



**DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE BOR VE TAURİN
UYGULAMASININ PROTEİN KARBONİL VE İLERİ OKSİDASYON
PROTEİN ÜRÜNLERİ DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Çiğdem YILDIRIM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2019

Çiğdem YILDIRIM tarafından hazırlanan “DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE BOR VE TAURİN UYGULAMASININ PROTEİN KARBONİL VE İLERİ DÜZEY OKSİDE PROTEİN DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” 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

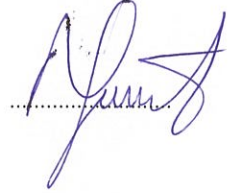
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Başkan: Prof. Dr. Nursel GÜL

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi

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



Üye: Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Tez Savunma Tarihi: 17/07/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu çalışmanın 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.



.....
Çiğdem YILDIRIM
17/07/2019

DENEYSEL ALZHEİMER MODELİNDE BOR VE TAURİN UYGULAMASININ
PROTEİN KARBONİL VE İLERİ OKSİDASYON PROTEİN ÜRÜNLERİ
DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
(Yüksek Lisans Tezi)

Çiğdem YILDIRIM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

İnsan bedeninin en karmaşık organı olan beyinde meydana gelen Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en yaygın türüdür ve tüm demans hastaların %60-70' inde görülen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer Hastalığı son yıllarda yapılan çalışmalarda nöro-endokrin bir bozukluk olabileceği düşünülerek “Tip-3 Diyabet” olarak da tanımlanmaya başlanmıştır. Canlı organizmalar üzerinde birçok etkisi olduğu düşünülen borun oksidatif stresi azaltma üzerine de etkileri vardır. Tiyo içerden aminoasitlerden biri olan ve merkezi sinir sisteminde hem nöronlarda hem de glial hücrelerde farklı yoğunluklarda bulunan taurin, vücutta oksidan-antioksidan dengeyi ve hücre bütünlüğünü koruması, vücut direncini arttırması gibi özellikleri ile bir antioksidan olarak koruyucu ve destekleyici terapilerde önemli yer tutmaktadır. Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda deneysel Alzheimer modelinde tek başına bor, tek başına taurin ve bor ile taurinin birlikte uygulanmasının beyin dokusunda protein karbonilleri (PC) ve serumda ileri düzey okside protein (AOPP) düzeylerine olan etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu amaçla 30 adet wistar albino erkek ratla yapılan çalışmamızda 5 grup oluşturuldu; kontrol grubu (n=6), streptozotosin (STZ) ile Alzheimer oluşturulmuş grup (n=6), STZ ile Alzheimer oluşturulduktan sonra 21 gün boyunca Bor verilen grup (n=6), STZ ile Alzheimer oluşturulduktan sonra 21 gün boyunca Taurin verilen grup (n=6), STZ ile Alzheimer oluşturulduktan sonra 21 gün boyunca Bor ve Taurin verilen grup (n=6). Ratlara stereotaksik yolla tek doz STZ uygulanıp 14 gün beklendi. Bu süre sonunda Morris Water Maze (MWM) ile ratlarda Alzheimer modeli oluşumu izlendi. Alzheimer oluşumunu takiben 21 gün boyunca ratlara gavajla bor ve intraperitoneal olarak taurin uygulandı. Bu süre sonunda ratlar dekapite edilip, beyin dokuları ve kanları alındı. Alınan beyin dokuları homojenize edilip spektrofotometrik olarak PC düzeyleri izlendi. Serumlarda ticari kit kullanılarak AOPP düzeyleri incelendi. Deneysel olarak Alzheimer oluşturulan ratlara tek başına bor, tek başına taurin ve bor ile taurinin birlikte uygulanmasının AOPP ve protein karbonilleri düzeyleri üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi.

Bilim Kodu :20317
Anahtar Kelimeler : Alzheimer Hastalığı, bor, taurin, protein karbonilleri, AOPP
Sayfa Adedi : 65
Danışman : Prof. Dr. Şule Coşkun CEVHER

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF BORON AND TAURINE APPLICATION ON
THE LEVELS OF PROTEIN CARBONYL AND ADVANCED OXIDATION PROTEIN
PRODUCTS IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER MODEL

(M. Sc. Thesis)

Çiğdem YILDIRIM

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD), is the most common form of dementia, occurs in the most complex organ of the human body and this disease seen in 60-70% of all dementia patients is a chronic neurodegenerative disease. In recent studies, Alzheimer Disease can be considered as a neuroendocrine disorder ;therefore, it is also described as a "Type-3 Diabetes".Boron, which has many effects on living organisms, is also effective on the reduction of oxidative stress. Taurine, one of the thiol-containing amino acids and found different concentrations in both the neurons and glial cells in the central nervous system, plays an important role in the protective and adjuvant therapies as an antioxidant since it has good properties such as maintaining the oxidant-antioxidant balance of body as well cell integrity and increasing body resistance. Based on this information, it is aimed that the effects of the application of just boron and taurine, as well the combination of them to the Alzheimer model on protein carbonyls (PC) in the brain tissue and advanced oxidized protein (AOPP) levels in serum are determined in our project. For this purpose, 5 groups were formed in our study consists of 30 wistar albino male rats which are control group (n = 6), Alzheimer-induced group with streptozotocin (STZ)(n = 6), the group that boron was applied for 21 days after formation of Alzheimer's disease with STZ (n = 6), the group that taurine was applied for 21 days after formation of Alzheimer's disease with STZ. (n = 6), and the last group that were applied both boron and taurine for 21 days after formation of Alzheimer's disease with STZ (n=6). A single dose of STZ was applied stereotaxically to the rats. After waiting 14 days, the formation of Alzheimer model in rats was observed with Morris Water Maze (MWM) test. For the following the formation of Alzheimer's Disease, taurine and boron were applied to rats by gavage during 21 days. At the end of this period, rats were decapitated and their brain tissues and blood were taken. These brain tissues were homogenized and then PC levels of them were observed spectrophotometrically. AOPP levels in serum were investigated by using commercial kit. Our finding suggest, that just boron, just taurine and co-administration of boron and taurine reduced the levels of AOPP and protein carbonyls levels in experimental Alzheimer model.

Science Code : 20317

Key Words : Alzheimer's disease, boron, taurine, protein carbonyls, AOPP

Page Number : 65

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 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 ve her zaman yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. K. Barbaros BALABANLI'ya; proje ve laboratuvar çalışmalarında bilgi ve deneyimleri ile bana her daim yol gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. Şevin GÜNEY, Doç. Dr. A. Seda YAR SAĞLAM'a; laboratuvar ve tez çalışmalarında bana her aşamada yardım eden dostlarım, Emira AHMED, Dilara KORKMAZ, Zeynep P. KAYMAK, Felis CAN, Bilgisayar Mühendisi Burak TURAN'a ve GÜDAM'daki çalışmalarda bana en çok destek veren Selçuk KUŞ'a en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yine bana maddi ve manevi destekleri ile her daim yanımda olan anneme, babama, ağabeyime, kuzenim Erdal ERKULOĞLU'na ve bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, bu projeyi ona ithaf ettiğim çok kıymetli Anneannem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin	3
2.1.1. Serebrum	3
2.1.2. Diencephalon (ara beyin).....	4
2.1.3. Beyin sapı (truncus cerebri).....	5
2.1.4. Serebellum (beyincik).....	7
2.2. Alzheimer Hastalığı	8
2.3. Serbest Radikaller	14
2.3.1. Serbest radikallerin proteinlere olan etkisi	16
2.3.2 Protein oksidasyon türleri	19
2.3.3 Karbonil gruplarının oluşumu.....	19
2.3.4. İleri oksidasyon protein ürünleri.....	20
2.4. Taurin.....	22
2.4.1. Taurin'in sentezi	22
2.4.2. Taurin'in önemi	23

	Sayfa
2.5. Bor.....	26
2.5.1. Borun biyokimyası.....	28
2.5.2. Borun canlı sistemler üzerindeki etkileri	31
3. MATERYAL-METOT	35
3.1. Deney Hayvanları	35
3.1.1. Stereotaksik cerrahi ile intraserebroventriküler streptozotosin uygulamasıyla Alzheimer modelinin oluşturulması	35
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	37
3.3. Yöntem.....	39
3.3.1. Morris su labirent testi (MWM).....	39
3.3.2. Serumda AOPP düzeylerinin belirlenmesi	41
3.3.3. Dokuda protein karbonil düzeylerinin belirlenmesi	41
4. BULGULAR	43
4.1. Serum AOPP Düzeyleri	43
4.2. Beyin Dokusu Protein Karbonil Düzeyleri	44
4.3. Morris Su Labirent Testi (MWM) Sonuçları	46
4.4. İstatistiksel Analiz.....	50
5. SONUÇ	51
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	65

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Reaktif oksijen türleri	14
Çizelge 2.2. Borun fiziksel, kimyasal özellikleri ve anatomik yapısı.....	30
Çizelge 2.3. Hayvanların üreme ve gelişmesinde borun etki düzeyi.....	32
Çizelge 2.4. İnsanlarda organ veya sıvıların normal bor konsantrasyonu	33
Çizelge 3.1. yBOS'un içerdği kimyasallar ve miktarları.....	37
Çizelge 4.1. Deneysel Alzheimer modelinde Serum AOPP düzeyleri	43
Çizelge 4.2. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri....	46
Çizelge 4.3. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi hızları.....	48

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Serum AOPP düzeyleri (ng/mL) grafiği	44
Şekil 4.2. Beyin dokusu protein karbonil düzeyleri (nmol/mg) grafiği	45
Şekil 4.3. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri (s) grafiği	47
Şekil 4.4. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi hız (cm/s) grafiği	49

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Serebrumun loblar	4
Resim 2.2. Alois ALZHEİMER ve hastası Auguste DETER.....	8
Resim 2.3. Nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar.....	9
Resim 2.4. Taurin'in yapısı.....	22
Resim 2.5. Taurin'in sentez yolları.....	23
Resim 2.6. Taurinin bazı önemli işlevleri.....	26
Resim 2.7. Borun kristal yapısı.....	30
Resim 3.1. Ratın stereotaksi aletine yerleştirilmesi	36
Resim 3.2. Ratın kafatası üzerinde bregma noktası	36
Resim 3.3. i.c.v. uygulamanın koordinatları	36
Resim 3.4. Morris havuzu.....	40
Resim 3.5. Rat ve platformu bulması.....	40
Resim 3.6. Ratın platformu bulana kadar havuz içerisinde izlediği yol	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

A

Alfa

B

Beta

Açıklamalar

Kısaltmalar

Açıklamalar

AH

Alzheimer Hastalığı

AOPP

İleri oksidasyon protein ürünleri

Apo E

Apolipoprotein E

APP

Amiloid prekürsör Proteini

A β

Amiloid beta

IGF

İnsülin benzeri büyüme faktörleri

i.c.v.

İntraserebroventriküler

i.p.

İntra peritonel

MAP

Mikrotübül asasiye protein

MDA

Malondialdehit

MPO

Miyeloperoksidaz

m-RNA

Haberci ribonükleik asit

MWM

Morris su labiranti

NADPH

Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NFT

Nörofibriler yumaklar

PC

Protein karbonilleri

PMN

Polimorfonükleer nötrofiller

PSEN- 1

Presenilin-1

PSEN-2

Presenilin-2

ROT

Reaktif oksijen türleri

STZ

Streptozotosin

yBOS

Yapay beyin omurilik sıvısı

1. GİRİŞ

Evrenin en karmaşık maddesel nesnesi ve insan bedeninin de en karmaşık organı beyindir [1, 2]. Beyinde meydana gelen demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), yaşla ilişkili, komplike, progresif, irreversibl ve kognitif zedelenme ile karakterize bir hastalıktır [3, 4].

İlerleyici kognitif yıkım, ilk olarak medikal temporal lobda görülen, patolojik tutulum sonucu oluşan bellek yıkımı ile başlamaktadır. Bu yıkıma neokortikal tutulumla birlikte diğer bilişsel işlevlerdeki bozukluklar eklenmektedir [5].

AH'nin ana patolojisi amiloid beta ($A\beta$) plaklar ve nörofibriler yumaklardır (NFT) [6]. Alzheimer hastalığının makroskobik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. AH'nin histopatolojisindeki klasik bulgular ise; hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar, ekstrasellüler amiloid birikimi ile oluşan nöritik (senil) plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert' in bazal nükleusu, hipokampus, asosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybıdır [7]. Mitokondriyal fonksiyonun bozulması ve oksidatif hasarın artması Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rol oynar [3]. Yanlış kesilmiş proteinlerin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan patoloji, oksidatif ve inflamatuvar hasar, sinaptik fonksiyon bozukluğu ve enerji yoksunluğuna neden olmaktadır [7].

AH patogenezinin mekanizmaları arasında kötü bir antioksidan durumuyla beraber mitokondriyal disfonksiyon ve artmış apoptoz da yer alır. AH'de oksidatif stres aracılı nörodejenerasyonda süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve nitrik oksidin rolü dikkat çekmektedir. AH'de $A\beta$ (1-42), nörodejenerasyonda oksidatif stresi indükleyerek, zararlı etkiler yaratan anahtar bir faktör olarak kabul edilmektedir. Amiloid plak ile 4-hidroksinonenal ve malondialdehit gibi lipid peroksidasyon belirteçleri arasında pozitif bir ilişki görülmüştür. Alzheimer hastalarının periferik dokularında yüksek lipid peroksidasyon, yetersiz enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar tespit edilmiştir. Alzheimer hastalarının beyinde, özellikle temporal lob bölgelerinde de artmış lipid peroksidasyon marker seviyeleri tespit edilmiştir. Nöronların ve glial hücrelerin lipid kompozisyonunun yüksek olması ve postmitotik yapıları onları lipid peroksidasyonuna karşı daha zayıf hale getirir [8].

Yarı esansiyel bir amino asit olan taurin (2-aminoetan sülfonik asit), sülfür içermektedir [9, 10, 11, 12]. Taurin endojen olarak, esansiyel bir amino asit olan metiyoninden ve onunla bağlantılı non-esansiyel bir amino asit olan sisteinden sentezlenmektedir [12, 13]. Taurinin, merkezi sinir sisteminde hücre volümü regülasyon ve inhibitörük nöromodülasyon veya nörotransmisyonu olarak 2 ana görevi vardır [10, 12].

Taurin, intraselüler Ca^{+2} akış regülatörü, ozmoregülatör ve antioksidan olmasıyla birçok sitoprotektif özellik göstermektedir [14]. Taurinin, oksidatif strese bağı toksisiteyi engellediğine dair kanıtlar olmasına rağmen etki şekilleri belirsizdir [15, 16].

Borun oksidatif stres üzerine etkileri bulunur. Hücrelerde bulunan antioksidanlar reaktif oksijen radikallerini detoksifiye etmede önemlidir. GSH bu antioksidanlardan biridir, oksidatif strese bağı olarak hızlıca oksitlenir ve miktarında azalma meydana gelir. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), bu oksitlenen glutatyonun tekrar indirgenmesi için gerekli maddedir. Bor NADPH'nin seviyelerinin düzenlenmesinde etkin bir rol oynamaktadır. Hücrelerde indirgenmiş glutatyonun miktarını NADPH arttırıp oksidatif stresi ve buna bağı oluşan oksidatif hasarı azaltır [17, 18]. Borun önemli diğerk etkileri olarak; beyinde atikliği ve bilmeye ait performansın güçlenmesini sağladığı, bağışıklık sistemini güçlendirdiğı, hormon seviyesinin ayarlanmasını sağladığı, osteoartritin gelişmesini önlemesi, kanser tedavisinde (BNCT yöntemi), romatizma ve vajinal enfeksiyonlarındaki etkilerini sayabiliriz [19].

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda deney hayvanlarına stereotaksik cerrahi ile intraserebroventriküler (i.c.v) olarak yapay beyin omurilik sıvısı içerisinde çözölen streptozotosin (STZ) verilerek hayvanlarda deneysel Alzheimer modeli oluşturulmuş olup, hayvanlara tedavi amaçlı bor ve taurin uygulanmıştır. Bor ve taurinin oksidatif stres üzerine olan etkilerinin; serumda ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) ve beyin dokusunda protein karbonilleri (PC) düzeyleri tespiti aracılığıyla incelenmesi amaçlanmıştır.

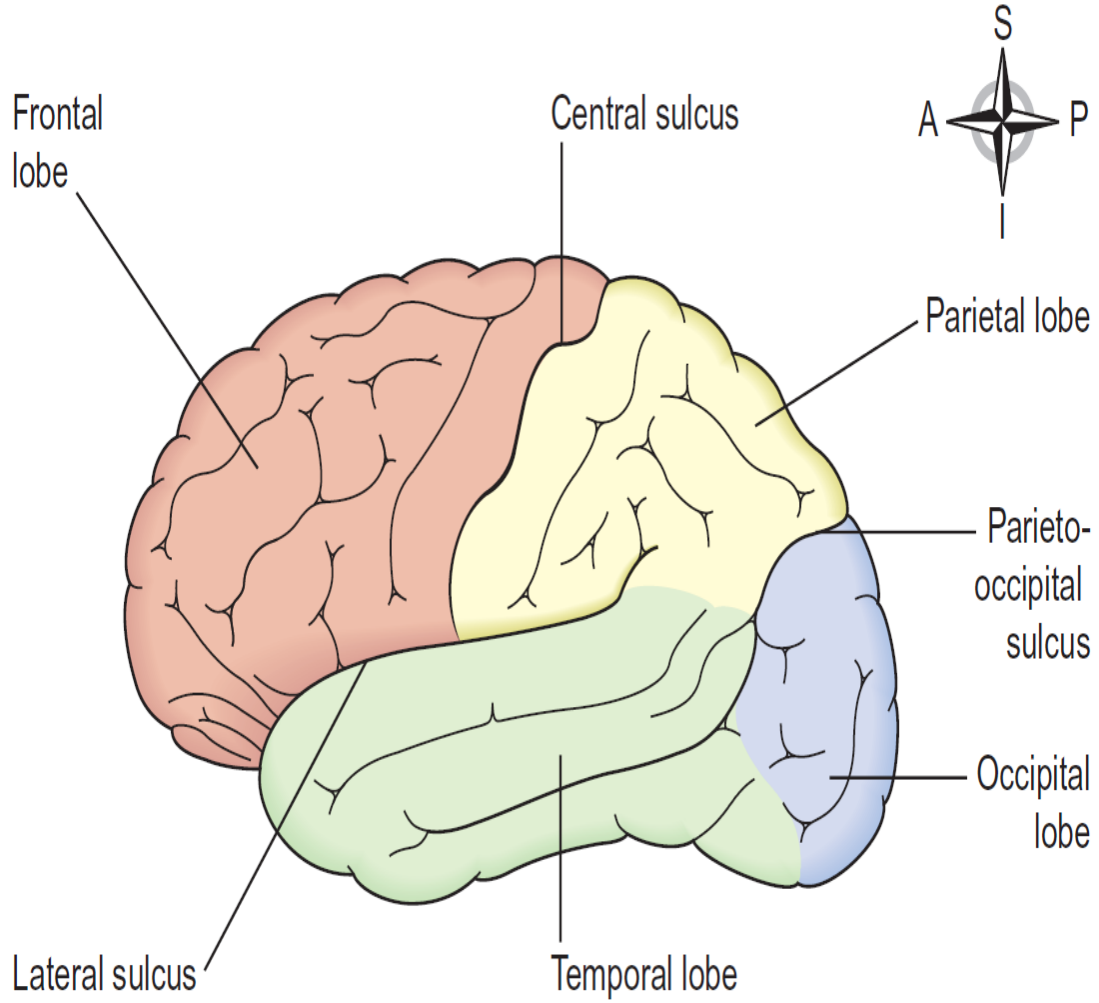
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin

Evrenin ve bedenimizin, en karmaşık maddesel nesnesi ve organı beyindir [1, 2]. Beyin kafatası içerisinde yer alan, erkeklerde 1200 – 1350 g, kadınlarda 1000 – 1250 g kadar olan, %75-80'i su, %10'dan fazlası yağ ve %8'i protein olan önemli bir organdır [20, 21]. Beynin bilgi işlemek, sinyal göndermek, modüller ve bağlantılar, bireysellik, plastisite gibi ana özellikleri bulunur [2]. Beyin dört ana kısımdan oluşur. Bu kısımlar, serebrum, diencephalon (talamus, hipotalamus, epitalamus), beyin sapı (mesencephalon, pons, medulla oblongata) ve serebellum [21, 22].

