



**BORUN GEBE RATLARDA FÖTAL GELİŞİM
BOYUNCA LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Güngör Ecem KANDEMİR
VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT
Tez no: 2018-003
2018-Afyonkarahisar**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BORUN GEBE RATLARDA FÖTAL GELİŞİM BOYUNCA LİPİD
PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Güngör Ecem KANDEMİR

**VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 15.SAĞ.BİL.01 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez no: 2018-003

2018-Afyonkarahisar

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: 27 / 03 / 2018

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Sinan İNCE

Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT

Dr. Öğr. Üye. Funda KARABAĞ ÇOBAN

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Güngör Ecem KANDEMİR'in "Borun gebe ratlarda fetal gelişim boyunca lipid profili üzerine etkisinin araştırılması" başlıklı tezi günü saat’da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Memeli hayvanlarda hayat zigottan embriyonun oluşması ve belli bir süre sonunda canlının anneden doğması ile başlamaktadır. Fötal dönem, gebeliğin son dönemidir ve yavrunun dünyaya gelmeden önce anne karnında doku ve organlarının olgunlaşması ile karakterizedir. Gebelik döneminde fetusun en küçük madde veya durumdan etkilenmesi, canlının gelişmesini, sonuçta yaşamını etkilemektedir. Bor doğada bulunan en değerli elementlerden birisidir. Son yıllarda borun canlılar üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların yoğunluğu artmıştır. Özellikle sağlık alanında borun büyüme ve gelişme süreçlerinde etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Canlı vücudunda lipidlerin çok çeşitli görevleri vardır. Farklı lipid türlerinden olan fosfolipidler, hücre yapısının önemli bir yapıtaşını oluştururlar. Glikozla birleşen lipidler glikolipidleri, bazı proteinlerle birleşmek suretiyle de lipoproteinleri oluştururlar. Genel olarak lipoproteinler lipidlerin kanda taşınmasını sağlamaktadırlar. Bazı hastalıkların oluşumunda lipid profilinde meydana gelen değişimlerin rolü olduğu görülmektedir. Bu nedenle hekimler tarafından lipid profilinin ölçümü ve takibi sağlık için çok önemlidir. Tez çalışmasında daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanılmayan ratlarda fetal gelişim sürecinde borun kan lipid profili üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan çalışma ile bu alanda önemli bilgilerin sağlanması hedeflenmektedir.

Tez çalışmamın belirlenmesinde ve yürütülmesi sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT'a, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nalan BAYŞU SÖZBİLİR'e, Biyokimya Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Gülcan AVCI'ya ve Doç. Dr. A. Fatih FİDAN'a, tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme, tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Sinan İNCE'ye, Dr. Öğr. Üyesi Damla ARSLAN ACARÖZ'e, Biyokimya

Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Barış DENK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Bu çalışmanın gerçekleşmesinde rol alan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Ratların Fizyolojisi.....	2
1.1.1. Ratlarda Üreme.....	4
1.1.2. Rat Fötüsünün Morfolojik Gelişimi	5
1.1.3. Fetal Gelişimi Etkileyen Faktörler	5
1.2. Bor Hakkında Genel Bilgiler	6
1.2.1. Borun Tanımı	6
1.2.2. Borun Metabolizması.....	8
1.2.3. Borun Metabolizma Üzerinde Etkisi.....	8
1.3. Tezin Amacı	10
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	11
2.1. Gereçler	11
2.2. Yöntem	12
2.2.1. Hayvan Materyali	12
2.2.2. Deneysel Aşama	12
2.2.3. Bor Diyetinin Hazırlanması	13
2.2.4. Kolesterol Ölçümü	14
2.2.5. HDL-Kolesterol Ölçümü	14
2.2.6. LDL-Kolesterol Ölçümü	15
2.2.7. Trigliserit Ölçümü.....	15
2.2.8. Glikoz Ölçümü.....	16
2.2.9. İstatistiksel Analiz	16

3. BULGULAR	17
4. TARTIŞMA	20
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	22
ÖZET	23
SUMMARY	24
KAYNAKLAR	25
ÖZGEÇMİŞ	29



SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	santigrad derece
°F	fahrenheit
µg	mikrogram
µl	mikrolitre
B₂O₃	bor oksit
CA	canlı ağırlık
cm³/mol	molar hacim
dl	desilitre
fL	femtolitre
g	gram
g/cc @ 300K	yoğunluk
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein
J	joule
K	kelvin
kg	kilogram
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
mg	miligram
ml	mililitre
mmHg	milimetre civa
Mohs	sertlik skalası
ng	nanogram
nm	nanometre
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein
W/cmK	ısı iletkenlik

TABLÖLAR

Tablo 1.1. Ratlara Ait Bazı Fizyolojik Değerler.	3
Tablo 1.2. Ratlarda Reprodüktif Sistem Özellikleri.	4
Tablo 1.3. Borun Bazı Fiziksel Özellikleri.	7
Tablo 2.1. Hayvanlar İçin Hazırlanan Yemin İçeriği	13
Tablo 3.1. Fötal Dönem 14. Gün Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit ve Glikoz Değerleri.	17
Tablo 3.2. Fötal Dönem 17. Gün Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit ve Glikoz Değerleri.	18
Tablo 3.3. Fötal Dönem 20. Gün Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit ve Glikoz Değerleri.	19

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar kalp yetmezliği, hipertansiyon vb. hastalıkların, gelişme geriliği gibi bazı olgu ve olayların erken embriyonik ve fetal dönemlerde oluşabileceğini göstermektedir. Özellikle fetal dönem gebeliğin son kısımlarıdır ve çoğu maddenin etkilerinin bu dönemde araştırılması doğacak yavruları nasıl etkileyeceği yönünden önemlidir.

Bor doğada bulunan en değerli elementlerden birisidir. Türkiye'deki bor yatakları Bursa, Balıkesir, Kütahya ve Eskişehir il sınırları içerisinde olup, bu bölge dünya bor rezervlerinin yaklaşık %70'ine sahiptir. Bitkilerin gelişmesi ve toprağın verimliliği için esansiyel olmasının yanında yüksek sıcaklıkta kuvvetli bağlar oluşturması ile sanayide tercih edilen bir maddedir. Sağlık alanında ise hücrelerin enerji metabolizmasını düzenlediği, birçok enzimi indüklediği ve vücudun savunmasını kuvvetlendirdiği bilinmektedir. Bununla beraber fizyolojik miktarlarda alınan borun embriyo gelişimi üzerine olumlu etkisinin olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca, diğer bazı çalışmalarda hastalık olgularında (karaciğer hasarı ya da kanser tedavisinde radyoloji alanında kullanılması gibi) borun vücuttaki hasarlara karşı koruyucu etkisinin bulunduğu da vurgulanmıştır (Demirtaş, 2010).

Lipidlerin kanda taşınmasına yardımcı olan lipoproteinler yoğunlukları, büyüklükleri, elektroforetik göçleri, protein ve lipid içeriklerine göre farklı gruplara ayrılırlar. Lipoproteinler merkezlerinde kolesterol esterleri ve trigliseridler gibi hidrofobik molekülleri, dışa bakan yüzeylerinde ise kolesterol ve fosfolipidler gibi daha hidrofilik lipidleri ve apoproteinleri içerirler. Sağlık alanında lipoprotein fizyolojisi, biyokimyası ve patofizyolojisinin iyi anlaşılması ileriye dönük tedavi olanaklarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

1.1. Ratların Fizyolojisi

Ratlar; çabuk üreyebilmeleri, büyüklükleri, yaşam süresi, deney uygulamalarında kullanımının ve bakımının kolay olması, ömürlerinin ve gebelik sürelerinin kısalığı ve kısa sürede genetik açıdan benzer gruplar oluşturabilmelerinden dolayı biyolojik ve tıbbi araştırmalarda deney hayvanı olarak kullanılmaktadır (Soylu ve Yücel, 2012).

