hücreler her türlü gereksinimi öncelikle karbonhidratlardan sağlar. Ancak vücutta yeterli ölçüde insülin ve glikoz bulunmadığı durumlarda organizmanın gereksinimi olan enerjinin büyük bölümü yağlardan karşılanır. İnsülin, glikozun karaciğer hücrelerine taşınımını artırır ve bu glikoz glikojen şeklinde depo edilir. Fakat, karaciğer glikojen düzeyi %5-6'ya ulaştığında, glikojen oluşumu durur. Bundan sonra, karaciğere gelen glikozun tümü yağ oluşumu için kullanılmaya başlar. İnsülin yağ dokuda trigliseridleri yeniden yağ asitlerine parçalayan lipoprotein lipazı (LPL) etkin duruma geçirir. Yağ asitleri, gerektiğinde

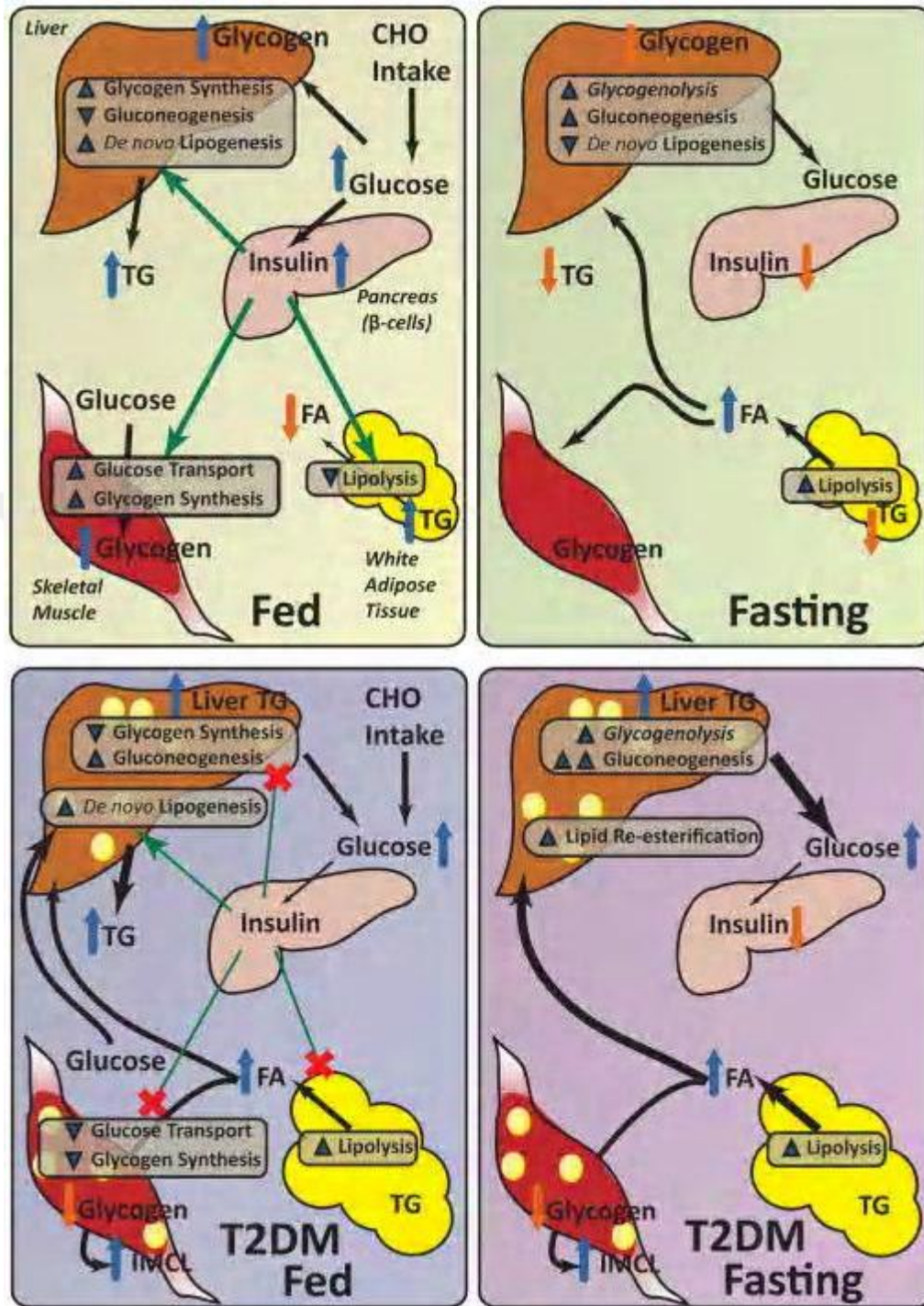
yeniden trigliseridlere dönüşüp depo edilmek üzere yağ hücrelerince emilir. İnsülin yağ hücrelerinde yağın depolanmasını sağlar (46). İnsülin lipojenezisi stimüle ederek karaciğer ve yağ dokularında lipolizi önler (47, 49). İnsülin verilmesinden birkaç saat sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin bir düşme görülür. İnsülin trigliserid yıkımında azalmaya ve sentezinde artmaya neden olur. Yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyini azaltır (1, 46, 49). Diğer yandan da, glikozun yağ hücreleri içinde taşınımını ve metabolizmasını artırır ve böylece trigliserid sentezi için substrat olan gliserol-3-fosfat sağlanmış olur. Bu hormon, yağ dokusunun LPL aktivitesini artırdığından, esterifikasyon için gerekli yağ asitleri de sağlanmış olur (1, 49).

İnsülin noksanlığında, normalde insülin tarafından baskılanan hormon duyarlı lipaz sistemi aktive olmuştur. Lipaz aktivitesindeki artışın sonucu olarak, adipoz doku hızla yıkımlanarak esterleşmemiş yağ asitlerine dönüşür. Bu durum, yağlı ve aşırı kilolu hayvanlarda ilk olarak kilo kaybı şeklinde ortaya çıkar. İnsülin noksanlığında karaciğerde lipid metabolizması normal sınırların dışına çıkar ve esterleşmemiş yağ asitleri trigliserid oluşumuna katılmaktan ziyade, daha çok asetil koenzim A (As CoA) oluşumuna katılırlar. Karaciğerde biriken As CoA'lar, asetoasetil- Co'ya dönüştürülür ve daha sonra asetoasetik asit meydana gelir. Sonuç olarak karaciğer, keton cisimlerini büyük miktarlarda sentezlemeye başlar (55).

**2.3.1.2. İnsülinin protein ve nükleik asit metabolizmasına etkisi:** İnsülin çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini uyarır ve protein sentezini stimüle eder (anabolik etki), başka bir deyişle; protein yıkımını inhibe eder (1, 46, 47, 49).

İnsülin normal durumda enerji gereksinimi için öncelikle karbonhidratların kullanımını sağlar, yağlardan ve proteinlerden yararlanılmasını önler. İnsülin etkisiyle karbonhidratların enerji için öncelikle kullanımı, organizmadaki proteinleri korur. Bu nedenle vücutta toplam protein miktarı insülinin protein koruyucu etkisiyle artar. Bununla birlikte insülin, doğrudan protein oluşumu (özellikle karaciğerde) ve depo edilmesine etkir. Yemeği izleyen birkaç saat içinde kan dolaşımında fazla miktarda besin maddesi bulunduğu zaman, yalnız karbonhidrat ve yağlar değil, proteinler de dokularda depo edilir. Bunun için insülin gereklidir. İnsülinin protein metabolizmasına etkisi, büyüme hormonunkine benzer ve protein oluşumunun hemen bütün aşamalarını etkinleştirir. İnsülinin etkisiyle aktif transportla valin, löysin, izolöysin, tirozin ve

fenilalanin aminoasitlerinin hücre içine taşınımı artar, ribozomlarda haberci RNA'nın çeviri işlemi hızlanır ve böylece yeni proteinler oluşur (46). İnsülinin aminoasitlerin hücrelere girişini artırıcı etkiyi, büyüme hormonu ile paylaşmaktadır. İnsülin, daha uzun sürede hücre çekirdeklerinde DNA'dan RNA ve yeni DNA oluşumunu artırarak daha fazla protein üretilmesini sağlar. İnsülin, protein yıkımını da azaltır (46, 49), böylece hücrelerden özellikle kas hücresinden aminoasitlerin salınımı azalır. Yine insülin, glikoneojenezi sağlayan enzimlerin etkinliğini azaltarak karbonhidrat olmayan maddelerden karaciğerde glikoz oluşumunu (Glikoneojenez) yavaşlatır. Glikoneojenez işlemiyle glikoz oluşumunda kullanılan maddelerin çoğu plazma aminoasitleri olduğundan, glikoneojenezin bastırılması vücudun protein depolarındaki amino asitlerin korunmasını sağlar. Organizmadaki bütün hücrelerde amino asitlerden sürekli olarak protein oluşur. Bir yandan da yine sürekli olarak bu hücrelerde proteinler yeniden amino asitlere parçalanır. Böylece tüm hücrelerde proteinler belirli bir hızla yaşam boyunca sürekli biçimde yenilenir. Özetle, insülin etkisiyle amino asitlerin kullanımı DNA ve RNA protein oluşumu artar ve protein yıkımı azalır. Protein oluşumunun artması sonucunda vücutta depo edilen protein miktarı, hücrelerin çoğalması ve büyümesi de artar (46).



Şekil 2.4. İnsülinin etkilerine genel bir bakış. (56).

**Sol panel:** Beslenme (sırasında) durumunda, alınan karbonhidrat ile plazma glikozu artar ve pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanması uyarılır. İnsülin, iskelet kasında glikoz transportunu artırır, glikoz girişini ve glikojen sentezini sağlar. İnsülin karaciğerde glikojen sentez ve de lipojenezi teşvik ederken aynı zamanda,

glukoneojenezi engeller. Adipoz dokuda insülin, lipojenezi bastırır ve lipolizi teşvik eder.

**Orta panel:** Açlık durumunda, insülin salgısı azalır. İnsülin düşüşüne (ayrıca diğer hormonların aktiviteleri tanımlanmamıştır) bağlı olarak hepatik glikojenoliz ve glukoneojenez artışı sözkonusudur. Yağ dokusunda lipoliz artarken, karaciğerde lipid üretimi azalır.

**Sağ Panel:** Tip 2 diyabet, ektopik yağ birikimi insülin sinyalinin bozar (kırmızı “x” olarak gösterilmiştir). İntramyosellular lipid birikimi (İMCL) ile birlikte insülin aracılığı ile iskelet kasına glikoz alınımı bozulur. Sonuç olarak, glikoz karaciğere aktarılır. Karaciğerde, karaciğer yağları artar, insülinin glukoneojenezi düzenleme yeteneği bozulur ve glikojen sentezi aktif hale gelir. Buna karşılık, lipojenez etkilenmez ve bununla birlikte diyet şekeri dağılımının artmasıyla birlikte, lipojenez artar ve ciddi bir karaciğer yağlanması yol açar. Adipoz dokuda bozulmuş insülin aktivitesi lipolize izin verir ve bu diğer dokularda (örneğin karaciğer) lipidlerin yeniden esterifikasyonunu destekler ve insülin direncini daha da şiddetlendirir. Pankreatik beta hücrelerinde bir düşüş ile birlikte (küçük çizgiler pankreas tarafından oluşturulduğunu gösteriyor) hiperglisemi gelişir (1, 49, 56).

## 2.2. DİYABET

Diyabet, insülinin kısmen veya tamamen eksik olmasına bağlı olarak, açlık kan glikoz değerinin yüksekliği ile seyreden, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğu ile karakterize, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1, 46, 57-59).

Temel olarak diyabet, tip 1 (insüline bağımlı diyabetes mellitus) ve tip 2 (insülin bağımsız diyabetes mellitus) olmak üzere iki grupta incelenir (1, 51, 57, 58, 60).

### 2.2.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabette pankreasın insülin salgılama kapasitesi azalır. Kanda yeterli insülin olmadığından, glikoz hücre içine giremez ve kan şekeri yükselir (48, 57, 58). Diyabetin bu tipi daha çok genç yaşlarda ve zayıf insanlarda ortaya çıkar (51, 57, 58). Otoimmünite, tip 1 diyabetin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalıkta pankreasın  $\beta$ -hücreleri ağır bir otoimmün atak nedeniyle hasarlanmıştır (46, 48, 61). Bu hastalığın oluşması için çevresel bir uyarı ve  $\beta$ -hücrelerinin yabancı olarak tanımlanmasını sağlayan genetik bir durum vardır. Langerhans adacıkları, aktive T-

lenfositleri tarafından infiltre edilirler ve bu duruma “insülitis” denir. Yıllar boyunca bu otoimmün atak,  $\beta$ -hücreleri popülasyonunu tüketir. Beta-hücrelerinin % 80-90’ı harap olunca, semptomlar birden ortaya çıkar. Pankreas, alınan glikoza yeterli yanıtı veremez ve metabolik kontrolü düzenlemek için insülin verilmesi gerekir. Hastalığın başlangıç evrelerinde semptomlarda geçici bir iyileşme olur fakat en sonunda  $\beta$ -hücreleri fonksiyonunu tamamen kaybeder (1, 51, 58, 60).

Hiperglisemi, glikozüri, ketonemi, ketonüri ve ketoasidozis, hiponatremi ve hiperkalemi, yağ asitleri konsantrasyonunda artma gibi klinik biyokimyasal bulguların şekillendiği (1, 60, 62) tip 1 diyabetin klinik belirtileri de ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, kilo kaybı, yorgunluk, bulanık görme, kramp, konstipasyon (1, 57, 58, 62, 63) olarak sayılabilir. Tanı açlık kan şekerinin 140 mg/dl (7.8 mmol/L)’nin üzerinde olmasıyla doğrulanır (1). Tedavi edilmemiş DM’ta hiperglisemi ve ketoasidoz görülür. Hiperglisemi ile birlikte kan pH’sının düşmesi ve kanda keton cisimlerinin konsantrasyonlarındaki artış, aşırı su kayıplarına neden olur. Ketoasidozis ve dehidrasyon eğer tedavi edilmezse koma ve ölüme yol açar. Bu hastalara bazal insülin sekresyonu yapamadıkları için hiperglisemi ve ketoasidoz kontrolü için derialtı insülin uygulanmalıdır (1, 51, 60).

### **2.2.2. Tip 2 Diyabet**

Tip 2 diyabet, kronik insülin direnci ve beta hücrelerinin kitlesinin ve fonksiyonlarının kaybı sonucu görülür (48, 61). Bu hastalarda  $\beta$ -hücreleri fonksiyon görmektedir ve yaşam desteği için insülin gerektirmez. Bununla birlikte bazı hastalarda hipergliseminin kontrolü için insülin gerekebilir. Bu hastalığın ortaya çıkması neredeyse tamamen genetik faktörler tarafından belirlenir. Bu hastalığın oluşmasında virüslerin ve otoimmün antikorların rolü yoktur (1). Tip 2 diyabette görülen metabolik değişiklikler tip 1 de görülenden daha hafiftir. Tip 2 diyabet; genellikle kırk yaşın üzerinde ve kilosu fazla olan kimselerde görülür. Metabolik değişiklikler iki faktörün kombinasyonu ile meydana gelmektedir, bunlar:  $\beta$ -hücresi fonksiyon bozukluğu ve insülin direncidir.

**2.2.2.1.  $\beta$ -hücresi fonksiyon bozukluğu:** Tip 2 diyabette pankreas insülin üretir, ancak beta hücrelerinin fonksiyon kaybı ve insülin sekresyonundaki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yeterli miktarda salgılanamamakta ya da dokularda yeterince etkinlik gösterememektedir (1, 48, 58, 60, 64).

**2.2.2.2. İnsülin direnci:** Dokularda insüline karşı direnç sözkonusudur. İnsülinin etkisini gösterememesi nedeniyle kan şekeri yükselir (48, 57). Dokular insüline normal yanıt veremediğinde insülin direnci meydana gelir. Bunun sonucunda hem endojen hem de eksojen insüline yanıt verme olasılığı azalır. Tip 2 diyabetteki insülin direnci sinyal iletimindeki bir bozukluktan dolayı oluşabilir. Bu durumda anormal yapılı insülin veya insülin reseptör molekülü ya da kusurlu glikoz taşıyıcıları oluşabilir (1, 60).

Kalıtsal insülin sentez noksanlığına ilaveten birçok faktör, DM şekillenmesinde etkin rol oynar. Pankreatitis (langerhans adacıklarının etkilenmesi) adrenal kortekste ve adenohipofizde hiperfonksiyon, yaşlılık ve şişmanlık bu faktörler arasında sayılabilir. Uzun süreli kortikosteroid, adrenokortikotropik hormon (ACTH) uygulamaları veya bezlerdeki hiperaktiviteye bağlı plazma konsantrasyonlarının artması neticesinde şekillenen hiperglisemi (glikoneojenezde artış), langerhans adacıklarının beta hücrelerinde hiperaktiviteye bağlı dejenerasyona yol açabilir ve DM şekillenir (62). Bu hastaların %80'den fazlası obezdir ve insülin direnci obezite etkilerinin bir parçasıdır (1, 60). Obezite, pankreatik adacıklar, iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda intrasellüler yağ içeriğinin artmasıyla karakterize enerji metabolizmasında bozulmaya eşlik eden ve insülin direncinin artmasına yol açan önemli bir patojenik faktördür (48). Obez tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci kilo kaybı ile belirgin bir şekilde düzelmektedir (1, 60). Ailede geçmişte diyabetin görülmesi, düzenli egzersiz yapılmaması, geçmişte hamilelik sırasında meydana gelen bir diyabet şekli olan gestasyonel (gebeliğe bağlı şeker) diyabetin görülmüş olması, dört kilonun üzerinde bir çocuk dünyaya getirilmesi, etnik köken (Afrikalı-amerikalılar, latinler, yerli amerikanlar, asya ve pasifik adalarından gelenler) tip 2 diyabet için risk faktörleridir (57, 58).

**Tablo 2.2.** Tip 1 ve tip 2 diyabetin karşılaştırılması (1).

	<b>İnsüline bağımlı diabetes mellitus</b>	<b>İnsülden bağımsız diabetes mellitus</b>
<b>Eşanlamlısı</b>	Tip1, genç tip diyabet	Tip 2, erişkin tip diyabet
<b>Başlama yaşı</b>	Genellikle çocukluk veya pubertede	Sıklıkla 35 yaşından sonra
<b>Hastalığın başlangıcındaki beslenme durumu</b>	Sıklıkla iyi beslenmiş	Obezite genellikle bulunur.
<b>Görülme sıklığı</b>	Diyabetin %10-20 sini oluşturur.	Diyabetin % 80-90'ını oluşturur.
<b>Genetik yatkınlık</b>	İlimli, vasat	Çok güçlü
<b>Kusur veya eksiklik</b>	$\beta$ -hücreleri yıkılmıştır insülin üretimi yoktur.	$\beta$ -hücreleri uygun nicelikte insülin üretmez, insülin direnci
<b>Ketozis</b>	Sık görülür.	Nadirdir.
<b>Plazma ünsilini</b>	Düşük veya yoktur.	Normal veya yüksek
<b>Akut komplikasyonları</b>	Ketoasidoz	Hiperozmolar koma
<b>Oral hipoglisemik ilaçlar</b>	Yanıt vermez.	Yanıt verir.
<b>İnsülin tedavisi</b>	Her zaman zorunludur.	Genellikle gerekmez.

### 2.2.3. Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Deneysel diyabet, insülin salınımını bloke eden maddelerin etkisi ile oluşturulabilir. Bu maddelere D-mannoheptuloz, 2-doksiglikoz, alloksan ve streptozotosin (STZ) örnek olarak gösterilebilir. Kısa süreler için insülin salınımını bloke ederek geçici diyabet

oluşturanlar, D-mannoheptuloz ve 2-doksiglikozdur (62). Kimyasal olarak deneysel diyabet oluşturulmasında alloksan ve STZ kullanılır. Alloksan moleküler yapı olarak glikoza benzerlik gösterir, STZ de yapısında glikoz molekülü bulundurur (66) ve her ikisi de daha uzun süreli diyabet şekillenmesinde rol oynayarak, pankreasın  $\beta$ - hücrelerinde dejenerasyon ve atrofiye neden olurlar ve insülin salınımını bozarlar (62, 66, 67).

Ratlarda deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan STZ dozları; intraperitoneal (i.p.), subkutan (s.c.) veya intravenöz (i.v.) olarak tek doz 35-80 mg/kg ya da intramuskuler (i.m.) olarak tek doz 40 mg/kg olarak bildirilmesine karşın (67), bir başka literatürde 50-100 mg/kg dozunda i.v. veya i.p. olarak da uygulanabileceği belirtilmektedir. Streptozotosin, yapısında bir glikoz molekülü bulundurduğu için plazma membranındaki glikoreseptörlere bağlanır ve glikozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. Bu maddenin temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır (66). Streptozotosinin hücre içerisinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur (66, 67) ve hücre içindeki NAD<sup>+</sup> depolarını boşaltarak ATP içeriğini azaltması sonucu hücresel enerji depolarının tüketimine bağlı beta hücresinde nekroza yol açar (67).

#### **2.2.4. Diyabetin Komplikasyonları**

**2.2.4.1. İnsülin direnci ve metabolizma:** Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir, hiperglisemi daha sonra belirir. İnsülin etkisizliğine bağlı olarak kasta glikoz yıkımı azalır ve bu da hiperglisemiye yol açar (68). Bu durumu insülin etkisizliği takip eder ve karaciğerden glikoz çıkışı artar, dolayısıyla karaciğer ve kas hücreleri ile yağ hücrelerine glikoz transportu azalır. Böylece hiperglisemi belirgin saptanır hale gelir (48, 62, 64, 65, 68).

Hiperglisemi ile birlikte yağların yıkılımlında da bir artış söz konusudur. Hiperglisemiye rağmen intrasellüler glikoz noksanlığından dolayı glikoneojenetik mekanizma hızlanır. Buna ilaveten enerji açığının kapatılabilmesi için adipositlerde lipoliz oranları ve takiben de plazma yağ asitlerinin konsantrasyonları yükselir (47, 48, 62, 64, 65, 68, 69). İnsülin direncine bağlı olarak bir yandan plazma LPL aktivitesi azalır, plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yıkımı hızlanır (68).

Yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu neticesinde de artan As CoA'ların bir kısmı ketojeneze yönelir. Takiben ketonemi ve ketonuri ortaya çıkar. Aşırı keton cisimleri organizmada asidozis ve elektrolit kaybına neden olur. Plazmada asidozisin kompenzasyonu amacı ile hücrelere alınan hidrojen ( $H^+$ ) iyonlarına karşın intrasellüler katyon olan potasyum ( $K^+$ ) dolaşıma verilir ve neticede hiperkalemi şekillenir. Kontrol altına alınmadığı sürece elektrolit kaybına bağlı hiponatremi, renal yetersizlik, hiperventilasyon ve serebral bozukluklar da kendini gösterir (47, 62, 70, 71). Hiperglisemiyi takiben plazma glikoz konsantrasyonunun böbrek glikoz eşiğini aşması ile glikozüri şekillenir. Glikozun osmotik regülasyonu neticesinde glikozüriye poliüri eşlik eder. Poliürilerde idrar dansitesinde düşme görülmesine karşın, DM'ta şekillenen poliüride glikoz moleküllerine bağlı olarak idrar dansitesinin azalmadığı hatta kimi zaman yüksek olduğu tespit edilir. Poliüri neticesinde de polidipsi şekillenir (62).

Kan şekeri düzeylerinin uygun tedavi ile kontrol altına alınmadığı durumlarda, zamanla organ hasarları başlar. Diyabetin yaşam süresinde kısaltmaya ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan komplikasyonların akut, yani ani çıkan (şeker yüksekliği komaları) ve kronik, yani uzun dönem hasarları (göz, böbrek, sinir, kalp-damar hastalıkları) olarak ikiye ayrılmaktadır. Çok yüksek düzeyli şeker komaları ise daha yaşlı sıvı ihtiyacını yeterince karşılayamayan hastalarda vücudun susuz kalması sonucu kan şekerinin aşırı yükselmesi ve buna bağlı bilinç değişikliklerine yol açan bir durumdur. Diyabetin komayla seyreden bu akut komplikasyonlarını genellikle açığa çıkaran altta yatan bir enfeksiyon, ameliyat, stres, kalp krizi ya da tedavinin yetersizliği olabilir (70).

Diyabetin kronik komplikasyonları ise gözün damar tabakası olan retinanın bozuklukları (retinopati), böbreklerdeki kılcal damar bozukluğuna bağlı bozukluklar (nefropati), sinirlerde görülen bozukluklar (nöropati) ve kalp, beyin ve ayak damarlarının sertleşmesi yani aterosklerozdur (1, 58, 60, 70-72). Kronik komplikasyonların engellenmesinde kan şekeri kontrolü yanında, yüksek tansiyonun kontrolü, kolesterolün düşürülmesi, sigaranın bırakılması, kilo almanın önüne geçilmesi önemlidir (70).

**2.2.4.2. İnsülin direnci ve oksidatif stres:** Oksidatif stres hiperglisemiden kaynaklanan hücresel hasarda etkili olup, yüksek glikoz düzeyinin serbest radikal oluşumunu stimüle edebileceği, reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin oluşum hızı ile

antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengesizliğin, diyabetin komplikasyonlarına neden olabileceği, dolayısıyla diyabet komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rolünün olabileceği ileri sürülmektedir (10, 71, 72). Altan ve ark. (12) diyabet ve komplikasyonlarının ROS ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini artırdığını ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiğini vurgulamışlardır. Moussa (73) oksidatif stresin insüline bağımsız DM'lu hastalarda insüline bağımlı DM'lu hastalara göre daha düşük olduğu bildirmişlerdir. İnsülin rezistansına bağlı olarak gelişen metabolik değişikliklerden kaynaklanan oksidatif stresin metabolik sendromun oluşmasına katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (74).

Paraoksonaz 1 (PON1) enzimi, esteraz ve laktonaz aktivitesi gösteren, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'nin oksidasyondan korunmasında ve hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan olarak etkili olan, antienflamatuvar süreçte önemli rol oynayan bir enzimdir (74-79). Diyabette görülen hiperglisemi, hipoinsülinemi, yüksek serbest yağ asitleri ve dislipideminin serbest radikallerin artmasına neden olabileceği ve muhtemelen artmış olan oksidatif strese, düşük serum PON1 aktivitesinin de eşlik edebileceği ileri sürülmüştür (74, 79). Farklı dozlarda STZ kullanılarak deneysel diyabet oluşturulan farklı ırk ratlarda diyabetli gruplarda PON1 düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı (80-84) ve bu azalmanın da PON1 enziminin özel aktivitesiyle ilgili olarak veya HDL ile olan etkileşiminin bozulmasından (82, 84) ya da bu enzimin konsantrasyonunun düşmesine neden olan döngüdeki bir inhibitör veya glikasyondan dolayı artan oksidan maddelerden kaynaklanabileceği (83) ifade edilmiştir. Bununla beraber bu enzim aktivitesindeki azalmanın diyabetiklerde koroner aterosklerozisin şiddetinin belirlenmesinde önemli bir indikatör olabileceği (81) de ileri sürülmüştür.

