



**İNTRASEREBROVENTRİKÜLER STREPTOZOTOSİN ENJEKSİYONU  
İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE BOR VE  
TAURİNİN BEYİN DOKUSU MALONDİALDEHİT VE GLUTATYON  
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**Dilara KORKMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2020**

Dilara KORKMAZ tarafından hazırlanan “İNTRASEREBROVENTRİKÜLER STREPTOZOTOSİN ENJEKSİYONU İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE BOR VE TAURİNİN BEYİN DOKUSU MALONDİALDEHİT VE GLUTATYON DÜZEYLERİNE ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Şule Coşkun CEVHER

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Başkan:** Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Üye:** Prof. Dr. K. Barbaros BALABANLI

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 13/07/2020

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Dilara KORKMAZ

13/ 07 / 2020

İNTRASEREBROVENTRİKÜLER STREPTOZOTOSİN ENJEKSİYONU İLE  
OLUŞTURULAN DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE BOR VE TAURİNİN  
BEYİN DOKUSU MALONDİALDEHİT VE GLUTATYON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Dilara KORKMAZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2020

ÖZET

Demansın en sık nedeni olan Alzheimer Hastalığı (AH) kognitif ve bozukluklarının eşlik ettiği nörodejenaratif hastalıktır. Kesin tanısı olmamakla birlikte, son zamanlarda nöro-endokrin bir hastalık olabileceği yönünde hipotezler vardır. Beyin insülin eksikliği ve direncine bağlı olarak Tip 3 Diyabet olabileceğine dair çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. İntraserabroventriküler streptozotosin (ICV-STZ) enjeksiyonunun nöroinflamasyon, insülin sinyal disfonksiyon ve serebral glukoz alınımlarını kronik şekilde azaltıp bilişsel bozulmaya sebebiyet verdiği bilinmektedir. Yaygın kullanım alanı olan bor, çeşitli biyolojik olaylara katılan eser elementtir. Merkezi sinir sisteminde nöronlar ve glial hücrelerde bulunan, tiyol bulunduran ve sisteinden sentezlenen taurin bir aminoasittir ve antioksidan etkilidir. Hiperglisemiyi insülin benzeri etkisi sayesinde azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda ICV-STZ Alzheimer modeli ile bor ve taurinin beyin dokusu üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla doku malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) düzeyleri ölçüldü. Ratlara stereotaksik yolla tek doz STZ uygulandı ve 14. günün sonunda Morris Water Maze (WMW) testi uygulandı. AH oluşturulduktan sonra 21 gün boyunca bor gavaj ile taurin ise intraperitoneal (ip) olarak verildi. Deneyin sonunda hayvanlar dekapite edilerek beyin dokusu alındı. Doku MDA ve GSH düzeyleri spektrofotometrik olarak çalışıldı. Deneysel olarak Alzheimer oluşturulan gruplardan sadece bor uygulanan grupta MDA düzeylerinde Alzheimer grubuna göre anlamlı bir biçimde azalma gözlenirken; GSH düzeylerinde artma görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bor ve taurinin birlikte verildiği grupta ise bordan kaynaklı MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki eksojen bor uygulaması beyin dokusu lipid peroksidasyonunu azaltmıştır.

Bilim Kodu : 20317  
Anahtar Kelimeler : Alzheimer Hastalığı, bor, taurin, MDA, GSH  
Sayfa Adedi : 75  
Danışman : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

THE EFFECT OF BORON AND TAURINE ON BRAIN TISSUE MALONDIALDEHYDE  
AND GLUTATHIONE LEVELS IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER MODEL CREATED  
BY INTRACEREBROVENTRICULAR STREPTOZOTOCIN INJECTION

(M. Sc. Thesis)

Dilara KORKMAZ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2020

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD), the most common cause of dementia, is a neurodegenerative disease accompanied by cognitive disorders. Although there is no definitive diagnosis, there are hypotheses recently that it may be a neuro-endocrine disease. Various studies have been conducted on the possibility of Type 2 Diabetes depending on brain insulin deficiency and resistance. It is known that injection of intracerebroventricular streptozotocin (ICV-STZ) chronically reduces neuroinflammation, insulin signal dysfunction and cerebral glucose uptake and causes cognitive impairment. Boron, which is widely used, is a trace element that participates in various biological events. Taurine, which is found in neurons and glial cells in the central nervous system, contains thiol and is synthesized from cysteine, is an amino acid and antioxidant. It is known to reduce hyperglycaemia thanks to its insulin-like effect. For this reason, in our study, tissue malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels were measured to investigate the effect of boron and taurine on brain tissue with the ICV-STZ Alzheimer model. A single dose of STZ was applied stereotactically to the rats and at the end of the 14th day, Morris Water Maze (MWM) test was performed. Boron was given gavage and taurine was given intraperitoneally (ip) for 21 days after AD was created. At the end of the experiment, the animals were decapitated and brain tissue was removed. Tissue MDA and GSH levels were studied spectrophotometrically. While there was a significant decrease in MDA levels in the group where only boron was applied from experimentally created Alzheimer's groups, compared to the Alzheimer's group; although an increase in GSH levels was observed, no statistically significant difference was detected. In the group where boron and taurine are given together, a significant decrease in MDA levels due to boron was detected. These results show that exogenous boron administration reduced brain tissue lipid peroxidation.

Science Code : 20317

Key Words : Alzheimer's Disease, boron, taurine, MDA, GSH

Page Number : 75

Supervisor : Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim hayatım ve çalışmalarım boyunca desteğini ve güvenini benden eksik etmeyen, bilgi, beceri ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren çok kıymetli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER' e

Çalışmalarına, eğitim hayatıma ve tezime bilgi, beceri ve deneyimleri ile katkı sağlayan, her aşamada yardımlarını eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. K. Barbaros BALABANLI' ya;

Proje ve laboratuvar çalışmalarında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. Şevin GÜNEY, Doç. Dr. A. Seda YAR SAĞLAM' a

Tez çalışmalarında bana her aşamada yardım eden dostum Emira AHMED olmak üzere Çiğdem YILDIRIM, Elif Naz ALVER, Bilgisayar Mühendisi Burak TURAN' a ve GÜDAM' daki çalışmalarda bana destek veren başta Vet. Hek. Dr. Elif ERGÜVEN KAYA, Selçuk KUŞ olmak üzere tüm GÜDAM çalışanlarına en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana verdikleri maddi ve manevi destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan canım ailem; annem Sevilay YALÇIN, babam Metin YALÇIN ve kardeşim İlayda YALÇIN'a, yüksek lisans hayatım boyunca beni her daim destekleyen sevgili eşim Erol KORKMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Üniversitemizin Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne projeme destek verdiği için teşekkür ederim (BAP Proje Kodu: 05/2018-20).

## İÇİNDEKİLER

|                                                                     | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| ÖZET .....                                                          | iv           |
| ABSTRACT.....                                                       | v            |
| İÇİNDEKİLER .....                                                   | vii          |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....                                           | ix           |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....                                             | x            |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                                            | xi           |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                                        | xii          |
| 1. GİRİŞ.....                                                       | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                             | 5            |
| 2.1 Alzheimer Hastalığı .....                                       | 5            |
| 2.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın tarihçesi .....                      | 5            |
| 2.1.2. Alzheimer Hastalığı'nın epidemiyolojisi ve etiyolojisi ..... | 5            |
| 2.1.3. Alzheimer Hastalığı'nın patolojisi .....                     | 6            |
| 2.1.4. Alzheimer Hastalığı ve oksidatif stres .....                 | 10           |
| 2.1.5. Alzheimer Hastalığı ve diyabet ilişkisi .....                | 11           |
| 2.2. Serbest Radikaller .....                                       | 12           |
| 2.2.1. Serbest radikallerin yararları .....                         | 14           |
| 2.2.2. Lipit peroksidasyonu.....                                    | 15           |
| 2.2.3. Malondialdehit (MDA) .....                                   | 17           |
| 2.3. Antioksidanlar .....                                           | 18           |
| 2.3.1. Glutasyon.....                                               | 19           |
| 2.4. Bor.....                                                       | 21           |
| 2.4.1. Borun insan sağlığı üzerine etkisi .....                     | 26           |
| 2.4.2. Borun kullanım alanları.....                                 | 28           |
| 2.4.3. Bor ve oksidatif stres.....                                  | 30           |

|                                                                                                                             | <b>Sayfa</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.5. Taurin .....                                                                                                           | 31           |
| 2.5.1. Taurinin antioksidan özelliği.....                                                                                   | 37           |
| 2.5.2. Taurinin Alzheimer Hastalığı ile ilişkisi .....                                                                      | 39           |
| 3. MATERIAL-METOT .....                                                                                                     | 41           |
| 3.1. Deney Hayvanları.....                                                                                                  | 41           |
| 3.1.1. Stereotaksik cerrahi ile intraserebroventriküler streptozotosin uygulamasıyla Alzheimer modelinin oluşturulması..... | 41           |
| 3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması .....                                                                                  | 43           |
| 3.3. Yöntem.....                                                                                                            | 45           |
| 3.3.1. Morris su labirent testi (MWM).....                                                                                  | 45           |
| 3.3.2. Doku MDA tayini .....                                                                                                | 46           |
| 3.3.3. Doku GSH tayini.....                                                                                                 | 47           |
| 4. BULGULAR .....                                                                                                           | 49           |
| 4.1. Doku MDA Düzeyleri.....                                                                                                | 49           |
| 4.2. Doku GSH Düzeyleri .....                                                                                               | 50           |
| 4.3. Morris Su Labirent Testi (MWM) Sonuçları .....                                                                         | 51           |
| 4.4. İstatistiksel Analiz .....                                                                                             | 55           |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                                                                                  | 57           |
| KAYNAKLAR .....                                                                                                             | 63           |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                                                                              | 75           |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                           | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. Borun dünyadaki rezervleri .....                                     | 25    |
| Çizelge 2.2. İnsanlarda organ veya sıvıların normal bor yoğunlukları.....         | 28    |
| Çizelge 2.3. Organlardaki taurin miktarı (mM/kg doku) .....                       | 33    |
| Çizelge 2.4. Taurinin sistemlere etkisi.....                                      | 37    |
| Çizelge 3.1. Yapay BOS'un içerdği kimyasallar ve miktarları .....                 | 43    |
| Çizelge 4.1. Deneysel Alzheimer modelinde doku MDA ve GSH düzeyleri.....          | 49    |
| Çizelge 4.2. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri.... | 51    |
| Çizelge 4.3. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi hızları.....                  | 53    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                         | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Nörofibriler yumak .....                                                           | 8     |
| Şekil 2.2. Sağlıklı ve Alzheimer'lı nöronların karşılaştırılması .....                        | 9     |
| Şekil 2.3. Lipit peroksidasyon şeması.....                                                    | 16    |
| Şekil 2.4. MDA'nın yapısı .....                                                               | 18    |
| Şekil 2.5. Glutasyonun yapısı .....                                                           | 21    |
| Şekil 2.6. Borun kristal yapısı .....                                                         | 21    |
| Şekil 2.7. Borik asit kimyasal formül .....                                                   | 23    |
| Şekil 2.8. Taurinin kimyasal yapısı.....                                                      | 31    |
| Şekil 2.9. Taurin biyosentezi .....                                                           | 32    |
| Şekil 4.1. Beyin dokusu MDA düzeyleri .....                                                   | 50    |
| Şekil 4.2. Beyin dokusu GSH düzeyleri .....                                                   | 51    |
| Şekil 4.3. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri (s) grafiği ..... | 53    |
| Şekil 4.4. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi hız (cm/s) grafiği .....                    | 55    |

**RESİMLERİN LİSTESİ**

| <b>Resim</b>                                                               | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Resim 3.1. Ratın Stereotaksi aletine yerleştirilmesi .....                 | 42           |
| Resim 3.2. Bregma referans noktasının ve koordinatların belirlenmesi ..... | 42           |
| Resim 3.3. Ratın platformu bulması .....                                   | 46           |
| Resim 3.4. Ratın platformu bulana kadar havuzda çizdiği yol .....          | 46           |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

|               |                    |
|---------------|--------------------|
| <b>cm</b>     | Santimetre         |
| <b>g</b>      | Gram               |
| <b>mL</b>     | Mililitre          |
| <b>mm</b>     | Milimetre          |
| <b>mg/kg</b>  | Miligram/kilogram  |
| <b>mg/mL</b>  | Miligram/mililitre |
| <b>nm</b>     | Nanometre          |
| <b>nmol/g</b> | Nanomol/gram       |
| <b>μmol/g</b> | Mikromol/gram      |

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| <b>AH</b>     | Alzheimer Hastalığı         |
| <b>Apo E</b>  | Apolipoprotein E            |
| <b>APP</b>    | Amiloid prekürsör Proteini  |
| <b>Aβ</b>     | Amiloid beta                |
| <b>i.c.v.</b> | İntraserebroventriküler     |
| <b>i.p.</b>   | İntra peritoneal            |
| <b>GSH</b>    | Glutasyon                   |
| <b>MDA</b>    | Malondialhedit              |
| <b>MWM</b>    | Morris su labiranti         |
| <b>NFT</b>    | Nörofibriler yumaklar       |
| <b>ROS</b>    | Reaktif oksijen türleri     |
| <b>STZ</b>    | Streptozotosin              |
| <b>yBOS</b>   | Yapay beyin omurilik sıvısı |

## 1. GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı demansın en çok görülen tipidir [1]. Alois Alzheimer tarafından tarif edilen Alzheimer Hastalığı (AH) giderek artan hafıza kaybı, kognitif bozukluk, dil işlevinin azalması ve paranoya, sanrılar ve sosyal işlev bozukluğu dahil olmak üzere davranış değişikliği ile karakterizedir [2].

Alzheimer Hastalığı'nda bilişsel ve davranışsal eksiklikler, esas olarak hipokampus ve neokorteksteki nöron kaybı ve atrofi ile ilişkilidir [3]. AH'de amiloid prekürsör protein (APP) ile presenilin 2 (PS2) genlerindeki mutasyon sonucunda amiloid beta (A $\beta$ ) proteinin düzeyini yükselttiği ifade edilmiştir. Presenilin 1 (PS1) geninde oluşan mutasyonun da Alzheimer'ın oluşmasında görev aldığı bildirilmiştir. PS1 genindeki mutasyonlar, amiloid prekürsör proteinin yanlış bölünmesine ve toksik A $\beta$  oluşmasına sebep olmakla birlikte, ayrıca tau proteinlerinin hiperfosforilasyonuna sebep olarak nörofibril yumak (NFY)'ların meydana gelmesini tetiklemektedir [4]. A $\beta$  ve NFY, AH'de en mühim patolojik sonuç olarak değerlendirilmektedir [5].

Alzheimer Hastalığı'nda beyin insülin duyarlılığı, glikoz kullanımı ve enerji metabolizmasındaki bozulmaların aracılık ettiğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Ayrıca oksidatif stresin, iltihaplanmanın ve insülin direncinin kötüleşmesine yol açan metabolik bir hastalık olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır [6].

Tip 2 diyabet Alzheimer hastalığı için risk faktörüdür [7,8]. AH ve diyabeti birbirine bağlayan temel mekanizmanın insülin sinyalinin duyarsızlaştırılması olduğu düşünülmektedir [8]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda araştırmacılar, Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet ve insülin direnci ile hafıza eksikliği ve bilişsel azalma arasında paylaşılan moleküler ve hücresel özellikler nedeniyle AH için "Tip 3 Diyabet" terimini önermektedirler [6,9].

Beyin, çok miktarda ATP'ye ihtiyaç duyduğu için vücuda alınan oksijenin yaklaşık %20'sini kullanmaktadır. Bu yüzden nöronlar serbest radikallerden olan reaktif oksijen türleri (ROS) düzeyinin nispeten daha fazla olduğu ortama maruz kalmaktadırlar. ROS üretimine yol açan biyokimyasal süreç ile ROS'un azaltılmasındaki biyokimyasal süreç arasındaki dengesizlik sonucu zararlı bir durum olan oksidatif stres oluşmaktadır [10].

Oksidatif stres, AH, yaşa bağlı bozukluk ve diğer nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır ayrıca oksidatif stresin AH'de önemli patolojik etkilerde rol oynadığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır [10,11].

Nöronal membranlar, oksidatif strese duyarlı çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bakımından zengindir [12]. Hücresel membranların bileşeni olan lipitlerin, hücrelerin yapısal bütünlüğünü korumada önemli rolü bulunmaktadır. Serbest radikaller, membrandaki kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek peroksidasyona uğramaktadır ve böylece hücre zarlarının fiziksel özellikleri değişmektedir.[13,14]. Oksidatif nöronal membran hasarı, lipit peroksidasyon ürünlerinin seviyesi ile belirlenebilmektedir [15]. Oksidatif stres ve lipit peroksidasyonun AH'ın ilerlemesi sırasında A $\beta$  birikimini indüklediği gösterilmiştir [12]. Lipit peroksidasyonlarının sonucunda lipit alkol, lipit peroksit ve aldehitler oluşmaktadır. İki'den fazla doymamış yağ asitleri ile oluşan peroksidasyon sonunda ise malondialdehit (MDA) oluşmaktadır [15]. Alzheimer'lı beyinlerde histopatolojik değişikliklerin belirgin olduğu temporal lobda artmış lipit peroksidasyonu gözlenmiştir. APOE genotipi ve  $\epsilon$ 4 alleleline sahip olanların lipit peroksidasyonuna karşı daha duyarlı olduğu görülmüştür [16].

ROS'un oluşumunu ve bunların yarattığı hasarları ortadan kaldırmak için görevli antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır [15]. Vücutta serbest radikal/antioksidan düzeyleri denge durumundadır. Antioksidanlar, oksidatif stresin oluşturduğu hasarı önlemede ve detoksifikasyonu sağlamada görevlidir. Ancak bazen bu durum serbest radikallerin lehine bozulabilmektedir. Böylece organizmada oksidatif stresin verdiği hasar artar [17]. Antioksidanların ilk gözlenen etkisi membranlardaki poliansature yağ asitlerinin oksidasyonunu engellemesi olmuştur. Antioksanların koruyucu etkilerini lipitler, nükleik asitler, proteinler ve diğer hedef makromoleküller üzerinde gösterdiği bilinmektedir [15]. Alzheimer Hastalığı'nda itici gücün lipit peroksidasyonu ve genel oksidatif stresin olduğuna dair olan kanıtlar, antioksidanların terapötik olarak kullanılmasına yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur [13].

Beynin ROS ve oksidatif stres oluşturan serbest radikalleri temizleme kapasitesinde önemli rol oynayan glutatyon güçlü bir antioksidandır. Oksidatif strese karşı koruma doğrudan mitokondride glutatyon oksidasyonu ile sağlanır. Yaşlanma ve nörodejenerasyonda

oksidatif strese maruz kalan beyin dokusunda glutatyon gibi önemli antioksidanlarda bir azalma gözlenmiştir [18].

Hem insanlarda hem hayvanlarda yapılan değerlendirmeler, bor yoksunluğunda beyin elektriksel aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insanlarda yapılan bir çalışma diyetle yetersiz alınan borun; bilişsel ve motor testlerde daha az olumlu performansa neden olduğunu göstermiştir. Düşük diyetle beslenen ratlarda beyin fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [19]. Sürekli olarak bor alınınının beyin elektrofizyolojisi ve insanlarda el -göz koordinasyonu, dikkat ve kısa süreli belleği ölçen görevlerin performansı üzerinde bir etki bulunmuştur [20].

Bor bileşiklerinin; özellikle borik asit ve boraksın antioksidan sistemi destekleyerek oksidatif stresi azalttığı ve böylece tedaviye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [21]. Borun membrandaki ROS üzerinde süpürme etkisinin olduğu bildirilmiştir [22]. Diyabetli ratlar ile yapılan çalışmada serum MDA düzeyinin bor uygulanan grupta anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür [23].

Taurin, merkezi sinir sisteminde trofik bir faktör olarak, membranın yapısal bütünlüğünün korunmasında, kalsiyum taşınmasını ve homeostazının düzenlenmesinde, bir ozmolit, bir nöroprotektif, bir nöromodülatör, bir nörotransmitter olarak merkezi rol dahil olmak üzere birden fazla hücresel fonksiyon göstermektedir [24]. Yapılan çalışmalar taurinin apoptozu önleme yeteneği ve bir antioksidan olma kapasitesi nedeniyle AH, Huntington hastalığı ve inme gibi çeşitli nörolojik bozuklukları tedavi etmek için umut verici ajan olduğunu göstermiştir [25].

Bu bilgiler doğrultusunda yaptığımız çalışmada ratlara stereotaksik cerrahi yöntemi ile intraserebroventriküler (i.c.v.) olarak yapay beyin omurilik (yBOS) içerisinde çözülen streptozotosin uygulayıp, deneysel Alzheimer modeli oluşturulmuştur. Ratlara bor ve taurinin hem ayrı ayrı hemde birlikte kullanımının beyin dokusu oksidatif stres üzerindeki tedavi edici etkisini araştırmak amacıyla beyin doku MDA ve GSH düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel azalma ve hafıza bozuklukları ile ortaya çıkan yıkıcı, ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur [26]. Dünya çapında en çok görülen bir demans tipidir [27].

#### 2.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın tarihçesi

AH, ilk defa 1907 tarihinde Alman psikiyatrist ve nörolog doktor Alois Alzheimer tarafından psikolojik, davranışsal ve kognitif bozukluğu olan 51 yaşındaki Auguste Deter adındaki kadın hastanın otopsisinde teşhis edilmiştir.[28]. Auguste Deter ilk başta kocasına karşı aşırı kıskançlık semptomları göstermiştir. Daha sonra ilerleyici hafıza kayıpları gelişmeye başlamış ve evinde odaları karıştırmaya, eşyaları farklı yerlere koymaya veya saklamaya, bazen birilerinin onu öldürmeye çalıştığını düşünmeye ve yüksek sesle ağlamaya başlamıştır. Zaman ve mekanı karıştırmaya başlamış, saatler süren çılgınlıklar atmaya başlamıştır [29].

Hafızası kritik derecede zayıflamış, ona gösterilen nesnelerin isimlerini doğru hatırlarken nesneleri ortadan kaldırıldığında onları tamamen unutmuştur. Okuma ve yazmasında problemler oluşmaya, nesnelerin adlarını yanlış söylemeye başlamıştır. Son zamanlarında fetal pozisyonda yatakta yatar hale gelmiştir. Vücudunda yatak yaralar oluşmaya başlamıştır [29].

Alois Alzheimer, Auguste Deter öldükten sonra yaptığı otopside genel kortikal atrofisi olan ilerleyici presenil demans olarak tanımlanmıştır [29]. Daha sonra Alzheimer'ın hocası Emil Kraepel tarafından Alzheimer hastalığı olarak adlandırılmıştır [28].

#### 2.1.2. Alzheimer Hastalığı'nın epidemiyolojisi ve etiyolojisi

AH demans tiplerinin ortalama %70'ini meydana getirir [28]. Yaş, hastalığın en önemli risk faktördür [30]. Yaşa göre prevalansı farklılık göstermekle birlikte 60-65 yaşlarından sonra arttığı görülmektedir. Ancak 45 yaşında ya da daha öncede başlayabilme olasılığı vardır. Bu yaşlarda %1,4 prevalansa sahiptir ve bu oran 90 yaş üzerinde %64'e

çıkılmaktadır. 60-65 yaşlarından sonra hastalığın görülebileme ihtimali beş yılda bir iki katına çıkmaktadır. 85 yaşından sonra daha da artan AH'nın kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır [28, 30].

Dünyada yaşlı nüfusunun artması ve AH'nında yaş ile birlikte logaritmik olarak artması ileride ciddi bir sağlık sorunu olacağını düşündürmektedir [31].

Aile öyküsü, yaştan sonra en mühim risk etkenidir. Eğer birinci dereceden akrabasında (anne, baba, kız ya da erkek kardeş gibi) AH var ise hastalık riski 3,5 kat artmaktadır. Apolipoprotein E (APOE) geni  $\epsilon 4$  aleli ile yapılan pek çok çalışmada; bu gene sahip olma AH riskini arttırdığını göstermiştir. Kimi araştırmalarda ailesinde Down Sendromu olan bireylerde AH riskinin arttığı gösterilmiştir [30].