Ratlara genel olarak bakacak olursak vücutları fusiform yapısında, dudaklar, burun, kulaklar, avuç içleri ve ayakaltı hariç vücudu tipik memeli tüyleri ile kaplı kemirgenlerdir (rodent). Erkek ratlarda ossifikasyon ve büyümenin 2 yaşına kadar devam etmesi mümkündür. Dişi ratlar genellikle hayatlarının ilk birkaç ayında olgun hale gelirler ve vücut yapıları erkeklere göre daha küçüktür (Bennett ve ark., 2006; Fox ve Laird, 1970).

Ratlar soylar arasında farklılık gösterse de genelde saldırgan olmayan, eğitilebilir hayvanlardır. Sıklıkla ele alındıkları zaman veya dokunulduklarında saldırgan davranışları azalır. Bundan dolayı deney koşullarına daha rahat uyum sağlarlar ve araştırmacılar için manüplasyonları kolaylaşır (Soylu ve Yücel, 2012).

Ratlar 10 °C ile 30 °C arasındaki çevre sıcaklığına adapte olabilirler. Yüksek sıcaklığa maruz kalınması erkek ratlarda geri dönüşsüz testis harabiyetine, dişilerde ise laktasyonun normal seyrinin bozulması ile sonuçlanır. Soğuğa maruz kalan ratlarda ise antikor üretiminde azalışa neden olurken, sıcak stresi kortikosteroid düzeyinin artmasına, fagositik indeksin artmasına, avidite indeksinin azalmasına ve antikor cevabının azalmasına neden olmaktadır (Faith ve Hessler, 2006).

Ratlar, en popüler özellikle sindirim fizyolojisine ilişkin çalışmaların yapıldığı deney hayvanlarından bir tanesidir. Ratlar nokturnal (geceleri aktif olan, gündüzleri dinlenen canlılar) yaşam tarzına sahiptir. Yani aktivitelerinin çoğunu gece gerçekleştirir. Ratlar genellikle geceleri yemlerini tüketirler ve yine aktivitelerini

gece sürdürürler. Aydınlık fazda ise dinlenme esnasında yediklerini sindirme işlevlerini yerine getirirler. Yemleme genelde günün karanlık fazında 3 veya 5 eşit aralıklarla sınırlıdır. Sindirim, gündüz erken devrede gerçekleşir. Açlıkla kıyaslandığı zaman susuzluğa daha fazla dayanıklıdırlar. Ratlar özafagusun mideye girdiği noktada, ön mide ve bezsel mideyi ayıran anatomik sınırın oluşturduğu katlanma sebebiyle kusamazlar (Hofstetter ve ark., 2006). Genel olarak ratlara ait fizyolojik değerler tablo 1.1’de görülmektedir (Kaya ve Çenesiz, 2010; Soysal, 2010).

Tablo 1.1. Ratlara Ait Bazı Fizyolojik Değerler (Kaya ve Çenesiz, 2010).

Parametre	Referans Aralığı
Yaşam Periyodu	2,5-3,5 yıl
Vücut Isısı	35,9-37,5 °C
Yem Tüketimi	5-7 g/100 g CA/gün
Su Tüketimi	10-12 ml/100 g CA/gün
Oksijen Tüketimi	0,68-1,10 ml/g/saat (250 g CA)
Kalp Atım Sayısı	250-500/dak
Kan Hacmi	54-70 ml/kg
Kan Basıncı	84-134/ 60-68 mmHg
Eritrosit Sayısı (RBC)	5-10 x 10 ⁶ /mm ³
Hematokrit (PCV)	% 36-57
Hemoglobin (Hb)	11-18 g/dl
Ortalama Alyuvar Hacmi (MCV)	46,0-65,0 fl
Ortalama Alyuvar Hemoglobini (MCH)	11,9-19,0 pg
Ortalama Alyuvar Hemoglobin Kons. (MCHC)	25,9-35,1 g/dl
Lökosit Sayısı (WBC)	3-17 x 10 ³ /mm ³
Nötrofil Sayısı	% 9-34
Lenfosit Sayısı	% 65-85
Eozinofil Sayısı	% 0-6
Monosit Sayısı	% 0-5
Bazofil Sayısı	% 0-1,5
Trombosit Sayısı (PLT)	500-1300 x 10 ³ /mm ³
İdrar pH’sı	7,3-8,5
İdrar Miktarı	5,5 ml/24 saat
İdrarın Özgül Ağırlığı	1040-1070

1.1.1. Ratlarda Üreme

Yetişkin ratlarda perianal bölgeye bakılarak kolay bir şekilde cinsiyet tespiti yapılır. Testisler erkeklerde anüs ve üretral açıklığın arasında kalan bölgede belirgin bir şekilde görülür. Fakat bazen ratların testisleri abdomene doğru çekilebilir. Böyle durumlarda anüs ve üretra arasındaki uzaklığa (anogenital aralık) bakılır. Bu aralığın erkeklere göre dişilerde daha kısa olduğu bildirilmiştir (Lohmiller ve Swing, 2006).

Hem erkek hem de dişi ratlar seksüel olgunluğa 6-8 haftalıkken ulaşırlar. İlk östrus dişilerde 5 haftalık civarındayken görülür. Vajina gelişimini 39-104. günlerde tamamlar, testisler 15-51. günler arasında iner fakat testislerin tamamen içeri çekilebilme özelliği de vardır. Dişilerdeki doğurganlık süresine bakıldığında zaman 600–650 günlük periyoda kadar olduğu görülmektedir. Östrus siklusu ise 32 aylık yaş civarına kadar sürebilmektedir. Erkeklerde fertilizasyon özellikleri 16–20 aylık yaşlarda azalır. Her iki cinsiyetin de genel olarak fertil ömürleri maksimum 100–300 gün arasında değişmektedir. Gebelik süresine bakıldığında yaş, yavru sayısı ve diğer değişkenlere bağlı olarak 19 – 23 gün arasında değişir (Emre ve Salgırlı, 2010). Ratlarda genel olarak reproduktif sistem özellikleri Tablo 1.2’de görülmektedir (Mülazımoğlu ve ark., 2008).

Tablo 1.2. Ratlarda Reprodüktif Sistem Özellikleri (Mülazımoğlu ve ark.,2008)

Parametre	
Yavru Sayısı	Ortalama 10
Doğum Ağırlığı	6 g
Sütten Kesme	4 Hafta
Pubertaya Ulaşma	8-10 Hafta
Östrus Siklus	4-5 Gün
Östrus Süresi	12-24 Saat
Post Partum Östrus	Doğumdan 24 Saat Sonra (Fertil)
Gebelik süresi	20-22 Gün
Doğurganlık süresi	350-440 Gün

1.1.2. Rat Fötusunun Morfolojik Gelişimi

Ratlarda gebelik süresi 21- 22 gün sürmektedir. Gamet hücresi, fertilizasyon sonucunda oluşan 4. güne kadar bölünme evreleri olan 2, 4 ve 8 hücreli evrelerden geçer. Fertilizasyondan sonra 5. günde blastosit evresi gerçekleşir. İmplantasyon evresi ise 5. - 7. günler arasında gerçekleşmektedir (Soysal, 2010). Ratlarda intrauterin hayatın 8 – 14. günleri organogenez dönemi olarak bildirilmiştir (Skosyreva, 1989). Embriyo 8. günde önemli bir büyüme ve iç farklılaşmaya uğrayarak primitif çizgi, kalp ve perikard taslakları ve üçüncü germ yaprağı şekillenmeye başlar. 9. günün sonunda ve 10. günde ratlarda somit oluşumu görülmeye başlar ve her gün yeni somitlerin ilave olmasıyla birlikte artarak 16. günde şekillenecek olan toplam 65 tane somit oluşur. Bu somitlerin 4'ü oksipital, 8'i servikal, 13'ü torakal, 6'sı lumbal, 4'ü sakral, 30'u kaudal segmentten oluşur. Somit, ilk defa görülmeye başlayarak 1.-4. oksipital somitler şekillenir. Rat embriyosunun 12,5 günlükken bütün organlarının belirgin olduğu belirtilmiştir (Soysal, 2010; Hebel ve Stromberg, 1986).