### **2.2.5. Diyabetin Tanısı**

Diyabetin yeni tanı kriterleri, tablo 2.3'te görülmektedir.

**Tablo 2.3.** Diyabetin tanı kriterleri (85-87).

<b>Açlık Plazma Glikozu (APG)</b> <sup>1,2</sup>	<b>≥ 126 mg/dl</b>
Rastlantısal Plazma Glikozu <sup>3</sup> + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
<b>Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glikozu</b> <sup>4,5</sup>	<b>≥ 200 mg/dl</b>
HbA1C <sup>6,7</sup>	≥ %6,5

(<sup>1</sup>) Kan glikozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır. (<sup>2</sup>) Açlık plazma glikozu için en az 8 saat açlık gereklidir. (<sup>3</sup>) Rastlantısal plazma glikozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir. (<sup>4</sup>) OGTT, 75 g oral glikoz alımı ile yapılmalıdır. (<sup>5</sup>) Plazma glikoz ölçümüne göre tam kan glikoz ölçümü %11 (112 mg/dl), kapiller glikoz ölçümü %7 (118 mg/dl), serum glikoz değeri %5 (120 mg/dl) civarında daha düşük bulunur. (<sup>6</sup>) HbA1C, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1C ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez. (<sup>7</sup>) HbA1C testi anemi, hemoglobinopati ve gebelik varlığında tanı testi olarak kullanılamaz. (85-87). Tablo 2.4.'te diyabetin tanı ve takibinde kullanılan diğer biyokimyasal belirteçler belirtilmiştir.

**Tablo 2.4.** Diyabetin tanı ve takibinde kullanılan diğer biyokimyasal belirteçler (61).

Keton cisimleri	Hastalarda diyabetik ketoasidozun tanısı ve seyrinin izlenmesi için tayin edilir.
Fruktozamin	Plazmada glikozillenmiş proteinleri gösterir.
Mikroalbuminüri	Üriner albumin sekresyonu Tip 2 diyabette ilk olarak tanıda daha sonra her yıl bakılmalıdır.
İleri glikasyon ürünlerinin etkileri (Glikasyon; hücredeki glikoz kökenli dikarbonil prekürsörlerler hücre içi ve dışı proteinlerin nonenzimatik reaksiyonu (Maillard reaksiyonu) sonucu gelişen bir olaydır. Proteinlerin glikasyonu ve ileri glikasyon ürünleri moleküler yapıyı, enzim aktivitesini, reseptör fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli role sahiptir.)	Lipid peroksidasyonunda artışın görülmesi, sitokinlerin sentez ve salınımının artması, proteinlerde erken yaşlanma ve elastik özelliklerin kaybolmasına yol açan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, trombositlerin yaşam süresinin kısalması, fibrin ve fibrinojenin plazmine duyarlılıklarının azalması.
Antikorlar	Tip 1 diyabetin erken tip 2 diyabetten ayrımı gibi durumlarda yararlanılır.
Adipositokinler ve inflamatuvar mediyatörler	Rezistin, adiponektin, leptin, TNF-alfa ve IL-6 insülin direncini artırıcı etkilere sahiptirler.

### 2.2.6. Diyabetin Tedavisi

Tedavide amaç; yükselen kan glikoz düzeyinin normale düşürülmesi ya da normale yakın bir düzeyde kalmasının sağlanması, yani gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması (46, 63), akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetlide yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Tedavinin ana unsurları eğitim, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve medikal tedavidir (63).

Diyabete karşı korunmada kullanılan doğal bitki ve bitki ekstraktları kadar (5, 11, 88), vitaminler (89-92) ve mineraller (31, 82, 93-99) de dengeleyici bir faktör olarak esansiyel bir rol oynamaktadır. Özellikle diyabet durumlarında makrobesinler olan karbonhidrat, yağ, protein ve suyun yanında mikrobesinler olan vitamin ve minerallere de ihtiyaç duyulmaktadır (59).

## 2.3. BOR

### 2.3.1. Bor'un Tarihçesi

Bor bileşikleri binlerce yıldır bilinmesine rağmen elementer B, 1808 yılında Sir Humphry ve Gay Lussac tarafından keşfedilmiştir (100). Tarihte ilk olarak 4000 yıl önce Babilliler uzak doğudan boraks (BX) ithal etmiş ve bunu altın işletmeciliğinde, özellikle ziynet eşyalarını oksitlenmeye karşı korumak amacıyla kullanmışlardır (100, 101). Mısırlıların da B'u, mumyalamada, tıpta ve metalurji uygulamalarında kullandıkları bilinmektedir. Eski yunanlılar ve romalıları ise boratları cam yapımında ve arena temizliği için temizlik maddesi olarak kullanmıştır (100, 102). Persler ve Araplar da Bx'ı 2000 yıl önce kullanmışlardır. Boraks sözcüğü Arapça kökenlidir. Doğal boraks sözcüğü ise, Sanskrit dilinde BX'm karşılığı olan "tincana"dan gelmektedir (101). İlaç olarak, ilk arap doktorlar tarafından milattan sonra 875 yılında kullanılmıştır (100, 102). Genel olarak, B içeren doğal minerallere boratlar denilmekte ve boratlar insanoğlu tarafından binlerce yıldır kullanılmaktadır (100). Bor madeni 13.yy.da Marco Polo tarafından Tibet'ten Avrupa'ya getirilmiştir (102). Boratlar 13.yy'dan bu yana bilinmesine rağmen, son zamanlara kadar çok az miktarda kullanılmıştır. İtalya'nın Scany bölgesindeki sıcak su kaynaklarında doğal olarak BA "sasolit" minerali, 1772

yılında keşfedilmiştir (100, 102). Şili ve Arjantin'deki boratlar, 1836 yılında bulunmuş ve bu yataklar 19. yy.'ın sonlarına kadar dünyada B elde edilen en büyük kaynaklar haline gelmiştir. Amerika'nın Kaliforniya ve Nevada eyaletlerindeki B yatakları da 1864 yılında keşfedilmiştir (100).

Dünyada bilinen B kaynaklarının büyük çoğunluğunu tinkal cevherleri oluşturmaktadır. Büyük rezervleri olan diğer B cevherleri ise kolemanit ve üleksittir (101). Bor mineralleri ve bunlara ait önemli özellikler tablo 2.5'te verilmektedir.

**Tablo 2.5.** Ticari önem taşıyan bor mineralleri (B<sub>2</sub>O=bor suboksit)

MİNERAL	KİMYASAL FORMÜL	B <sub>2</sub> O-%	BULUNDUĞU YERLER	KAYNAKLAR
Sasolit	B(OH)	56,4	İtalyadaki volkanik sular	101, 103
Tinkal	Na <sub>2</sub> O.2B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .10H <sub>2</sub> O	36,5-36,6	Türkiye, ABD, G.Amerika	101, 103, 104
Kernit(razorit)	Na <sub>2</sub> O.2 B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .4H <sub>2</sub> O	50,9-51	ABD, G.Amerika	103, 104
Kolemanit	2CaO .3B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .5 H <sub>2</sub> O	50,8-50,9	Türkiye, ABD, G.Amerika	101, 103
Üleksit	Na <sub>2</sub> O.2Ca O. 5B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .16H <sub>2</sub> O	43,0	Türkiye, ABD, G.Amerika	101, 103, 104
Probertit	Na <sub>2</sub> O .2CaO .5B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .10H <sub>2</sub> O	49,6	Türkiye, ABD	103, 104
İnyoit	2CaO .3B <sub>2</sub> O .13H <sub>2</sub> O	37,6	Türkiye, ABD	103
Hidroborasit	CaO .MgO .3B <sub>2</sub> O .6H <sub>2</sub> O	50,5	BDT (Rusya)	101, 103, 104
Borasit	Mg <sub>3</sub> B <sub>7</sub> O <sub>13</sub> Cl	62,2	Potas yataklarında yan ürün	101, 103, 104
Szaibelyite	MgBO <sub>2</sub> (OH)	41,4	BDT	103, 104

			(Kazakistan), Çin	
<b>Datolit</b>	$\text{Ca}_7\text{B}_4\text{Si}_7\text{O}_{12}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	26,7	BDT (Kazakistan, Rusya)	103
<b>Tinkaklonit</b>	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	47,8		101
<b>Agarit</b>	$12\text{Mg}_2\text{O}\cdot \text{B}_2\text{O}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$	41,4		101
<b>Unyonit</b>	$2\text{CaO}\cdot 3\text{B}_2\text{O}_3\cdot 13\text{H}_2\text{O}$	37,6		101

Türkiye sahip olduğu B yatakları ve cevherlerinin kalitesi ile dünyanın önde gelen ülkelerindedir ve dünya B cevheri rezervlerinin yaklaşık %72'sine sahiptir, Ülkemizi sırasıyla Kazakistan, ABD, Çin, Şili, Rusya, Peru ve Arjantin izlemektedir (100). Bor rezervlerinin ülkelere göre dağılımı tablo 2.6'da verilmiştir.

**Tablo 2.6.** Bor Rezervlerinin ülkelere göre dağılımı (100).

<b>Ulke</b>	<b>Toplam Rezerv (Bin ton B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)</b>	<b>Toplam Rezerv</b>
Türkiye	885.000	71.3
A.B.D.	80.000	6.5
Rusya	35.000	2.8
Çin	47.000	3.8
Arjantin	9.000	0.7
Bolivya	19.000	1.5
Şili	41.000	3.3
Peru	22.000	1.8
Kazakistan	102.000	8.2
İran	1.000	0.1
<b>Toplam</b>	<b>1.241.000</b>	<b>100</b>

Üretilen B minerallerinin %10'a yakın bir bölümü doğrudan mineral olarak tüketilirken, geriye kalan kısmı B ürünleri elde etmek için kullanılmaktadır (105).

Anadolu'da B minerallerinin bulunması ve kullanılması çok eski çağlara kadar gitmektedir. İznik çinilerinin özel renkli glazürlerinde B bileşiklerinin bulunması bunun bir kanıtıdır. Balıkesir-Susurluk-Aziziye bölgesinde 1865 yılında Fransız "Compagnie Industrielle des mazures" firması ve daha sonra Sultançayır bölgesinde İngiliz "The Borax Company" tarafından B minerallerinin üretimi yapılmış, 1961 yılına kadar çalışmalar sürdürülmüştür. Özel maden şirketlerinin çalışmaları 1950'lerde MTA ve Etibank'ın kurulmasına müteakiben, 1956'da bu iki kurum arasındaki işbirliği ile işletmeye alınan kolemanit yataklarındaki üretim faaliyetleri sonucunda Türkiye'nin B ihracatında önemi artmıştır. "Sputnik" uzay aracında 1957'de B yakıtı kullanıldığı varsayımından hareketle, NATO tarafından B mineralleri stratejik mineral madde kapsamına alınmış ancak, 1963'te NATO B ihracatını serbest bıraktığında stratejik önemi ortadan kalkmıştır. Kırka ve Bandırma'da 1966'dan itibaren B türevleri üretilmeye başlanmış, 1977'de tüm stratejik B minerallerinin işletilmesi Etibank'a devredilmiştir (104). Günümüzde hemen hemen hepsi Eti Holding tarafından ham cevher ve konsantreleri (kolemanit, üleksit, tinkal) ile rafine B ürünleri/türevleri (boraks dekahidrat, boraks pentahidrat, borik asit, sodyum perborat) üretilmektedir (101, 104; Şekil 2.5).



Koleminat

Üleksit

Boraks (Tinkal)

**Şekil 2.5.** Bazı B bileşikleri (106).

Ülkemizde 1950'lerle girilen yeni dönemde sadece Bigadiç yöresinde değil Kestelek, Emet, Hisarcık ve Kırka bölgelerinde (100, 101, 107) B yataklarının keşfedilip üretime açılmaları bor ve çevre ile ilgili karşılaşılan bazı söylentiler ve biraz da yabancı ülkelerin sorunu gündeme getirmeleri sonucu B ve bileşikleri ile temasın insan sağlığına etkilerinin araştırılması 1990'ların ortasından itibaren olmuştur (107). Tablo 2.7'de Türkiye'deki B rezervlerinin maden sahalarına göre dağılımı yer almaktadır.

**Tablo 2.7.** Türkiye B rezervlerinin maden sahalarına göre dağılımı (100).

Maden sahası	Tabii Borat	Toplam rezerv (Bin ton)	%B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Bigadiç, Balıkesir	Kolemanit, Üleksit	623.459	29-31
Emet, Kütahya	Kolemanit	1.682.562	28-30
Kestelek, Bursa	Kolemanit	6.995	29
Kırka, Eskişehir	Tinkal	750.620	26

### 2.3.2. Bor'un Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bor elementi periyodik cetvelde IIIA grubunda yer alan ve oksidasyon durumu +3 olan nonmetal bir elementtir. Atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81'dir. Bor'un ve bazı B bileşiklerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri tablo 2.8.'de gösterilmektedir (108, 109).

Bileşik halinde bulunan B, oda sıcaklığında sarı ve kahverengi amorf tozları veya katı siyah kristaller halindedir. Bor'un amorf ve kristal formlarının molekül ağırlığı sırasıyla 2.37 ve 2.34'dür. Bor, <sup>10</sup>B (% 19.78), <sup>11</sup>B (%80.22) izotoplarının karışımı şeklinde bulunur. Güçlü oksitleyici ajanlarla etkileşimde olduğu durumlar hariç B, bir dereceye kadar kimyasal olarak aktif olmayan bir metaldir (108).

Çeşitli metal veya ametal elementlerle yaptığı bileşiklerin gösterdiği farklı özellikler endüstride birçok B bileşiğinin kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bor, bileşiklerinde metal dışı bileşikler gibi davranır. Ancak, farklı olarak saf B, karbon gibi elektrik

iletkenidir. Kristalize B, görünüm ve optik özellikleri açısından elmasa benzer ve neredeyse elmas kadar serttir (102).

Zayıf bir asit olan BA'nın pKa değeri 9,2'dir. Borat tuzları gibi BA, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde çözünmez asit ( $H_3BO_3$ ) olarak bulunur. Bu nedenle bu bileşiklerle ilgili toksisite B'a eşdeğerliğine göre benzer olması beklenir. Boroksit de benzer etkilere sahiptir, çünkü bu bileşik susuzdur ve BA formuna göre vücutta su ile ekzotermik olarak reaksiyona girer. Borik asit organizmada karbonhidrat ve proteinlerle kompleks oluşturabilir (109). Bor, cis-hidroksil grubu taşıyan organik bileşikler, şekerler, polisakkaritler, adenozin 5 fosfat, pridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit, piridin nükleotidleri, fosfoinoziditler, glikoproteinler ve glikolipidler ile reaksiyona girerler (110, 111).

### **2.3.3. Bor'un Kullanım Alanları**

Hidrolitik olarak kararsız tuzlar olan sodyum perboratlar, ticari olarak kullanılan B bileşiklerindedir ve içerdikleri bor-oksijen-bor bağları su ile reaksiyona girerek dayanıklı sodyum metaborat ve hidrojen peroksiti oluştururlar. Bu hidroliz reaksiyonu ile perboratlar beyazlatıcı olarak kullanılabilir (108, 112). Borik asit ve B'un sodyum (Na) tuzları (öncelikle BX, veya disodyum tetra borat dekahidrat) cam üretimi, fiberglas izolasyonu, porselen emaye, seramik cilası, ve metal alaşımları içeren çeşitli endüstriyel alanda, selüloz yalıtımında yangın geciktirici, çamaşır temizliğinde katkı maddesi, gübre, herbisit (yüksek konsantrasyonlarda B, bazı bitki türleri için toksiktir) ve insektisit olarak, nükleer sanayisinde, elektrik-elektronik ve bilgisayar sanayisinde, askeri zırhlı araçlar, iletişim araçlarında, inşaat-çimento sektöründe, otomobil sanayisinde, tekstil sektöründe, tıp alanında (osteoporoz tedavilerinde, alerjik hastalılarda, psikiyatride, kemik gelişiminde ve artritte, menopoz tedavisinde, beyin kanserlerinin tedavisinde) de kullanılmaktadır (100, 101, 113, 114). Elemental B, sınırlı endüstriyel kullanıma sahiptir (109).

**Tablo 2.8.** Borun fiziksel ve kimyasal özellikleri ve seçilen B bileşikleri (109).

	<b>Bor</b>	<b>Borik asit</b>	<b>Boraks</b>	<b>Boraks pentahidrat</b>	<b>Susuz boraks</b>	<b>Bor Oksit</b>
<b>CAS Sicil Numarası</b>	7440-42-8	10043-35-3	1303-96-4	12179-04-3	1330-43-4	1303-86-2
<b>Moleküler Formülü</b>	B	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·10H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>Molekül ağırlık</b>	10.81	61.83	381.43	291.35	201.27	69.62
<b>Bor içeriği (%)</b>	100	17.48	11.34	14.85	21.49	31.06
<b>Fiziksel formu</b>	Siyah kristal veya sarı- kahverengi amorf toz	beyaz veya renksiz kristalli granül ya da toz	beyaz veya renksiz kristalli granül ya da toz	beyaz veya renksiz kristalli granül ya da toz	beyaz veya renksiz camsı granüller	beyaz veya renksiz camsı granüller
<b>Spesifik Yer Çekimi (@ 20°C)</b>	2.34	1.51	1.73	1.81	2.37	2.46
<b>Kapalı alanda erime noktası (°C)</b>	2300	171	>62	<200	Bilgi yok	Bilgi yok
<b>Susuz (kristal) formu erime noktası (°C)</b>	2300	450	742	742	742	450
<b>Suda çözünürlük (% w/w)</b>	çözünmez	4.72 @ 20°C 27.53 @ 100°C	4.71 @ 20°C 65.63 @ 100°C	3.6 @ 20°C 50.15 @ 100°C	2.48 @ 20°C 34.5 @ 100°C	hızlı bir şekilde, borik asit ile nemlendirir
<b>Buhar Basıncı (mm Hg)</b>	1.56 x 10 <sup>-5</sup> atm @ 2140°C	-	-	-	-	-

### 2.3.4. Bor'un Doğada Bulunuşu ve Kaynakları

Doğada doğal olarak B düşük konsantrasyonda, ancak yaygın (113) olarak borat formu şeklinde bulunan B elementi, yer kabuğunda, atmosferde, denizde, toprakta, kömürde, yer altı ve üstü sularında ve sedimentlerde yüksek oranda bulunmaktadır (114). Yeryüzünde geniş bir alana yayılmış halde bulunan B elementi doğada değişime uğramaz ve parçalanmaz, ancak çevre koşullarına bağlı olarak (nem düzeyi, pH vb) spesifik formlarına dönüşebilmektedir. Bor, her ne kadar bazı topraklarda 100 ppm gibi yüksek konsantrasyonlarda bulunursa da, kaya ve topraklardaki B konsantrasyonu 10 ppm'den azdır. Yer kabuğundaki genel ortalama B konsantrasyonu 10 ppm gibi tahmin edilmesine karşın, bazı topraklarda 5-100 ppm arasında olduğu bildirilmektedir. Deniz suyunda B konsantrasyonlarının 0.5-9.6 ppm arasında değiştiği bildirilmekle beraber ortalama oranın 4.6 ppm olduğu rapor edilmiştir. Tatlı sudaki B konsantrasyonları <0.01-1.5 ppm arasındadır. Doğada serbest olarak yani elemental olarak bulunmayan B elementi daima kimyasal olarak oksijene bağlı halde bulunmaktadır ki, oksijene bağlı halde bulunan bu bileşiğe borat adı verilmektedir. Bor bileşiklerinde en basit yapıdaki bileşikler bor oksit, BA ve borat formunda bulunurlar (108, 114). Doğada yaklaşık olarak 230 çeşit B minerali bulunmakta olup, bu mineraller arasında en önemlileri yapılarında Na, Ca, Na-Ca bulunduranlardır. Sodyum kökenli B minerallerine BX (Tinkal), Ca kökenli B minerallerine kolemanit, Na-Ca kökenli B minerallerine ise üleksit adı verilmektedir (114).

Meyve ve sebzelerden alınan B, insanlar için önemli bir kaynaktır (107, 108, 114). İnsanlar günde en az 1 mg B/gün almaları gerekmektedir. İnsanlar B ihtiyaçlarını, B açısından en zengin gıdalar olan yeşil yapraklı sebze ve meyveler, fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler, baklagiller, avokado ve mantarları yiyerek karşılamaktadırlar (114). Et, balık, süt ürünleri ve çoğu tahıllar B yönünden fakir kaynaklardır (108, 115).

Mesleki olarak veya tüketici ürünlerinde (kozmetik, ilaç, insektisit) borat tozuna / boratlara maruz kalınması bir diğer potansiyel B kaynaklarıdır (107, 109). Denizler, yanardağlar ve kaplıcalar başta olmak üzere kayalardan, topraklardan, yer altı ve üstü sularından, ticari kullanımından ve atıklardan çevresel komponentlere ulaşan B' a insanlar; hava ve sudaki B mineralleri ile temas ederek B yatakları bakımından zengin havzalardaki yer altı ve yerüstü sularını kullanarak, maden ocaklarında ve fabrikalarda

çalışarak B içeren kimyasal maddeleri ve ürünleri kullanarak bu elemente maruz kalmaktadırlar (107, 114).

### 2.3.5. Bor İhtiyacı

İnsanlarda B'un günlük alımı için yeterli olabilecek düzeyle ilgili kesin bir bilgi bulunamamıştır, ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda insanlar için ihtiyaç duyulabilecek düzeyin 0.5-1.0 mg arasında değişebileceği (110, 115, 116) düşünülmektedir. Diğer yandan diyet ile alınan günlük B miktarı, ülke ve cinsiyet bazında farklılıklar göstermesine karşın, ortalama olarak miktar 1,5-3,0 mg B /gün olarak belirten literatürler de vardır (22, 117). Bor alımı insan metabolizmasına ve yaşa göre de değişiklik göstermektedir. Örneğin 0-6 aylık bebeklerin B alımı  $0,75 \pm 0,14$  mg/gün, 51-70 yaş arasındaki erkekler için  $1,34 \pm 0,02$  mg/gün, emziren anneler için ise bu değer  $1,39 \pm 0,16$  mg/gündür (118). The Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (ABD)'da 18 yaş üstü insanlarda B için tolere edilebilecek düzeyin 20 mg/gün olduğu bildirilmiştir. Hayvanlarda ise bazal rasyonların B içeriğinin 0.16-0.45 mg/kg (yem) arasında değiştiği rapor edilmiştir (119).

### 2.3.6. Bor'un Emilimi

İnsanlarda ve hayvanlarda B'un %90'dan fazlası 3 saat içerisinde gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve pasif difüzyon yolu ile vücut sıvıları boyunca hızlı bir şekilde dağılım gösterir (108, 109). Borik asidin insan ve hayvanlarda yarılanma ömrü 24 saat veya daha da az olduğu ileri sürülmüştür. Sodyum borat ve BA formunda alınan B, ayrıca solunum sisteminden de emilir (108, 109, 115, 117, 120). Laboratuvar hayvanlarında B'un deri (hasar görmemiş) yoluyla emiliminin olmadığı ya da çok zayıf olduğu (108, 109) rapor edilmiştir.

### 2.3.7. Bor'un Dağılımı

Organizmada BA ve borat bileşikleri, ayrışmamış formda BA olarak bulunurlar ve vücutta yumuşak dokularda dağılım gösterirler, ancak en fazla B birikimi kemiklerde (109, 115, 120-122). İnorganik boratlar mukozal membrandan emildikten sonra BA'e dönüşürler (111). Rat ve insanlarda BA verilmesini takiben, kan/yumuşak dokudaki B konsantrasyonlarının oranı yaklaşık 1,0'dir, buna karşın kemikteki B konsantrasyonları kandakine göre yaklaşık 4 katı kadardır (122). İnsan ve hayvan doku ve organlarında B, 0.05-0.6 µg/g (yaş ağırlık) (115) ve 0.5-1.5 (kuru ağırlık) (121) arasında değişen

konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Kas, kalp, akciğer ve bağırsak dokuları daha az miktarda B içermektedir (107). Beyin, kan, karaciğer, lenf bezleri, adrenal bez ve böbrek dokularında ise daha yüksek konsantrasyonlarda B bulunur (108, 123).

### **2.3.8. Bor'un Metabolizması**

Vücutta inorganik borat bileşikleri, BA formundadır. İdrarda tanımlanabilen sadece B bileşiği BA'tir ve vücutta BA'in ayrışmış formu bulunmaz, çünkü bor-oksijen bağlarının yıkımlanması için yüksek derecede enerjiye gereksinim vardır (109, 122). Organizmaya alınan inorganik boratlar emilim öncesinde mukozal yüzeylerin üst tabakasında fizyolojik pH sınırlarında BA'e dönüşürler ve BA olarak idrarla atılırlar (122).

Borik asidin çeşitli biyomoleküllerle kompleks oluşturabileceği ve hidroksil, amino ve tiyopl gruplarına karşı ilgisinin olduğu bildirilmiştir. Kompleks oluşumu konsantrasyona bağlıdır ve reverzibldir (109). Bor iz elementinin insan ve hayvan dokularında biyokimyasal mekanizması çok az bilinmektedir, ancak muhtemelen cis-hidroksil grupları içeren biyosubstanslarla (şekerler ve polisakkaritler, adenozin-5-fosfat, piridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit ve piridin nükleotidleri) reaksiyona girerek (108, 110, 111, 122) hücre zarı fonksiyonları ve stabilitesinde, hormon reseptörleri ve transmembran sinyallerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (110).

### **2.3.9. Bor'un Atılımı**

İnsan ve hayvanlarda B bileşiklerinin eliminasyonları birbirine benzerdir (116). Bu elementin glomerular filtrasyonunun, farelerde insanlara göre 3-4 kat daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Borik asidin kemiklerden eliminasyonu oldukça yavaştır (122). Sodyum borat ve BA formunda alınan B'un %90'dan fazlası idrar, yaklaşık % 2 kadarı dışkı, daha az miktar da safra, ter ve solunum yolu ile atılır (108, 109, 115, 117,120, 121).