2.1.1. Serebrum

Beynin en büyük ve en kompleks kısmı serebrum (telencephalon), Longitudinal fissur (fissura longitudinalis cerebri) ile her birinin içinde bir lateral ventrikülün yer aldığı sol ve sağ hemisferler (sol ve sağ hemisferium cerebri) olarak ikiye ayrılır [21-23]. Bu iki yarımküre (hemisfer) birçok beyin merkezinin üzerini ve çevresini örter [24]. Beynin derinlerinde yer alan, sinir liflerinden (beyaz cevher) oluşan corpus callosum ile hemisferler birbirinden ayrılır [22, 25]. Kadınlarda, erkeklere oranla corpus callosum daha büyüktür [21]. Sinir hücre gövdelerinden veya substantia grisea'dan (gri cevher) oluşan, yaklaşık 14 milyar nöron içeren serebrumun yüzeysel (periferik) kısmı cortex cerebriyi (serebral korteks) oluşturur [22, 26]. Her bir serebral hemisfer, üzerinde bulundukları kafatası kemikleri ile adlandırılan, dört loba ayrılır. Bunlar frontal (lobus frontalis), temporal (lobus temporalis), pariyetal (lobus parietalis) ve oksipital (lobus occipitalis) loblarıdır [23, 25, 27] (resim 2.1). Bu loblardan ayrı olarak, beynin iç kısmında bulunan ve fonksiyonel bir birim olan, limbik lob bulunur [27]. Frontal lobun başlıca fonksiyonu; iskelet kaslarının istemli kontrolü, konuşma, kişilik, yüksek entelektüel fonksiyonlardır. Pariyetal lobun başlıca fonksiyonları; temas, basınç, titreme, ağrı, sıcaklık ve tat duyuları gibi somatik duysal uyarıların alınmasıdır. Temporal lobun fonksiyonları; işitme ve koku duyularının alınmasıdır. Oksipital lobun fonksiyonu; görme duyusunun algılanmasıdır. Limbik lobun ise duygu, hafıza, öğrenme ve motivasyon gibi fonksiyonları vardır. Genel olarak bakacak olursak, tüm lobların motor aktivitelerinin başlaması ve yürütülmesi ile duysal verilerin yürütülmesi ve integrasyonu gibi fonksiyonları vardır [21, 26].



Resim 2.1. Serebrumun lobları [22]

2.1.2. Diencephalon (ara beyin)

Serebrum ve mesencephalonu birbirine bağlayan bu yapı, beynin iç kısmıdır. Üçüncü ventrikülün etrafına yerleşmiştir. Talamus, epitalamus ve hipotalamus gibi önemli yapılar burada bulunur [21, 22, 25]. Epifiz bezi ve chiasma opticus (optik kiazma) bu alana yerleşmiştir [22]. İçteki bölüm anlamına da gelen talamus, diencephalonun yaklaşık %80'ini kapsar ve her bir parçası yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve 1,5 cm genişliğindedir [2, 21]. Yumurta biçimindeki iki adet gri ve beyaz cevher parçasından oluşan corpus callosumun hemen aşağısında, her biri 3. Ventrikülün yanlarında olmak üzere, beyin hemisferleri içerisinde yerleşmiş durumdadır [2, 22]. Deri ve iç organlar içerisindeki reseptörler, omurilik, beyin sapı, serebellum, basal ganglia ve diğer kaynaklardan serebral kortekse uzanan koklama duyusu hariç, dokunma, ağrı ve ısı gibi tüm duyu impulslarının basit şekilde de olsa tanımlandığı yerdir [21, 22]. Talamus daha çok perifer ve serebral

korteks arasında bir geçiş istasyonu gibidir ve beyin büyük bir kısmından gelen impulsları serebral kortekse gönderip, yeniden dağıtır [22, 25, 27]. Ama en önemli rolü duyuların işlenmesidir [27]. Her biri farklı göreve sahip çekirdekler talamusta yer alır. Sıcak, soğuk, ağrı, titreme, dokunma, basınç, işitme, görme, tatma gibi duyularla bu çekirdekler ilgilenir. Talamusun rolleri arasında iskelet kaslarının motor aktivitesinin ayarlanması ve kavrama da yer alır [21]. Küçük parmağın uç kısmı kadar, yaklaşık 7 gr ağırlığında, olan hipotalamus çok sayıda nükleus barındıran önemli bir yapıdır [2, 22]. Talamusun önünde ve altında, hipofiz bezinin önünde yer alır [22]. Diensefalonun zemininde kümelenmiş, üçüncü ventrikülün taban ve yan duvarlarının alt bölümünde yer alır ve çok çeşitli görevler üstlenmiş çok sayıda çekirdek burada bulunur [2, 22]. Sinir lifleri vasıtasıyla hipofiz bezinin, pasteriatası ve karmaşık bir kan damarı sistemi vasıtasıyla anterior lobu ile hipotalamusun bağlantısı vardır. Hipotalamus, bu bağlantı sayesinde, hipofiz bezinin her iki lobunun hormon salınımını kontrol eder [22]. Hipotalamusun duysal hücreleri kan dolaşımına giren hormonları üretir. Nörosekretuar hücreleri ise, sinir aksonları boyunca hipofiz bezine giden, hormon benzeri maddeler yapar [2]. Bu rolü sayesinde, vücudun endokrin fonksiyonları ile birçok duysal davranışı kontrol eder. Vücut ısısının düzenlenmesi, susama, su atılımı yani idrar miktarının ayarlanması, elektrolit dengesinin düzenlenmesi, seksüel dürtüler ve orgazmın ortaya çıkması, uterusun kasılarak doğumun kolaylaştırılması, sütün fişkırılması, yeme içmenin ayarlanması, kan basıncının ve kalp hızının ayarlanması, yeni vazokonstriktör sistemin kontrolü, limbik sistemde duyu ve davranışların ayarlanması, diurnal (günlük) ritmin ayarlanması ve bilincin ayarlanmasında hipotalamus çok büyük öneme sahiptir [21, 22, 28]. Diensefalonun arka ve üst kısmında yer alan diğer bir yapısı olan epitalamus üçüncü ventrikülün yanında konumlanmıştır. Pineal cisim burada bulunur ve melatonin hormonu salgılar.

2.1.3. Beyin sapı (truncus cerebri)

Beyin sapı, omirilik ve diensefalon arasında yer alan, omirilik ile serebrum arasındaki bağlantıyı sağlayan yapıdır. Serebrumdan çıkan birinci ve ikinci çiftler hariç, tüm kranial sinirler beyin sapından dışarı çıkarlar. Hayatın devamlılığı açısından çok önemli role sahiptir. Mesencephalon, pons ve medulla oblongata olmak üzere 3 beyin bölgesini içerir [21].

Mesencephalon, aqueductus cerebri çevresinde, pons ve diencephalon arasına yerleşmiş olan, beyin sapının en kısa bölümüdür [21, 22]. Yaklaşık 2,5 cm kadardır. Beynin alt bölümleri ile omuriliği, nukleuslar ve serebrum ile bağlayan sinir liflerini içerir. Nukleuslar, çıkan ve inen sinir lifleri için bir ara istasyon işlevi yaparlar [22]. Serebral sıvı yolu, orta beyin de denilen mesencephalon boyunca uzanmaktadır. Mesencephalon, substantia nigra denilen, koyu ve geniş pigmentli çekirdekleri bulundurur. İşitme, görme bilgisi ve bunların başlattığı reflekslerle ilgilenir. Bu bölge dopamin nörotransmitterlerini salgılar ve harabiyeti sonucunda Parkinson hastalığı oluşur [21].

Medulla oblongata ile orta beyini birleştirdiği için pons denen beyin bölgesi, serebellumun önünde, mesencephalonun altında ve medulla oblongatanın üzerinde yerleşmiştir [21, 22]. Temel olarak, beyinciğin iki hemisferi arasında köprü oluşturan sinir liflerinden (beyaz cevher) ve beynin üst seviyeleriyle omurilik arasındaki liflerden oluşmaktadır [21]. Ön yüzü kabarık olan ponstan beşinci kranial sinir çıkar. Ponsta, kranial sinirlerle ilgili olan, ara istasyon olarak görev yapan nukleuslar vardır [22]. Ön yüzü ventral, arka yüzü dorsal pons olarak incelenir. Dorsal pons retiküler formasyonu oluşturmaktadır. Nefes alınmasını ayarlayan pnömotaksik ve apnötik (solunum) merkezleri retiküler formasyonda bulunur [21, 22]. Bu solunum merkezleriyle medulla oblongatadaki solunum merkezleri birlikte çalışırlar [21, 22]. Serebrum ile ponsun anatomik yapısı, serebrumda bulunan gri cevherin (hücre gövdeleri) derinde yer alması ve sinir liflerinin yüzeysel olarak uzanması nedeniyle, birbirlerinden farklıdır [22].

Beyin sapının, medulla spinalis (omurilik) ile bileşen en alt kısmına, medulla oblongata (omurilik soğanı) denmektedir [21]. Omurilik soğanına basitçe bulbusta denmektedir. Üst taraftan pons ile başlayarak altta omurilik ile devam etmektedir [22]. Longitudinal sinir telleriyle ponsa bağlantı yapmaktadır. Ventral yüzeyinde piramit diye adlandırılan şişlikler bulunur [21]. Kranial kavitede, foramen magnumdan itibaren yaklaşık 3 cm kadar kafatası içerisinde [21, 22]. Santral fissürler ile posterior ve anterior yüzeyleri ayrılır. Merkezinde gri cevher bulunan medulla oblongatanın dış tarafında ise beyin ve omurilik arasında uzanan beyaz cevher bulunur. Otonomik refleks aktiviteleriyle ilgili olan hücre gövde gruplarından oluşan hayati merkezler, medulla oblongatanın derin yapıları içerisinde bulunur [22]. Kardiyovasküler ve solunum olaylarının merkezi medulla oblongatadır. Omurilik soğanının hasar görmesi sonucunda kişi süratle ölebilir. Ayrıca kusma, hıçkırma, öksürme, hıçkırma ve yutma merkezi de burada yer alır [21, 22].

2.1.4. Serebellum (beyincik)

Beynin en alt kısmıdır [2]. Beyin sapının arkasında, serebrumun oksipital lobunun hemen altında yer alan ve fossa cranii posterioru işgal ederek yerleşmiştir [21, 22]. İkinci büyük beyin bölümüdür ve beyin ağırlığının yaklaşık %10'una sahiptir [21]. Ovoid şekillidir ve vermis adı verilen, dar median bir şeritle iki flokkülönodüler loblar, bunların dışındaki her biri birçok lobüle bölünen daha geniş lateral loblardan oluşur [2, 22]. İki lateral lob, serebrumun iki hemisferinin kalıntısıdır [2]. Beyinciğin yüzeyini gri cevher oluştururken, daha derin kısımlarında beyaz cevher bulunur [22]. Kas hareketlerinin zamanlanması, ayarlanması, vücut duruşu ve dengesinin ayarlanması en önemli ve temel fonksiyonlarıdır [2, 21]. Bu görevi yerine getirirken serebellumun en büyük yardımcısı gözlerdir. Dismetri (mesafeyi ayarlayamama) ve ataksi (hareketlerde koordinasyonsuzluk), disdiadokokinezi (güçsüz karmaşık hareketler), disartri (konuşmanın bozulması), intensiyonel yani istemli hareket veya aksiyon tremoru, serebellar nistagmus (göz titremesi) serebellum harabbiyeti sonucunda ortaya çıkabilecek bozukluklardır [21].

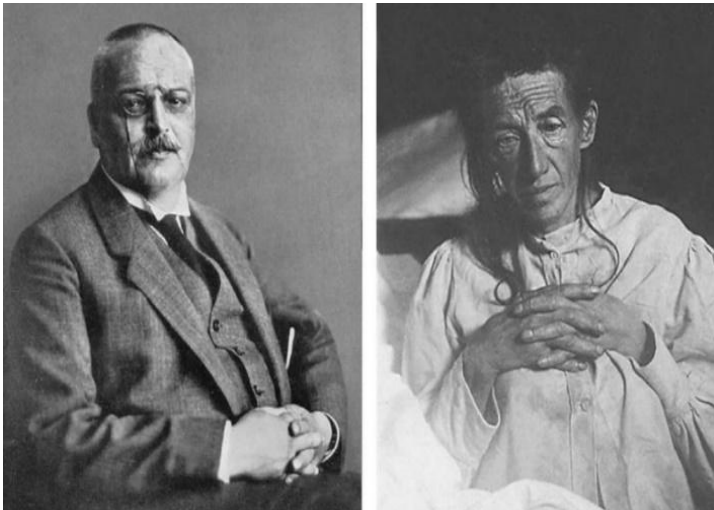
Ayrıca telesefalonun yapısında, bazal ganglionlar, amigdala ve hipokampus denen oldukça özel yapılar bulunmaktadır. Temporal lobda bulunan hipokampus, amigdaladan itibaren gittikçe incelen korpus kallosumun arkasındaki bir kemerde bulunan, bilateral bir boynuz veya “S” şeklinden dolayı denizatına benzetilen bir yapıdır [2, 27]. Temel görevi mekânsal farkındalık ve bellek (anıların oluşumu ve geri çağırma)'dır [2]. Özellikle kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya transferini sağlar. Hipokampusün hasara uğraması durumunda önceki hatıralar etkilenmez ama kişi yeni hatıralar oluşturamaz (anterograd amnezi, yeni bilgi ve olayların hafızaya aktarılamaması) [2, 27]. Yaşanan olayları saklayan hafızadan (dekleratif hafıza) dolayı, hipokampusün duygusallık üzerine de önemli bir etkisi vardır. Şartlandırmada, işaret ile uyarıcı arasındaki ilişkinin öğrenilmesi için hipokampusün sağlam olması gerekir. Esas olarak hipokampus singulat girus, entorinal korteks (perforant yol üzerinden), septum, hipotalamus (forniks üzerinden) ve bunlara ek olarak kontralateral hipokampustan bazı girişler alır. Hipokampusün çıkışları ise, entorinal korteks, septum, singulat korteks, anterior talamik çekirdeklere ve hipotalamusun meme benzeri yapılarına gider [27].

2.2. Alzheimer Hastalığı

Zihinsel yeteneğin insanın günlük yaşamını etkileyecek derecede azalmasına demans denir [3]. Alzheimer Hastalığı (AH), beyinde meydana gelen demansın en yaygın türüdür ve tüm demans hastalarının %60-70' inde görülen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 50 milyon demans hastası birey vardır ve bunlara her yıl yaklaşık 10 milyon yeni demans hastası bireyler katılmaktadır. Bu bireylerin %60' ı düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. 60 yaş ve üstü nüfustan yaklaşık 100 kişiden 5-8' i demans hastasıdır. Dünya genelinde demans hastalarının 2030' da 82 milyona, 2050' de ise 152 milyona ulaşacağı düşünülmektedir [29]. Hastalığın seyri, hastalığın ilk bulguları başladıktan sonra 2 ile 20 yıl sürer. Ancak çoğu hasta 8-10 yıl içinde hayatını kaybeder [30]. AH yaşla ilişkili, komplike, progresif, irreversibl ve kognitif zedelenme ile karakterize bir hastalıktır [3, 4].

İlk olarak 1900' lu yıllarda Alman bir psikiyatrist ve nöropatolog olan Alois Alzheimer tarafından “presenil dementia” vakası olarak yayınlamış ve daha sonra bu hastalık ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından “Alzheimer hastalığı” olarak tanımlanmıştır.

Alois Alzheimer; söz konusu tanımını Frankfurt'ta çalışırken garip davranışları ve kısa süreli hafıza defekti olan 51 yaşındaki Auguste Deter adında bir hastada bulgulamıştır [31, 32]. Unutkanlık, delüzyon ve görsel halüsinasyonları bulunan hastanın otopsisinde, tanıda bugün de kullanılan histopatolojik bulgular saptanmış ve ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir [32] (Resim 2.2).



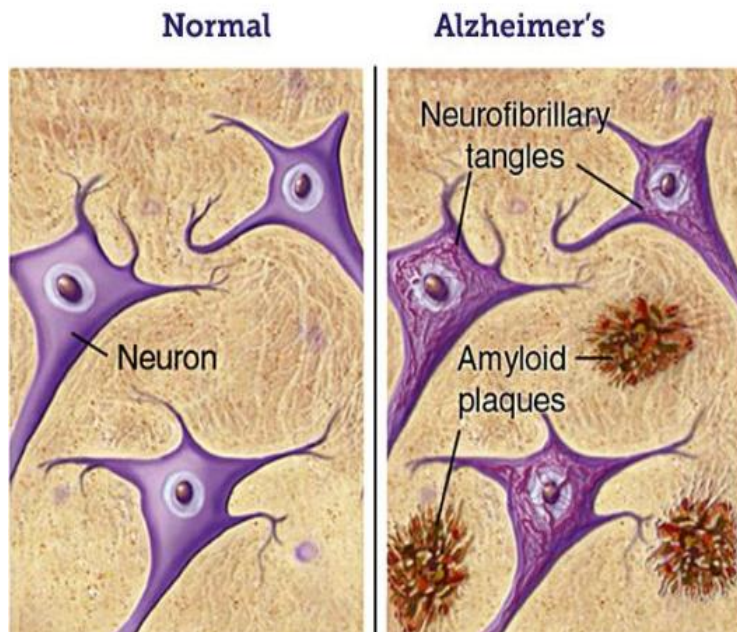
Resim 2.2. Alois ALZHEİMER ve hastası Auguste DETER [33]

AH, farklı moleküler genetik birlikteliklerine göre; sporadik (geç) başlangıçlı AH (en yaygın formdur), famiyal geç başlangıçlı AH (az yaygın), famiyal erken başlangıçlı AH (nadir), down sendromu ile birlikte olan AH, diğer dejeneratif hastalıklarla birlikte olan AH olmak üzere 5 ayrı grupta incelenir [34].

İlerleyici kognitif yıkım, ilk olarak medial temporal lobda görülen patolojik tutulum sonucu oluşan, bellek yıkımı ile başlamaktadır. Bu yıkıma neokortikal tutulumla birlikte diğer bilişsel işlevlerdeki bozukluklar eklenmektedir [5].

Alzheimer hastalığının ana patolojisi amiloid beta ($A\beta$) plaklar ve nörofibriler yumaklardır (NFT) [6, 33] (resim 2.3). Alzheimer hastalığının makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. AH' nın histopatolojisindeki klasik bulgular ise hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar, ekstrasellüler amiloid birikimi ile oluşan nöritik (senil) plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert' in bazal nükleusu, hipokampus, asosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybıdır [7]. Mitokondriyal fonksiyonun bozulması ve oksidatif hasarın artması Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rol oynar [3]. Yanlış kesilmiş proteinlerin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan patoloji, oksidatif ve inflamatuvar hasar, sinaptik fonksiyon bozukluğu ve enerji yoksunluğuna neden olmaktadır [7].

Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain



Resim 2.3. Nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar [35]

Yapılan çalışmalarda AH'yi etkileyen 3 gen mutasyonu ve birde yatkınlık faktörü bulunmuştur. Erken başlangıçlı ailesel AH 21., 14. ve 1. kromozomda meydana gelen gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu genlerin ürünleri olan proteinler sırasıyla; amiloid prekürsör proteini (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2)' dir. 19. kromozomda yer alan apolipoprotein E (Apo E) ise geni geç başlangıçlı ailesel AH için yatkınlık faktörüdür [36, 37].

Erken başlangıçlı ailesel AH'nin nedeni olan ve A β oluşumuna neden olan 21. kromozomda kodlanan APP'nin aminoasit diziliminde valin yerine izolösin, fenilalanin veya glisin değişimi olmasını mutasyona yol açmaktadır. Bu mutasyonun da A β oluşumuna ve depolanmasına neden olduğu bilinmektedir. Tüm hücrelerde APP iki majör yolla aşamalı olarak metabolize edilir. Bazı hücrelerde en çok görülen yol α -sekretazın kestiği ve N-truncated A β peptidin meydana geldiği yoldur. Çoğunlukla β -sekretaz ve γ -sekretaz 40 ve 42 aminoasitlik A β izoformları oluşumuna neden olurlar [38]. Erken başlangıçlı ailesel AH' da APP mutasyonları AH'nin % 0,1'ini oluşturmaktadır [39].

Erken başlangıçlı ailesel AH' nin diğer iki nedeni de 14. kromozomda kodlanan PSEN1 ve 1. kromozomda kodlanan PSEN2 genlerindeki otozomal dominant mutasyonlardır [40]. Her iki PSEN' de primer olarak nöronlarda ve daha az oranda glia hücrelerinde bulunmaktadır. Yaş ilerledikçe PSEN' lerin ekspresyonlarında azalma şeklinde değişimler meydana gelir. Bu değişimlerin AH patolojisi ve APP' nin üretimi için major etkili olduğu bilinmektedir. PSEN1 APP' nin γ -sekretaz ile kesilmesiyle ilgili olup ekspresyonun %50' nin altına düşmesine eden olduğu bilinmektedir [38]. PSEN1' de 178, PSEN2' de ise 14 farklı mutasyonun olduğu belirlenmiştir [39, 40]. Bu mutasyonlar genellikle tek nükleotid yer değiştirmesi şeklindedir ve proteinin transmembran bölgesinde ve bunu saran hidrofilik bölgede kümelenmiştir. PSEN'ler fonksiyonel olarak γ -sekretaz enzim aktivitesiyle ilişkili oldukları için bu mutasyonlarında A β 42 miktarını arttırarak ya da A β 40 miktarını azaltarak AH patogenezi başlattığı düşünülmektedir [40]. Apoptosiz boyunca PSEN1 ekspresyonunun azaldığı PSEN2 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir. Özellikle PSEN1 ekspresyon seviyesinin azalmasının AH'de etkin olduğu bildirilmiştir [38]. Kısacası tüm PSEN mutasyonlarının A β 42 veya azalmış A β 40 seviyelerinde yükselmelere dolayısıyla A β 42/A β 40 oranında A β ' nın daha patojenik halinin arttırılmasına neden olmaktadır. Erken başlangıçlı ailesel AH'da PSEN mutasyonları tüm AH'nin % 0,61'ini oluşturmaktadır [39].