Rat yavruları; tüysüz, gözleri ve kulak kanalları kapalı olarak doğarlar. Kulak kanalı 2.5-3.5 günlük yaşta, gözler 14-17 günlük yaşta açılır. Hayvanlar 7- 10 günlük yaşa ulaştıklarında artık tüyleri tamamen çıkmış olur. Sütten kesilme 21. günde meydana gelir ve bu dönemde rat yavruları su içmeye ve yem tüketmeye başlarlar (Lohmiller ve Swing, 2006).

1.1.3. Fetal Gelişimi Etkileyen Faktörler

Fetal büyüme kavramı zamanla fetusun anatomik ölçülerinin değişimi olarak tanımlanmaktadır. Erken dönem gelişimde embriyonal dönemde uterus içi gelişme büyük oranda fetal genlerle belirlenmektedir. Fetal gelişme, fetusun boyutlarının artmasına bağlı olarak epigenetik (gen ifadesi değişikliği) ve çevresel faktörlerin etkisi altında kalmaktadır. Bu etkilerin bazı nedenlerle zararlı olması halinde, fetal

dönemde ve doğum sonrası gelişim dönemlerinde istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Fovden, 2010).

Gametogenesisle başlayan, embriyonik dönem, fetal dönem ve doğum sonrası laktasyonla devam eden süreçte birçok zararlı faktörün etkilerinin sonuçları; etkinin görüldüğü dönem, etkene maruz kalma süresi ve dozu ile değişkenlik göstermektedir (Atasü, 2000).

Fetal büyüme maternal faktörler olan; anne yaşı, kilosu, beslenmesi, zararlı alışkanlıkları, ilaç kullanması, stres ve anksiyetesi, perinatal enfeksiyonları, hastalıkları, travma geçirmesi, egzersizi gibi faktörlerle etkilenebileceği gibi; hava, su, ses, radyasyon gibi çevresel faktörlerle de etkilenebilir. Ayrıca fetüse olan kan akımı, bu yolla sağlanan besinlerle olduğu gibi, genetik ve plasental faktörlerle de fetüs gelişimi etkilenebilmektedir (Çetin ve Malas, 2005; Varol ve Sayın, 2001).

1.2. Bor Hakkında Genel Bilgiler

1.2.1. Borun Tanımı

Kimyasal sembolü "B" harfiyle gösterilen bor minerali periyodik cetvelde IIIA grubunun metal olmayan tek elementidir. Atom numarası 5, atom ağırlığı ise 10.811 g olan bor mineralinin kütle numarası 10-11 olan iki kararlı izotopdan oluşur ve metalle ametal arası yarı iletken özelliklere sahip bir elementtir (Greenwood ve Earshaw, 1984). Yer kabuğunda yaygın bulunan 51. element olarak boratlar ve borosilikatlar halinde yer alan bor elementi doğada hiçbir zaman serbest halde bulunmaz. Doğada yaklaşık 230 çeşit bor minerali olduğu bilinmektedir (Kemp, 1956). Bor bileşiklerinin en basitleri bor oksit (B_2O_3) ve borik asit (H_3BO_3) iken kalsiyumla birlikte bulunana kolemanit, kalsiyum-sodyumla bulunana üleksit ve sodyumla bağlı olana boraks adı verilir (Şaylı, 2000). Bor elementine ait çeşitli fizyolojik özellikler Tablo 1.3'de verilmiştir.

Bor tuzları ilk kez 4000 yıl önce Tibet'te kullanılmıştır. Mısırlılarda mumyalamada, Romalılarda cam yapımında, antik çağlardaki Babilliler ve Etiler de altın ve gümüş işletmeciliğinde lehim olarak, eski Yunan ve Romalılarda arena temizliğinde kullanılan bor Avrupa'ya Marco Polo tarafından getirilmiştir. Türkiye bor üretiminde 1955 yılında %3 olan payını 1977'de %39 düzeyine yükseltmiş ve giderek üretimin giderek artmasıyla günümüzde Amerika'nın önemli bir rakibi haline gelmiştir (Ademdir, 2002).

Borun 1981'den bu yana yapılan çalışmalarda insanlar ve hayvanlar için elzem olduğu bildirilmektedir (Devirian ve Volpe, 2003). Lipid ve mineral metabolizması üzerinde, endokrin fonksiyonlarda (östrojen, kalsitonin, insulin, troid hormonları üzerine etkisi) ve beyinde de önemli fonksiyonları olduğu; D vitamini metabolizması, görme ve kemik metabolizmasında, immün fonksiyonda rolü olduğu; aminoasit, protein gibi nitrojen içerikli maddelere ve glikoz, triaçilgliseroller gibi enerji substratlarına etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Nielsen, 1997).

Tablo 1.3. Borun Bazı Fiziksel Özellikleri (Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü)

Fiziksel Özellikleri		
Kaynama Noktası	4275 K - 4002°C - 7236°F	
Termal Genleşme Katsayısı	0.0000083 cm/cm/°C (0°C)	
Kondüktivite	Elektriksel: 1.0E 12 106/cm	Termal: 0.274 W/cmK
Yoğunluk	2.34 g/cc @ 300K	
Görünüş	Sarı-kahverengi ametal kristal	
Sertlik	Mohs: 9.3	
Buharlaşma Isısı	489.7 kJ/mol	
Ergime Noktası	2573 K - 2300°C - 4172°F	
Molar Hacmi	4.68 cm ³ /mol	
Fiziksel Durumu	(20°C & 1 atm): Katı	
Spesifik Isısı	1.02 J/gK	

1.2.2. Borun Metabolizması

Bor doğal olarak vücuda yiyecek ve içeceklerle, solunum ve deri vasıtasıyla alınmaktadır. Vücuda alınan borun büyük bir kısmı yani %90-95 kadarı ilk 24 saatte değişikliğe uğramadan idrar yolu ile vücuttan atılırken çok az bir kısmı kemik, tırnak, saç, diş, kıl, karaciğer ve dalak gibi doku ve organlarda birikmektedir (Şaylı, 2000).

Bor, borik asit şeklinde gastrointestinal ve solunum sisteminden hızlıca emilir. İnsan ve hayvan dokularında düşük konsantrasyonlarda bulunur (Moseman, 1994; WHO, 1998).

1.2.3. Borun Metabolizma Üzerinde Etkisi

Borun en çok kemiklerde biriktiği bildirilmiştir (Moseman, 1994). Kemik dışında beyinde, kanda, karaciğerde, lenfoid nodüllerde, adrenal bez ve böbrek dokularında da yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirtilmiştir (Tıbbıts ve ark., 2000; WHO 1998).