### **2.3.10. Bor'un Biyolojik Etkileri**

#### **2.3.10.1. Bor'un mineral ve kemik metabolizmasına etkileri**

Bor'un Ca, P, magnezyum (Mg), molibden (Mo), alüminyum (Al), demir (Fe), K gibi çeşitli minerallerin metabolizmasında düzenleyici bir role sahip olabileceği, özellikle kemik özelliklerinin gelişmesinde etkili olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş (14, 18, 21, 110, 124-129), özellikle besinsel faktör (15, 16, 19, 125, 130-134), aktivite

(18) veya doğum-doğum sonrası gibi (20) fiziksel stres faktörlerine maruz kalanlarda bu elementin özellikle kemik metabolizması ile ilişkili mineral metabolizmasına etkisinin daha belirgin olduğu ifade edilmiştir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasına karşın, B'un östrojen ve diğer steroid hormonların metabolizmasını etkileyerek, kemik mineralizasyonu ile ilişkili minerallerin metabolizmasını değiştirebileceği (15, 22, 25, 45, 127, 130-136), hatta osteoporozun önlenmesinde B'un önemli olabileceği, Ca ve Mg'un üriner atılımını düşürerek ve 17- $\beta$  östradiol ve testosteron hormonlarının serumdaki konsantrasyonlarını artırarak kemik demineralizasyonunu ve Ca kaybını önleyebileceği ileri sürülmüştür (22-25).

Bazı çalışmalarda B uygulamasının dolaşımdaki Ca, P ve Mg metabolizmasını etkilemediği bildirilmiştir (126, 137-141). Bununla birlikte Ca, P ve Mg'un dolaşımdaki düzeylerinin B ilavesiyle arttığını bildiren çalışmaların (14, 131, 134, 136) aksine, düşürdüğünü bildiren çalışmalar da mevcut olup, B uygulamasına bağlı olarak görülen serum Ca, P ve Mg düzeylerindeki düşüşlerin, B ilavesiyle bu elektrolit konsantrasyonlarının gastrointestinal sistemde kullanımlarının azalması, üriner atımlarının artması ve bununla birlikte bu minerallerin kemiklere geçişlerinin artmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (13, 14, 142). Küçükylmaz ve ark. (141), çalışmalar arasındaki tutarsızlıkların, ırk ve yaş bakımından farklılık, hayvanların üreme performansı ve rasyonların besinsel değerlerinin farklı olması gibi farklı deneme protokollerinin uygulanmasına ve en önemlisi gıda içeriği ile doğal olarak alınan B konsantrasyonuna bağlı olabileceğini vurgulamışlardır.

Bor yetersizliğinin, Vitamin D yetersizliğinin semptomlarını artırabileceği ve Ca, P ile Mg'un plazmadaki konsantrasyonları arasındaki dengeyi bozabileceği ileri sürülmektedir (23, 130, 131, 143). Hunt et al. (143) düşük kolekalsiferol içeren rasyonla beslenen tavuklarda görülen kemik anormalliklerinin B yetersizliğinden kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir. Bu elementin yetersizliği ile oluşabilecek kolekalsiferolün yetersizliğine bağlı olarak kemik iliği gelişiminde bozulma ve kartilago kalsifikasyonunun gecikmesi (130) ile civcivlerde büyüme plağı proliferasyon alanlarında kondrosit yoğunluğunun azalmasının (143) kaçınılmaz olabileceği vurgulanmaktadır. Aynı şekilde rat (144) ve farelerde (145) de B yetersizliğinde muhtemelen periodontal alveolar kemik osteoblast yüzeylerinin düşmesine bağlı olarak osteojenezin azalmasıyla kemik iyileşmesinin bozulabileceği ileri sürülmüştür.

Bununla beraber serum Na (139, 140, 146, 147), K (140, 142, 146, 147), Fe (139, 141, 147), bakır (Cu) (141, 147), çinko (Zn) (141), mangan (Mn), selenyum (Se) ve krom (Cr) (147) düzeylerinin de B uygulamaları ile etkilenmediği bildirilmiştir. Diğer yandan vitamin D yönünden yetersiz beslenen hayvanlarda B uygulamasının Fe (15, 130) ve Cu düzeylerini artırdığı, Zn düzeylerini azalttığı (15) bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise B uygulaması Zn düzeylerini (147) artırmış ve bu artışın B ilavesine bağlı olarak Zn'un emiliminin artmasından veya üriner atılımının azalmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (22, 147).

### **2.3.10.2. Bor'un enerji metabolizmasına etkisi**

Bor, ya direkt olarak ya da koenzimlere (NAD gibi) veya kofaktörlere bağlı olarak ya da bilinmeyen mekanizmalarla çoğu enerji metabolizması için gerekli olan en az 26 farklı enzimin aktivitelerini ya inhibe ederek ya da regüle ederek etkilemektedir (119, 148, 149). Bu enzimler oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar ve izomerazlar enzim sınıflarında yer almaktadır (148).

Borik asit olarak B, kolayca cis-hidroksil grupları ile biyolojik olarak önemli birkaç şekeri içeren ester bileşikleri oluşturur. Bu şekerler adenozinin bir komponenti olarak riboz içerir. Bu komplekslerin şekillenmesi sinyal molekülleri olarak görev alan riboz içeren adenozin difosfatlar ve vücutta enerji substratı olarak kullanılan enzimlerden en sık kullanılanlardan bir tanesi olan S-adenozilmetiyonin gibi biyomoleküllerin aktivitesini etkileyebilirler (150, 151). Bor, cis-hidroksil gruplarına affinitesi olduğundan, bu gruplara sahip organik bileşikler ile daha kuvvetli bileşikler oluşturabileceğinden, şekerler, adenozin-5-fosfat, piridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit ve piridin nükleotidlerini kapsayan birçok önemli biyolojik maddelerle etkileşim içerisinde olarak (110, 117, 148, 152) hücre zarı fonksiyonları ve stabilitesinde, hormon reseptörleri ile transmembran sinyallerinde etkili olabilir (110). Bu elementin, piridin veya flavin nükleotidlere ihtiyacı olan serin proteaz veya oksidoredüktazların belirli metabolik yollarının kontrol edilmesinde (117, 146, 152), insan ve yüksek yapılı hayvanlarda nükleotidlerin ribozil kısımlarındaki veya serin proteazlarında yer alan cis-hidroksil gruplarıyla, histidinin imidazol grubundaki N ile veya serinin yapısındaki hidroksil gruplarıyla reaksiyona girerek enzimatik aktivitenin regülasyonunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (148, 149).

Enerji substrat mekanizması ile ilgili bazı enzimler B tarafından inhibe edilebilir. Glikolitik metabolik yolda, dört spesifik subunitten oluşmuş gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (G3PD) enzimi, D-gliseraldehit-3-fosfatın 1,3 difosfogliseraldehite çevrilmesinden sorumludur. Bor, bu enzim üzerinde spesifik alanlara bağlanarak yapısal değişiklikleri başlatır, G3PD enziminin kofaktörü olan NAD ile etkileşime girer. Adenozin trifosfat ve NAD, G3PD'nin aktivitesini regüle eder ve ATP, bu enzimin dimer ya da monomerlere ayrılmasında, NAD da bunların birleşmesinde görev alır (119).

Boraks (BX) veya BA formunda verilen B'un çeşitli hayvanlarda serum AST (29, 32, 147, 153), ALT (26, 29, 32, 34, 140, 147, 153), GGT (17, 27, 29, 140, 147), CK (146, 147) ve LDH (147) enzim aktivitesini etkilemediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer yandan bu elementin özellikle karaciğer metabolizmasında koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini ortaya koyan çalışmalarda da hücre membranının bütünlüğünün bir indikatörü olan AST (17, 26-28, 30, 32, 44), ALT (17, 27, 28, 30, 32), GGT (26, 30, 44) ve CK (17, 44) enzimlerinin dolaşımdaki aktivitelerinin rasyona B ilavesiyle düştüğü ve osteoblastik aktivitenin bir göstergesi olarak serum ALP aktivitesinin arttığı (138, 147) bildirilmektedir. Bir başka çalışmada (154) da ratlarda BA'in tek başına yani pozitif kontrol olarak serum AST, ALT, ALP ve LDH aktivitelerini etkilemediği ancak, Al toksisitesi ile artış gösteren bu enzim aktivitelerinin, BA ile ön uygulamalar sonucunda düştüğü ortaya konulmuştur. Eren ve ark. (17) broylerlerde BX verilen gruplarda BA verilenlere göre, serum AST, ALT ve CK aktivitelerinin belirgin derecede daha düşük olmasıyla, BX'in karaciğer ve kas metabolizmasında daha etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Serum glikoz, lipid ve protein profili üzerinde BA'in etkileri değişkenlik göstermektedir. Bazı insan (155), inek (29), kanatlı (15, 133, 156, 157) ve laboratuvar hayvanları (32, 44, 146, 147, 158) çalışmalarında B'un plazma glikoz (15, 44, 155-158), lipid (15, 135, 146, 147, 155-157) ve protein (15, 29, 32, 135, 146, 147, 156, 157) düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir. Diğer yandan B ilavesinin, insanlarda (159), ineklerde (29), laboratuvar hayvanlarında (rat, fare, tavşan) (31, 45, 140, 160-163), köpeklerde (164), broylerlerde (17, 27, 130), yumurtacı tavuklarda (26) ve ördeklerde (165) serum/plazma glikoz (17, 26, 27, 29, 31, 33, 45, 130, 164), insülin (29, 33, 45, 164), lipid (trigliserid, total kolesterol ve LDL gibi) (17, 26, 27, 29, 140, 159-164) ve

protein (165) düzeylerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Eren ve ark. (17) broylerlerde serum glikoz düzeyindeki düşüşler üzerinde BA'in daha etkili olduğunu, BX'in glikoz düzeylerini etkilemediğini ve bu konsantrasyonların klirens mekanizmasına bağlı olabileceğini (108) vurgulamışlardır. Diğer yandan Küçük Kurt ve ark. (33) da ratlarda BX'in BA'e göre, plazma glikoz düzeylerinde daha fazla düşüşe neden olduğunu, bunun da muhtemelen BA'den ziyade BX'in enerji metabolizmasını daha çok etkilediğini, çünkü BX formunda B'un gastrointestinal sistemden daha yavaş emildiğini ve BA formunda B'a göre organizmadan daha sonra atıldığını ifade etmişlerdir. Bor ilavesiyle glikoz düzeylerindeki düşüşlerin, B'un glikozun yapısında yer alan hidroksil grubu ile kompleks oluşturarak kan glikoz düzeylerinin baskılanmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (17, 27, 108, 130).

Bazı araştırmacılar (143, 158) özellikle vitamin D yetersizliği durumlarında B'un plazma glikoz düzeylerini tek başına artırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ratlarda B yetersizliğinin vitamin D yetersizliğini desteklediği, aynı şekilde plazma trigliserid düzeylerinde önemli bir düşüş, insülin ve pirüvat konsantrasyonunda önemli bir artışın şekillenebileceği bildirilmiştir (44). Bununla birlikte Bakken and Hunt (158) hayvan modellerinde B yetersizliğinin enerji substrat metabolizmasını nasıl etkilediğinin tam olarak açıklanamadığını ifade etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, B'un insülin sekresyonunda rolünün olabileceğini, B ilavesinin plazma glikoz düzeyini değiştirmeden plazma insülin konsantrasyonunu düşürdüğünü, bu düşüşün de plazma glikoz konsantrasyonunun devamlılığı için gerekli olduğunu vurgulamışlardır.

Hall et al. (162) çeşitli fosfonoasetatların B analoglarının, birbirlerinden farklı oranda da olsa serum kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürdüğünü ve lipid konsantrasyonlarındaki bu düşüşün, fosfonoasetatların karaciğerde trigliserid ve kolesterolün sentezini düşürerek veya lipidlerin safra ve dışkıya geçişini hızlandırarak ya da periferik dokularda lipidlerin depolanmasını azaltarak ve safra ile atılımlarını sağlamak için dokulardan karaciğere kolesterolün taşınmasını hızlandırarak (LDL ve HDL kolesterol içeriğini etkileyerek) sağlanabildiğini ifade etmişlerdir. Bununla birlikte dolaşımdaki lipid (total kolesterol, trigliserid gibi) düzeylerinin B ilavesiyle arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (15, 45, 130). Hunt and Herbel (45) B ilavesinin, aç kalan ratlarda plazma trigliserid konsantrasyonunu artırdığını, B'un yağ asidi

oksidasyonu ve glikoneojenezin bazı basamaklarını inhibe ederek hem karbonhidrat hem de lipid metabolizmasını etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

Yumurtacı tavuklarda (26), serum total protein düzeylerinin yemlere BA formunda B ilavesinden etkilenmediği, ancak serum albumin düzeylerini düşürdüğü, globulin düzeylerini ise artırdığı ortaya konulmuştur. Broilerlerde de yeme 250 mg'a kadar ilave edilen B'un serum total protein, albumin ve globulin düzeylerini etkilemediği (17), ancak 500-1000 mg ilave edilen B'un bu parametrelerin dolaşımdaki düzeylerinde azalmaya neden olduğu ortaya konulmuş, protein düzeylerindeki bu azalışların yem tüketimindeki azalmaya bağlı olabileceği ve böylece ince bağırsaklardan emilen protein miktarının azlığından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (27).

Öğün ve ark. (34), yemlerine BX verilen süt ırkı ineklerde serum kortizol düzeyinin kontrol grubuna göre düştüğünü, doğum öncesi, doğum ve doğum sonrasında serum  $\beta$ -hidroksi bütirik asit (BHBA), non esterifiye yağ asitleri (NEFA) ve trigliserid düzeylerinde azalma, serum üre-nitrojen düzeylerinde doğum öncesi ve doğum sonrası artış, AST aktivitesinin doğum öncesi 21 ve 14. günleri hariç diğer günlerde (doğum öncesi 7. gün, doğum ve doğum sonrası 7, 14 ve 21. günler) daha yüksek olduğunu ve ALT aktivitesinin etkilenmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca sodyum borat formunda B ilavesinin, büyüme dönemindeki domuzlarda serum üre nitrojen konsantrasyonlarını artırdığı (138), gebe ineklerde ise etkilemediği (29) saptanmıştır. Diğer yandan, kolekalsiferol yönünden yetersiz yemle beslenen broilerlerde 3 mg/kg B'un, plazma ürik asit düzeyini düşürdüğü ve bu düşüşün de, şekillenen bor-hidroksil bağlarından dolayı B'un plazma ürik asit düzeyi üzerinde inhibitör etkisinden ileri gelebileceği bildirilmiştir (130). Deneysel olarak hepatik işemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda artan serum üre ve kreatinin düzeylerinin B ilavesi ile düştüğü de rapor edilmiştir (30).

Küçükkurt ve ark. (33) da rat diyetlerine B ilavesinin leptin ve insulin düzeylerini düşürürken, plazma T3 düzeylerini artırdığını, T4, NEFA ve BHBA düzeylerini ise etkilemediğini ve hormonal statü üzerinde BX'm, BA'e göre daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan Elkomy et al. (32) erkek tavşanlarda BA formunda B'un T4 düzeylerini artırdığını, semen kalite özelliklerini geliştirdiğini ve testosteron hormon düzeylerinin kontrol grubuna göre önemsiz de olsa arttığını saptamışlardır.

### 2.3.10.3. Borun oksidatif stres üzerine etkisi

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden, kısa ömürlü ve kararsız atom veya moleküllerdir, bir başka deyişle, dış orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan bileşiklerdir (49, 166). Serbest radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasal maddeler gibi çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Oksidatif stres, organizmadaki serbest radikal oluşumundaki artışa ve/veya antioksidan sistemdeki yetersizliğe bağlı olarak şekillenir ve pro-oksidan ve anti-oksidan dengenin bozulur (49, 167). Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle başta karbonhidrat, lipidler, proteinler ve enzim gibi nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve onlara zarar verme özelliğindedir (49, 166-168). Oluşan bu hasarın kanser, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, diabetes mellitus, amiloidoz, yaşa bağlı bağışıklık yetersizliği, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer ve Parkinson hastalıkları), senil demans, romatoid artrit ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğu ve biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynadığı bilinmektedir (167, 168). Hücrelerde reaktif oksijen radikallerini detoksifiye edebilen önemli antioksidanlardan indirgenmiş glutatyon (GSH), oksidatif stres ortamında hızlıca oksitlenerek miktarı azalmaktadır. Oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) yeniden indirgenmesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) ihtiyaç duyulmaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD<sup>+</sup>) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) riboz komponentleri içerir; çünkü bu moleküller belirli metabolik reaksiyon yollarında etkili olup, enerji metabolizmasında rol oynamaktadır (117, 148, 152).

Bor elementinin NADPH düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynayarak, NADPH'ın, hücrelerde indirgenmiş glutatyon (GSH) miktarını artırmasıyla oksidatif stresi ve buna bağlı olarak oluşabilecek oksidatif hasarı azalttığı bildirilmektedir (114).

Çeşitli formlarda B elementinin antioksidan etkisine dair çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır (30-32, 35-43).

Scorei et al. (35) insan keratinosit kültürlerinde kalsiyum fruktoborat'ın oksidanların neden olduğu hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceğini ortaya koymuşlardır. Aynı şekilde insan hücre kültürlerinde sodyum boratın (40 mg/L'ye kadar) düşük düzeylerde antioksidan aktivite gösterebileceği bildirilmiştir (40). Türkez ve ark. (169) da periferik kan kültürlerinde B bileşiklerinin (BA, BX, koleminat, uleksit) çeşitli dozlarının (15-50-

500 mg/L) DNA harabiyeti ve oksidatif stres parametreleri (SOD, CAT, GSPX, GST, Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, total glutasyon, MDA ve TAK) üzerine etkisini incelemişler, B bileşiklerinin insan kan hücrelerinde düşük dozlarda antioksidan enzim aktivitesini desteklediğini, hatta artan dozlarda oksidatif stres oluştursa bile, yüksek dozlarda genotoksik etki oluşturmadığını ifade etmişlerdir.

İnce ve ark. (38) erkek Sprague-Dawley ratların yemlerine dört hafta boyunca hem BA hem de BX ilavesinin kan MDA düzeylerini azalttığını, eritrosit GSH aktivitelerinin arttığını, ancak SOD ve CAT aktiviteleri ile plazma TAK düzeylerinin değişmediğini bildirmişlerdir. Hu et al. (37) da 60 gün boyunca Sprague-Dawley ratların içme sularına 40, 80, 160, 320 ve 640 mg/L B olacak şekilde BA ilave etmişler ve 40 mg/L üzerinde verilen B dozlarının, canlı ağırlığı ve dalakta antioksidan kapasiteyi düşürdüğü, hatta dalağın yapısında hasara neden olduğunu saptamışlar, düşük konsantrasyonda B'un dalağın gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Bir başka çalışmada (42) da alkol alan Sprague Dawley gebe ratlardan doğan yavruların serebral kortekslerinde oksidatif hasar şekillendiği, bununla birlikte önce BA ve daha sonra alkol alan gebe ratlardan doğan yavrularda serebral kortekslerinde belirlenen oksidatif stres parametre düzeylerinin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur.

Wistar ırkı ratlarda siklofosamid ile oluşturulan genotoksisite ve lipid peroksidasyonunun i.p. olarak BA formunda verilen 5, 10, 20 mg/kg B'un antioksidan savunma mekanizmasını artırmak süretiyle genotoksisite ve lipid peroksidasyonunu azalttığı ileri sürülmüştür (39).

Pawa and Ali (36), Wistar ırkı dişi ratlarda deneysel karaciğer hasarına bağlı gelişen oksidatif stres parametreleri (MDA, glutasyon redüktaz, GST) üzerinde B'un olumlu etkisini ortaya koymuşlar, bu elementin karaciğerdeki hasarı iyileştirdiğini vurgulamışlardır. Başbuğ ve ark. (30) da deneysel olarak hepatik işemi reperfüzyon oluşturulan Wistar albino dişi ratlarda, antioksidan ajanların ve hücre koruyucu maddelerin azalmasının bir sonucu olarak hücre hasarının arttığını, ratlara uygulanan BA'in ise lipid peroksidasyonunu (MDA) düşürdüğünü ve antioksidan savunma sistemini (SOD, TAK, GSH) artırdığını, plazma interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) düzeylerinde de hafif bir düşmeye neden olduğunu belirtmişlerdir. Yine erkek Wistar ırkı ratlarda, STZ ile deneysel diyabet (31), deneysel olarak hepatik işemi reperfüzyon oluşturulması (30) ile veya arsenik (43), malathion (41) uygulaması

ile artan kan ve dokulardaki (karaciğer, böbrek, beyin ve kalp) lipid peroksidasyon düzeylerine karşı BA formunda ilave edilen B ile antioksidan savunma mekanizmasını arttırdığı ve B uygulamasıyla oksidan/antioksidan dengenin antioksidan statü yönüne doğru değiştiği ortaya konulmuştur.

Tavşanlarda da oksidatif duruma karşı koruyucu olarak BA formunda B'un hem seminal hem de kan plazmasında MDA düzeylerini düşürdüğü, buna karşılık TAK düzeylerinde artışa neden olduğunu bildirilmiştir (32).

### **2.3.11. Bor Toksisitesi**

Bor'un günlük olarak ne kadar dozda alınacağına ilişkin herhangi bir öneri bulunmamaktadır. İnsan ve hayvanlarla yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre günlük ihtiyacı 1-13 mg B olduğu ileri sürülmüştür (170, 171). Bor oral olarak alındığında oldukça düşük toksisiteye sahiptir (108, 170, 171). Özellikle B'un doğal olan formlarının toksisitesi çok zayıftır, kalsiyum fruktoborat gibi şeker içeren bileşikler toksik değildir ve vücut fazlasını hızlı bir şekilde elimine eder (171). Hayvanlarda toksisite belirtileri genellikle rasyondaki B düzeyi 100 µg/g'ı aştığında görülür.

Fare ve ratlarda toksisite eşiği (yaklaşık 4500 mg BA/kg, yem), erkeklerde testiküler hücrelerde lezyon ve atrofiye neden olur. Tavşanlarda 125 mg /kg (c.a.) ve farelerde 450 mg /kg (c.a.) BA'in büyüme üzerinde etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. İnsanlarda akut toksikasyon belirtileri bulantı, kusma, ishal, dermatitis ve baş dönmesi, kronik toksikasyon belirtileri ise iştah azalması, bulantı, kilo kaybı seksüel aktivitenin azalması, düşük seminal volüm sperma hareketinin azalması sayılabilir (170, 171). Çeşitli hayvanlarda aşırı B alımı ile kemik, kas, adrenal doku, beyin, hipotalamus, karaciğer, dalak, böbrek lenf bezleri, testis, seminal veziküller, prostat, kalın bağırsak ve kanda yüksek düzeyde B birikiminin olabileceği ortaya konulmuştur (120, 123, 172, 173). Hayvanlarda B toksisitesinde insanlarda görülen belirtilere ilaveten biyokimyasal semptomlar olarak dehidrojenaz enzimlerinin inhibisyonu ile riboflavin yetersizliği ve riboflavinuri (108, 115, 125, 172-176), kaslarda glikoz, glikojen, laktat ve ATP gibi metabolitlerin konsantrasyonlarının düşmesi (177) sayılabilir. Akut oral LD<sub>50</sub> düzeylerinin köpek, tavşan ve kedide BA veya BX için, 250-350 mg B/kg (c.a.) (108), Sprague-Dawley ratlarda BX için, 4,50 (erkek) ve 4,98 (dişi) g/kg ve

BA için 3,45 (erkek) ve 4,08 (dişi) g/kg (c.a.), Long Evans erkek ratlarda BX için, 6,08 ve BA için 3,16 g/kg (c.a) olduğu bildirilmiştir (178).

Price et al. (179) da günlük olarak kg başına 0, 3, 6, 10, 13 ve 25 mg B gelecek şekilde Spraque-Dawley ratların yemlerine gebelik boyunca (20 güne kadar) %0, 0.025, 0.050, 0.075, 0.100 ve 0.200 BA ilave etmişler, kan B düzeylerine göre olumsuz etki göstermeyen (NOAEL) düzeylerin 10 mg B/kg/gün, ve toksisite belirtilerin gelişebileceği düşük düzeylerin (LOAEL) de 13 mg B/kg/gün olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte Vaziri et al. (180), aynı ırk ratlarda B'un plazma yarılanma ömrünün veya renal klirensinin gebelikten etkilenmediğini ortaya koymuşlardır.

Ratlarda 1 g/kg BX veya BA'in subkronik oral alımının, vücut ağırlığında düşüş, DNA sentezinde inhibisyon, ve 3 hafta sonra klinik toksik belirtilere neden olduğu bildirilmiştir. Doksan günlük beslenme çalışmalarında ratların 525 ppm B'a eşdeğer olan hem BX'ı hem de BA'i tolere edebildiği ifade edilmiştir. Ratlarda her iki B komponentinin (1750 ve 5250 ppm) yüksek dozlarda büyümeyi baskıladığı, yemden yararlanmayı düşürdüğü, gonadlarda dejenerasyona, pençe ve kuyrukta deri döküntülerine neden olduğu bildirilmiştir. İki yıl beslenme çalışmalarında 350 ppm B'a eşdeğer hem BX hem de BA'in rat ve köpekler tarafından tolere edebildiği gösterilmiştir. Köpek ve ratlarda, rasyonda 1170 ppm düzeylerinde B komponentlerinin (BA ve BX) testiküler dejenerasyonları da içeren toksik belirtilere neden olduğu subkronik çalışmalarla ortaya konulmuş ve 350 ppm B'a eşdeğer her iki komponentin fertilité, laktasyon, ağırlık ve görünüşte olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (178).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. GEREÇLER

#### Demirbaş malzemeler

1. UV-VIS Spektrofotometre (1208 model Shimadzu)
2. ELISA okuyucu (Biotek marka)
3. ICP/MS (Agilent 7500a)
4. Santrifüj (Nüve)
5. Soğutmalı santrifüj (Nüve NF 32R)
6. Hassas terazi (Sartorius)
7. Deiyonize su cihazı (Milipore)
8. Derin dondurucu
9. Buzdolabı
10. Otomatik pipetler (Socorex, Tek kanallı ve Çok kanallı)
11. Glikometre

#### Sarf malzemeler

1. STZ (Sigma S0130)
2. Borik asit (Carlo Erba 302177)
3. Sitrat tamponu (Fluka 82585)
4. TBARS ELISA Kiti (Cayman, katalog no:10009055)

5. RIPA buffer (Cayman, katalog no: 10010263)
6. İnsülin Kiti (Spi Bio, katalog no: A05105)
7. Paraoksonaz kiti (Rel Assay Diagnostics, 0031 )
8. Lipaz kiti (Spinreact, 1001275)
9. Total antioksidan kiti (Rel Assay Diagnostics, 0017)
10. Total kolesterol kiti (Spinreact, 41021)
11. Trigliserit kiti Spinreact(Spinreact, 41031)
12. HDL-kolesterol kiti (Spinreact, 1001098)
13. LDL-kolesterol kiti (Spinreact, 41023)
14. Heparinli kan alma tüpü
15. Polietilen kan alma tüpü (jelli)
16. Distile su
17. Porttüp
18. Ependorf tüp
19. Enjektör
20. Gavaj sondası

### **3.1.1. Hayvan Materyali**

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Komitesi'nden (ERÜ HADYЕК) onay alındı (11.01.2012 tarih ve karar no:12/22). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edilen 200-250 g. Ağırlığında 60 adet erkek Wistar albino erkek rat, her bir grupta 10 adet olacak şekilde altı gruba ayrıldı.