ApoE başlıca karaciğerde ve daha sonra beyinde olmak üzere birçok organda eksprese edilen 299 aminoasitlik bir lipoproteindir [3, 37, 41]. 19. kromozomun uzun kolu üzerindeki APOE geni tarafından kodlanır [3]. APOE kolesterol tranportu, metabolizması ve depolanmasında rol oynar [3, 40]. Amiloid plaklarda yüksek miktarda bulunur ve A β peptidine bağlanabilme özelliği vardır. APOE geninin ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 olmak üzere 3 adet alleli vardır. Bu 3 allel ile toplam 6 tane APOE genotipi oluşur. Bunlar; ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 4/ ϵ 4 (homozigotlar), ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 4 (heterozigotlar)' tür. Ayrıca bu alleller Apo E' nin E2, E3, E4 izoformlarında kodlar [3, 37, 41]. APOE geninin ϵ 4 allelinin sadece geç başlangıçlı ailesel AH' da major risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [3, 37]. Hastalığın görülme riski hiç ϵ 4 alleli taşımayanlara oranla tek ϵ 4 alleli (heterozigotlarda) taşıyanlarda 2-4 kat, çift ϵ 4 alleli (homozigotlarda) taşıyanlarda ise 12 kat artmaktadır [3, 37, 39, 41]. Yapılan ϵ 4' ün ϵ 2 ve ϵ 3' e kıyasla toksik fonksiyon kazancı ve nöroprotektif fonksiyon kaybı gibi birkaç farklı yolla AH riskini arttırdığı tespit edilmiştir [37]. APOE lipoproteini amiloid plaklarda bolca bulunur ve A β peptidine bağlanabilme özelliği göstermektedir [40]. APOE geninin A β tabakalarının oluşumundaki etkisini araştırmak için farelerde bu gen susturulmuş ve bu genin yokluğunda A β tabakalarında anlamlı azalmalar meydana gelmiştir, fakat APP ekspresyonu veya A β oluşumu değişmemiştir. Bu çalışmayla amiloid birikimlerinin oluşumunda APOE geninin rolü gösterilmiştir [3]. APOE' nin E4 izoformunun nörofibriler yumaklarda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunduğu tespit edilmiştir [32]. Hatta lipoproteinin patolojik hiperfosforilasyona katkıda bulunarak nörofibriler yumak oluşumunda rol oynadığıyla ilgili sonuçlar bulunmuştur [42]. ϵ 2 APOE' nin mikrotübüllere bağlı tau proteinine bağlanmasını arttırmakta, nörofibriler yumak yapan çift sarmallı filamentlerin yapımını engellemekte ve dolayısıyla AH riskini azaltmaktadır [32].

Alzheimer hastalığındaki nöropatolojik değişikliklerin sebeplerinden biri olarak kabul edilen amiloid plakların kaynağı, kan damarları ve beyindeki nöronların dış yüzeyinde biriken amiloid beta (A β) peptid kompleksidir [38]. A β , bir transmembran proteini olan ve 21. kromozomda kodlanan APP' nin proteolitik yolu ile oluşur [42]. Bu proteolitik yolda APP' nin farklı enzimlerle kesilmesi sonucu A β -40 ve A β 42 peptidleri meydana gelir. A β 40 ve A β 42 intraselüler formlardır ve hücre dışına taşındıklarında birleşim gösterirler. A β 42, A β 40' a oranla daha hidrofobik ve bağlantıya daha yatkındır. Bu nedenle amiloid plakların oluşumunda A β -42 fibrillerinin birleşmesi rol oynar [38].

Nörofibriler yumakların temel bileşeni hiperfosforile tau proteindir. Tau 17. kromazom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli bir rol alır. Alzheimer hastalığı patogenezinde hipoaktif fosfatazlar veya hiperaktif kinazlar tau proteininin hiperfosforilizasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforile tau çözölemeyen çift sarmallı filamentlere polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal nörofibriler yumaklara dönüşürler [42]. Nörofibriler yumaklar, hücrelerdeki besin maddelerinin taşınmasını, hücreler arasında elektrik uyarılarının aktarılmasını bozmakta ve hücredeki önemli yaşamsal işlevlerin durmasına neden olmaktadır [30].

AH patogenezinin mekanizmaları arasında kötü bir antioksidan durumuyla beraber mitokondriyal disfonksiyon ve artmış apoptoz da yer alır. AH'de oksidatif stres aracılı nörodejenerasyonunda süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve nitrik oksidin rolü dikkat çekmektedir. AH'de A β (1-42) nörodejenerasyonda oksidatif stresi indükleyerek zararlı etkiler yaratan anahtar bir faktör olarak kabul edilmektedir. Amiloid plak ile 4-hidroksinonenal ve malondialdehit gibi lipid peroksidasyon belirteçleri arasında pozitif bir ilişki görölmüştür. Alzheimer hastalarının periferik dokularında yüksek lipid peroksidasyon ve yetersiz enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar tespit edilmiştir. AH beyinde, özellikle temporal lob bölgelerinde, artmış lipid peroksidasyon marker seviyeleri tespit edilmiştir. Nöronların ve glial hücrelerin lipid kompozisyonunun yüksek olması ve postmitotik yapıları onları lipid peroksidasyonnuna karşı daha zayıf hale getirir [8].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nöro-endokrin bir bozukluk olabileceği düşünölerek AH, "Tip 3 Diyabet" olarak da tanımlanmaya başlamıştır. AH'de beyinde meydana gelen insülin azlığına ve rezistansına dikkat çekmek için Tip 3 diyabet terimi kullanılmaktadır [43].

İnsülin, öğrenme ve uzun süreli bellek etkilerini, nörotransmitter salınımı ve sinaptik modölasyonu yaparak oluşturur. AH otopsilerinde insülinin beyinde azaldığı saptanmıştır. AH riskini, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom iki kat arttırmaktadır [43].

Yüksek plazma şekeri sonucu oluşan glikasyon ürünleri diyabet hastalarında oksidatif strese bağı nöronal hasara neden olmaktadır [43].

Yapılan posmortem çalışmalarda AH' lerin beyinlerinde, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 ve 2, insülin reseptörü ve insülin haberci ribonükleik asit (m-RNA)' de azalma saptanmıştır [43].

Kan beyin bariyerini geçebilen insülin beyinde bir grup nöron tarafından internal olarak da sentezlenebilmektedir. İnsülin gen ekspresyonu olgun, olgunlaşmamış memeli nöronal hücrelerinde bulunur [43].

İnsülin m-RNA' sı ve insülin hipokampal piramidal nöronlar, medial prefrontal korteks, temporal lob üzerinde bulunan entorinal korteks, medial temporal lob üzerinde bulunan peririnal korteks, talamus, olfaktor bulbus, hipotalamus nöronlarında bulunmaktadır. Fakat insülin glia hücrelerinde bulunmaz. Beyinde geniş bir dağılım gösteren insülin reseptörü hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde bulunur [43].

İnsülin reseptörü tirazin kinaz, fosfatidil inzitol-3-kinaz, mitojen aktive protein kinaz üzerinden apoptozis inhibisyonu yapmaktadır. Ayrıca bu kinaz sistemleri üzerinden insülin, N-metil-D-aspartat kanalının fosforilasyonu ile kanalın modülasyonuna sebep olur. N-metil-D-aspartat kanalının modülasyonu sonucunda, artan kalsiyum akımı bellek oluşmasında rol alır. Kanalın modülasyonunda kinaz sistemleri ve insülin reseptör substrat (IRS) önemli bir role sahiptir. IRS geni silinmiş ratlarda beyin hacmi azalır, hipokampus nöronlarında proliferasyon azalır, nörofibriler yumak birikimi artar [43].

Beyinde büyüme faktörü gibi davranan insülin nöronal, apoptatik süreçleri azaltır ve nöronal tamiri kolaylaştırır. Ayrıca, nöronlardaki enerji metabolizmasını düzenlemesiyle nöronal sağ kalım üzerinde önemli bir role sahiptir. İnsülin, asetik kolinsentezinde temel enzim olan kolinasetil transferazı uyarır. Bu yüzden insülinin azalmasında ya da insülin direncinde kolinasetil transferaz miktarında azalır [43].

İnsülin, hücre iç iskeleti fosforilasyon yolu ile regüle etmektedir. Alzheimer hastalığında, tau proteininin hatalı fosforilasyonu sonucunda nörofibriler yumak haline gelerek birikmesine neden olur. Tau proteini, mikrotübül oluşumunda görev alır, tübülün deney proteinlerin organizasyonunda ve mikrotübül polimerleri oluşturmada adezyon görevi yapar. İnsülin azlığı APP artışına ve A β birikimine zemin hazırlar [43].

2.3. Serbest Radikaller

Atomlardaki elektron eşleri, orbital denilen bölgelerde birbirlerine zıt yönde hareket eder. Elektronlar eşleri olarak bulunduklarında stabil yapıdadırlar. Bu stabil elektron eşleri ayrılıp başka bir atom ya da molekülle bağ yapabilirler ya da birlikte kalarak atom ya da molekülün yapısına dahil olabilirler. Atomik veya moleküler yapısında bir ya da daha fazla eşlenmemiş (yörüngeyi tek başına işgal eden) elektron içeren ve bağımsız var olabilme yeteneğine sahip bu türlere serbest radikaller denir. Radikaller çeşitli yollarla diğer moleküllerle tepkimeye girebilirler. Yeni oluşan kimyasal tür bu eşleşmemiş elektron veya elektronların etkisi ile manyetik bir alana çekilebilir ve bu kimyasal türün reaktivitesini arttırabilirler [18,44,45]. Serbest radikaller; bir kovalent bağın homolitik yarılması, bir molekülün elektron kaybetmesi (kovalent bağın heterolitik yarılması), bir moleküle tekli elektron eklenmesi/katılması (en sık) olarak üç yolla oluşur [46].

Moleküler oksijen (O_2), aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki görevi ile hayati önemi vardır. Moleküler oksijenin, aerobik hücre metabolizması esnasında serbest oksijen radikalleri oluşur. [47]. Bu radikallerdir aerobik organizmalarda meydana gelen en mühim serbest radikallerdir ve bunlar reaktif oksijen türleri (ROT) şeklinde adlandırılırlar. Serbest radikaller; proteinler, enzimler, lipitler ve nükleik asitlerde hasar oluşturur, buna bağlı olarak da hücre yapısını ve işlevini bozarlar. ROT biyokimyasında görev alan radikallerin bazıları çizelge 2.1’de gösterilmiştir [44,48].

Çizelge 2.1. Reaktif oksijen türleri [18]

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	
Süperoksit radikali	$O_2^{\cdot -}$
Hidroksil radikali	$OH^{\cdot}$
Peroksil radikali	$ROO^{\cdot}$
Hidroperoksil radikali	$HO_2^{\cdot}$
Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hipokloröz asit	$HOCl^{\cdot}$
Ozon	O_3
Singlet oksijen	1O_2

Moleküler oksijen (O_2) bir radikaldır yani eşleşmemiş iki elektronu vardır. Bu eşleşmemiş elektronlardan biri uyarılır ve spinini değiştirirse singlet oksijen denen (1O_2) oksidan meydana gelir [49]. O_2 'nin, oksidatif fosforilasyon sırasında, NADPH-oksidad veya ksantinoksidad vb. enzimlerin katalizör etkisiyle bir elektron alarak indirgenmesi ve indirgeyici molekülerin oksitlenmesi ile süperoksit radikali meydana gelir [47]. Süperoksit radikali, süperoksit dismutaz (SOD) enziminin etkisiyle dismutasyona uğraması sonucunda yoğunluğu düşer [50]. Çoğu ROT'nin öncüsüdür ve oksidatif zincir tepkimelerinde yardımcıdır. Süperoksitin, dismutasyonu ya da O_2 'nin iki elektron alarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit oluşur [51].

En aktif oksijen radikali hidroksil radikalidir ve birçok molekülle reaksiyon verir. X ışınlarının etkisiyle su moleküllerinin homolitik kırılması ve hidrojen peroksitin metallerle tepkimesi sonucunda eksik indirgenmesi ile hidroksil radikali meydana gelir [47]. Cu ile Fe gibi metal iyonlarının katalizörlüğünde gelişen bu hidrojen peroksit reaksiyonuna Haber-Weiss tepkime denir [52]. Hidroksil radikali, canlı sistemlerde Fanton tepkimesi yoluyla da meydana getirilen oldukça reaktif oksijen radikaldır [53]. Oksijenin bulunduğu durumlarda, hidroksil radikali çeşitli radikal tepkimelerinin başlatılması ve uyarılmasında kritik öneme sahiptir [54].

Moleküler oksijenin yüksek enerjiyle uyarılmış formu singlet oksijendir. Biyolojik sistemlerde fotosentez tepkimeleri esnasında oluşur. Singlet oksijenin reaktivitiği çok yüksektir ve bu nedenle yüksek enerjiyi çevreye dalga enerjisi halinde aktararak tekrar oksijene dönebilir ya da kovalent reaksiyonlara katılır. Karbon-karbon çift bağlarıyla reaksiyona katılma yönelimi fazladır [47].

Süperoksitin enzimatik ya da non-enzimatik dismutasyonu veya oksijenin enzimatik olarak iki elektron ile indirgenmesi sonucu hidrojen peroksit oluşur. Eşleşmemiş elektron içermediği için radikal özellik taşımaz. Fe ve Cu gibi metal iyonlarının varlığında, hidroksil radikaline dönüşme ihtimali ile, hidrojen peroksit oksitleyici bir tür olarak bilinir. Biyolojik sistemlerde meydana gelen hidrojen peroksit radikalinin ortamdaki çıkarılması antioksidan enzimler (katalaz ve peroksidad gibi) ile gerçekleşir [50].

Süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri, hidroksil radikaline nazaran daha az reaktiftirler ancak bazen zararlı da olabilirler. Üretilen süperoksitlerin bazıları, *in vivo*

şartlarda, otooksidasyon tepkimeleri ve elektron transport zincirinden bir elektronun ayrılması ile meydana gelebilir, bazıları ise fagositlerin etkinleşmesiyle üretilirler [18].

Serbest radikallerin başlıca kaynakları endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, mitokondriyal elektron transport zinciri ve araşidonik asit metabolizmasıdır [18].

2.3.1. Serbest radikallerin proteinlere olan etkisi

ROT ile doğrudan ya da oksidatif stresin sekonder ürünleriyle tepkimesi neticesinde indirekt olarak indüklenen proteinlerin kovalent modifikasyonuna protein oksidasyonu denir [55]. Serbest radikaller, proteinler üzerine doğrudan ve dolaylı olarak etki eder. Lizin ve prolin gibi aminoasitler ve peptit bağları serbest radikallerden rahatlıkla etkilenmektedir [56]. Serbest radikallerin yol açtığı olaylar, proteinlerin fonksiyonlarının ve yapılarının değişmesine sebep olurlar [57]. Kimyasal reaktifler, mitokondriyal elektron transport zincirindeki kaçaklar, lipid peroksidleri, aktif fagositlerin oksidatif patlama aktivitesi, ultraviyole ışınları, ilaçlar ve metabolitleri ile oksidoredüktaz enzimler protein oksidasyonundan sorumlu ajanlar olarak sayılabilirler [58].

ROT ile protein temel yapısının tepkimesi, aminoasit α karbonundan bir H atomunun OH'ye bağlanarak ayrılması ve H₂O oluşturmasıyla başlamaktadır. OH'ın majör kaynağı, fizyolojik koşullarda altında H₂O₂'nin Fe veya Cu aracılığı ile ayrılması ve buna ek olarak aynı tepkimeler iyonize radyasyon neticesinde meydana gelen OH' ve HO₂' ile gerçekleşmektedir. H atomunun OH' a bağlanarak ayrılması ile karbon merkezli radikal oluşur ve bu radikal, oksijen varlığı ile çabukça peroksil radikale dönüşmektedir. Peroksil radikali rahatlıkla, süperoksit radikalinin protonlanmış formundan ya da farklı bir molekülden H atomu alarak alkil peroksite dönüşür. Alkil peroksit, HO₂' ile daha ileri bir tepkimeyle alkoksil radikale, alkoksil radikali de yine HO₂' ile hidroksi türevine dönüşür. Tepkimeler karbon merkezli radikale oksijenin eklenmesiyle ilgilidir ama bu ileri tepkimeler HO₂' dışında Fe⁺² aracılığıyla da gerçekleşebilir. Oksijen olmadığı takdirde, karbon merkezli radikal karbon-karbon çapraz bağlı türevleri oluşturmak için başka bir karbon merkezli radikale tepkimeye girebilir. Bu yoldaki alkil, alkil peroksil ve alkoksil radikal ara ürünleri özdeş veya başka protein molekülündeki diğer aminoasit rezidüleri ile yan tepkimeye katılarak yeni bir karbon merkezli radikal oluşturabilir [55].

ROT, proteinlerin amino gruplarını değiştirerek, onların yapılarının ve işlevlerinin değişmesine yol açar. Bu değişikliklerden biri aminoasit yan zincirlerinde karbonil ($-C=O$) oluşumudur. Bu oluşum irreversibl bir olaydır. Karbonil türevlerinin sebep olduğu değişmelerden bazıları; protein bağlarında meydana gelen kopmalar ve enzimlerin katalitik aktivitelerinde gözlenen değişimlerdir [59].

Serbest radikal reaksiyonları, proteinlerin primer, sekonder ve tersiyer yapılarına etki ederek, proteinlerin 3 boyutlu yapılarını bozar ve enzimatik işlevlerini etkiler. Enzimle daha az etkili veya etkisiz biçimlere dönüşebilirler [60]. Primer modifikasyon tepkimeleri; radyasyon sebepli oksidasyon, metal katalizli oksidasyon, nitrojen oksitler ya da ozon tarafından gerçekleştirilen oksidasyon olmak üzere sıralanır [61]. Karbonhidratlar, lipitler ve nükleik asitler gibi hücrel bileşenlerle serbest radikallerin reaksiyonları sekonder modifikasyon tepkimeleridir [62].

Serbest radikaller, proteinlerde aminoasit modifikasyonuna, protein fragmentasyonuna, agregasyon ve çapraz bağlanmalara sebep olabilmektedirler [63]. Serbest radikaller katabolik ve proteolitik enzimlerin aktivitesini artırırlar. Fosfolipaz, ksantinoksidaz, siklooksijenaz, lipoksijenaz ve proteaz gibi enzimler aktive olur [64]. Serbest radikaller, hemoglobin gibi hem proteinleri üzerinde de etkilidir. Oksihemoglobinin, süperoksit ve hidrojen peroksitle reaksiyonu sonucunda methemoglobin meydana gelir [65]. Proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyonu; membran iyon ve metabolit transportunda aksaklıklara, enzim fonksiyonundaki kayıplara, kontraktıl fonksiyonlarda bozulmalara yol açmaktadır [66].

Proteinlerde in vivo olarak oluşan oksidatif değişiklikler, proteinlerin görev aldığı çeşitli hücrel fonksiyonları etkilemektedir. Oksidatif protein hasarından etkilenenler; reseptörler, sinyal ileti mekanizmaları, yapısal proteinler, transport sistemleri ve enzimlerin görev aldığı hücrel olaylardır. Oksidatif protein hasarı, protein karbonil (PC) seviyelerindeki yükselme ve protein tiyol seviyelerindeki azalmasıyla karakterizedir. ROT'nin proteinler ile etkileşmesi ile histidin, prolin, arginin ve lizin gibi çokca aminoasit kalıntısında ya da peptit omurgasında oluşan oksidatif hasar neticesinde PC ürünleri oluşur. PC seviyelerinin tespiti, oksidatif protein hasarını saptamada önemli belirteçtir. Başka yönden ise serbest radikaller proteinlerdeki tiyol gruplarının oksidasyonuna sebep

olmaktadır. Vitamin E ve lipidlerin oksidatif ataktan korunması, protein tiyollerinin (PSH) antioksidan fonksiyonlarının peroksidasyonunu başlatan oksidanları tutması ile olur [67].

Yüksek miktarda radikal oluşumunu ve bu tepkimelerin birbirine bağlı şekilde devam etmesini, proteinin normal katlanmasında gözlenen bozukluğu, omurga fragmantasyonunu, yan zincir gruplarındaki oksidasyonu, protein ve aminoasitlerde çökme ve dimerleşmeyi, proteinlerin yapısal bozulmalarıyla bağlantılı görülen fonksiyonel kayıpları, gen düzenlenmesi ve ifadesinde gözlenen değişimleri, nekroz ve apoptozun uyarılmasını ve hücre sinyal yollarında modifikasyonları protein oksidasyonunun sonuçları olarak sıralayabiliriz [68,69].

Polipeptit zincirlerinin biyokimyasal modifikasyonu

Protein oksidasyonu hidroksil radikali ile başlamaktadır. Moleküler oksijen ile süperoksit radikali ve süperoksitin protonlanmış biçimi olan hidroperoksil radikalinin de oksidasyon sürecinde bulunması gerekir [70]. Reaksiyon aşamaları, rastgele bir aminoasit rezidüsünün α -karbon atomunda bir hidrojen atomunun ayrılması sonucunda H_2O ve alkil radikalinin oluşması ile başlar. Bu etapta aminoasit karbon merkezli radikal haline gelir. Hidrojen peroksitin metal katalizli yıkımından veya suyun radyoliziyle reaksiyonun oluşumuna neden olan hidroksil radikali oluşur [71]. Alkil radikaline bir oksijenin eklenmesiyle hidroperoksil ($HO_2^{\cdot}$) radikali veya Fe^{+2} ve H^+ ile reaksiyona giren alkilperoksi radikali oluşur. Oluşan alkilperoksit radikali, alkoksi radikaliyle yine tepkimeye girmektedir. Bu aşamada; peptit bağı ayrılabilenkte veya bu radikaller $HO_2^{\cdot}$ radikali ya da Fe^{+2} ve H^+ ile bir peptitin hidroksil türevleri daha çok okside olabilmektedir [72].

