



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSİTETRASİKLİN UYGULANAN RATLARDA OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE BORİK ASİDİN ETKİLERİ**

Buket FİDANCI

BIYOKİMYA (VETERİNER) ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Miyase ÇINAR

KIRIKKALE-2023



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSİTETRASİKLİN UYGULANAN RATLARDA OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE BORİK ASİDİN ETKİLERİ**

Buket FİDANCI

BİYOKİMYA (VETERİNER) ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Miyase ÇINAR

**Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından
2022-21 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

KIRIKKALE-2023

ETİK BEYAN

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

o Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

o Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

o Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

o Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

o Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Buket FİDANCI

27.01.2023

ÖZET

OKSİTETRASİKLİN UYGULANAN RATLARDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE BORİK ASİDİN ETKİLERİ

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

Ocak 2023, 90 sayfa

Tetrasiklin grubu antibiyotik ailesinden biri olan oksitetrasiklinin (OTC), bakteriyostatik ve antimikrobiyal etkisi olduğu, terapötik faydasının yanı sıra, karaciğer ve böbrekte toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Borik asit (BA) ise antioksidan savunma sisteminde çok önemli role sahiptir. Bu çalışma, oksitetrasiklin uygulanan ratlarda biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres üzerine BA'nın olası koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Bu amaçla 40 adet erkek rat her bir grupta 10'ar hayvan olacak şekilde, kontrol (10 mg/kg FTS i. p) (1), BA (10 mg/kg i.p) (2), OTC (200 mg/kg i.p) (3) ve OTC (200 mg/kg i.p) + BA (10 mg/kg i.p) (4) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. On dört günlük denemenin sonunda hayvanların kan serumlarında AST ve ALT aktiviteleri, total kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, total protein, albümin, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri ile plazma TT, NT, DD, TOK, TAK ve OSİ düzeyleri, karaciğer ve böbrek dokularında TOK, TAK ve OSİ değerleri belirlendi. Oksitetrasiklin grubunda serum kreatinin ve üre düzeyleri diğer deneme gruplarına göre, total kolesterol düzeyleri ise BA ve kontrol gruplarına göre yüksekti ($P<0,001$). Oksitetrasiklin grubunda kontrol grubuna göre total protein ($P<0,001$) ve albümin ($P<0,01$) düzeyleri düşüktü. Serum Ca düzeyleri kontrol grubuna göre OTC ve OTC+BA gruplarında yüksekti ($P<0,001$). Kontrol ve deneme grupları arasında plazma TT, NT ve DD düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Plazma TOK ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre OTC ve OTC+BA uygulanan gruplarda yüksekti ($P<0,001$). Borik asidin OTC ile birlikte uygulanması TAK değerlerini etkilemezken TOK ve OSI değerini anlamlı düzeyde azalttı ($P<0,05$).

Karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre OTC grubunda TAK ($P<0,01$) düzeyleri düşük, OSI ($P<0,05$) değerleri ise yüksekti. Böbrek dokusunda TOK düzeyleri OTC uygulanan grupta kontrol ve diğer deneme gruplarına göre yüksekti ($P<0,05$). Kontrol ve BA gruplarına göre OTC ve OTC+BA gruplarında TAK düzeyleri ($P<0,001$), kontrol grubuna göre OTC ve OTC+BA gruplarında OSI ($P<0,01$)

düzeyleri yüksekti. Borik asidin OTC ile birlikte uygulanması TAK ve OSI değerlerini etkilemezken TOK değerini anlamlı düzeyde azalttı ($P<0,05$).

Sonuç olarak, ratlarda 10 mg/kg (canlı ağırlık/gün) borik asidin oksitetrasiklin kaynaklı artan serum üre, kreatinin, plazma ve doku TOK ve OSI düzeylerini azalttığı, ancak diğer parametreleri anlamlı olarak etkilemediği gözlemlendi. Ratlara uygulanan 200 mg/kg oksitetrasikline karşı borik asidin biyokimyasal ve antioksidan/oksidan durum üzerinde etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için bu maddelerin farklı form ve dozlarının denenebileceği yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Borik asit, doku, biyokimyasal parametreler, oksitetrasiklin, oksidatif stres, rat,



ABSTRACT

THE EFFECTS OF BORIC ACID ON OXIDATIVE STRESS IN RATS TREATED OXYTETRACYCLIN

Kırıkkale University

Health Sciences Institute

Department of Biochemistry (Veterinary), Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

January 2023, 90 pages

Oxytetracycline (OTC), which is one of the tetracycline family of antibiotics, is known to have bacteriostatic and antimicrobial effects, causing toxicity in the liver and kidney, as well as its therapeutic benefit. Boric acid (BA) has a very important role in the antioxidant defense system. This study was carried out to investigate the protective effects of BA on biochemical parameters and oxidative stress in rats treated with oxytetracycline. For this purpose, 40 male rats assigned to 4 groups, 10 animals in each group: control (10 mg/kg FTS i.p) (1), BA (10 mg/kg i.p) (2) OTC (200 mg/kg i.p) (3) and OTC (200 mg/kg i.p) + BA (10 mg/kg i.p) (4). At the end of the fourteen-day experiment, AST and ALT activities, total cholesterol, triglyceride, urea, creatinine, total protein, albumin, calcium and inorganic phosphorus levels in the blood serum of animals, and plasma TT, NT, DD, TOC, TAC and OSI levels, liver and kidney TOC, TAC and OSI values were determined. Serum creatinine and urea levels were higher in the OTC group compared to the other experimental groups, and total cholesterol levels were higher than the BA and control groups ($P<0.001$). Total protein ($P<0.001$) and albumin ($P<0.01$) levels were lower in the OTC group compared to the control group. Serum Ca levels were higher in the OTC and OTC+BA groups compared to the control group ($P<0.001$). There was no significant difference in plasma TT, NT and DD levels between the control and experimental groups. Plasma TOC and OSI levels were higher in the OTC and OTC+BA applied groups compared to the control group ($P<0.001$). Co-administration of boric acid with OTC did not affect TAC values, but significantly decreased TOC and OSI values ($P<0.05$). In liver tissue, TAC ($P<0.01$) values was lower and OSI ($P<0.05$) values was higher in the OTC group compared to the control group. TOC levels in kidney tissue were higher in the OTC group than in the control and other experimental groups ($P<0.05$). TAC values ($P<0.001$) were higher in the OTC and OTC+BA groups compared to the control and BA groups, and OSI ($P<0.01$) values were higher in the OTC and OTC+BA groups compared to the control group. Co-administration of boric acid with OTC did not affect TAC and OSI values, but significantly decreased TOC ($P<0.05$).

As a result, it was observed that 10 mg/kg (live weight/day) boric acid decreased oxytetracycline-induced increased serum urea, creatinine, plasma and tissue TOC and OSI levels in rats, but did not significantly affect other parameters. In order to determine the effects of boric acid on biochemical and antioxidant/oxidant status against 200 mg/kg oxytetracycline administered to rats, it was concluded that new studies should be conducted in which different forms and doses of these substances can be tested.