Aile geçmişi ve yaş AH'nın önlenemez riski faktörüdür. AH'nin önlenabilir risk faktörleri ise; tip 2 diyabet, sigara içmek, obezite, kafa travmaları, kronik stres, hareketsiz yaşam tarzı, düşük eğitim seviyesi, damar hastalıkları, ağır depresyon ve çevresel faktörler bulunmaktadır [28, 32, 33].

### **2.1.3. Alzheimer Hastalığı'nın patolojisi**

Alois Alzheimer, Auguste Deter'in ölümünden sonra yaptığı otopside Bielschowsky'nin gümüş boyama yöntemi ile nörofibrillerdeki çarpıcı değişimleri gözlemlemiştir. Ayrıca kortekste özel bir maddenin kortekse miliyer odak şeklinde dağılmış olduğunu farketmiştir [29].

AH'nın temel patolojik bulgularında senil plak olarak da adlandırılan amiloid plaklar (AP), nörofibriller yumaklar (NFY) , sinaptik bozulmalar ve nöron kayıpları görülmektedir [32]. AH'de parietal lob, temporal lob ve frontal lobta atrofi görülmektedir. Patolojik değişimler temporal lobta hipokampus ve amigdalada başlamaktadır. Parietotemporal ve prefrontal bölgelere ilerlemektedir. Son aşamada korteksin birincil bölgelerini etkilemektedir. Sinaps kayıpları entorinal alan, amigdala ve hipokampüste barizdir [30].

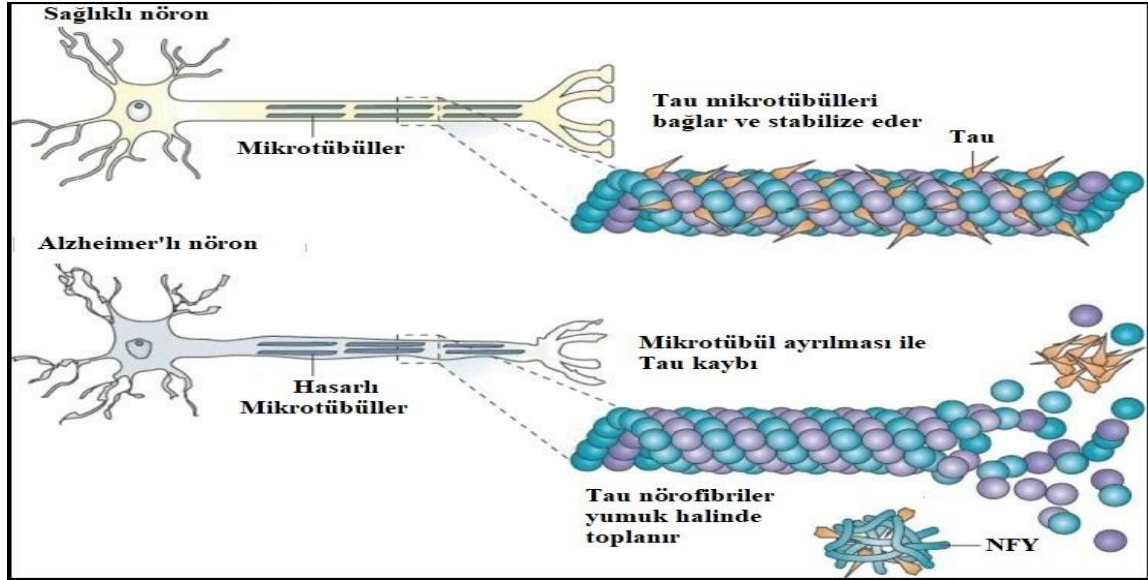
### Nörofibriler yumaklar (NFY)

Nörofibriller yumaklar nöron içi sitoplazmik yapılardır. İçinde bulundukları nöronları yıkarlar [30]. Senil plakların meydana gelmesi AH'nın en muhim histopatolojik bulgusudur. Neokortekste, amigdalada ve hipokampüste görülmektedir. Ancak diğer dejeneratif demanslarda da bulunur. AH'ye has bulgu değildir [34].

Nörofibriller yumakların yapıtaşları hiperfosforile tau proteinidir. 17. kromozomda kodlanan tau proteini mikrotübül ilişkili proteinler ailesindendir. Mikrotübüllerin devamlılığında, hücre iskeletinin bütünlüğünü korumada ve aksonal taşımada göre alır. AH'nın patogenezinde hipoaktif fosfatazlar veya hiperaktif kinazlar tau proteinin hiperfosforilasyonuna sebep olarak mikrotübüllere bağlanma kabiliyetlerini bozmaktadırlar. Bağlanmamış fosforilize tau, çözilemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olmaktadır ve bunlar zamanla intranöronal nörofibriler yumaklara dönüşürler. Bu prosesin uzun bir zaman aldığı ve bu sürede çözilemeyen çift sarmallı filamanların, nörofibriller yumak halinde çökmesini azaltarak AH'nın progresyonunu tau hedefli tedavi yöntemlerinin azaltabileceği düşünülmektedir. NFY en sonunda hücre iskelet bütünlüğünü ve aksonal taşımayı bozmaktadır. Böylece nöron kaybına sebep olmaktadır. Hücre ölümüyle meydana gelen hücre dışı nörofibriler yumaklara “hayalet yumak” denilmektedir. AH'da bilişsel kötüleşmenin ciddiyeti nörofibriler yumak miktarı ile bağlantılıdır [34].

AH'da tau proteini anormal şekilde fosforile edilmektedir. NFY içerisinde kümelenir. Özgül yolaktaki hücrelerin eksprese ettikleri antijenler NFY'lerin protein bileşimindeki değişikliklere sebep olabilir [31].

Nörofibriler yumakların oluşması için glikolizasyon ile hiperfosforilasyonun ciddi görevi vardır. NFY'nin oluşumunun erken zamanlarında nöronların içinde tau proteini bulunmaktadır. Bu evrede nukleus etrafındaki tau proteinlerinin birikimi immunohistokimyasal boyama ile görülebilmektedir. Gelişim döneminde; tau proteini küçük düz filamentlerden meydana gelen ikili helikal filamentler halinde kümelenmiş şekle gelir. Kimi tau proteinler ubikuitin olur ve böylece immunohistokimyasal olarak gösterilmektedir. Geç dönemde, nöron ölür ve hücre artıkları yerel fagositler tarafından uzaklaştırılmaktadır [31].

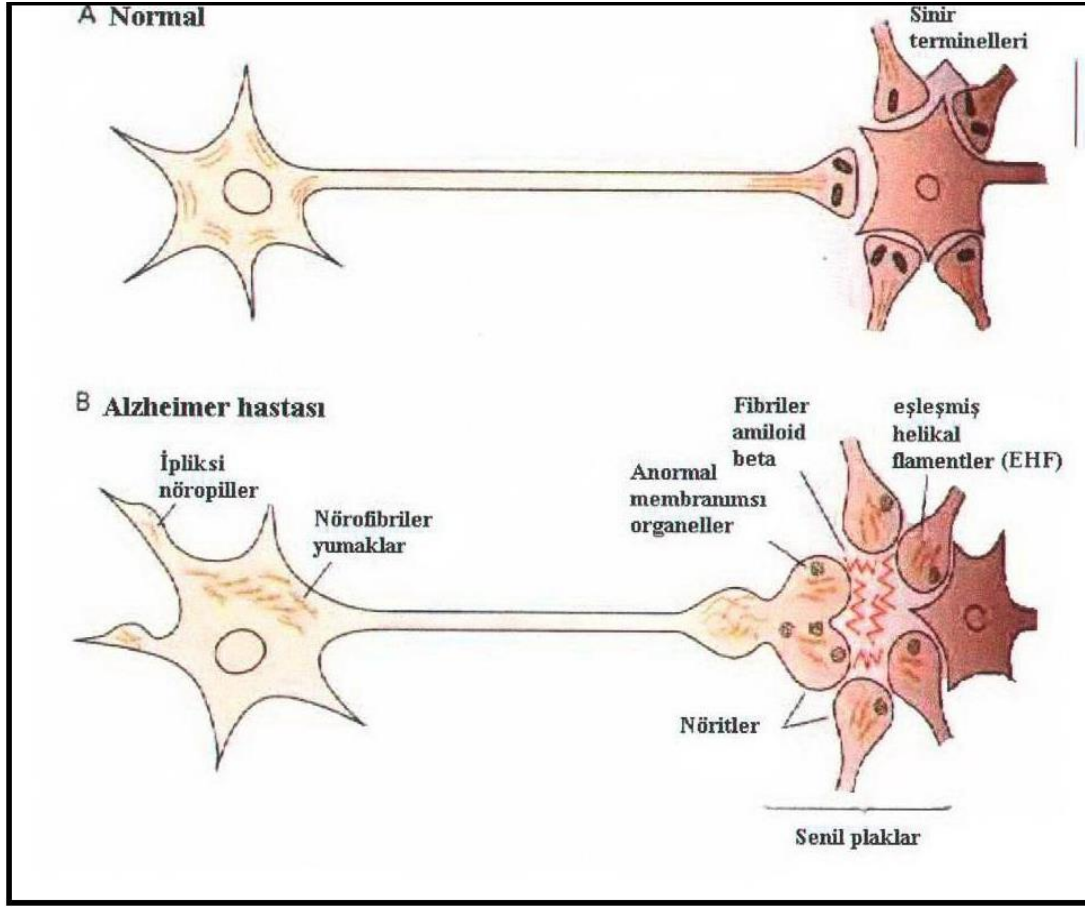


Şekil 2.1. Nörofibriler yumak [35]

### Amiloid plaklar (Senil plaklar)

Amiloid plaklar hücre dışı yapılardır ve A $\beta$  proteinin birikmesi sonucu oluşur. A $\beta$ , 40 ya da 42 aminoasitlik bir proteindir. Amiloid prekürsör protein (APP)'den proteolitik olarak oluşmaktadır [34]. APP'nin  $\alpha$  sentetaz enzimi ile kesilmesi sonucu nörotrofik etkiler gösteren çözülmüş amiloid öncü proteini meydana gelmektedir.  $\beta$  ve  $\gamma$  sentetazların parçalaması sonucu nörotoksik etkili A $\beta$  proteini oluşmaktadır [28]. Yani A $\beta$  proteini, APP'nin metabolizma ürünüdür [34]. A $\beta$  plakları; serbest radikal oluşumuna, oksidatif hasara ve proinflatuar cevap geliştirilmesine sebep olur. Bunun sonucunda nöronlarda fonksiyon kayıpları ve apoptozis meydana gelir [28].

Amiloid plaklar AH'ye spesifiktir [30]. NFY'nin tersine ilk birikimleri limbik sistemde olmaz. Neokortekste ve difüze şekildedir. Difüze plaklar yuvarlak ve amorf yapıdadırlar. Belirli sınırları yoktur. Aktif mikrogliaları ve astrositleri bulunmaz. Akson ve dentritlerinde çok az farklılık bulunmaktadır [31].



Şekil 2.2. Sağlıklı ve Alzheimer'lı nöronların karşılaştırılması [31]

Geç başlangıçlı Alzheimer'da APOE temel etkindir. APOE geninin üç çeşit aleli bulunmaktadır. Bunlar APO  $\epsilon 2$ , APO  $\epsilon 3$ , APO  $\epsilon 4$ 'tür. APO  $\epsilon 2$  aleli Alzheimer karşı koruyucu etkisi vardır ve riski %60'a kadar düşürür [36]. APO  $\epsilon 4$  isoformu ise genç yaşta amiloid oluşumunu harekete geçirir ve Alzheimer riskini arttırmaktadır [28, 36]. Normal popülasyonda  $\epsilon 3$ 'ün görülme sıklığı %70 iken,  $\epsilon 4$ 'ün görülme sıklığı %20'dir. Kişi heterozigot APO  $\epsilon 4$  aleline sahip ise Alzheimer başlangıcını 10-15 yıl öne çekmektedir ve AH riski %30' kadar artar. Fakat homozigot APO  $\epsilon 4$  aleli varsa AH riski % 50'yi geçer [36].

AH'nın erken evresinde hafıza bozukluğuyla ilgili belirtiler meydana gelmektedir. Yakın hafıza bozukluğu öne çıkmaktadır. Hasta sözlerini tekrarlar, kişisel eşyaların yerlerini karıştırır ve yeni öğrendiği isimleri unuttur [28].

Orta evre AH'de belirtiler belirginleşir ve hastanın çevresindekiler tarafından da fark edilmeye başlanır. Günlük faaliyetlerini başkalarının yardımıyla devam ettirebilir. Bu

evrede uzun süreli hafıza da bozulmaya başlamaktadır. Yer ve kişiyi tanımakta, zaman ve mekanı algılamakta bozulmalar görülmektedir. İdrar ve dışkı kaçırma görülebilir. Hezeyan ve halüsinasyonlar meydana gelebilir [28].

İleri evre AH'da kişinin daimi bakıma ve yardıma ihtiyacı vardır. Konuşmaları bozulmuştur. Kimi kelimeleri rastgele kullansa bile düzgün bir cümle kurup kendini anlatamaz [28].

#### **2.1.4. Alzheimer Hastalığı ve oksidatif stres**

Yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda serbest radikal miktarında artma görülmektedir. Nöronlar bu oksidatif hasara karşı duyarlıdır. Serbest radikal oluşumunun, Alzheimer gelişiminde ve ilerlemesinde rolünün büyük olduğunu düşündürmektedir. Nöronların serbest radikal hasarına karşı hassas olmasının sebepleri şunlardır; ihtiyaç duydukları enerjiyi karşılamak için mitokondride meydana gelen oksidatif fosforilasyon tepkimelerine tabi olması, zarlarındaki poliansature yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunda substrat olarak kullanılabilmeleri, iyonik formdaki demirin serbest radikal tepkimelerini kataliz etmesi ve glutatyon düzeyinin başka dokulara oranla daha az olmasıdır. AH'da süperoksit, hidroksil radikali, nitrik oksit ve hidrojen peroksit radikallerinin arttığı tespit edilmiştir [37].

İnvitro araştırmalarda amiloid plaklardaki A $\beta$  proteinin toksik etkisini oksidatif hasar vasıtasıyla gösterdiği saptanmıştır. A $\beta$ 'nin toksik etkisinde hidrojen peroksidin görev aldığı ve bu sebeple hücrelerde katalaz enziminin koruyucu rolünün olduğu belirtilmiştir. Nöronlardaki antioksidan savunma sistemi çeşitli yollarla reaktif oksijen türlerinin oluşturacağı hasarı önlemede rol alır. Yapılan bir araştırmada A $\beta$  toksik etkisine dayanklı PC12 hücrelerinde fazla miktarda katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin bulunduğu saptanmıştır [37].

A $\beta$ 'nin türlü düzenekler aracılığıyla membranlarda lipid peroksidasyonuna sebep olduğu için, hücrelerin ölümüne yol açtığını düşündürmüştür. Normal bireylerle kıyaslandığında Alzheimer'lı kişilerin beyin dokusunda lipid peroksidasyonun kritik derece arttığı görülmüştür. Nöron plazma zarlarının bol miktarda unsature yağ asitleri içermesi nedeniyle lipid peroksidasyon zararına eğiliminin olması beklenen bir neticedir. Pekçok bilim insanı

hipokampus, frontal ve oksipital gibi alanlarda lipid peroksidasyonu sonucu oluşan aldehit miktarlarının arttığını göstermiştir ve bunun nörodejenerasyonun meydana gelmesinde etkili olduğu belirtilmiştir [37].

Hafif kognitif bozuklukların görüldüğü Alzheimer hastalarında süperoksit dismutaz aktivasyonun azaldığı görülmüştür. Yapılan başka çalışmalarda histopatolojik değişikliklerin ve lipid peroksidasyonun fazla olduğu medial temporal alanda süperoksit dismutaz faaliyetinde artma görülmüş ve bunun serbest radikal oluşumunu dengelemek için yapılan savunma olduğu ileri sürülmüştür [37].

### **2.1.5. Alzheimer Hastalığı ve diyabet ilişkisi**

Pankreasın  $\beta$  hücreleri beyine büyük ölçüde insülin sağlamaktadır. Plazmadaki insülin reseptörleri vasıtasıyla kan beyin bariyerini geçebilir. Buradaki geçiş en hızlı olfaktör bulbusta olur. Eğer beyinde insülin miktarı artarsa bunu beyin omurilik sıvısı ile attığı düşünülmektedir. Son dönemde yapılan araştırmalarda beyinin insülin ürettiği gösterilmiştir. Hipokampus, olfaktör bulbus, prefrontal ve entorinal korteks gibi alanlardaki piramidal nöronlar sentezlemektedir. Serebral dolaşımdaki IGF ve insülinin beyinde kan akımını ve enerji metabolizmasını ayarladığı, beyinde oluşturulan insülinin hafıza ve öğrenmede meydana gelen yerel ve ani gereksinimleri karşılamada görevli olduğu öne sürülmektedir [38].

Yapılan pek çok çalışma diyabet hastalarında Alzheimer olma olasılığı, sağlıklı akranlarına göre 1,5-2 kat daha fazladır. İnsülin direncinin ya da insülin üretimin azaldığı hastalarda AH riskinin arttığı çalışmalar bulunmaktadır. Alzheimer hastalarının %80'inde tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık kan şekeri bulunmaktadır. Diyabetli hastaların hipokampus ve amigdala gibi bölgelerinde atrofi görülmektedir ve aynı alanların Alzheimer hastalarında da atrofiye uğradığı bilinmektedir [38].

Alzheimer hastalığına karşı hassas beyin alanlarındaki nöronlarda glukoz kullanımında azalmalar görülmektedir [39]. Glukoz beyin için enerji kaynağıdır [40]. Bu yüzden beyinde enerji azlığı meydana gelir ve hastalık boyunca eksiklik artar [39]. Beyindeki glukoz kullanımının azalmasını, insülin reseptörünün insüline olan duyarlılığını yitirmesinin sebep olduğu ileri sürülmüştür. Bunu baz alarak Alzheimer için “Tip 3

Diyabet” olduğu ileri sürülmüştür [41].

İnsülin sinyal transport sisteminin nöronlara glukoz alımını sağlaması, nöron sağ kalımı, metabolik faaliyet, büyüme ve plastisite için önemlidir. İnsülin ya da insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF) faaliyeti engellendiğinde mitokondri işlevlerinin bozulduğu, nöron sağ kalımının azaldığı ve nöronların programlanmış ölüme gittiği belirtilmiştir [38].

Yaşlanma ile birlikte beyindeki insülin yoğunluğunun ve insülinin reseptöre bağlanması azalmaktadır [39]. Alzheimer’lı ve sağlıklı insan beyinde yapılan otopsi çalışmasında insülin, IGF-1 ve IGF-2 seviyelerinde ve ilgili reseptörlerinde büyük ölçüde azalma görülmüştür. Alzheimerlı hipokampüste insülin ve IGF-1 reseptörlerinin fosforilasyonu ve reseptörlerin intrasellüler yollarda bulunan kimi proteinlerin seviyelerinde azalma görülmüştür [38]. Alzheimer’ın çeşitli evrelerinden seçilen hastaların beyinde insülin, IGF-1 ve reseptörlerinin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyelerinde hastalık şiddetiyle bağıntılı olarak azalış görülmüştür [38].

Nöronal glukoz alımı GLUT3 taşıyıcısıyla gerçekleşmektedir [40].

## 2.2. Serbest Radikaller

Son yörüngelerinde 1, 3, 5 gibi eşlenmemiş tek sayıda elektron bulunduran yüksek enerjili atom veya moleküllere serbest radikaller denir [42,43]. Organik ve inorganik yapıda bulabilirler [43]. Ortaklanmamış elektronları ile karakteristik özellik kazanan serbest radikaller kısa ömürlü olup kararsız yapıdadırlar ve diğer moleküllerle tepkimeye girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler [42,44]. Bir molekülün ya da grubun serbest radikal olduğu sağ önüne bir nokta konarak gösterilir ( R. ) [42].

Serbest radikaller üç yol ile oluşur.

Homolitik parçalanma ile yüksek enerjili elektro manyetik dalgalar ya da yüksek sıcaklık kovalent bağ ile bağlı bileşiklerde bağların simetrik olarak ayrılıp kırılmasına sebep olur ve elektronlardan biri ayrılan atomlardan birinde, diğerinin ötekisinde kalması ile oluşur. Bu atomlarda paylaşılmamış elektron bulunur;



Bir molekülden bir elektron ayrılmasıyla dış yörüngede eşlenmemiş elektron kalmasıyla;



Bir moleküle bir elektron katılarak eş orbitalde ortaklanmamış elektron meydana gelmesiyle;



Aerobik organizmaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için oksijene ihtiyaçları vardır. Oksijen hücrede bir seri tepkimelerden geçerek suya dönüşür. Bu sayede hücre ihtiyacı olan enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin % 2-3 kadarı suya dönüşmeyip oksijen kaynaklı radikaller oluşturur. Oksijene bir elektron eklenerek indirgenmesiyle süperoksit ( $O_2^-$ ) radikali, iki elektron eklenerek indirgenmesiyle hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), üçüncü elektronun eklenmesiyle yüksek derecede reaktif hidroksil ( $OH^-$ ) radikali, dördüncü elektronun eklenmesi ile de su ( $H_2O$ ) oluşur. Serbest radikaller oksijen kaynaklı olabildikleri gibi nitrojen kaynaklı da olabilir [48].

Reaktif oksijen türlerine örnek olarak; süperoksit, hidroksil, peroksil ( $ROO^-$ ), lipid peroksil ( $LOO^-$ ) verilebilir. Reaktif nitrojen türleri ise; nitrik oksit ( $NO^-$ ) ve nitrojen dioksit ( $NO_2^-$ )'tir [45].

Serbest radikaller vücutta doğal metabolik faaliyetler sırasında oluşan etkili ürünlerdir fakat radikal parçalayan antioksidanlar, serbest radikalleri ortadan kaldırır bu yüzden sitotoksik etki oluşmaz. Ancak bu durum serbest radikaller lehine bozulabilir ve patolojik etkiler oluşur. Serbest radikaller hücre büyümesinde, gelişiminde doğrudan etkilililerdir ve bu etkileri yüzünden damar sertliği, kanser ve romatizmal hastalıklar ile yaşlılık hastalıkları gibi hastalıkların oluşmasına neden olurlar [45].

Serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler. Endojen kaynaklı serbest radikaller; mitokondride oksijenli solunum esnasında elektron taşıma sistemi (ETS) tarafından katalizlenen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretebilirler [44].

İnflamasyon sırasında sitokinler serbest kalır ve böylece nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlamış olur [44].

Lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz, plateletler, düz kas hücreleri, araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller oluşabilir [44].

Otooksidasyon reaksiyonları esnasında ksantin oksidaz (XO)'la nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimler ile endoplazmik retikulumdaki sitokrom p450 sisteminde oluşan elektron kaçağından oluşabilir [44].

Zihinsel ya da vücut yorgunluğu sebebiyle oluşan stres toksik yan ürün olarak serbest radikaller üretebilir. Katekolaminler ve kortizol gibi hormonların vücutta strese yol açarlar ve kendileri de serbest radikallere dönüşebilirler [44].

İmmün sistem hücreler patojenlere cevap olarak ROS ve oksiradikaller üretebilirler [44].

Ensojen kaynaklı serbest radikaller; alkol ve sigara kullanımı, egzoz dumanı, temizlik ürünleri, boya, tiner, böcek ilacı, parfüm, UV ışınları, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları, hava kirleticileri, orman yangınları, volkanik kaynaklar kaynaklı olabilir [44].

Serbest radikaller enzimatik ve nonenzimatik olarak üretilirler. Nonenzimatik nitelikteki indirgenme tepkimelerinde serbest radikal oluşumu ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bir serbest radikal çift bağlı bir molekülün, tek bağlı bir molekül yardımıyla yükseltgenmesi ya da indirgenmesi sonucu oluşur. Süper oksit radikallerinin oluşumu, pirogallolün, flavin, askorbik asit ve adrenalin oksidasyonun tepkimelerinde meydana gelir. Serbest radikallerin enzimatik oluşumu biyolojik sistemlerde, bir molekül aktifleşirse; enzimlerin aktif bölgelerinde zincir tepkimelerini başlatır. Oksido-redüktazların aktif bölgeleri; fonksiyonel aminoasitler ve prostetik gruplardır. Serbest radikallerin oluşmasını katalizleyen iki enzim grubu vardır. Bunlardan biri; elektron transport sisteminde flavin içeren enzimlerdir, diğeri ise; 'hem' içeren peroksidazlar ve perokdiaz benzeri enzimlerdir [42].