Bor bitkilerde karbonhidrat metabolizmasında, nükleik asit sentezinde ve hormon aktivasyonunda görev almaktadır. Bunun yanında bor özellikle de bitki hücre duvarının fibröz yapısında da rol oynamaktadır (Howe, 1998). Borun hayvanlar üzerindeki bazı çalışmalarda canlı ağırlığı, yem tüketimini, yemden yararlanma ve yumurta kalitesini etkilediği bildirilmiştir (Kurtoğlu ve ark., 2001). Broylerde yeterli ve yetersiz vitamin D3 içeren rasyona 5 ve 25 mg/kg bor ilavesinin ardından performansın arttığını bildirmişlerdir (Kurtoğlu ve ark., 2001).

Lipoproteinler, lipidlerin kanda taşınmasına sağlayan spesifik olarak protein ve lipidlerin moleküler kompleksleridirler. Kan lipidlerini aynı zamanda lipid profili olarak adlandırmak mümkündür (Bayşu-Sözbilir ve Bayşu, 2008). Borun lipid profili üzerine etkilerini gösteren çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir (Hall ve ark.,

1989). Devirian ve Volpe (2003) 14 gün süren çalışmalarında iki farklı bor bileşiği kullanmışlar ve çalışma sonunda ratlarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu azalmanın karaciğer hücrelerindeki yağların yıkılmasından kaynaklanabileceğini bildirilmektedir. Bu durumun dokulardan kolesterolün uzaklaştırılmasına ve lipid sirkülasyonunun azalmasına bağlı olarak kalp damar sağlığına faydalı olabileceği de iddia edilmektedir. Naghii ve ark., (1997) iki hafta boyunca ratlara 2 mg/gün borik asit verdiklerinde total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL), HDL3 ve trigliserit seviyelerini azalttığı bildirmiştir. Green ve Ferrando (1994) 10 vücut geliştiren erkeklere 7 hafta boyunca 2,5 mg bor verdikleri çalışmada plazma lipid konsantrasyonları, LDL ve HDL düzeylerindeki dağılımda herhangi bir fark olmadığı görülmüştür.

Tavşanlara uzun süre yüksek dozlarda bor uygulamasının hematolojik parametreleri etkilemediği, önemli oranda dışkı ile atıldığı, 50 mg/kg'lık dozun etkinliğinin stabil olmamasına rağmen ilk bakışta lipidleri düşürdüğü ve proteinleri artırdığı bildirilmiştir. Enerji metabolizması, özellikle krebs ile glikoz-alanin siklusları ve methionin metabolizması aracılığı ile mitokondriyal fonksiyonu iyileştirici yönde etkileyen, oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunan ve lipid profilini olumlu yönde etkileyen borun karaciğer yağlanması önlemindeki etkinliğinin bu mekanizmalara ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Öztürk, 2008).

Başoğlu ve ark. (2002) tarafından prepartum dönemde sodyum borat verilen sütçü sığırların, serum trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerinde ciddi azalış görülmüş ve erken laktasyon döneminde kullanılan sodyum boratın karaciğer yağlanması derecesini düşürdüğü bildirilmiştir. Başka bir çalışmada köpeklerde sodyum borat uygulamasının plazma lipid düzeyini düşürmede etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca sodyum borat uygulamasına başladıktan bir hafta sonra glukoz, insülin ve apolipoprotein B-100 miktarında düşme ikinci haftadan sonra VLDL ve trigliserit miktarında azalma saptanmıştır. Bu araştırmalardan elde edilen bulgular sodyum borat uygulamalarının kan lipid seviyelerini düşürmedeki etkisini göstermektedir (Başoğlu ve ark., 2000).

1.3. Tezin Amacı

Bor doğada bulunan ve ülkemiz için en değerli elementlerden birisidir. Son yıllarda borun canlılar üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların yoğunluğu artmıştır. Özellikle sağlık alanında borun büyüme ve gelişme süreçlerinde etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan bu tez çalışması ile borun diyetle yokluğu, düşük, marjinal ve normal miktarda bulunması ile in vivo olarak gebe ratların fetal gelişim boyunca lipid profili üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereçler

Tez Çalışmasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan ve aşağıda özellikleri verilen cihazlar ve laboratuvar malzemelerinden yararlanılmıştır:

Spektrofotometre (Shimadzu UV-1601)

Mikropipet (Thermo Scientific)

Santrifüj cihazı (Nüve NF 1000 R)

Vorteks (Nüve. NM 110)

Hassas terazi (Precisa. 205 ASC. 0,0001 g'a duyarlı)

Buzdolabı/Derin Dondurucu (Siemens)

Isıtcılı manyetik karıştırıcı (Nüve. HP 221)

Ayarlanabilir Otomatik Pipetler 0,5-10 μ l, 10-100 μ l, 100-1000 μ l (Socorex)

Pipet ucu-filtreli (Axygen)

Ependorf tüp (Isolab)

Kurutma kâğıdı (Isotherm)

Laboratuvar eldiveni

İnsulin enjektörü

Lityum-Heparinli tüp

2.2. Yöntem

2.2.1. Hayvan Materyali

Hayvan Deneyleti Etik Kurulundan onay alındıktan sonra yapılan tez çalışmasında toplam 30 adet Sprague Dawley ırkı dişi ratlara ait serumlar kullanılmıştır (AKÜHADYEK-435-15 referans nolu 49533702/35 sayılı araştırma). Tez çalışması kapsamında 100-200 g ağırlığındaki ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Gruplardaki hayvanların birbirine yakın doğumlu ve ağırlıkta olmasına dikkat edilmiştir. Paraziter hastalık kontrolleri yapılan ratlar birbirleriyle temas kuramayacak şekilde ayrı bölmelere yerleştirilmiştir. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 25 °C sıcaklıkta ve % 50±5 nemli odalarda barındırılan ratların su ve yemleri her gün değiştirilerek ad libitum olarak verilmiştir.

2.2.2. Deneysel Aşama

Çalışmanın *in vivo* denemesi için; süttten kesilmiş ve kuru yem yemeye başlamış 2 haftalık dişi ratlar her grupta 6 rat olacak şekilde kontrol negatif (işlem görmüş-bor içermeyen yem), kontrol pozitif grup (işlem görmemiş yem), özel olarak hazırlanmış bor içermeyen yemlere ek olarak gastrik gavajla bor normal grup (2 µg bor/ml), bor marjinal grup (0,3 µg bor/ml), ve bor düşük grup (0,04 µg bor/ml) miktarlarda bor verilmek üzere ratlar 5 gruba ayrılmıştır. İki hafta boyunca bor içeren diyetler ile

beslenmiş olan dişi ratlara 25-30 IU gebe kısrak serumu gonodotropin (PMSG) yapılmıştır. 24 saat sonra da insan 30 IU serum gonodotropin (HCG) hormonları yapılmış ve erkek ratlar ile çiftleştirilmek üzere bir araya bırakılmıştır. Çiftleşmiş olan ratlar yem yemeye devam etmişler ve çiftleşmeden sonra gebeliğin 14. 17. ve 20. günlerinde gebe ratların kanları serum elde edilmek üzere toplanmıştır. Elde edilen serumlardan kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve glikoz düzeyleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrede ölçülmüştür.