Key Words: Boric acid, tissue, biochemical parameters, oxytetracycline, oxidative stress, rat



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitim-öğretim ve tez süreci boyunca engin bilgisi ve tecrübesiyle akademik destekleri ile sınırlı kalmayıp her zaman bana yol gösteren samimiyetini hep hissettiğim, sevgi dolu danışman hocam Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Miyase ÇINAR'a, verdiği eğitimler ile beraber güler yüzünü hiç esirgemeyen hocam Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU'ya, çalışmamın her alanında yanımda olup desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen sevgili Arş. Gör. Ali ŞENOL'a, bu çalışmayı destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve hayatımın her döneminde koşulsuz şartsız arkamda olan bana güvenlerini hep hissettiren canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	IX
ÇİZELGELER DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Tetrasiklinler	2
1.2. Oksitetrasiklin	3
1.2.1. Tarihçesi	4
1.2.2. Kimyasal Yapısı	4
1.2.3. Etki Mekanizması	6
1.2.4. Bakteriyel Direnç Gelişimi.....	7
1.2.5. Farmakokinetik Özellikler.....	7
1.2.5.1. Verilme yolları – Emilme	7
1.2.5.2. Dağılım	9
1.2.5.3. Atılım.....	9
1.2.6. Toksite/Yan Etki.....	10
1.3. Oksidatif Stres.....	11
1.3.1. Serbest Radikaller.....	12
1.3.2. Antioksidanlar	14
1.3.3. Tiyol-Disülfit Dengesi.....	17
1.3.4. Oksitetrasiklin ve Oksidatif Stres	18
1.4. Bor/Borik Asit	19
1.4.1 Tarihçesi	19
1.4.2. Kimyasal Özellikleri.....	20
1.4.3. Doğal Kaynakları.....	20
1.4.4. Kullanım Alanları	21
1.4.5. Metabolizması.....	22

1.4.6.	Fonksiyonları	23
1.4.7.	Bor'un Oksidatif Stres Üzerine Etkisi	25
1.4.8.	Bor Toksisitesi	26
1.4.9.	Tezin Amacı.....	28
2.	GEREÇ VEYÖNTEM.....	30
2.1.	Gereç.....	30
2.1.1.	Demirbaş ve Sarf Malzemeler	30
2.1.2.	Hayvan Materyali	32
2.1.3.	Barınma ve Yetiştirme Koşulları	32
2.1.4.	Deneme Düzeni	32
2.1.5.	Örneklerin Toplanması	33
2.2.	Yöntem	33
2.2.1.	Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi	33
2.2.2.	Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Belirlenmesi	33
2.2.2.1.	Tiyol-Disülfid Dengesinin Belirlenmesi.....	34
2.2.2.2.	Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Belirlenmesi.....	34
2.2.2.3.	Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi	35
2.2.2.4.	Oksidatif Stres İndeksi (OSI)'nin Hesaplanması.....	35
2.2.3.	Doku Protein Tayini	35
2.2.3.1.	Reaktiflerin Hazırlanması	35
2.2.3.2.	Dokuda Protein Ölçümü	36
2.2.4.	İstatistiksel Analizler	37
3.	BULGULAR.....	38
3.1.	Bazı Serum Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyleri	38
3.2.	Plazma Oksidan-Antioksidan Durum	39
3.3.	Karaciğer ve Böbrek Dokularında Oksidan-Antioksidan Durum	40
4.	TARTIŞMA.....	42
4.1.	Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri.....	42
4.2.	Plazma Oksidan-Antioksidan Durum Üzerine Etkileri	45
4.3.	Karaciğer ve Böbrek Dokularında Oksidan-Antioksidan Durum Üzerine Etkileri.....	49
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
	KAYNAKLAR.....	54
	ÖZGEÇMİŞ.....	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Tetrasiklinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması	8
1. 2. Serbest Radikal Kaynakları	13
1. 3. Reaktif Oksijenve Azot Türleri	14
1. 4. Eksojen Antioksidanlar	15
1. 5. Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar	16
1. 6. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar.....	16
2. 1. Demirbaş Malzemeler	30
2. 2. Sarf Malzemeler	31
2. 3. Gruplar ve deneysel uygulamalar.....	32
2. 4. Total protein kalibrasyon eğrisi.....	36
3. 1. Kontrol ve deneme gruplarında bazı biyokimyasal parametreler	39
3. 2. Oksitetrasiklinve borik asit uygulanan ratlarda plazma TOK, TAK ve OSI düzeyleri...	40
3. 3. Oksitetrasiklin ve borik asit uygulanan ratlarda karaciğer ve böbrek dokularında TOK, TAK ve OSI düzeyleri.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Oksitetrasiklinin yapısı	5
1.2. Oksidatif Denge	12



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER DİZİNİ

α , β , a, b, c : Birim hücre parametreleri

KISALTMALAR DİZİNİ

Al	: Alüminyum
ALP	: Alkalın fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
AO	: Antioksidan
B	: Bor
BA	: Borik asit
BNTC	: Bor Nötron Yakalama Terapisi
B ₂ O ₃	: Bor oksit
B(OH) ₃	: Borik asit
B(OH) ₄ -	: Borat anyonu
BSA	: Sığır serum albümini
BX	: Boraks
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CuSO ₄ .5H ₂ O	: Bakır sülfat
CYC	: Siklofosfamid
DD	: Dinamik disülfid
DFS	: Diklofenak sodyum

DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ETZ	: Elektron transport sistemi
Fe	: Demir
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Oksitlenmiş glutasyon
HCl	: Hidroklorik asit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HO.	: Hidroksil radikali
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
İP	: İntraperitoneal
İM	: Kas içi
İV	: Damar içi
KNaC ₄ H ₄ O ₆	: Sodyum potasyum tartarat
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	: Malondialdehid
Mg	: Magnezyum
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
Mo	: Molibden
MTX	: Metotreksat
Na ₂ CO ₃	: Sodyum bikarbonat
NADPH	: Nikotinamidadenindinükleotid fosfat
NT	: Nativethiol
O ₂ •	: Süperoksit radikali
¹ O ₂	: Singlet oksijen
OH•	: Hidroksil radikali

OS	: Oksidatif stres
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
OTC	: Oksitetrasiklin
P	: Fosfor
pH	: Potansiyel hidrojen
Pi	: İnorganik fosfor
Ppm	: Parts-pernotation
Px	: Peroksidaz
RNA	: Ribonükleik asit
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SC	: Serum kreatinin
SOD	: Süperoksidismutaz
TAK	: Total antioksidan kapasite
TDH	: Tiyol-disülfit homeostazı
TOK	: Total oksidan kapasite
tRNA	: Taşıyıcı RNA
TT	: Total thiol
UV	: Ultraviyole

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, insan ve hayvan tıbbında hastalığı tedavi etmek ve önlemek için yaygın olarak kullanılan bir farmasötik sınıfa aittir. Tetrasiklin antibiyotikler, veterinerlik, insan tedavisi ve tarımsal amaçlar için kullanılan başlıca antibiyotik gruplarından biridir. Kullanılan farklı antibiyotikler arasında ekolojik riskler ve insan sağlığına zararlar dahil olmak üzere ciddi çevre sorunları sergilediği için tetrasiklinlere daha fazla dikkat edilmektedir. Tetrasiklin antibiyotikleri, daha düşük maliyetleri ve daha yüksek antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle, çiftlik hayvanlarında bulaşıcı hastalıkları önlenmek ve tedavi amaçlı veteriner ilaçları olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Daghrir ve Drogui, 2013). Tetrasiklinler *Streptomyces* tarafından üretilerek, duyarlı bakterilerin temel proteinleri üretme yeteneklerini bozarak çoğalmalarını ve büyümelerini önlemektedirler (Sande ve Mandell, 1990; Girard vd., 2023). Klinik olarak 1950'lerin ortalarında kullanılmaya başlanan üç tetrasiklin grubu daha keşfedilmiş, karmaşık kimyasal yapıları çözülmüş ve kimyasal isimleri keşif sırasına göre klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin olmuştur (Nelson ve Levy, 2011). Yaygın olarak tercih edilen antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ilaçlar arasında olan oksitetrasiklin (OTC) oldukça etkili ve ucuz olması sebebiyle çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde kullanılmaktadır (Elshopakey ve Elazab, 2021). Oksitetrasiklin hayvancılıkta ve ilaç endüstrisinde sık kullanılan geniş spektruma sahip tetrasiklin grubuna ait antibiyotiktir (Wu vd., 2022). Oksitetrasiklin şarbon, klamidya, tifüs, tekrarlayan ateş, kolera, lyme hastalığı, tularemi, sıtma, plak, frengi, mikoplazma, rickettsiae, solunum yolu enfeksiyonu, streptokok enfeksiyonu ve akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiktir. Oksitetrasiklinin yüksek dozları çoğunlukla toksik olarak kabul edilip bazı yan etkileri yaşamı tehdit etmektedir. Oksitetrasiklin, birçok gram-negatif ve gram-pozitif organizmalara karşı aktif olup terapötik yararlılığının yanı sıra, karaciğere ve böbrekte toksisite belirtilerine neden olabilmektedir (Naseer ve Alam, 1987; Gnanasoundari ve Pari, 2006). Bu nedenle OTC sık reçete edilmesinin yanı sıra toksik antibiyotikler arasına da girmektedir (Haddadi vd., 2023).