### **2.2.1. Serbest radikallerin yararları**

Serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda ROS ve RNS'nin yararlı etkileri vardır. Normal fizyolojik bir fonksiyon olarak hücresel yanıtı karşı hücrelerde  $O_2$ ,  $H_2O_2$  ve NO üretiminden söz edilir. ROS ve RNS'nin yararlı etkinlikleri içerisinde makrofajlar ve sitotoksik lenfositler tarafından kanser hücrelerinin öldürülmesi, fagositoz ile

enfeksiyonlara karşı savunma, sitokrom p450 ile ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi, hücre büyümesi ve düşük yoğunluklarda mitojenik cevaplara sebep olma sayılabilir. Düşük konsantrasyonlarda ROS ve RNS'nin nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin aminoasidinin fosfatlanma aktivasyonu, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin aktivasyonu, nonreseptör tirozin kinaz aktivasyonu gibi hücresel sinyaller üzerine mühim görevleri olduğundan bahsedilebilir. Reaktif oksijen türleri; prostaglandin ve tiroksin gibi moleküllerin biyosentezinde görev alıp gelişimini uyarır. Nitrikoksik (NO) nöronlar tarafından üretilen bir nörotransmitterdir. Nöral plastisite için önemli göreve sahiptir. NO, ayrıca endotel hücreler tarafından da kullanılır ve lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenesis, trombozis ile damar düz kaslarının kan basıncının ayarlanması için lazımdır. NO makrofajlar tarafından da üretilir ve immun yanıt sağlar [44].

Serbest radikallerin birikmesi çoğaldıkça hücresel harabiyetlere sebep olabilir. Bu reaksiyonlar ya hep devam eder ya da radikal yakalayıcı maddeler yardımıyla sonlanır.

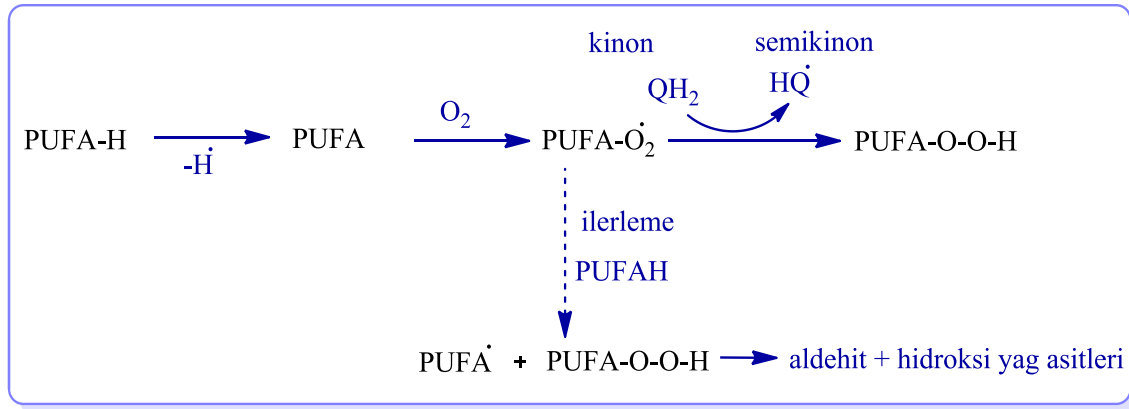
### 2.2.2. Lipit peroksidasyonu

Serbest radikallerin reaktif özelliklerinden dolayı protein, nükleik asit ve lipitler gibi bütün hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve zararlı etkilere yol açabilme özelliği vardır. Hücre membranlarında lipit peroksidasyonu sonucu transport sistemi etkilenir, hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve proteazlar aktive olur. Bu olaylar hücre hasarında etkin bir rol oynar. Lipitlerin serbest radikal hasarına uğrama potansiyeli en fazladır [48].

Membran yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle tepkimeye girerek peroksidasyon oluştururlar [42]. Membranlardaki lipitler serbest radikal hasarına duyarlı olduklarından; bu lipit peroksidasyonun hücre yırtılmalarına sebep olduğu bu yüzden membran esnekliğinde ve akışkanlığında geri dönüşü olmayan zararlara neden olduğu ortaya konulmuştur [49]. Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin, hücre ve organel membranlarında çok miktarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin (PUFAH) metilen grubu ( $-CH_2-$ ) karbonlarından hidrojen atomu çıkarmasıyla başlar. Metal elementlerin lipid peroksidasyonunda zincir tepkimelerini başlatmada katalizör görevi vardır. Çıkarılan hidrojen atomu, karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektron bırakır

ve karbon merkezli bir radikal oluşmasına neden olur. Bu radikaller moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle konjuge dien'e çevrilir. Bu moleküller oksijen ile tepkimeye girerek peroksi radikali ( $\text{LOO}^\cdot$ ) meydana gelir [48]. Bu radikaller daha çok hidrojen atomunun ayrılması ile diğer lipid molekülleri ile tepkimeye girebilir. Bunun sonucunda lipid hidroperoksitler ( $\text{LOOH}^\cdot$ ) şekillenir ve aynı anda daha çok lipid peroksitleri üretilir [45]. Lipid peroksitler oksijenin serbest radikali gibi benzeri hücre elemanları üstünde toksik tesiri olabilir. Lipid radikallerinin hidrofobik yapısı sebebiyle tepkimelerin çoğunluğu membrana bağlı moleküller ile ortaya çıkar [43].

Radikallerin reaksiyonları otokatalitik olabilir ve bu tepkimelerin sonucunda lipid peroksitler, lipid alkoller ve aldehit yapıda ürünler meydana gelebilir [42]. Lipid peroksidasyonu, toksik yan ürünlerinin fazla üretilmesine neden olur. Bu yan ürünler ikinci haberciler gibi davranırlar ve üretildikleri yerden uzak yerlerde tesirlerini gösterirler [44]. Üç ya da daha çok çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda, malondialdehit oluşur. Lipitlerin peroksidasyon şeması genel olarak aşağıdaki gibidir;



Şekil 2.3. Lipit peroksidasyon şeması

PUFAH radikal başlatıcıların yardımıyla H. ve PUFA. radikalleri meydana gelir. Bunun moleküler oksijenle tepkimeye girmesi sonucu lipid peroksit ara ürünleri (PUFA-O-O.) oluşur. Radikalik tepkimeler sonucunda; hidroksi-yağ asitleri, aldehitler ve membran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda kısa zincirli ürünler meydana gelir. Bunlar malondialdehit ( $\text{CHO-CH}_2\text{-OHC}$ ),  $\text{ROOH}$ ,  $\text{RCOOH}$ ,  $\text{RCHO}$  ve  $\text{ROH}$  yapısındaki bileşiklerdir [42].

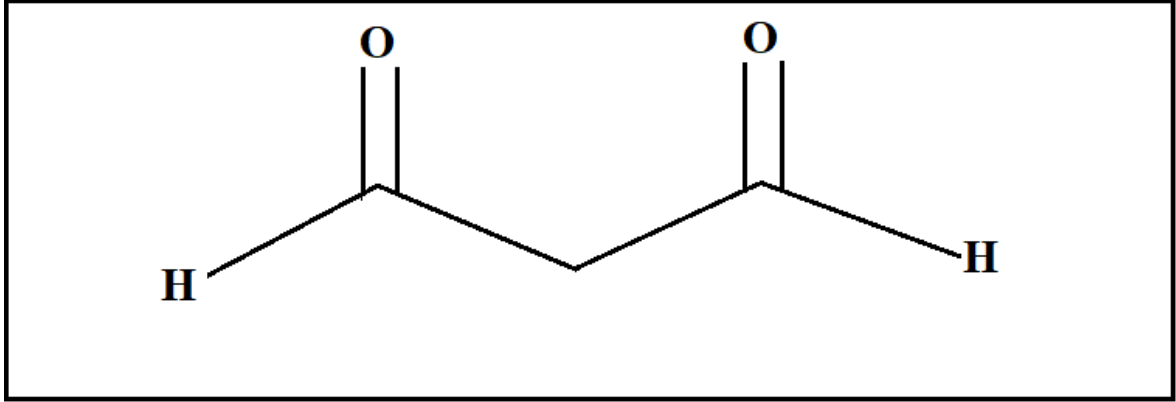
Son zamanlarda lipid peroksidasyonun, Na-K ATPase'ın ATP afinitesini değiştirdiğine dair mekanizma açıklanmıştır. Serbest radikallerin başlattığı peroksidasyonun normal yaşlanma ile ilgili membran hasarında, serebral hipoksi ve iskemi gibi patolojilerle ilişkili membran hasarında etkili olduğu öne sürölmüştür [46].

Mitokondriyal iç zarlar kardiolipin bakımından zengindir; Bu lipitte PUFA'ların peroksidasyonu, mitokondriyal fonksiyonda yaşa bağlı azalmaya ve travmatik beyin hasarının sekellerine katkıda bulunabilir ve apoptoz sırasında sitokrom c salınımını kolaylaştırabilir [50].

Lipid peroksidasyonun inhibisyonu için fosfolipaz A2 (PLA2) gerekir. PUFA beyinde serbest radikal ataklarına yatkındır. Membran hasarının nasıl tamir edildiği net değildir ancak olası mekanizma şudur; PLA2 peroksitlenmiş yağ asitlerini membrandan hidroliz eder. Böylece peroksitlerin serbest radikallere yıkımını engeller ve hasarlı membran fosfolipitlerini temizler [46].

### **2.2.3. Malondialdehit (MDA)**

Malonaldehit olarak da adlandırılan malondialdehit (MDA), büyük ölçüde ikiden fazla çift bağ içeren PUFA'nın peroksidasyonundan meydana gelir fakat bazıları eikozanoid metabolizması sırasında enzimatik olarak oluşur. Çoğu zar sisteminin, özellikle mikrozomların peroksidasyonu sırasında gerçekten az miktarda 'serbest' MDA oluşur. Sekonder bir ürün olan MDA, 3 karbonlu bir ketoaldehittir. Yüksek reaktiviteli ve uzun ömürlüdür. 1960'lerden beri peroksidasyonun şiddetini belirlemek üzere kullanılmaktadır. Normalde malonat veya asetata kadar yıkılarak krebs döngüsüyle CO<sub>2</sub>'e indirgenerek atılır ancak lipid peroksidasyonu gereğinden çok olursa, ortamda artan MDA dokulara zarar vermeye başlar. pH'a bağlı olarak çeşitli formlarda bulunur. Fizyolojik pH'da çoğu "serbest" MDA, amino gruplara karşı düşük reaktiviteye sahip bir enolat anyon olarak bulunur. pH düştükçe reaktivite artar ve proteinler MDA tarafından saldırıya uğrayabilir. Bir molekülden ayrılan atom gruplarının (özellikle lizin) modifikasyonu ve molekül içi-moleküller arası çapraz bağların oluşması ile sonuçlanan Malondialdehit ayrıca DNA bazları ile reaksiyona girer ve mutajenik lezyonlar oluşturabilir. MDA memeli dokularında hızlıca metabolize olur [48,50].



Şekil 2.4. MDA'nın yapısı

Tüm bu olumsuz etkileri MDA'ya mutajenik, karsinojenik ve genotoksik özellik katar [42].

### 2.3. Antioksidanlar

Aerobik canlılar organik moleküllerden enerji elde etmek için moleküler oksijeni kullanırlar. Hücrelerin fizyolojij ve metabolik süreçlerinden meydana gelen reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileri ile karşı karşıya kalabilir [51]. Organizmada serbest radikallerin oluşturabileceği oksidatif stres sonucunda oluşacak hasarları ortadan kaldıran ve baskılayan moleküllere antioksidan adı verilmektedir [52]. Antioksidanlar, radikaller ile hızlı bir biçimde tepkimeye girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önler. Antioksidanların görevleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirmek ve onların toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ile hastalıkların önlenmesinde katkıda bulunmak vardır [53]. Normalde antioksidan ve serbest radikal oluşumu denge halindedir. Ancak bazen bu durum radikal oluşumunun artması ya da antioksidan seviyelerinin azalması sonucunda bozulabilir [51]. İnsandaki antioksidanlar ya vücut tarafından doğal olarak üretilir ya da vücuda dışarıdan ek olarak alınır. Yani antioksidanlar hem endojen hem de eksojen şekilde serbest radikal süpürücü olarak görev yaparlar. Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikal türlerinden vücudu korur [53]. Endojen antioksidanlar; enzimatik ve nonenzimatik olarak ikiye ayrılır.

Enzimatik antioksidanlar; Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx), Glutasyon redüktaz (GR) örnek verilebilir. Non enzimatik antioksidanlar ise; Glutasyon (GSH), melatonin, Ürik asit, Bilirubin, Albumin, Koenzim Q,  $\alpha$ , Lipoik asit

sayılabilir. Eksojen antioksidanlara ise; Vitaminler ve Karotenoidler sayılabilir [53].

Antioksidanların çeşitli etki mekanizmaları vardır. Bunlar;

- 1- Zincir kırıcı etkileri ile; antioksidanlar kendi elektronlarından birini vererek ROS ile etkileşime girer. Onları bağlayarak tepkime zincirini kırıp fonksiyonları engeller.
- 2- Toplayıcı etki ile; ROS ile etkileşip onları daha zayıf bir moleküle dönüştürmeyi veya tutmayı sağlar.
- 3- Bastırıcı etki ile; serbest radikal türlerine bir hidrojen iyonu vererek onlarla etkileşir. Böylece aktivitelerini azaltır veya inaktif şekle çevirir.
- 4- Onarıcı etki ile; serbest radikal türlerinin vermiş olduğu hasarın tamir edilmesi ile olur. Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılır [52,54].

### 2.3.1. Glutasyon

Glutasyon glisin, sistein ve glutamat aminoasitlerinden karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir [51,55]. Hemen hemen bütün ökaryot hücrelerde sentezlenir ve bu yüzden bütün memeli dokularında bulunur ancak en yüksek yoğunluğa karaciğerde sahiptir. Ayrıca kas, eritrositler, beyin ve böbreklerde bulunur. GSH yoğunluğu 1-10 mM seviyesindedir. GSH hidrofilik bir antioksidandır [51, 53,56].

Glutasyonun sentezlenmesinde iki önemli aşamada gerçekleşir. İlki glutamin-sistein ligaz (GCL), glutamin ve sisteini bağlayarak  $\gamma$ -glutamilsistein'i oluşturur. İkincisi ise glutasyon sentetaz (GSS),  $\gamma$ -glutamilsistein'e glisini bağlayarak glutasyonu oluşturur [53]. Her iki tepkimede de kofaktör  $Mn^{+2}$ 'dir ve bu tepkimelerde GSH oluşumu için 2 molekül ATP hidroliz edilir [56].

GSH, glutasyon peroksidaz enzimi ile okside olur ve glutasyon disülfid (GSSG) oluşur. Dokuda indirgenmiş halde GSH, yükseltgenmiş halde GSSG halinde bulunur. Hücre içinde depolanır. GSH/ GSSG oranı hücredeki oksidatif stres miktarını gösterir [51, 55] İndirgenmesinde ise glutasyon redüktaz enzimi rol alır. Glutasyon peroksidazın selenyumlu formu hem hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) hem de lipid peroksitlerin temizlenmesinde rol oynar. Glutasyon redüktazsa nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) yardımıyla

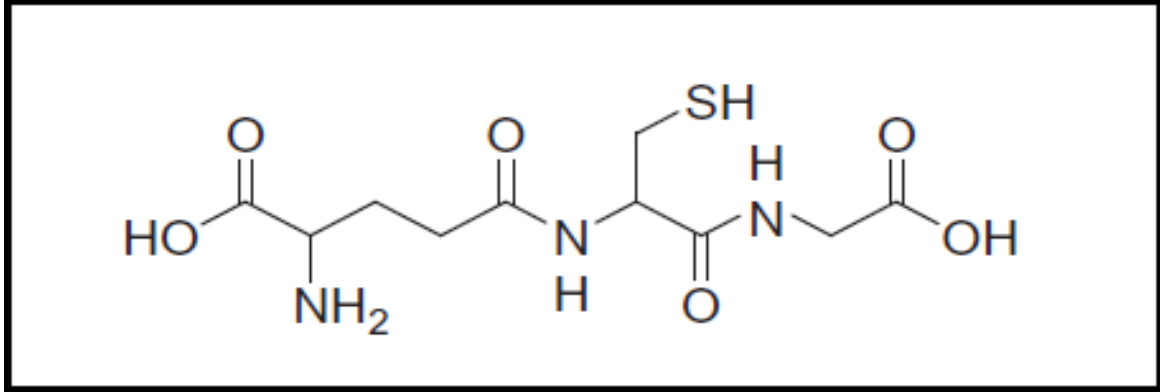
GSSG'yi tekrar glutatyona dönüştürür [52]. Hücrede; sitozol, mitokondri, çekirdek ve endoplazmik retikulumda bulunur. Endoplazmik retikulumda glutasyon GSSG formu hakimdir ve proteinlerin doğru katlanması, salgılanmasında görevlidir. Sıçan karaciğerinde sitozolde bulunan GSH'ın 2-3 saatlik yarılanma ömrü vardır [51].

GSH ve indirgenmiş formunda, oksidatif hasar ve toksik maddelere karşı hücre koruyucu tiyol grubu çok miktarda bulunur [55]. Hücrelerin redoks durumunu korumada, detoksifikasyonda ve antioksidan savunmada görevi vardır. Eikosanoidlerin sentezlenmesinde, gen ekspresyonunda, hücre sinyal mekanizmasında, hücre çoğalmasında ve hücre apoptozunda, immün fonksiyonunda, fibrogenezisi düzenlemede antioksidan olarak rol alır [51,53]. Dokularda meydana gelen lipid peroksitler, hidrojen peroksit, askorbik asit, serbest radikalleri indirger. Glutasyon peroksidasyon oksidatif strese karşı detoksifikasyon görevindedir [55]. Detoksifikasyonu glutasyonun indirgenmiş hali olan GSH'ın, yükseltgenniş dimer hali olan GSSG'ye dönüşümü ile gerçekleşmektedir [56]. Glutasyon transferaz gibi enzimlerde kofaktör olarak görev yapar [55]. Glutasyon ayrıca kolay bir şekilde hidrojen alıp verebilir. Bu sebeple redoks tepkimelerine yardımda bulunur. İçerdiği tiyol grubu vasıtasıyla hücre içerisinde redoks potansiyeli yüksek ortam hazırlar ve böylece hücreyi oksidatif zarara karşı korumuş olur. Glutasyon peroksidaz enzimin kofaktörlüğünü yaparak  $H_2O_2$ 'yi metabolize eder [56].

Eritrositlerde hemoglobinin geri dönüşümü olmayan oksidasyonunu önler, bağırsaklardan demir emilimini kontrol eder [55]. Lökosit ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada önemli rolü vardır [56]. Trasplantasyonda organların korunmasında ve siklofosfamid gibi sitotoksik ilaçların organ hasarı meydana getirmesini önler. Kistik fibrosis gibi hastalıklarda aktif fagositler sonucu oluşan ROS'ların yaptığı akciğer hasarlarını da azaltır [55]. Glutasyon plazma membranında aminoasitlerin transportunu sağlar, birtakım önemli antioksidanları yeniden oluşturur. Glutasyon Vitamin C ve vitamin E'yi düzenler, Direkt olarak vitamin E'nin tokoferol radikalini, dolaylı olarak askorbatı semidehidroaskorbata indirgeyebilir [53].

GSH protein ve DNA sentezi, enzim aktivasyonunun düzenlenmesi, hücre içi ve hücre dışı transport gibi hücresel işlevlerden başka başlıca antioksidan olarak hücre savunmasında mühim görevi vardır. Kas ekstratında hidrojen alıcısı olarak rol oynar. Beyin, kalp, böbrekler, bağışıklık sistemi hücreleri, akciğer, karaciğer ve deri dokularını oksidatif strese

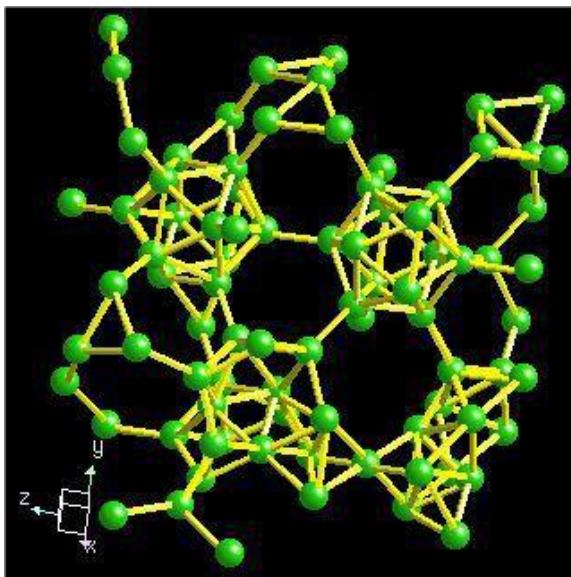
karşı korur. Yaşlanmayı geciktirici etkisi bulunur [56].



Şekil 2.5. Glutatyonun yapısı [57]

#### 2.4. Bor

Periyodik cetvelin 3A grubunda bulunan ve ilk elementi olan bor, B simgesi ile gösterilir. Borun atom numarası 5'tir ve atom ağırlığı 10,81g'dır. Yarı metalik yarı ametalik özellik gösterir [58,59]. Yarı iletken bir özelliği vardır ve 3A grubunun en hafif elementidir. Temel hal konfigürasyonu  $1s^2 2s^2 2p^1$ 'dir. Borun 8B, 10B, 11B, 12B ve 13B izotopları bulunur ancak en kararlı izotopları 10B ve 11B kütle numaralı olanlardır. Türkiye'de 10B izotop oranı yüksek olan bor yatakları vardır [60]. Borun, 8B, 12B izotopları radyoaktif özelliktedir ve nükleer manyetik rezonans çalışmalarında kullanılırlar [58].



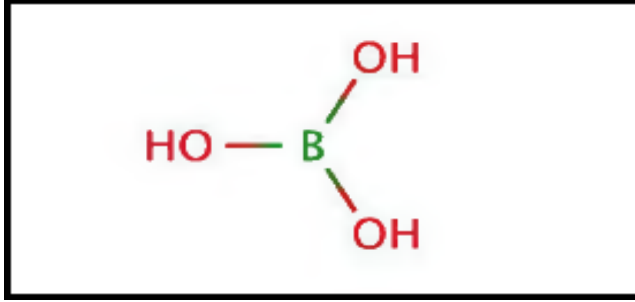
Şekil 2.6. Borun kristal yapısı [61]

Bor tabiatta serbest element şeklinde bulunmaz. Diğer elementlerin oksitlenmiş halleri ile bor oksit ( $B_2O_3$ ) olarak bulunur, yani oksijenle bağ kurmaya elverişli olması nedeniyle bir hayli değişik bor-oksijen bileşiği vardır. Metal- Bor oksijen bileşiklerine umumi olarak borat adı verilir [62]. Bor serbest halde bulunmayıp bileşik oluşturduğu için sanayide saf bor elde etmesi oldukça pahalı ve zahmetli bir prosedürdür. Borun farklı allotropları da vardır; bunlardan amorf bor (şekilsiz katı haldeki bor) kahverengidir, kristal bor siyah renktedir [58]. Kristal bor görünüş olarak ve optik nitelikleri açısından elmasa benzer şekildedir ve elmas kadar da sert olup oda sıcaklığında düşük iletken özelliğe sahiptir. Isıya ve çizilmelere dayanıklıdır, hafif ve inert yapıya sahiptir. Kristal bor tepkimelere girmez ancak mikron boyuttaki amorf yapıdaki bor tepkimelere kolay bir şekilde girmektedir [58,60].

Bor; oksijen, hidrojen ve su ile tepkimeye girebilir. Suda çabuk eriyen boratlar kokusuz, beyaz renkte, kristal granüler ve toz şeklindedir. Bor oksit sık rastlanan bor bileşiğidir. Düşük yoğunluktaki boratlar, emilimleri sırasında mukozal yüzeylerde ve fizyolojik pH'larda borik aside çevrilir. Ayrıca su ile reaksiyona giren bor; borik asit ve türlü bor bileşenlerini meydana getirir. Bunun için yüksek sıcaklık gerekir. Bilhassa okyanuslardan buharlaşıp havaya karışan borik asit; yağmur ve kar ile toprağa inip yeraltı ve yerüstü suları ile geniş alana yayılır bu sayede bitki ve hayvanlara geçmektedir. Borik asitin çeşitli moleküllerle kompleks oluşturabileceği raporlanmıştır ve yapılan deneysel çalışmalar borik asitin hidroksil, tiyol ve aminoamino gruplarına karşı ilgisinin olduğunu ortaya çıkarmıştır [59,62]. Borun mineral asitleri ile reaksiyona girmesiyle de borik asit oluşur. Bu reaksiyon yoğunluk ve sıcaklığa bağlı bir şekilde yavaş ya da patlama biçiminde hızlı olabilir [58].