Biyolojik sistemlerde Fe ve Cu gibi geçiş metalleri proteinlerin oksidasyonunda ciddi öneme sahiptirler. Bu geçiş metallerinin indirgenmiş şekilleri organik molekülleri süratli bir biçimde bölme özelliği vardır. Buna ek olarak radikal oluşmasına yol açan zincir tepkimelerini başlatabilir [72,73].

Aminoasit rezidülerinin yan zincirlerinin oksidasyonu

Proteinlerin aminoasit yan zincirleri, serbest radikallerin metal katalizörlüğündeki oksidasyonuna karşı çok hassastır [74]. Treonin, prolin, lizin ve arginin aminoasitlerinin

yan zincirleri metal katalizli oksidatiflerin saldırması sonucunda karbonil türevleri oluşmaktadır. Lipitlerin, karbonhidratların ya da ileri glikasyon ve lipooksidasyon son ürünleriyle gerçekleşen ikincil reaksiyonlar neticesinde histidin, sistein ve lizin aminoasidindeki karbonil türevleri oluşabilmektedir [75].

Lipitlerin serbest radikal oksidasyon ürünleri tarafından gerçekleştirilen protein modifikasyonu

ROT ile lipitlerin etkileşimi neticesinde çeşitli okside ürünler oluşabilmektedir. Lipit peroksidasyonu son ürünlerinden çok bilinenler malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2-nonenal' dır. MDA' nın etkileri, proteinlerin amino gruplarıyla lipit etkileşimine imkân veren lipit molekülündeki 2 aldehit grubuyla bağlantılıdır. Eritrosit lizisi, enzim inaktivasyonu, nötrofil kemotaksisi, protein ile DNA sentezinin inhibisyonu, 4-hidroksi-2-nonenalin etkileri olarak sıralanabilir [72]. Lipit peroksidasyonunun son ürünleri inaktive edici ajanlardır. Bu ajanlar bir karbonil ve aminin tepkimesi sonucunda meydana ve dengeli olmayan schiff bazının meydana gelmesi yolu ile proteinlerin amino gruplarına bağlanırlar [71].

2.3.2. Protein oksidasyon türleri

Oksitlenen rezidünün ve oluşan ürünün özelliğine göre proteinlerin oksidatif modifikasyonu ikiye ayrılmaktadır. Birincisi, birden fazla rezidünün değiştiği ve birden çok ürünün meydana gelen global modifikasyonlardır. Karbonil gruplarının oluşumu buna örnek gösterilebilir. Arjinin, prolin, treonin ve lizin aminoasitlerinin yan zincirlerinin, 4 – hidroksi, 2 – noneral ile tepkimesi sonucu meydana gelen protein karbonilleri (PC) örnek verilebilir [76]. İkinci modifikasyonuya; oksitlenen rezidünün ve meydana gelen ürünün özel olduğu spesifik modifikasyonlardır. Bu tipe örnek olarak da ditirozin oluşumu verilebilir [18, 77].

2.3.3. Karbonil gruplarının oluşumu

Proteinler ile ROT ya da oksidatif stresin sekonder ürünlerinin tepkimesi sonucunda karbonil gruplarına sahip peptid travmanları ya da protein türevleri oluşabilir [78].

Proteinlerde karbonil gruplarının oluşumuna lipid peroksidasyonunun bazı oksidatif aşamaları ve ürünleri de neden olabilmektedir [79].

Oksidatif protein hasarının belirlenmesinde en çok kullanılan belirteçlerden biri de protein karbonil türevleridir. Glutasyon disülfid, malondialdehit (MDA) gibi diğer oksidatif stres parametreleri ile karşılaştırıldığında protein karbonil türevleri daha uzun süreli sabit halde dolaşımda var olur. Protein karbonil türevleri, arjinin, lizin prolin ve treonin aminoasitlerinin direkt oksidasyonu, glutamil bakiyelerinin oksidasyonu veya proteinlerin α – amidasyon metabolik yolu ile bölünmesi sonucu meydana gelir. Aynı zamanda proteinlerin lizin bakiyelerinin lipid peroksidasyon metabolitleri (4 – hidroksi – 2 – onenal, MDA), indirgen karbonhidratlar veya bunların oksidasyon ürünleri (glikasyon/glikoksidasyon reaksiyonları) ya da diğer reaktif karbonil türevleri (ketaldehitler, ketoaminler, deoksiozon türevleri) ile enzimatik olmayan tepkimesi neticesi de protein karbonil türevleri oluşmaktadır [18, 74].

Hücreler lipid peroksidasyon ürünlerini dakikalar içinde yıksa da oksidasyona uğramış proteinler saatler ve günler içinde yıkabilir. PC grupları, oksidatif stresin diğer belirteçleri olan glutasyon disülfid ve MDA'ya göre kan dolaşımında uzun dönem kalmaktadır ve PC'lerinin yüksek seviyede bulunması oksidatif stresteeki artışın yanı sıra, ayrıca protein işlev bozukluğunu da gösterir [18, 80].

PC'lerin kimyasal olarak sağlamlığı, PC'ni laboratuvar ölçümleri için uygun bir parametre haline getirir. -80°C'de 3 ay süre ile stabil oldukları gözlenmiştir [76].

2.3.4. İleri oksidasyon protein ürünleri

1996 yılında Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) adı verilen kronik üremik hastaların plazmasında yeni bir oksidatif stres belirteci tespit edilmiş ve çalışma metodu klinik kimya analizlerine programlanmış oldu [76].

AOPP'nin kimyasal yapısının araştırılması devam etmektedir. AOPP'nin kendi klirensini de önleyebilen yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu; disülfid köprüleri ya da tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından meydana geldiği ve hem kontrol plazma albüminden hem de saf albüminden farklı olduğu, elektroforetik ve kromatografik

tekniklerle açıklanmış ve bu sebeple, oksidatif modifikasyona maruz kalan albuminin son çapraz bağlanma ürünleri AOPP şeklinde tanımlanır [18, 81].

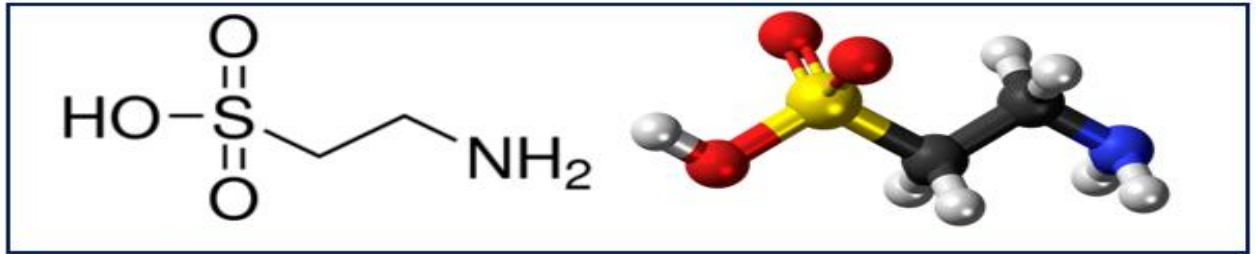
Ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri şeklinde tanımlanan AOPP protein oksidasyonun yeni belirleyicisi olarak çeşitli araştırmaların dikkatini çekmeye başlamıştır. AOPP'lerin tayini protein oksidasyonun derecesini belirlemek için kullanılır. Proteinler oksidanlara maruz kaldığı zaman birçok kovalent değişikliğe uğramaktadır. Bu değişikliklerden bazıları serbest radikallerin protein molekülleri üzerine doğrudan etkileri neticesi oluşabileceği gibi, bazıları da oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere kovalent olarak bağlanmasıyla oluşur [82]. AOPP'nin mononükleer fagositleri aktive ederek nötrofil ve monositler arasındaki sitokin benzeri medyatör gibi davrandığı da öne sürülür [76]. Aktive fagositik miyeloperoksidaz (MPO) tarafından meydana getirilen kloramin ve hipoklorik asit (HOCl) bakteri, virüs ve tümör hücrelerine karşı konakçı savunmasında mühim rol oynamasına rağmen normal dokularda hasara ve proteinlerin oksidasyonuna yol açar. Vücutta meydana gelen kloronize oksidanların proteinler ile aktivasyonu ile ileri düzey oksidasyon protein ürünleri oluşmaktadır. En sık amin gruplarıyla reaksiyona giren HOCl reaktif bir oksidan olan kloronize ürün oluşturur. Proteinlerin tirozin kökü ile reaksiyona girmesi sonucu sabit yapıdaki 3 – klorotirozin ve 3 – 5 diklorotirozin meydana gelmesine, proteinler arası çapraz bağlara ve parçalanmaya yol açar. HOCl düzeylerinin yüksek olması 3 – klorotirozinin 3 – 5 diklorotirozine dönüşmesini artırır. Kloronize aminoasitler kendiliğinden aldehitlere yakılarak CO₂ ve amonyak şeklinde atılır [18, 74].

Kloronize oksidanlar AOPP'nin meydana gelmesinde ciddi öneme sahiptir. MPO enzimine sahip olan fagositik hücrelerin kloronize oksidan oluşturabilme kapasitesi vardır. Aktive fagositler reaktif oksidanların esas kaynağıdır ve aynı zamanda konakçı savunmasında temel rol oynarlar. Aktive polimorfonükleer nötrofiller (PMN) ROT'ları NADPH oksidaz kompleksiyle meydana getirirler. Bununla beraber aktive monositler, PMN'lere kıyasla daha az oranla olmakla birlikte bu radikalleri serbestlemesi patent pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , IL-6) üretimine yol açar. Yüksek MPO içeriğinden dolayı kloronize oksidanların en mühim kaynağı olan nötrofiller plazma AOPP oluşmasına etki edebilmektedir [18, 83].

2.4. Taurin

Taurin ilk defa safranın bir komponenti olarak 1827 yılında bulunmuş olsa da insan beslenmesindeki rolü 1975 yılına kadar tanımlanamamıştır [13].

Yarı esansiyel bir amino asit olan taurin (2-aminoetan sülfonik asit), sülfür içermektedir [9-12]. Amino asit olarak tanımlansa da klasik olarak her amino asitte bulunan karboksilik asit grubuna sahip değildir. Bunun yerini bir sülfonik asit grubu almaktadır [84, 85] (resim 2.4).

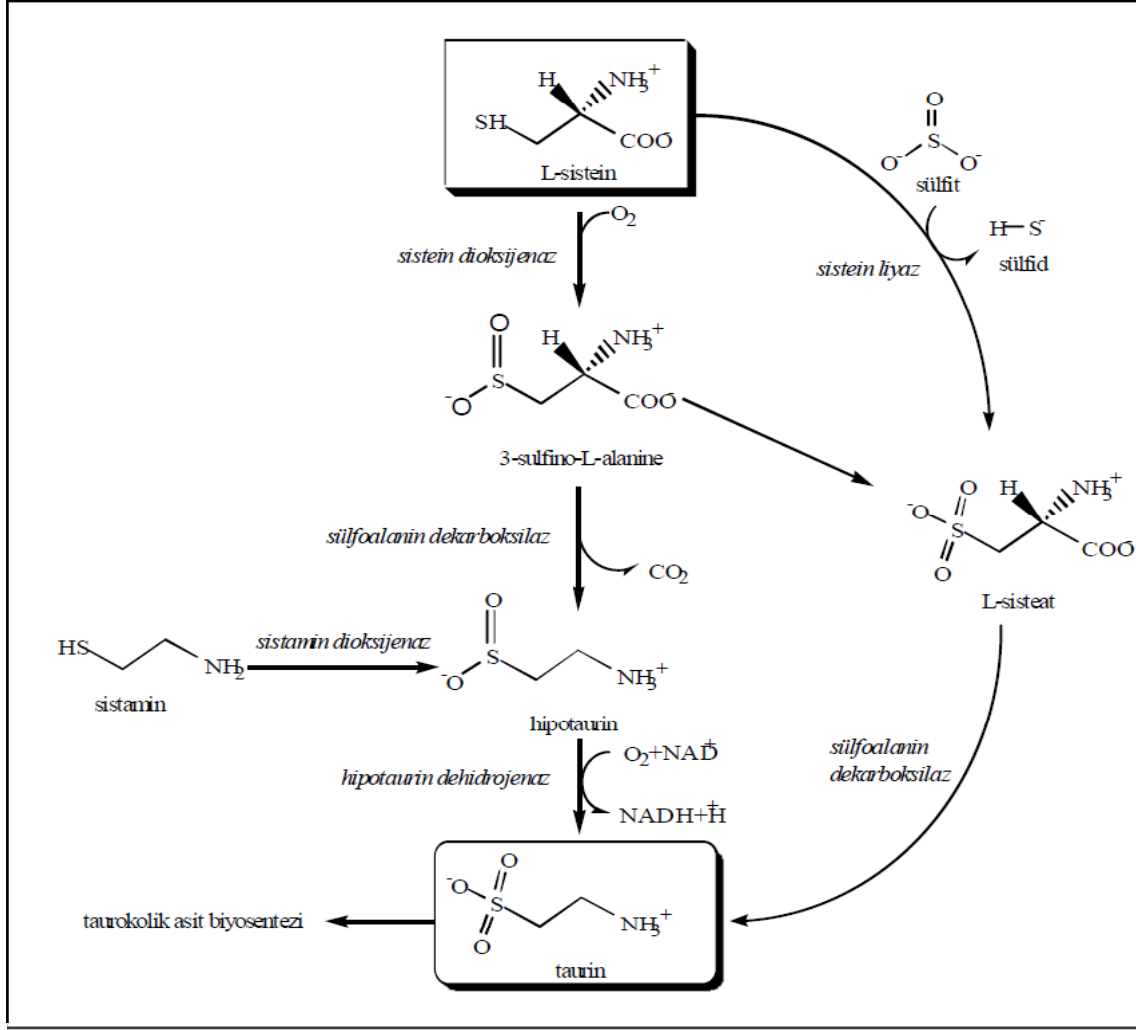


Resim 2.4. Taurin'in yapısı [12]

Taurin protein sentezine katılmaz. İnsanda endojen olarak bir miktar sentezlenebilir ama majör kaynağı diyetir [12, 86]. Memelilerde bir çok dokuda bulunmasıyla birlikte, özellikle beyin, retina, kalp ve iskelet kası gibi elektriksel olarak uyarılabilen dokularda boldur [12, 87].

2.4.1. Taurin'in sentezi

Taurin endojen olarak, esansiyel bir amino asit olan metiyoninden ve onunla bağlantılı non-esansiyel bir amino asit olan sisteinden sentezlenir [13]. Sisteinden taurin sentezlemek için bilinen üç yol mevcuttur. Her üç yolda vitamin B₆'nın aktif koenzim formu olan pridoksal-5- fosfat (P5P)'a ihtiyaç duymaktadır. Vitamin B₆ eksikliğinin taurin sentezini bozduğu bilinmektedir [13, 88]. Taurin sentezinin yolları resim 2.5' de verilmiştir.



Resim 2.5. Taurin'in sentez yolları [12]

2.4.2. Taurin'in önemi

Merkezi sinir sisteminde taurinin 2 ana görevi vardır: Hücre volümü regülasyon ve inhibitörük nöromodülasyon veya nörotransmisyon. Spesifik taurin reseptörleri sayesinde nörotransmitter fonksiyonu gerçekleştirirken, nöromodülatör fonksiyonu diğer transmitter sistemlerle olan interferansı ile gerçekleşmektedir. Taurinin diğer dokularda ise hücre korunmasında bir antioksidan olarak hareket ettiği ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir [10]. Gelişmekte olan memelilerin dokularında taurinin konsantrasyonunun yüksek olduğu tespit edilmiştir. Araştırmalara göre taurin sinir sisteminin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır [12].

Hücre içi taurinin azalması ya da tükenmesi, ortaya çıkan sitotoksosite ile oksidatif / nitrozif strese verilen hücresel cevabı da içeren çok çeşitli metabolik bozulmalara sebep olabilmektedir [16].

Taurin ve türevlerinin çoğu, birçok patolojik durumda potansiyel farmasötik ajanlar olarak test edilmiştir [12]. Wu ve arkadaşları farmakolojik dozda (0,5 mg/mL) taurin uygulanmasının yüksek glukozla indüklenmiş endotelial hücre apoptozunu uzun ve kısa dönem inkübasyonda engellediğini tespit etmişlerdir [14].

Taurin kardiyovasküler hastalıklar, AH, makular dejenerasyon, hepatik bozukluklar, kistik fibrosis, epilepsi ve diğer nöbet bozuklukları gibi çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanılmıştır. Alkolizm tedavisinde kullanılan acamprosate de bir taurin analogudur [13].

Taurin, intraselüler Ca^{+2} akış regülatörü, ozmoregülatör ve antioksidan olmasıyla birçok sitoprotektif özellik göstermektedir [14]. Taurinin oksidatif strese bağlı toksisiteyi engellediğine dair kanıtlar olmasına rağmen mekanizması kesinleşmiş değildir. Mekanizmalarından birinin taurinin antioksidan aktivitesini hipohalöz asiti detoksifiye ederek gösterdiği tahmin edilmektedir. Taurinin ayrıca süperoksik anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi klasik ROS'u direkt olarak yakalama yeteneğinde olmasa da ROS oluşumunun efektif bir indüktörüdür [15].

Taurinin aynı zamanda insan nötrofil ve monositlerinin antimikrobiyal fonksiyonunu arttırdığı, iskemi-reperfüzyona bağlı hücre hasarını azalttığı, çeşitli toksinlerin sebep olduğu akciğer hasarlarına karşı koruma sağladığı ayrıca endotel hücre apoptozisini azalttığı ve endotel disfonksiyonu engellediği tespit edilmiştir [12,85,86].

Kalbin total serbest amino asitlerinin yaklaşık %50'sini taurin oluşturmaktadır [13]. Kardiyak doku üzerinde pozitif iyonotropik etkisi vardır. Bazı çalışmalarda taurinin kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir. Taurinin bu etkisinin mekanizması, kalpte çok bulunan Ca^{+2} iyonu düzeyleri üzerinden işlemektedir [13].

Kardiyomiyosit kültürlerinde yapılan çalışmada iskemi tarafından indüklenmiş apoptozisin taurin tarafından bastırıldığını ve taurinin bu antiapoptotik etkiyi Apaf-1/kaspaz-9

apoptozomunun oluşmasını engelleyerek gösterdiği Takatani ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir [12].

Parıldar ve arkadaşlarının yaşlı ratlar üzerinde yaptıkları çalışmayla kalp taurin seviyelerinin kalp dokusunun lipit peroksidasyonuna olan direncini belirlediği ve taurinin destek olarak verilmesinin kalp dokusunda yaşa bağlı oksidatif stres üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir [87].

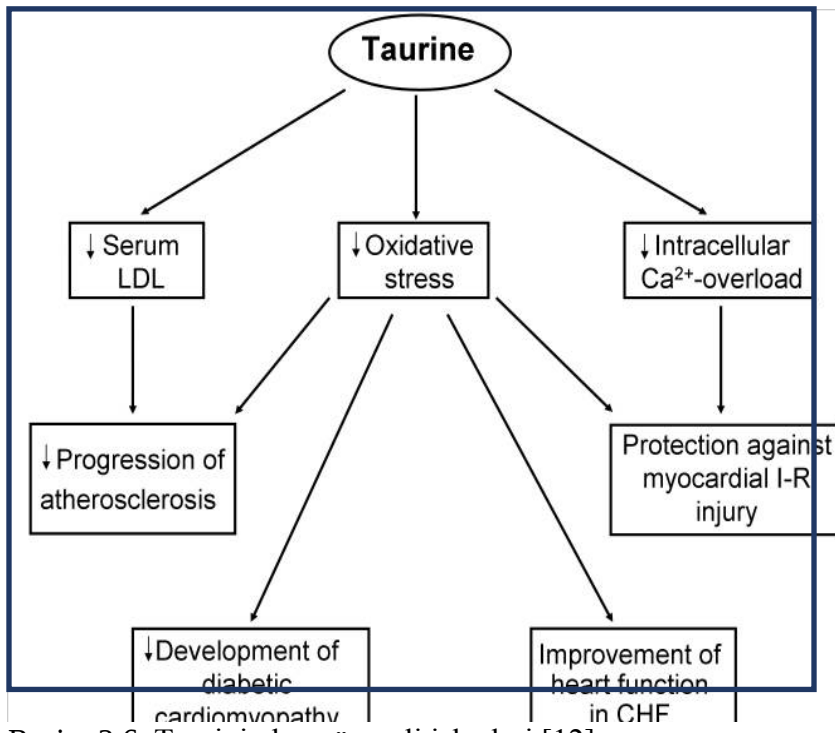
Taurinin antiaterosklerotik etkileri de vardır. Bazı araştırmacılar tarafından, taurinin bu etkiyi serum lipit profilini düzeltmesine, bazıları taurinin safra asitlerinin bir komponenti olması sayesinde kolesterolün vücuttan atımını kolaylaştırması ile bağdaştırmışlardır. Bir kısım araştırmacı ise bu etkiyi taurinin antioksidan özellik göstermesine bağlamaktadır. Ayrıca önceden var olan aterosklerotik lezyonların gerilemesini taurin uygulamasının hızlandığı saptanmıştır [88]. Taurinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, endotel hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiği ve plazma LDL seviyelerini düşürerek aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini engellediği başka araştırmacılar tarafından da tespit edilmiştir [88].