2.2.3. Bor Diyetinin Hazırlanması

Tez çalışmasında kullanılan kontrol, düşük, marjinal ve normal gruplarındaki deney hayvanları için hazırlanan yemlerin içerikleri Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Hayvanlar İçin Hazırlanan Yemin İçeriği

İçindekiler (g/kg)	Kontrol	Düşük	Marjinal	Normal
Bor (gastrik gavaj ile) ¹	-	0.04	0.318	1.908
Asitle yıkanmış mısır ²	743.44	743.4	743.082	741.492
Vitaminden yoksun kazein ³	140	140	140	140
Trace mineral karışımı ⁴	10	10	10	10
Makromineral karışımı ⁵	25.4	25.4	25.4	25.4
Vitamin karışımı ⁶	4	4	4	4
Mısır yağı ⁷	75	75	75	75
DL-alfa tokoferol ⁸	0.2	0.2	0.2	0.2
Kolin bitartarat ⁹	2	2	2	2

¹ Bor; Gastrik gavaj ile bor verilerek ulaşılan son konsantrasyonlardır.

² Asitle yıkanmış mısır; mısırlar (kg) 2.8 L 2 N HCl ile 30 dk yıkanarak, üstteki kısım atılır. Sonrasında 1.2 L deiyonize su ile 3 kez yıkanır, yıkama sonrası 75 °C de 48 saat kurutulmasıyla diyet ilave için hazır hale getirilir.

³ Vitaminden yoksun kazein

⁴ Trace mineral karışımı (g/kg): asitle yıkanmış mısır, 8.497; NaCl, 1.3000; (CH₃COO)₂Mn·4H₂O, 0.0450; Zn(CH₃COO)₂·2H₂O, 0.0340; iron silgi, 22 çaplı, 0.0350; CuSO₄·5H₂O, 0.0240; Na₂O₃Si·9H₂O, 0.0510; Na₂HAsO₄·7H₂O, 0.0050; (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 0.0003; (CH₃CO₂)₇Cr₃(OH)₂,

0.0020; NiCl₂, 0.0020; NaF, 0.0020; KI, 0.0002; Na₂SeO₃.5H₂O, 0.0005; NH₄VO₃, 0.0003; 3.5 g demir tozu (26 mL çift distile suda hazırlanan 6 mol/L HCl ile çözündürülür).

⁵ Makromineral karışımı (g/kg): (CH₃COO)₂Mg.4H₂O, 4.4; KCl, 4.0; CaHPO₄, 17.0.

⁶ Vitamin karışımı (g/kg): D-dekstroz, 3.7855; inositol, 0.050; nikotinic asid, 0.030; D-pantotenik asid, 0.016; riboflavin, 0.027; thiamine-HCl, 0.010; piridoksin-HCl, 0.015; vitamin B₁₂ (% 0.1'lik mannitoldeki çözeltisi), 0.050; 1-5 dihidroksikolekalsiferol (400,000 IU/g), 0.0025; para-aminobenzoik asid, 0.005; retinil palmitat (500,000 IU/g), 0.005; folik asid, 0.002; D-biotin, 0.001; menadion, 0.001.

⁷ Mısır yağı

⁸ DL-alfa tokoferol

⁹ Kolin bitartarat (Bourgeois ve ark., 2007)

2.2.4. Kolesterol Ölçümü

Kolesterol ölçümü Bioloba (Ref 80106, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kör, standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe 10 µl distile su, standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında yaklaşık 5 dakika bekletildi. Köre karşı standart ve örnekler 500 nm'de absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri X standartın konsantrasyonu şeklinde hesaplandı.

2.2.5. HDL-Kolesterol Ölçümü

HDL-kolesterol ölçümü Bioloba (Ref 90426, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı.. Öncelikle ayıraç-I, kalibratör ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kör, kalibratör ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 300'er µl ayıraç-I otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe herhangi bir şey ilave edilmedi, kalibratör tüpe 3 µl kalibratör ve örnek tüplerine 3'er µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler 37°C'de 5 dakika bekletildi. Köre karşı kalibratör ve örneklerin 600 nm'deki absorbans değerleri A1 olarak kaydedildi. Kör, kalibratör ve örnek tüplerine daha sonra ayıraç-II'den otomatik pipet yardımı ile 100 µl ilave edildi. Karıştırılan tüpler 37°C'de 5 dakika bekletildi. Köre karşı kalibratör

ve örneklerin 600 nm'deki absorbans değerleri A2 olarak kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri (A2- 0,75 X A1) / kalibratörün absorbans değeri X kalibratörün konsantrasyonu şeklinde hesaplandı.

2.2.6. LDL-Kolesterol Ölçümü

LDL-kolesterol ölçümü Bioloba (Ref 90816, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç-I, kalibratör ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kör, kalibratör ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 300'er µl ayıraç-I otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe herhangi bir şey ilave edilmedi, kalibratör tüpe 3 µl kalibratör ve örnek tüplerine 3'er µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler 37°C'de 5 dakika bekletildi. Köre karşı kalibratör ve örneklerin 600 nm'deki absorbans değerleri A1 olarak kaydedildi. Kör, kalibratör ve örnek tüplerine daha sonra ayıraç-II'den otomatik pipet yardımı ile 100 µl ilave edildi. Karıştırılan tüpler 37°C'de 5 dakika bekletildi. Köre karşı kalibratör ve örneklerin 600 nm'deki absorbans değerleri A2 olarak kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri (A2- 0,75 X A1) / kalibratörün absorbans değeri X kalibratörün konsantrasyonu şeklinde hesaplandı.

2.2.7. Trigliserit Ölçümü

Trigliserit ölçümü Bioloba (Ref 87319, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kör, standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe 10 µl distile su, standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler oda ısısında yaklaşık 5 dakika bekletildi. Köre karşı standart ve örnekler 500 nm'de absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri X standartın konsantrasyonu şeklinde hesaplandı.

2.2.8. Glikoz Ölçümü

Glikoz ölçümü Bioloba (Ref 16GL8, Fransa) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Öncelikle ayıraç, standart ve serum örnekleri oda ısısına getirildi. Kör, standart ve örnek olarak belirlenen deney tüplerine 1'er ml ayıraç otomatik pipet yardımı ile konuldu. Sonra kör tüpe 10 µl distile su, standart tüpe 10 µl standart ve örnek tüplerine 10 µl serum örnekleri ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırılan tüpler 37°C'de 10 dakika bekletildi. Köre karşı standart ve örnekler 500 nm'de absorbans değerleri kaydedildi. Sonuçlar: örneklerin absorbans değeri/standartın absorbans değeri X standartın konsantrasyonu şeklinde hesaplandı.

2.2.9. İstatistiksel Analiz

Yapılan tez çalışması sonucunda elde edilen veriler SPSS 13.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin ortalamaları \pm standart hatalarıyla ifade edilmiştir. Elde edilen verilerin normallik testleri yapılmış ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları saptamak için ANOVA testi, post-test olarak Duncan testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Tablo 3.1. Fötal Dönem 14. Gün Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit ve Glikoz Değerleri.

GRUPLAR (n:6)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	Glikoz (mg/dl)
K Negatif	128,12±16,37a	30,05±7,14	78,06±13,02	154,33±52,34	164,32±18,91a
K Pozitif	112,22±6,43b	27,52±6,54	77,73±11,79	159,89±68,77	139,96±24,41b
Düşük	95,46±19,61c	28,07±4,78	76,75±8,73	120,99±14,58	129,06±26,98b
Marjinal	109,16±7,74bc	29,93±7,22	79,62±11,04	153,22±50,96	126,21±16,21bc
Normal	105,52±7,29bc	28,13±7,03	75,98±8,66	148,04±37,75	103,58±11,49c
P	0,003	0,943	0,982	0,666	0,001

a,b,c.; Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir. Verilen değerler ortalama±SD olarak ifade edildi.