Borun oksijen ile kovalent bağ kurması diğer metallerle kıyaslandığı zaman güçlü bir elektro negatifliğe sahip olması ile açıklanır. Bor, p yörüngesinin boş olmasından dolayı elektron sayısı bakımından fakirdir. Bu durum Lewis asidi gibi davranmasına neden olur. Böylece elektron sayısı bakımından zengin olan bileşikler ile kolay bir şekilde bağ kurmasını ve elektron eksikliğini tamamlanması sağlanır. Bor, ametal elementler arasında en az elektronegatifliğe sahip olması sebebiyle tepkimelerde genellikle elektronlarını kaybederler. Yani oluşturduğu bileşiklerde iyonlaşmasa da elektron vererek yükseltgenmiş olur. Suda çözüldüğü zaman bor iyonu halinde değil de  $B(OH)_3$  (borik asit) ve  $B(OH)_4$  (borat) şeklinde çözülmesi bunun kanıtıdır [61].

Borik asit, borun zayıf asit türevidir. Beyaz toz halinde bulunur ve suda çözülebilir. Suda çözünübilirliği ise sıcaklık ile doğru orantılı şekildedir.



Şekil 2.7. Borik asit kimyasal formül [58]

Borik asit %17 kadar bor içerir. Sağlam deriden emilimi yoktur. Solunum sistemi ve sindirim sisteminden kolay bir şekilde emilir. Ağız yoluyla alınan borik asit sindirim sistemi ile %90 oranında emilir [58].

Borik asit ilaç enstitüsünde olfaktamik ve kozmetik preparatlarda kullanılabilir. %3'lük solüsyonu göz için antiseptik olarak kullanılır. Alkol ile hazırlanmış %4'lük solüsyonu ise ilk olarak mantarlar ile mücadelede ayrıca kulak enfeksiyonları için kullanılır. Bazı veteriner ilaçlarında, hipokalsemi için hazırlanmış olan kalsiyum preperatlarında da kullanılır [58].

Bor mikro element olduğundan az ya da çok kullanıldığında toksik etki yaratabilir. Bu yüzden bedene alınacak miktara dikkat etmek gerekir. Mikro elementlerin çok yüksek tesir katsayısı vardır. Çok az ölçülerde bile maksimum etkiyi elde etmek yeterlidir [59,62]. Bor minarellerinin ve türevlerinin kendilerine has özellikleri, bu elementlerin yerinin doldurulmasını imkansız kılma özelliğindedir [62].

Borun radyoizotopu bulunmadığından metabolizmasını açıklamak zordur. Yapılan çalışmalar ile; sodyum borat, borik asit ve gıdalarla alınan borun hızlı bir şekilde soğurulduğu ve büyük çoğunlukla idrarla atıldığı sonucuna varılmıştır. Besinlerle alınan borun çoğunluğu  $B(OH)_3$  haline çevrilir.  $B(OH)_3$  damarlardan geçerek bütün vücuda dağılır. Borik asit, birçok bor bileşiklerinin hidrolizinde son üründür ve gastrointestinal sistemde pH'ı etkileyen hakim inorganik bileşendir. Bu sebeple bor emildikten sonra vücutta taşınır ve borik asit şeklinde idrar ile atılır. Vücutta taşıma sırasında, Hem borat

hem borik asit, riboflavin, pridoksin, adenosin monofosfat, askorbik asit ve riboz, apioz, pirimidin nukleotidleri, polisakkaritler ve beş karbonlu şeker moleküller gibi komşu cis-hidroksil grupları barından biyomoleküller ile geri dönüşümü olan etkileşim yapabilirler. Bor alınması arttıkça borun yoğunluğu da artar. fakat bor alınımı azaldığında yoğunluk aynı şekilde belli bir müddet devam eder çünkü bor kemik içinde birikir. Borun mineral metabolizmasının düzenlenmesinde rolü vardır. Yapılan çalışmalar ile; borun, idrar ile kalsiyum ve magnezyum atılımını azalttığı desteklenmiştir [59].

Borun metabolizma üstündeki etkisinden şimdiye kadar iki olası mekanizma ile söz edilmiştir. Bunlardan ilki, borun hücre zarında, transmembran sinyalin oluşmasında ve iyonların hücre zarından geçişinde etkisi olabileceğidir. İkincisi ise türlü enzimatik sistemlerde metabolizma düzenleyici olarak görev yapabileceği vurgulanmıştır. Vücuda solunum ya da temas yoluyla borun, gaz ya da toz hali alınmaktadır. Sindirim yoluyla borun alınması ise; bor bakımından zengin toprakta yetiştirilen bitkilerin yenilmesiyle, bor miktarı fazla olan sulardan balık avlanması gibi su ürünlerinin tüketilmesiyle, içerisinde bor barındıran tarım ilaçlarıyla ilaçlanan ya da bor gübresi uygulanan bitkileri yeme ile ya da bor kaynaklarının yakınlarındaki bölgelerden temin edilen içme sularının içilmesiyle gerçekleşir. Temas yoluyla borun alınması ise; kozmetik ürünleri, temizlik maddeleri ve ilaçlar ile olmaktadır. Bor vucüda nasıl alınırsa alınsın, % 90-95 civarı vücutta biriktirilmeden hemen üreyle dışarı atılır. Yalnızca tırnak, kemik ve kıllarda ayrıca karaciğer ve dalak gibi organlarda az miktarda birikebilmektedir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda, borun solunum ve sindirim sistemi yoluyla vücuda alınması sonucu oluşan sistemik toksik etkiler; kandaki, dokulardaki ve üredeki bor düzeyinin artmasıyla ortaya çıkmıştır [60].

Bor mineralinin dünyadaki rezervlerine bakıldığında; en zengin bor kaynaklarına sahip ülke Türkiye'dir. Dünya üzerindeki toplam rezervin %72'sine sahiptir. Ardında %6.7 ile Amerika Birleşik Devletleri gelmektedir. Türkiye'de bora maruziyet çok fazladır [59,62].

Çizelge 2.1. Borun dünyadaki rezervleri

| Ülke       | Toplam rezerv<br>(milyon ton) | Dünyadaki yüzde<br>oranı |
|------------|-------------------------------|--------------------------|
| Arjantin   | 09                            | 01                       |
| Bolivya    | 19                            | 02                       |
| Şili       | 41                            | 05                       |
| Çin        | 36                            | 04                       |
| Kazakistan | 15                            | 02                       |
| Peru       | 22                            | 02                       |
| Rusya      | 100                           | 11                       |
| Türkiye    | 563                           | 64                       |
| ABD        | 80                            | 09                       |

Bor mineralinin toprakta esansiyel olarak sürekli bulunması ve bitkilerin de bor mineralini sık bir şekilde kullanması, bilim insanlarını bitki ve bor ilişkisi bakımından çalışmalara yönlendirmiştir. Fasülyeler ile (*Phaseolus vulgaris* L.) yapılan bir araştırmada bor dozunun verilme şeklini önemsemeyip belirli dozlarda verilen bor mineralinin tane verimine ve çimlenme oranına en üst seviyede pozitif etki sağladığı gözlenmiştir. Borun döllenmede polen tüpü oluşturarak etki gösterdiği görülmüştür. Ancak buğday ile yapılan in vivo ve saksı çalışmalarında bor mineralinin çimlenme üzerinde mühim bir etki göstermediği gözlenmiştir. Bir başka çalışmada borun eksik olduğu topraklarda bitkilerin köklerinde uzama olmasına rağmen, bitkinin pigment miktarında ve gövde uzunluğunda azalmaya neden olduğu; borun fazla olduğu topraklarda ise kök boyunda azalma ancak gövde uzunluğunda ve pigment sayısında artış olduğu görülmüştür [61].

Ege bölgesindeki yüzey suları ile sulanan tarım bölgelerinde bor miktarı yüksek yoğunluktadır. Yer altı sularıysa yüzey sularına göre daha düşük bor seviyesine sahiptir. Bor mineralinin çok olduğu yerlerden alınan toprak ve portakal (*Citrus Sinensis* L.) yapraklarında çok miktarda bor biriktiği görülmüş ve bu durumun yaprak büyümesini engellediği öne sürülmüş [61].

Bor minerali bitkilerin gelişip büyümesi için gerekli bir elementtir ancak çok olduğu zaman bitkiler üzerinde olumsuz etkileri oluşturabilir. Bor mineralinin az bulunması

bitkilerde türlü dokuların oluşumunu ve gelişimini azaltmaktadır ve bitkide su sistemini bozmaktadır. Yapılan çalışmalar sulama suyundaki bor konsantrasyonun yüksek olduğu durumlarda, bitkilerin yapraklarında sararma, yarıma, yanma, daha tam gelişmemiş yapraklarda dökülme, büyüme hızında azalma ve ürün veriminde düşüş gözlenmiştir [61].

Borun bitkilerde protein ve karbonhidrat metabolizmasında, doku farklılaşmasında, fenol ve oksin metabolizmasında, membran geçirgenliğinde, hücre duvarının fibröz yapısında, polenlerin çimlenmesinde ve polen tüpünün uzamasında mühim görevleri vardır [61].

Bitkilerin gereksinim duydukları bor ölçüsü azdır. Dikotiledonların (çift çenekli bitkiler) monokotiledonlara (tek çenekli bitkiler) göre bor gereksinimi daha fazladır [61].

#### **2.4.1. Borun insan sağlığı üzerine etkisi**

Bor, mineral ve hormonal metabolizmasında, hücre zarı fonksiyonunda ve enzim tepkimlerinde önemli görevi olan eser elementtir. Ayrıca diyabet, kalp rahatsızlığı, osteoporoz, felç ve yaşlılığı da etkiler. Bor kalsiyum ve kemik metabolizmasında rol oynar. Bor takviyesi veya eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalar, kolekalsiferol ve magnezyum eksikliğinde bulguların daha belirgin olduğunu göstermiştir. 48-82 yaşları arasındaki kemik osteoporoz riski yüksek olan kadınların üzerinde yapılan çalışmada borun kalsiyum ve magnezyum metabolizmasını arttırıp östrojenik katkı sağladığı görülmüş. Deneysel çalışmalar, borun prostat kanserinde koruyucu özelliği olduğunu göstermiştir. Boru diyetle almak plazma lipidlerinin azaltılmasında rol oynayabilir. Diyetteki bor alımının osteoporoz, koroner kalp hastalıklar ve artrit gibi önemli metabolik süreçlerdeki tesiri de çalışmalarla desteklenmektedir. Bor minerali, bazı steroid hormonlarının üretimini azaltıp bu kronik hastalıkları engelleyebilir. İnsanların diyetinde alınan borun miktarı arttığında, östrojen ve testosteron hormonunun, plazma iyonize kalsiyum düzeylerinin arttığı görülmüş. Ayrıca kalsiyum atılımını ve vitamin D ile magnezyum eksikliğinde oluşan negatif etkileri azalttığı bazı araştırmacılarca bildirilmiştir. Böylece kemik yapısının korunduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalar borun beyin fonksiyonları üzerinde ve insanların bilişsel performansında etkili olabileceğini desteklemektedir [59,62].

Bor minerali, kemik gelişiminde, inflamatuvar yanıtta ve merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadır. Bor eksikliğinde; kemik hacmi ve trabekül

kalınlığı azalmaktadır. Trabekül ayrımı artmaktadır. Deneysel çalışmalar, bazı hayvanların hayat döngüsünü tamamlayabilmeleri için bora gereksinim duyduklarını göstermektedir. Ayrıca çok az miktarda bor alınması kemik sağlığının bozulmasına, beyin fonksiyonun ve bağışıklık yanıtının zayıflamasına sebep olabileceğini de göstermiştir [59].

Erkekler üzerinde testesteron düzeyini yükseltip kas doku miktarında artışa sebep olduğunu ortaya konulmuştur. Borun bulunduğu bölgelerde, farkında olmadan içme suları ve besinler ile vücuda alındığı zaman o bölgedeki prostat kanserli hasta oranının düştüğü görülmüş ve böylece borun prostat kanserini engellemede ve tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır. İnsanlar üstünde yapılan kısıtlı klinik çalışmalar borun kalsiyum (Ca), bakır (Cu), magnezyum (Mg), azot (N), trigliserit ve glukoz gibi önemli pek çok bileşenin metabolizmasında ve kullanılmasında önemli görevleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu görevlerinden dolayı iskelet, kan ve beyin yapısında veya fonksiyonlarında etkili olabilmektedir [62].

Bor, beyin fonksiyonlarının aktivitesi için gereklidir, çünkü eksikliği merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir [63]. İnsanlarda ve hayvanlarda beyin aktivitesi incelendiğinde, diyetle bor yoksunluğunun beynin elektriksel aktivitesinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir [64]. Kontrollü beslenme koşulları altında, 63 gün boyunca yaklaşık 0.25 mg boron / 2000 kcal sağlayan bir diyet tüketen kişilerde bor takviyesi (3 mg / gün), daha düşük frekanslarda daha az aktivite ve daha yüksek frekanslarda daha çok aktivite yönünde bir eğilim ile elektroensefal gramını değiştirmiştir [65]. Bu arada, takviye bor, psikomotor becerilerin gelişmesine, daha az uyuşukluğa, kısa süreli hafıza gelişimine, zihinsel uyanıklığa ve yaşlı erkeklerde ve kadınlarda dikkat artmasına yol açtı. Sıçanlarda da benzer etkiler gözlenmiştir. Düşük frekansta artan aktivite davranışsal aktivasyon ve psikomotor görevlerin performansının azalmasıyla ilişkilidir. Yüksek frekans aktivitesindeki azalmalar, bor eksikliği olan kişilerde hafıza bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir [64,66]. Bor eksikliği durumunu takiben bor takviyesi, geliştirilmiş psikomotor hızı ve el becerisine ayrıca gelişmiş kısa vadeli bilişsel dikkat ve hafıza süreçlerine yol açar [64]. Bor eksikliği de beyin eksikliğinde yanıt olarak beyin aktivitesinin modülasyonunu gösteren serebellumdaki fosfor miktarında azalma gösterdi [63]. Ayrıca, bor eksikliği olan sıçanlar (0,1 mg / kg), yeterli bor miktarı olan sıçanlardan (3 mg / kg) daha az aktifti. Bunun nedeni bor eksikliğinin yatay hareketlerin sayısını, mesafesini ve süresini azaltmasıdır [67]. Devekuşunda, borun beyin üzerinde olumlu bir

etkisi vardır ve etkili bir doz beyin gelişimine yardımcı olur. Devekuşundaki beyin histolojik yapısı, içme suyuna 160 mg/L bor eklendiğinde sinir hücrelerinin gelişmiş olduğunu gösterdi. Ayrıca, bu dozajda beyindeki apoptozun inhibisyonu da gözlenmiştir [68]. Borun beyin fonksiyonu ve beyin davranışı üzerindeki etkilerinin sinir uyarılarının iletimini etkileyen membran değişikliklerinden kaynaklandığını varsayılmıştır [67,69].

Değişik dozlarda borik asitin uygulandığı sıçanlarda diyetteki borun hayvan performansında, lipid peroksidasyonunda, hafıza kalıcılığında, glutatyon-peroksidaz aktivitesinde ve vitamin D3 seviyelerinde pozitif etki gösterdiği görülmüştür [60].

Çizelge 2.2. İnsanlarda organ veya sıvıların normal bor yoğunlukları [62]

| Doku               | Bor Konsantrasyonu     |
|--------------------|------------------------|
| Beyin              | 0,87 µg/g <sup>a</sup> |
| Kalp               | 0,59 µg/g <sup>a</sup> |
| Böbrek             | 1,27 µg/g <sup>a</sup> |
| Karaciğer          | 2,25 µg/g <sup>a</sup> |
| Pankreas           | 0,51 µg/g <sup>a</sup> |
| Dalak              | 3,95 µg/g <sup>a</sup> |
| Kemik              | 1,6 µg/g <sup>b</sup>  |
| Saç                | 1,05 µg/g <sup>b</sup> |
| Tırnak             | 15 µg/g <sup>b</sup>   |
| Serebrospinal sıvı | 1,15 µg/g <sup>b</sup> |
| Sinovyal sıvı      | 30 µg/g <sup>b</sup>   |
| Tükürük            | 4,4 µg/g <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>Kuru Ağırlık

<sup>b</sup>Yaş Ağırlık

#### 2.4.2. Borun kullanım alanları

*Cam sanayisi:* Bor minerali içeren bileşiklerin yoğun olarak kullandığı sektörlerden biri cam endüstrisidir. Bor yüksek ısıya dayanıklı fırın malzemesi, laboratuvar cam malzemeleri, araba farları ve sinyallerinde, uzay araçları bileşenlerinde, bilgisayar ekranlarında ve nükleer tesis gereçlerinde büyük bir kullanım sahası bulunur [62].

*Seramik sanayisi:* Bor, seramik üretiminde çoğunlukla frit ve sırlarda tercih edilmektedir. Seramik sırlarında bor oksik kullanılır. Bunun esas kullanım amacı malzeme ve cam arasındaki uygunluğu sağlayıp sırrın genleşme kat sayısını düzene koymaya yardımcı olmaktır. Seramik gereçlerde dayanıklılık ve çizilmelere karşı dayanmaya karşı borun en fazla kullanılan bileşiği kolemanittir [62].

*Deterjan sanayisi:* Bor yumuşatıcı, antimikrobiyal özelliğinden dolayı deterjan endüstrisinde kullanılır. Deterjan ve sabun üretiminde en çok kullanılan bor bileşiği borakstır. Sodyum perborat aktif oksijen kaynağı olarak deterjanların beyazlatıcı etkisini arttırmak amacıyla %10-%20 oranında kullanılır. [61,62].

*Yanma önleyici malzeme imalatı:* Ahşap, tekstil, yalıtım malzemesi, PVC gibi günlük hayatta kullanılan çoğu malzemenin kolayca alev almaması amacıyla borat kullanılmaktadır [62].

*Pestisit ve koruyucu olarak kullanım :* Ahşap malzemeleri mantar ve böceklerden koruyup yıllarca kullanılmasını sağlamak için disodyum oktaborat tetrahidrat kullanılır [62].

*Tarımsal amaçlı kullanım:* Bor minerali bitki gelişiminde esansiyel öneme sahiptir. Çiçek açma, meyve niteliği ve sağlıklı büyümede vazgeçilmez önemi vardır. Bordan yoksun olan topraklarda pH seviyesi göz önüne alınarak verimliliği arttırmak için içerisinde bor olan gübre kullanılmaktadır. Otları temizlemek veya toprağı sterilileştirmek için de bor kullanılmaktadır [61,62].

*Havacılık Endüstrisi :* Uçak yapımında kullanılan dayanıklı, hafif kompozit malzeme yapımında bor gittikçe artan oranda kullanılır. Füze yakıtı amacıyla da hidrojen pentaboran ve hidrojen diboran kullanılabilir [62].

*Metalurji:* Çelik sertleştirmede, bakır alaşımları, çeşitli metal kaplamada ve altın analizinde kullanılır [62].

*Nükleer enerji üretimi :* Atom reaktörlerinde içerisinde bor bulunan bor karbürler, çelikler, titan bor alaşımlar kullanılır. Kolemanit nötron absorbanı ve nükleer atık depolamasında kullanılır [62].

*İnşaat sektörü:* Kolemanit çimento yapımında dayanıklılığı ve ürün kalitesini arttırmak için kullanılır [62].

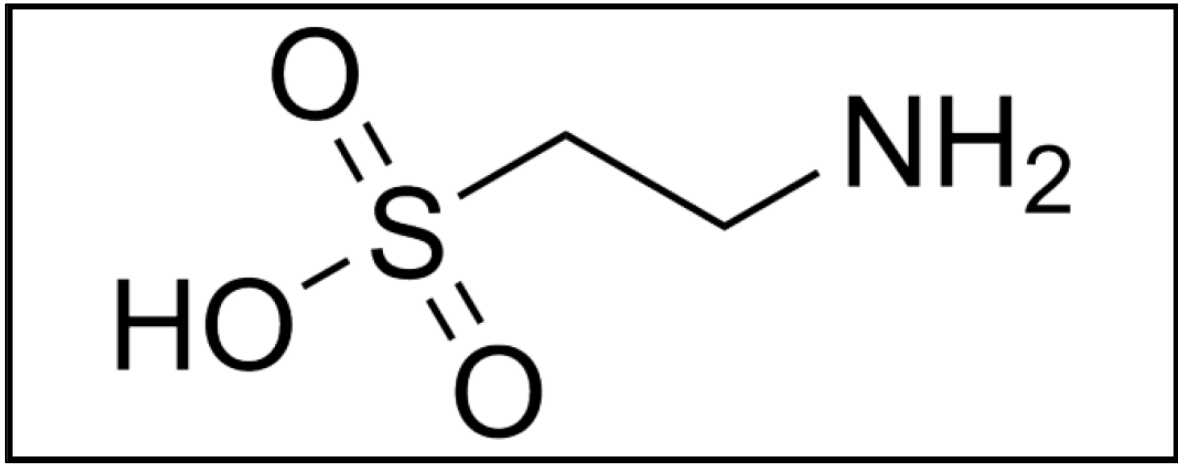
### 2.4.3. Bor ve oksidatif stres

Organofosfat (OP) bileşikler, oksidatif strese ve antioksidan durumundaki değişikliklere neden olur. OP genellikle böcek ilacı olarak kullanılır, bu nedenle hem insanlar hem de hayvanlar rutin olarak bunlara maruz kalırlar [70]. OP bileşikler, çok sayıda hücre zarı bileşenine zarar vererek, özellikle ROS üretiminde toksik etkiler üretir [71]. Yapılan son çalışmalar, yeterli miktarda bora sahip olan hayvanların OP insektisitlerinden korunduğunu göstermiştir. Borun uygulanması, OP kaynaklı oksidatif stres ve enzim aktivitesinin tersine çevrilmesine yol açmıştır. Ek olarak, bor antioksidan savunma mekanizmasını geliştirerek farelerde çeşitli vücut organlarını onarmıştır [72]. Endotoksin ile indüklenen oksidatif stres, bor uygulamasıyla da tersine dönmüştür. Endotoksin, serbest radikaller üreterek organları etkiler ve bor, proteinlerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olarak organları oksidasyondan koruyabilir [22]. Kemirgen modelindeki sonuçlar 40 mg/L borun dalakların antioksidan kapasitesini artırabildiğini ve dalak dokusu yapısını iyileştirebileceğini göstermiştir [73]. Yapılan bir çalışmada, kronik alkol tüketimine maruz kalan ve bor takviyesi verilen deneklerin düşük seviyede oksidatif stres ürettiği görülmüştür [74].

Bor uygulamasının, oksidanları nötralize eden glutatyon rezervlerini artırarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir [75]. Ayrıca, borun uygulaması GSH seviyelerini artırır ve böylece malathionun toksik etkilerinden korur [72]. Yenidoğan nekrotizan enterokolit sıçan modelinde, bor takviyesi GSH rezervlerinin azalmasını önlemek için antioksidan seviyesini arttırmıştır [76]. Borun ayrıca, hücre içi ROS ve  $Ca^{+2}$  iyon seviyelerini azaltarak ve böylece apoptozu önleyerek antioksidan kapasite düzeyini arttırdığı düşünülmektedir [74,77]. Ek olarak, hepatosellüler karsinomdaki hepatosit hasar ve oksidatif stresin biyokimyasal aktivitesi de bor indüksiyonu ile tersine çevrilebildiği öne sürülmüştür [78]. Diyetle alınan borun lipid peroksidasyonunu azalttığı ve antioksidan savunma sistemini sağlamlaştırdığı öne sürülmüştür [79].