Yüksek doz OTC'in, temel olarak mitokondriyal β -oksidasyonu ile solunum zinciri harabiyeti sebebiyle sadece serbest radikaller tarafından gerçekleştirilen zararlı bir süreç olan membran lipidlerinin peroksidasyonuna sebep olduğu bilinmektedir (Fromenty ve Pessayre, 1997; Gnanasoundari ve Pari, 2006).

Hücrede reaktif oksijen türleri nedeni ile oluşan oksidatif hasar, antioksidan savunma sistemi sayesinde korunmaktadır (Owumi ve Dim, 2019). Çeşitli çalışmalarda, deneysel hayvan modellerinde OTC kaynaklı oksidatif strese karşı koymak ve yan etkilerini hafifletmek için farklı antioksidanların kullanıldığı bildirilmiştir (Gnanasoundari ve Pari, 2006; Helal, El-Wahab, Samia ve Zedan, 2011; Oda, Waheeb ve El-Maddawy, 2018; Elshopakey ve Elazab, 2021). Bor (B)'un antioksidan rolünün olduğu ve antioksidan savunma sistemlerini de desteklediği bilinmektedir (Alak vd., 2022). İnsan sağlığı için önemli olduğu bilinen B elementinin kemik gelişimi, mineral metabolizması, enerji metabolizması, yara iyileşmesi ve hormon metabolizması üzerinde olumlu etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (Hunt, 2012; Sarı ve Soysal, 2021). Elde edilen kanıtlar, insanlar ve bazı hayvanların biyolojik fonksiyonları desteklemek için B alabileceğini göstermektedir (Hunt, 2012). Bor, hayvanlar için esansiyel bir eser element olup uygun B takviyesi, hayvanlar da faydalı etkiler yaratabilirken, aşırı dozda B'nin olumsuz hatta toksik etkileri de vardır (Liu vd., 2021). Borik asit (BA) ve boraks (BX) gibi farklı B bileşikleri, insanlarda ve hayvanlarda temel biyolojik işlevleri sebebiyle doğal koruyucu ajan kaynakları olarak ilgi görmektedir (Alak vd., 2022). Borik asit tıp alanında olduğu kadar endüstriyel, tarımsal ve kozmetik alanlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. İlginç biyolojik işlevleri sebebiyle BA, önemli bir mikro besin olarak kabul edilmektedir (Hamoud Moussa, Ünal, Akbaş ve Yüzbaşıoğlu, 2022).

1.1. Tetrasiklinler

Bilimsel literatürde ilk kez 1948'de bahsedilen tetrasiklinler, aktinomiset denilen toprak bakterilerinden elde edilen doğal ürünlerdir (Nelson ve Levy, 2011). Tetrasiklinler, hastalıkları önlemek veya tedavi etmek, hayvanlarda gelişmeyi ve tarımda toprak verimliliğini artırmak için dünya genelinde yaygın olarak kullanılan

bir antibiyotik grubudur (Güner ve Türkay, 2022; Rouhani, Ashrafi, Taghavi, Joubani ve Jaafari, 2022). Tetrasiklin tek başına ya da diğer antibiyotiklerle birlikte, *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* ya da *Yersinia pestis* için, profilaksi veya tedavi için kullanılan önemli bir antibiyotiktir (Roberts, 2005; Shutter ve Akhondi, 2019). Tetrasiklinler, başlangıçta antibiyotik olarak geliştirilmiş olsalar da, gelecekte antibiyotik olmayan bileşikler olarak kullanılması ön görülmektedir. Antibakteriyel olarak kullanılmaya başlayan tetrasiklinler antifungal, antitümör ve antiviral özellikler de gösterdiği için bu amaçlarla da kullanılmaya başlamıştır (Fuoco, 2012). Geniş spektruma sahip olan tetrasiklinler bakteriyostatik etkiye sahip antibiyotiklerdir (Agustanty ve Budi, 2022). Tetrasiklin sınıfı, dinamik varlıklar olarak, pek çok farklı hücresel hedef, reseptörler ve hücresel özellik ile etkileşime giren benzersiz biyolojik ve kimyasal özelliklere sahiptirler (Fuoco, 2012). Tetrasiklinler, böbrek ve safra yolu ile vücuttan atılıp kemiklerde ve süt dişlerinde renklenmeye yol açabilmektedirler. Bununla beraber, tetrasiklinler karaciğerde nekroza, böbrek dokusunda yıkımlanmaya ve protein sentezini engelleyerek anti-anabolik etkiye neden olmaktadır (Başoğlu, 2000; Akkan ve Karaca, 2003; Kaya, 2013).

Tetrasiklinlerin birleştirilmiş dört alt üyeli halkadan oluşan çekirdek yapısı, bakteriyel ribozomun 30S alt birimi ile etkileşime girmesine izin vererek, amino asitler tarafından yüklenen tRNA moleküllerinin bağlanmasını önleyip protein sentezini inhibe etmektedir (Shutter ve Akhondi, 2019; Anggita, Nurisyah ve Wiriansya, 2022). Bu nedenle tetrasiklinler protein sentezi inhibitörü antibiyotikler olarak sınıflandırılmaktadır (Shutter ve Akhondi, 2019). Tetrasiklinler grubundan olan klortetrasiklin, oksitetrasiklin, demeklosiklin ve doksisisiklin ve minosiklin yarı sentetik ilaçlardır (Chopra ve Roberts, 2001; Taşova, 2010).

1.2. Oksitetrasiklin

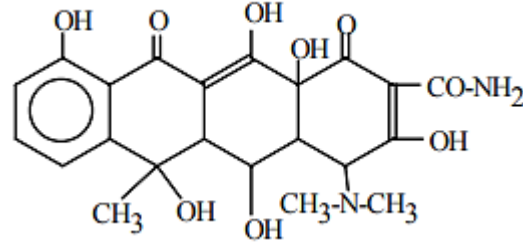
Oksitetrasiklin, geniş etki spektrumlu olup hayvan sağlığında yaygın kullanılan tetrasiklin antibiyotiklerinden biridir (Kaya, 2013).

1.2.1. Tarihçesi

Tetrasiklinler, 1940'ların ortalarında *Streptomyces aureofaciens* olarak adlandırılan altın renkli toprak bakterisinin fermantasyonu ile keşfedilmiştir (Fuoco, 2012). Tetrasiklin ailesinin bir üyesi olan OTC ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gerçekleştirilen 11 araştırmacı tarafından dünyanın çeşitli bölgelerinden toprak örnekleriyle 100 000 mantar türü elde edip bu örneklerden 75 çeşit farklı antibiyotik üreten mantarlar ile yapılan çalışmalar sayesinde elde edilmiştir. Bu çalışmanın nihayetinde 1950 yılında Finlay, *Streptomyces rimosus* türüne ait mantardan elde ettiği OTC molekülüne terramisin adını vermiştir (Şanlı, 1999; Chopra ve Roberts, 2001).

1.2.2. Kimyasal Yapısı

Oksitetasiklinin temel kimyasal yapısı, moleküler ağırlığı 460.4 g/mol olan dört heksasiklik kaynaşmış halka içeren bir hidronaftalin çekirdeğinden oluşur (Tolls, 2001; Şanlı, 1999). Oksitetasiklin hidroklorür tuzu ve dihidrat (baz) amfoterik yapılarını içerir, rengi sarı ve tadı acıdır. Hidroklorür OTC suda kolay çözünebilirken, bazik OTC suda daha az çözünmektedir. Oksitetrasiklin dihidrat ve hidroklorür dilüe edilmiş hidroklorik asitte kolay çözünürken etil ve metil alkolde ise daha az çözünür, fakat eter ve kloroformda çözünmemektedir. Amfoterik yapısı sayesinde baz ve asitler ile tuz oluşturmaktadır. Kimyasal yapıları asetat gruplarının glutamik asit ile birleşmesi sonucu şekillenen 4 halkadan oluşan hidrosinaftasen çekirdeği ile beraber bağlı karboksamid grubu ihtiva eder (Şekil 1). Kimyasal formülü $C_{22}H_{24}N_2O_9$, [(4S-(4 α ,4 $\alpha\alpha$,5 α ,5 $\alpha\alpha$,6 β ,12 $\alpha\alpha$]-4-(dimetilamino)1-4,4 α ,5,5 α ,6,11,12 α -oktahid-ro-3,5,6,10-12,12 α -heksahidroksi-6-metil1,11-diokso-2-naftasenekarboksamid]'dir (Şanlı, 1999).