### **3.1.2. Barınma ve Yetiştirme Koşulları**

Ratlar polikarbonat kafeslerde (her kafeste 3-4 rat olacak şekilde), kaba talaş altlıklarda, araştırma merkezinin sahip olduğu konvansiyonel deney hayvanı barındırma şartlarında [ kontrollü sıcaklık ( $21 \pm 2$  °C), nem (% $50 \pm 5$ ), hava değişimi (saatte 12 devir), ışık (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık)] barındırıldı.

### 3.1.3. Deneme Düzeni

Deneme başında hayvanlar tartılarak her grupta canlı ağırlık yönünden fark olmayacak şekilde altı gruba ayrıldı (Tablo 3.1). Birinci gruptaki ratlara, deneme gruplarına uygulanan miktar olan 2 ml distile su gavaj yöntemi ile verildi ve bu grup kontrol olarak tutuldu, 2. grup 5 mg/kg (c.a.)/gün B (BA formunda) verilen; 3. grup 10 mg/kg (c.a.)/gün B (BA formunda) verilen; 4. grup 50 mg/kg (c.a.) periton içi (i.p.) olarak STZ verilen; 5. grup 50 mg/kg (c.a.) i.p. olarak STZ + 5 mg/kg (c.a.)/gün B (BA formunda) verilen; 6. Grup 50 mg/kg i.p. olarak STZ + 10 mg/kg (c.a.)/gün B (BA formunda) verilen hayvanlardan oluşturuldu. Borik asit hayvanlara gavaj yoluyla verildi. Çalışma, dört hafta sürdü.

**Tablo 3.1.** Deneme grupları.

Deneme grupları		Hayvan sayısı
Grup I	Kontrol (distile su)	10
Grup II	5 mg B/ kg, c.a.	10
Grup III	10 mg B/ kg, c.a.	10
Grup IV	50 mg STZ/ kg, c.a.	10
Grup V	50 mg STZ/ 5 mg B/ kg, c.a.	10
Grup VI	50 mg STZ + 10 mg B/ kg, c.a.	10

### 3.1.4. Hayvanların Beslenmesi

Hayvanlar günlük besin madde ihtiyacını karşılayacak olan ticari pelet yemle beslendi (Tablo 3.2). Hayvanlara deneme boyunca su ve yem *ad libitum* verildi.

**Tablo 3.2.** Ratlara verilen ticari yemin bileşimi

Kuru madde (en az)	88,0	Kalsiyum en az-en çok	1,0-1,3	Vit A (en az)	15000 IU/kg
Ham Protein (en az)	23,0	Sodyum en az-en çok	0,5-0,6	Vit D3 (en az)	3300 IU/kg
Ham selüloz (en çok)	5,0	Fosfor	0,9	Vit E	40 mg/kg

		en az		(en az)	
Ham kül (en çok)	8,0	NaCl en çok	1,00	Vit B2 (en az)	5 IU/kg
HCl'de çözünmez kül (en çok)	1,0	Lizin en az	1,35	Vit B12 (en az)	20,0 mcg/kg
		Metiyonin (en az)	0,45	Vit K3 (en az)	5,0 mg/kg
		Sistin (en az)	0,35	Metabolik enerji (en az)	3100 kcal/kg

### 3.1.5. Örneklerin Toplanması

Denemenin sonunda, 12 saat aç bırakılan hayvanlardan, analizleri yapılacak parametrelerin düzeylerini etkilemeyen pentobarbital (40 mg/ kg, canlı ağırlık) anestezisi sonrası, kalplerinden punksiyon yöntemiyle serum için antikoagülanatsız, plazma için heparinli tüplere ortalama 2-3'er ml kan alındı. Kan örnekleri yaklaşık 45 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmalarına ayrıldı. Plazma örnekleri; insülin, paraoksonaz düzeyleri ile lipaz enzim aktiviteleri, serum örnekleri; trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, MDA ile total antioksidan kapasitesi ve B düzeyleri belirleninceye kadar -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Bor Dozlarının Belirlenmesi

Çalışmada kullanılan B dozları Price et al. (179)'nın yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarına göre belirlenmiştir. Araştırmacılar, ratlarda 10 mg/kg (c.a.)'a kadar B ilavesinin herhangi bir olumsuz etkiye sebep olmadığını, 10 mg üzeri dozlarda negatif etkilerin görülmeye başlandığını saptamışlar ve kan B düzeylerine göre olumsuz etki göstermeyen (NOAEL) düzeylerin 10 mg B/kg, c.a./gün ve toksisite belirtilerinin gelişebileceği düşük düzeylerin (LOAEL) de 13 mg B/kg, c.a./gün olduğunu rapor etmişlerdir.

### 3.2.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Çalışmaya başlamadan önce uygulanacak STZ dozunu belirlemek için 40 (6), 50 (31) ve 60 (2, 9) mg/kg STZ dozlarının kullanıldığı beş haftalık bir ön deneme yapıldı ve

hayvanların genel durumu takip edilerek ve haftalık kan glikoz düzeyleri ölçülerek diyabet oluşturmak için en uygun dozun 50 mg/kg olduğuna karar verildi. Ratlara 0.1 ml. sitrat tamponu içerisinde (pH: 4.5) çözündürülmüş STZ 50 mg/kg (c.a.) tek doz i.p. olarak uygulandı. Streptozotosin, verildikten 3 gün içerisinde pankreasın beta hücrelerinde yıkım oluşturarak diyabeti şekillendirmektedir (181). Bu nedenle STZ uygulandıktan 3 gün sonra açlık kan glikoz düzeyleri glikometre ile takip edilmeye başlandı. Açlık kan glikoz düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olan (6, 11), poliüri, polifaji ve polidipsi görülen hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi. Çalışmada 60 hayvandan 5 hayvanda diyabet oluşmadı. İki hayvan da yanlış gavaj uygulaması nedeniyle öldü.

### **3.2.3. Kan Analizleri**

#### **3.2.3.1. Kan glikoz düzeylerinin belirlenmesi**

Ratlara STZ uygulandıktan 3 gün sonra açlık kan düzeyleri kuyruk venasından özel stripler kullanılarak glikometre ile belirlendi. Glikoz düzeyleri 200 mg/dl ve üzeri olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi ve haftada bir, kan glikoz ölçümleri tekrarlanarak, değerler kaydedildi.

#### **3.2.3.2. Plazma insülin düzeylerinin belirlenmesi**

Plazma insülin düzeyleri, µQuant Bio-Tek marka ELISA cihazında ticari kit (Spi Bio, katalog no: A05105) kullanılarak belirlendi.

### **Prensip**

Bu testin, Enzim Immün Analizi'nin (EIA) prensibi, etiketsiz sıçan insülini ve asetilkolinesteraz (AChE) bağlı sınırlanmış özel kobay anti-rat insülinin antiserum bölgeleri arasındaki rekabete dayalıdır. Kobay antiserum-rat insülin kompleksi, keçi anti-kobay kuyucuklara tutunan antikor ile bağlanır. Daha sonra plaka yıkanır ve hücrelere Ellman reaktifi (enzimatik substrat için AChE ve kromojen) eklenir. Asetil kolinesteraz, Ellman reaktifi ile etkileşerek sarı renkte bileşik oluşturur. Spektrofotometre ile belirlenen renk yoğunluğu kuyucuğa bağlanan miktarı ile doğru orantılı ve immünolojik inkübasyon sırasında kuyucukta bulunan serbest rat insülini miktarı ile ters orantılıdır.

### **Ayıraç**

Plazma insülin düzeylerini belirlemek için EIA tampon, rat insülin standart, kalite kontrol, rat insülin AChE belirleme solüsyonu, rat insülin antiserum, yıkama solüsyonu ve Ellman's Reaktifi kullanıldı.

### İşlem

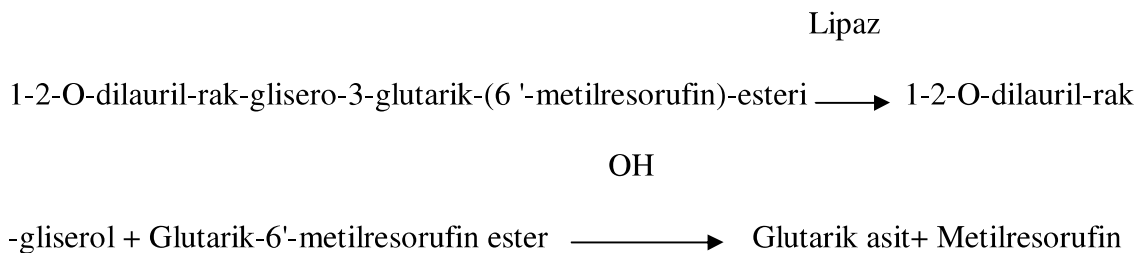
Kuyucuklar kullanılmadan önce her bir kuyucukta 300 µL yıkama solüsyonu olacak şekilde yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklarda tek bir damla kalmayacak şekilde kurulandı. Prosedürde gösterildiği şekilde reaktif, standart ve örneklerin konulacağı kuyucuklar belirlendi. Plakadaki I. kolon Ellman's reaktifi için ayrıldı. Spesifik olmayan bağlanma (NSB) için ayrılan kuyucuğa 100 µL, maksimum bağlanma (Bo) için ayrılan kuyucuğa ise 50 µL EIA tampon eklendi. Kalite kontrol, standart ve örnekler kendileri için belirlenen kuyucuklara 50'şer µL dağıtıldı. Rat insülin AChE belirleme solüsyonu blank (B) kuyucukları dışında her bir kuyucuğa 50 µL eklendi. Rat insülin antiserum, NSB ve B kuyucukları hariç, her bir kuyucuğa 50 µL ilave edildi. Hazırlanan plaka 16-20 saat +4 °C' de inkübe edildi. Bu sürenin sonunda plaka ters çevrilip boşaltıldı ve her bir kuyucukta 300 µL yıkama solüsyonu olacak şekilde yıkandı. Bütün kuyucuklara 200 µL Ellman's reaktifi eklendikten sonra plaka alimünyum folyo ile kapatılarak karanlıkta ve oda ısısında inkübe edildi. Optimal gelişme, shaker (karıştırıcı) kullanılarak sağlandı. Plakada sarı renk oluştuğu zaman 405-414 nm'de okundu.

### 3.2.3.3. Plazma lipaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Plazma lipaz enzim aktiviteleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Spinreact, İspanya) kullanılarak belirlendi.

### Prensip

Kolipaz, desoksikolat ve Ca<sup>+2</sup> iyonları varlığında pankreatik lipaz 1-2-O-dilauril-rak-glisero-3-glutarik asit-(6'-metilresorufin)-ester substratı hidrolize eder. Reaksiyon zincirine doğrudan katılan enzimatik lipaz tayini şöyledir;



Fotometrik olarak ölçülen metilresorufin oluşum oranı, bulunduğu numunede mevcut olan lipazın katalitik konsantrasyonu ile orantılıdır.

### **Ayıraç**

Plazma lipaz aktivitesini belirlemek için içeriğinde tris, kolipaz, dezoksikolat, taurodezoksikolat bulunan R1; tartrat, lipaz, kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) bulunan R2 ile lipaz standardı kullanıldı.

### **İşlem**

Kör (blank) için, boş küvete R1 ayıracından 1.0 mL, R2 ayıracından 200  $\mu\text{L}$  ve 10  $\mu\text{L}$  distile su konularak  $37^\circ\text{C}$  de, 580 nm'de okuma yapıldı. Daha sonra küvete R1 ayıracından 1.0 mL, R2 ayıracından 200  $\mu\text{L}$  ve 10  $\mu\text{L}$  örnek/standart konularak  $37^\circ\text{C}$  de 1 dak. inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ilk okuma daha sonra 1 dak ve 2 dak sonunda olmak üzere 580 nm'de 3 absorbans değeri okundu. Örneğin absorbans farkı standardın absorbans farkına bölündü, çıkan sonuç kalibratör aktivitesi ile çarpılarak sonuçlar elde edildi.

### **3.2.3.4. Plazma PON1 aktivitesinin belirlenmesi**

Plazma PON1 aktiviteleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Rel Assay, Türkiye) kullanılarak belirlendi.

### **Prensip**

Tam otomasyon PON1 aktivitesinin ölçüm metodu iki farklı reaktiften oluşur. İlk ayıraç tris tamponu ve PON1 enziminin kofaktörü olan kalsiyum iyonlarını, ikinci ayıraç ise stabil substrat solüsyonunu içerir. Birinci reaktif numune ile karıştırıldıktan sonra substrat solüsyonu eklenir. Paraokson'dan üretilmiş *p*-nitrofenol'ün absorbansının doğrusal artışı kinetik ölçüm modu ile izlenir. Paraoksonun enzimatik olmayan hidrolizi toplam hidrolizin oranından çıkar. Para-nitrofenolün molar absorbansı  $18,290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ve bir ünite paraoksonaz aktivitesi  $37^\circ\text{C}$ 'de, her 1 dakikada, her 1 litredeki 1 mol hidrolizine PON1'e eşittir.

### **Ayıraç**

Plazma PON1 aktivitesini belirlemek için buffer solüsyon, substrat, paraokson-etil ve TEP kullanıldı.

### **İşlem**

Plazma PON1 aktivitesinin belirlenmesi için, tüplere 500µl Reaktif-1 ile 25µl örnek konularak iyice karıştırıldıktan sonra 25µl Reaktif-2 eklendi. 37<sup>0</sup>C'de bekletilen numuneler 30. ve 150. saniyede 412 nm'de okunarak absorbanları belirlenerek, farkları alındı, çıkan sonuç ikiye bölünerek 22 ile çarpıldı ve elde edilen sonuç 18290'a bölünerek PON1 aktiviteleri belirlendi.

### 3.2.3.5. Serum MDA düzeylerinin belirlenmesi

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyleri, µQuant Bio-Tek Marka ELISA cihazında, ticari kit (Cayman, USA, kat no: 10009055) kullanılarak belirlendi.

#### **Prensip**

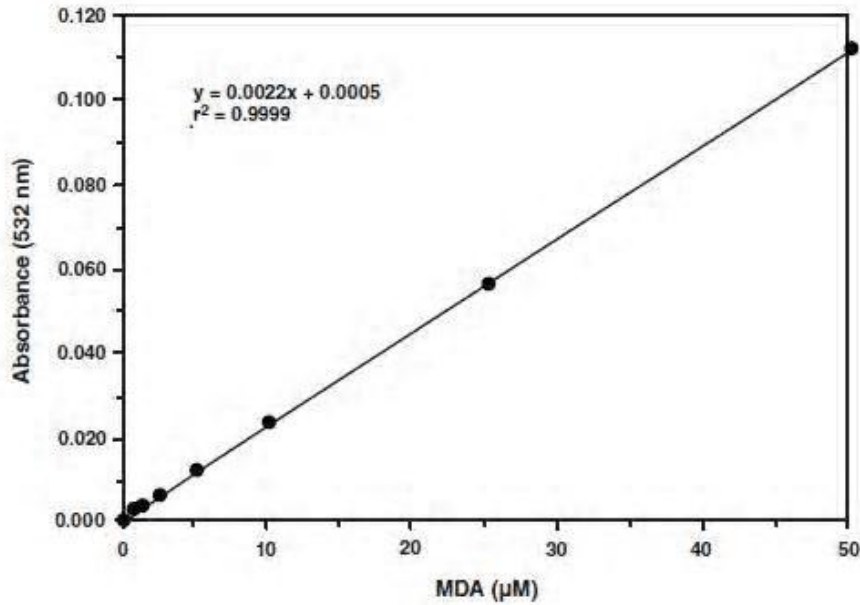
Metodun prensibi; iki molekül tiyobarbitürik asit (TBA)'in bir molekül MDA ile asit ortamda sitokiyometrik olarak reaksiyona girerek pembe renkli ürün oluşturması esasına dayanır.

#### **Ayıraç**

Serum MDA düzeyinin saptanması için tiobarbitürik asit, TBA asetik asit, TBA sodyum hidroksit, TBA sodyum dodesil sülfat, renk reaktifi ile konsantrasyonları 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 µM/L olan standart solüsyonları kullanıldı.

#### **İşlem**

Serum MDA düzeyinin belirlenmesinde; standartlar için hazırlanan tüplere 100'er µL standartlardan, örnekler için hazırlanan tüplere de 100'er µL örneklerden konuldu. Tüplerin tamamına 100 µL SDS ilave edildikten sonra vorteks ile karıştırıldı. Ardından her bir tüpe 4 ml renk reaktifi eklendikten sonra tüplerin ağzı kapatılarak kaynayan suda bekletildi. Bir saat sonunda tüpler kaynar sudan alınarak 10 dak. buz içerisinde tutuldu. İnkübasyon sonrası tüpler +4<sup>0</sup>C 1,600 x g'de 10 dak. santrifüj edilip 30 dak. oda ısısında bekletildi. Hazırlanan süpernatantlardan 150'şer µL alınarak ELISA plakalarının üzerinde standartlar ve örnekler için belirlenen ikişer kuyucuğa aktarıldı. Elde edilen organik fazların absorbanları 530-540 nm dalga boyunda ölçüldü, standart absorbanları ölçülerek standart eğrisi çizildi ve örneklerin absorbanları standart eğrisi ile karşılaştırılarak MDA düzeyleri belirlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Malondialdehit'in Standart Kalibrasyon Eğrisi.

### 3.2.3.6. Serum total antioksidan kapasitesinin (TAK) belirlenmesi

Serum TAK düzeyleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Rel Assay, Türkiye) kullanılarak belirlendi.

#### Prensip

Örnekteki antioksidanlar ABTS radikalinin koyu mavi-yeşil rengini, renksiz olan ABTS formuna indirger ve 660 nm de absorbans değişimi, örneğin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Bu yöntemde, E vitamininin bir analogu olan geleneksel olarak Trolox Equivalent diye adlandırılan stabil bir antioksidan standart solüsyonu ile kalibre edilir.

#### Ayıraç

Plazma total antioksidan düzeylerini belirlemek için tampon solüsyon (R1), renkli ABTS radikal solüsyonu (R2), standart 1 ve standart 2 kullanıldı.

#### İşlem

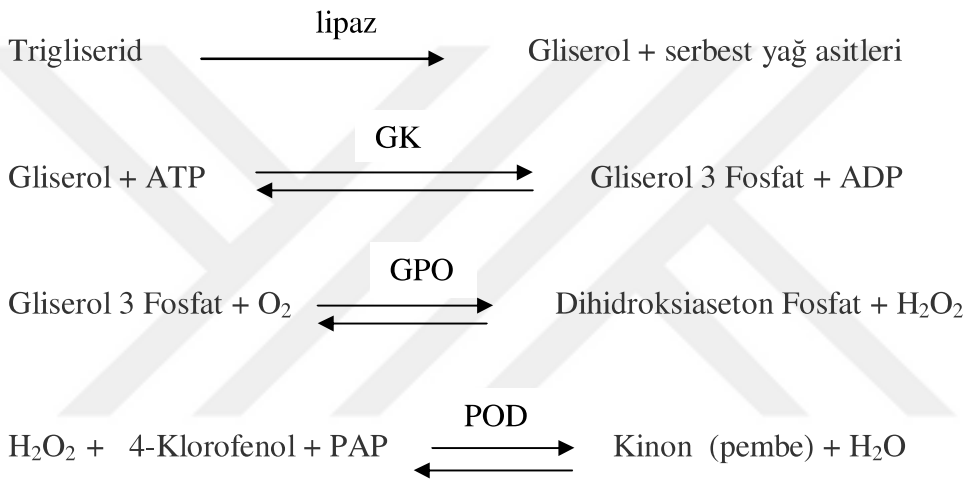
Plaka üzerinde standart ve örneklerin yerleri belirlendi. Plaka kuyucuklarının her bir gözüne 500 µl R1 eklenir ve 30 µl standart / örnek eklendi. İlk absorbans 660 nm'de okundu. Daha sonra kuyucuklara 75 µl R2 solüsyonu eklenerek oda ısısında 5 dak. inkübasyonun ardından ikinci kez 660 nm'de absorbanslar belirlendi. Absorbanslar arasındaki fark alınarak hesaplamalar yapıldı.

### 3.2.3.7. Serum trigliserid düzeylerinin belirlenmesi

Serum trigliserid düzeyleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Spinreact, İspanya) kullanılarak belirlendi.

#### Prensip

Trigliseridlerin lipaz enzimi aracılığı ile hidrolizi sonucu gliserol ve yağ asidi açığa çıkar. Açığa çıkan gliserol, renkli bir bileşiğe dönüşür ve bu renkli bileşiğin yoğunluğu 500 nm'de (480-520 nm) ölçüldüğünde trigliserid konsantrasyonu belirlenir.



#### Ayırıcı

Serum trigliserid düzeylerini belirlemek için; GOOD, p-klorofenol, lipoprotein lipaz, gliserol kinaz, gliserol-3-oksidadz, peroksidaz, 4-aminofenazon ve ATP içeren reaktif (R) ve trigliserit standardı kullanıldı.

#### İşlem

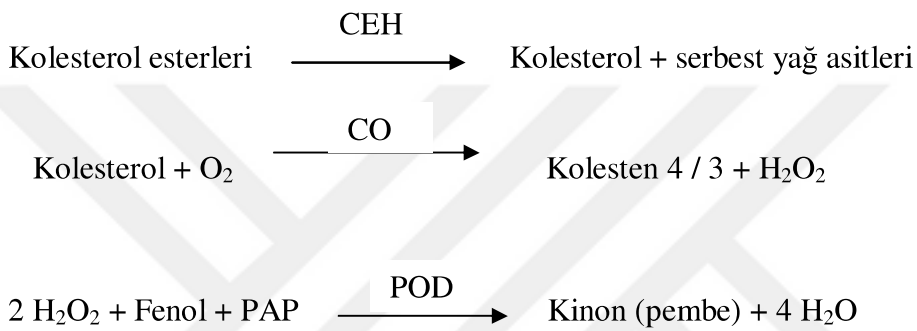
Kör (blank) için boş küvete 1 mL R ayırıcı konularak okundu. Daha sonra 1 mL R ayırıcı, 10 µl trigliserid standardının bulunduğu küvet okundu. Örneklerin absorbanslarını belirlemek için küvete 10 µl örnek 1 mL'de R ayırıcı konuldu. Okumaya başlamadan önce kör, standartlar ve örnekler 5 dak. 37°C'de ya da 10 dak. oda ısısında inkübe edildi. Absorbans değerleri 505 nm'de belirlendi.

### 3.2.3.8. Serum total kolesterol düzeylerinin belirlenmesi

Serum total kolesterol düzeyleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Spinreact, İspanya) kullanılarak belirlendi.

## Prensip

Kolesterol esterlerinin, kolesterol ester hidrolaz (CEH) enzimi katalizörlüğünde, hidrolizi sonucu kolesterol açığa çıkar. Açığa çıkan kolesterolün kolesterol oksidaz (CO) enziminin katalizörlüğünde, oksidasyonu ile hidrojen peroksit açığa çıkar. Hidrojen peroksit, fenol ve 4-amino antipirine (PAP) reaksiyona girer ve oluşan renkli bileşiğin yoğunluğu 500 nm'de (480-520 nm) ölçüldüğünde kolesterol konsantrasyonu belirlenir.



## Ayırıcı

Serum total kolesterol düzeylerini belirlemek için; PIPES, fenol, kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz, peroksidaz, 4- aminofenazon (4-AP) içeren reaktif (R) ve kolesterol standardı kullanıldı.

## İşlem

Kör (blank) için boş küvete 1 mL R ayırıcı konularak okundu. Daha sonra 1 mL R ayırıcı, 10 µl kolesterol standardının bulunduğu küvet okundu. Örneklerin absorbanslarını belirlemek için küvete 10 µl örnek 1 mL'de R ayırıcı konuldu. Okumaya başlamadan önce kör, standartlar ve örnekler 5 dak. 37°C'de ya da 10 dak. oda ısısında inkübe edildi. Absorbans değerleri 505 nm'de belirlendi.

### 3.2.3.9. Serum HDL- kolesterol düzeylerinin belirlenmesi

Serum HDL-kolesterol düzeyleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Spinreact, İspanya) kullanılarak belirlendi.

## Prensip

Kolesterol oksidaz, kolesterol esteraz, peroksidaz ve 4-aminoantipirin birlikte HDL-kolesterol konsantrasyonu ile orantılı renkli bir reaksiyon geliştirir. Oluşan renkli

kompleksin absorbanı 600 nm'de ölçüldüğünde HDL-kolesterol konsantrasyonu saptanmış olur.

### **Ayırıcı**

Serum HDL-kolesterol düzeylerini belirlemek için: N, N-bis (2-hidroksietil)-2-aminoetanesulfonik asit, N- (2-hidroksi-3-sülfopropil)-3, 5-dimetoksianilin (HDAOS), kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz, katalaz, askorbik oksidaz içeren R1; N, N-bis (2-hidroksietil)-2-aminoetanesulfonik asit, 4-aminoantipirin (4-AP), peroksidaz içeren R2 ile HDL standardı kullanıldı.

### **İşlem**

Kör (blank) için boş küvete 300 µl R1 ayırıcı konularak okundu. Standardın belirlenmesi için tüplere 300 µl R1 ve 3 µl standart eklendi. Örneklerin okunması için tüplere 300 µl R1 ve 3 µl örnek ilave edildi. Standart ve örnekler 37<sup>0</sup>C'de 5 dak. inkübe edildikten sonra ilk absorbanları belirlendi. Kör, standart ve örneklerin üzerine 100 µl R2 solüsyonu eklenip 37<sup>0</sup>C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra ikinci absorbanları belirlendi. Standartların ve örneklerin absorbanları; ikinci okuma sonrası elde edilen absorban değerlerinden birinci okuma sonrası elde edilen absorban değerleri çıkartılarak hesaplandı.

### **3.2.3.10. Serum LDL-kolesterol düzeylerinin belirlenmesi**

Serum LDL-kolesterol düzeyleri, Shimadzu UV 1208 model spektrofotometre cihazında ticari kit (Spinreact, İspanya) kullanılarak belirlendi.