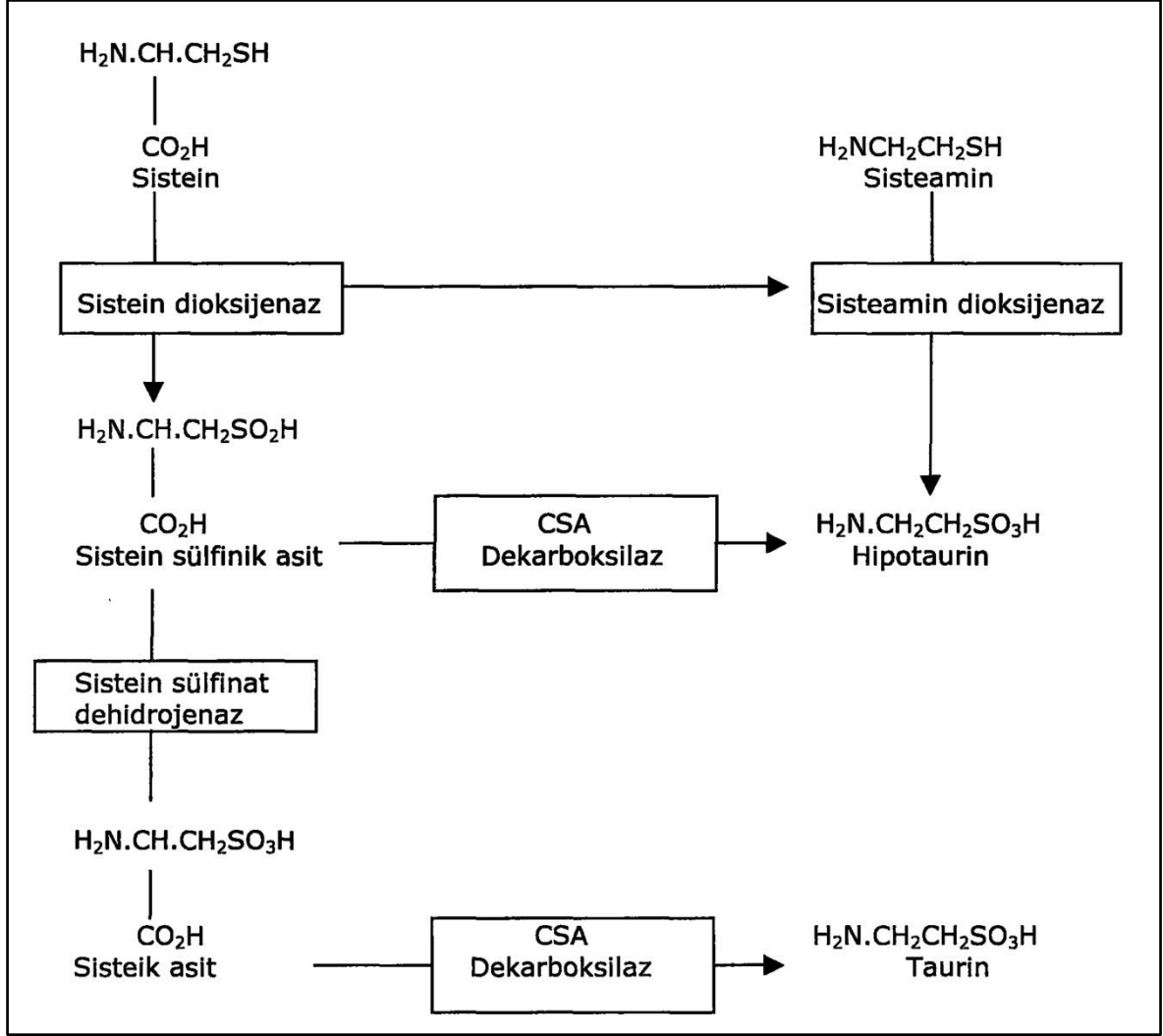
## 2.5. Taurin

Taurin ilk defa 1800'lerin başında sığır safrasından izole edilmiştir. Kimyasal adı 2-aminoethane sülfosonik asit ( $C_2H_7NO_3S$ ) olan taurin metionin ve sistein metabolizması sonucu sentezlenir. Amino grubu  $\beta$  karbonuna bağlı olduğu için  $\beta$  aminoasittir. Molekül ağırlığı 125 daltondur. Aminoasitlerde bulunan karboksil ( $COOH$ ) grubu yerine  $SO_3H$  grubunu içermesi, taurini öteki aminositlerden ayırır. Kuvvetli asidik nitelik taşır. Taurin renksiz ve suda eriyebilme özelliğindedir. Proteinin sentezinde kullanılmaz ve serbest olarak bulunur [80,81].



Şekil 2.8. Taurinin kimyasal yapısı

Taurin fizyolojik pH'da tam iyonize haldedir. Taurinin “eş” iyonik niteliği ona az lipofilik özellik kazanmasına neden olur. Oysa bu aralıklarda karboksilik gruplar noniyonize halindedir. Bu sebeple de taurinin lipofilik zarlarda difüzyonu yavaştır. Membran geçirgenliği olmayan taurinin bu zarlardan geçerken yüksek yoğunluk gradiyent sağlaması gerekir. Taurinin az lipofilik özelliğinden dolayı intrasellüler taurin konsantrasyonu ekstrasellülar kıyasla yüksek bir oranda tutulur [81,82] Organizmadaki taurin havuzu diyetle alınan ve kükürt içeren aminoasitlerin endojen metabolizması sonucu belirlenir. Bu sebeple taurin düzeyi diyetle alınan öncül aminoasitlere ve üretilen taurine bağlıdır. Taurin sistein sülfonik asit dekarboksilaz tarafından katalizlenen bir tepkime beyin ve karaciğerde üretilir [81] Sistein sülfonat dekarboksilaz ve sistein dioksigenaz, taurinin biyosentezindeki en önemli iki enzimdir [83]. Taurinin sisteinden sentezinde bilinen 3 yol bulunmaktadır. Bilinen bu 3 yolun hepsinde kofaktör olarak B6 vitaminin aktif koenzim formu piridoksal-5-fosfat gerekir bu yüzden B6 vitaminin eksikliği taurinin sentezini olumsuz etkiler [63].



Şekil 2.9. Taurin biyosentezi [81,82]

Taurin karaciğer, beyin, kalp, iskelet kası, sinir, lökosit ve plateletlerde bulunur [80,83]. Beyinin gelişimi için yüksek derişimlerde olması gerekir. 70 kilogramlık bir insanda 70 gram taurin vardır [82].

Taurin merkezi sinir sistemde nöronlarda ve glial hücrelerde değişik konsantrasyonlardadır. İskelet ve kalp kasında hücre içerisinde en çok bulunan serbest aminosit taurindir. Pankreas ve adrenal bezlerde de konsantrasyonu yüksektir [81]. Taurin mitokondride etkili konsantrasyonlarda bulunur. Böylece mitokondriyal ROS üretilmesini önler [83].

Çizelge 2.3. Organlardaki taurin miktarı (mM/kg doku) [81]

| Organ           | Taurin | Organ          | Taurin |
|-----------------|--------|----------------|--------|
| Frontal korteks | 6      | Dalak          | 16     |
| Pons            | 4      | Böbrek         | 11     |
| Orta beyin      | 3      | İnce bağırsak  | 15     |
| Serebellum      | 3      | Kalın bağırsak | 12     |
| M. Spinalis     | 4      | Kaslar         | 15     |
| Kalp            | 30     | Karaciğer      | 2      |
| Timus           | 11     | Mide           | 9      |
| Akciğer         | 13     |                |        |

Taurin pek çok fizyolojik ve biyolojik işlevleri etkiler. Bunlar;

- Karaciğerde safra tuzunun oluşumunda substrat sağlar.
- Hücre zarı stabilizasyonunun sağlanmasında rol alır. Amin grubu zararlı etkenlerle tepkimeye girerek, bunları detoksifiye eder ve hücrel tahribat ile ölüme sebep veren iyon ve su permeabilitesinin doğrudan etkisini engelleyerek stabilizeasyonu sağlar.
- Hücre içi kalsiyum dengesiminin ayarlanması sağlar. Bu sayede hipoksi ve reoksijenasyondan hücreleri korur.
- Osmoregülasyonda ve hücre koruyucu sistemlerde görev alır.
- Nörotransmitter salgısını düzenler.
- Antioksidan etkisini direkt etkiyi hipoklorik asitin atılmasını kolaylaştırarak sitotoksiteyi azaltır, indirekt etkiyi ise zar geçirgenliğindeki değişimleri engelleyerek yapar. Yani ya oksijen radikallerini süpürüp lipid peroksidasyonunu ve MDA'yı azaltır ya da oksidatif hasar sonucunda meydana gelen geçirgenliğin artmasını önler. Akciğer, kalp, merkezi sinir sistemi, kültüre lenfoblast hücreleri, nötrofiller ve kan hücrelerinde taurinin antioksidan faaliyeti bulunur.
- Beyin ve retinal gelişimde kritik görevi bulunur.
- Proinflamatuvar sitokinleri düzenler. İnflamasyonun sebep olduğu doku hasarından korur. Taurin kuvvetli bir hipoklorik asit süpürücüsüdür. Bilhassa fagositik hücrelerde olmak üzere taurin hipokloröz asit ile tepkimeye girer ve taurin kloramin meydana gelir. Antiinflamatuvar etkisini tauchloramine sayesinde bazı gen ürünlerinin ekspresyonunu azaltma ile gösterir. Taurin-taurinchloramine sistemi antiinflamatuvar etkisi sayesinde

kardiyovasküler hastalıkların ve hipergliseminin oluşturduğu hasarın önlenmesinde rol oynamaktadır.

- Kan basıncını düşürmede etkilidir.
- Detoksifikasyon sağlar. [80,82-84]

Taurin normal gelişimin sağlanması için gereklidir ve eksikliğinde büyüme, doku farklılaşması ve bağışıklık gelişimi üzerinde problemlerin olduğu bildirilmiştir [80].

Taurinin pankreasın gelişmesinde etkili olduğu, pankreatik B hücresinde sitokinin başlattığı apoptozu azalttığı ve bu hücrelerde mitojenik tesiri bulunduğu bildirilmiştir. STZ'nin oluşturduğu zarara karşı doza bağlı olarak pankreatik B hücreleri üzerinde koruyucu rolünün bulunduğu bildirilmiştir. Taurinin pankreasta genellikle glukagon hücreleri ve kimi somatostatin hücrelerde bulunur ancak insulin hücrelerinde lokalizasyonu yoktur. Taurinin pankreas üzerindeki görevi net bir şekilde anlaşılamamıştır. 1930'larda ilk defa hipoglisemik tesiri belirtilmiştir. 1990'lara dek yalnızca az sayıdaki çalışmalarda glukoz metabolizmasını düzenlemede taurinin etkili olması araştırılmış ve ratlarda glikolizi, glikoz oksidasyonunu, glikoneogenizi, glukozun kalp ve karaciğerde alınmasını arttırdığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda da taurinin insulin reseptörüne bağlanıp insulin faaliyetini artırdığı bildirilmiştir [80].

Son zamanlardaki çalışmalar taurinin tip I diyabet ve erişkin deneysel diyabet modelinde faydalı olduğunu göstermiştir. Streptozotosin ile oluşturulan diyabetik ratlarda 6 aydan fazla taurin verilmesi durumunda kandaki glukoz düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir [80].

Streptozotosin verilmiş diyabetik ratların retinasında selenyum ile Vitamin E, taurinin etkisiyle kıyaslanmış, lipid peroksidasyonunda azalma ve Na-K pompasının faaliyetinin korunmasının taurin ile daha da arttığı görülmüştür [80]. Taurin ATPaz aktivasyonunun denge durumunda olmasını sağlayan membranı kararlı bir duruma getirici faaliyeti vardır. Hamsterlarda yapılan çalışmada beyinde Na-K + ATPaz aktivasyonunu uyardığı bildirilmiştir [83].

Vücutta taurinin dengesi böbrekler tarafından düzenlenir. Hayvanlarda taurinin vücuttan uzaklaştırılması, bağırsaklardaki bakterilerle ve kaslarda deaminasyon neticesinde 2-hidroksietansülfonik asite (isetiyonik asit) dönüştürülerek idrarla olur. Böbreklerde taurinin

geri emilimi düşüktür. Bu yüzden idrarda taurin miktarı fazladır. Safra asitleriyle konjuge olan taurin böbreklerden kafi miktarda emilir. Başka organların tersine taurin eksikliği durumunda da beyinde taurin yoğunluğu sabit tutulur. Beyin taurin konsantrasyonunun dengede kalması için böbreklerle entegrasyon gösterir [81].

Hücrelerde bulunan taurinin serbest halde olmasından (yani peptitlere ya da proteinlere bağlı olmaması) dolayı, proteinlerin yıkılması taurinin intrasellüler konsantrasyonunu değiştirmez. İntrasellüler konsantrasyonun değişmesi için hücre zarının travma ya da radyasyon gibi faktörlere maruz kalması gerekmektedir [81].

Taurinin konjüge yaptığı safra asitlerinin yağların ve yağda çözünen vitaminlerin emilmesinde rolü vardır. Fizyolojik pH'da çözünmeleri için glisin ve taurin ile bağlanması gerekir. Bu aminosit karaciğerde kolil-CoA ile konjuge yaparak tauroklorik asiti oluşturur. Litokolik asitle oluşması sağlanan kolestazisinin taurinle önleniği belirtilmiştir [81].

Taurin kalp kasında bulunan serbest aminoasitlerin %60'ını meydana getirir. Taurin kalp dokusunda üretilmesine rağmen miyokarda taurinin yoğunluğu plazmadan alınır. Kalp kasılmasıyla ilgili yapılan çalışmalarda taurin ile kalsiyum arasındaki bağlantının az olmasına rağmen kalsiyumun sarkolemmaya bağlanmasını taurinin arttırdığı ortaya çıkmıştır. Taurinin intrasellüler kalsiyum miktarını aksiyon potansiyeli esnasında arttırmasına bağlı olduğu iddia edilmektedir [81].

Taurinin karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkisini araştırmak için yapılan çalışmalardan ilkinde taurinin hipoglisemik olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada; ratlarda taurinin diyafram hücrelerinde glukoz kullanımı arttırdığı öne sürülmüştür. Diğerleri ise; STZ ile diyabet oluşturulan hiperglisemik ratlarda taurinin hipoglisemik özelliğini göstermek için yapılan çalışmalardır. Soğuk ve immobilizasyon stresi uygulanan hayvanlarda da hiperglisemi yapılarak taurinin hipoglisemik özelliği incelenmiştir. Taurinin karbonhidrat metabolizmasında sadece insülin etkisini taklit etmeyip hücreye aminoasit alınmasını da arttırdığı görülmüştür. Ortaya çıkan bu sonuçlar, taurinin etkisini insülin reseptörlerine bağlanarak gösterdiği yani insülin agonisti olduğunu düşündürmektedir [81].

Taurinin serbest radikallerin verdiği hasardan organizmayı koruma rolü vardır. Taurin azlığının hiperaktivite, anksiyete, depresyon ve epilepsiyi ilişkili olduğu ve taurin ilavesinde bu belirtilerin azaldığı gözlenmiştir. Diyabetli hastalarda taurinin görme işlevini korumada ve immun sistemin gelişmesini sağlamada rolü olduğu gösterilmiştir. Yorgunluk, kas gerilmesi ve alkolizmin terapisinde taurinin kuvvetli etkisi görülmüştür. Ayrıca alkolle bağlantılı karaciğer hastalığında oksidatif stresi ve karaciğer patolojilerini engellediğı görülmüştür. Taurin ve benzerlerinin antiinflamatuvar ve antinörotoksik etkisi olduğu ayrıca tümör hücresinin çoğalmasını önlediğı zihinsel ve oksidatif stresten kaynaklı hasardan türlü organları koruduğı görülmüştür. Pek çok araştırmada taurin ilavesinin oksidatif stresi hafiflettiğı öne sürülmüştür [83].

Hepatoksinlerin indüklediğı lipid peroksidasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Pek çok in vivo çalışmalarda, taurin uygulamasının hepatoksisite, oksidatif stres ve hepatokarsinogenezi tetikleyen subsratlara karşı karaciğer hücrelerini ve karaciğer dokusunu koruduğı, karbontetraklorürden kaynaklanan oksidatif stresi ve tiyoasetamid bağlantılı toksisitenin sebep verdiğı karaciğer hasarını engellediğı belirtilmiştir. Ayrıca glutatyon metabolize enzimlerini kararlı bir duruma getirir ve glukoz 6 fosfat dehidrogenazı uyarır. Kültür yapılmış kardiyomisetlerde taurinin iskemi halinde hücre sağkalımını destekler. Böbreklerde iyon taşınmasını ve ozmatik dengeyi düzenler. Taurin miktarına göre sitokin ve nitrik oksit üretilmesini engeller [83].

Taurin beyinde en az iki ana fonksiyona sahiptir. Hücre hacmi regülasyonuna katılır ve ayrıca elektriksel aktiviteyi azaltır ve klorür iyonlarının membran iletkenliğini artırarak nöronları hiperpolarize etmektedir. Kültür ortamında 50 mM sodyumun potasyum ile yer değiştirmesi serebral astrositlerden taurin salınımı uyarmaktadır.. Hipoosmatik in vivo ortam ise taurinin extraselüler boşluklara salınımı uyarmaktadır. Fakat hiperosmotik ortamda, sodyum azaltılmadan 50 mM potasyum eklendiğinde taurin salınımı hem astrositlerden hem de granül hücrelerinden bloke edilmektedir, hatta engellenmektedir [85].

Çizelge 2.4. Taurinin sistemlere etkisi [82]

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kardiyovasküler sistem | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiaritmik</li> <li>- Düşük <math>Ca^{+2}</math> düzeylerinde pozitif inotropik</li> <li>- Yüksek <math>Ca^{+2}</math> düzeylerinde negatif inotropik</li> <li>- Dijital pozitif inotropisinin güçlendirilmesi</li> <li>- Kalsiyum paradoksunun antagonizması</li> <li>- Hipotansif etki (merkezi ve periferel)</li> <li>- Aşırı <math>Ca^{+2}</math> yükü kardiyomyopatisinde koruyucu</li> <li>- Agrege trombosit direncini artırma</li> </ul>                                            |
| Beyin                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antikonvülzan</li> <li>- Nöronal uyarılabilirliğin korunması</li> <li>- Serebellar fonksiyonların korunması</li> <li>- Kimyasal uyarılara karşı savunma</li> <li>- Termoregülasyon</li> <li>- Antiagresif etki</li> <li>- Kardiorespiratuar cevapların merkezi düzenlenmesi</li> <li>- Öğrenme</li> <li>- Motor davranış değişikliği</li> <li>- Uyku süresini değiştirme</li> <li>- Antitremor etki</li> <li>- Yeme ve içmenin baskılanması</li> <li>- Anoksi ve hipoksiye direnç</li> </ul> |
| Retina                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotoreseptör dış segment ve tapetum lusidumun yapı ve fonksiyonlarının korunması</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Karaciğer              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Safra tuzu sentezi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Üreme sistemi          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sperm motilite faktörü</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kas                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Membran stabilizasyonu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Genel                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nörotransmitter ve hormon salınımının düzenlenmesi</li> <li>- Osmoregülasyon</li> <li>- Glikoliz ve glikoneogenezin stimülasyonu</li> <li>- Hiperkolesteroleminin azaltılması</li> <li>- Hücre proliferasyonu ve yaşayabilirliği</li> <li>- Antioksidan</li> <li>- Fosforilasyonun düzenlenmesi</li> <li>- Ksenobiotiklerin konjugasyonu</li> </ul>                                                                                                                                          |

### 2.5.1. Taurinin antioksidan özelliği

Taurinin başta retina ve polimorfonükleer lökositler olmak üzere pek çok dokuda bulunduğu; detoksifikasyon, safra asidi konjugasyonu, osmoregülasyon, hücre zarı kararlılığı ve nörotransmitter fonksiyonlarında antioksidan özelliği etkindir. Epilepsi ve diğer konvulsif bozukluklar, maküler dejenerasyon, kardiyovasküler hastalıklar, hiperkolesterolemi, alkolizm ve yara iyileşmesinde meydana gelen oksidatif hasarda taurinin iyileştirici görevi olduğu belirtilmektedir [86-88]. Tiyol bulunduran bileşiklerden

bazıları ile yapılan araştırmalarda antioksidan faaliyetlerinin kıyaslandığında redükte olan bileşiklerin diğerlerine göre daha kuvvetli antioksidan olduğu gözlenmiştir. Tiyol bulunduran bileşiklerde, kükürt atomlarının oksidasyonun antioksidan kapasitelerinde farklılıklara sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin antioksidan faaliyetinde ve etkilerinde kükürt atomlarının oksidasyon durumu ile moleküldeki tiyol sayısının etkili olduğu tespit edilmiştir [89]. Taurinin antioksidan özelliğinin temelini oluşturan radikal toplayıcı niteliğinin esasen taurinden değil hipotaurinin bu özellikte antioksidan tesirinden kaynaklandığı ve hipoklorit tutucusu olarak, hipokloriti göre az reaktif olan N-klorotaurine çevirirken bu yöntemin çalıştığını açıklanmıştır [90,91].

İn vitro ve in vivo koşullarda yapılan çalışmalarla taurinin antioksidan özellikte olduğu gösterilmiştir. Oksidatif hasarla karşı karşıya kalan dokularda taurin ve öncülleri çok miktarda bulunur. Taurin ve hipotaurinin, dişilerde uterus ve follikülerde, erkeklerdeyse spermatozoa, bilhassa semen sıvısında ve prostatta derişimleri fazladır. Memeli spermi katalaz ve glutatyon redüktaz mahrumdur. Ancak hipotaurin ve taurin spermdede fazla seviyededir. Süperoksit radikali sperm için toksik özelliktedir. Lipit peroksidasyonuna ve motiliteyi azaltıcı etkiye neden olur. Bu durum taurin ve hipotaurin ile korunur. Taurin insanlarda akrozomlarda bulunan önemli aminositlerdendir [82].

Taurin, aydınlatma ile oluşan oksidanlardan retina rod dış segmentlerini korur [82].

Nötrofillerin aktivasyonu esnasında üretilen myeloperoksidaz enziminin klor ve hidrojen peroksiti katalizmesiyle kuvvetli bir oksidan olan hipoklorik asit oluşur. Hipoklorik asit ise aminoasit, karbonhidrat, peptit bağları ve nükleik asit gibi substratları okside edebilmektedir [82].

Taurinin hipoksi ve reoksijenasyon sırasında serbest radikallerden kalp kası ve beyini koruduğu öne sürülmüştür. Taurin bu etkiyi hücre içi görevlerinden biri olan lipit peroksidasyonunu önlemesiyle yapar. Reperfüzyon ve hipoksi sırasında beyinde tiyol bulunduran aminoasitler ve sistein ve sisteamin gibi aminlerin artmasıyla taurin miktarının da arttığı görülmektedir. Bu maddelerin reperfüzyondan sonra reaktif oksijen türleri oksidasyonu taurini oluşturmaktadır. İskemi sonrası dokudaki serbest radikal seviyesini azaltmakla kalmayarak, ayrıca hücreye kalsiyum girişini engelleyip lipit peroksidasyonunun oluşmasını ve membran işlevlerinin bozulmasını önler [82]. Beyinde

antioksidan faaliyetinde taurinin metabolik öncülerinden olan hipotaurinden başka sisteamin, sistein sülfonik asit ve sisteik asitin de rolü olduğu bildirilmiştir [92].

Karbontetrakarbon ile indüklenmiş karaciğer ve karaciğerdeki mikrozemalarda malondialdehit üretimini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca pnömotoksik ajanlarla bağlantılı sekonder olarak akciğerlerde gelişen lipid peroksidasyonunu azalttığı ifade edilmiştir. Taurin kloraminin pnömosit hücrelerde nitrik oksit sentetazı geri dönüşümü olmayacak şekilde inhibe ettiği belirtilmiştir. Taurinin antikanser ilaçlarının kalpte meydana gelen lipid peroksidasyonunu artırıcı etkileri engellemektedir [82,93].

Eritrositlerde yapılan bazı in vitro çalışmalarda taurinin hidrojen peroksit, hipoklorik asit ve 2-amidinopropan gibi oksidanların sebep olduğu hemolizi engellediği görülmüştür [94-96]. Kolesterol içeriği fazla diyetle beslenen deney hayvanlarında, plazma ve dokularda trigliserit ve kolesterol seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca plazmadaki aterojenik etkiyi düzelttiği ve atardamarlarda aterosklerotik doku bozukluklarının oluşmasını baskıladığı bildirilmiştir [97-99].