Şekil 1.1. Oksitetrasiklinin yapısı (Şanlı, 1999)

Oksitetrasiklin yapısında negatif ve pozitif yük (zwitteriyon) bulunur, pH 3,3'te katyonik (pozitif) formu, pH 7,7'de anyonik (negatif) formu biçiminde iyonize olmaktadır. Suda çözüldükten sonra ise hızlı bir şekilde etkisini kaybetmektedir. Asidik çözeltileri dayanıklı olup buzdolabında pH 4 şartlarında 2 hafta dayanırken, pH 8'de ise hızla parçalanmaktadır. Yükseltgeyici maddelere, neme ve sıcaklığa olduğundan daha dayanıklıdır (Kaya, 2013).

Oksitetrasiklin, hayvanların solunum sistemi ve sindirim sistemi hastalıklarında tercih edilen, oksijenli ortamda üreyen, *Mykoplasma*, *Chlamydia* ve *Rickettsia* türleri ile aerobik gram pozitif-gram negatif bakterilerine etki eden geniş spektrumlu antibiyotiktir (Şanlı, 1999). Oksitetrasiklin, idrar yolu, deri ve doku enfeksiyonlarını tedavi etmek ve önlemek için de kullanılan bir antibiyotiktir. Oksitetrasiklin, bakteriyostatik ve antimikrobiyal etkiye sahip *streptomyces rimosus'un* metabolik ürünü (Nelson ve Levy, 2011) olup hayvanlarda ve insanlarda bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için sıkça kullanılmaktadır (Polianciuc, Gurzău, Kiss, Ştefan ve Loghin, 2020; Nivedhita, Jasmin, Sarvajith ve Nancharaiah, 2022). Hayvanlarda kullanılan antibiyotikler, hastalıkları önlemek, hayvanların gelişimini desteklemek ve beslenmeyi iyileştirmek için tercih edilmektedir. Oksitetrasiklin bunların yanı sıra çevrede açtığı düşük maliyetli kontaminasyon ve geniş spektrum aralığına sahip antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (Nivedhita vd., 2022). İnsan sağlığında ise OTC, güçlü kalıcılığının yanı sıra biyobozunurluğa ve biyoakümülyasyona sahip büyük zarar veren bir antibiyotiktir (Sun vd., 2022). Bunun yanı sıra OTC insanda yüksek dozda alındığında karaciğerde ağır mikrovasküler steatoz ve hepatik hasara yol açmaktadır. Oksitetrasiklinin toksik dozları hepato-renal toksisiteyi de kapsamakla beraber hayatı tehdit eden önemli yan etkilere sahip olabilmektedir (Abdel-Daim ve Ghazy, 2015).

1.2.3. Etki Mekanizması

Tetrasiklinler bakteri hücrelerine pasif difüzyonla nüfuz eder ve protein sentezine müdahalede bulunarak ya da zarı yok ederek bakteriyel büyümeyi engellemektedir (Schnappinger ve Hillen, 1996). Bakteri hücresi içine, hücre dışı duvarındaki porin kanallarından geçerek ve sitoplazma membranında olan aktif transport mekanizması tarafınca hücre içine pompalanarak girmektedir (Chambers, 2009). Aktif taşıma ve basit difüzyon ile bakteri hücresine giren tetrasiklin ve OTC antibiyotikler dönüşümlü olarak bakteri ribozomunun 30S alt birimine bağlanmaktadır (Taşova, 2010). Nihayetinde 50S alt birimin aminoasil-tRNA'nın ribozomal alıcı (A) bölgesine bağlanmasını önleyerek peptid zincirlerine aminoasit eklenmesini imkansız hale getirmektedirler (Chopra ve Roberts, 2001; Kayaalp, 2018). Büyük antiökaryotik aktivitenin olmaması, tetrasiklinlerin seçici antimikrobiyal özelliklerini açıklamaktadır. Bu da moleküler açıdan, 80S ribozomları tarafından desteklenen protein sentezinin nispeten zayıf inhibisyonundan ve memeli hücreleri tarafından antibiyotiklerin zayıf birikiminden kaynaklanır. Bununla beraber, tetrasiklinler, bu organellerde 70S ribozomların varlığı nedeniyle mitokondride protein sentezlerini inhibe eder (Chopra ve Roberts, 2001). Oksitetrasiklin ve metabolitleri, matris bağlanması nedeniyle düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Polianciuc, Gurzäu, Kiss, Ştefan ve Loghin, 2020). Anti-inflamatuvar etki direkt ve indirekt olarak 2'ye ayrılır. İnflamasyonu uyarıcı indirekt aktivite bakteriyel ürünlerin inhibe olmasını sağlayarak normal bakteriyel floranın daha az miktarda inflamatuvar etki göstermesine neden olur. Bununla birlikte, yeterince düşük antibiyotik konsantrasyonları daha az miktarlarda peptid kemotaktik faktörler ile lipaz gibi nötrofil kemoatraktanlar oluşmasına sebep olup bu sayede bakteri miktarları azalmaksızın bakterilerin sebebiyet verdiği inflamatuvar hastalıklarda iyileşmeyi sağlayabilmektedir. Direkt anti-inflamatuvar aktivitesinde ise granülom oluşum inhibisyonu, proteaz inhibisyonu ve kemotaksis inhibisyonu ile oluşmaktadır. İnflamatuvar sürecin de erken döneminde rastlanan beyaz küre (lökosit) göçü OTC ile inhibe edilebilir. İnflamasyonun kontrolü ile sinyal transdüksiyonunda etkili olan protein kinaz C enziminin inhibisyon da rolü olabileceği öne sürülmüştür. Tetrasiklinler birçok inflamatuvar hastalık, embriyogenez, yara iyileşmesi, anjiogenez ve tümör invazyonu gibi olaylarda rol alan metallo-proteaz enzimlerini

inhibe etmektedir (Taşova, 2010). Hidroksil grupları, RNA, DNA ve proteinler gibi makro moleküllere geri dönüşümsüz şekilde zarar veren reaktif oksijen türlerinin (ROS) kaynağıdır. Bu etkiler, oksidatif stres için hücrelölümde temel neden olarak kabul edilir (Fuoco, 2012).

1.2.4. Bakteriyel Direnç Gelişimi

Oksitetrasiklin antibiyotiklerinde bakteriyel direnç gelişimi yavaş ve aşamalı bir şekilde gerçekleşmektedir (Şanlı, 1999). Birçok kommensal ve patojenik bakteride tetrasiklinlere karşı direnç ortaya çıkmıştır. Kırkı geçkin tetrasiklini direnç belirleyicisi tanımlanmış ve üç ana sınıfa ayrılmıştır. Bunlar, tetrasiklini hücre dışına çıkaran enerjiye bağlı zarla ilişkili dışa akış proteinleri; ribozom ile etkileşime giren ve tetrasiklin bağlanma bölgesini bozan ribozomal koruma proteinleri; ve tetrasiklin inaktivasyon enzimleridir (Chopra ve Roberts, 2001; Roberts, 2005; Li vd., 2010). Çoğu bakteride tetrasiklin direnci, genellikle mobil elementlerle ilişkilendirilen yeni genlerin edinilmesinden kaynaklanır (Roberts, 2005). Yirmi dokuz farklı tetrasiklin direnç geni ve üç oksitetrasiklin direnç geni karakterize edilmiş ve direnç genleri arasında doğal bir fark bulunmamıştır (Chopra ve Roberts, 2001). Ancak, bakteri türleri arasında dirençte farklılıklar olduğu bilinmektedir (Taşova, 2010).

1.2.5. Farmakokinetik Özellikler

Oksitetrasiklin farklı yollarla (oral, parenteral, deri, uterus-içi, meme-içi gibi) uygulanabilir (Kaya, 2013).