Fötal dönem başlangıcında 14. gün serum lipid ve glikoz değerleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir. 14. Günde kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ve glikoz değerleri incelenmiştir. Kolesterol değerlerine bakıldığında kontrol negatif grubunun kontrol pozitif, düşük, marjinal ve normal grupların değerlerinden yüksek ve bu gruplarla arasındaki farklılığın önemli olduğu görülmektedir. Hem kontrol negatif hem de kontrol pozitif gruba göre düşük grupta kolesterol değerinin önemli düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Düşük, marjinal ve normal gruplar arasındaki ise önemli bulunmamıştır. HDL değerlerine gruplar arasında farklılık yoktur. HDL değerlerinde en yüksek değer kontrol negatif, en düşük değer ise kontrol pozitif grubudur. LDL değerlerinde kontrol negatif değeri kontrol pozitif, düşük, marjinal, normal grupların değerlerine göre yüksektir fakat gruplar arasında bir anlamlılık bulunmamaktadır. LDL değeri en düşük grup normal gruptur. Trigliserit değerlerinde gruplar arasında bir farklılık yoktur. Glikoz değerlerinde kontrol negatif grubu değerleri kontrol pozitif, düşük, marjinal, normal grup değerlerinden yüksektir ve aralarındaki farklılık önemlidir. Kontrol pozitif grubuyla normal grup arasında farklılık vardır. Kontrol pozitif grupla düşük ve marjinal gruplar arasında önemli bir farklılık yoktur.

Tablo 3.2. Fötal Dönem 17. Gün Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit ve Glikoz Değerleri.

GRUPLAR (n:6)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	Glikoz (mg/dl)
K Negatif	125,06±21,03	30,53±7,67	82,31±11,54	157,89±31,05	165,16±20,51a
K Pozitif	115,93±12,38	27,48±7,46	80,28±11,84	144,32±32,81	135,57±11,52b
Düşük	109,92±9,66	28,00±3,64	79,38±6,51	150,99±29,06	133,92±16,17b
Marjinal	112,39±9,87	30,54±7,56	82,56±12,31	146,15±23,52	131,64±11,77b
Normal	102,30±7,95	27,43±4,75	77,99±6,91	139,61±33,62	112,22±10,69c
P	0,072	0,825	0,924	0,863	0,000

a,b,c,: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir. Verilen değerler ortalama±SD olarak ifade edildi.

Fötal dönem ortasında 17. gün serum lipid ve glikoz değerleri Tablo 3.2.'de verilmiştir. 17. gün kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ve glikoz değerleri incelenmiş fakat glikoz hariç diğer ölçüm değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı görülmüştür. Glikoz değerlerinde kontrol negatif grup değeri, kontrol pozitif grubu değerinden yüksek ve aradaki farklılık önemli bulunmuştur. Kontrol pozitif grubu değeri ile düşük ve marjinal grup değerleri arasındaki farklılık önemsizdir. En düşük glikoz değerinin ölçüldüğü normal grupla diğer gruplar arasındaki farklılık önemlidir.

Tablo 3.3. Fötal Dönem 20. Gün Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit Ve Glikoz Değerleri.

GRUPLAR (n:6)	Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	Glikoz (mg/dl)
K Negatif	133,48±13,45	30,02±6,29	86,96±11,54	145,05±33,05	154,04±27,43a
K Pozitif	116,29±8,74	26,67±7,12	84,41±12,86	139,64±24,07	134,06±8,52ab
Düşük	118,38±10,99	27,63±3,82	80,17±2,97	137,65±33,18	122,06±25,24ab
Marjinal	121,69±15,90	29,71±6,22	85,14±12,83	115,35±31,41	135,89±15,32ab
Normal	119,71±10,58	29,68±7,03	80,75±5,76	135,07±13,02	117,19±19,37b
P	0,152	0,843	0,654	0,435	0,039

a,b,c,: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir. Verilen değerler ortalama±SD olarak ifade edildi.

Fötal dönem sonunda 20.gün serum lipid ve glikoz değerleri Tablo 3.3’de verilmiştir. Ratlarda fötal dönem 20. gün değerleri incelendiğinde kolesterol HDL, LDL ve trigliserit değerlerinde tüm gruplar arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Glikoz seviyelerinde kontrol negatif grup en yüksek değere, normal grup ise en düşük değere sahiptir. Kontrol negatif grup ile normal grup arasındaki fark önemlidir. Bu iki grubun diğer kontrol pozitif, düşük, ve marjinal gruplarla aralarındaki farklılık önemsizdir.

4. TARTIŞMA

Borun sağlık ile ilgili canlılar üzerindeki etkileri, büyüme ve gelişme başta olmak üzere araştırmalara konu olmaktadır. Borun ratların fötal dönem kan lipidleri ve glikoz üzerine etkilerinin incelendiği tez çalışmamızda 14., 17. ve 20. günlerde elde edilen kan serum değerleri Tablo 3.1, Tablo 3.2. ve Tablo 3.3.'de verilmiştir.

Fötal dönem başlangıcında 14. gün serum lipid değerleri incelendiğinde, kontrol negatif grubunun kolesterol değerlerinin kontrol pozitif, düşük, marjinal ve normal grupların değerlerinden yüksek ve gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel önemde olduğu belirlenmiştir. Bu veriler bor içeren yemlerle beslenen ratlarda kolesterol seviyelerinde fötal dönemin başlangıcında düşüş olduğunu göstermektedir. Diyete ilave edilen borun plazma lipid düzeyini düşürücü bir rol üstlendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı araştırmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bor içerikli ilaçların serum LDL, kolesterol ve trigliserit değerleri üzerinde azaltıcı bir etkinliğinin olduğu bildirilmektedir. Basoğlu ve arkadaşları (2000), köpeklere günlük 4 g/gün sodyum boraks diyeti uyguladıkları çalışmalarında bu uygulama seviyesinin köpeklerin plazma lipid düzeylerinin korunmasında etkili olduğunu bildirmektedirler. Boraksın ağız yoluyla verilmesinden bir hafta sonra, kontrol grubuna göre glikoz, insulin ve apolipoprotein B-100 seviyelerinin düştüğu tespit edilmiştir. Bor uygulamasının ikinci haftasından sonra da VLDL ve trigliserit düzeylerinde bir azalma görüldüğu kaydedilmiştir. Araştırmacılar bu bulguların boraks maruziyetinin kan lipid düzeylerinde azalmaya neden olduğu şeklinde açıklamışlardır. Kurtoğlu ve arkadaşları (2001), broyler rasyonlarına ortoborik asit ilavesinin plazma total kolesterol düzeyini artırdığını tespit etmişlerdir. Bu bildirim aksine Eren ve arkadaşları (2006), bıldırcın rasyonlarına borik asit ilavesinin serum trigliserit ve total kolesterol miktarını önemli düzeyde düşürdüğünü ancak serum HDL ve LDL konsantrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir. Elde edilen kolesterol verilerinin Eren ve arkadaşlarının (2006)'nın çalışmaları ile uyumlu olduğu bu çalışmadan farklı olarak trigliserit düzeylerinde de bor ilavesinin etkili olmadığı bulunmuştur. Çalışmanın 17. ve 20. gününde elde edilen verilerde lipid profili