### **2.5.2. Taurinin Alzheimer Hastalığı ile ilişkisi**

Taurinin merkezi sinir sistemindeki hücre koruyucu etkisinde endoplazmik retikulum stresinin önemli rolü bulunmaktadır. Ancak bir başka bir önemli mekanizmada; taurinin nöromodülatör etkinliğidir. Merkezi sinir sisteminde meydana gelen toksisite genellikle uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitter arasında dengesizlik olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Taurin; GABA<sub>A</sub>, glisin ve NMDA reseptörlerinin agonisti olarak görev yapmaktadır. Akut taurin uygulaması GABA<sub>A</sub> reseptörünü aktive ederken, kronik taurin uygulaması GABA<sub>A</sub> reseptörünü inhibe etmektedir [100,101].

Taurinin genç beyinde bol miktarda bulunması yaşla birlikte azalması nörogenezin azalmasına sebep olabilir. Erişkin farelerde hipokampal nörogenezde taurin etkinliği gözlemlenmiş ve dentat girusta bulunan hücrelerin proliferasyonunda artma görülmüştür. Yani taurinin erişkinlerde hipokampal nörogenez üzerinde yararlı olabileceği gösterilmiştir [102].

Taurinin homeoastazındaki bozulmalar Alzheimer, epilepsi ve otizm dahil olmak üzere pek

çok nörolojik hastalık çalışmasında bildirilmiştir [103,104]. Taurinin nöroprotektif etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışmada beyindeki taurin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir [105,106] Streptozotosin uygulanan AH'lı ratlara 60 veya 120 mg/kg/gün taurin tedavisi sonucunda Morris Water Maze ve pasif kaçınma testinde daha az bilişsel bozulma gözlenmiştir [107].

Alzheimerlı hastalarda asetilkolin seviyesi aşırı derecede düşüktür. Yetersiz asetilkolin seviyesinin hafıza kaybı ile ilgili olduğu düşünülmektedir [108]. Yapılan deneysel çalışmalarda taurinin asetilkolin düzeyini arttırdığı görülmüştür [109] AH'ye sahip olan hastaların beyin omurilik sıvısında taurinin azaldığı görülmüştür [110].

### 3. MATERIAL-METOT

Bu bölümde, tez yazımında kullanılacak kâğıt ve yazı karakterleri, yazıların sayfaya nasıl yerleştirileceği, satır aralıkları, sayfaların numaralandırılması, bölüm ve alt bölüm başlıkları, değinmeler, ara ve dipnotlarla ilgili ilkeler örneklerle açıklanmıştır.

Çalışmalar Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM) ve Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Fizyoloji ve Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

#### 3.1. Deney Hayvanları

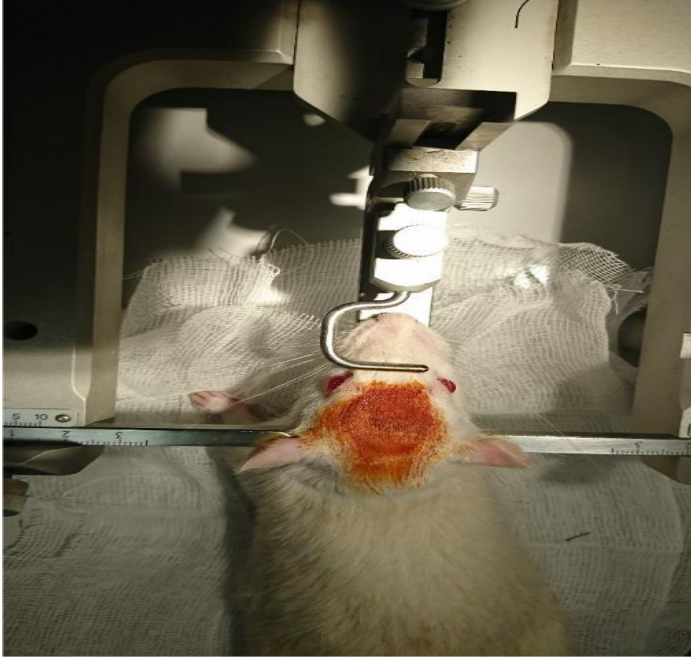
Deneysel GÜDAM' dan temin edilen 30 tane yetişkin Wistar albino ırkı erkek rat (300-350g) kullanıldı.

Ratlara deney öncesi ve deney sürecinde sıcaklığı sabit tutulan hayvan saklama odasında 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık döngüde bakıldı ve ratlar ad libitum beslendi. Hayvanlar operasyon sonrasında kafeslerde tek rat olacak şekilde barındırıldı [5,111].

##### 3.1.1. Stereotaksik cerrahi ile intraserebroventriküler streptozotosin uygulamasıyla Alzheimer modelinin oluşturulması

Lateral serebral ventrikülün yerinin belirlenmesi için Paxinos'un rat beyin atlası kullanıldı. Bregma noktası referans alınarak belirlenen koordinatlar; antero-posterior: -0,6 mm, lateral: 1,5 mm ve dorsoventral: 3,8 mm şeklindedir. Koordinatların doğruluğu için öncelikle Ketamin (intraperitoneal 50 mg/kg) ve ksilazin (intraperitoneal 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınan bir rat stereotaksi aletine yerleştirildi. Kafa derisi gözler hizasından enseye kadar kesildi ve üzerindeki periost sıyrıldı. Kafatası üzerinde referans nokta olarak kullanılacak bregma çizgisi belirlendi [112]. Belirlediğimiz kordinaata i.c.v enjeksiyon ile lateral serebral ventriküle 200 µl metilen mavisi verilerek, bir süre beklendikten sonra hayvanlar sakrifiye edildi ve beyinleri çıkarıldı. Beyin dokusundan alınan kesitlerde, metilen mavisinin lateral ventrikülde dağıldığının görülmesi ile koordinatlar doğrulandı [5,111]. Böylece intraserebroventrikülün yeri ön deneyle gösterilmiş oldu.

AH olduğunu doğrulamak için stereotaksi işleminden sonra 14. gün morris su tankı testi uygulandı [113,114].



Resim 3.1. Ratın Stereotaksi aletine yerleştirilmesi



Resim 3.2. Bregma referans noktasının ve koordinatların belirlenmesi

### 3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Yapay Beyin Omurilik Sıvısının Hazırlanması: STZ, hazırlanan yapay beyin omurilik sıvısında (yBOS) çözüldü. Bunun için tabloda verilen kimyasal bileşikler tartıldı ve 500 mL steril distile su içerisinde iki farklı çözelti şeklinde hazırlandı ve 1. Ve 2. Çözelti 1:1 oranında karıştırılarak elde edildi [115]

Çizelge 3.1. Yapay BOS'un içerdiği kimyasallar ve miktarları [115]

| 1.BİLEŞİK                            |            | 2. BİLEŞİK                                          |            |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|------------|
| Kimyasal                             | Miktar (g) | Kimyasal                                            | Miktar (g) |
| NaCl                                 | 8,660      | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O | 0,214      |
| KCl                                  | 0,224      | NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O  | 0,027      |
| MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O | 0,163      |                                                     |            |
| CaCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O  | 0,204      |                                                     |            |

Kontrol grubu: Streptozotosin ile oluşturulan Alzheimer Hastalığında; bor, taurin ve hem bor hem de taurin ile tedavi etkilerinin sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırılması amacıyla 6 tane Wistar albino erkek rata hiçbir uygulama yapılmadan deney sonunda ketamin (i.m. 45mg/kg) ve ksilazin (i.m. 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınarak sakrifiye edildi. Ratların sakrifiye edilmesinden sonra uygun şekilde elde edilen beyin dokuları MDA ve GSH tayininde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı.

Streptozotosin ile oluşturulan Alzheimer grubu: Ön deney ile koordinatları belirlenen lateral ventriküle deneysel Alzheimer modelinin oluşturulması amacıyla stereotaksik cerrahi ile STZ uygulandı. Bunun için 6 rat kulaklarından sabitlenerek stereotaksi aletine yerleştirildi. Belirlenen koordinattaki tek lateral ventriküle 3 mg/kg STZ, yapay beyin omurilik sıvısı (yBOS) içinde çözülerek 10 µl' lik hacimde Hamilton enjektörü ile uygulandı. Deneysel Alzheimer modelinin oluşması için 14 gün beklendi (Şirvancı Yalabık ve ark.,2013). Alzheimer olduğunu doğrulamak için 14 gün sonra Morris su tankı testi 4 gün boyunca uygulandı (Dhull ve Kumar, 2017 ve Mishra ve ark. 2018). Bu süre sonunda hayvanlar ketamin (i.m. 45mg/kg) ve ksilazin (i.m. 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınarak sakrifiye edildi. Ratların sakrifiye edilmesinden sonra uygun şekilde elde edilen

beyin dokuları MDA ve GSH tayininde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı [5,113,114,116].

Bor ile tedavi edilen Alzheimer grubu: i.c.v STZ uygulanması metoduyla oluşturulmuş Alzheimer'lı 6 tane rata, bor elementinin AH üzerindeki tedavi edici etkisinin incelenmesi amacıyla, Alzheimer modelinin oluşumunu takiben 21 gün boyunca borik asit (100mg/kg) distile su içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verildi. Ratların Alzheimer olduğunu doğrulamak ve borun AH üzerindeki etkilerini incelemek için ratlar STZ uygulamasını takiben 4 gün (15,16,17,18.Günler) boyunca ve bor tedavisinin sonra 4 günü (36, 37, 38, 39. Günler) Morris su tankı testine tabi tutuldu. 35. günün sonunda hayvanlar ketamin (i.m. 45mg/kg) ve ksilazin (i.m. 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınarak sakrifiye edildi. Ratların sakrifiye edilmesinden sonra uygun şekilde elde edilen beyin dokuları MDA ve GSH tayininde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı [117].

Taurin ile tedavi edilen Alzheimer grubu: i.c.v STZ uygulaması metoduyla oluşturulmuş Alzheimer'lı 6 tane rata, taurinin AH üzerindeki tedavi edici etkisinin araştırılması amacıyla Alzheimer modelinin oluşumunu takiben 21 gün boyunca taurin (300 mg/kg) serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Ratların Alzheimer olduğunu doğrulamak ve taurinin AH üzerindeki etkilerini incelemek üzere ratlar Alzheimer oluşumunu takiben 4 gün (15,16,17,18. günler) boyunca ve taurin tedavisinden sonra 4 günü (36, 37, 38, 39. Günler) Morris su tankı testine tabi tutuldu. 39. günün sonunda hayvanlar ketamin (i.m. 45mg/kg) ve ksilazin (i.m. 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınarak sakrifiye edildi. Ratların sakrifiye edilmesinden sonra uygun şekilde elde edilen beyin dokuları MDA ve GSH tayininde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı [118].

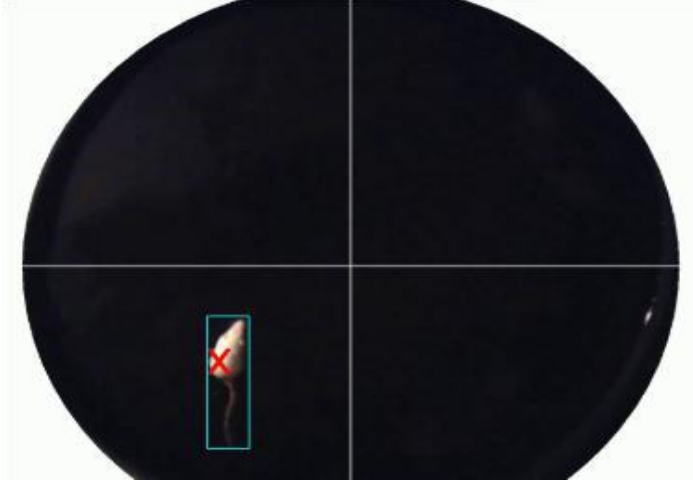
Bor ve taurin ile tedavi edilen Alzheimer grubu: İ.c.v STZ uygulaması metoduyla oluşturulmuş Alzheimer hastası 6 tane rata, bor elementi ve taurinin birlikte kullanımının AH üzerindeki tedavi edici etkilerinin araştırılması amacıyla, Alzheimer modelinin oluşumunu takiben 21 gün boyunca borik asit (100mg/kg) distile su içerisinde çözülerek gavaj yoluyla ve taurin (300 mg/kg) serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Ratların Alzheimer olduğunu doğrulamak, bor ve taurinin AH üzerindeki etkilerini incelemek üzere ratlar STZ uygulamasını takiben 4 gün (15,16,17,18.Günler) boyunca ve bor-taurin tedavisinden sonraki 4 günü (36, 37, 38, 39.

Günler) Morris su tankı testine tabi tutuldu. 35. günün sonunda hayvanlar ketamin (i.m. 45mg/kg) ve ksilazin (i.m. 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınarak sakrifiye edildi. Ratların sakrifiye edilmesinden sonra uygun şekilde elde edilen beyin dokuları MDA ve GSH tayininde kullanılmak üzere -80 °C’ de saklandı.

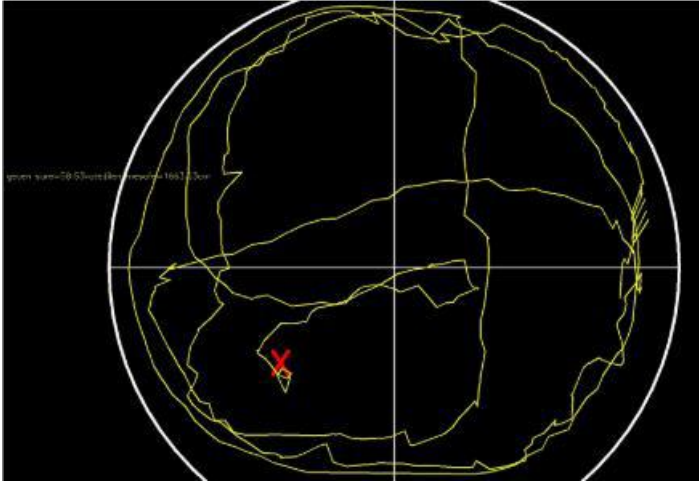
### 3.3. Yöntem

#### 3.3.1. Morris su labirent testi (MWM)

Bu davranış analiz testi deneyin 15-18. ve 36-39. günlerinde ratlara uygulandı. Morris su labirenti ortalama 60 cm yüksekliğinde, 150 cm çapında,  $23 \pm 1$  °C’de 25 cm derinliğe kadar suyla dolu olan büyük dairesel siyah bir havuzdan oluşur. Su tankı (havuzu), havuzun ortasında birbirini dik olarak kesen hayali çizgilerle dört eşit kadrana ayrıldı [N (Kuzey), E (Doğu), S (Güney) ve W (Batı)]. 11 cm çapındaki pleksiglas platform, yüzme havuzunda NE kadranın ortasında sabit bir pozisyonda, ratlar kolayca üzerine tırmanıp sudan kaçabilsin diye su yüzeyinin 1 cm altına yerleştirildi; başlangıç noktası tüm çalışmalarda SW kadranıdır. Havuz içerisindeki su altı platformunun yerini gizlemek için, suya bir miktar toksik ve allerjik olmayan ve suda çözünebilen siyah boya eklenerek beyaz ratlar ile su arasında bir kontrast farkı elde edilmesi sağlandı. Bu kontrast farkı yardımıyla ratların hareketleri video sistemi ile kaydedilebilir oldu. Her bir rat için deneme süresi 90 saniye ve ratın platformu bulamaması durumunda platformda ilave kalma süresi 30 saniye alındı. Her bir grup için MWM testi 30 dakika aralıklar ile tekrarlandı [119]. Ratlar, günde 4 defa 4 gün boyunca eğitildi. Platform konumu sabit olmak koşulu ile başlangıçta hayvanın bırakılacağı konum her denemede sabit olarak ratların, saklı platformu bulması için gerekli kaçış zamanları belirlendi. Eğer rat 90 saniye içerisinde sudan kurtulamıyorsa, platforma manuel olarak araştırmacı tarafından yerleştirildi. Sudan kurtulan veya kurtulamayan sıçanlar 30 saniye platform üzerinde tutularak diğer denemeye kadar havuzdan uzaklaştırıldı. Ratların performansı, platforma ulaşmak için gerekli zaman (kaçış dönemi), platforma yüzme mesafesi, yüzme hızı, her kadranda geçirdiği süre ve mesafe ölçülerek ve video kamera sistemi ile kaydedildi [120]. MWM testi deneyleri, 15-18. ve 36-39. günlerde hep aynı saatler arasında (10.00-15.30) gerçekleştirildi. Deney sonunda ratlar son yüzme seansından sonra, kafeslerine bırakılmadan önce altlarına havlu yerleştirilerek elektrikli ısıtıcı karşısında hızlıca kurutularak kendi kafeslerine bırakıldı.



Resim 3.3. Ratın platformu bulması



Resim 3.4. Ratın platformu bulana kadar havuzda çizdiği yol

### 3.3.2. Doku MDA tayini

Doku MDA tayininde modifiye Buege ve Aust'un yöntemi kullanıldı [121]. Beyin dokusu tartılıp 10 volume(w/v) buz tankında 150mM KCl içerisinde homojenize edildi. Doku numunesi proteini çöktirmek için 2 volume soğuk %15(w/v) TCA ile karıştırıldı. Santrifüj edildi ve oluşan süpernatantın bir miktarına, % 0,67 (w/v) TBA ve % 1(w/v) BHT(%95 Ethanol) eklenerek 10 dakika kaynar su banyosunda reaksiyona sokuldu. Soğutma yapılırken, absorbands 535 nm'de spektrofotometrik olarak okuma gerçekleştirildi. Dokulardaki MDA konsantrasyonu nmol/g doku olarak hesaplandı.

### 3.3.3. Doku GSH tayini

Dokuda GSH tayini için modifiye Elman yöntemi kullanıldı [122]. 0,15 M soğuk bir potasyum klorür içinde doku örnekleri homojenize edilecek ve karışım meta-fosforik asit / etilendiamintetraasetik asit / sodyum klorid 0.5 mL olacak şekilde deproteinizasyon homojenata ilave edildi. 4,000 rpm'de 20 dakika santrifüjleme yapıldıktan sonra, 0.5 ml süpernatanta 2 mL 0.3 M disodyum hidrojen fosfat ve 0.2 mL solüsyon dithiobisnitrobenzoate (0.4 mg/mL %1 sodyum sitrat) ilave edildikten sonra bütün numunelerin optik dansitesi spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı okundu. Doku GSH düzeyleri  $\mu\text{mol/g}$  doku başına hesaplandı.



## 4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Deneysel Alzheimer modelinde doku MDA ve GSH düzeyleri

| Grubun adı             | MDA(nmol/mg)                      | GSH( $\mu$ mol/g)            |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Kontrol Grubu          | 49.37 $\pm$ 5.61                  | 4.16 $\pm$ 0.99              |
| Alzheimer Grubu        | 79.25 $\pm$ 7.73 <sup>*</sup>     | 2.31 $\pm$ 0.71 <sup>*</sup> |
| AH + Bor Grubu         | 34.19 $\pm$ 6.88 <sup>*,a</sup>   | 3.25 $\pm$ 1.08              |
| AH + Taurin Grubu      | 49.50 $\pm$ 3.92 <sup>a,b</sup>   | 3.25 $\pm$ 0.65              |
| AH + Bor+ Taurin Grubu | 37.44 $\pm$ 7.65 <sup>*,a,c</sup> | 3.65 $\pm$ 0.92              |

\*p<0.05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında

a p<0.05 Alzheimer grubuyla kıyaslandığında

b p<0.05 AH + Bor grubu ile kıyaslandığında

c p<0.05 AH + Taurin grubu ile kıyaslandığında

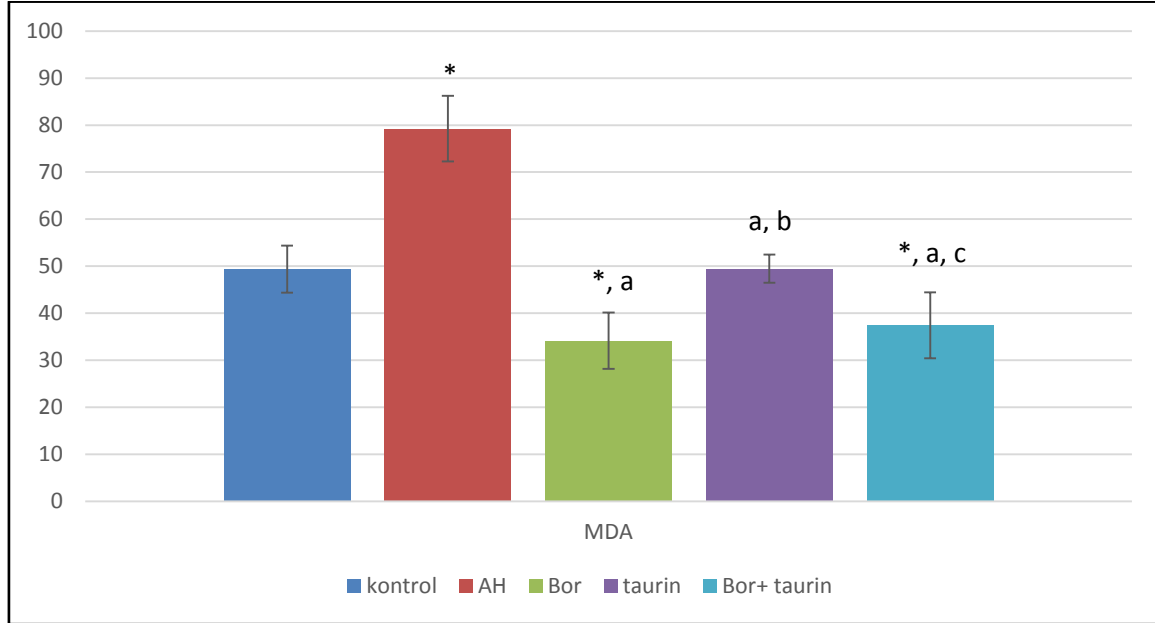
### 4.1. Doku MDA Düzeyleri

Çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Kontrol grubu ile tüm deney grupları doku MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; Deneysel olarak oluşturulan Alzheimer grubu, AH + Bor grubu, AH + Bor ve Taurin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubuna kıyasla deneysel Alzheimer grubunda MDA düzeyinde anlamlı bir şekilde artış görülmüştür. AH + Bor grubu ile AH + Bor ve Taurin grubunun MDA düzeyinde ise anlamlı bir şekilde azalma görülmüştür.

Deneysel Alzheimer grubu ile tüm deney grupları doku MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; Kontrol grubu, AH + Bor grubu, AH + Taurin grubu, AH + Bor ve Taurin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). AH+ Bor grubu, AH + Taurin grubu, AH + Bor ve Taurin grubunda doku MDA düzeyi Alzheimer grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde azalmıştır.

AH + Bor grubu ile tüm deney grupları doku MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; AH + Bor grubu doku MDA düzeyi AH + Taurin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). AH + Bor grubu doku MDA düzeyi AH + Taurin grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır.

AH+ Taurin grubu ile tüm deney grupları doku MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; AH + Taurin grubu doku MDA düzeyi AH + Bor+ Taurin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). AH + Taurin grubuna kıyasla AH + Bor+ Taurin grubunda doku MDA düzeyi anlamlı bir şekilde artmıştır.