Taurin, kardiyovasküler koruyucu etkisini antioksidan, anti-inflamatuar, intraselüler Ca^{+2} akış regülatörü ve ozmoregülatör olmasıyla gösterse de mekanizması tam olarak bulunamamıştır [9]. Tan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda, in vitro LDL uygulanmasıyla sağlanmış endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasının taurin tarafından azaltıldığını, bu durumdaysa Nitrik oksit' te ve Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz aktivitesinde artış ve Asimetrik dimetilarginin seviyesinde azalma olduğunu saptamışlardır [9]. Rat vasküler düz kas hücrelerinde in vitro olarak yapılan bir çalışmadaysa homosisteinin ROS oluşumunu ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerindeki etkisinin homosisteinin biyolojik antagonisti gibi görünen taurin tarafından antagonize edildiği gözlenmiştir. Bu tip çalışmalar, taurini kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde yeni bir taktik olarak öne çıkarmaktadır [84].

Vücutta oksidan antioksidan dengeyi ve hücre bütünlüğünü koruması ve vücut direncini yükseltmesi özellikleri ile bir antioksidan olarak koruyucu ve destekleyici terapilerde önemli bir rol oynamaktadır. Taurinin özellikle polimorfonükleer lökositler ve retina başta olmak üzere birçok dokuda yoğun olarak bulunduğu; safra asidi konjugasyonu,

detoksifikasyon, membran stabilizasyonu, osmoregülasyon ve nörotransmisyon işlevlerinde antioksidan özelliğinin etkili olduğu; epilepsi, kardiyovasküler hastalıklar, maküler dejenerasyon, hiperkolesterolemi, yara iyileşmesi ve alkolizm gibi oksidatif hasar oluşturan durumlarda iyileştirici rolünün bulunduğu sıklıkla belirtilmektedir [89].

Taurinden zengin gıdaların veya multivitamin ve mineral formülasyonlarının ciddi bir yan etkisi tespit edilmemiş olsa da ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda gebelere taurin uygulanmasının yavrularda insülin rezistansı ve obeziteyle sonuçlandığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak taurinden zengin besinler kullanılırken özellikle gebelik döneminde dikkat edilmesi gerekmektedir [90]. Taurinin bazı önemli işlevleri resim 2.6’ de verilmiştir.



Resim 2.6. Taurinin bazı önemli işlevleri [12]

2.5. Bor

Atom numarası 5 olan bor elementi (B) periyodik tablonun üçüncü grubunun başında bulunur. Kütle numaraları 10 ve 11 olan iki kararlı izotopu bulunur. Temel hal konfigürasyonu $1s^2 2s^2 2p^1$ ’dir. IIIA grubu elementleri arasında sadece bor bir ametaldir [56]. Borun yer aldığı gruptaki diğer elementlerle arasındaki farklılık atom ağırlığının en düşük olmasından kaynaklanır [18].

Bor elementi doğada serbest olarak bulunmaz çünkü oksijene ilgileri vardır. Borat olarak bileşiklerin içinde ya da metallerde alaşım elementi olarak da bulunabilir. Yapay olarak elde edilebilen bor kristal ya da amorf durumda bulunabilir. Amorf durumdaki bulunan bor, belli tepkimeler neticesinde veya birbirleriyle düzensiz şekilde bağlanmış bor atomlarından oluşur. Kristal haldeki bor, çok dayanıklıdır ve yüksek erime noktası vardır. Borun kimyasal özellikleri tane büyüklüğü ve morfolojisiyle ilişkilidir [18, 91].

Ametal olan bor, metalle ametal arası yarı iletkenidir. Oksijen ve diğer elementler ile bileşik meydana getirdiğinde borat borat denmektedir. Doğada en sık borat ve borik asit biçimlerinde bulunur [18].

Oksijene yoğun ilgisi ve kırılabilirliğinden dolayı borun elde edilebilirliği zor ve element olarak kullanımı kısıtlıdır. Borun yüksek iyonizasyon enerjisi ve elektronegatifliğinden ötürü kovalent bağ kurma eğilimi vardır. Bor elementinin p orbitalinin boş olması elektron açısından fakirleştirir. Bu özelliği borun Lewis asidi gibi davranmasını sağlar. Elektron gereksinimi karşılamak için elektronca zengin bileşiklere bağlanma özelliği vardır [18].

Bor yüksek sıcaklıkta H_2O ile tepkimeye girerek borik asit ve diğer ürünleri meydana getirir [18]. Bir Lewis asidi olan borik asit, hidroksil iyonunu tutarken protonları bırakmaktadır. Borun organik bileşiklerle meydana getirdiği kompleksler hidroksil grubu bulundurur; bu sayede şeker, polisakkarit, riboflavin, dehidroaskorbik asit ve adenosin-5-fosfat ile etkileşebilir [18, 92].

Bor, düşük elektronegatifliği sebebiyle tepkimelerde çoğunlukla elektronlarını yitirir yani kurduğu bileşiklerde iyonlaşmasa da elektron verdiğinden dolayı yükseltgenir. Bu yüzden H_2O 'da, bor iyonu olarak değil de $B(OH)_3$ ve $B(OH)_4^-$ halinde çözülmetedir. [18].

Bor, asit içinde kolayca çözünür. Borun erime noktası tahminen $2200\text{ }^{\circ}C$ 'dir. Bor çok yüksek sıcaklıkta ($2000^{\circ}C$) birçok metalle tepkimeye girer ve borürleri meydana getirir. Bu madde çok serttir, metalik iletkenliği gelişmiştir ve kimyasal olarak stabildir [18].

Bor canlı beslenmesinde etki katsayıları çok yüksek olan, çok az miktarlarda dahi optimum etkiyi sağlayabilen bir mikro elementtir. Mikro elementlerin çok az eksikliğinde ya ya fazlalığında, bazı zararlar oluşabilir [18, 93].

Bor, ülkemizde rezervleri çoktur ve kullanım alanları oldukça geniş olduğundan bora maruz kalma oranı yüksektir. Borun canlı organizmalar üzerine birçok etkisinin bulunduğu ileri sürülmektedir [18, 56].

Yapılan son çalışmalarda borun insanlar ve hayvanlar için gerekli olduğu ve makro mineral metabolizması üzerinde, D vitamini metabolizmasında, endokrin fonksiyonda (tiroit, östrojen, kalsitonin, insülin hormonları üzerine etkisi), görmede ve kemik metabolizmasında, immün sistemde görevi olduğu; glukoz, triaçilgliseroller gibi enerji substratlarına ve amino asit, protein gibi nitrojen içerikli maddelere etkisi olduğu bulunmuştur [18, 94].

Günümüzde bor; hammadde olarak veya rafine ve nihai ürünler olmak üzere 250'den fazla alanda kullanılır. Bunlardan bazıları; cam endüstrisi, deterjan endüstrisi, seramik endüstrisi, metalurji endüstrisi, tarım, kozmetik sektörü, kimya sanayi ve tıptır [18].

2.5.1. Borun biyokimyası

Biyolojik maddelerdeki borun oksijenle bağ kurma eğilimi vardır. Bundan dolayı borun biyokimyası borik asit temellidir. Bor oksijenle kolayca birleşip B_2O_3 (borik asit) oluşturur. Membran; glikoproteinler, glikolipitler ve fosfoinositler cis-hidroksil grupları içermektedir. Borik asit organik bileşiklerin hidroksil gruplarıyla ester kompleksleri meydana getirir. Oluşan kompleks yapıların hidroksil taşıyan bileşikler ve tetraborat arasında olduğu düşünülmektedir. Polisakkarit meydana getiren glukoz, glukuronik asit, ksiloz gibi yapı taşlarının gerekli eşlenmiş hidroksil grupları olmadığından bor bileşikleriyle tepkimeye giremedikleri düşünüldü zaman düzenli hidroksil diziliminin önemi daha çok anlaşılmaktadır. Bor bileşikleriyle tek düzlem tarafından baskılanmış hidroksil gruplarıyla reaksiyona girmezler. Hidroksil grubunun bulunması borun daha güçlü etki göstermesini sağlamaktadır. Membranda bor daha çok diester borat polyol kompleks biçimindeki organik formunda bulunmaktadır. Borun ihtiva ettiği hidrojen grupları ajanları düşürücü yönde etki gösterip lipid peroksidasyonunu gerçekleştirecek türleri; asit kloridleri, keton ve aldehytleri azaltır. Diğer bir hipoteze göre borun hücre membranında redoks metabolizmasında aktif bir rolü vardır [56, 94].

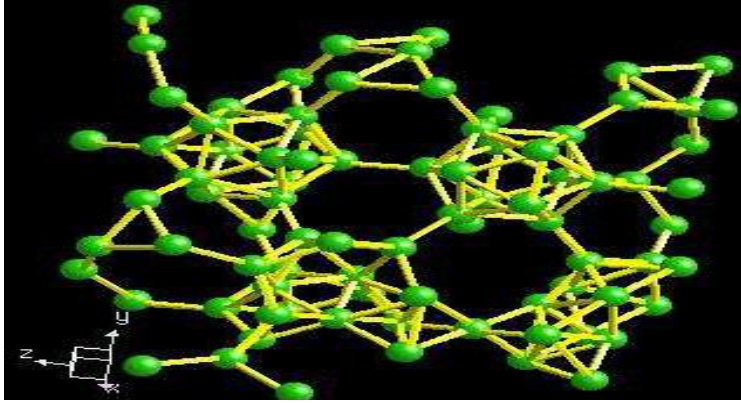
Bor ile etkileşen birçok biyolojik maddenin arasında adenozin-5-fosfat, pridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit, piridin nükleotidleri en önemlileridir. Bu bileşikler in vivo şartlarda bazı enzimlerin yarışmalı inhibisyonu neticesinde meydana gelir. Buna örnek olarak cis-hidroksil taşıyan piridin ya da flavin nükleotidlerine kofaktör olarak gereksinimi olan oksidoredüktaz verebiliriz. Boratlar (oksijenli bor bileşikleri) ve hidroksil grupları arasındaki hidrojen bağının stabilliğinin yükseltilmesi ve imidazol veya amido gruplarının hidrojenleri borun tekli hidroksil grupları ile kompleks oluşmasını sağlar. Böyle kompleksler meydana gelirken boratlar ve boronik asit türevleri geçiş analogları meydana getirerek bazı enzimlerin aktivitesini engeller. Buna serin hidroksil grubu ve bor, tetrahedral bir kompleks oluşturduğunda serin hidrolazın inhibe olması örnek verilebilir. Bu bitişik histidinin imidazol halkasının meydana getirdiği hidrojen bağıyla sağlanmaktadır [18, 56].

Emilim esnasında mukozal yüzeylerde, fizyolojik pH derecesinde ve düşük konsantrasyonlarda boratlar, borik asite dönüştürülür. Borik asidin doğa bazlı olarak farklı biyolojik moleküller ile kompleks meydana getirebileceği bildirilmiştir. Deneysel olarak yapılan çalışmalar, borik asidin hidroksil, amino ve tiyol gruplarına karşı ilgisini ortaya koymaktadır [18, 95].

Borun oksidatif stres üzerinde de etkilerinin olduğu bilinmektedir. Süperoksik radikalleri ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen radikalleri hücrelerde detoksifiye edilemeyecek kadar çok miktarda meydana geldiklerinde hücrelerde oksidatif stres oluşmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri hücredeki DNA, lipid ve protein gibi makromoleküller ile etkileşimi sonucu geri çevrilemeyen bozukluklara yol açmaktadır. Hücrelerde bulunan antioksidanlar reaktif oksijen radikallerini detoksifiye etmede önemlidir. Bu antioksidanlardan biri olan GSH, oksidatif stres ortamında hızlıca oksitlenir ve miktarı düşer. Oksitlenmiş glutatyonun yeniden indirgenmesi için NADPH gerekmektedir. Bor NADPH'ın seviyelerinin düzenlenmesinde etkin bir rol oynamaktadır. NADPH hücrelerde indirgenmiş glutatyon miktarını artırıp oksidatif stresi ve bundan kaynaklanan oluşan oksidatif hasarı düşürmektedir [17].

Bor dış yörüngesinde üç elektron bulunduğu için üç tane bağ yapar. Bor kristalinin birim hücresinde oniki bor atomu vardır ve oniki bor atomu ihtiva eden birimlerin birbirine farklı bağlanması ile üç farklı kristal yapı oluşur. Bu kristal yapılar; Alfa-rombohedral, tetragonal

ve beta-rombohedraldir [18]. Resim 2.7’ da borun kristal yapısı verilmiştir. Çizelge 2.2’ de borun fiziksel, kimyasal özellikleri ile anatomik yapısı verilmiştir.



Resim 2.7. Borun kristal yapısı [18]

Çizelge 2.2. Borun fiziksel, kimyasal özellikleri ve anatomik yapısı [18]

Kimyasal Özellik	
Elektrokimyasal eşdeğer	0,1344 g/amp-hr
Elektronegativite	2,04
Füzyon ısısı	50,2 kJ/mol
Atomik Yapısı	
Atomik çapı	1,17 Å
Atomik hacmi	4,6 cm ³ /mol
İyonik çapı	0,23 Å
Nötron sayısı	6
Proton sayısı	5
Kovalent yarıçapı	82 pm
Fiziksel Özellikleri	
Element serisi	Metaloidler
Grup, periyot, blok	13, 2, p
Görünüş	sarı-kahverengi ametal kristal
Atom ağırlığı	10,811 (7) g/mol
Maddenin hali	Katı
Kaynama noktası	3927 °C
Yoğunluk	2,34 g/cm ³
Sıvı haldeki yoğunluk	2,08 g/cm ³
Buharlaşma ısısı	480 kJ/mol
Isı kapasitesi	11,087 (25 °C) J/(mol . K)
Elektrik direnci	150 n Ω . m (20 °C' de)
Mosh ertliği	9,3

2.5.2. Borun canlı sistemler üzerindeki etkileri

Borun bitkilere etkisi

Bitkiler boru topraktan aktif ve pasif absorpsiyonla alırlar. Pasif absorpsiyonda $B(OH)_3$ formunda ya da bundan daha olarak da aktif absorpsiyonda $B(OH)_4$ formunda temin ederler. Ksilem iletim boruları yardımıyla bitkinin üst noktalarına kadar taşınırlar. Borun alınması ve taşınması, bitkinin su alınımıyla da bağlantılıdır. [18, 96]. Sulama sularındaki bor yoğunluğu belli sınırlardadır. Bor yoğunluğunun bu sınırları aşması halinde; bitki büyümesinde durma, bitki yapraklarında sararmalara ve yarılmalara, bitki veriminin düşmesi ve olgunlaşmamış yapraklarda dökülmeler görülebilir. Topraklarda var olan toplam bor yoğunluğu 2-200 ppm arasında değişir ve bitkiler bu borun %5'inden daha azından yararlanırlar [18].

Bitkilerde; solunum, karbonhidrat metabolizması, şekerin taşınması ve hücre duvarı yapısının meydana gelmesinde bor önemli rol oynamaktadır [18, 97].

Borun hayvanlara etkisi

Borun hayvanlar üzerindeki etkisinde bor miktarının ve kontak süresinin mühim olduğu yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Borun fare, tavşan, koyun ve sığır tarafından ağız yoluyla emildiği ve letal dozun hayvan türüne göre 1,2-3,45 g/kg arasında değiştiği yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Çizelge 2.3'de hayvanların gelişme ve üremesinin borun tesir seviyesi gösterilmiştir [97]. Hayvanların içme sularında 2500 mg/l borik asit olması büyümeyi engellemesi nedeniyle tehlikelidir [98].

Çizelge 2.3. Hayvanların üreme ve gelişmesinde borun etki düzeyi [97]

Tür	Tesir	Olumsuz Etkilerin Görüldüğü En Düşük Bor Seviyesi (mg/kg)	Olumsuz Etkinin Gözlenmediği Bor Düzeyi (mg/kg)
Deney Faresi	Üreme sisteminde körelim ve beyin/tiroit oranında artma	58,5	17,5
Fare	Sperm sayısında düşüklük	19,2	
Deney Faresi	Kusurlu doğum	13,6	
Fare	Gelişmede toksisite	79	43
Deney Faresi	Kusurlu doğum	13,3	9,6
Tavşan	Kusurlu doğum	43,8	21,9

9000 mg/l borik asit içeren diyetle beslenen hayvanlarda borun direkt plazma, beyin, böbrek, karaciğer, testis, prostat, salgı bezleri, kas gibi yerlere taşındığı ve borun yağ dokusundan daha fazla kemik dokusunda tutulduğu tespit edilmiştir [19].

Deney farelerinde bor toksisitesine bağlı olarak; deri ve mukoz membranlarda kırmızı-menekşe renk, hemoglobin düzeylerinde düşüklük, vücut ısısının düşmesi, depresyon vb. belirtiler görülmektedir. Tavşanlarda ise; anoreksi, kilo kaybı, sperm sayısında düşme, kardiyovasküler bozukluk gözlenir. Kanatlı hayvanlarda koordinasyon bozukluğu ayak parmağı kıvrım yerlerinde paraliz ve hipotermi belirtileri izlenmiştir.

Borun insanlara etkisi

Bor, insan vücudunun düşük miktarda ihtiyaç duyduğu, hücrelerde sentezlenemediğinden dolayı besinlerle alınması gereken mühim elementlerdendir [18].

Bor ağız yoluyla yiyecek ve içeceklerle, deri yoluyla ciltten ve solunum yoluyla tozların burundan dolması ile insan vücuduna alınır. Eğer deride yara olmadığında ya hiç emilmez veya çok az emilirler. Sulu çözeltileri deride daha hızlı emilir böylece egzama ve psoriasis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Temel olarak bor vücuda ağız ve burun yoluyla girer [95].

İnsan bedenine alınan borun %90-95'lik bölümü 24 saat içinde değişikliğe uğramaz ve idrarla atılırken az bir bölümü gastrointestinal sistemden emilip, insanların ve hayvanların

doku ve organlarında (kemik, tırnak, saç, diş, yumuşak dokularda) değişen konsantrasyonlarda birikir [18, 99]. Çizelge 2.4’de insanlarda organ ya da sıvıların normal bor konsantrasyonu gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. İnsanlarda organ ya da sıvıların normal bor konsantrasyonu [18]

Doku	Bor Konsantrasyonu
Beyin	0,87 µg/g ^a
Kalp	0,59 µg/g ^a
Böbrek	1,27 µg/g ^a
Karaciğer	2,25 µg/g ^s
Pankreas	0,51 µg/g ^a
Dalak	3,95 µg/g ^a
Kemik	1,6 µg/g ^b
Saç	1,05 µg/g ^b
Tırnak	15 µg/g ^b
Serebrospinal sıvı	1,15 µg/g ^b
Sinovyal sıvı	30 µg/g ^b
Tükürük	4,4 µg/g ^b
^a Kuru Ağırlık	^b Yaş Ağırlık

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarla fosfor, magnezyum, kalsiyum, alüminyum ve molibden gibi minerallerin metabolizmalarında düzenleyici görevi olmasından dolayı, borun sağlıklı kemik ve eklem fonksiyonları için büyük önem taşıdığı saptanmıştır. Steroid hormon metabolizması, sağlıklı kemik gelişimi ve hücre zarı korunmasında rol oynamaktadır [100]. D vitaminin daha aktif bir biçime dönüşmesinde, kalsiyumun emilmesinde ve kemiklerde depo edilmesinde borun mühim etkileri bulunur. Bu yüzden besinlerle alınan bor, özellikle kemik erimesinden korunmada önemli bir görevi vardır [18].

Yüksek miktarlarda ve kısa süreli bor alınması veya tozuna maruz kalınması; ishal, kusma, titreme, baş dönmesi gibi zehirlenme belirtilerine ek deri döküntüleri meydana gelirken karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sisteminde bozukluklar oluşmaktadır. İçme sularının yüksek oranda bor minerali içermesi, sindirim sisteminde bazı hastalılara neden olabilmektedir. Karaciğerde şişme ve büyümeye, sinir sisteminden kaynaklanan benzeri sorunlara sebep olmaktadır [95].

Borun insan sağlığına olan etkisinin maruz kalınan bor miktarına, maruz kalma süresine, sıklığına ve şekline, kişinin sağlık durumuna ve çevresel faktörlere göre değişebileceğinin üzerinde durulmaktadır [18]. Örneğin; insanlarda, bor eksikliği (<0.3 mg / d), motor hızı ve el becerisi, dikkat ve kısa süreli hafıza gibi fonksiyonlarda daha düşük performansla sonuçlanmaktadır [101].

Borun diğer etkileri arasında; immün sistemi güçlendirmesi, romatizma, vajinal enfeksiyonlar, hormon seviyesinin ayarlanması, osteoartrit engellenmesi, kanser tedavisinde (BNCT yöntemi) ve beyinde atıklığı ve bilmeye ait performansın güçlenmesinin sağlanması biçiminde sıralayabiliriz [19].

Bor yetersiz olması olumsuz neticelere yol açarken yüksek seviyelerde bora maruz kalmakta toksisiteye yol açmaktadır [12].