### **Prensip**

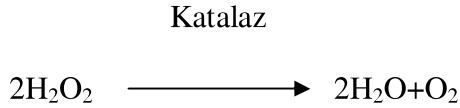
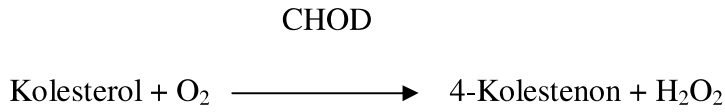
Serum düşük konsantrasyonlu lipoprotein kolesterol (LDL-Kol) düzeylerini belirlemede ön uygulama veya santrifügasyon basamaklarına ihtiyaç duyulmadan doğrudan belirlenir.

Bu reaksiyon iki basamakta gerçekleşir:

#### **1- Lipoproteininin eliminasyonu (LDL'siz)**

CHE

Kolesterol esterler  $\longrightarrow$  Kolesterol + Yağ asitleri



## 2- LDL-kolesterol ölçümü



### Ayırıcı

Serum LDL-kolesterol düzeylerini belirlemek için: PIPES, kolesterol esterler, kolesterol oksidaz, katalaz, N-etil-N-(2-hidroksil-3-sülfopropil)-3-metilanilin (TOOS) içeren R1; PIPER, 4-aminoantipirin, peroksidaz içeren R2 ve LDL standart kullanıldı.

### İşlem

Kör (blank) için boş küvete 300 µl R1 ayırıcı konularak okundu. Standartın belirlenmesi için tüplere 300 µl R1 ve 4 µl standart eklendi. Örneklerin okunması için tüplere 300 µl R1 ve 4 µl örnek ilave edildi. Standart ve örnekler 37°C'de 5 dak. inkübe edildikten sonra kör, standart ve örneklerin üzerine 100 µl R2 solüsyonu eklenip 37°C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra 600 nm'de absorbansları belirlendi.

### 3.2.3.11. Serum B analizi

Serum B analizi, Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (ERÜTAUM)'nde gerçekleştirildi.

Serumlardan 1'er ml alınarak mikrodalga çözünürleştirme cihazının sıcaklık ve basınca dayanıklı teflon hücrelerine yerleştirilip üzerine % 65'lik HNO<sub>3</sub>'den 5 ml ilave edildi, olası gaz çıkışları ve köpüklenmenin önlenmesi için en az 20 dak. numuneler mikrodalga çözünürleştiriciye yerleştirilmeden ağızları açık bir biçimde bekletildi, daha sonra kapakları kapatılarak uygun sıcaklık programı uygulandı (Tablo 3.3). Çözünürleştirme işlemi bittikten sonra elde edilen berrak çözeltiler 10 ml'lik balon jöjelere alındı ve hacimleri çift distile su ile 10 ml'ye tamamlanarak örnekler ölçüme hazır hale getirildi. Ölçüm öncesi analizi yapılacak elementi içeren artan derişimlerde standartlar hazırlandı (0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ppb). Cihaz (Agilent 7500a series ICP/MS) analize hazır konuma geldikten sonra cihazın performansını test etmek amacı ile tune çözeltisi ile tune ayarı yapıldı, bu çözeltilerde bulunan elementler itriyum (Y), lityum (Li), kobalt (Co), tallium (Tl), erbiyum (Er)'dur. Bu elementlerin sayım değerleri bu ayar esnasında kontrol edildi ve bu basamaktan sonra cihaz analize hazır hale geldi. Hazırlanan standartlar cihaza tanıtıldı. Kalibrasyon doğrusundaki sapmaları düzeltmek amacı ile periyodik tabloyu temsil eden berilyum (Be), skandiyum (Sc), radyum (Ra), bizmut (Bi) elementlerini içeren iç standart analiz esnasında cihaza verildi. Numunelerden istenilen element değerleri okunarak, sonuçlar ppm cinsinden elde edildi.

**Tablo 3.3.** Serumda B analizi için ICP/MS'de uygulanan sıcaklık ve basınç değerleri.

Enstrümental Şartlar	Basamaklar	
	1	2
Sıcaklık (°C)	160	190
Basınç [bar]	40	40
Güç (%)	80	90
İstenilen Sıcaklık ve Basınca Ulaşma Süresi [dak.]	5	1
Bekleme Süresi [dak.]	5	10

### 3.2.4. İstatistiki Analizler

Verilerin istatistiki analizleri, Microsoft için SPSS 20.0 paket programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki fark, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile belirlendi. F değeri önemli bulunduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Duncan's Multiple Range Test uygulandı. Veriler, ortalama ve ortalamaların standart hatası olarak verildi.



## 4. BULGULAR

Kontrol ve deneme gruplarına ait haftalık olarak belirlenen canlı ağırlık değerleri tablo 4.1.'de, kan glikoz değerleri tablo 4.2.'de, plazma insülin düzeyleri ile PON1 ve lipaz enzim aktiviteleri tablo 4.3'de ve serum MDA, TAK, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ile B düzeyleri de tablo 4.4'de verildi.

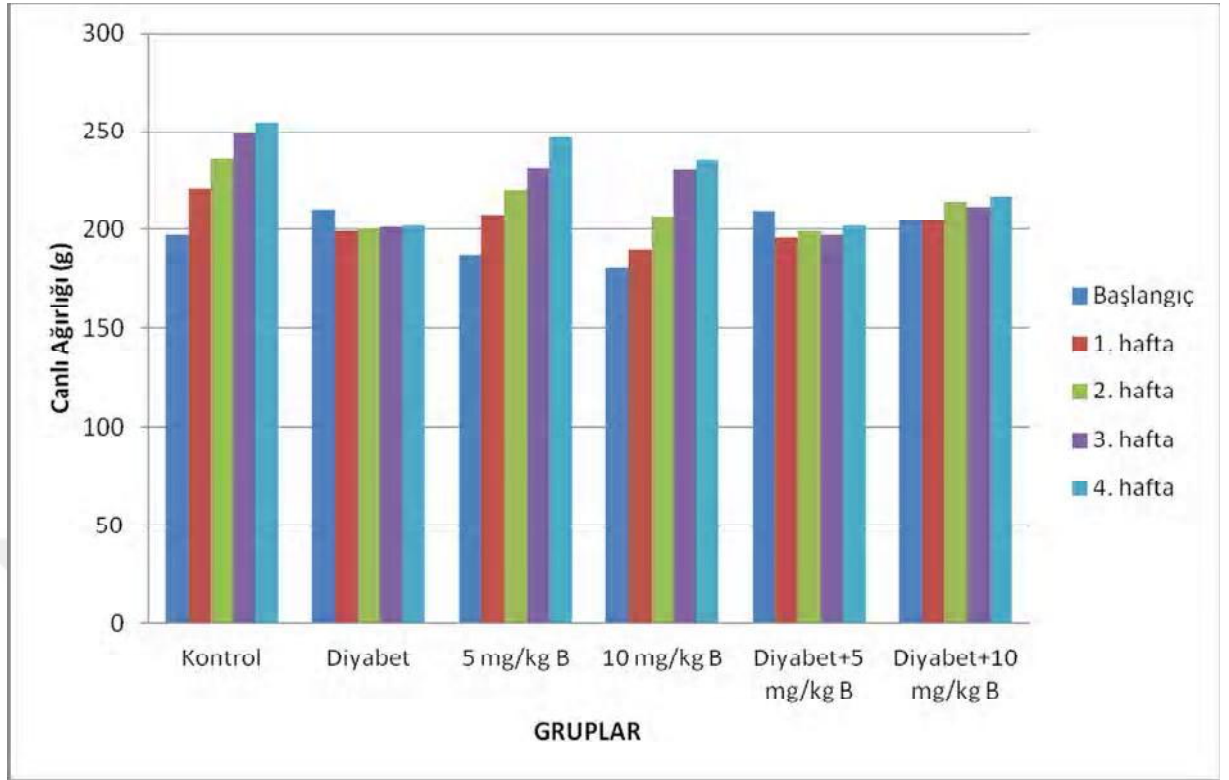
### 4.1. Canlı Ağırlık

Denemenin sonunda kontrol grubu ile 5 ve 10 mg/kg (c.a.) B verilen gruplar arasında canlı ağırlık verileri yönünden istatistiki anlamda herhangi bir fark belirlenmezken, negatif ve pozitif kontrol gruplarına göre diyabetli tüm gruplarda canlı ağırlık ( $P<0,05$ ;  $0,01$ ;  $0,001$ ) azaldı. Bununla birlikte son haftada diyabetli ratların canlı ağırlıklarında, 10 mg B verilmesiyle sayısal olarak bir artış olduğu söylenebilir (Tablo 4.1; Şekil 4.1)

Tablo 4.1. Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda canlı ağırlık değerleri (g)

Haftalar	GRUPLAR																P
	n	Kontrol	n	Diyabet	n	5 mg/kg B	n	10 mg/kg B	n	Diyabet + 5 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	
Başlangıç	10	197,60±9,28	10	210,40±4,26	7	187,71±2,71	8	180,38±16,19	9	209,56±2,88	9	204,78±4,59	9	204,78±4,59	9	204,78±4,59	-
1	10	220,50±10,26 <sup>a</sup>	10	199,10±4,00 <sup>b</sup>	7	207,43±4,45 <sup>a</sup>	8	190,50±7,69 <sup>b</sup>	9	195,89±5,37 <sup>b</sup>	9	204,44±3,80 <sup>a</sup>	9	204,44±3,80 <sup>a</sup>	9	204,44±3,80 <sup>a</sup>	*
2	10	236,60±10,22 <sup>a</sup>	10	200,50±4,63 <sup>b</sup>	7	220,00±4,90 <sup>a</sup>	8	206,88±8,19 <sup>b</sup>	9	199,22±7,12 <sup>b</sup>	9	214,44±5,12 <sup>b</sup>	9	214,44±5,12 <sup>b</sup>	9	214,44±5,12 <sup>b</sup>	**
3	10	248,40±10,94 <sup>a</sup>	10	201,30±6,07 <sup>c</sup>	7	232,00±6,58 <sup>ab</sup>	8	230,88±7,24 <sup>ab</sup>	9	197,25±8,31 <sup>c</sup>	9	211,57±5,71 <sup>bc</sup>	7	211,57±5,71 <sup>bc</sup>	7	211,57±5,71 <sup>bc</sup>	***
4	10	254,70±11,43 <sup>a</sup>	10	202,10±5,21 <sup>c</sup>	7	246,71±6,85 <sup>a</sup>	8	235,50±11,06 <sup>ab</sup>	8	202,00±9,38 <sup>c</sup>	8	216,86±7,87 <sup>bc</sup>	7	216,86±7,87 <sup>bc</sup>	7	216,86±7,87 <sup>bc</sup>	***

<sup>a-c</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz; \*: P<0,05; \*\*: P<0,01; \*\*\*: P<0,001



**Şekil 4.1.** Kontrol ve deneme gruplarına ait canlı ağırlık (g) verileri

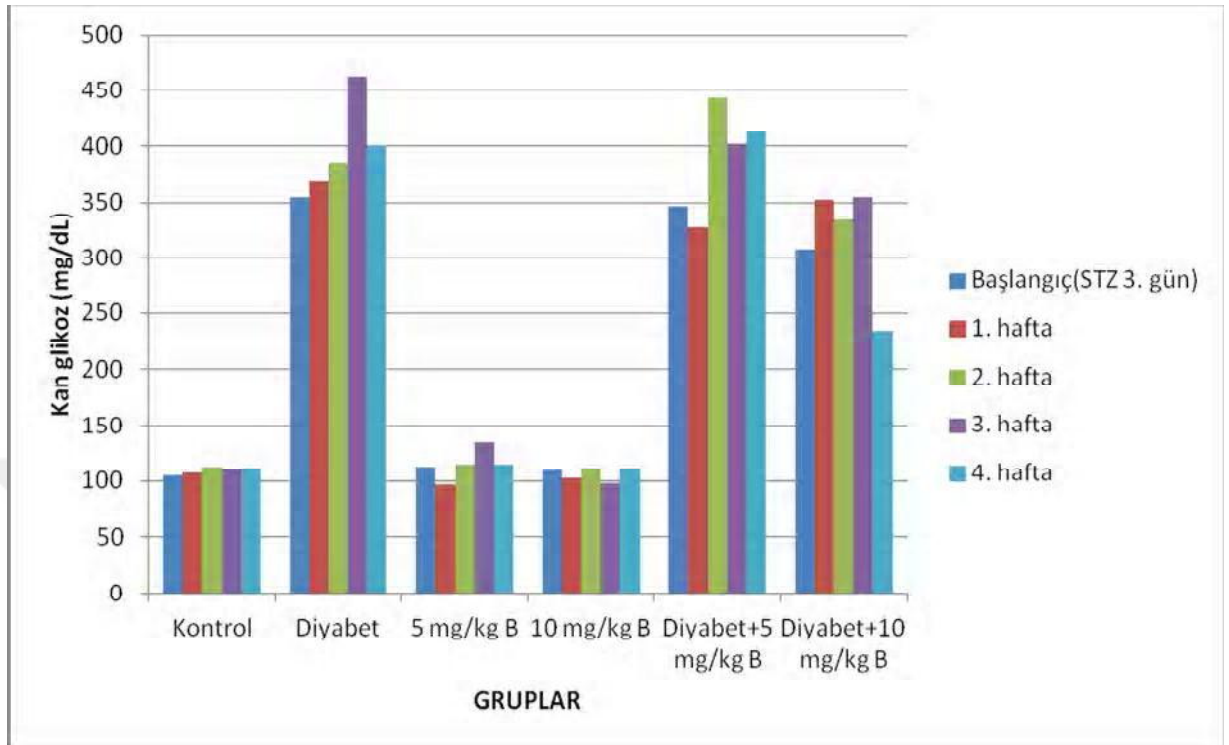
#### 4.2 Kan Glikoz Düzeyleri

Kontrol ile 5 ve 10 mg/kg B verilen gruplarının kan glikoz düzeyleri arasında istatistiki anlamda bir fark bulunmadı. Streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda kan glikoz düzeylerinin, kontrol ve sadece B verilen hayvanların glikoz düzeylerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı. Diyabetli hayvanların kan glikoz düzeylerinin, 10 mg/kg B uygulamasıyla üçüncü haftadan itibaren önemli düzeyde düştüğü ( $P<0,001$ ), ancak normal değerlere yaklaşmadığı görüldü (Tablo 4.2; Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda kan glikoz düzeyleri (mg/dL)

Haftalar	GRUPLAR												P
	n	Kontrol	n	Diyabet	n	5 mg/kg B	n	10 mg/kg B	n	Diyabet + 5 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	
Başlangıç (STZ 3.gün)	10	104,29±5,39 <sup>b</sup>	10	354,56±41,77 <sup>a</sup>	7	113,29±2,04 <sup>b</sup>	8	109,75±7,50 <sup>b</sup>	9	346,33±46,17 <sup>a</sup>	9	308,11±54,22 <sup>a</sup>	****
1	10	107,29±2,63 <sup>c</sup>	10	368,00±35,77 <sup>a</sup>	7	96,57±3,62 <sup>c</sup>	8	102,38±7,81 <sup>c</sup>	9	326,78±42,63 <sup>a</sup>	9	352,71±58,06 <sup>a</sup>	****
2	10	112,88±5,61 <sup>c</sup>	10	385,33±28,37 <sup>ab</sup>	7	114,86±6,20 <sup>c</sup>	8	111,50±4,94 <sup>c</sup>	9	443,38±27,80 <sup>a</sup>	9	333,71±44,83 <sup>b</sup>	****
3	10	110,00±4,44 <sup>c</sup>	10	462,88±19,44 <sup>a</sup>	7	134,57±9,97 <sup>c</sup>	8	98,25±4,87 <sup>c</sup>	9	401,63±40,82 <sup>ab</sup>	7	354,43±62,68 <sup>b</sup>	****
4	10	111,90±11,72 <sup>c</sup>	10	399,90±20,50 <sup>a</sup>	7	114,71±3,22 <sup>c</sup>	8	111,63±8,49 <sup>c</sup>	8	412,71±48,59 <sup>a</sup>	7	234,22±30,97 <sup>b</sup>	****

<sup>a-c</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. \*\*\*\*: P<0,001



Şekil 4.2. Kontrol ve deneme gruplarına ait kan glikoz düzeyleri (mg/dL)

#### 4.3. Plazma insülin ve PON1 düzeyleri ile lipaz enzim aktivitesi

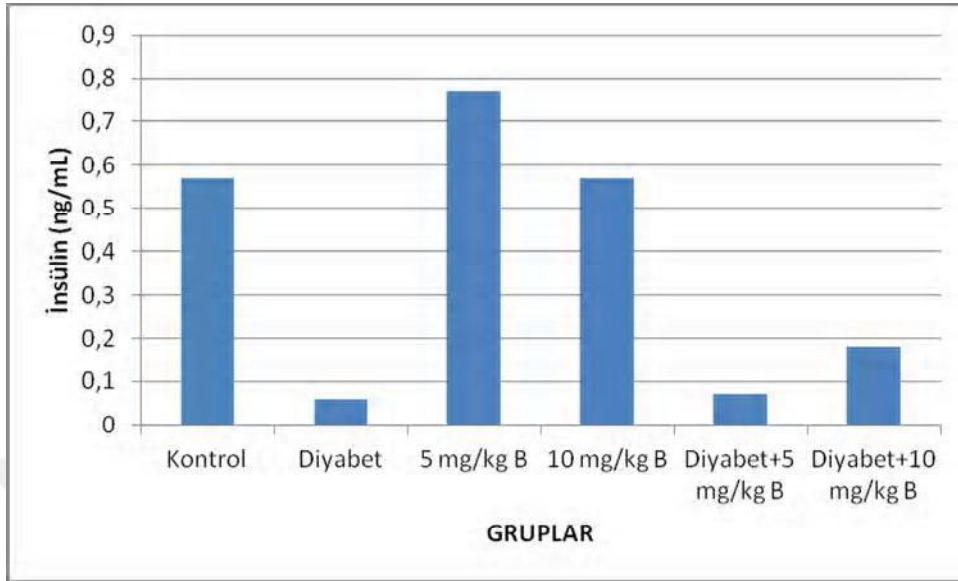
Kontrol ve sadece 5 ve 10 mg/kg B verilen gruplara arasında plazma insülin, PON1 ve lipaz enzim aktiviteleri yönünden bir fark bulunmadı. Negatif ve pozitif kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda insülin düzeylerinin önemli düzeyde düşük, lipaz enzim aktivitelerinin yüksek ( $P < 0,001$ ) olduğu belirlendi.

Diyabetli gruplara B ilavesi, insülin düzeyleri ile lipaz enzim aktiviteleri üzerinde istatistiki önemde bir etkiye sahip olmamakla birlikte, özellikle 10 mg/kg B uygulaması sayısal bir artışa neden oldu. Plazma PON1 düzeyleri yönünden, gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 4.3; Şekil; 4.3; 4.4; 4.5).

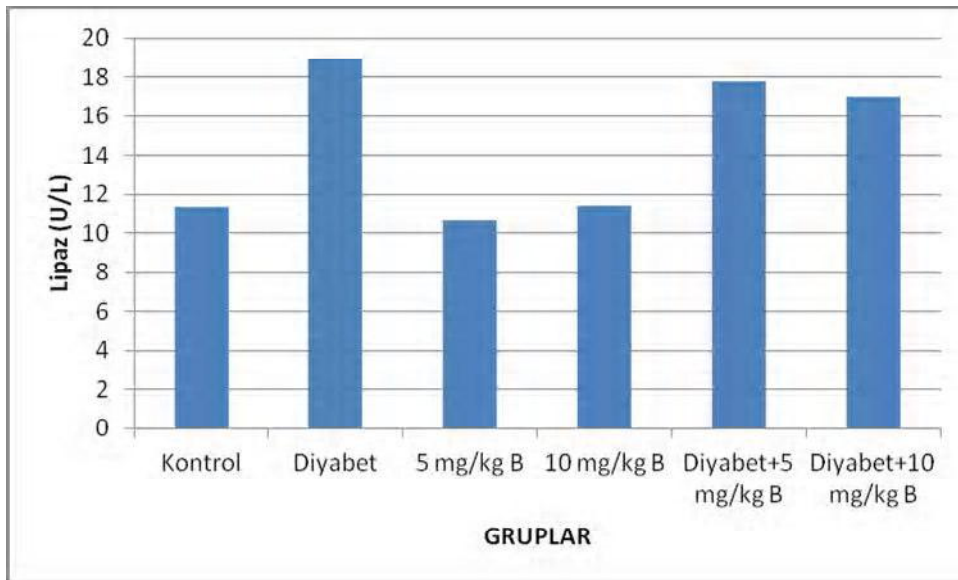
Tablo 4.3. Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda plazma insülin düzeyleri ile PON1 ve lipaz enzim aktiviteleri

Parametreler	GRUPLAR												P
	n	Kontrol	n	Diyabet	n	5 mg/kg B	n	10 mg/kg B	n	Diyabet + 5 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	
İnsülin (ng/mL)	8	0,57±0,06 <sup>a</sup>	8	0,06±0,03 <sup>b</sup>	7	0,65±0,06 <sup>a</sup>	7	0,57±0,03 <sup>a</sup>	7	0,07±0,001 <sup>b</sup>	7	0,18±0,006 <sup>b</sup>	***
PON1 (U/L)	10	209,76±36,70	10	191,71±25,43	7	258,80±25,42	8	252,22±44,34	7	165,73±33,96	7	178,84±38,56	-
Lipaz (U/L)	10	11,36±0,84 <sup>b</sup>	10	18,94±0,65 <sup>a</sup>	7	10,61±1,02 <sup>b</sup>	8	11,41±0,74 <sup>b</sup>	8	17,78±3,08 <sup>a</sup>	9	16,98±2,28 <sup>a</sup>	***

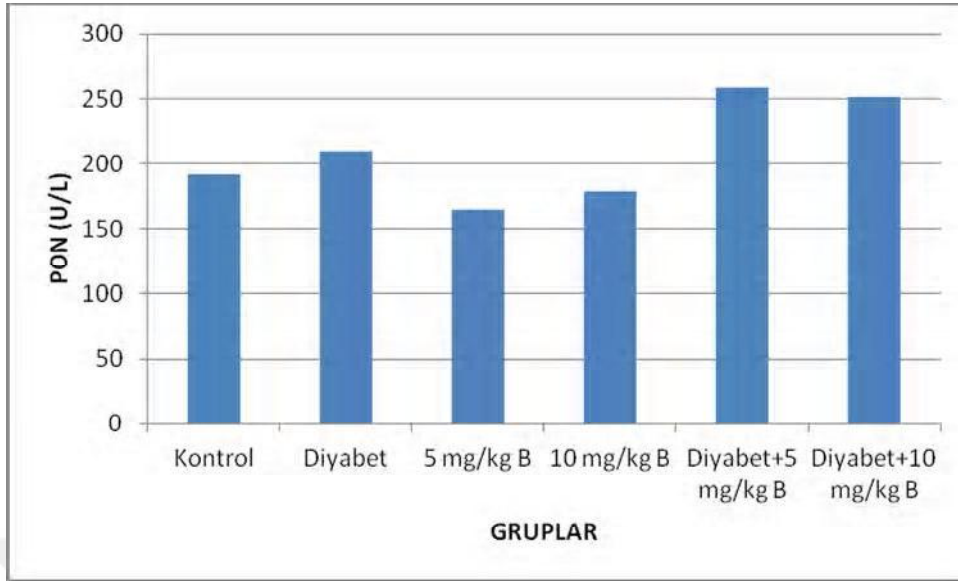
<sup>a-b</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz; \*\*\*: P<0,001



Şekil 4.3. Kontrol ve deneme gruplarına ait plazma insülin düzeyleri (ng/mL)



Şekil 4.4. Kontrol ve deneme gruplarına ait plazma PON1 aktiviteleri (U/L)



**Şekil 4.5.** Kontrol ve deneme gruplarına ait plazma lipaz enzim aktiviteleri (U/L)

#### 4.4. Serum MDA ve TAK düzeyleri

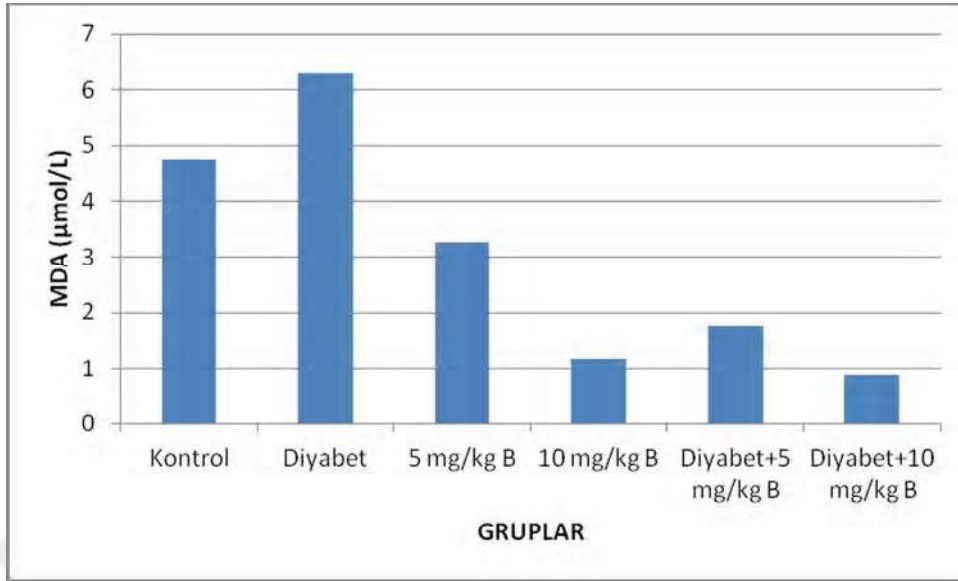
Kontrol grubuna göre, sadece 5 ve 10 mg/kg B verilen gruplarda serum MDA düzeyleri önemli düzeyde düşük bulundu. Kontrol grupları arasında en düşük düzey, 10 mg/kg B verilen grupta saptandı. Diyabet oluşturulan grupta artan MDA düzeyleri, 5 ve 10 mg/kg B uygulamasıyla önemli düzeyde azaldı ( $P < 0,001$ ; Tablo 4.4; Şekil 4.6).

Serum TAK düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiki anlamda bir fark bulunmadı ( $P > 0,05$ ), ancak düzeylerin sadece diyabet oluşturulan ratlarda azaldığı saptandı. Beş ve 10 mg/kg B uygulamasının istatistiki önemde olmasa da sayısal olarak TAK düzeylerini kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı görüldü (Tablo 4.4; Şekil 4.7).