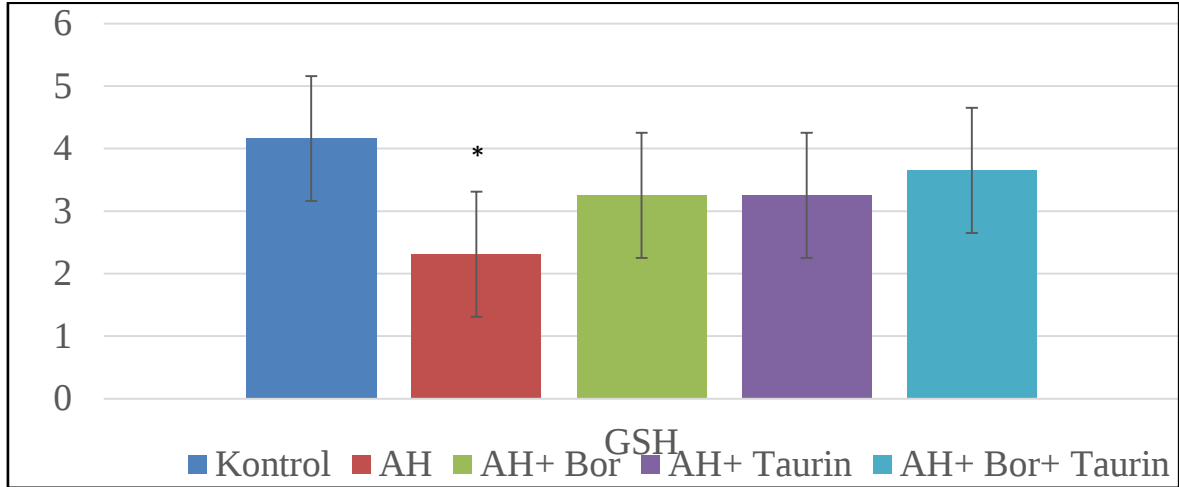


Şekil 4.1. Beyin dokusu MDA düzeyleri

#### 4.2. Doku GSH Düzeyleri

Çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Kontrol grubu ile tüm deney grupları doku GSH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; Deneysel Alzheimer grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Alzheimer grubunda doku GSH düzeyi Kontrol grubuna anlamlı bir şekilde azalmıştır.

AH + Bor grubu, AH + Taurin grubu, AH + Bor ve Taurin gruplarında da Kontrol grubuna göre azalma görülmüştür ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.2. Beyin dokusu GSH düzeyleri

### 4.3. Morris Su Labirent Testi (MWM) Sonuçları

Çizelge 4.2. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri

| Grup                             | MWM testi Platformda Kalma süresi (saniye) |             |             |                           |
|----------------------------------|--------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|
|                                  | Gün                                        | Gün         | Gün         | Gün                       |
| Kontrol                          | 0                                          | 37,54±11,04 | 56,52±10,89 | 80,80±1,27                |
| Alzheimer                        | 0                                          | 43,13±11,84 | 49,81±8,20  | 53,19±9,85 <sup>a</sup>   |
| Alzheimer+Taurin                 | 0                                          | 33,77±12,89 | 53,05±2,51  | 55,66±5,17 <sup>a</sup>   |
| Alzheimer+Bor                    | 0                                          | 24,21±15,07 | 54,97±1,00  | 72,59±3,85 <sup>a</sup>   |
| Alzheimer+Bor+Taurin             | 0                                          | 43,18±7,54  | 68,28±3,98  | 66,19±1,24 <sup>a</sup>   |
| Alzheimer+Taurin<br>2.tekrar     | 39,98±10,11*                               | 69,69±3,57  | 62,48±3,90  | 72,62±3,45                |
| Alzheimer+Bor<br>2.Tekrar        | 62,27±5,47*                                | 71,17±3,67  | 67,80±3,61  | 78,34±0,65 <sup>b,c</sup> |
| Alzheimer+Bor+Taurin<br>2.tekrar | 48,78±4,24*                                | 66,75±2,86  | 65,10±3,29  | 68,86±3,83                |

\*p<0,05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında (1. Gün)

<sup>a</sup> p<0,05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında (4. Gün)

<sup>b</sup> p<0,05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında (2. Tekrar 4. Gün)

<sup>c</sup> p<0,05 Alzheimer grubuyla kıyaslandığında (2. Tekrar 4. Gün)

1.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kontrol grubu ile Alzheimer+Taurin, Alzheimer+Bor ve Alzheimer+Bor+Taurin gruplarının ikinci tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

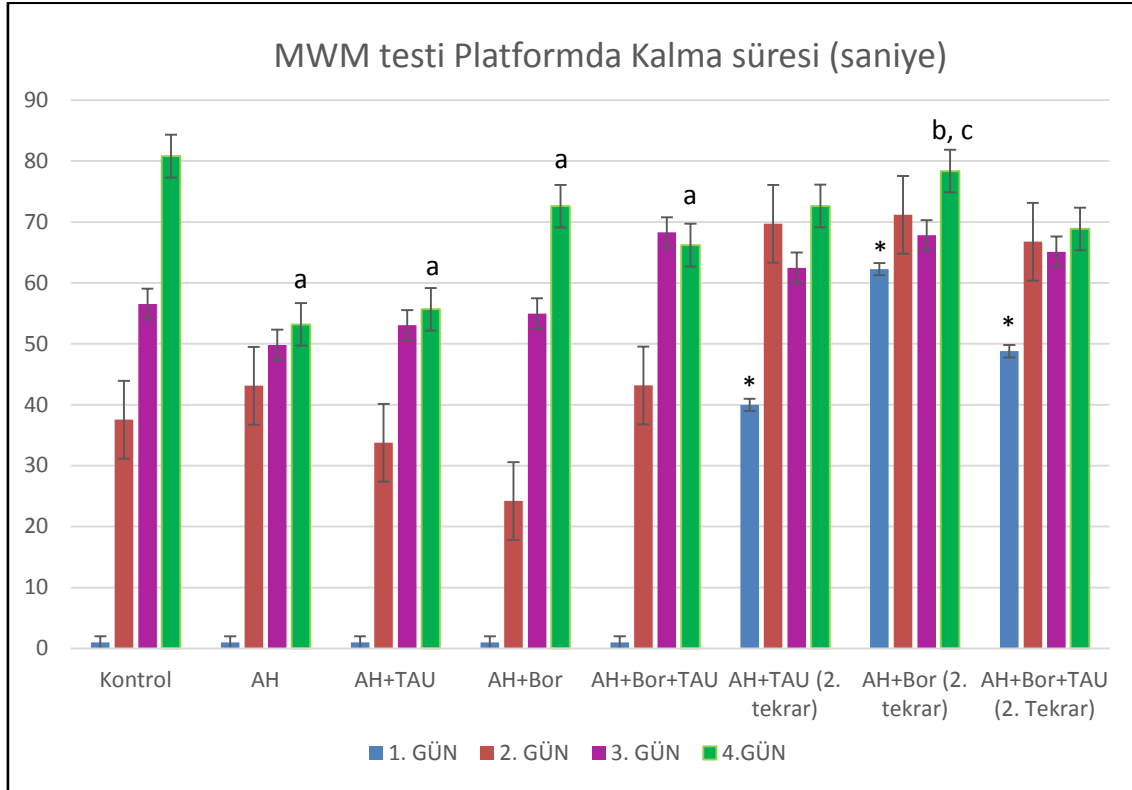
2.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk ve ikinci tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

3.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk ve ikinci tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

4.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Kontrol grubu ile Alzheimer+Bor grubunun ikinci tekrarı platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Deneyisel Alzheimer grubu ile Alzheimer+Bor grubuna 21 günlük bor uygulaması sonrasında platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.3. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri (s) grafiği

Çizelge 4.3. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi hızları

| Grup                          | MWM testi Hız (cm/s) |            |            |                         |
|-------------------------------|----------------------|------------|------------|-------------------------|
|                               | Gün                  | Gün        | Gün        | Gün                     |
| Kontrol                       | 20,33±1,06           | 21,82±0,69 | 26,72±1,31 | 21,37±1,74              |
| Alzheimer                     | 25,83±0,71*          | 24,73±1,96 | 25,13±1,42 | 24,98±0,34              |
| Alzheimer+Taurin              | 23,32±0,37           | 23,71±0,65 | 23,36±0,41 | 22,55±0,23              |
| Alzheimer+Bor                 | 24,94±0,60*          | 24,72±1,08 | 25,05±0,60 | 24,74±0,50              |
| Alzheimer+Bor+Taurin          | 23,81±1,19           | 25,18±1,20 | 24,84±0,97 | 25,02±2,08              |
| Alzheimer+Taurin 2.tekrar     | 22,04±1,48           | 21,20±0,78 | 22,56±0,54 | 21,58±0,31 <sup>a</sup> |
| Alzheimer+Bor 2.Tekrar        | 21,79±0,90           | 20,71±0,63 | 22,86±0,39 | 21,95±0,50 <sup>a</sup> |
| Alzheimer+Bor+Taurin 2.tekrar | 20,84±0,47           | 20,78±1,05 | 22,39±0,73 | 22,60±0,46 <sup>a</sup> |

\*p<0,05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında (1. Gün)

a p<0,05 Alzheimer grubuyla kıyaslandığında (4. Gün)

1.Gün: Kontrol grubu ile Alzheimer ve Alzheimer+Bor grupları ilk tekrarları hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

2.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk ve ikinci tekrarları hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

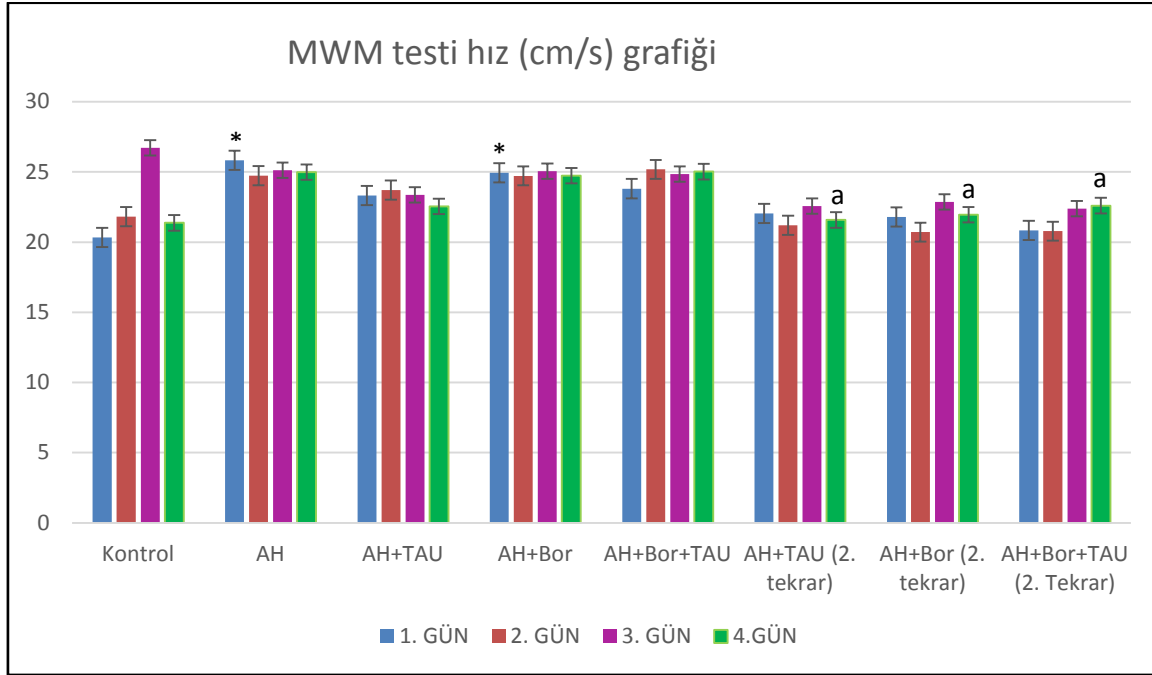
3.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk ve ikinci tekrarları hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

4.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Deneyssel Alzheimer grubu ile Alzheimer+Bor grubununa 21 günlük bor uygulaması sonrasında hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Deneyssel Alzheimer grubu ile Alzheimer+Taurin grubununa 21 günlük taurin uygulaması sonrasında hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Deneyssel Alzheimer grubu ile Alzheimer+Bor+Taurin grubununa 21 günlük bor ve taurin uygulaması sonrasında hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.4. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi hız (cm/s) grafiği

#### 4.4. İstatistiksel Analiz

Bütün değerler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edilmiştir. Elde edilen değerler Anova varyans analizi (one-way anova), Tukey ve Tamhane çoklu karşılaştırma testi kullanılarak değerlendirildi. (SPSS 16.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, USA)).  $P < 0,05$  değeri ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dhull ve Kumar'ın (2017) i.c.v. STZ uygulaması ile sıçanlarda oluşturdukları deneysel Alzheimer modeli ile Alzheimer oluşumunu MWM testi ile doğrulamışlardır. Yaptıkları testte deneysel Alzheimer oluşturulan grupların platformda kalma süreleri kontrol grubuna göre azalmıştır [113].

Çalışmamızda i.c.v. STZ uygulamasıyla oluşturulan deneysel AH modelinde uzaysal öğrenme ve bellek performansları MWM ile değerlendirildi. Gavaj yoluyla bor ve intraperitoneal olarak taurin takviyesiyle beyin oksidatif stres düzeyleri ve bilişsel işlev üzerindeki etkisi araştırıldı.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ve STZ ile deneysel Alzheimer oluşturulan gruplarda, Alzheimer oluşumunun 15. günü itibari ile tüm hayvanlara uygulanan MWM testi bakımından karşılaştırıldı. STZ uygulanan sıçanlarda Alzheimer'ın olduğu tespit edildi. Alzheimer oluşan ratlara 21 gün boyunca tek başına bor, tek başına taurin ve bor ile taurinin beraber uygulanması sonucunda MWM testi bakımından karşılaştırıldığında; özellikle borun Alzheimer'ın etkileri üzerinde iyileştirici etkileri olduğunu tespit edilmiştir. Diğer gruplarda da fark olmasına rağmen platformda kalma sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık AH+ Bor grubunda görülmüştür. Hız bakımından istatistiksel anlamda farklılık AH+ Bor grubunda görülmüştür.

AH patogenezinde serbest radikallerin katkısının olduğu geniş çapta kabul edilmektedir [123,124]. Yaşlanmanın Alzheimer patogenezinde etkili olmasının sebepleri arasında; AH için risk faktörü olması ve yaşlanma ile serbest radikal birikiminin artması, serbest radikal süpürücülerinin A $\beta$  toksisitesini azaltması ve nöronların serbest radikal hasarlarına duyarlı olması sayılmaktadır. Nöronların serbest radikal hasarına duyarlı olma sebepleri şunlardır; düşük GSH düzeylerine sahiptir, membranları yüksek oranda poliunsature yağ asitleri içermektedir ve beyin metabolizması için önemli miktarda oksijen gerekmektedir [123].

Lipit, nükleik asit ve proteinlerin oksidasyonu AH'de erken evrelerde olan ve belirgin değişikliklerdir. AH için bilinen genetik, tıbbi, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin çoğu artmış oksidatif stres ile ilişkilidir [125].

Pek çok çalışma AH'de lipit peroksidasyonunda artış olduğunu ortaya koymuştur. Çeşitli membran fonksiyonlarında görev alan beyin fosfolipitlerindeki değişikliğin AH'da rol oynayabileceği varsayılmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitleri serbest radikal saldırısına karşı savunmasızdır çünkü çift bağları hidrojenin ROS tarafından kolayca çıkarılmasına neden olmaktadır. Membran fosfolipit kaybının, azalan biyosentez, artmış degradasyon ve artmış lipitperoksidasyonuna bağlı olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Buna Alzheimer'lı beyinde serbest radikaller aracılığıyla lipit peroksidasyonun neden olabileceği düşünülmektedir [126].

Lipit peroksidasyonun sonunda üretilen MDA'nın hem normal yaşlanmada hem de AH'da nöronların ve astrositlerin sitoplazmasında arttığı saptanmıştır [127]. AH'de MDA düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [127-129].

Sharma ve Gupta'nın 2001 ve 2002'de STZ ile oluşturdukları deneysel AH modelinde kontrol grubuna kıyasla deneysel olarak oluşturdukları Alzheimer grubunda MDA düzeyinin arttığını göstermişlerdir [116, 130]. Saxena ve arkadaşlarının (2008) farelerde yaptıkları çalışmada Alzheimer grubunda artmış MDA düzeyi saptamışlardır [131].

Çalışmamızda STZ ile deneysel olarak oluşturulan Alzheimer'lı grupta kontrol grubuna kıyasla beyin doku MDA düzeyi anlamlı bir şekilde artmıştır ( $p < 0,05$ ). Beyinde bol miktarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif strese lipit peroksidasyonuna girmesi ve bunun sonucunda oluşan MDA'nın artışı, yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla birlikte çalışmamızın beyin doku MDA düzeyinin artışı desteklemektedir.

Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stresi azaltmada ya da önlemede görevli antioksidanların nörodejeratif hastalıklardaki aktivitesi ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı araştırmacılar AH'da antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalma bildirirken diğer araştırmacılar ya herhangi bir farklılık gözlemlememişler ya da bir artış bildirmişlerdir [129].

Doğrudan serbest radikal temizleyici olarak görev yapan antioksidan etkili GSH serbest radikallerle reaksiyona girerek onların hasarından hücreyi korumaktadır [130]. STZ ile deneysel olarak Alzheimer modeli oluşturulan gruplarda GSH seviyesinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [130-132].

Javed ve arkadaşlarının (2012) i.c.v.-STZ ile oluşturdukları Alzheimer modelinde Alzheimer grubunda kontrol grubuna kıyasla beyin doku GSH düzeyi anlamlı bir şekilde azalmıştır [133]. Çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla STZ ile oluşturulan deneysel Alzheimer grubunda beyin doku GSH düzeyleri anlamlı bir şekilde azalmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışmamız yukarıda bahsi geçen çalışmalarla birlikte desteklenmektedir. AH'de artan oksidatif stres ve hasarının antioksidan savunma sistemini düşürmesi çalışmamızda anlamlı bulundu.

Bor mineralinin kemik, mineral ve lipid metabolizması, hücre membran metabolizması, enerji kullanımı, enzim reaksiyonları ve immün fonksiyonlarda görevleri bulunmaktadır [64, 134]. Şimdiye kadar canlılarda borun biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarıyla alakalı iki hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki hormonlara karşı oluşan cevapları ve düzenleyici iyonların hem transmembran sinyalinde hem de hareketini etkileyen hücre membran fonksiyonlarında görev alabilmektedir. İkincisi çeşitli enzimatik sitemlerde metabolik regülatör olarak görev yapabilmektedir. Organofosfat kaynaklı oksidatif stres ve enzim faaliyetinde tersine çevirdiği gösterilmiştir [72].

Çoban ve ark. (2015)'lerinin ratlarda yaptıkları çalışmada malathionun oluşturduğu oksidatif stres üzerinde borun değişik dozlardaki etkilerini gözlemlemişlerdir [72]. Beyin dokusundaki MDA düzeyinde, bor uygulanan gruplarda deney grubuna kıyasla doz düzeyi arttıkça MDA düzeyinde azalma görülmüştür.

Çoban ve ark. (2015)'lerinin yaptıkları bir başka çalışmada STZ ile oluşturdukları diyabetik ratların plazmalarında borun farklı dozlardaki oksidatif ve antioksidan üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Borun dozu arttıkça oksidatif stresin azaldığı görülmüştür [135].

Çalışmamızda sadece bor uygulanan grupta beyin doku MDA düzeyinin hem kontrol grubuna hem de deneysel olarak oluşturulan Alzheimer grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde azaldığını görülmüştür ( $p<0,05$ ). Bu da borun oksidatif hasarı azaltıcı etkisini yukarıdaki çalışmalarla desteklenmektedir. Borun Alzheimer Hastalığı'nda da oksidatif hasarın meydana getirdiği lipid peroksidasyonun azalttığı görülmüştür. Bu durum borun antioksidan etkisinden kaynaklanmış olabilir.

Bor uygulamasının, glutatyon depolarını arttırarak ve diğerk reaktif oksijen türlerini inhibe ederek oksidatif hasarı önlemede ya da azaltmada rol oynadığı düşünölmektedir [75, 79]. Borun GSH düzeyini arttığı pek çok çalışma bulunmaktadır [73, 136,137]

Çalışmamızda deneysel Alzheimer oluşturulan gruplardan sadece bor uygulanan grupta beyin doku GSH düzeylerinde STZ ile deneysel olarak oluşturulan Alzheimer grubuna kıyasla artış görölse de bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bunun sebebi deneysel olarak Alzheimer oluşturulan gruplardan sadece bor verilen grupta serbest radikal savunmasına karşı GSH kullanılmış olabilir ve böylece GSH seviyesi azalmış olabilir. Ayrıca uygulanan bor miktarı az gelmiş olabilir ya da tedavi süresinin az gelmesinden kaynaklanabilir. Bu da borun uzun süreli tedavilerde antioksidan seviyesini arttırabileceğı ve AH’de koruyucu ya da tedavi edici olabileceğini düşöndörmektedir.

Antioksidan etkili olan taurin beyinde bol miktarda bulunmaktadır. Osmoregölätör, neuromodölätör ve kalsiyum iletimini sağlamaktadır [138]. Taurin MSS’de nöron ve glial gücrede değışik konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Beyinde taurin eksiliğinde taurin konsantrasyonu stabil durumda kalmaktadır [81].

Gürer ve ark. (2001) yaptıkları bir çalışmada kurşun maruziyeti sonucu oluşank oksidatif stres üzerinde taurinin etkisini gözlemlemişlerdir. MDA düzeyinde taurin uygulanan grupta kontrol grubuna ve deney grubuna kıyasla anlamı bir şekilde azaldığı görölmüşür. GSH seviyelerinin ise hem deney grubuna hem de kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir [138].

Çalışmamızda deneysel olarak Alzheimer oluşturulan gruplardan sadece taurin uygulanan grupta deneysel Alzheimer grubuna kıyasla beyin doku MDA düzeyinde anlamlı bir şekilde azalma görölmüşür ( $p<0,05$ ). Bu da taurinin antioksidan ve oksidatif hasarı azaltıcı etkisini göstermektedir.

Deneysel olarak oluşturulan Alzheimer gruplarından sadece taurin uygulanan grupta beyin doku GSH düzeyinde deneysel olarak oluşturulan Alzheimer grubuna kıyasla artış gözlenirse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu da bize GSH’ın serbest radikal hasarına karşı savunma yapıp kullanıldığını düşöndörmektedir. Ayrıca taurin uygulama süresinin ya da dozunun arttırılmasını gerektiğini düşöndörmektedir.

Yaptığımız çalışmada deneysel olarak Alzheimer oluşturulan gruplardan hem bor hem taurin uygulanan grupta; beyin doku MDA düzeyleri hem kontrol hem deneysel Alzheimer hem de bor grubuna oranla anlamlı bir şekilde azalmıştır ( $p<0,05$ ). Hem borun hem taurinin birlikte uygulanması; taurinin bordan kaynaklı lipit peroksidasyonunu azaltıcı etkisini arttırmasıyla açıklanabilir.

Deneysel olarak Alzheimer oluşturulan gruplardan hem bor hem taurinin birlikte uygulandığı grupta beyin doku GSH düzeyi deneysel Alzheimer, sadece bor ve sadece taurin gruplarına kıyasla artsa da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak bor ve taurinin birlikte kullanımının GSH düzeyini arttırmada tek başlarına uygulandıkları gruplara göre daha etkili olduğu görülmektedir. Bu durum ikisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir. GSH serbest radikallere karşı kullanılmış olabilir ya da uygulanan süre yeterli gelmemiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda; AH'nin "Tip 3 Diyabet" olarak adlandırılması, bor ve taurinin AH üzerindeki iyileştirici etkisinin doğrulanması veya gözlenmesi için bor ve taurini değişik dozlarda ve sürelerde uygulamak gerektiğini düşündürmektedir. Daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.



## KAYNAKLAR

1. Lee, J., Lee, K. J., and Kim, H. (2017). Gender differences in behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease. *Asian journal of psychiatry*, 26, 124-128.
2. Ravelli, K. G., dos Anjos Rosário, B., Camarini, R., Hernandez, M. S., and Britto, L. R. (2017). Intracerebroventricular streptozotocin as a model of Alzheimer's disease: neurochemical and behavioral characterization in mice. *Neurotoxicity research*, 31(3), 327-333.
3. Zenaro, E., Piacentino, G., and Constantin, G. (2017). The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 107, 41-56.
4. Özkay, Ü. D., Öztürk, Y., ve Can, Ö. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: alzheimer hastalığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(1), 35-42.
5. Yalabık, M. Ş., Şehirli, Ö., Utkan, T., ve Arıcıoğlu, F. (2013). Streptozotosin ile oluşturulan deneysel alzheimer modelinde agmatinin etkilerinin araştırılması. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 3(3), 145-153.
6. Suzanne, M. (2014). Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer' s disease: mini-review. *European Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1954-1960.
7. Hao, K., Di Narzo, A. F., Ho, L., Luo, W., Li, S., Chen, R., and Pasinetti, G. M. (2015). Shared genetic etiology underlying Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Molecular aspects of medicine*, 43, 66-76.
8. Hölscher, C. (2019). Insulin signalling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 88.
9. Kandimalla, R., Thirumala, V., and Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1078-1089.
10. Su, B., Wang, X., Nunomura, A., Moreira, P. I., Lee, H. G., Perry, G., and Zhu, X. (2008). Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 5(6), 525-532.
11. Wei, J., Yang, F., Gong, C., Shi, X., and Wang, G. (2019). Protective effect of daidzein against streptozotocin- induced Alzheimer's disease via improving cognitive dysfunction and oxidative stress in rat model. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 33(6), e22319.
12. Shichiri, M. (2014). The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 54(3), 151-160.
13. Gaschler, M. M., and Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), 419-425.