Bor ve oksidatif stres

Organofosfat (OP) bileşenleri oksidatif strese yol açmakla birlikte organizmadaki antioksidan durumunu değiştirebilmektedir. OP bileşikleri çeşitli hücre zarı bileşenlerine zarar vererek başta ROT üretiminde olmak üzere toksik etkiler yaratırlar [102, 103]. Bor uygulaması ile OP tarafından indüklenen oksidatif stres ve enzim aktivitesinde gerileme gözlenmiştir. Buna ek olarak bor, farelerde savunma mekanizmasını geliştirmekte ve vücudun farklı organlarında yenilenme sağlamaktadır [103, 104]. Bor uygulamasının oksidanları nötrale etmek ile sorumlu glutatyonun vücuttaki rezervlerini arttırarak oksidatif stresi düşürdüğu öne sürölmüştür [103]. Ayrıca bor malathionun toksik etkilerine karşı glutatyon (GSH) seviyelerini arttırarak koruyucu etki oluşturmaktadır [103, 104].

Borun, oksidatif stres parametrelerini baskılayarak karaciğerin maruz kaldığı zararlı etkileri dengelediği ve karaciğerin normal işlevine dönmesi yönünde pozitif etkiye sahip olduğuına ilişkin deliller vardır [103],

Diyet ile bor takviyesi almanın lipid peroksidasyonu düşürdüğu ve antioksidan savunma mekanizmasını sağlamlaştırdığı öne sürölmektedir [103, 105].

3. MATERYAL-METOT

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

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerimde GÜDAM' dan sağlanan 30 adet yetişkin Wistar albino ırkı erkek rat (300-350g) kullanıldı.

Ratlar deney öncesi ve deney sürecinde sıcaklığı sabit tutulan hayvan saklama odasında 12 saat aydınlık-12 saat karanlık döngüde bakıldı ve ad libitum beslendiler. Hayvanlar operasyon sonrasında her kafeste bir hayvan olacak şekilde barındırıldı [106, 107].

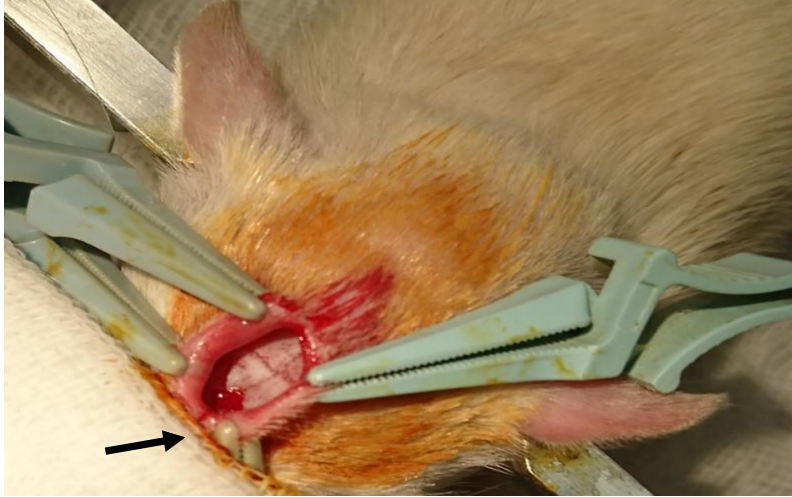
3.1.1. Stereotaksik cerrahi ile intraserebroventriküler streptozotosin uygulamasıyla Alzheimer modelinin oluşturulması

İntraserebroventriküler STZ enjeksiyonu öncesinde lateral serebral ventrikülün koordinatlarının belirlenmesi için öncelikli olarak bir hayvana i.c.v. metilen mavisi verildi. Bunun için ratlar Ketamin (intraperitoneal 50 mg/kg) ve ksilazin (intraperitoneal 5 mg/kg) ile genel anestezi altına alınarak, stereotaksi aletine yerleştirildi. İntraserebroventrikülün yeri Paxinos'un rat beyin atlası kullanılarak belirlendi. Koordinatlar bregma noktası referans alındığında antero-posterior: -0,6 mm, lateral: 1,5 mm ve dorsoventral: 3,8 mm şeklindedir [108]. Koordinatların doğruluğu ön deneylerle gösterildi. Bu amaçla i.c.v enjeksiyon ile lateral serebral ventriküle 200 µl metilen mavisi verilerek, bir süre beklendikten sonra hayvanlar sakrifiye edilip ve beyinleri çıkarıldı. Beyin dokusundan alınan kesitlerde, metilen mavisinin lateral ventrikülde dağıldığının görülmesi ile koordinatları doğrulandı. Kafa derisi gözler hizasından enseye kadar kesilip ve üzerindeki periost sıyrıldıktan sonra, kafatası üzerinde referans nokta olarak kullanılacak bregma çizgisi belirlendi. [106, 107]

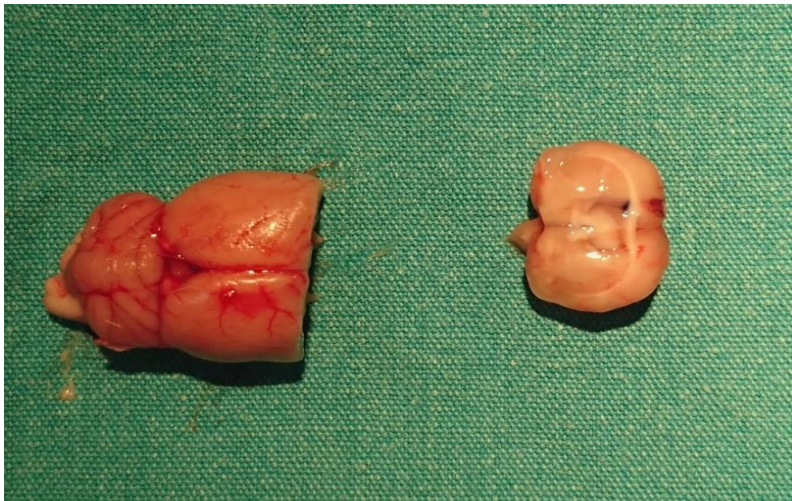
AH olduğunu doğrulamak için 14. günde morris su tankı testi uygulandı [109, 110].



Resim 3.1. Ratın stereotaksi aletine yerleştirilmesi



Resim 3.2. Ratın kafatası üzerinde bregma noktası



Resim 3.3. i.c.v. uygulamanın koordinatları

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Yapay Beyin Omurilik Sıvısının Hazırlanması: STZ' nin çözücüsü olarak kullanılan yapay beyin omurilik sıvısını (yBOS) hazırlamak için çizelge 3.1'de verilen kimyasal bileşikler tartıldı ve 500 ml steril distile su içerisinde iki farklı çözelti şeklinde hazırlandı. 1. ve 2. çözelti 1:1 hacminde karıştırılarak yBOS elde edildi [111].

Çizelge 3.1. yBOS'un içerdiği kimyasallar ve miktarları [111]

1. Bileşik		2. Bileşik	
Kimyasal	Miktar (g)	Kimyasal	Miktar (g)
NaCl	8,66	Na ₂ HPO ₄ .7H ₂ O	0,214
KCl	0,224	NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,027
MgCl ₂ .6H ₂ O	0,163		
CaCl ₂ .H ₂ O	0,204		

Kontrol grubu: Streptozotosin ile oluşturulan Alzheimer Hastalığı ve bu hastalığın bor, taurin ve hem bor hem de taurin ile tedavilerinin etkilerinin sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırılması amacıyla 6 adet 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 ve serumları AOPP ve Protein karbonilleri tayinde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı.

Streptozotosin ile oluşturulan Alzheimer grubu: Ratlarda deneysel Alzheimer modelinin oluşturulması amacıyla 6 adet stereotaksik cerrahi ile i.c.v. enjeksiyonu için koordinatlar belirlendikten sonra 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. Alzheimer olduğunu doğrulamak için 14 gün sonra Morris su tankı testi 4 gün boyunca uygulandı. 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 ve serumları AOPP ve Protein karbonilleri tayinde kullanılmak üzere -80o C' de saklandı [106, 109, 110, 112].

Bor ile tedavi edilen Alzheimer grubu: i.c.v STZ uygulanması yoluyla oluşturulan Alzheimer'lı 6 adet rata, bor elementinin AH üzerindeki tedavi edici etkilerinin 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 üzere ratlar Alzheimer oluşumunu takiben 4 gün (15,16,17,18.Günler) boyunca ve bor tedavisinden sonra 4 günü (36, 37, 38, 39. Günler) tekrar 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 ve serumları AOPP ve Protein karbonilleri tayinde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı [18].

Taurin ile tedavi edilen Alzheimer hastası grubu: i.c.v STZ uygulanması yoluyla oluşturulan Alzheimer'lı 6 adet rata taurinin AH üzerindeki tedavi edici etkilerinin 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 tedavisinin son 4 günü (36, 37, 38, 39. Günler) tekrar 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 ve serumları AOPP ve Protein karbonilleri tayinde kullanılmak üzere -80° C' de saklandı [12].

Bor ve taurin ile tedavi edilen Alzheimer grubu: i.c.v STZ uygulanması yoluyla oluşturulan Alzheimer'lı 6 adet rata, borun ve taurinin 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 tedavisinin son 4 günü (36, 37, 38, 39. Günler) tekrar 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 ve serumları AOPP ve Protein karbonilleri tayinde kullanılmak üzere -80 °C' de saklandı [12, 18].

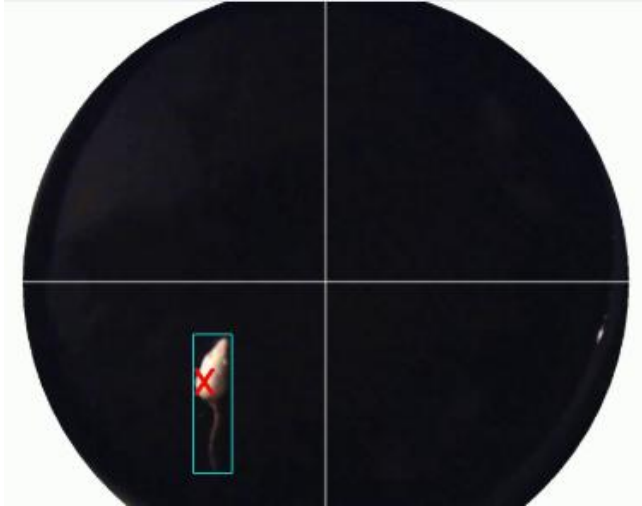
3.3. Yöntem

3.3.1. Morris su labirent testi (MWM)

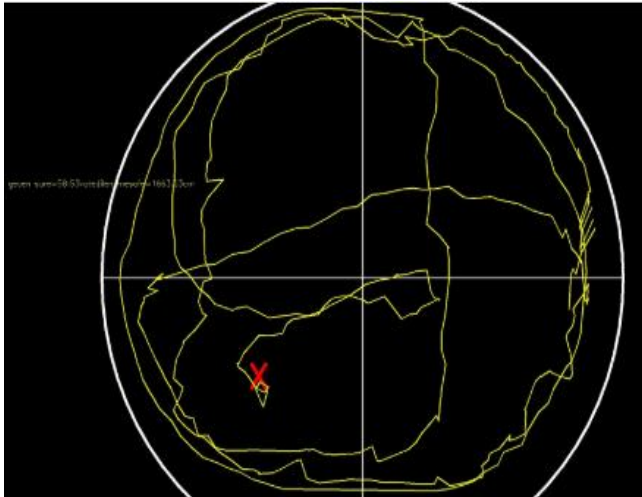
Bu davranış analiz testi deneyin 15-18. ve 36-39. günlerinde ratlara uygulandı. Morris su labirenti ortalama 60 cm yüksekliğinde, 150 cm çapında, 23 ± 1 °C'de su ile 25 cm derinliğe kadar dolu olan büyük dairesel siyah bir havuzdan oluşur. Su tankı (havuzu), birbirini havuzun ortasında dik olarak kesen hayali çizgilerle dört eşit kadrana ayrıldı [N (Kuzey), E (Doğu), S (Güney) ve W (Batı)]. 11 cm çapındaki pleksiglas platform, yüzme havuzunda NE kadrantının ortasında sabit bir pozisyonda, ratlar kolayca üzerine tırmanıp sudan kaçabilsin diye su yüzeyinin 1 cm altına yerleştirildi; başlangıç noktası tüm çalışmalarda SW kadrantıdır. 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 [113]. 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 ölçülecek ve video kamera sistemi ile kaydedildi [114]. 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 3.4. Morris havuzu



Resim 3.5. Rat ve platformu bulması



Resim 3.6. Ratın platformu bulana kadar havuz içerisinde izlediği yol

3.3.2. Serumda AOPP düzeylerinin belirlenmesi

İleri oksidasyon protein ürünleri YLA0180RA katalog numaralı Ylbiont marka ticari Elisa kiti ile çalışıldı.

Serumların Hazırlanması

Sakrifiye edilen ratların kalplerinden alınan kanlar +4 °C’ de 3000 rcf’ de 5 dakika santrifüj edilerek elde edildi. Elisa çalışması yapılanaya kadar -80 °C’ de kadar saklandı.

3.3.3. Dokuda protein karbonil düzeylerinin belirlenmesi

Oksidatif stresin kanıtı olarak protein oksidasyonunda reaktif karbonil gruplarının artışı gösterilir. PC grupları, 2,4 dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile proteinlerin karbonil gruplarının tepkimesi neticesinde hidrazin oluşması kuralı baz alınarak spektrofotometrik yolla 370 nm ve total protein değeri 280 nm’de analiz edilerek ölçüldü [115].

Reaktifler

1.5 M HCl

10 mM 2,4- DNPH (1.5M HCl’ de hazırlandı)

%20’ lik TCA

%10’ luk TCA

6M Guanidin-HCl (20mM KH₂PO₄ tamponunda hazırlandı, pH=2.3)

Ethanol/ Etil asetat 1:1 (v/v)

Protein Standart Eğri çalışması

20 ml 6M guanidin-HCl içerisinde 40 mg bovin serum albümini (BSA) çözündürüldü. PC için protein standartları, standart eğri grafiğine göre yapılmıştır.

Dokunun hazırlanması

Dokular 1/10 oranında %1.17 KCL içeren pH 7.4, 0.1M fosfat tamponunda homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar +4 °C’de 10000 rpm’de 30 dakika santrifüj edildi ve elde edilen süpernatant PC’yi spektrofotometrik yöntemlerle belirlemek için kullanıldı.

Numunenin hazırlanması

Protein karbonil içeriği Reznick ve Packer’ın metoduna göre çalışıldı [116]. PC içeriğini tespit etmek için DNPH’lı ve DNPH’sız olmak üzere 2 adet deney tüpü alındı. Her 2 tüpe de 0.5 ml homojenat eklendi ve sonra DNPH’lı tüpe 2 ml DNPH, DNPH’sız tüpe de 2 ml HCL eklendi. Her 15 dakikada bir vortekslenen tüpler oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. %20’ lik TCA’ dan her iki tüpe de 2.5 ml eklenerek ve tüpler 12000 rpm’ de 5 dakika santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet kısmıyla çalışmaya devam edildi. %10’ luk TCA 2 ml eklendikten sonra tüpler 12000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi, süpernatant atılarak pellet kısmıyla çalışmaya devam edildi. Etanol/etil asetat 2 ml olmak üzere tüplere eklendi ve 12000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilen tüplerden süpernatant atıldı ve pellet kısmıyla çalışmaya devam edildi. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Guanidin HCL 2 tüpe de 1ml eklenerek 10 dakika vorteksledikten sonra örnekler çözünmesi için bir süre bekletildi. Daha sonra örneklerin guanidin HCL’e karşı 370 nm ve 280 nm’de absorbans değerleri kaydedildi.

Hesaplanma Levine ve ark.’ na göre yapıldı [115].

$$A) CA_{370} = DNPH'lı A_{370} - DNPH'sız A_{370}$$

$$Protein Karbonil (nmol/mL) = CA_{370} \times 45.45$$

$$B) Protein (mg/mL) = Standart Eğri Değeri \times Sulandırma Oranı$$

280 nm’de okunan DNPH’sız HCL değerleri kullanıldı. Sulandırma oranı 500 µl/1000 µl’dir.

$$C) Protein Karbonil (nmol/mg protein) = A (nmol/mL) / B (mg/mL)$$

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Deneysel Alzheimer modelinde Serum AOPP düzeyleri

(n=30)	AOPP (ng/mL)	Protein Karbonilleri (nmol/mg)
Kontrol	5,93±0,38	2,71±0,65
Alzheimer	6,88±0,85	7,27±1,25
Alzheimer + Bor	2,10±0,66 [*]	1,93±1,32 [*]
Alzheimer + Taurin	3,98±1,61 ^{*,a, b}	8,22±1,26 ^{*,a,b}
Alzheimer + Bor + Taurin	2,12±0,77 [*]	4,08±2,47 [*]

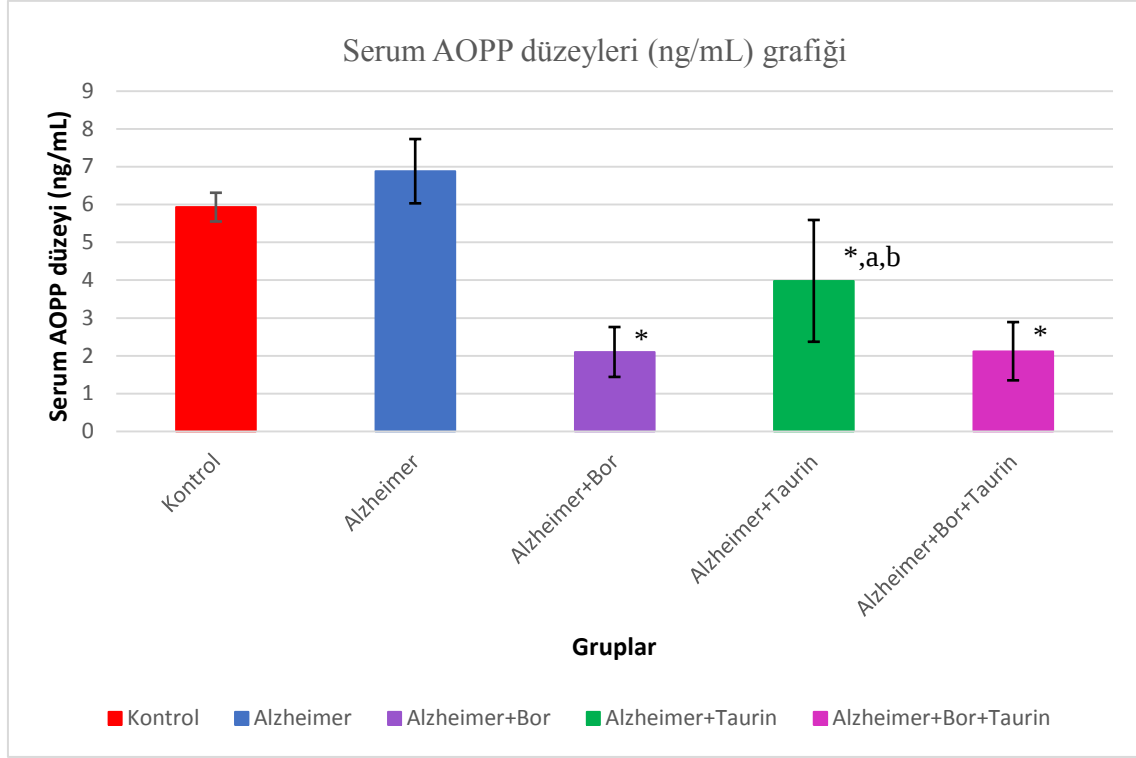
^{*}P<0,05 Alzheimer grubuyla kıyaslandığında

^aP<0,05 Alzheimer + Bor grubuyla kıyaslandığında

^bP<0,05 Alzheimer + Bor + Taurin grubuyla kıyaslandığında

4.1. Serum AOPP Düzeyleri

Çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Alzheimer grubu ile tüm deney grupları serum AOPP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Tüm tedavi uygulamaları Alzheimer grubundaki serum AOPP düzeylerini azaltmıştır. Alzheimer + Bor grubu ile Alzheimer + Taurin grubu serum AOPP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Aynı deney düzeneğinde tek başına bor uygulaması, tek başına taurin uygulamasına göre serum AOPP düzeylerini azaltmıştır. Alzheimer + Bor grubu ile Alzheimer + Bor + Taurin grubu serum AOPP düzeyleri bakımından kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Alzheimer + Taurin grubu ile Alzheimer + Bor + Taurin grubu serum AOPP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir azalış bor ve taurinin birlikte uygulandığı grupta tespit edilmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4.1. Serum AOPP düzeyleri (ng/mL) grafiği

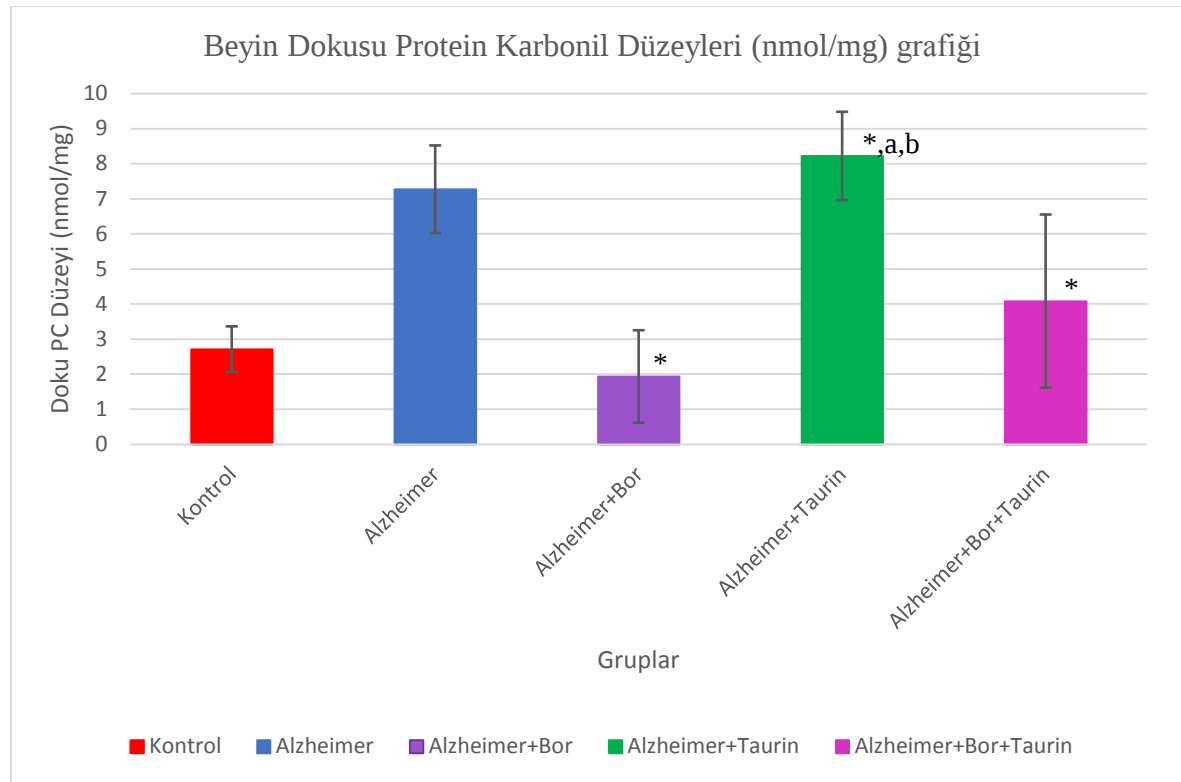
4.2. Beyin Dokusu Protein Karbonil Düzeyleri

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Kontrol grubu ile Alzheimer grubu ve Alzheimer + Taurin grubu beyin dokusu protein karbonil düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile Alzheimer + Bor grubu ve Alzheimer + Bor + Taurin grubu beyin dokusu protein karbonil düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Alzheimer grubu ile Alzheimer + Bor grubu ve Alzheimer + Bor + Taurin grubu beyin dokusu protein karbonil düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Yapılan çalışmada tek başına bor uygulanması ile bor ve taurinin birlikte uygulanması beyin dokusu protein karbonil düzeyleri Alzheimer grubuna göre azalmıştır. Alzheimer grubu ile Alzheimer + Taurin grubu beyin dokusu protein karbonil düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Aynı deney düzeneğinde tek başına taurin uygulamasının beyin dokusu protein karbonil düzeylerini Alzheimer grubuna göre arttırmıştır.