1.2.5.1. Verilme yolları – Emilme

Tetrasiklinler oral yolla alındığında proksimal ince bağırsak ve midede absorpsiyona uğramaktadır. Bunun yanı sıra tetrasiklinlerin emilemeyen şelatlar oluşturan çeşitleri ile süt (Eliopoulos, Eliopoulos ve Roberts, 2003) ve diğer mandıra ürünleri (Kayaalp, 2018) divalent katyonların (özellikle kalsiyum) varlığından etkilenir (Eliopoulos vd., 2003). Oksitetrasiklin, HCl tuzu şeklinde vücuda tüm yollarla uygulanabildiği gibi, kanatlılarda emilimi kısıtlı iken memeli bağırsağından kolay emilmektedir (Şanlı, 1999). Oksitetrasiklinin'nin absorpsiyon oranı %60 oranında ve alınan besin

tarafından değişim göstermektedir. Tetrasiklin grubu asıl olarak jejunumun üst kısmında absorbe edilmektedirler. Parenteral yolla uygulandıktan sonra nispeten karaciğerden, safraya geğişi sebebiyle az bir miktar feğese geçmektedir (Kayaalp, 2018). Oksitetrasiklin magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), alüminyum (Al) ve demir (Fe) ile emilimi önemli ölçüde azaltan çözümez kompleksler oluşturmakta ve protein, karbonhidrat ve yağlı öğünler OTC emilimini yaklaşık %50 oranında azaltmaktadır (Agwuh ve MacGowan, 2006).

Tetrasiklin grubunun etkinliğini en iyi yansıtan farmakodinamik ve farmakokinetik parametre 24 saatlik eğri altında bulunan kısım ile minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) oranıdır. Tetrasiklin konsantrasyonu *S.aureus* ile temastan yaklaşık 2 saat sonra MİK değerinin 5 katını görmekte ve post antibiyotik etki ile 3 saat kadar sürmektedir (MacGowan, 2008). Bakteriyostatik ajan olan tetrasiklin, bakterisidal ilaç ile kombine olarak kullanıldığında birbirlerinin etki alanlarını nötralize ederler (Eliopoulos vd., 2003).

Tetrasiklinler uzun, orta ve kısa etki süreli olarak sınıflandırılabilir (Çizelge 1.1.) (Taşova, 2010). Oksitetrasiklin, uzun ve normal etkili formülasyonlarının seçimlerine göre kullanılması ile bazı farmakokinetik değişkenler arasında (emilme oranı, emilme hızı, etki süresi, plazmada etkili ve doruk derişime ulaşma süresi gibi) hesaplanan önemli farklar vardır (Kaya, 2013).

Çizelge 1.1.Tetrasiklinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması (Taşova, 2010)

Kısa etki süreli ($t_{1/2}$: 6-8 saat)
Tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin
Orta etki süreli ($t_{1/2}$: ~ 12 saat)
Demokloksilin, metosiklin
Uzun etki süreli ($t_{1/2}$: \geq 16 saat)
Doksisiklin, minosiklin, tigesiklin

t: Eliminasyon yarılanma ömrü

Oksitetrasiklin damar içi (IV) ve kas içi (IM) yolla kedi ve köpeklere 7,5-20 mg/kg dozda günde 2 kez, koyun, keçiye parenteral yolla 5-10 mg/kg dozda günlük uygulanır. Koyun, keçi ve sığira uzun etkili müstahzarları 20 mg/kg dozda 2-3 gün ara ile ya da 30 mg/kg dozda 6 günlük aralıklarla uygulanır. Kedi ve köpeklere oral

yolla 25 mg/kg doz günde iki kez verilir. Kanatlı içme suyuna 100-300 mg/L oranında katılıp 3 gün süreyle uygulanmaktadır (Kaya, 2013).

1.2.5.2.Dağılım

Genelde OTC'nin vücut sıvılarına ve dokulara dağılımı iyidir (Taşova, 2010). Tüm vücut bölümlerine dağılım sağladığı için hacmi büyüktür (Chong, Kim, Kim, Han ve Ryu, 2002). Oksitetrasiklin plazma proteinlerine %35 oranı ile bağlanmaktadır. Bu antibiyotik safradaki konsantrasyonu plazmadakinden 5-20 kez yüksek, beyin omurilik sıvısında ise plazmadakinden %10 ya da daha az konsantrasyon olacak şekilde geçmektedir. Oksitetrasiklin tümör ve kemik dokusuna ultraviyole (UV) ışığı altında belli flüoresans oluşturacak kadar geçmektedir (Kayaalp, 2018). Oksitetrasiklin, sistemik olarak uygulandığında hücre içi sıvıya hızla geçmektedir, kan-beyin bariyeri ve plasentaya da geçebilir. Bu antibiyotik karaciğer, akciğer, dalak ve böbrek dahil olmak üzere iç organlarda ve kemiklerin gelişmekte olan kısımlarında birikir (Kaya, 2013).

Oksitetrasiklin, plasentaya geçtikten sonra umbilikal-kord plazmasında % 20 ve amniyotik sıvıda % 60'ı anne dolaşımında bulunur. Bu nedenle dişlerde ve fetal kemikte birikime yol açar (Agwuh ve MacGowan, 2006; MacGowan, 2008; Chambers, 2009). Oksitetrasiklin, eklem sıvısı, göz, süt ve yumurtaya geçer (Kaya, 2013). Anne sütünde bu antibiyotikler nispeten yüksek miktarlarda bulunur (Chambers, 2009).

1.2.5.3.Atılım

Eliminasyon, tetrasiklinlerde çeşitlilik gösterir. Oksitetrasiklin için primer atılım glomerüler filtrasyondur (Agwuh ve MacGowan, 2006). Tetrasiklinlerin çoğu karaciğerde birikip safra ile atılsalarda, atılım yolu başlıca böbreklerdir. Safra yolu ile atıldıktan sonra tetrasiklinler enterohepatik dolaşım yolu ile kısmen tekrar emilmektedir. Damar içi ya da oral alınan OTC'nin yaklaşık %10-35'i 24 saat içerisinde idrar ile atılmaktadır (Chambers, 2009). Tetrasiklinlerin eliminasyon süresinin uzaması böbrek klirensinin düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Öner ve Şahin, 2009).

Oksitetrasiklin, böbrek glomeruluslarında filtre edilerek vücuttan uzaklaştırılır. Fakat bunun yanısıra dokulara fazla oranda dağıldığında vücutta uzun süre kalır ve karaciğer-bağırsak dolaşımına karışır (Chambers, 2009).

Bu antibiyotik safra ve idrarda yüksek yoğunlukta birikmesinden dolayı üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisinde önemlidir (Şanlı, 1999).

1.2.6. Toksite/Yan Etki

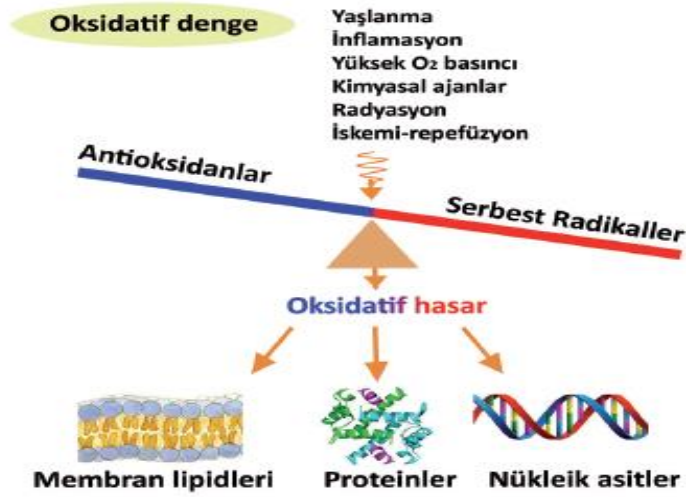
Tetrasiklin grubunun alerjik yan etkileri seyrek fakat toksik etkilerine sık rastlanır (Kayaalp, 2018). Tetrasiklin grubu genelde güvenli ilaçlar olup yan etkileri de azdır (Eliopoulos vd., 2003; Taşova, 2010). Ancak OTC'nin hekim önerisi dışında düzensiz kullanılması toksik etki yaparak çeşitli dokular üzerinde(böbrek, karaciğer vs.) zararlı etkileri sebep olmaktadır (Oda vd., 2018; Elshopakey ve Elazab, 2021).