14. Ozkul, Z. (2015). *Lipit Peroksidasyon Son Ürünü 4-Hidroksinonenal'ın Nöroinflamasyon Üzerine Etkileri: Kersetin ve Monokloropivaloilersetin'in Rolü*, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Kayseri, 36-37.
15. Dietrich- Muszalska, A., and Kontek, B. (2010). Lipid peroxidation in patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 64(5), 469-475.
16. Feng, Y., and Wang, X. (2012). Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 472932-472932.
17. Çapaş, M. (2014). *Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastaların Diyabetle Antioksidan Alımları ile Total Antioksidan Kapasiteleri Arasındaki İlişkinin Saptanması*, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Kayseri, 25.
18. Choi, I. Y., Lee, P., Denney, D. R., Spaeth, K., Nast, O., Ptomey, L., and Sullivan, D. K. (2015). Dairy intake is associated with brain glutathione concentration in older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 101(2), 287-293.
19. Orhan, C., Şahin, N., Tuzcu, Z., Komorowski, J. R., and Şahin, K. (2017). Combined oral supplementation of chromium picolinate, docosahexaenoic acid, and boron enhances neuroprotection in rats fed a high-fat diet. *Turkish journal of medical sciences*, 47(5), 1616-1625.
20. Trumbo, P., Yates, A. A., Schlicker, S., and Poos, M. (2001). Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc, *National Academies Press*101(3), 502-521.
21. Hazman, Ö., Bozkurt, M. F., Fidan, A. F., Uysal, F. E., and Çelik, S. (2018). The effect of boric acid and borax on oxidative stress, inflammation, ER stress and apoptosis in cisplatin toxication and nephrotoxicity developing as a result of toxication. *Inflammation*, 41(3), 1032-1048.
22. Balabanlı, B., and Balaban, T. (2015). Investigation into the effects of boron on liver tissue protein carbonyl, MDA, and glutathione levels in endotoxemia. *Biological trace element research*, 167(2), 259-263.
23. Cakir, S., Eren, M., Senturk, M., and Sarica, Z. S. (2018). The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Biological trace element research*, 184(1), 165-172.
24. Wu, J. Y., and Prentice, H. (2010). Role of taurine in the central nervous system. *Journal of biomedical science*, 17(1), S1.
25. Kumari, N., Prentice, H., and Wu, J. Y. (2013). Taurine and its neuroprotective role. In *Taurine 8* (pp. 19-27). Springer, New York, NY.
26. Wojsiat, J., Zoltowska, K. M., Laskowska-Kaszub, K., and Wojda, U. (2018). Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: therapeutic and diagnostic prospects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6435861-6435861.

27. Lee, W., and Kim, S. H. (2019). Autophagy at synapses in neurodegenerative diseases. *Archives of pharmacal research*, 42(5), 407-415.
28. Gündüztepe, Y., (2018). *Hafif Kognitif Bozukluk ve Erken Evre Alzheimer Hastalarında Yeni Oksidatif Stres Belirteci Olarak Thiol-Disülfid Dengesi, İskemi Albümin Modifikasyonu ve Seruplazmin'in Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Ankara, 9-15.
29. Stelzma, R. A., Schnitzlein, H. N., and Murllagh, F. R. (1995). An English Translation of Alzheimer's 1907 Paper, "über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde", 8, 429-431.
30. Can, H., İrkeç, C., ve Karakaş, S. (2006). Alzheimer tipi demansın farklı evrelerinin nöropsikolojik profili. *Yeni Sempozyum*, 44, 115-135.
31. Şatır, F., (2016). *Alzheimer Hastalarında Tau ve Beta-Amiloid Oluşumuna Yol Açan Gen Polimorfizimlerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , İstanbul, 2-15.
32. Ulep, M. G., Saraon, S. K., and McLea, S. (2018). Alzheimer disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 14(3), 129-135.
33. Castellani, R. J., Rolston, R. K., and Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Disease-a-month*, 56(9), 484.
34. Öztürk, G. B., ve Karan, M. A. (2009). Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*, 22(3), 36-45.
35. Chen, S., Ge, X., Chen, Y., Lv, N., Liu, Z., and Yuan, W. (2013). Advances with RNA interference in Alzheimer's disease research. *Drug design, development and therapy*, 7, 117-125.
36. Velioğlu, H.A. (2018). *Alzheimer Hastalarında Lateral Parietal Korteks TMS uyarımın Bellek İşlevleri ve Beyin Bağlantısallığı Üzerine Etkisi*, Doktora Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , İstanbul, 5-9.
37. Gök, D. (2016). *Deneyisel Alzheimer Modelinde Olaya İlişkin Potansiyeller ve Oksidan Stres Değişikliklerine Rosmarinik Asidin Etkileri ve Mekanizması*, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Antalya, 14-18.
38. Kazkayası, İ. (2016). *Deneyisel Diyabet Modelinde Hipergliseminin Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Proteinler Üzerine Etkisi*, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Ankara, 4-10.
39. Hoyer, S. (2002). The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *Journal of neural transmission*, 109(3), 341-360.
40. Uemura, E., and Greenlee, H. W. (2006). Insulin regulates neuronal glucose uptake by promoting translocation of glucose transporter GLUT3. *Experimental neurology*, 198(1), 48-53.

41. De la Monte, S. M. (2009). Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Reports*, 42(8), 475-481.
42. Akpoyraz, M., ve Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası*, 48, 253-262.
43. Kavas, G. Ö. (1989). Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 9(1), 1-8.
44. Karabulut, H., ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59.
45. Ögüt, S., ve Atay, E. (2012). Yaşlılıkta serbest radikaller ve oksidatif stres. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2), 68-74.
46. Delibaş, N., ve Özçankaya, R. (1995). Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3), 11-17.
47. Atakişi, O. (2005). *Gebelik periyodu boyunca çinko verilen koyunlarda redükte glutatyon (gsh), malondialdehit (mda) ve nitrik oksit (no) düzeylerinin araştırılması*, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars, 16-19.
48. Koyuncu, P. (2015). *Malign ve parapnömonik plevral efüzyonlarda nitrik oksit metabolizması ve oksidan stres göstergesi olarak malondialdehit düzeylerinin değerlendirilmesi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 19-24.
49. Gürgöze, S. Y., Şahin, T., ve Durak, M. (2007). Memelilerde ortalama yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde serbest radikallerin rolü. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 33(1), 43-49.
50. Halliwell, B. and Gutteridge, J. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine* (Fifty ed.). Oxford: Oxford University Press.
51. Altın, E. (2016). *Amoksisilin Klavulanik Asit, Amoksisilin Klavulanik Asit + Vitamin Uygulamasının Ratların Çeşitli Dokularındaki Malondialdehit Ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 26-36.
52. Yiş, U. (2008). *Yeni İdiyopatik Epilepsi Tanısı Alan Ve İdiyopatik Epilepsi Nedeni İle Valproik Asit Tedavisi Kullanan Hastalarda Eritrositlerde Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi*, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, 19-22.
53. Karabulut, H., ve Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
54. Sağlam, E., (2016). *Kronik Periodontitisi Olan Polikistik Over Sendromlu Bireylerde Total Antioksidan Kapasite, Malondialdehit Ve 8- Hidroksi -2'- Deoksiguanozin Düzeyleri*, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 11.

55. Kasapçopur Özel, G. S., ve Birdane, Y. O. (2014). Antioksidanlar, *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 7(2), 41-52.
56. Nural, N. (2005). *Sigaranın Serum Malondialdehit, Eritrosit Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesi İle Yükseltgenmiş ve İndirgenmiş Glutasyon Miktarına Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 3-5.
57. Alanazi, A. M., Mostafa, G. A., and Al-Badr, A. A. (2015). Glutathione. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 40, 43-158.
58. Aktaş, S. (2017). *Farelerde Borik Asidin Testis Dokusunda Oksidatif Stres Ve Spermatozoon Dna Hasarına Olan Etkisinin Saptanması*, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 7-10.
59. Eseceli, H., Aydın, T., ve Gönen, B. Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi, *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 119-122.
60. Gezer, A. H. (2018). *Ratlarda Deneyisel Olarak Oluşturulan Microsporum Canis Enfeksiyonunun Sağaltımında Bor Bileşikleri Ve Ozonlanmış Zeytinyağının Etkileri*, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 17-30.
61. Congaralı, S. (2013). *Borun Endotoksin Aracılı İnflamasyonda Lökosit Fonksiyonlarına ve Oluşan Serbest Radikal Durumuna Etkisinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 29-47.
62. Demirtaş, A. (2010). Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 41(1), 75-80.
63. Hegsted, M., Keenan, M. J., Siver, F., and Wozniak, P. (1991). Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biological trace element research*, 28(3), 243-255.
64. Penland, J.G. (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biological Trace Element Research*, 66(1), 299-317.
65. Soriano-Ursúa, M. A., Farfán-García, E. D., López-Cabrera, Y., Querejeta, E., and Trujillo-Ferrara, J. G. (2014). Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology*, 40, 8-15.
66. Penland, J. G. (1995). Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation, *Magnesium Research*, 8(4), 341-358.
67. Nielsen, F. H., and Penland, J. G. (2006). Boron deprivation alters rat behaviour and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutritional neuroscience*, 9(1-2), 105-112.
68. Tang, J., Zheng, X. T., Xiao, K., Wang, K. L., Wang, J., Wang, Y. X., and Sun, P. P. (2016). Effect of boric acid supplementation on the expression of BDNF in African ostrich chick brain. *Biological Trace Element Research*, 170(1), 208-215.

69. Nielsen, F. H. (2000). The emergence of boron as nutritionally. *Nutrition*, 16(7/8), 512-514.
70. El-Demerdash, F. M., and Nasr, H. M. (2014). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(1), 89-93.
71. El-Demerdash, F. M., (2011). Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. *Food and chemical toxicology*, 49(6), 1346-1352.
72. Coban, F. K., Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., and Hazman, O. (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and chemical Toxicology*, 38(4), 391-399.
73. Hu, Q., Li, S., Qiao, E., Tang, Z., Jin, E., Jin, G., and Gu, Y. (2014). Effects of boron on structure and antioxidative activities of spleen in rats. *Biological trace element research*, 158(1), 73-80.
74. Sogut, I., Paltun, S. O., Tuncdemir, M., Ersoz, M., and Hurdag, C. (2018). The antioxidant and antiapoptotic effect of boric acid on hepatotoxicity in chronic alcohol-fed rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 96(4), 404-411.
75. Cao, J., Jiang, L., Zhang, X., Yao, X., Geng, C., Xue, X., and Zhong, L. (2008). Boric acid inhibits LPS-induced TNF- $\alpha$  formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 22(3), 189-195.
76. Yazıcı, S., Aksit, H., Korkut, O., Sunay, B., and Çelik, T. (2014). Effects of boric acid and 2-aminoethoxydiphenyl borate on necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(1), 61-67.
77. Sogut, I., Oglakci, A., Kartkaya, K., Ol, K. K., Sogut, M. S., Kanbak, G., and Inal, M. E. (2015). Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(3), 1023-1027.
78. Zafar, H., and Ali, S. (2013). Boron inhibits the proliferating cell nuclear antigen index, molybdenum containing proteins and ameliorates oxidative stress in hepatocellular carcinoma. *Archives of biochemistry and biophysics*, 529(2), 66-74.
79. Ince, S., Kucukkurt, I., Cigerci, I. H., Fidan, A. F., and Eryavuz, A. (2010). The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 161-164.
80. Abay, N.F. (2008). *Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Farelerde Selenyum ve Taurinin Pankreas Üzerine Etkisinin Işık ve Elektron Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji AD., Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 8-9.
81. Sunucu Karafakıoğlu, Y. (2010). Antioksidanlar ve Bir Antioksidan Olarak Taurin. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 3(1), 55-61.

82. Yıldırım, Z. (2006). *Sıçan Karaciğerindeki Yaşlanmaya Bağlı Antioksidan Sistem Değişikliklerine Taurinin Etkisi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 21-31.
83. Gedikli, E. (2016). *Doksorubisinle Oluşturulan Hepatotoksisitede Taurinin Koruyucu Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 16-17.
84. Şak, D. (2017). *Tip 2 Diyabetik Hastalarda, Taurin Düzeyinin Diyabetin Komplikasyonları İle İlişkisi*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Fatih Kamu Hastaneleri Birliği İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 16-17.
85. Oja, S. S., and Saransaari, P. (2017). Significance of taurine in the Brain. In *Taurine 10* (pp. 89-94). Springer, Dordrecht.
86. Parcell, S. (2002). Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Alternative Medicine Review*, 7(1), 22-44.
87. Lourenco, R., and Camilo, M. E. (2002). Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutricion Hospitalaria*, 17(6), 262-270.
88. Neal, R., Cooper, K., Kellogg, G., Gurer, H., and Ercal, N. (1999). Effects of some sulfur-containing antioxidants on lead-exposed lenses. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(1-2), 239-243.
89. Atmaca, G. (2003). Sarımsağın ve tiol içeren bazı bileşiklerin antioksidatif etkileri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(1-3), 54-60.
90. Niittynen, L., Nurminen, M. L., Korpela, R., and Vapaatalo, H. (1999). Role of arginine, taurine 4 and homocysteine in cardiovascular diseases. *Annals Of Medicine*, 31(5), 318-326.
91. Schuller-Levis, G., Quinn, M. R., Wright, C., and Park, E. (1994). Taurine protects against oxidant-induced lung injury: possible mechanism (s) of action. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 359, 31-39.
92. Aruoma, O. I., Halliwell, B., Hoey, B. M., and Butler, J. (1988). The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochemical Journal*, 256(1), 251-255.
93. Park, E., Quinn, M. R., Wright, C. E., and Schuller- Levis, G. (1993). Taurine chloramine inhibits the synthesis of nitric oxide and the release of tumor necrosis factor in activated RAW 264.7 cells. *Journal Of Leukocyte Biology*, 54(2), 119-124.
94. Nakamori, K., Koyama, I., Nakamura, T., Yoshida, T., Umeda, M., and Inoue, K. (1990). Effectiveness of taurine in protecting biomembrane against oxidant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38(11), 3116-3119.
95. Nakamura, T., Ogasawara, M., Koyama, I., Nemoto, M., and Yoshida, T. (1993). The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by oxygen radicals. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 16(10), 970-972.

96. Pokhrel, P. K., and Lau-Cam, C. A. (2002). Protection by taurine and structurally related sulfur-containing compounds against erythrocyte membrane damage by hydrogen peroxide. In *Taurine 4* (pp. 411-429). Springer, Boston, MA.
97. Balkan, J., Kanbaglı, Ö., Hatıpoğlu, A., Küçük, M., Çevikbas, U., Aykaç-Toker, G., and Uysal, M. (2002). Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 66(8), 1755-1758.
98. Murakami, S., Kondo, Y., Tomisawa, K., and Nagate, T. (1999). Prevention of atherosclerotic lesion development in mice by taurine. *Drugs Under Experimental And Clinical Research*, 25(5), 227-234.
99. Park, T., Lee, K., and Um, Y. (1998). Dietary taurine supplementation reduces plasma and liver cholesterol and triglyceride concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *Nutrition research*, 18(9), 1559-1571.
100. Chan, C. Y., Sun, H. S., Shah, S. M., Agovic, M. S., Ho, I., Friedman, E., and Banerjee, S. P. (2013). Direct interaction of taurine with the NMDA glutamate receptor subtype via multiple mechanisms. In *Taurine 8*, 45-52.
101. El Idrissi, A., and L'Amoreaux, W. J. (2008). Selective resistance of taurine-fed mice to isoniazide-potentiated seizures: in vivo functional test for the activity of glutamic acid decarboxylase. *Neuroscience*, 156(3), 693-699.
102. Gebara, E., Udry, F., Sultan, S., and Toni, N. (2015). Taurine increases hippocampal neurogenesis in aging mice. *Stem Cell Research*, 14(3), 369-379.
103. Fukuyama, Y., and Ochiai, Y. (1982). Therapeutic trial by taurine for intractable childhood epilepsies. *Brain and Development*, 4(1), 63-69.
104. Junyent, F., Utrera, J., Romero, R., Pallas, M., Camins, A., Duque, D., and Auladell, C. (2009). Prevention of epilepsy by taurine treatments in mice experimental model. *Journal Of Neuroscience Research*, 87(6), 1500-1508.
105. Ananchaipatana-Auitragoon, P., Ananchaipatana-Auitragoon, Y., Siripornpanich, V., and Kotchabhakdi, N. (2015). Protective role of taurine in developing offspring affected by maternal alcohol consumption. *EXCLI journal*, 14, 660-671.
106. Zhang, X., Wang, X., Zhang, J., Pan, X., Jiang, J., and Li, Y. (2017). Effects of taurine on alterations of neurobehavior and neurodevelopment key proteins expression in infant rats by exposure to hexabromocyclododecane. In *Taurine 10* (pp. 119-130). Springer, Dordrecht.
107. Reeta, K. H., Singh, D., and Gupta, Y. K. (2017). Chronic treatment with taurine after intracerebroventricular streptozotocin injection improves cognitive dysfunction in rats by modulating oxidative stress, cholinergic functions and neuroinflammation. *Neurochemistry international*, 108, 146-156.

108. Alder, J. T., Chessell, I. P., and Bowen, D. M. (1995). A neurochemical approach for studying response to acetylcholine in Alzheimer's disease. *Neurochemical research*, 20(7), 769-771.
109. Tomaszewski, A., Kleinrok, A., Zackiewicz, A., Górny, D., and Billewicz-Stankiewicz, J. (1982). Effect of various amino acids on acetylcholine metabolism in brain tissue. In *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*, 37, 61-70.
110. Csernansky, J. G., Bardgett, M. E., Sheline, Y. I., Morris, J. C., and Olney, J. W. (1996). CSF excitatory amino acids and severity of illness in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(6), 1715-1720.
111. Ramezani, M., Darbandi, N., Khodagholi, F., and Hashemi, A. (2016). Myricetin protects hippocampal CA3 pyramidal neurons and improves learning and memory impairments in rats with Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 11(12), 1976-1980.
112. Paxinos, G., and Watson, C. (2004). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. (5th edition). San Diego: Elsevier Academic Press.
113. Dhull, D. K., and Kumar, A. (2018). Tramadol ameliorates behavioural, biochemical, mitochondrial and histological alterations in ICV-STZ-induced sporadic dementia of Alzheimer's type in rats. *Inflammopharmacology*, 26(4), 925-938.
114. Mishra, S. K., Singh, S., Shukla, S., and Shukla, R. (2018). Intracerebroventricular streptozotocin impairs adult neurogenesis and cognitive functions via regulating neuroinflammation and insulin signaling in adult rats. *Neurochemistry international*, 113, 56-68.
115. Yılmaz, Ü. (2015). *Merkezi Olarak Fgf21 Uygulamasının Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı ve Ucp1 Gen İfadesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 22-23.
116. Sharma, M., and Gupta, Y. K. (2001). Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. *Life Sciences*, 68(9), 1021-1029.
117. Balaban, T. (2015). *Borun Endotoksemide Karaciğer Dokusu Protein Karbonil, MDA, Glutasyon Düzeylerine Etkisinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 8-23.
118. Paşaoğlu, Ö.T. (2010). *Endotoksinle Uyarılmış İnsan Umbilikal Ven Hücre Kültürlerinde NO-ADMA-Homosistein Arasındaki İlişki, Arginin ve Taurinin Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 35-41.
119. Camarasa, J., Marimón, J. M., Rodrigo, T., Escubedo, E., and Pubill, D. (2008). Memantine prevents the cognitive impairment induced by 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in rats. *European Journal Of Pharmacology*, 589(1-3), 132-139.
120. Prakash, A., Medhi, B., and Chopra, K. (2013). Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) improves memory and neurobehavior in an amyloid- $\beta$  induced

- experimental model of Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 110, 46-57.
121. Buege, J.A., Aust, S.D. (1978). Microsomal Lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology*, 52, 302-310.
  122. Aykac, G., Uysal, M., Yalcin, A.S., Kocak-Toker, N., Sivas, A., and Oz, H. (1985). The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats, *Toxicology*, 36(1), 71-76.
  123. Christen, Y. (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 71(2), 621-629.
  124. Smith, M. A., Rottkamp, C. A., Nunomura, A., Raina, A. K., and Perry, G. (2000). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1502(1), 139-144.
  125. Nunomura, A., Castellani, R. J., Zhu, X., Moreira, P. I., Perry, G., and Smith, M. A. (2006). Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *Journal of neuropathology & experimental neurology*, 65(7), 631-641.
  126. Markesbery, W. R. (1997). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 23(1), 134-147.
  127. Dei, R., Takeda, A., Niwa, H., Li, M., Nakagomi, Y., Watanabe, M., and Miyata, T. (2002). Lipid peroxidation and advanced glycation end products in the brain in normal aging and in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 104(2), 113-122.
  128. Greilberger, J., Koidl, C., Greilberger, M., Lamprecht, M., Schroecksnadel, K., Leblhuber, F., and Oettl, K. (2008). Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radical Research*, 42(7), 633-638.
  129. Padurariu, M., Ciobica, A., Hritcu, L., Stoica, B., Bild, W., and Stefanescu, C. (2010). Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 469(1), 6-10.
  130. Sharma, M., and Gupta, Y. K. (2002). Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life sciences*, 71(21), 2489-2498.
  131. Saxena, G., Singh, S. P., Agrawal, R., and Nath, C. (2008). Effect of donepezil and tacrine on oxidative stress in intracerebral streptozotocin-induced model of dementia in mice. *European Journal Of Pharmacology*, 581(3), 283-289.
  132. Saxena, G., Bharti, S., Kamat, P. K., Sharma, S., and Nath, C. (2010). Melatonin alleviates memory deficits and neuronal degeneration induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94(3), 397-403.
  133. Javed, H., Khan, M. M., Ahmad, A., Vaibhav, K., Ahmad, M. E., Khan, A., and Safhi, M. M. (2012). Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative

stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. *Neuroscience*, 210, 340-352.

134. Penland, J. G. (1994). Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environmental Health Perspectives*, 102(7), 65-72.
135. Coban, F. K., Liman, R., Cigerci, İ. H., Hazman, Ö., Sinan, I., and Bozkurt, M. F. (2015). The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Fresenius Environmental Bulletin*, 24, 4059-4066.
136. Pawa, S., and Ali, S. (2006). Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress, *Chemico-Biological Interactions*, 160(2), 89-98.
137. Acaroz, U., Ince, S., Arslan-Acaroz, D., Gurler, Z., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., and Zhu, K. (2018). The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 745-752.
138. Gürer, H., Özgünes, H., Saygin, E., and Ercal, N. (2001). Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress. *Archives Of Environmental Contamination And Toxicology*, 41(4), 397-402



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KORKMAZ, Dilara  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 21.05.1990, İSTANBUL  
 Medeni hali : Evli  
 e-mail : dlrylcn.d@gmail.com



### Eğitim

|               |                                             |              |
|---------------|---------------------------------------------|--------------|
| Yüksek lisans | Gazi Üniversitesi / Biyoloji Ana Bilim Dalı | Devam ediyor |
| Lisans        | Ege Üniversitesi / Biyoloji Bölümü          | 2015         |
| Lise          | Orhan Cemal Fersoy Lisesi (YDA)             | 2008         |

### İş Deneyimi

| Yıl        | Yer                   | Görev                         |
|------------|-----------------------|-------------------------------|
| 2019-Halen | Mene Sağlık Araştırma | Klinik Araştırma Koordinatörü |
| 2017-2019  | Gazi Üniversitesi     | Öğrenci Asistanı              |

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yayınlar

1. Korkmaz, D. (2019, 28-29 Haziran), *Intraserebroventriküler streptozotosin enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel Alzheimer modelinde bor ve taurinin beyin dokusu malondialdehit ve glutatyon düzeylerine etkisi*. 2nd International Eurasian Conference On Biological And Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019), Ankara

### Hobiler

Kitap okuma, film izleme, yürüyüş yapma



*GAZİ GELECEKTİR..*