Alzheimer + Bor grubu ile Alzheimer + Taurin grubu ve Alzheimer + Bor + Taurin grubu beyin dokusu protein karbonil düzeyleri bakımından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Alzheimer + Taurin grubu ile Alzheimer + Bor + Taurin grubu beyin dokusu protein karbonil düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir azalış bor ve taurinin birlikte uygulandığı grupta tespit edilmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Beyin Dokusu Protein Karbonil Düzeyleri (nmol/mg) grafiği

4.3. Morris Su Labirent Testi (MWM) Sonuçları

Videoların platformda kalma süreleri ve hızları bilgisayar mühendisi Burak Turan tarafından yazılan hayvan (rat) takip programı ile hesaplanmıştır.

Çizelge 4.2. Deneysel Alzheimer modelinde MWM testi platformda kalma süreleri

MWM testi Platformda Kalma süresi (saniye)				
Grup (n=30)	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.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 ^a
Alzheimer+Taurin	0	33,77±12,89	53,05±2,51	55,66±5,17 ^a
Alzheimer+Bor	0	24,21±15,07	54,97±1,00	72,59±3,85 ^a
Alzheimer+Bor+Taurin	0	43,18±7,54	68,28±3,98	66,19±1,24 ^a
Alzheimer+Taurin 2.tekrar	39,98±10,11 [*]	69,69±3,57	62,48±3,90	72,62±3,45
Alzheimer+Bor 2.Tekrar	62,27±5,47 [*]	71,17±3,67	67,80±3,61	78,34±0,65 ^{b,c}
Alzheimer+Bor+Taurin 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)

^a P<0,05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında (4. Gün)

^b P<0,05 Kontrol grubuyla kıyaslandığında (2. Tekrar 4. Gün)

^c 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).

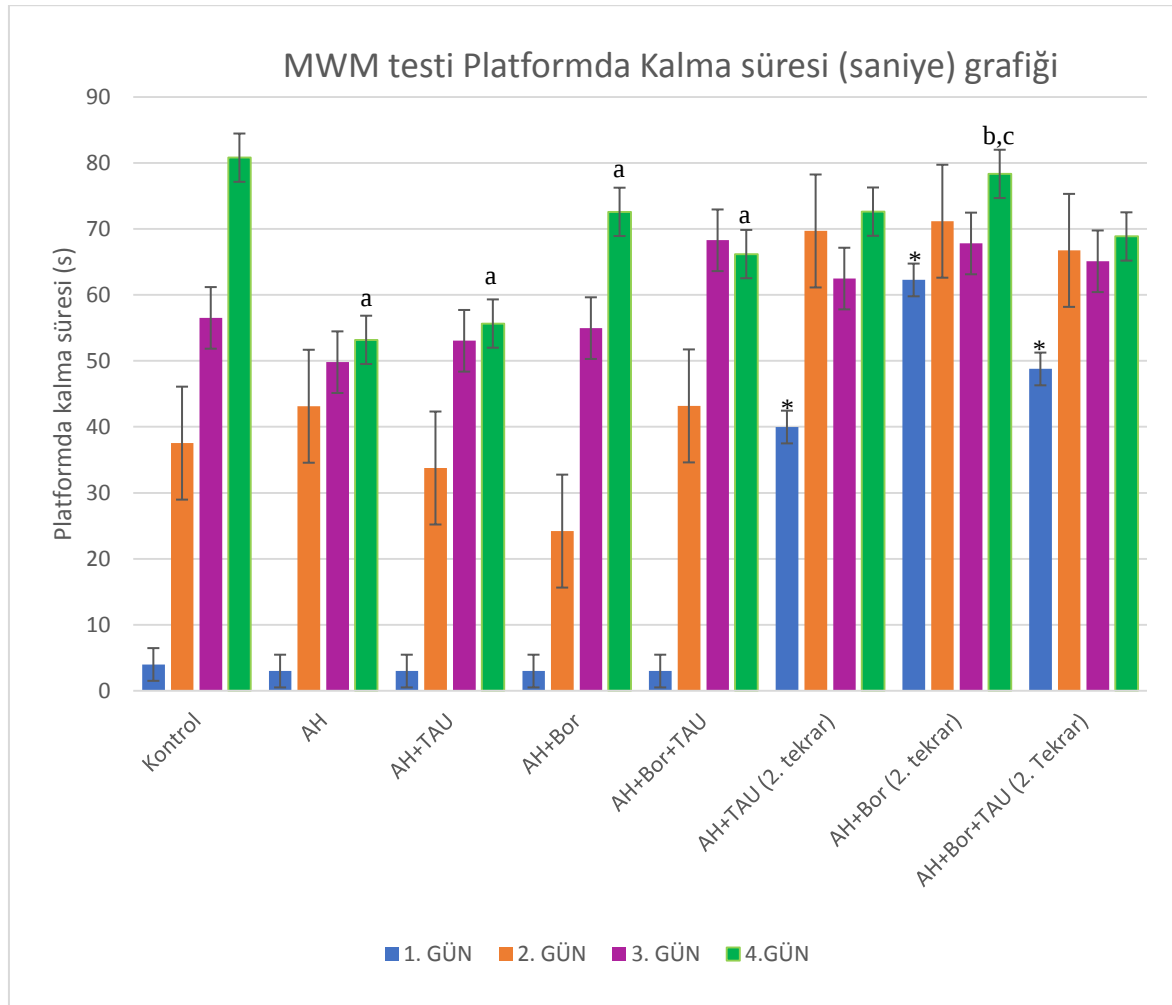
2.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk ve ikinci tekrarları platformda kalma süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

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 ($p<0,05$).

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

MWM testi Hız (cm/s)				
Grup (n=30)	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±0,3 ^a
Alzheimer+Bor 2.Tekrar	21,79±0,90	20,71±0,63	22,86±0,39	21,95±0,50 ^a
Alzheimer+Bor+Taurin 2.tekrar	20,84±0,47	20,78±1,05	22,39±0,73	22,60±0,46 ^a

*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 ($p>0,05$).

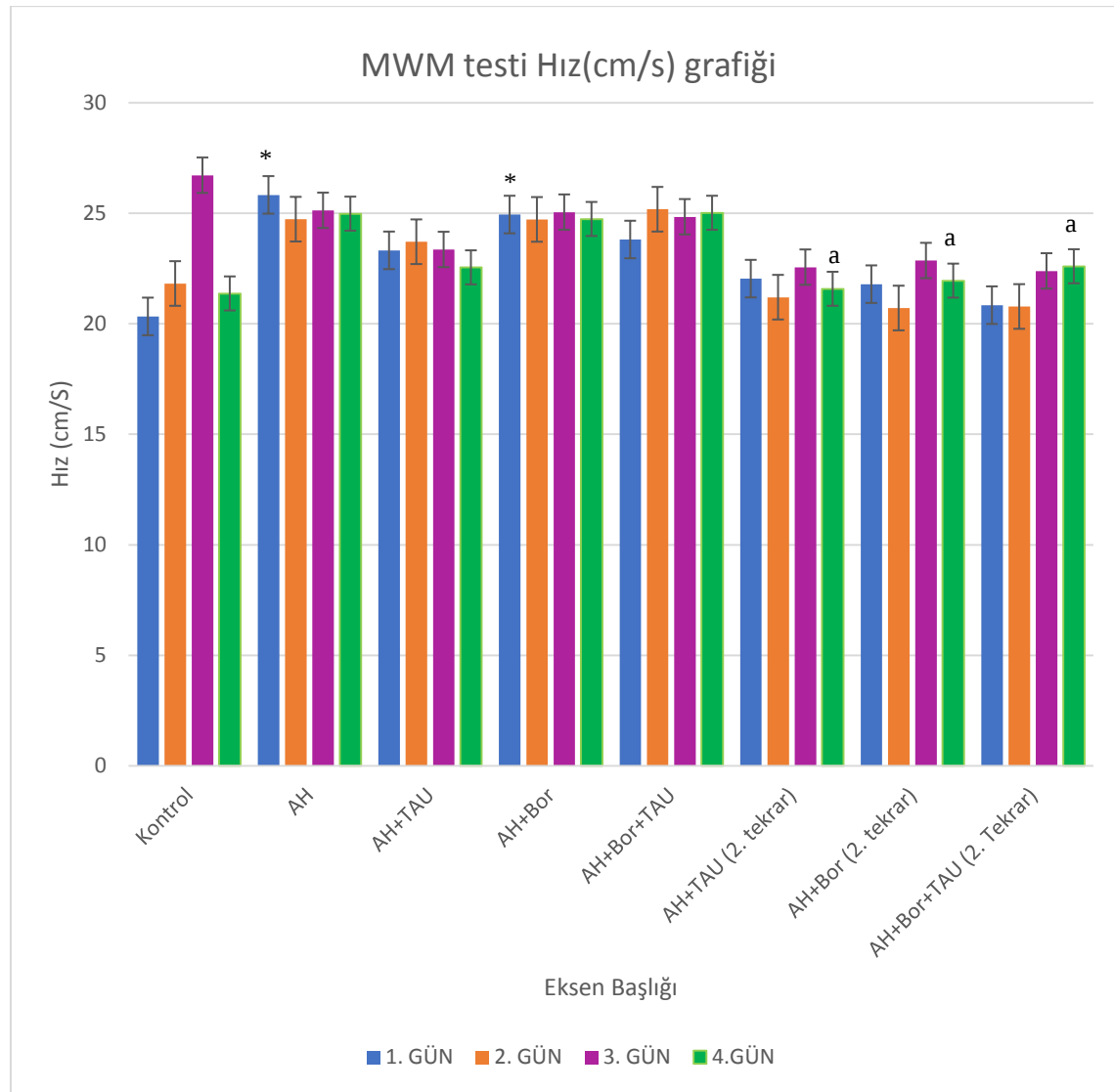
3.Gün: Kontrol ve tüm gruplar ilk ve ikinci tekrarları hız bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

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

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

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

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 oklu 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

Dhull ve Kumar'ın (2017) ICV STZ uygulaması ile ratlarda deneysel Alzheimer modeli oluşturarak yaptıkları çalışmada Alzheimer oluşumunu Morris water maze testi ile doğrulamışlardır. Yaptıkları testte Alzheimer'lı grupların platformda kalma süreleri kontrol grubuna göre azalmıştır [109].

Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ve Alzheimer yapılan gruplar Alzheimer oluşumunun 15. günü itibari ile tüm hayvanlara yapılan MWM testi bakımından kıyaslandığında stz uygulanan ratlarda Alzheimer'ın oluştuğu tespit edilmiştir. Alzheimer oluşan ratlara 21 gün boyunca tek başına bor, tek başına taurin ve bor ile taurin beraber uygulanması sonucunda MWM testi bakımından özellikle borun Alzheimer'ın etkileri üzerinde iyileştirici etkileri olduğu tespit edilmiştir. Diğer gruplarda da farklılık olmasına rağmen platformda kalma sürelerinde istatistiksel anlamda farklılık sadece bor uygulanan grupta gözlenmiştir. Diğer gruplarda ise hız bakımından istatistiksel anlamda farklılık sadece bor uygulanan grupta tespit edilmiştir.

AH patolojik değişimler sonucunda serebral kolinerjik eksikliklerle karakterize olan bir nörodejeneratif hastalıktır [117]. AH'lerdeki beyin dokusunun hastalığı seyri esnasında oksidatif strese maruz kaldığı ile ilgili çok güçlü kanıtlar vardır. Oksidatif stres, ROT ve antioksidan korumanın radikal üretiminde bir dengesizlik ile karakterize edildiği için her ikisinin de yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel gerileme sürecinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [118-120].

AH' deki oksidatif stresin kanıtı yüksek seviyelerde okside proteinler, ileri glikasyon son ürünleri, lipid peroksidasyon son ürünleri, peroksit, alkol, aldehit, serbest karbonil, keton, kolestenon, nükleer ve mitokondrial DNA' da modifikasyonlar gibi toksik türlerin oluşumu ile ortaya çıkar [120, 121].

AH' deki radikal detoksifiye enzimler arasındaki dengesizlik oksidatif stresin bir diğer nedenidir [120].

Protein yan zincirlerinin ROT aracılı oksidasyonu gözden geçirilmiş ve bu hidroksil gruplarının girişine veya protein bazlı karbonillerin oluşumunu yol açar [120, 122].

Karbonil grupları amino asit kalıntısı yan zincir hidroksillerini keton veya aldehit türlerine oksitleyerek proteinlere katılır [120]. Protein karbonilasyonuna neden olan çeşitli oksidatif yollar vardır. Karbonil grupları, proteinlere lizin, arginin, prolin ve treonin kalıntılarının doğrudan oksidasyonu yoluyla ya da peptit bağlarının α -amidasyon yoluyla veya glutamil kalıntılarının oksidasyonu ile ayrılması yoluyla sokulabilir. ROT'leri ayrıca lipid oksidasyonu, DNA oksidasyonu, glikasyon gibi diğer moleküllerle de reaksiyona girebilir, bu da proteinlerle reaksiyona girebilen, proteinlere bağlı karbonilleri oluşturabilen reaktif karbonil türleri ve aldehitlerin oluşumuna neden olur. Protein karbonilasyonunun ölçülmesi, çeşitli oksidatif stres koşulları, yaşlanma fizyolojik bozuklukları ve AH ile ilişkili proteinlerin oksidatif hasarının derecesinin belirlenmesi için iyi bir yöntem olduğu düşünülmektedir [120, 123].

AOPP ditirozin içeren çapraz bağlanmış ürünleridir ve protein oksidasyon derecesini belirlemede önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir [124,125]

Altınoğlu ve ark.'larının (2014) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada AH'deki artmış protein oksidasyonu AOPP düzeylerinin ölçülmesi ile tespit edilmiştir. Bu protein oksidatif hasarı hakkında bilgi vermektedir. Bu çalışmada serum AOPP düzeyleri AH'li gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır [124].

Atukeren ve ark.'larının (2017) insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada AOPP değerlerinin AH grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [117].

Sıçanlar üzerinde yaptığımız bu çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş Alzheimer'lı grubun serum AOPP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Yukarıdaki bahsi geçen çalışmalar bizim çalışmamızın sonuçlarını serum AOPP düzeylerini desteklemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda borun canlı sistem üzerinde oksidatif stres parametrelerini düşürdüğü ve antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirdiği tespit edilmiştir [103, 105],

Borun antioksidan etkisini ya da proteinler ile etkileşerek serum AOPP seviyelerini azalttığı düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda borun, oksidatif stresin etkilerini azalttığı, antioksidan savunma mekanizmalarını arttırdığı ve sıçanlarda hasarlı beyin dokularını yenilediği tespit edilmiştir [101].

Borla yapılan başka bir çalışmada; amino asit ve protein gibi nitrojen içerikli maddelere etkisinin bulunduğu öne sürülmüştür [94].

Yaptığımız çalışmada Alzheimer+bor grubunun serum AOPP seviyelerinin Alzheimer grubuna göre anlamlı olarak azaldığını saptadık. Borun bu etkisi hem antioksidan özelliğinden hem de amino asit ve protein gibi nitrojen içerikli molekülleri koruyucu etkisinden dolayı ortaya çıkmış olabilir.

Sunucu Karafakıoğlu'na (2010) göre bir biyomarker olan taurin, vücutta doğal olarak bulunan bir aminoasittir. Protein üretimine katkıda bulunan aminoasitlerin, arındırma diğer bir ifadeyle nötralizasyon ve detoks işlemlerinde görev aldıkları da elde edilen bulgular arasında yer almaktadır [89]. Taurinin hücre membran stabilizasyonu, antioksidasyon, detoksifikasyon, ozmoregülasyon, nöromodülasyon, özellikle beyin ve retina gelişimi gibi birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayda role sahip olduğu göz önüne alındığında, en önemli özelliklerinden birinin antioksidan etkisi olduğu bu nedenle günlük yaşamda ve hekimlik uygulamalarında önemsenmesi gerekmektedir [89,126].

Yaptığımız çalışmada taurin uygulanan Alzheimer'lı ratların serum AOPP düzeylerinde Alzheimer'lı grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Taurinin bu etkisinin antioksidan olma özelliğiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer+Bor+Taurin grubunun serum AOPP düzeyleri Alzheimer grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu durumun hem bor ve taurinin antioksidan etkilerinden kaynaklandığı hem de borun nitrojen içerikli molekülleri koruyucu özelliğinde kaynaklandığı düşünülmektedir.

Protein karbonillerinin oksidatif stresin diğer belirteçlerine göre daha uzun süre kan dolaşımında bulunduğu bilinmektedir. PC düzeylerinin yüksek olması oksidatif stresin arttığının ve protein işlev bozukluğunun göstergesidir [18, 80].

Balaban ve Balabanlı'nın (2015) sıçanlar üzerinde endotoksemi oluşturularak yapılan bir çalışmada bor+endotoksin grubu karaciğer dokusu PC düzeylerinin tek başına endotoksin uygulanan gruba göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir [18].

Yaptığımız çalışmada Alzheimer+Bor grubunun beyin dokusu protein karbonil düzeylerinin Alzheimer grubuna göre anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Dokudaki PC seviyelerinin bor etkisi ile anlamlı olarak azalmasının sebebinin borun karboksil grupları ile etkileşmesi sayesinde proteinleri karboksilasyondan koruması ve antioksidan metabolizmasında etkili bir rol oynaması olduğu düşünülmektedir.

Protein karbonil türevleri bazı aminoasitlerin direkt oksidasyonu, proteinlerin α -amidasyon metabolik yoluyla bölünmesi sonucu ya da glutamil bakiyelerinin oksidasyonu sonucu oluşan oksidatif protein hasarının belirlenmesinde en çok kullanılan oksidatif stres parametrelerinden birisidir [18, 74]. Taurinin de beyindeki en bol bulunan serbest aminoasitlerden biri olduğu bilinmektedir [126].