Oksitetrasiklinin gastrointestinal sistem de etkileri bulantı, kusma, abdominal huzursuzluk, epigastrik ağrı ve anoreksi şeklinde özetlenebilir. Tetrasiklin grubu bağırsak florasını değiştirip diyareye yol açabilmektedir, hipersensitivite reaksiyonları nadir de olsa oluşabilmektedir. Oksitetrasiklin yeni oluşmakta olan diş ve kemiklerde toplanarak renk değişimi, minede dizplazi, floresans, büyümede inhibisyon ve deformiteye yol açabilir, kemiklerde ve dişlerde Ca ile şelat oluşturur (Eliopoulos vd., 2003; Taşova, 2010). Hepatotoksitite nadirdir, fakat karaciğer üzerinde önceden karaciğer hastalığı varsa karaciğer hasarı (yağlı dejenerasyon) yapma ihtimali yüksektir. Böbrek hastalığı geçmişi olan durumlarda OTC kontrendike olup asidoz, azotemi ve elektrolit dengesi bozukluklarına sebep olabilir (Kayaalp, 2018). Yüksek doz OTC'nin, temel olarak mitokondriyal β -oksidasyon ve solunum zincirini bozması sebebiyle, sadece serbest radikaller tarafınca gerçekleştirilen zararlı bir süreç olan, zar lipidlerinin peroksidasyonuna sebep olduğu bilinmektedir (Fromenty ve Pessayre, 1997; Gnanasoundari ve Pari, 2006). Oksitetrasiklinin hepato-renal toksisitesini doku antioksidan biyobelirteçlerini azalmasına sebep olarak ve membran lipid peroksidasyonunu indükleyerek gösterdiği tespit edilmiştir (Gnanasoundari ve Pari, 2006; Elshopakey ve Elazab, 2021).

Hamster ve kobaylarda OTC ölüme sebebiyet verecek bağırsak hastalıklarına ve hayvanlarda ishal, bulantı ve kusmaya neden olabilmekte ayrıca vitamin B ve K sentezini de engelleyebilirler (Akkan ve Karaca, 2003). Tüm hayvanlarda OTC, IV yolla hızlı şekilde verildiğinde dolaşım sisteminde kollaps ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Bunun yanısıra bu antibiyotikleri IV yolla uygulama tromboflebiteye ve IM uygulama ağrı infiltrasyonuna yol açabilmektedir (Özdemir, 2003).

1.3. Oksidatif Stres

Normal fizyolojik şartlarda, hücrelerde devamlı meydana gelen ROS ve onlarla etkileşimde olan antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge bulunmaktadır (Aslankoç vd., 2019). Antioksidan ile oksidan dengenin oksidan yönüne doğru ilerlemesi ve potansiyel hasara neden olması, oksidatif stres olarak tanımlanır; bir diğer tabir ile çok fazla artmış serbest radikal durumuna karşılık, antioksidan savunma sisteminin etkisiz ve yetersiz kalmasıyla beraber artmış hasar durumudur (Celi, 2011; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Aslankoç vd., 2019). Oksidatif stres, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit ($O_2\bullet$) anyon radikali gibi reaktif oksijen türleri tarafınca başlatılır. İki reaktif oksijen türü güçlü oksidanlar olmasına rağmen dokularda oluşan zararlı reaksiyonlar neticesinde daha tehlikeli oksidanlar şekline dönüşebilmektedirler (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 2015). Serbest radikaller ile uyarılan oksidatif stres, hücrelerde hasara neden olduğundan dolayı çoğu hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, infertilite, kanser, böbrek yetmezliği, dejeneratif nörolojik hastalıklar, immun sistem bozuklukları, karaciğer ve kas hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiolojisinden sorumludur (Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Pisoschi ve Pop, 2015). Son yıllarda toksisitenin olası bir mekanizması olarak oksidatif stres, toksikolojik alanda araştırmaların odağı olmuştur (Mercan, 2004).



Şekil 1. 2. Oksidatif Denge (Özcan, Erdal, Çakırca ve Yönden, 2015).

1.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, son yörüngelerinde, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan, reaktif, kısa ömürlü atom ya da moleküllerdir. Serbest radikaller nitrojen ve oksijen kaynaklıdır. Nitrojen kaynaklılar reaktif nitrojen türleri (RNS), oksijen kaynaklılar ise reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılmaktadır (Wu ve Cederbaum, 2003; Halliwell ve Gutteridge, 2015; Pisoschi ve Pop, 2015). Fazla miktardaki serbest radikaller protein ve lipid oksidasyonuna, ve DNA'nın kırılmasına neden olarak hücre içerisindeki sinyal yollarını bozarlar (Wu ve Cederbaum, 2003; Aslankoç vd., 2019). Serbest radikaller protein ve lipid oksidasyonu ile hücre zarının bozulmasına ve fonksiyonunun kaybolmasına sebep olurlar (Wu ve Cederbaum, 2003; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Üç veya daha fazla çift bağı olan yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehid (MDA) oluşur. Lipid peroksidasyonun önemli ürünü olan MDA, hücre zarından iyon alışverişini etkileyerek zardaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına neden olur ve enzim aktivitesinin ve iyon geçirgenliğinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara sebep olur (Mercan, 2004). Hücrede oluşan reaktif oksijen türleri, endojen ve ekzojen kaynaklı olarak 2'ye ayrılırlar. Memelilerde, mitokondriyal elektron transport zinciri (ETZ), endotelial ve fagositik hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar, araşidonik asit metabolizması, redoks döngüleri, otooksidasyon reaksiyonları sırasında NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz ile ksantin oksidaz

gibi enzimlerinin etkisiyle oluşurlar. Ekzojen kaynaklı olanlar ise ilaçlar, endüstriyel kirleticiler, sigara dumanı, diyet, UV ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiyotiklerdir (Çaylak, 2011) (Çizelge 1.2.).

Çizelge 1. 2. Serbest Radikal Kaynakları (Çaylak, 2011; Aslankoç vd., 2019).

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mitokondriyal Elektron Aktarım Zinciri	Diyet Faktörleri
Endoplazmik Retikulum	UV Işınlar
Perosizomlar	Sigara
Redoks Döngüsü	Hava Kirliliği
Otooksidasyon Reaksiyonları	Çevresel Faktörler
NADPH Oksidaz vb. enzimler	İyonize radyasyon
Fagositik Hücreler ve Endotelyal	İlaçlar
Aroşidonik Asit Metabolizması	

Serbest radikaller başlıca üç yol ile oluşmaktadır.

1. Kovalent bağların homolitik bölünmesi ile; Molekülün bölünmesinden sonra her bir parçasında ortak elektronlardan (e-) bir kalır.
2. Normal bir molekülün e- kaybetmesi ile; Radikal özelliği olmayan molekülden tek bir e- kaybı esnasında dış orbitalinde ortaklaşmamış e- kalarak radikal formu oluşturur.
3. Normal moleküle e- transferiyle; Radikal özelliği olmayan molekül, tek e- transferiyle dış orbitalinde ortaklaşmamış e- içeren radikal formuna dönüşür (Akkuş, 1995; Wu ve Cederbaum, 2003; Atlan vd., 2006; Özcan vd., 2015).