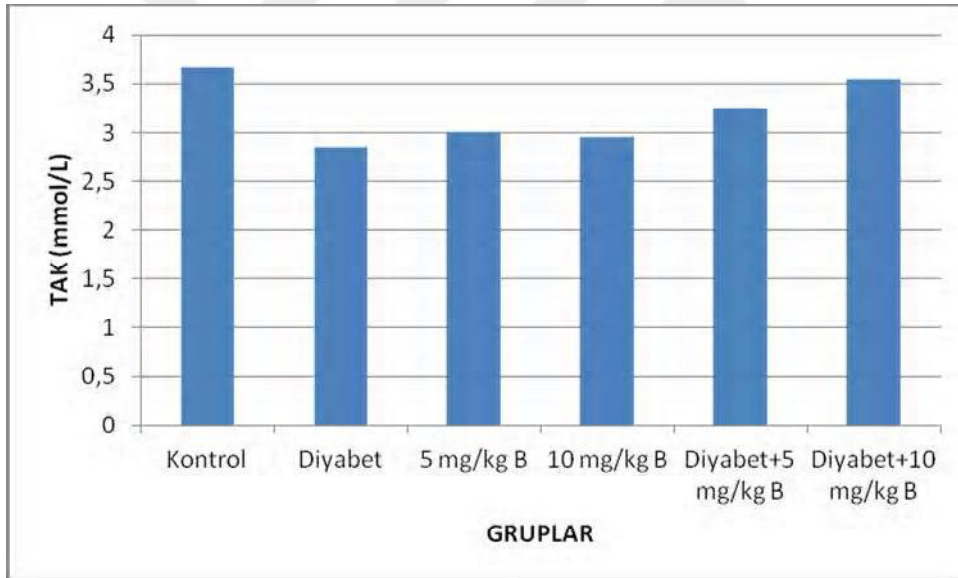
Tablo 4. 4. Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda serum MDA ve TAK düzeyleri

Parametre	GRUPLAR												P
	n	Kontrol	n	Diyabet	n	5 mg/kg B	n	10 mg/kg B	n	Diyabet + 5 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	10	4,75 $\pm$ 0,34 <sup>b</sup>	10	6,29 $\pm$ 0,32 <sup>a</sup>	7	3,27 $\pm$ 0,24 <sup>c</sup>	7	1,17 $\pm$ 0,60 <sup>d</sup>	7	1,76 $\pm$ 0,63 <sup>d</sup>	7	0,88 $\pm$ 0,16 <sup>d</sup>	***
TAK (mmol/L)	10	3,66 $\pm$ 0,30	10	2,85 $\pm$ 0,37	7	3,00 $\pm$ 0,32	8	2,95 $\pm$ 0,23	7	3,26 $\pm$ 0,25	7	3,54 $\pm$ 0,26	-

<sup>a-d</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz; \*\*\*: P<0,001



Şekil 4.6. Kontrol ve deneme gruplarına ait serum MDA düzeyleri (µmol/L)



Şekil 4.7. Kontrol ve deneme gruplarına ait serum TAK düzeyleri (mmol/L)

#### 4.5. Serum trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri

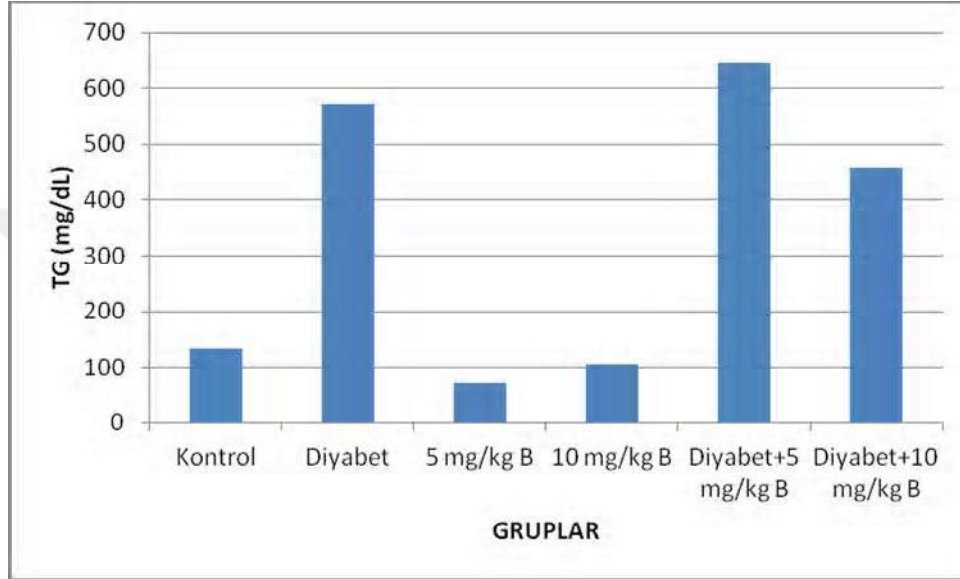
Kontrol ve deneme gruplarının serum trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin ortalama değerleri tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4. 5. Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda serum lipid düzeyleri (mg/dL)**

Parametre	GRUPLAR												P
	n	Kontrol	n	Diyabet	n	5 mg/kg B	n	10 mg/kg B	n	Diyabet + 5 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	
Trigliserid	10	133,91±14,75 <sup>b</sup>	10	572,35±91,64 <sup>a</sup>	7	72,48±4,54 <sup>b</sup>	8	105,84±11,90 <sup>b</sup>	7	644,91±147,57 <sup>a</sup>	7	458,14±145,97 <sup>a</sup>	***
Total Kol.	10	71,41±4,87 <sup>bc</sup>	10	110,95±13,75 <sup>a</sup>	7	62,59±5,56 <sup>c</sup>	8	64,09±9,40 <sup>c</sup>	7	105,44±14,41 <sup>ab</sup>	7	98,13±17,01 <sup>abc</sup>	**
HDL-Kol.	8	47,66±3,63 <sup>a</sup>	8	25,38±2,70 <sup>bc</sup>	7	21,76±1,37 <sup>c</sup>	7	21,42±1,30 <sup>c</sup>	7	32,42±2,97 <sup>b</sup>	7	27,98±3,16 <sup>bc</sup>	***
LDL-Kol.	8	33,37±2,78 <sup>ab</sup>	8	39,01±4,65 <sup>a</sup>	7	26,14±1,05 <sup>b</sup>	7	25,40±1,71 <sup>b</sup>	7	31,19±2,26 <sup>ab</sup>	7	28,64±2,41 <sup>b</sup>	**

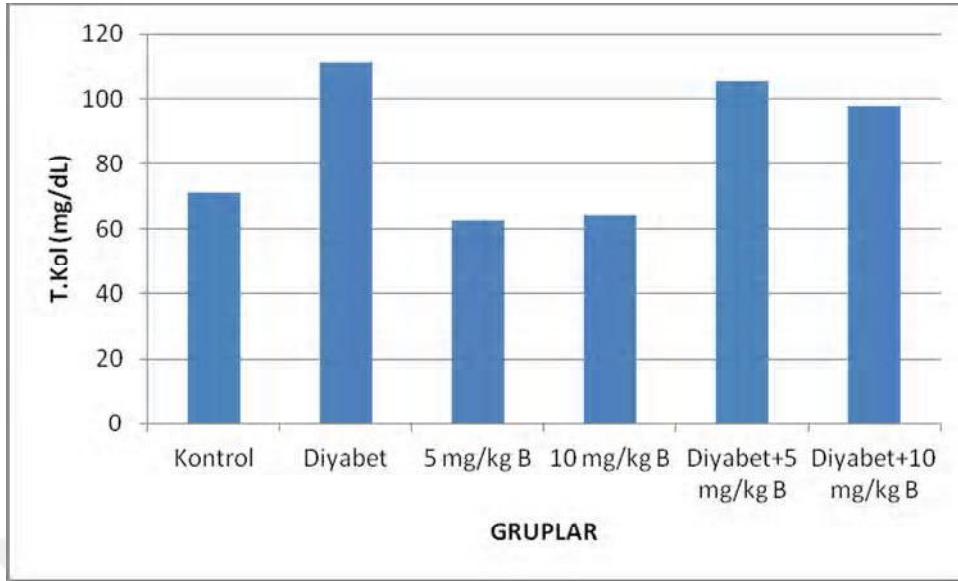
<sup>a-c</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz; \*\*: P<0,01; \*\*\*: P<0,001

Serum trigliserid düzeyleri yönünden negatif ve pozitif kontrol grupları arasında bir fark gözlenmezken, diyabet oluşturulan tüm gruplarda trigliserid düzeyleri istatistiki anlamda önemli bir artış gösterdi ( $P<0,001$ ). Bor uygulaması, artan düzeyler üzerinde olumlu bir etkiye neden olmadı (Tablo 4.5; Şekil 4.8).



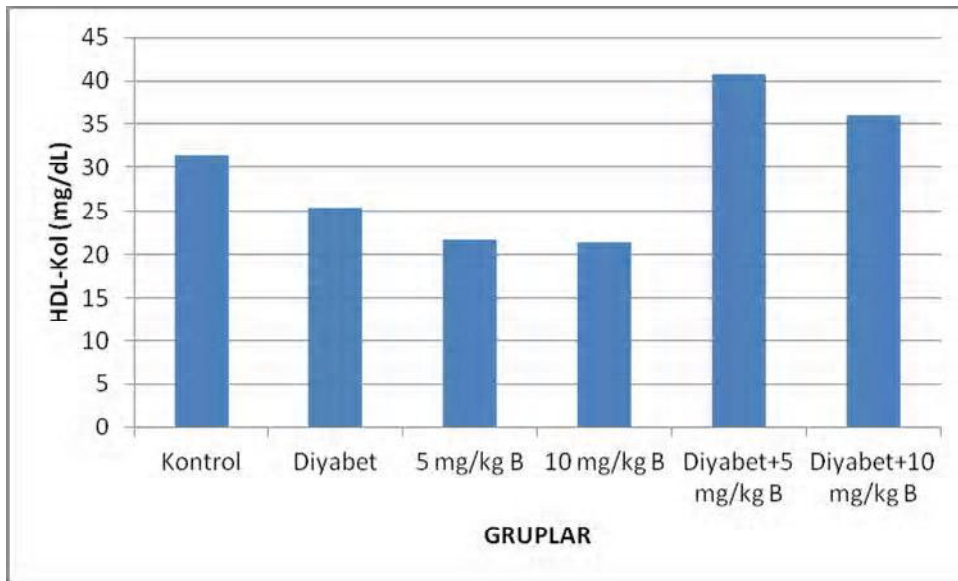
**Şekil 4.8.** Kontrol ve deneme gruplarına ait serum trigliserid düzeyleri (mg/dL)

Kontrol ve sadece 5 ve 10 mg/kg B uygulanan gruplar arasında serum total kolesterol düzeyleri yönünden istatistiki anlamda bir fark bulunmazken ( $P>0,05$ ), bu gruplara göre diyabetli gruptaki total kolesterol düzeyleri önemli bir artış gösterdi ( $P<0,01$ ). Diyabetli gruplara B ilavesi, total kolesterol düzeylerini önemli düzeyde düşürmedi, ancak istatistiki önemde olmayan sayısal bir düşüşe neden oldu (Tablo 4.5; Şekil 4.9).



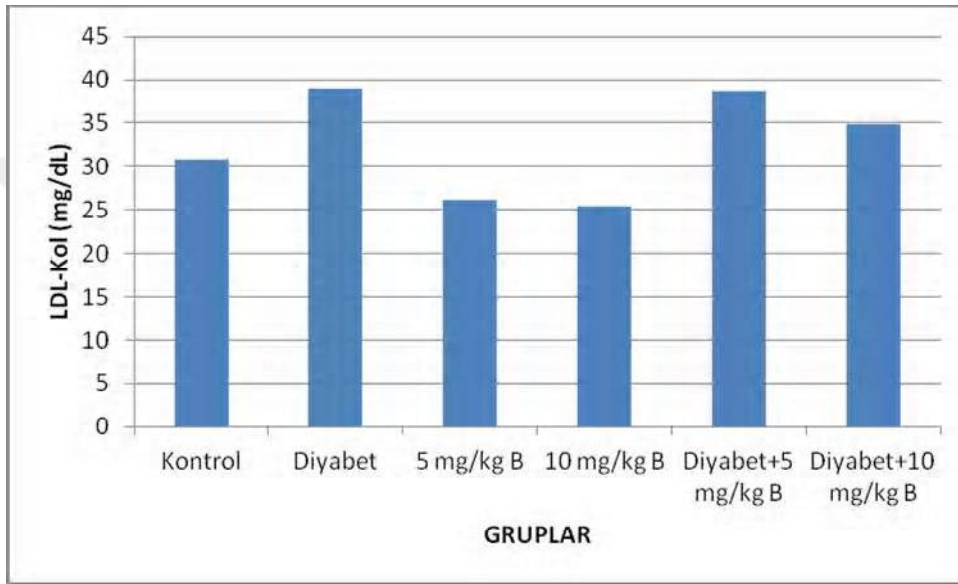
**Şekil 4.9.** Kontrol ve deneme gruplarına ait serum total kolesterol düzeyleri (mg/dL)

En yüksek serum HDL-kolesterol düzeyi kontrol grubunda belirlendi. Diyabet oluşturulan grup ile hem 5 hem de 10 mg/kg B verilen gruplarda HDL-kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde düştüğü ( $P < 0,001$ ) saptandı. Bununla birlikte, diyabet oluşturulduktan sonra 5 ve 10 mg/kg B ilave edilen ratların HDL-kolesterol değerlerinde istatistiki önemde olmayan sayısal bir artış görüldü (Tablo 4.5; Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** Kontrol ve deneme gruplarına ait serum HDL-kolesterol düzeyleri (mg/dL)

Serum LDL-kolesterol düzeyleri yönünden negatif ve pozitif kontrol grupları arasında bir fark saptanmadı, aynı şekilde kontrol grubu ile diyabetli grup arasında da istatistiki önemde olmayan bir fark belirlenmedi. Bununla birlikte diyabetli gruba göre; sadece 5 ve 10 mg/kg B verilen gruplar ile diyabet+10 mg/kg B verilen grupta, LDL-kolesterol değerlerinde önemli düzeyde bir düşüş görüldü ( $P<0,01$ ; Tablo 4.5; Şekil 4.11).



**Şekil 4.11.** Kontrol ve deneme gruplarına ait serum LDL-kolesterol düzeyleri (mg/dL)

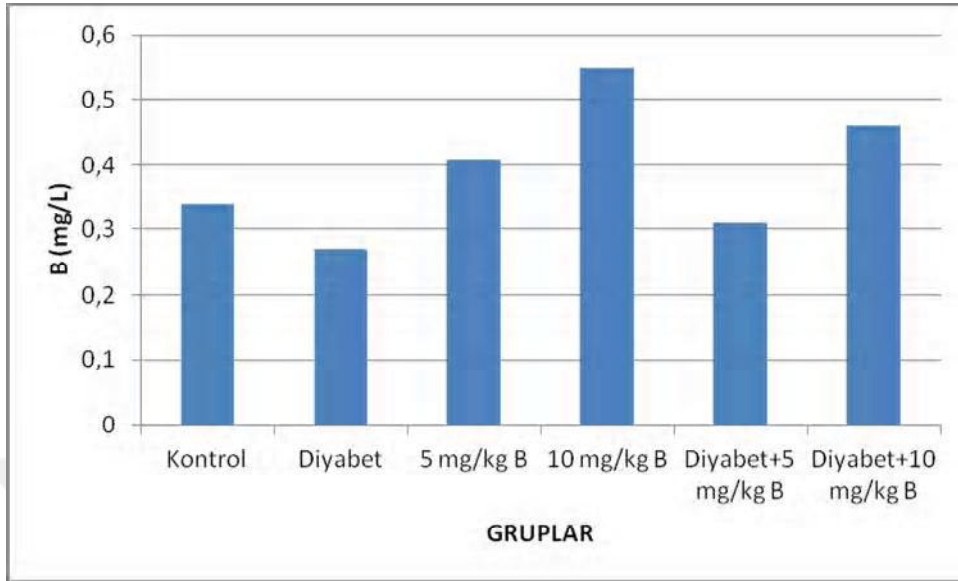
#### 4.6. Serum B düzeyleri

Diyabet oluşturulan grupta serum B düzeyi, negatif ve pozitif kontrol gruplarına göre önemli düzeyde düşük bulundu ( $P<0,001$ ). En yüksek B düzeyi, 10 mg/kg B uygulanan grupta saptandı. Diyabetli gruba 5 mg/kg B ilavesi serum B düzeyini değiştirmede, oysa ki 10 mg/kg B ilavesi, B düzeyinde önemli bir artışa neden oldu ( $P<0,001$ ; Tablo 4.6; Şekil 4.12).

Tablo 4. 6. Deneysel diyabet oluşturulan ve B verilen ratlarda serum B düzeyleri (mg/L)

Parametre	GRUPLAR														P
	n	Kontrol	n	Diyabet	n	5 mg/kg B	n	10 mg/kg B	n	Diyabet + 5 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	n	Diyabet + 10 mg/kg B	
B	7	0,34±0,02 <sup>c</sup>	7	0,27±0,01 <sup>d</sup>	7	0,41±0,02 <sup>b</sup>	7	0,55±0,01 <sup>a</sup>	7	0,31±0,03 <sup>cd</sup>	7	0,46±0,02 <sup>b</sup>	7	0,46±0,02 <sup>b</sup>	***

a-d: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz; \*\*: P<0,001



**Şekil 4.12.** Kontrol ve deneme gruplarına ait serum B düzeyleri (mg/L)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabet, insülin hormonunun kısmen veya tamamen eksik olmasına bağlı gelişen, açlık kan glikozunun yüksekliği ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabete kas kaybı ve doku proteinlerinin kaybı ile sonuçlanan glikojenoliz, lipoliz, glikoneojenez ile bunların biyokimyasal aktiviteleri ve aminoasitlerin oksidatif olarak yıkılımlarının artışı ile birlikte organizmanın en büyük enerji ve doku rezervlerinin azalması (1-3) eşlik etmektedir. Çeşitli çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda, canlı ağırlık ile biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres göstergelerindeki değişimler birçok çalışmada ortaya konulmuştur (6, 8, 9, 31, 84, 181-186). Ancak, ratlarda diyabetle birlikte görülen canlı ağırlık ve biyokimyasal değişiklikler üzerine B elementinin etkisine dair sınırlı sayıda çalışmaya (31, 44, 45) ulaşılabilmektedir.

### *Canlı Ağırlık, Kan Glikozu, Plazma İnsülin*

Balasubashini et al. (6) 40 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan dişi Wistar ratlarda kan glikoz düzeyindeki yükselmeyi ve insülin salınımındaki azalmayı STZ tarafından DNA'nın yapısının bozulmasıyla pankreasta oluşturulan oksidatif strese bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Zafar and Naqvi (182) da 45 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan Albino ratlarda polidipsi ile birlikte plazma glikoz düzeylerinin arttığını ve canlı ağırlık kaybının görüldüğünü bildirmişler, bunu da nekrotik lezyonlar ve hipergliseminin oluşumuyla birlikte DNA'nın alkilasyonuna neden olan STZ'nin zararlı etkilerine bağlamışlardır. Bu araştırmacılar STZ'nin direk alkalize edici etkisinin pankreasın beta hücrelerinin yıkımına bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile hipoinsülinemiye ve hücrel nekroza sebep olabileceğini ve bu durumun da diyabetik hayvanlarda canlı ağırlığın azalmasına yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka

çalışmada da (8) 45 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan Wistar ratlarda 2. günde plazma glikozda artışla birlikte pankreasın  $\beta$ -hücrelerindeki STZ'nin sitotoksik etkisiyle gelişen hasara bağlı olarak insülin düzeylerinde düşüş olduğu bildirilmiş, canlı ağırlığın da 5. haftadan itibaren düşmeye başladığı ve bu düşüşün başlıca iki nedeninin lipoliz ile glikoneojenezin olduğu ifade edilmiştir. Demir ve Yılmaz (5) da aynı ırk ratlarda aynı doz STZ ile oluşturulan diyabet olgusunda, canlı ağırlıktaki azalmaların insülin düzeyindeki azalmaya bağlı olarak yapısal proteinlerde artan katabolik reaksiyonlar sonucunda ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Erkek Wistar ratlarda bir ay boyunca 50 mg/kg (31, 186) ve 6 hafta boyunca 55 mg/kg (184) STZ ile oluşturulan diyabette canlı ağırlığın azaldığı, kan/plazma glikoz düzeylerinin artış gösterdiği ortaya konulmuştur. Bununla beraber aynı ırk ve cinsiyetteki ratlarda çeşitli sürelerde (3-8 hafta arasında değişen) deneysel olarak 60 mg/kg STZ ile diyabet oluşturulmasıyla da, canlı ağırlığın (bir hafta-on gün içerisinde) (2, 9, 181, 183) ve serum insülin düzeylerinin düştüğü (181, 185), glikoz düzeylerinin ise arttığı (2-4 gün içerisinde) (9, 181, 185) rapor edilmiştir. Oliveira et al. (2) diyabet olgusunda glikoz homeostazisindeki değişikliğin, hepatik glikojenoliz ve glikoneojenezin artışında olduğu gibi, perifer dokular tarafından düşük glikoz alımının bir sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Cheng et al. (9) da diyabetli ratlarda canlı ağırlık kaybını, hem STZ enjeksiyonu ile birlikte Langerhans adacıklarının  $\beta$ -hücrelerindeki yıkıma bağlı olabileceğini hem de hiperglisemik duruma bağlı olarak gelişen doku proteinlerinin azalması ve artan kas kaybı ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada (11) 65 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan erkek Wistar ratlarda diyabetin, glikozdan enerji üretimi için hücrelerin yetersiz kalmasına bağlı olarak önemli bir canlı ağırlık kaybının olduğu bildirilmiş, poliürinin neden olduğu dehidrasyonla birlikte canlı ağırlık kaybına, enerji üretimi için ilk önce glikoneojenezin aktivasyonunun, daha sonra kas protein ve yağlarının aşırı derecede mobilizasyonunun eşlik ettiği vurgulanmıştır.

Sunulan çalışmada da yukarıdaki araştırmacıların (2, 5, 6, 8, 9, 31, 84, 181-184, 186) bulgularıyla uyumlu bir şekilde; diyabetli tüm gruplarda canlı ağırlıktaki ve plazma insülin düzeylerindeki azalma ile kan glikoz düzeylerindeki artmanın, STZ enjeksiyonu ile birlikte pankreasın langerhans adacıklarının  $\beta$ -hücrelerindeki yıkıma ve dolayısıyla insülin salınımının azalmasına veya eksikliğine bağlı olarak gelişen kan glikoz

düzeşinin ve glikoneojenezin artmasına, doku lipid ve proteinlerinin azalmasına ve dolayısıyla kas kaybının artmasına bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Çoban ve ark. (31) 50 mg/kg STZ uyguladıkları erkek Wistar albino ratlarda 28 gün sonra canlı ağırlığın, hem diyabetik (%21) hem de gavaj yoluyla 5, 10 ve 20 mg/kg B (%12-18) uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre önemli düzeyde düştüğünü, ancak bu düşüşün B uygulanan gruplarda doza bağlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diyabetle artan serum glikoz düzeylerinin, B uygulamasıyla % 8-17 oranında azaldığını saptamışlardır. Diğer yandan Hunt and Herbel (44) 75 mg/kg STZ ile deneşsel diyabet oluşturdukları erkek Spraque ve Dawley ırkı ratlarda rasyona ilave edilen 2.4 mg/kg B'un, canlı ağırlık üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını ifade etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, diyabetli gruplarda B ilavesinin enerji metabolizması indikatörlerinden olan plazma insülin ve glikoz düzeylerini etkilemediğini, bu parametrelerin sadece B ilave edilen gruplarda kontrol grubuna göre baskılandığını bildirmişler, B'un enerji metabolizmasında önemli bir regülatör rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada ise (158) rat rasyonlarına 0.1 ve 2 mg/kg B ilavesiyle plazma insülin düzeylerinin düştüğü, ancak glikoz konsantrasyonlarında herhangi bir değişikliğin olmadığı ortaya konulmuştur.

Bor'un, glikozun yapısında yer alan hidroksil grubu ile kompleks oluşturarak kan glikoz düzeylerinin baskılanabileceği ileri sürülmesine (108, 130) karşın, sunulan çalışmada kan glikoz düzeyleri yönünden kontrol ile 5 ve 10 mg/kg B verilen gruplar arasında istatistiki anlamda bir fark bulunmaması; ratlara uygulanan B'un dozuna, formuna, verilif şekline, süresine, gıda içeriği ile doğal olarak alınan B konsantrasyonuna, rasyonların besinsel değerlerinin farklı olmasına veya hayvanlardaki bireşsel farklılığa, ırka ve cinsine bağlı olabilir. Ayrıca, diyabetli gruplara B uygulamasının, canlı ağırlık ve plazma insülin düzeylerini etkilemediği, ancak diyabet+10 mg/kg B uygulanan grupta, diyabetli diğer gruplara göre bu parametrelerde sayısal bir artışın olduğu görüldü. Bununla birlikte, deneşsel diyabet oluşturulan ratlarda kan glikoz düzeylerinin, kontrol ve sadece B verilen hayvanların glikoz düzeylerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı. Üçüncü haftadan itibaren, diyabet+10 mg/kg B grubunda kan glikoz düzeylerinin diğer diyabetli gruplara göre önemli düzeyde düşmesine karşın, kontrol grubuna göre, hala önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlar, ratlarda 10 mg/kg B'un, ancak stres varlığında enerji metabolizmasını etkileyerek, hipoglisemik bir

etkiye sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Böylece bu elementin diyabete bağlı gelişen hiperglisemiyi azaltabileceğini (31) veya pankreasın langerhans adacıklarının  $\beta$ -hücrelerinden salınan insülinin stimülasyonunun etkisine bağlı olarak her ne kadar istatistiki önemde olmasa da plazma insülin düzeylerindeki artışa ya da kan glikozunun periferel dokulara geçişinin artmasına bağlı olabileceğini (8) düşündürmektedir.

### ***Plazma Lipaz***

Pankreasta bir toksisite oluştuğunda değerlendirilen lipaz enzimi, trigliseridleri monogliseridlere hidroliz etmektedir ve pankreatitis olgularında plazma lipaz aktivitesi artış göstermektedir (187). Ratlarda farklı dozlarda STZ uygulamasıyla oluşturulan diyabetin pankreatik lipaz enzimi üzerine etkisine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (188-193).