üzerine bor ilavesinin ratların fetal döneminin sonlarında herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tez çalışmasında elde edilen 14., 17. ve 20. gün glikoz verileri incelendiğinde bor içermeyen kontrol negatif grubunda artış olduğu görülmekte ve bu artışın bor içeren tüm gruplardan istatistiksel önemde farklı olduğu tespit edilmiştir. Diğer gruplar içinde en düşük değerlerin normal grupta bulunduğu ve normal grupla diğer gruplar arasında istatistiksel fark olduğu görülmüştür. Gebeliğin ilk üçte ikisi boyunca anne depolarında yağ birikimi meydana gelir. Gebeliğin başlangıcındaki yüksek insülin seviyeleri ile birlikte analık hiperfajisi substratların kullanılabilirliğini artırmakta (Murphy ve Abrams, 1993) ve artmış insülin duyarlılığı lipogenezisin gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (Jovanovic ve ark., 1998; Ramos ve ark., 2003; Buch ve ark., 1986; Palacin ve ark., 1991; Herrera ve ark., 1988). Gebeliğin son üçte birinde ise yağ depoları birikiminde meydana gelen artışın durduğu hatta azaldığı bildirilmiştir (Hyttén ve Leitch, 1971; Herrera ve ark., 1988). Kucukkurt ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışmada ratların diyetinde 100 mg/kg borik asit ve boraks ilave ettiklerinde boraks verilen grupta glikoz düzeylerinin önemli düzeyde azaldığını ve insulin düzeylerinin ise arttığını bulmuşlardır. Bu etkinin boraksın sindirim kanalında borik aside göre daha fazla emilerek etkili olabileceğini bildirmektedirler. Hunt (1989), diyete bor ilave edilmesinin sonucu glikoz değerlerindeki düşüşün, glikozun yapısında yer alan hidroksil grubu ile bor'un bir kompleks oluşturmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir. Hunt (1994) diyetdeki bor miktarındaki artış ile plazma glikoz değerlerinde azalma olduğunu bildirmektedir. Bakken ve Hunt (2003) rat ve tavuk modelleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında fizyolojik miktarlarda diyete ilave edilen borun yeterli plazma glikoz miktarlarının sağlanmasında pankreastan insulin salgılanmasını azaltıcı rol oynayabileceğini ortaya koymaktadırlar.

Sonuç olarak yapılan tez çalışmasından elde edilen bulgular, borun fetal dönemde kan lipidleri üzerinde sınırlı fakat plazma glikoz seviyeleri üzerinde azaltıcı yönde bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan tez çalışması sonucunda borun fötal dönemde lipid metabolizması üzerinde etkili olmadığı fakat glikoz seviyelerine etkisi olduğu bulunmuştur. Fötal dönemde borun etkilerinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Borun farklı bileşiklerle ve uygulama şekilleriyle metabolizma üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalarda araştırmacılara kaynak olacaktır.

Borun sağlık alanında etkilerinin belirlenmesinde yapılan çalışmaların henüz yeterli düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu sebeple bu alanda yapılacak çalışmalara ve daha fazla desteğe ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Borun Gebe Ratlarda Fötal Gelişim Boyunca Lipid Profili Üzerine Etkisinin Araştırılması

Fötal dönem gebeliğin son kısımlarıdır ve çoğu maddenin etkilerinin bu dönemde araştırılması doğacak yavruları nasıl etkileyeceği yönünden önemlidir. Yapılan tez çalışması ile borun diyetinde yokluğu, düşük, marjinal ve normal miktarda bulunması ile *in vivo* olarak fötal gelişim sürecindeki gebe ratların lipid profili üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmada 2 haftalık toplam 30 adet dişi rat kullanılmıştır. Her grupta 6 rat olacak şekilde negatif kontrol, pozitif kontrol (işlem görmemiş yem), özel olarak hazırlanmış bor içermeyen yemlere ek olarak gastrik gavajla bor normal grup 2 µg B/ml, marjinal grup 0,3 µg B/ml, ve düşük grup 0,04 µg B/ml miktarlarda bor verilmek üzere ratlar 5 gruba ayrılmıştır. İki hafta boyunca bor içeren diyetler ile beslenmiş olan dişi ratlara 25-30 IU gebe kısrak serumu gonodotropin (PMSG) yapılmıştır. 24 saat sonra da insan 30 IU serum gonodotropin (HCG) hormonları yapılmış ve erkek ratlar ile çiftleştirilmek üzere bir araya bırakılmıştır. Çiftleşmeden sonra gebeliğin 14. 17. ve 20. günlerinde gebe ratların kanları serum elde edilmek üzere toplanmıştır. Elde edilen serumlardan kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve glikoz düzeyleri ticari kitler kullanılarak spektrofotometrede ölçülmüştür. Kolesterol değerleri 14. günde kontrol negatif grubunda kontrol pozitif, düşük, marjinal ve normal grupların değerlerinden yüksek ve bu gruplarla arasındaki farklılığın önemli olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Gebeliğin 14. 17. ve 20. günlerinde glikoz değerlerinde kontrol negatif grubunda kontrol pozitif, düşük, marjinal ve normal grupların değerlerinden düşük ve bu gruplarla arasındaki farklılığın önemli olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Borun fötal dönemde kan lipidleri üzerinde sınırlı fakat plazma glikoz seviyeleri üzerinde azaltıcı yönde bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fötal dönem, bor, lipid profili, rat

SUMMARY

Investigation of the Effect of Lipid Profiles on Fetal Development in Boron Pregnant Rats

The fetal period is the last part of the pregnancy and investigating the effects of some chemical substances in this period is very important in terms of how these substances will affect the offspring. The aim of this thesis is to determine the effect of boron (boron free, low, marginal, and normal amounts) on the lipid profile of pregnant rats during fetal development by in-vivo. In the study, totally 30 female rats, 2 weeks of age were used. Negative control, positive control (untreated feed), boron free diet plus 2 μ B / ml by gastric gavage in normal group, boron free diet plus 0,3 μ g B / ml by gastric gavage in the marginal group, and boron free diet plus 0, 04 μ g B / ml by gastric gavage in low group. The rats were divided into 5 equal groups. 25-30 IU pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) was administered to female rats fed with boron-containing diets for two weeks. After 24 hours, 30 IU human serum gonadotropin (HCG) was administered the females and they were put together with male rats to mate. After mating on the 14th, 17th and 20th days of gestation, the blood of pregnant rats was collected to obtain serum. Serum cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, and glucose levels were measured spectrophotometric ally using commercial kits. Cholesterol values were higher in control negative group at 14th day than control positive, low, marginal and normal groups and the difference between these groups was significant ($p < 0.05$). On the 14th, 17th, and 20th days of gestation, glucose values were lower in control negative group than control positive, low, marginal, and normal groups and the difference between these groups was significant ($p < 0.05$). As a result, the findings of the thesis show that the effect of boron in the fetal period is limited on blood lipids but plasma glucose levels were reduced.

Key words: Fetal period, boron, lipid profile, rat

KAYNAKLAR

- ADEMDİR, O., (2002). Bor ürünlerinin teknolojileri ve Türkiye'nin durumu. İTÜ İleri teknolojileri seramik ve kompozitleri araştırma merkezi. I. Uluslararası bor sempozyumu 3-4 Ekim Dumlupınar
- ATASÜ, T., (2000). Gebelikte Fetusa ve Yenidoğana Zararlı Etkenler. *Nobel Tıp Kitapevleri*, 2. Baskı, 477-8
- BAKKEN, N. A., HUNT, C. D., (2003). Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *The Journal of nutrition*, 133(11), 3577-3583.
- BASOGLU, A., SEVİNC, M., GUZELBEKTAS, H., CİVELEK, T., (2000). Effect of borax on lipid profile in dogs. *Online J Vet Res*. 4(6), p.153-156.
- BAŞOĞLU, A., SEVİNÇ, M., BİRDANE, F.M., BOYDAK, M., (2002). Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J Vet Intern Med*, 16,732-735.
- BAYŞU-SÖZBİLİR, N., BAYŞU, N., (2008). *Biyokimya, Günes, Tıp Kitapevleri*, 1. Baskı, Ankara.
- BENNETT, JP., VICKERY, BH., (1970). Rats and Mice. In: Hafez ESE, editor. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals, Philadelphia, Lea and Febiger*; 1970. p. 299–315.
- BUCH, I., HORNNES, PJ., KUHL, C., (1986). Glucose tolerance in early pregnancy. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 112(2), 263–266 .
- ÇETİN, E., MALAS, AM., (2005). Fetal Büyümeye Etki Eden Çevresel Faktörler *SDÜ Tıp Fak. Derg.*; 12(2)/65-72
- DEVİRİAN, T.A., VOLPE, S.L., (2003). The physiological effects of dietary boron *Crit Rev Food Sci Nutr*; 43; 219-231.
- DEMİRTAŞ, A., (2010). Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*; 41(1) 75-80.
- EMRE, B., SALGIRLI, Y., (2010). Deneklerin Fizyolojik Özellikleri ve Deneysel Çalışmalarda Model Oluşturmadaki Zorlukları. Küçük Deney Hayvanlarından Rat.: *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 26-32. <http://www.katd.org>