Süperoksit radikali, hidroksil radikali (OH•) ve H₂O₂ gibi moleküller üç ana ROS olarak bilinmektedir. Reaktif oksijen türleri (Çizelge 1.3.), endoplazmik retikulum, mitokondri, lizozomlar, peroksizomlar ve hücrel membranlar dâhil olmak üzere hücre içi kısımlarda üretilebilirler. Reaktif oksijen türleri, süperoksit iyonları (O₂•⁻), OH•, H₂O₂ ve singlet oksijen (¹O₂), aerobik hücrelerde normal hücrel metabolizma vasıtasıyla devamlı olarak üretilirler (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Çizelge 1. 3. Reaktif Oksijen ve Azot Türleri (Halliwell ve Gutteridge, 2015; Koçyiğit ve Karadağ, 2020)

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)		Reaktif Azot Türleri (RAT)	
Radikaller	Non-Radikaller	Radikaller	Non-Radikaller
Hidroksil (OH [·])	Peroksinitrit (ONOO ⁻)	Nitrik oksit (NO [·])	Peroksinitrit (ONOO ⁻)
Süperoksit (O ₂ ⁻)	Hipokloröz asit (HOCl)	Nitrojen dioksit (NO ₂ [·])	Peroksinitröz asit (ONOOH)
Nitrik oksit (NO [·])	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)		Nitrik asit (HNO ₃)
Peroksil (RO ₂ [·])	Singlet oksijen (O ₂)		Nitroksil (NO [·])
Lipid peroksil (LOO [·])	Ozon (O ₃)		Nitril klorür (NO ₂ Cl)
Alkoksil (RO [·])	Lipid peroksit (LOOH)		Nitrotil katyonu (NO ⁺)
Hidroperoksil (OOH [·])			Dinitrojen trioksit (N ₂ O ₃)
			Nitröz asit (HNO ₂)

1.3.2. Antioksidanlar

Aerobik organizmalarda, serbest radikallerin ortaya çıkması neticesinde, oluşan hasarı önlemek için, mevcut zararı azaltan ve radikal oluşumunu engelleyen antioksidan olarak tanınan farklı savunma mekanizmaları gelişmiştir (Valko vd., 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Enzimatik ile enzimatik olmayan, önleyici ya da onarım sistemleri, birincil ile ikincil, endojen ile eksojen, suda çözünen ile yağda çözünen, doğal ya da sentetik gibi mevcut sınıflandırma kriterleri ile tanımlanır (Pisoschi ve Pop, 2015). Antioksidanlar, oksidatif stres karşısında etkilerini 4 şekilde gösterirler: lipid faz zincirini kıran α -tokoferol antioksidan halinde etki ederek, zincirleme durumda ilerleyen lipid peroksidasyonu gibi serbest radikal üreten basamakları adeta kırar. Antioksidan moleküllerden glutatyon (GSH) gibi olanlar ise direkt ROS konsantrasyonunu azaltmaktadırlar. Antioksidan enzimlere dâhil olan süperoksit dismutaz (SOD) da serbest radikal üretimini ilk başlatan radikali etkisiz hale getirmektedir. Diğer bazı maddeler de geçiş metalleriyle şelat oluşturarak etki etmektedirler (Çaylak, 2011). Antioksidanların görevleri, fazla olan serbest radikalleri etkisiz hale getirmek, hastalıkları önlemek ve hücreleri serbest radikallerin toksik olan etkilerine karşı korumak olarak sayılabilir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Antioksidanlar eksojen (Çizelge 1.4.) ve endojen kaynaklı olmakta ve serbest radikalleri nötralize eden karşılıklı etkileşim içinde olan bileşiklerdir. Bu bileşikler, besinler sayesinde alınan antioksidanlar (E vitamini, C vitamini, lipoik asit, karotenoidler vs.), antioksidan enzimler (glutatyon peroksidaz (GSH-Px), GSH redüktaz, SOD vs.), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, laktoferrin, serüloplazmin, albümin vs.) ve bitkilerde yaygın şekilde olan antioksidan fito nutrientlerdir (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 2015). Organizmanın radikallere karşı savunmasında ilk, hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir (Çizelge1.5.). Superoksit dismutaz, GSH-Px, katalaz (CAT) lipid peroksidasyonunun başlamasını engelleyip serbest radikallerin birikmesini önleyen en önemli enzimatik antioksidanlardandır (Valko vd., 2007; Tabakoğlu ve Durgut, 2013; Halliwell ve Gutteridge, 2015). Enzimatik olmayanlar (Çizelge 1.6.) ise GSH, alfa tokoferol (Vitamin E), β -Karoten (Vitamin A) ve askorbik asit (Vitamin C) ve diğer antioksidanlardan oluşur (Akkuş, 1995; Valko vd., 2007).

Çizelge 1. 4. Eksojen Antioksidanlar (Akkuş, 1995)

Antioksidan	Etki Mekanizması
Askorbik asit	Hidroksil radikallerini (OH.) temizler
β - Karoten	Yağda çözünür radikaller ile singlet oksijeni temizler
Vitamin E	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir

Çizelge 1. 5. Başlıca enzimatik endojen antioksidanlar (Akkuş, 1995).

Antioksidanlar	Reaksiyonlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit serbest radikalının ($O_2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksit radikalının (H_2O_2) moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)	Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir.
Glutatyon redüktaz (GR)	GSH-Px yoluyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşümünü katalize eder.
Glutatyon-S-transferaz (GST)	Lipid peroksitlere karşı GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
Mitokondriyal sitokrom oksidaz	Solunum zincirinin son enzimi olup, süperoksidi ($O_2^{\cdot-}$) detoksifiye eder.
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikallerinin oluşumunu önlemek için bunları suya ve oksijene parçalar.

Çizelge 1. 6. Enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar (Akkuş, 1995).

Antioksidanlar	Reaksiyonlar
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{+2}), ferri demire (Fe^{+3}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonlarını önler.
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Glutatyon	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptiddir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar.
Albumin	HOCl radikalini toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.

1.3.3. Tiyol-Disülfid Dengesi

Tiyoller yapısında kükürt ve hidrojen atomları içeren sülfidril (-SH) gruplarından oluşan ve hücrede oluşan oksidatif stresi önlemede önemli bir role sahip olan organik bileşiklerdir (Ateş vd., 2016). Tiyoller merkaptanlar sınıfına dâhil olup antioksidan savunma sistemini koordine ederek birçok işlevde merkezi konumdadır (Sen ve Packer, 2000). Bir tiyol, -SH fonksiyonel grubunu içeren bir bileşik olup disülfid bağı oluşumu yoluyla oksitlenebilmektedir. Neredeyse tüm fizyolojik oksidanlarla reaksiyona girerek tiyoller, homeostatik hücre içi ve doku indirgeme/oksidasyon (redoks) durumunun korunmasında anahtar antioksidan tamponlar olarak işlev görmektedir (Sung, Hsu, Chen, Lin, ve Wu, 2013). Tiyoller biyolojik sistemlerde, sistein ve türetilmiş moleküllerde düşük ile yüksek molekül ağırlıklarında bulunurlar. Bunun yanı sıra iyi bir indirgeyici ve iyi bir nükleofil olup bir ve iki elektronlu mekanizmalar ile reaksiyona girip geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz reaksiyonlara karşı hassastırlar. Kimyasal çok yönlülüğü sebebi ile kataliz, sinyal, antioksidan savunma, metal kompleks oluşturma ve yapısal stabilizasyon gibi birçok çeşitli işlemlere katılırlardır (Turell, Radi ve Alyarez, 2013). Plazma tiyol havuzu temel olarak protein tiyolleri, albümin tiyolleri ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, γ -glutamilsistein ve homosistein gibi düşük moleküler kütleli tiyollerden oluşmaktadır (Erel ve Neşeoğlu, 2014). Düşük moleküler ağırlıklı tiyoller, kan plazmasının antioksidan sisteminin bir parçası olup disülfid ve indirgenmiş formlar arasında dinamik bir denge halindedirler. İndirgenmiş formun toplam aminotiol içeriğine oranı redoks durumunu temsil etmektedir (Ueland vd., 1996).

İki -SH grubu, bir disülfid bağı oluşturmak üzere oksitlenebilip bir disülfür bağı bir kovalent bağ oluşturur. Bu oluşum hücrede disülfidler esas olarak proteinlerde, glutatyon disülfidde veya protein ve glutatyon arasında karışık disülfidler olarak bulunur. Oksidatif stres durumunda sistein kalıntılarının oksidasyonu, düşük moleküler kütleli tiyoller ve protein tiyol grupları arasında tersinir karışık disülfür oluşumuna sebep olabilir. Meydana gelen disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir ve dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH) korunmaktadır (Hansen, Roth ve Winther, 2009; Erel ve Neşeoğlu, 2014). Dinamik TDH, proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun tersine çevrilmesi olup tiyollerin (-SH) ve

disülfitlerin (-SS-) durumunu temsil etmektedir. Düzensiz dinamik TDH, etiyojisi bilinmeyen birçok bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Tiyol-disülfit homeostazının hipertansiyon, diabetes mellitus, Akdeniz ateşi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, inflamatuvar barsak hastalıkları, gestasyonel diabetes mellitus, preeklampsi ve meslek hastalıkları gibi rahatsızlıklarda yer aldığını gösteren artan sayıda kanıt bulunmuştur (Erel ve Erdoğan, 2020).