Ergin erkek albino Fischer-344 (190) ve dişi Sprague Dawley ratlarda (188, 189) tek doz 75 mg/kg STZ uygulamasıyla oluşturulan deneysel diyabet olgusunda, pankreatik lipaz enzim aktivitesinin kontrol grubu ratlara göre daha düşük olduğu ve STZ uygulanması ile düşen lipaz aktivitesinin, insülin uygulandıktan sonra normal değerlere yaklaştığı ve insülinin bu enzim için stimülant bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (188-190). Her ne kadar diyabetik ratlarda insülin hormonunun etkin olmaması, lipaz ve kolipazın stimülasyonunda önemli bir rol oynayabileceği bildirilmişse de, bu iki enzimin sentezindeki değişiklikler için insülinin direk ya da indirek olarak sorumlu olup olmayacağı kesin değildir. Ayrıca pankreas acinar dokusunda lipaz enzim aktivitesinin yükselmesinin, diyabetlilerde karbonhidratlar yerine lipidlerin önemli bir enerji kaynağı olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır (188). Aloulou et al. (191) da 150 mg/kg alloksan ile deneysel diyabet oluşturulan erkek Wistar ratlarda hem plazma hem de pankreatik lipaz aktivitesinin artış gösterdiğini saptamışlardır. Bu araştırmacılar lipaz aktivitesindeki bu artışın, lipid emilimini stimüle ettiğini ve bunun da plazmada LDL-kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarının artmasına neden olabileceğini ortaya koymuşlardır. Abed et al. (192) da 60 mg/kg STZ ile diyabet oluşturulan erkek albino ratlarda lipaz enzim aktivitesindeki yükselmeyi, pankreasın histopatolojik incelenmesinde gözlemiş oldukları Langerhans adacıklarının sayısının artışından ve pankreas dokusunun Langerhans adacığındaki  $\beta$ -hücresinin hiperplazisinden kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir. Yine bir başka çalışmada (193) 60 mg/kg STZ ile diyabet oluşturulan erkek Wistar ratlarda pankreatik lipazın, STZ'nin enjeksiyonunu

takiben gelişen pankreatik ekzokrik sekresyonundaki değişiklikler sonucu yükseldiği bildirilmektedir.

Her ne kadar sunulan çalışmada pankreas dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi yapılmamış ise de, diyabetli ratlarda plazma lipaz enzim aktivitelerindeki artışın, muhtemelen deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan STZ'nin pankreastaki langerhans adacıklarının  $\beta$ -hücrelerini tahrip etmesinden (192) ve/veya pankreatik ekzokrik sekresyonundaki değişikliklerden (193) ileri gelebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte diyabetle artan plazma lipaz aktiviteleri üzerine B uygulamasının önemli bir etkisi bulunmadı.

### ***Serum veya Plazma Oksidatif Stres Parametreleri***

Diyabette kalıcı hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, antioksidan savunma sistemini bozar ve glikozun otooksidasyonu sonucunda reaktif oksijen türlerini üretir (10, 11). Oksidatif stres, artan serbest radikallerden dolayı ve/veya antioksidan sistemin baskılanmasının ya da antioksidan savunma kapasitesinin azalmasının bir sonucu olarak oluşabilir. (4, 5). Hipergliseminin serbest radikallerin artmasına neden olduğu ve bu durumun da lipid peroksidasyonunun artışı ile sonuçlanabileceği ifade edilmektedir (6).

Sindhu et al. (4) 65 mg/kg STZ uyguladıkları erkek Sprague-Dawley ratlarda, oluşan diyabetle görülen hipergliseminin anormal yüksek düzeyde serbest radikallerin oluşumuna neden olabileceğini, bunun da oksidatif hasara ve protein glikasyonuna yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada (7) aynı dozda STZ kullanılarak deneysel diyabet oluşturulan erkek Wistar ırkı ratlarda, hiperglisemiyle ilişkili olarak görülen oksidatif stresin göstergesi olan MDA'nın plazma ve dokudaki düzeylerinde bir artış olduğu, bununla birlikte serum TAK düzeylerinin kontrol grubundan istatistiki anlamda farklı olmadığı bildirilmiştir. Coudray et al. (194) da erkek Wistar ratlarda 60 mg/kg STZ ile oluşturdukları diyabetin birinci haftasında plazma TAK düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiki önemde artmış olduğunu, dördüncü haftada bu düzeylerin kontrol grubundan farklı olmadığını, karaciğer ve eritrosit MDA düzeylerinde ise tam tersi bir durum olduğunu ortaya koymuşlardır. Başka bir çalışmada (8) da 45 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulan Wistar ratlarda lipid peroksidasyonunun (plazma MDA) önemli düzeyde artış gösterdiği, plazma nitrik oksit ile glutasyon aktivitelerinde de kontrol grubuna göre artış olduğu, ancak SOD aktivitesinde herhangi bir değişikliğin olmadığı saptanmıştır. Aynı ırk ratlarda aynı

dozda STZ ile diyabet oluşturulan diğer bir çalışmada (88) karaciğerde lipid peroksidasyon göstergelerinde (MDA) artış olduğu, antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı ortaya konulmuştur. Aynı şekilde 40 (6) ve 60 mg/kg (9) STZ ile deneysel diyabet oluşturulan dişi (6) ve erkek (9) Wistar ratlarda karaciğer (6, 9) ve pankreas (9) dokularında MDA üretiminin arttığı, antioksidan enzimlerin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Sunulan çalışmada ise diyabetli ratlarda, serum TAK düzeyleri etkilenmeden lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak serum MDA düzeylerinin artış göstermesi, hipergliseminin antioksidan kapasitede herhangi bir etki oluşturmaksızın serbest radikal oluşumuna, dolayısıyla lipid peroksidasyonuna neden olmasından (7, 8, 194) kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Ratlarda B elementinin antioksidan etkisine dair çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır (31, 36-38, 41-43). Pawa and Ali (36) Wistar ırkı dişi ratlarda deneysel karaciğer hasarı oluşturmuşlar ve bu hasara bağlı gelişen oksidatif stres parametreleri (MDA, GR, GST) üzerinde B'un etkisini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar üç gün arka arkaya 4 mg/kg BX'ı oral olarak uygulamışlar ve karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonucunda, B elementinin karaciğeri kısmen normal görünümüne yaklaştırdığı ve oksidatif stres parametreleri üzerinde de olumlu etkilere neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte, kontrol grubu ile tek başına BX verilen grup arasında incelenen parametreler yönünden önemli bir fark saptamamışlardır. Deneysel olarak hepatik işemi reperfüzyon oluşturulan Wistar albino dişi ratlarda da i.p. olarak verilen 200 mg/kg BA'in, hepatik hasara neden olan lipid peroksidasyon düzeylerini düşürdüğü ve antioksidan savunma sistemini artırdığı gösterilmiştir (30).

Hu et al. (37) 60 gün boyunca Sprague-Dawley ratların içme sularına 40, 80, 160, 320 ve 640 mg/L B olacak şekilde BA ilave etmişler ve 40 mg/L üzerinde verilen B dozlarının, canlı ağırlığı ve dalakta antioksidan kapasiteyi düşürdüğü, hatta dalağın yapısında hasara neden olduğunu göstermişler ve düşük konsantrasyonda B'un dalağın gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Bir başka çalışmada (43) da alkol alan gebe ratlardan doğan yavruların serebral kortekslerinde oksidatif hasar şekillendiği, bununla birlikte önce BA ve daha sonra alkol alan gebe ratlardan doğan yavrularda serebral kortekslerinde belirlenen oksidatif stres parametre düzeylerinin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur.

İnce ve ark. (38) erkek Sprague-Dawley ratların yemlerine dört hafta boyunca hem BA hem de BX formunda 100 mg/kg B vermişler, kontrol grubuna göre her iki formda B verilen gruplarda kan MDA düzeylerinin önemli düzeyde azaldığını, her iki B formu arasında bu parametre yönünden herhangi bir fark belirlenmediğini ve bu bulguların B'un oksidatif hasara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunun göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir. Aynı araştırmacılar B uygulanan gruplarda eritrosit GSH aktivitelerinin arttığı, ancak SOD ve CAT aktiviteleri ile plazma TAK düzeylerinin değişmediğini de ortaya koymuşlardır. Küçükkurt ve ark. (43) 28 gün boyunca içme sularına arsenik ilave ettikleri hem dişi hem de erkek Wistar ırkı ratlarda, kan ve dokulardaki (karaciğer, böbrek, beyin ve kalp) lipid peroksidasyon düzeylerini artırdığını ve BA formunda ilave edilen 100 mg/kg B'un ise antioksidan savunma mekanizmasını artırarak, arseniğin neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada (39), Wistar ırkı ratlarda siklofosamid ile oluşturulan genotoksisite ve lipid peroksidasyonunun i.p. olarak BA formunda verilen 5, 10 ve 20 mg/kg B'un antioksidan savunma mekanizmasını artırmak suretiyle genotoksisite ve lipid peroksidasyonunu azalttığı ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmada (41) da aynı ırk ratlarda malathion ile oluşturulan oksidatif strese aynı dozlarda gavaj yoluyla verilen B'un, plazma ve dokularda (karaciğer, böbrek ve beyin) oksidatif stresi önleyebileceği saptanmış ve doza bağlı olarak gelişen bu koruyucu etkinin, bu elementin hem lipid peroksidasyonunu inhibe edici hem de antioksidan savunma sisteminin aktivitesini artırıcı etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Çoban ve ark. (31) 50 mg/kg i.p. STZ uyguladıkları erkek Wistar albino ratlarda 28 gün sonra, diyabetiklerde kontrol grubuna göre serbest radikallerin konsantrasyonunun göstergesi olarak plazma total oksidan kapasitenin arttığını, TAK düzeylerinin ise azaldığını saptamışlardır. Bu araştırmacılar, diyabet olgusunda oksidanlardaki bu artışın, oksidan maddelerin atılımındaki azalışa veya aşırı üretilmesinden ileri gelebileceğini söylemişler ve bu oksidanlardaki artıştan ve antioksidanlardaki azalıştan dolayı oksidan/antioksidan dengesinin değişerek oksidatif strese neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Söz konusu çalışmada diyabetik ratlara gavaj yoluyla 5, 10 ve 20 mg/kg B verilmesiyle diyabetik olmayan kontrol grubuna göre, B dozuna bağlı olarak önemli düzeyde total oksidan kapasitenin ve oksidatif stres indeksinin azaldığı, TAK'nin arttığı bildirilmiş ve B uygulamasıyla oksidan/antioksidan dengenin, antioksidan statü yönüne doğru değiştiği ortaya konulmuştur.

Sunulan çalışmada da kontrol grubuna göre sadece 5 ve 10 mg/kg B verilen gruplarda serum MDA düzeylerinin önemli düzeyde düşük olması, diyabet oluşturulan grupta, artan serum MDA düzeylerinin 5 ve 10 mg/kg B uygulamasıyla önemli düzeyde azalması ve ayrıca diyabetli hayvanlarda serum TAK düzeylerinin azalması ve bu gruplara 5 ve 10 mg/kg B uygulamasının istatistiki önemde olmasa da sayısal olarak TAK düzeylerini kontrol grubu değerlerine yaklaştırması, B'un lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisiyle antioksidan aktivitesinden ileri gelebileceğini düşündürmektedir.

Farklı dozlarda STZ kullanılarak deneysel diyabet oluşturulan farklı ırk ratlarda diyabetli gruplarda PON1 düzeylerinin önemli düzeyde azaldığı (7, 80-84) bildirilmektedir. Sunulan çalışmada da diyabet oluşturulan gruplarda istatistiki önemde olmasa da plazma PON1 düzeylerinde saptanan düşüşün, diyabete bağlı olarak görülen glikasyon ya da artan lipid peroksidasyon ürünleriyle bu enzim aktivitesinin inhibe olmasından dolayı oksidatif stres ve hiperglisemi ile ilgili olabileceği (83) ileri sürülebilir. Bununla beraber diyabetli gruplara B ilavesi PON1 değerlerini etkilemedi.

### ***Serum Lipid Parametreleri***

Diyabetes mellitus lipid profili bozuklukları ile ilişkili metabolik bir hastalık olup, plazma serbest yağ asitlerinin artışının, insülin direncinin neden olduğu tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (195). Lipidler diyabetin gelişiminde önemli bir rol oynamakta ve plazmadaki lipidlerin artışı koroner kalp hastalıkları için bir risk faktörü olmaktadır (195-197).

Erkek Wistar ratlarda 55 (198) ve 60 (2, 9, 194) mg/kg STZ ile oluşturulan diyabette, yaklaşık 4-5 hafta sonra bu hastalığa bağlı olarak gelişen hiperglisemiye, dislipideminin de eşlik etmesine bağlı olarak serum trigliserid, total kolesterol (2, 9, 194, 198) ile LDL-kolesterol düzeylerinin artış gösterdiği, HDL-kolesterol düzeylerinin ise düştüğü ortaya konulmuştur (2, 9, 198). Diyabetlilerde artan oksidatif strese bağlı olarak lipid profilinin değişebileceğini bildiren Alejandro et al. (11) da, 65 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları erkek Wistar ratlarda plazma trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin artış gösterdiğini, HDL-kolesterol düzeylerinde herhangi bir değişikliğin olmadığını vurgulamışlardır. Aynı şekilde başka bir çalışmada (196), aynı ırk ratlarda 50 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş, serum trigliserid, total lipid, total kolesterol ile LDL ve VLDL-kolesterol düzeylerinin artış gösterdiği, HDL kolesterol düzeylerinin ise değişmediği ortaya konulmuştur. Diyabetik ratlarda lipoproteinlerin okside olarak

sitotoksik etki gösterdiği ve bu durumun da insulin ya da antioksidan uygulamalarla önenebileceği bildirilmektedir (199).

Ratlarda B'un lipid metabolizmasına etkisine yönelik sınırlı sayıda çalışmalara ulaşılabilmektedir (160-162, 200). Choi and Kang (200), ovariektomi yapılan ratlarda lipid profili üzerine B'un etkisini ortaya koymak için bir çalışma yapmışlar, hayvanları 3 gruba ayırıp 0.5, 50 ve 100 mg/kg B ilave edilen yemlerle dört hafta boyunca beslemişler ve bu ratlarda lipid profilinin, B dozu ile paralel şekilde olumlu yönde etkilendiği sonucuna varmışlardır. Hall et al. (161) ratlara 14 gün süreyle verilen çeşitli fosfonoasetatların B analoglarının, birbirlerinden farklı oranda da olsa serum kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürdüğünü saptamışlardır. Fare ve ratlarda yapılan bir başka çalışmada (162) fosfonoasetatların karaciğerde trigliserid ve kolesterolün sentezini düşürerek veya lipidlerin safra ve dışkıya geçişini hızlandırarak ya da periferik dokularda lipidlerin depolanmasını azaltarak ve safra ile atılımlarını sağlamak için dokulardan karaciğere kolesterolün taşınmasını hızlandırarak (LDL ve HDL kolesterol içeriğini etkileyerek) lipid konsantrasyonlarını düşürdüğü ileri sürülmüş ve hayvanlarda farklı B bileşiklerinin yeme ilavesiyle serum kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeylerinin azaldığı, HDL-kolesterol düzeylerinin ise N,N-dimethyl-n-octadecylamine borane ile arttığı, fakat tetrakis- $\mu$ -(trimethylamine-boranecarboxylato) cis-(trimethylamine-carboxyborane)-dicopper (II) ile azaldığı bildirilmiştir.

Naghii and Samman (160), ergin erkek ratların içme sularına günde 2 mg B (BA şeklinde) ilave etmişler ve iki hafta sonra plazma total kolesterol düzeylerinde düşmeye eğilim olduğunu ortaya koymuşlar, bununla birlikte trigliserid ve HDL-kolesterol düzeylerinde önemli, dört hafta sonra da sadece HDL-kolesterol düzeylerinde önemli düşüşler tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar iki haftadan daha uzun deneysel çalışmalarda B'un lipid metabolizması üzerine etkisinin farklı olabileceğini ileri sürmüşler ve plazma lipidleri üzerine BA'in etkisinin rasyondaki yağ ile ayarlanabileceğini söylemişlerdir. Bu çalışmada düşük yağlı rasyonla beslenen ratların, predominant kolesterol taşıyıcısı olarak HDL-kolesterole sahip olduğu, bununla beraber yüksek yağlı diyetin metabolik stresi altında, apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin arttığı ifade edilmiştir.

Sunulan çalışmada, kontrol grubu ile sadece B ilave edilen gruplar arasında serum trigliserid, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri yönünden bir fark

saptanamaması, diğer yandan B verilen gruplarda HDL-kolesterol düzeylerinin kontrole göre önemli düzeyde düşük olması, muhtemelen denemenin süresinden (dört hafta) kaynaklanabilir. Bu çalışmada diyabet oluşturulan tüm gruplarda serum trigliserid, total kolesterol düzeylerinde önemli, LDL-kolesterol düzeylerinde önemsiz bir artış, HDL düzeylerinde ise anlamlı bir düşüş saptandı. Bor uygulaması artan düzeyler üzerinde olumlu bir etkiye neden olmamakla birlikte, özellikle diyabetli gruba göre; diyabet+ 10 mg/kg B grubunda trigliserid ve total kolesterol düzeylerinde istatistiki önemde olmayan, LDL düzeylerinde ise önemli bir düşüş belirlendi. Ayrıca, diyabet oluşturulduktan sonra 5 ve 10 mg/kg B ilave edilen ratların HDL değerlerinde istatistiki önemde olmayan sayısal bir artış görüldü. Bu sonuçlara göre ratlarda B'un stres faktörü varlığında daha etkili olduğu ve muhtemelen daha yüksek dozlarının daha etkili antihiperlipidemik etki gösterebileceği ve B'un bu etkisinin insülin kontrolünde lipoliz düzeyinin değişmesi ve/veya kolesterol sentezinde görevli enzimlerin aktivitelerinin değişmesine bağlı olabileceği (9, 201) söylenebilir.

### ***Serum Bor***

Mineraller vücut dokusunun önemli bir komponenti olmasına ilaveten, metabolizma ve enerji üretimi gibi birçok fizyolojik işlevleri de kapsamaktadır. İz elementler insülin sentezi, salınımı ve depolanması ile insülin-reseptör bölgesinin aktivasyonu, insülin duyarlılığının artışında kofaktör olarak görev yaparak glikoz metabolizmasını etkilemektedirler (202, 203). Genel olarak diyabetlilerde sağlıklılara göre Cr, Zn (202, 204--207), Mn (205-207) ve Mg (202, 204 207) gibi bazı minerallerin atılımının, hipergliseminin neden olduğu poliüriye bağlı olarak daha yüksek olduğundan (206), diyabetli hastalarda bu minerallerin plazmadaki düzeylerinin daha düşük olduğu (202, 205-207) ortaya saptanmıştır.

Sunulan çalışmada, pankreas fonksiyonunda şekillenen hasar sonucunda mineral dengesinin değişmesine (208) ve muhtemelen hiperglisemiye bağlı olarak görülen poliüri nedeniyle, B atılımındaki artışa bağlı olarak diyabetli grubun serum B düzeyleri düşüş gösterdi. Diyabetli grup ile diyabet+ 5 mg/kg B grup arasında serum B düzeyi yönünden herhangi bir fark belirlenmedi. Ancak bir metabolizma hastalığı olan diyabette, 10 mg/kg B ilavesiyle serum B düzeyinde önemli bir artışın saptanması, bu mineralin 10 mg dozunda uygulanmasının mineral denge üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

***Sonuç:***

- Deneysel olarak STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda, 5 ve 10 mg/kg B uygulamasıyla, diyabetle artan serum MDA düzeylerinin önemli düzeyde azaldığı ve istatistiki önemde olmasa da sayısal olarak serum TAK düzeylerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı, HDL-kolesterol değerlerinde de sayısal bir artış olduğu görüldü.
- Ayrıca diyabetik ratlara 10 mg B uygulamasıyla da canlı ağırlık ile plazma insülin düzeyinde sayısal bir artış görüldüğü, kan glikoz ile serum LDL-kolesterol düzeylerinin önemli, total kolesterol düzeyleri ile plazma lipaz enzim aktivitelerinin önemsiz düzeyde düştüğü saptandı.
- Plazma PON1 düzeyleri ile serum trigliserid düzeyleri, B uygulamalarından etkilenmedi.
- Bu çalışmada deneysel diyabette görülen bazı biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler üzerinde, B'un olumlu etkilere sahip olabileceği ve metabolizma üzerinde tam olarak etkilerinin belirlenebilmesi için, herhangi bir yan etki oluşturmaksızın en iyi sonucu verecek şekilde, farklı dozlarının ve farklı bileşiklerinin kullanılabilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

## 6. KAYNAKLAR

1. Harvey RA, Ferrier DR. Integration of Metabolism. Metabolic effects of insulin and glucagon In: Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th Edition Rhyner S.(eds). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, 2011; 307-320
2. Oliveira OG, Braga CPB, Fernandes AH. Improvement of biochemical parameters in type 1 diabetic rats after the roots aqueous extract of yacon [*smallanthus sonchifolius* (peopp.& endl.)] treatment. Food Chem Toxicol 2013; 59: 256-260
3. Ewenighi C, Dimpkpa U, Onyeanusu J, Onoh L et al. Estimation of glucose level and body weight in alloxan induced diabetic rat treated with aqueous extract of garcinia kola seed. Ulutas Med J 2015; 1: 2: 26-30
4. Sindhu RK, Koo J, Roberts KC, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase to insulin to insulin and antioxidant therapies. Clin Exp Hypertens Journal 2004; 26: 1: 43-53
5. Demir E, Yılmaz Ö. Streptozotosin ile Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanlarda çam yağının antiperglisemik ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. Fen Bilimleri Dergisi 2013; 25: 3: 140-156
6. Balasubashini MS, Ruccummani R, Visvanathan P, Meon VP. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. Phytother Res 2004; 18: 310-314
7. Taş. S, Sarandol E, Ziyank Ayvalık S, Serdar Z, Dirican M, Vanadly sulfate, taurine, and combined vanadly sulfate and taurine treatment in diabetic rats: effects on the oxidative and antioxidative systems. Arch of Med Res 2007; 38: 276-283

8. Aydın M, Çelik S. Effects of lycopene on plasma glucose, insulin levels, oxidative stress, and body weights of streptozotocin-induced diabetic rats. *Turk J Med Sci* 2012; 42: 2: 1406-1413
9. Cheng D, Liang B, Li Y. Anthyperglycemic effect of *Ginkgo biloba* extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Biomed Res Int* 2013; 162724: 1-7
10. Maritim AC, Sanders RA, Watkins BJ. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24-37
11. Alezandro MC, Granato D, Genovese MI. Jaboticabe (*myrciaria jaboticaba* Vell. Berg), a Brazilian grape-like fruit improves plasma lipid profile in streptozotocin-mediated oxidative stress in diabetic rats. *Food Research International Research* 2013; 54: 650-659
12. Altan N, Dinçel A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem* 2006; 31: 2: 51-56
13. Karabulut N, Eren M. Besi bıldırcını yemlerine bor ilavesinin serum kalsiyum, inorganik fosfor ve magnezyum düzeyleri ile alkali fosfataz aktivitesine etkisi. *Erciyes Üniv Sağlık Bilim Derg* 2006; 15: 8-12
14. Eren M, Uyanık F, Küçükersan S. The influence of dietary boron supplementation on egg quality and serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium levels and alkaline phosphatase activity in laying hens. *Res Vet Sci* 2004; 76, 203-210
15. Kurtoğlu F, Kurtoğlu V, Çelik İ, Keçeci T, Nizamlıoğlu M. Effects of dietary boron supplementation on biochemical parameters, peripheral blood lymphocytes, splenic plasma cells and bone characteristics of broiler chicks given diets with adequate or inadequate cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) content. *Br Poult Sci* 2005; 46:87-96
16. Bozkurt MK, Küçükylmaz AU, Çatlı M, ve ark. Effects of boron supplementation to diets deficient in calcium and phosphorus on performance with some serum, bone and fecal characteristics of broiler chickens. *Asian-Aust J Anim Sci* 2012; 25: 248-255

17. Eren M, Uyanık F, Güçlü BK, Çınar M. Effects of dietary boric acid and borax supplementation on growth performance and some biochemical parameters in broilers. *Revue Med Vet* 2012;163: 546-551
18. Naghii MR, Ebrahimpour Y, Ghanizadeh G, et al. Effect of consumption of fatty acid, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on bone mechanical properties and corresponding metabolic hormones in rats. *Indian J Exp Biol* 2012; 50: 223-231
19. Hakkı SS, DüNDAR N, Kayis SA, et al. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 148-153
20. Kabu M, Birdane FM, Civelek T, Uyarlar C. Affects of boron administration on serum Ca, Mg, and P of peripartium cows. *Archiv Tierzucht* 2013; 56:73: 733-741
21. Yıldız G, Köksal BH, Sızmaz O. Effects of dietary boric acid addition on growth performance, cholesterol, some carcass and tibia characteristics in different rearing periods in broiler chickens. *Revue Med Vet* 2013; 164: 4: 219- 224
22. Nielsen FH, Hunt CD, Mu LM, Hunt JR. Effect of boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J* 1987; 1: 394-397
23. Nielsen FH. Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones. *Magnesium Trace Elem* 1990; 102: 55-58
24. Sheng MHC, Taper LJ, Veit H, et al. Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res* 2001; 82: 109-123
25. Çiftçi HB, Yıldırım İ. Effect of estradiol-17 $\beta$  on serum mineral concentrations of female japanase quail. *J Toxicol Sci* 2013; 37: 1-7
26. Eren M, Uyanık F. The influence of dietary boron supplementation on some serum metabolites and egg yolk cholesterol in laying hens. *Acta Vet Hung* 2007; 55: 29-39

27. Eren M, Uyanık F, Güçlü BK, Atasever A. The influence of dietary boron supplementation on performance, some biochemical parameters and organs in broilers. *Asian J Anim Vet Adv* 2012; 7: 1079-1089
28. Ince S, Keleş H, Erdoğan M, Hazman O, Küçükkurt İ. Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride- induced hepatotoxicity in mice. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35: 3: 285-292
29. Kabu M, Civelek T. Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Rev Med Vet* 2012; 163: 419-430
30. Başbuğu M, Yıldar M, Yaman İ, et al. Effects of boric acid in an experimental rat of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Acta Medica Mediterranea* 2015; 31: 1067-1073
31. Karabağ Çoban F, Liman R, Cigerci IH, et al. The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Fresenius Environ Bull* 2015; 24: 11: 4059-4066
32. Elkomy AE, El-haddy AMA, Elhalid OA. Dietary Boronsupplementation and its impact on semen characteristics and physiological status of adult male rabbits. *Asian J Poult Sci* 2015; 9:2: 85-96
33. Küçükkurt İ, Akbel E, Karabağ F, İnce S. The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Tox Ind Health* 2015; 31: 3: 255-260
34. Ögün M, Merhan O, Kükürt A, Kuru M, Karapehlivan M. The effect of borax on some energy metabolites in dairy cows during the transition period. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2016; 14965: 1-6
35. Scorei R, Cimpoisu VM, Dana Iordachescu D. In vitro evaluation of the antioxidant activity of calcium fructoborate. *Biol Trace Elem Res* 2005; 107: 127-134
36. Pawa S, Ali S. Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 89-98