- EREN, M., KOCAOGLU-GÜCLÜ, B., UYANIK, F., KARABULUT, N., (2006). The effects of dietary boron supplementation on performance, carcass composition and serum lipids in japanese quails. *Journal of Anim Vet Advances* 2006; 5:1105-8.
- FAITH, RE., HESSLER, JR., (2006). Housing and environment. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The laboratory rat. Academic Press*; p.314-15.
- FOVDEN, A., (2001). Growth And Metabolism, Harding R And Bocking A, *Fetal Growth And Development Cambridge University Press. UK, 44-70*
- FOX, RR., LAIRD, CW., (1970). Sexual cycles. In: Hafez ESE, editor. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals, Philadelphia: Lea & Febiger*; p. 107–122.
- GREEN, N.R., FERRANDO, A.A., (1994). Plasma boron and the effects of boron supplementation in males, *Environ. Health Perspect.* 102, 73–77.
- GREENWOOD, N.N., EARNSHAW, A., (1984). *Chemistry of the Elements. Pergamon Pres, New York*; pp:139-140.
- HALL, L.H., SPIELVOGAL, B.F., GRIFFIN, T.S., et al (1989). The effects of boron hyperlipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 65, 297–317.
- HEBEL, R., STROMBERG, M.W., (1986). Anatomy and embryology of the laboratory rat. *Almanya: Biomed Verlag.* 53-54, 231-251.
- HERRERA, E., LASUNCIÓN, MA., GOMEZ-CORONADO, D., ARANDA, P., LOPEZ-LUNA, P., MAIER, I., (1988). Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158(6 Pt 2), 1575–1583.
- HOFSTETTER, J., SUCKOW, MA., HICKMAN, DL., (2006). Morphophysiology. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The laboratory rat. Academic Press*; p.101- 107.
- HOWE, P.D., (1998). Review of boron effects in the environment. *Biol. Tr. Elem. Res.* 66,153-166.
- HUNT, C. D., (1994). The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. *Environmental Health Perspectives*, 102 (Suppl 7), 35.

- HUNT, C.D., (1989). Dietary Boron Modified the Effects of Magnesium and Molybdenum on Mineral Metabolism in the Cholecalciferol Deficient Chick. *Biol Trace. Elem. Res.*; p.22, 201–220.
- HYTTEN, FE., LEITCH, I., (1971). Component of weight gain. I. The product for conception. In: *The physiology of human pregnancy*. Hytten FE, Leitch I (Eds). Blackwell Scientific Publisher, Oxford, UK .
- JOVANOVIĆ, L., METZGER, BE., KNOPP, RH., (1998). The Diabetes in Early Pregnancy Study: b-hydroxybutyrate levels in Type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP). National Institute of Child Health and Development. *Diabetes Care* 21(11) .
- KAYA, M., ÇENESİZ, M., (2010). Deney hayvanlarının fizyolojisi. In: Aksoy, A, Kolbaktır F, Hökelek M., editors. *Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları*; 2010.p.42.
- KEMP, P.H., (1956). *The Chemistry of Boraks, Part 1, Borox Consolidated limited, S.W.I. London.*
- KUCUKKURT, I., AKBEL, E., KARABAG, F., INCE, S., (2015). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and industrial health*, 31(3), 255-260.
- KURTOĞLU, V., KURTOĞLU, F., COŞKUN, B., (2001). Effects of Boron Supplementation of Adequate An İnadequate Vitamin D3-Containing Diet On Performance and Serum Biochemical Characters of Broiler Chickens. *Res vet sci.*, 71: 183-187
- LOHMİLLER, JJ., SWİNG, SP., (2006). Reproduction and Breeding. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat*. Burlington: Elseiver Academic Press; p. 148-159.
- MOSEMAN, RF., (1994). chemical disposition of boron in animals and humans, environ healt perspect., 102:113-117 (ABST)
- MURPHY, SP., ABRAMS, BF., (1993). Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am. J. Public Health* 83(8), 1161–1163 .
- MÜLAZIMOĞLU, S.B., İDE, T., ASLAN, S., (2008) Ratlarda Üreme, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 39-44

- NAGHIİ, M.R., SAMMAN, S., (1997). The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats, *Nutr. Research.* 17, 523–531.
- NIELSEN, F.H., (1997). Boron in Human and Animal Nutrition. *Plant and Soil.* 193, 199-208.).
- ÖZTÜRK, A.S., (2008). Effects of Borax on The Pathogenic Mechanisms Leading to Fatty Liver. PhD thesis Selçuk University Konya.
- PALACİN, M., LASUNCIÓN, MA., ASUNCIÓN, M., HERRERA, E., (1991). Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 40(5), 534–539 .
- RAMOS, MP., CRESPO-SOLANS, MD., DEL, CAMPO, S., CACHO, J., HERRERA, E., (2003). Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285(2), E318–E328 .
- SKOSYREVA, A.M., (1989). Comparative evaluation of the embryotoxic effect of various antibiotics. *Antibiot Khimioter* 34, 779–782.
- SOYLU, SM., YÜCEL, O., (2012). Rat fizyolojisi. Küçük Deney Hayvanlarında Rat. *JCAM. I. Baskı. Çankaya Ankara.* 22–5.
- SOYSAL, H., (2010). Rat fetuslarında fenitoin, folik asit ve vitamin E'nin kemik gelişimi üzerine etkileri. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
- ŞAYLI, B.S., (2000). İnsan Sağlığı ve Bor Mineralleri. A. Ü. Tıp Fakültesi- Eti Holding Araştırma Projeleri Yürütücüsü. Ankara Mayıs.
- TIBBITTS, J., SAMBOL, NC., FİKE, JR., BAUER, WF., STEPHEN, BK., (2000). Olasma Pharmacokinetics and Tissue Biodistribution of Boron Following Administration of a Boronated Porphirin in Dogs. *j. Pharm Sci.*, 89-469-477
- VAROL, FG., SAYIN, NC., (2001). Fetal Büyüme. İçerisinden: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. *MN Medikal Nobel Ankara,* 1040-1054
- WHO, (1998). Trace elements in human nutrition an healt: Boron. *World healt criteria* 204. Ohio, USA. PP.1-201.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : GÜNGÖR Ecem KANDEMİR
Doğum Tarihi ve Yeri : 25.06.1990/AFYONKARAHİSAR
Yabancı Dili : İngilizce
E posta : ecemkndmrr@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Fen Fakültesi	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2012
Lise	Sayısal	Cumhuriyet Lisesi	2007