Yaptığımız çalışmada tek başına taurin uygulanan grupta beyin dokusu protein karbonil seviyelerinin Alzheimer grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın sebebinin, taurinin bir aminoasit olmasından dolayı direkt oksidasyona uğrayarak protein karbonilleri oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer+Bor+Taurin grubunun beyin dokusu PC düzeyleri Alzheimer grubuna ve Alzheimer+Taurin grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bor güçlü bir antioksidan olması ve nitrojen içerikli molekülleri koruyabilmesinden dolayı hem taurinin oksidasyona uğrayarak protein karbonil oluşumuna katılmasını engellediği hem de Alzheimer hastalığına neden olduğu düşünülen oksidatif stresi elimine edebildiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Canan, S. (2005). *Değişen Beynim* (Birinci Baskı). İstanbul: Tutikıtap, 19.
2. Carter, R., Aldridge, S., Page, M., Parker, S. (2013) *Beyin Kitabı* (Çev. G. Kayacı). İstanbul: Alfa Yayınları (Eserin orijinal 1.Baskısı 2009’de yayımlandı), 15-64.
3. Gümüşlü, K.E. (2016). Alzheimer hastalığı: risk genler ve hastalığın teşhis ve patogeneğinde kullanılan genetik belirleyiciler. *Türkiye Klinikleri Journal Pharmacology- Special Topics*, 4(1), 36-41.
4. Elçioğlu, H.K., Yılmaz, G., İlhan, B. Ve Karan, M.A. (2018). Alzheimer hastalığında deneysel hayvan modelleri . *Nobel Medicus* 40, 14(1), 5-13.
5. Çınar, N. (2012). Alzheimer hastalığında epidemiyoloji ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal Neurol- Special Topics*, 5(3), 1-6.
6. Kang, S., Lee, Y. and Lee, J.E. (2017). Metabolism-centric overview of the pathogenesis of Alzheimer disease. *Yansei Medical Journal*, 58(3), 479-488.
7. Tuncer Elmacı, N. (2012). Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal Neurol- Special Topics*, 5(3), 7-10.
8. Manohoron, S., Guillemin, G.J., Abiramasundari, R.S., Essa, M.M. and Akbar, M.D. (2016). The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of Alzheimer’ s disease, Parkinson’ s disease, Huntington’ s disease: a mini review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2016), 1-15.
9. Tan, B., Jiang, D.J., Huang, H., Jia, S.J., Hu, C.P. and Li, Y.J. (2007). Taurine protects against low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction by the DDAH/ADMA pathway. *Vascul Pharmacology*, 46(5), 338-345.
10. Oja, S.S. and Saransaari, P. (2007). Pharmacology of Taurine, *Proc Western Pharmacology Society*, 50, 8-15.
11. Xu, Y.J., Arneja, A.S., Toppia, P.S. and Dhalla, N.S. (2008). The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. *Experimental & Clinical Cardiology*, 13(2),57-65.
12. 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.
13. Timothy, C. and Birdsall, N.D. (1998). Therapeutic applications of Taurine, *Alternative Medicine Review*, 3(2), 128-136.
14. Wu, Q.D., Wang, J.H., Fennessy, F., Redmond, H.P. and Bouchier-Hayes, D. (1999). Taurine prevents high-glucose-induced human vascular endothelial cell apoptosis. *American Journal of Physiology- Cell Physiology*, 227(6), 1229-1238.

15. Schaffer, S.W., Azuma, J. and Mozaffari, M. (2009). Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 87(2), 91-99.
16. Askwith, T., Zeng, W., Eggo, M.C. and Stevens, M.J. (2009). Oxidative stress and dysregulation of the taurine transporter in high-glucose-exposed human Schwann cells: implication for pathogenesis of diabetic neuropathy. *American Journal Physiology Endocrinology and Metabolism*, 297(3), 620-628.
17. Uçkun, Z. (2013). Esansiyel bir komponent: bor, borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 6(2), 119-123.
18. 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.
19. Miçillioğlu, S. (2010). *Lactuca sativa Bitkisi Kullanılarak Bor Konsantrasyonu Yüksek Suların Arıtılabileceğinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 8-23.
20. Uzbay, T. (2017). *Görünmeyen Beyin* (Üçüncü Baskı). İstanbul: Destek Yayınları, 27-35.
21. Aktümsek, A. (2016). *Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi* (Onuncu Baskı). Ankara: Nobel Yayınevi, 76-86.
22. Waugh, A. Ve Grant, A. (2016). *Ross ve Wilson Sağlıkta ve Hastalıkta Anatomi ve Fizyoloji*. (Çev. S. Kopuz). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (Eserin orijinal 11. Baskısı 2010' da yayımlandı), 148-154.
23. Taner, D. (Editör). (2014). *Fonksiyonel Nöroanatomi*, Ankara: Odtü Yayıncılık, 179-249.
24. Campbell, N.A., Reece, J.B. *Biyoloji*. (Çev. E. Gündüz, A. Demirsoy ve İ. Türkan). Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinal 6. Baskısı 2001' de yayımlandı), 1042-1047.
25. Abrahams, P. (Editör). (2018). *Beyin Nasıl Çalışır? Beyin işlevini, zihni ve kişiliği anlamak*. (Çev. S. Kumral ve E. Kumral). Ankara: Odtü Yayıncılık. (Eserin orijinal 1.Baskısı 2015'de yayımlandı), 8-9.
26. Köylü, H. (2017). *Sağlık Bilimleri İçin Temel Fizyoloji* (Birinci Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 37-38.
27. MCLAughlin, D., Stumford, J. ve White, D. (2014). *Human Physiology İnsan Fizyoloji*. (Çev. A. Aktümsek). Ankara: Nobel Yayınevi, (Eserin orijinal baskısı 2007' de yayımlandı), 192-207.
28. Guyton, A.C. ve Hall, J.E. (1996). *Tıbbi Fizyoloji*. (Çev. H. Çavuşoğlu). İstanbul: Yüce Yayın ve Nobel Tıp Kitabevi. (Eserin orijinal 9. Baskısı 1996' da yayımlandı), 212.

29. İnternet: World Health Organization. (2019). Dementia, WHO URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, Son erişim tarihi: 17.05.2019.
30. Petersen, R. (2004). *Mayo Clinic: Alzheimer Hastalığı*. (Çev. A. Bingöl). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, (Eserin orijinal 1. Baskısı 2003' de yayımlandı), 20-80.
31. Selekler, K. (2010). Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Turkish Journal of Geriatrics*, 13(3),9-14.
32. Arıoğlu, S. (2006). *Geriatri ve Gerontoloji* (Birinci Baskı). İstanbul: MN Medikal ve Nobel Kitabevi, 120-218.
33. Bondi, M.W., Edmonds, E.C. and Salman, D.P. (2017). Alzheimer's disease: past, present, and future. *Journal of The International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 818-831.
34. Memiş, L. ve Sezer, C. (2001). Alzheimer hastalığı histopatolojisi, *Demans Dergisi*, 1, 42-49.
35. İnternet: Bright Focus Foundation (2000). Alzheimer's Disease, Brightfocus web: <https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/amyloid-plaques-neurofibrillary-tangles>, Son erişim tarihi: 5.05.2019.
36. Selekler, K. (2012). *Alzheimer Orta Yaşta Başlar* (Birinci Baskı). İstanbul: Alfa Yayınları, 9-25.
37. Zhao, N., Liu, C., Qiao, W. And Bu, G. (2017). ApolipoproteinE, receptors and modulation of Alzheimer' s disease. *Biological Psychiatry*, 83(4), 347-357.
38. Gökdoğan Edgünlü, T. (2009). *Presinaptik Proteinleri Kodlayan Genlerin Polimorfizmleri ile Alzheimer Hastalığı arasındaki İlişkinin Araştırılması*, Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 1-80.
39. Ertekin Taner, N. (2010). Alzheimer hastalığının Genetiği: son 20 yılda öğrenilen dersler. *Turkish Journal of Neurology*, 16(1), 1-11.
40. Saka, E. 2010. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneysel ve genetik bulgular. *Turkish Journal of Geriatrics*, 13(Özel sayı 3), 21-26.
41. Theendakara, V., Peters- Lİbeu, C.A., Bredesen, D.E. and Rao, R.v. (2017). Transcriptional effect of ApoE₄: relevance to Alzheimer' disease. *Molecular Neurobiology*, 55(6), 5243,5254.
42. Öztürk, G.B. ve Karan, M.A. (2009). Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Klinik Gelişim*, 22(3), 36-45.
43. Erbaş, O. (2015). Alzheimer hastalığı tip 3 diyabet midir?. *FNG ve Bilim tıp Dergisi*, 1(1), 48-51.

44. Bircan, F.S. (2007). *Endotoksemi Oluşturulan Kobayların Dalak Dokusunda 3-Nitrotirozin Oluşumu ve Taurinin Antioksidan Etkisinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 3-7.
45. Kalay, Z. (2011). *Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda Oksidan Olaylara Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 38-49.
46. Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1993). *Free Radicals in Biology and Medicine* (Third Edition). New York: Oxford, 40-60.
47. Stahl, W. and Sies, H. (2002). Introduction: reactive oxygen species. *Research Monographs*, 1-2.
48. Aydın, A., Sayal, A. ve Işımer, A. (2001) *Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi*. Ankara: GATA Basımevi, 10-59.
49. Turrens, J.F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Physiological Society*, 552(2), 335-344.
50. Halliwell, B. (1984). Oxygen radicals: a commonsense look at their nature and medical importance, *Medical Biology*, 62(2), 71-77.
51. Livingstone, D.R. (2001). Contaminant-stimulated reactive oxygen species production and oxidative damage in aquatic organisms. *Marine Pollution Bulletin*, 42(8), 656-666.
52. Altıntaş, S. (2006). *Kahramanmaraş' ta Bazı İş Kollarında Çalışan Boya İşçilerinde Plazma ve Eritrosit Membran Sialik Asit, Glutasyon, Plazma Nitrik Oksit ve Lipid Peroksidasyonu Düzeylerinin Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, 11-12.
53. Sun, Y., Yin, Y., Zhang, J., Yu, H., Wang, X., Wu, J. and Xue, Y. (2008). Hydroxyl radical generation and axidative stress in *Carassius auratus* liver, exposed to pyrene. *Ecotoxilogiy and Environmental Safety*, 71(2), 446-453.
54. Cheng, F.C., Jen, J.F. and Tasi, T.H. (2002). Hydroxyl radical in living systems and its separation methods. *Journal of Chromotografy*, 781(1-2), 481-496.
55. Gülbahar, Ö. (2007). Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 10(1), 43-48.
56. 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, 36-37.
57. Yu, B.P. (1994). Cellular defences against damage from reaktive oxygen species. *Physiological Reviews*, (74),139-162.
58. Tetik, Ş., Uras, F. and, Yardımcı, T. (2007). Protein oxidation: basic view on chracterization detection and consequences. *Advances in Molecular Medicine*, (3), 36,67.

59. Almrath, B.C., Sturve, J., Berglund, A. and Forlin, L. (2005). Oxidative damage in eelpout (*Zoarces viviparus*), measured as protein carbonyl thbars, as biomarkers, *Aquatic Toxicology*, 73(2), 171-180.
60. Akkuş, İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri*. (Birinci Baskı). Konya: Mimoza Yayınevi, 10-45.
61. Stadtman, E.R. (1986). Oxidation of proteins by mixed-function oxidation systems: implication in protein turnover, aging and neutrofil function. *Trends in Biochemical Science*, 11(1), 11-12.
62. Grune, T. and Merker, K. (2000). Proteolysis of oxidised proteins and cellular senescence, *Experimental Gerontology*, 35(6), 776-786.
63. Dalle- Donne, L., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A. and Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidation stress. *Clinica Acta*, 329(1), 23-38.
64. Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry androle in human. *American Journal of Medicine*, 91(3), 14-22.
65. Mccord, J.M. (1993). Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*, 26(5), 351-357.
66. Shacter, E. (2000). Protein oxidative damage. *Methods in Enzymology*, (319), 428-436.
67. Çakatay, U., Telci, A., Yılmaz, İ.A., Akçay, T. and Sivas, A. (2000). The effect of aging on plasma oxidative protein damage. *Cerrahpaşa Journal Medicine*, 31(4), 220-223.
68. Hawkins, C.L. and Davies, M.J. (2001). Generatin and propagation of radical reactions on proteins. *Biochimica Biophysica Acta*, 1504(2-3), 196-219.
69. Sayılan, G. (2008). *Streptozotosin ile Diyabet Geliştirilmiş Sıçanlarda L-Karnitinin Protein Oksidasyonu Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 8.
70. Berlett, B.S. and Standtman, E.R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(33), 20313-20316.
71. Kayalı, R. ve Çakatay, U. (2004). Portein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(2), 83-89.
72. Lushchak, V.L. (2007). Free radicals oxidation of proteins and its relationship with functional state of organism. *Biochemistry*, 72(8). 809-872.
73. Dean, R.T., Fu, S., Stocker, R. and Davies, M.J. (1997). Biocheimstry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemistry Journal*, 324(1), 1-18.
74. Büyükgüzel, E. (2013). Protein oksidasyonunun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 3(1), 40-51.

75. Nystorm, T. (2005). Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence. *European Molecular Biology Organization Journal*, 24(7), 1311-1317.
76. Öztürk, H. (2008). *Diabetes Mellitus'da Paraoksonoz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri*, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul, 29-31.
77. Levine, R.L. (2002). Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease, *Free Radical Biology Medicine*, 32(9), 790-796.
78. Gülbahar, Ö. (2007). Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi, *Turkish Journal of Geriatrics*, 10(1), 43-48.
79. Şekeroğlu, A.Z. ve Şekeroğlu, V. (2009). Oksidatif mitokondrial hasar ve yaşlanmadaki önemi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2), 69-74.
80. Çakatay, U. ve Kayalı, R. (2004). Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(3), 140-149.
81. Yazıcı, C. ve Köse, K. (2004). Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve biyomarkırları. *Nefroloji Dergisi*, 13(3), 117-124.
82. Polat, M., Kılıç, E., Yazar, S. ve Çekinkaya, Ü. (2012). *Toxoplasma gondii* pozitif bireylerde ileri protein oksidasyon ürünü düzeylerinin değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(3), 200-204.
83. Öztürk, Y. (2011). *Alkol Kullanım Bozukluğu, Siroz ve Sistemik Lupus Eritematozunda Yeni Bir Belirteç Olarak Karbanhidrat Defisit Transferrin Kullanımı*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 13-14.
84. Chang, L., Xu, J.X. Zhao, J., Pang, J., Pang, Y.Z., Tang, C.S. and Qi, Y.F. (2004). Taurine antagonized oxidative stress injury induced by homocysteine in rat vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(3), 341-346.
85. Cantin, A.M. (1994), Taurine modulation of hypochlorous acid-induced lung epithelial cell injury in vitro, role of anion transport. *The Journal of Clinical Investigation*, 93(2), 606-614.
86. Wang, J.W., Redmond, H.P. Watson, R.W., Condron, C. and Bouchier-Hayes, D. (1996). The beneficial effect of taurine on the prevention of human endothelial cell death. *Shock*, 6(5), 331-338.
87. Parıldar, H., Doğru-Abbasoğlu, S., Mehmetçik, G., Özdemirler, G., Koçak-Toker, N. and Uysal, M. (2008). Lipid peroxidation potential and antioxidants in the heart tissue of β -alanine-or taurine-treated old rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 54(1), 61-65.
88. Balkan, J., Öztecan, S., Hatipoğlu, A., Çevikoğlu, V., Aykaç-Toker, G. and Uysal, M. (2004). Effect of a taurine treatment on the regression of existing atherosclerotic lesions in rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 68(5), 1035-1039.

89. Sunucu Karafakıoğlu, Y. (2010). Antioksidanlar ve bir antioksidan olarak taurin. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 3(1), 55-61.
90. Hultman, K., Alexanderson, C., Manneras, L., Sandberg, M., Holmang, A. and Jansson, T. (2007). Maternal taurine supplementation in the late pregnant rat stimulates postnatal growth and induces obesity and insulin resistance in adult offspring. *The Journal of Physiology*, 579(3), 823-833.
91. Woods, W.G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses and chemistry. *Environmental Health Perspective*, 102(7), 5-11.
92. Gregory, S. and Kelly, N.D. (1997). Boron: a review of its nutritional interactions, and therapeutic uses. *Alternative Medicine Review*, 2(1), 48-56.
93. Yılmaz, A. (2002). Her derde deva hazinemiz bor. *Tübitak-Bilim ve Teknik Dergisi*, (414), 38-41.
94. Gezen-Karadağ, M. ve Türközü, D. (2014). Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi: Güncel bakış. *Gümüşhane Üniversite Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 771-779.
95. Demirtaş, A. (2010). Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 41(1), 75-80.
96. Kaçar, B. ve Katkat, A.V. (1998). *Bitki Besleme* (Birinci Baskı). Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, 441.
97. Uylaş, M. (2013). *Seyitgazi Yöresi (Eskişehir) İçme Sularında Bor Seviyelerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 7-13.
98. Karaömerlioğlu, B. (2011). *Medicago Sativa L. ve Vicia Sativa L. Bitkileri Kullanılarak Topraktan Bor Gideriminin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 20.
99. Çimrin, T. ve Demirel, M. (2012). Kanatlı karma yemlerinde bor elementinin kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 17(1), 48.
100. Uluisik, İ., Karakaya, H.C. and Koc, A. (2018). The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45(2018), 156-162.
101. Pizzorno, L. (2015). Nothing boring about boron. *Interactive Medicine*, 14(4), 35-48.
102. 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.
103. Konca, M. (2018). *Ratlarda, Oral ve Lokal Olarak Uygulanan Borun Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 25-26.

104. Snow, E.T., Sykara, P., Durham, T.R. and Klein, C.B. (2005). Arsenic, mode of action at biologically plausible low doses: what are the implications for low dose cancer risk?. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2), 557-564.
105. 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.
106. Şırvancı Yalabık, M., Şehirli, Ö., Utkan, T. ve Arıcıoğlu, F. (2013). Streptozotocin ile Oluşturulan deneysel Alzheimer modelinde agmatinin etkilerinin araştırılması. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(3), 145-153.
107. 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.
108. Paxinos, G. and Watson, C. (2004). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. (5th edition). San Diego: Elsevier Academic Press.
109. Dhull, D.K. and Kumar, A. (2017). Tramadol ameliorates behavioral, biochemical, mitochondrial and histological alteration in ICV-STZ-induced sporadic dementia of Alzheimer type in rats. *Inflammopharmacology*, 1-14.
110. Mishra, S.K., Singh, S., Shukla, S. and Shukla, R. (2018). Intracerebroventricular streptozotocin impairs adult neurogenesis and cognitive function via regulating neuroinflammation and insulin signaling in adult rats. *Neurochemistry International*, 113, 56-68.
111. 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.
112. 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.
113. Camasana, J., Marimon, J.M., Rogrigo, 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.
114. Prakash, A., Medhi, B. and Chopra, K. (2013). Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) improves memory and neurobehavior in an amyloid- β induced experimental model of Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 110, 46-57.
115. Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A.G., Ahn, B.W., Shaltiel, S. and Stadtman, E.R. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Method of Enzymology*, (186), 464-478.

116. Reznick, A.Z and Packer, L. (1994). Oxidative damage to protein: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods in Enzymology*, (233), 357-363.
117. Atukeren, P., Cengiz, M., Yavuzer, H., Gelisgen, R., Altunoglu, E., Oner, S., Erdenen, F., Yuceakın, D., Derici, H., Cakatay, U. ve Uzun, H. (2017). The efficacy of donepezil administration on acetylcholinesterase activity and altered redox homeostasis in Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 90, 786-795.
118. Sayre, L.M., Moreira, P.I., Smith, M.A. and Perry, G. (2005). Metal ions and oxidative protein modification in neruological disease. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 41(2),143-164.
119. Sayre, L.M., Perry, G. and Smith, M.A. (2008). Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Migration*, 3(1), 88-93.
120. Gella, A. and Durany, N. (2009). Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhesion and Migration*, 3(1), 88-93.
121. Lovell, M.A. and Markesbery, W.R. (2007). Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7497-7504.
122. Davies, M.J. (2005). The oxidative environment and protein damage. *Biochimia et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1703(2), 93-109.
123. Korolainen, M.A., Nyman, T.A., Nyysönen, P., Hartikainen, E.S. and Pirttilä, T. (2007). Multiplexed proteomic analysis of oxidation and concertrations of cerebrospinal fluid proteins in Alzheimer disease. *Clinical Chemistry*, 53(4), 657-665.
124. Altunoglu, E., Guntas, G., Erdenen, F., Akkaya, E., Topac, I., Irmak, H., Derici, H., Yavuzer, H., Gelisgen, R. and Uzun, H. (2014). Ischemia-modified albümin and advanced oxidation protein in Alzheimer's disease. *Geriatrics Gerontology International*, 15(7), 872-880.
125. Korkmaz, G.G., Altınoglu, E., Civelek, S., Sezer, V., Erdenen, F., Tabak, O. and Uzun, H. (2013). The assocation of oxidative stress markers with conventional risk factors in the metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experiment*, 62(6), 828-835.
126. Santa-Maria, I., Hernandez, F., Moreno, F.J. and Avila, J. (2007). Taurine, an inducer for tau polymerization and a weak inhibitor for amyloid- β -peptide aggregation. *Neuroscience Letters*, 429(2-3), 91-94.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YILDIRIM, Çiğdem
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 22.02.1991, Ankara
Medeni hali : Bekâr
Telefon : 0 (533) 408 48 97
e-mail : cigdem.yildirim2@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2013
Lise	Ankara Cumhuriyet Lisesi	2009

İş Deneyimi

-

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Yıldırım, Ç. (2019, 28-29 Haziran), *Deneyisel Alzheimer Modelinde Bor ve Taurin Uygulamasının Protein Karbonil ve İleri Oksidasyon Protein Ürünleri Düzeylerine Etkisinin Araştırılması*. 2nd International Eurasian Conference On Biological And Chemical Sciences (EurasianBioChem 2019), Ankara.

Hobiler

Puzzle, müzik, spor



GAZİ GELECEKTİR