37. Hu Q, Li S, Qiao E, et al. Effects of boron on structure and antioxidative activities of spleen in rats. *Biol Trace Elem Res* 2014; 158: 73-80
38. Ince S, Küçükkurt İ, Ciğerci İH, Fidan A, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elements Med Biol* 2010; 24: 161-164
39. Ince S, Küçükkurt İ, Demirel HH, et al. Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere* 2014; 108:197-204
40. Çelikezen FÇ, Türez H, Aydın E. The antioxidant and genotoxic activities of  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \cdot \text{H}_2\text{O}$  *in vitro*. *Fresenius Environ Bull* 2015; 24: 3a: 947-953
41. Karabag Çoban F, Ince S, Küçükkurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion- induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol* 2015; 38: 4: 391-399
42. Soğut I, Oğlakçı A, Kartkaya K, et al. Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015; 9: 1023-1027
43. Küçükkurt İ, Ince S, Demirel HH, et al. The effects of boron on arsenic-induced lipid peroxidation and antioxidant status in male and female rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2015; 9: 12: 564-571
44. Hunt CD, Herbel JL. Boron affects energy metabolism in the streptozotocin-injected, vitamin D<sub>3</sub>-deprived rat. *Magn Trace Elem* 1991-92; 10: 374-386
45. Hunt CD, Herbel JL. Effects of dietary boron on calcium and mineral metabolism in the streptozotocin-injected, vitamin D<sub>3</sub>-deprived rat. *Magn Trace Elem* 1991-92; 10: 387-408
46. Yılmaz B, Hormon ve Üreme Fizyolojisi. Birinci basım, Ankara 1999; 255-298
47. Ünal D, Kara A, Aksak S, Altunkaynak BZ, Yıldırım S. İnsulin hormonu: vücuttaki mekanizması ve etkileri ve merkezi sinir sistemi ile ilişkisi. *Dicle Med J* 2012; 39: 2: 310-315
48. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 1: 25-53

49. Türkoğlu ÜM, Genç S, Salmayenli N, ve ark. Homeostaz, İletişim ve Kontrol. Biyokimya Birinci baskı Gürdöl F, Ademoğlu E. (eds) İstanbul, Nobel 2006; 627-811
50. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kenelly PJ, Well PA. The diversity of the endocrin system. Harper's Illustrated Biochemistry. Unit 41 Lange 30th ed 2015; 498-517
51. Başoğlu A, Sevinç M. Metabolik ve Endokrin Hastalıklar. Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar. Konya, 2004; 261-409
52. Khan CR, White MF. The insuline receptor and the molechular mechanism of insulin action. J Clin Invest 1988; 82: 1151-1156
53. Battacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. J Biosci 2007; 32: 2: 404-413
54. Arıkoğlu H, Kaya Erkoç D ve ark. İnsülin salınımının metabolik sensörleri pankreatik K-ATP kanallarının moleküler genetik yapısı ve patolojisi. Eur J Basic Med Sci 2012; 2: 2: 56-67
55. Çelik S, Bal R. Köpek ve kedilerde diabetes mellitus: Böbrek fonksiyon bozuklukları ve idrar taşı oluşumu ile ilişkisi. Uludağ Univ J Vet Med 2002; 21: 43-48
56. Samuel VT, Shulman GI. Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 2012; 148: 5 852-871
57. Karaca Z. Diyabet nedir? Diyabet Bülteni 2009; 1: 5-7
58. Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. Int J Diabetes & Metabolism 2005; 13: 111-134
59. Pandey M, Vijayakumar. Nutraceutical supplementation for diabetes. Int J Pharm Sci 2011; 3: (4): 33-40
60. Mckee T, Mckee JR. Carbohydrate Metabolism. Biochemistry The Molecular Basis of Life, 30th ed. 2003; 234-271
61. Şahin E, Öncel M. Diyabet tanı ve takibinde geleneksel ve yeni biyokimyasal belirteçler. Eur J Basic Med Sci 2014; 4: 3: 66-73

62. Tiftik AM. Enerji Metabolizması. Klinik Biyokimya. Mimoza Konya, 1996; 85-132
63. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 181-223
64. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. J Endocrinol 2010; 204: 1-11
65. Olocoba AB, Obateru OA, Olocoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman Med J 2012; 27: 4: 269- 273
66. İrer SV, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. Türk Klinik Biyokimya Derg 2004; 2: 3: 127-136
67. Kurçer Z, Karaoğlu D. Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotosin kullanımı. Turk Jem 2012; 16: 34-40.
68. Işıldak M, Güven Sain G, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-99
69. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 2: 171-176
70. Ünlühırcı K. Diyabetin komplikasyonları. Diyabet Bülteni 2009; 1: 12-14
71. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. J Biomark 2013; 1-8
72. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Düzce Tıp Fak Derg 2005; 3: 30-39
73. Moussa S A. Oxidative stress in diabetes mellitus. Romanian J Biophys 2008; 18: 3: 225-236
74. Türkoğlu S, Gülçü Bulmuş F, Parmaksız A, Özkan Y, Gürsu F. Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri. Fırat Tıp Derg 2008; 13: 2: 110-115
75. Macness B, Durrington, Macness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol 1998; 31: 3: 329-336
76. Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. Erciyes Medical Journal 2004; 26: 2: 75-80

77. Ekmekçi Balcı Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. Cerrahpaşa Tıp Derg 2005; 35: 2: 78-82
78. Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve kanser. Konuralp Tıp Derg 2010; 2: 2: 22-26
79. Uysal S, Akyol S, Hasgül R, Armutçu F, Yiğitoğlu MR. Çok yönlü bir enzim: paraoksonaz. Yeni Tıp Derg 2011; 28: 3: 136-141
80. Taş S, Serandöl E, Ziyanoğulları S, Aslan K, Dirican M. Effects of green tea on serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutr Res 2005; 25: 1061-1074
81. Kıyıcı A, Okudan N, Gökbel H, Belviranlı Muaz. The effect of grape seed extracts on serum paraoxonase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Medicinal Food 2010; 13: 3: 725-728
82. Büyükleblebici O, Karagül H. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. Kafkas Univ Vet Fak 2012; 18: (1): 21-26
83. Yegin Çiftçi S, Yur F, Ceylan E. Effect of lycopene application in rats with experimental diabetes using lipoprotein, paraoxonase and cytokines. J Membran Biol 2013; 246: 621-626
84. Taş S, Serandöl E, Dirican M. Vitamin B6 supplementation improves oxidative stress and enhances serum paraoxonase/arylesterase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. The Scientific World J 2014; 351598: 1-7
85. Türk Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2013; 17
86. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care. ADA 2014; 37: 1 581-590
87. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneği. Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu. 2014; 16
88. Latha M, Pari L. Effect of an aqueous extract of *scoparia dulcis* on blood glucose, plasma insulin and some polyol pathway enzymes in experimental rat diabetes. Braz J Med Biol Res 2004; 37: 4: 577-586

89. Bolkent Ş, Saçan Ö, Karatuğ A, Yanardağ R. The effect of vitamin B6 on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study. *IUFS J of Biol* 2008; 67: 1: 1-7
90. Suksomboon N, Poolsup N, Simprasert S. Effects of Vitamin E supplementation on glycaemic control in type-2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 1: 53-63
91. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5: 8: 1-5
92. Iqbal S, Naseem I. Role of vitamin A in type 2 diabetes mellitus biology: effects of intervention therapy in a deficient state. *Nutr* 2015; 31: 901-907
93. Boden G, Chen X, Ruiz J, Van Rossum GVD, Turco S. Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1996; 45: 9: 1130–1135.
94. Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 5: 404-10 (Abstr.)
95. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 6: 548-555
96. Vincent JB. Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutr Rev* 2000; 58: 3: 67-72 (Abstr.)
97. Song Y, He K, Levitan EB, Menson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta- analysis of randomized double –blind controlled trials. *Diabet Med* 2006; 23: 10: 1050-1056
98. Li M, Ding W, Smee JJ, Baruah B, Willsky GR, Crans DC. Anti diabetic effects of vanadium(III,IV,V)-chlorodipicolinate complexes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biometals* 2009; 22: 6: 895-905
99. Jayavardana R, Ranasinghe P, Malkanthi P, et al. Effects of zing supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 19: 4: 1:13
100. Bilgiç B, Dayık M. Borun özellikleri ve tekstil endüstrisinde kullanımıyla sağladığı avantajlar. *Electronic Journal of Textile Technologies* 2013; 7:2: 27-37

101. Alma MH, Acemioğlu B. Türkiye'nin bor kaynakları, kullanım yerleri ve orman ürünleri endüstrisi. *Fen ve Mühendislik Dergisi* 2001; 4: 2: 62-72
102. Sızmaz Ö. Bor minerali ve broyler rasyonlarında kullanımı. *Veteriner Tavukçuluk Derneği Dergisi* 2010; 8: 2: 14-18
103. Özkan ŞG, Çelebi H, Doğan DM. Bor mineralinin özellikleri ve madenciliği. 2. Endüstriyel Hammadde Sempozyumu 1997; 224-228
104. Kılınç E, Mordoğan H ve ark. Bor mineralinin önemi, potansiyeli, üretimi ve ekonomisi. Endüstriyel Hammaddeler Sempozyumu 2001; 226-235
105. Yılmaz A. Her derde deva hazinemiz bor. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*, 2002; 34-48
106. Çimrin T, Demirel M. Kanatlı kırma yemlerinde bor elementinin kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2012; 17: 1: 46-56
107. Demirtaş A. Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2010; 41: 1: 75-80
108. WHO. Boron. International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria* 204. Ohio, USA. 1998; 1-201
109. Toxicological review of boron and compounds. *Environmental Protection Agency* 2004; 1-131
110. Nielsen FH. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J* 1991; 5: 2661-2667
111. Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevis D. Why boron. *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 907-912
112. Butterwick L, De Oude N, Raymond K. Safety assessment of boron in aquatic and terrestrial environments. *Ecotoxicol Environ Safety* 1989; 17: 339-371
113. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (suppl 7):5-11
114. Uçkun Z. Esansiyel bir komponent: bor- borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2013; 6: 2: 119-123

115. WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health: Boron. Geneva. 1996; 175-182
116. Nielsen FH. Boron-an overlooked elements of potential nutritional importance. Nutr Today 1988; 4-7
117. Devirian TA, Volpe ST. The physiological effects of dietary boron. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2003; 43: 219-231
118. National Academy. Institute of Medicine Press Release. January 9, 2001
119. Hunt CD. The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. Environ Health Perspect 1994; 102: 7: 35-43
120. Moseman RF. Chemical disposition of boron in animals and humans. Environ Health Perspect. 1994; 102 (suppl 7): 113-11
121. Mineral Tolerances of Domestic Animals. National Academy of Science 1980;71-83
122. Murray FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. Biol Trace Elem Res 1998; 66: 331-341
123. Tibbitts J, Sambol NC, Fike JR, Bauer WF, Kahl SB. Plasma pharmacokinetics and tissue biodistribution of boron following administration of a boronated porphyrin in dogs. J Pharm Sci 2000; 89: 469-477
124. Nielsen FH, Schuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Magnesium and methionine deprivation affect the response of rats to boron deprivation. Biol Trace Elem Res 1988; 17: 91-107
125. Nielsen FH, Schuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Dietary magnesium, manganese and boron affect the response of rats to high dietary aluminium. Magnes 1988; 7: 133-147
126. King N, Odom TW, Sampson HW, Pardeu S. In ovo administration of boron or sodium aluminosilicate alters mineralization in the turkey. Nutr Res 1993; 13: 77-85
127. Wilson JH, Ruzler PL. Long term effects of boron on layer bone strength and production parameters. Br Poult Sci 1998; 39: 11-15

128. Yeşilbağ D, Eren M. Effects of dietary boric acid supplementation of performance, egg shell quality and some serum parameters in aged laying hens. *Turk J Vet Anim Sci* 2008; 32: 113-117
129. Mızrak C, Yenice E, Can M, Yıldırım U, Atık Z. Effects of dietary boron on performance, egg production, egg quality and some bone parameters in layer hens. *S Afr J Anim Sci* 2010; 40: 257-264
130. Hunt CD. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. *Biol Trace Elem Res* 1989; 22: 201-220
131. Hegsted M, Keenan MJ, Siver F, Wozniak P. Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biol Trace Elem Res* 1991; 28: 243-255
132. Qin X, Klandorf H. Effect of dietary boron supplementation on egg production, shell quality, and calcium metabolism in aged broiler breeder hens. *Poultry Sci* 1991; 70: 2131-2138
133. Kurtoğlu V, Kurtoğlu F, Coşkun B. Effects of boron supplementation of adequate and inadequate vitamin D<sub>3</sub>-containing diet on performance and serum biochemical characters of broiler chickens. *Res Vet Sci* 2001; 71: 183-187
134. Kurtoğlu V, Kurtoğlu F, Coşkun B, Şeker E, Balevi T, et al. Effects of boron supplementation on performance and some serum biochemical parameters in laying hens. *Revue Med Vet* 2002; 153, 12: 823-828
135. Beattie JH, Peace HS. The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women. *Br J Nutr* 1993; 69: 871-884
136. Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M, Brudevold AM. Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 55-58
137. Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J Nutr* 2000; 139: 2575-2581

138. Armstrong TA, Spears JW, Lloyd KE. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *J Anim Sci* 2001; 79: 1549-1556
139. Geyikoğlu F, Türkez H. Effects of boric acid on aluminium-mediated ionic changes in rat serum. IV. Uluslararası Bor Sempozyumu. 547-553, 15-17 Ekim 2009, Eskişehir-Türkiye
140. Başoğlu A, Başpınar N, Öztürk S, Akalın PP. Effects of boron administration on hepatic steatosis, haematological and biochemical profiles in obese rabbits. *Trace Element and Electrolytes* 2010; 27: 4: 224-231
141. Küçükyılmaz K, Erkek R, Bozkurt M. The effects of boron supplementation of layer diets varying in calcium and phosphorus concentrations on performance, eggquality, bone strength and mineral constituents of serum, bone and faeces. *Br Poult Sci* 2014; 55: 6: 804-816
142. Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, et al. The effects of dietary boron on bone strength in rats. *Fundam Applied Toxicol* 1997; 35: 205-215
143. Hunt CD, Herbel JL, Idso JP. Dietary boron modifies the effects of vitamin D<sub>3</sub> nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 171-182
144. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a born defficient diet. *Anat Rec* 2008; 291: 4: 441-447
145. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Gugliemotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a born-deficient diet. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 677-682
146. Aysan E, Şahin F, Telci D, et al. Body weight reducing effect of oral boric acid intake. *Int J Med Sci* 2011; 8: 653-658
147. Yiğit P, Eren M, Soyer Sarıca Z, Şentürk M. Tavşanlarda borik asidin kan kimyasına etkisi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2013; 10: 2: 77-85
148. Hunt CD. One possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biol Tr Elem Res* 1998; 66: 205-225

149. Hunt CD. Boron binding-biomolecules: a key to understanding the beneficial physiological effects of dietary boron from prokaryotes to humans. In: goldbach HE, Rerkasem B, Wimmer MA, Brown PH, Theller M, Bell RW (eds), Boron in Plant and Animal Nutrition. New York. Academic Press 2002; 21-36
150. Nielsen FH. Update on human health effects of boron. J Trace Elem Med Biol 2014; 28: 383-387
151. Nielsen FH. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. J Trace Elem Med Biol 2014; 28: 406-408
152. Hunt CD. Dietary boron: evidence for essentially and homeostatic control in humans and animals. Advances in Plant and Animal Boron Nutrition 2007; 251-267
153. Kabu M, Uyarlar C, The effects of borax on milk yield and selected metabolic parameters in Austrian Simmental (Fleckvieh) cows. Vet med 2015; 60:4: 175-180
154. Türkez H, Geyikoğlu F, Çolak S. The protective effect of boric acid on aluminium-induced hepatotoxicity and genotoxicity in rats. Turk J Biol 2011; 35:293-301
155. Wallace JM, Hannon-Fletcher MP, Robson PJ, et al. Boron supplementation and activated factor VII in healthy men. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 11: 1102-1107
156. Elkin RG, Freed M, Watkins BA, Srebnik M, Kieft KA, et al. Evaluation of two novel biochemicals on plasma and egg yolk lipid composition and laying hen performance. Poultry Sci 1993; 72: 3: 513-520
157. Yıldız, AO, Olgun O, Cufadar Y. Effects of boron supplementation to diet on performance and boron deposition in broilers. Arch Zoo 2011; 14: 32-36
158. Bakken NA, Hunt CD. Dietary boron decreases peak pancreatic *in situ* insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. J Nutr 2003; 133: 3577-3583
159. Naghii MR, Samman S. The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. Biol Trace Elem Res 1997; 56: 273-286

160. Naghii MR, Samman S. The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats. *Nutr Res* 1997; 17: 523-531
161. Hall IH, Spielvogel BF, Griffin TS, Docks EL, Brotherton RJ. The effects of boron hypolipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts. *Res Com Chem Path Pharm* 1989; 65: 297-317
162. Hall IH, Wong OT, Sood A, et al. Hypolipidemic activity in rodents of boron analogs of phosphonoacetates and cyanoborane adducts of dialkyl aminomethylphosphonates. *Pharmacol Res* 1992; 25: 3: 259-270
163. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Turner CH, et al. Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats. *Biol Trace Elem Res* 2003; 93(1-3):155-170
164. Başoğlu A, Sevinç M, Güzelbektaş H, Civelek T. Short communication: Effect of borax on serum lipid profile in dogs. *Online J Vet Res* 2000; 4: 153-156
165. Hoffman DJ, Sanderson CJ, Le Captain LJ, Cromatie E, Pendleton GW. Interactive effects of boron, selenium, and dietary protein on survival, growth, and physiology in mallard ducklings. *Arch Environ Contam Toxicol* 1991; 20: 288-294
166. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimoza*. Konya.1995; 38: 4: 1-157
167. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro Csaba. Oxidative stress and electron spin resonance. *Clin Chem Acta* 2006; 364: 61-66
168. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. *The Int Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84
169. Türkez H, Geyikoğlu F, Tatar A, Keleş S. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Z Naturforsch* 2007; 62: 889-896
170. Nielsen FH. Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil* 1997; 193: 199-208
171. Scorei R. Boron essential micronutrient for animal nutrition. *Analele IBNA* 2006; 22, 75-85

172. Sander JE, Dufour L, Wyatt RD, Bush PB, Page RK. Acute toxicity of boric acid and boron tissue residues after chronic exposure in broiler chickens. *Avian Dis* 1991; 35: 745-749
173. Ku W, Chapin R. Mechanism of the testicular toxicity of boric acid in rats: invivo and invitro studies. *Environ Health Perspect* 1994; 102, suppl 7: 99-105
174. Treinen KA, Chapin RE. Development of testicular lesions in F344 rats after treatment with boric acid. *Toxicol Appl Pharm* 1991; 107: 325-335
175. Naghii MR, Samman S. The role of boron in nutrition and metabolism. *Prog Food Nutr Sci* 1993; 17: 331-349
176. See AS, Salleh AB, Bakar FA, et al. Risk and health effect of boric acid. *Am J Appl Sci* 2010; 7: 620-627
177. Geyikoğlu F, Türkez H. Acute toxicity of boric acid on energy metabolism of the breast muscle in broiler chickens. *Biologia Bratislava* 2007; 62: 112-117
178. Weir Jr RJ, Fisher RS. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; 23: 3: 351-364 (abstr.)
179. Price CJ, Strong PL, Murray FJ, Goldberg MM, Blood boron concentrations in pregnant rats fed boric acid throughout gestation. *Reported Toxicol* 1997; 11: 6: 833-42
180. Vaziri ND, Oveisi F, Culver BD, et al. The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. *Toxicol Sci* 2001;60: 257-263
181. Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrebi M.R, et al. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem.* 2007; 22: 2: 60-64
182. Zafar M, Naqvi SN. Effects of STZ-induced diabetes on the relative weights of kidney, liver and pancreas in albino rats: a comparative study. *Int J Morphol* 2010; 28: 1: 135-142
183. Tahmasebpour N, Dehghan G, Feiz MAH, Esmaeili HA. Variation in body weight and some hematological parameters in streptozotocin- induced diabetic rats, treated with *Teucrium orientale*. *Archives* 2013; 3: 32-36

184. Al shaqha WM, Khan M, Selam Nasir, Arazzi A, Choudhary AA. Antidiabetic potential of catharanthus rosesus Linn. and its effect on the glucose transport gene (GLUT-2 and GLUT-4) in streptozotocin induced diabetic wistar rats. *Complement and Altern Med* 2015; 15: 379-8
185. Daniel EE, Mohammed A, Tanko Y, et al. Effects of lycopene on thyroid profile in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *European J Biotech Bio Sci* 2015; 3: 1: 21-28
186. Malfitano C, Lescano de Sousa Jr A, Carbonaro M, et al. Glucose and fatty acid metabolism in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodelling. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 149: 1-10
187. Evans GO. Assessment of gastrointestinal and pancreatic toxicity. *Animal Clinical Biochemistry*. Second edition. Taylor & Francis Group, USA, 2009; 97-113
188. Duan RD, Albertsson CE. Pancreatic lipase and colipase activity increase in pancreatic acinar tissue of diabetic rats. *Pancreas* 1989; 4: 3: 329-334
189. Duan RD, Albertsson CE. The effect of pretranslational regulation on synthesis of pancreatic colipase in streptozotocin- induced diabetes in rats. *Pancreas* 1992; 7: 4: 465-471
190. Aughsteeen AA, Mohammed FI. Insulin enhances amylase and lipase activity in the pancreas of streptozotocin-diabetic rats. *Saudi Med J* 2002; 23: 7: 838-844
191. Aloulou A, Hamden K, Elloumi D et al. Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan- induced diabetic rats. *Complement Altern Med* 2012; 12: 63: 1-9
192. Abed SA, El- Shazerly MO, Ahmed KA, Abdel-mava EM, Ibrahim AK. Therapeutic effects of spirulina platensis on streptozotocin diabetic rats. *Egypt J Comp Path & Clinic Path* 2015; 28: F1: 18-31
193. Ebrahimi E, Shirali S, Talaei R. The protective effect of marigold hydroalcoholic extract in STZ- induced diabetic rats: in the serum. *J Botany* 2016; 1-6
194. Coudray-Faillet C, Rock E, Coudray C, et al. Lipid and antioxidant status in experimental diabetes. *Clin Chem Acta* 1999; 284: 31-43

195. Boden G, Laakso, M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 9: 2253-2259
196. Chattopadhyay RR, Bandyopadhyay M. Effect of *Azadirachta indica* leaf extract on serum lipid profile changes in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Afr J Biomed Res* 2005; 8: 101-104
197. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diab* 2011; 3: 116-122
198. Divi SM, Bellamkonda R, Dasiraddy SK. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* in fructose fed insulin resistant and STZ induced diabetic wistar rats: a comparative study. *Asian Journal of Pharmaceutical Research* 2011; 5: 67-72
199. Mathe D. Dyslipidemia and diabetes: animal models. *Diabetes Met* 1995; 21: 2: 106-117 (abst.)
200. Choi MK, Kang MH. Effects of boron supplementation on lipid profiles and antioxidant capacities in the ovariectomized rats. *Korean J Nutr* 2005; 38: 9: 698-705. (Abst.)
201. Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM, Murthy PS, Dev G. Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolalana* in alloxan- induced diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2003; 85: 201-206
202. Yahya H, Yahya KM, Saqip A. Minerals and type 2 diabetes mellitus level of zinc, magnesium and chromium in diabetic and non diabetic population. *JUMDC* 2011; 2: 1: 34-38
203. Akhuemokhan IK, Eregie A, Fasanmade OA. Diabetes prevention and management: the role of trace minerals. *Afr J Diab Med* 2013; 21: 2: 37-41
204. Tripathi S, Sumathi S, Raj GB. Minerals nutritional status of type 2 diabetic subjects. *Int J Diab Dev Countries* 2004; 24: 27-28
205. Kazi GT, Afridi HI, Kazi N. Copper, Chromium, Manganese, Iron, Nickel Zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008; 122: 1-18

206. Wali U, Jogana MU, Zarummai AL, Saidu Y. Antioxidant vitamins and trace elements status of diabetic in skoto, Nigeria. *Nigerian J Basic Appl Sci* 2011; 19: 1: 130-134
207. Farid SM, Abdulfaraj TG. Trace mineral status related to levels of glycated haemoglobin of type 2 diabetic subjects in Jeddah, Saudi Arabia. *Med J Islamic World Academ Sci* 2013; 21: 2: 47-56
208. Craft NE, Failla ML. Zinc, Iron, and copper absorption in the streptozotocin-diabetic rat. *Am J Physiol* 1983; 244: 7: 122-128



**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ  
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI  
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ETİK KURULUN ADRESİ : Erc.Üni. Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

Tarih: 11.01.2012

Toplantı Sayısı: 01

Karar No: 12/22

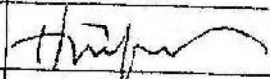

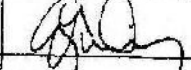
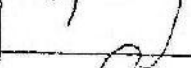



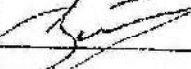
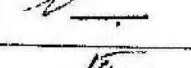

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul

11.01.2012

tarhinde

Prof.Dr.Harun ÜLGER

Başkanlığı'nda toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Vet. Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Prof. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Füsun F. Erdoğan	Doç. Dr	Tıp Fakültesi	
Serpil Sarıözkan	Doç. Dr.	DEKAM	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Yrd. Doç. Dr	Tıp Fakültesi	
Asiye Gökbelen	Yar. Sevepler Der. Baş.	Sivil top. kuruluşu temsilcisi	—
Serap A. Eroğlu	Avukat	Kurumla ilişkisi olmayan üye	—

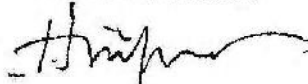
Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Doç.Dr.Meryem EREN tarafından yapılan "Deneysel diyabet oluşturulan ratlarda bor'un bazı biyokimyasal parametrelere etkisi" adlı araştırması incelenerek çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

Tarih : 11.01.2012

  
Prof. Dr. Harun ÜLGER  
Erciyes Üniversitesi  
Hayvan Deneyleri  
Yerel Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr.Harun ÜLGER

İmzası :



# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Selcen ÇAKIR

Uyruğu : Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 09.Şubat 1983, Kayseri

Medeni Durumu : Bekar

Tel : 05353873363

email: selcencakir@gmail.com

Yazışma Adresi: Mustafa Kemal Paşa Bulvarı 145/18 Kocasinan KAYSERİ

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Doktora	ERÜ Sağlık Bilimler Enstitüsü	2008-
Yüksek Lisans	ERÜ Fen Bilimler Enstitüsü	2008
Lisans	ERÜ Fen Edebiyat Fakültesi	2005
Lise	Sema Yazar Anadolu Lisesi	2001

## YABANCI DİL

İngilizce, Almanca