1.3.4. Oksitetrasiklin ve Oksidatif Stres

Yüksek dozda alınan oksitetrasiklinin, hepato-renal toksisiteye ve bunun sonucu olarak lipitlerinin peroksidasyonuna sebep olduğu ortaya konulmuştur. (Gnanasoundari ve Pari, 2006). Deneysel hayvan modelleri oluşturularak yapılan çalışmalarda OTC kaynaklı toksisite sonucu oluşan oksidatif strese karşı farklı antioksidanların kullanıldığı bilinmektedir (Gnanasoundari ve Pari, 2006; Helal vd., 2011; Oda vd., 2018; Elshopakey ve Elazab, 2021).

Erkek ratlarda tarçın sulu ekstraktının (Cin) diklofenak sodyum (DFS) ve OTC' nin neden olduğu hepato-renal toksisiteye karşı olası koruyucu etkilerini değerlendirmek için yapılan 15 günlük bir çalışmada (Elshopakey ve Elazab, 2021), serum da proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra hepatik ve renal MDA ve nitrik oksit metabolitlerinin seviyelerinin DFS ve OTC uygulamasının ardından yükseldiği, karaciğer ve böbrekte indirgenmiş GSH, SOD ve CAT aktivitelerinin, DFS, OTC ve DFS + OTC ile tedavi edilen ratlarda önemli ölçüde baskılandığı, Cin sulu ekstraktı uygulanmasının, DFS, OTC ve bunların kombinasyonunun neden olduğu yukarıda belirtilen bozulmaları düzelttiği ortaya konulmuştur. Oksitetrasiklin kaynaklı toksisiteyi düzeltmek için kullanılan koenzim Q10'un (CoQ10) etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada (Oda vd., 2018), ratlara 7 gün boyunca 200 mg/kg oksitetrasiklin hidroklorür intraperitoneal (IP) olarak, CoQ10 'da 10 mg/kg oral olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada OTC uygulamasının karaciğer, böbrek ve testislerde lipid peroksidasyonunu önemli olarak artırdığı ve indirgenmiş GSH düzeyini ve CAT aktivitesini azalttığı, sperm hareketliliği ve canlılığının yanı sıra serum testosteron düzeylerini de azalttığı ve karaciğerde belirgin histopatolojik değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Aynı araştırmacılar CoQ10 verilmesinin karaciğer, böbrek ve testisteki oksidatif stresi düzelttiği, serum testosteron

düzeylerini, sperm canlılığını, hareketliliğini ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiğini, sonuç olarak, kısa süreli OTC uygulamasının, oksidatif stres yoluyla hepatorenal ve erkek üreme toksisitesini indüklediğini, CoQ10'un erkek ratlarda OTC kaynaklı hepatorenal/üreme toksisitesine karşı kısmi koruma sağlayabileceğini ortaya koymuşlardır. Abdel-Daim ve Ghazy (2015) tavşanlarda, 15 gün boyunca 200 mg/kg oral OTC uygulamasının karaciğerde MDA düzeyini önemli ölçüde artırdığını, GSH düzeyini, SOD, CAT aktivitelerini azalttığını, oral olarak 200 mg/kg çörek otu yağı verilmesinin OTC'den kaynaklanan olumsuzlukları düzelttiğini bildirmişlerdir.

Tetrasiklin, trigliserit birikimi mitokondriyal lipid metabolizmasının inhibisyonu ile birlikte olduğunda mikro veziküler steatozu indüklediği bilinen bir grup ilaçtan biridir (Amacher ve Martin, 1997; Helal, El-Wahab, Samia, Zedan ve Sharaf, 2012). Tetrasiklinin steatozu indüklediğini gösteren mekanizmalar, hem serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonunun hem de karaciğerden lipoprotein salgılanmasının inhibisyonunu içerir (Lettéron, Sutton, Mansouri, Fromenty ve Pessayre, 2003; Helal vd., 2012). Helal vd. (2012)'nin yaptığı bir çalışmada ratlara karaciğer yağlanması induksiyonu için üç gün boyunca OTC (120 mg/kg) ip yolla enjekte edilmiş ve OTC uygulamasının serum trigliserit, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı artışa, HDL-kolesterolde ise önemli ölçüde azalmaya sebep olduğu ifade edilmiştir. Bunun yanı sıra nekroz ile birlikte genişlemiş, yağ yüklü hepatositlere bağlı olarak daralmış kan sinüzoidal lümen dâhil karaciğerde akut patolojik değişiklikler gözlemlenmiştir.

1.4. Bor/Borik Asit

1.4.1 Tarihçesi

Bor elementi ilk defa 1808 yılında Fransız kimyacı Gay-Lussac ve İngiliz kimyacı Sir Humpry Davy tarafından bulunmuştur (Sarı ve Soysal, 2021). Tarihte ilk defa Babilliler uzak doğudan ithal etmiş olduğu BX'i altın işletmeciliğinde oksitlenmeye karşı korumak için kullanmışlardır (Bilgiç ve Dayık, 2013). Mısırlılar B'yi mumyalamada, Eski Yunanlılar ve Romalılar cam yapımında ve arena için temizlik maddesi olarak kullandıkları bilinmektedir. İlaç olarak BX ilk olarak Arap doktorları

tarafından kullanılmıştır (Sızmaz, 2010; Bilgiç ve Dayık, 2013). Şili ve Arjantin’de bulunan boratlar 1836 yılında bulunmuş ve 19. yy’ın sonlarında dünyada en büyük B kaynakları haline gelmiştir (Bilgiç ve Dayık, 2013).

1.4.2. Kimyasal Özellikleri

Bor atom kütlesi 10.811 g/mol ve atom numarası 5 olan bir iz element olup periyodik tabloda 3A grubunda yer alır. Bu element, ametal ve metal arasındaki özellikleri barındıran bir yarı metaldir (Demircan ve Velioğlu, 2020; Sarı ve Soysal, 2021), karbon ve Al elementleri arasında bulunur. B-10 ve B-11 en kararlı izotopları olup doğada, B-10 % 20 oranında, B-11 ise %80 oranında yer almaktadır (Tu, Nghiem ve Chivas, 2010; Keyis, 2020). Bor yüksek erime noktasına sahip sert ve oldukça zayıf bir elektrik iletkenidir, bileşiklerde farklı çeşit oksidasyon durumlarına sahiptir, en önemli olanı +3 değerlikli olanıdır. Bor, daha düşük oksidasyon durumlarında 1-0 veya 0'dan az görünmektedir (Wolska ve Bryjak, 2013). Bor elementinin oksijene ilgisinin yüksek olması nedeniyle borat olarak isimlendirilen çok çeşitli B-oksijen bileşikleri bulunmaktadır (Rüya ve Yarat, 2017). Bor formları arasında en basit yapıya sahip borik asit (H_3BO_3) ve bor oksit (B_2O_3)’tir (Uçkun, 2013). Doğada bulunan B, borat mineralleri ve BA formunda farklı su kütleleri halinde (Tang, Luo, Thong ve Chung, 2017), toprakta borat ve BX olarak, sulu ortamlarda BA olarak kısmen de borat iyonları halinde bulunmaktadır (Xu ve Jiang, 2008; Keyis, 2020).

1.4.3. Doğal Kaynakları

İki yüz’den fazla çeşide sahip olan B doğada farklı elementlerle bir araya gelerek yer alır (Yakıncı ve Kök, 2016; Eseceli, Aydın ve Gönen, 2018). Dünya topraklarının genelinde <10 ppm B bulunurken, geneli 2 - 100 ppm aralığındadır ve ortalama toprak B konsantrasyonu 10 - 20 ppm’dir. Bor düzeyi deniz suyunda ortalama 4,6 ppm, tatlı sularda ise normalde <0,01 ile 1,5 ppm arasında değişmektedir (Woods, 1994; Meacham vd., 2010). Bor elementi kristal ve toz granüller halinde bulunur ve suda çok çabuk eriyebilir (Başkan, Kanak ve Yılmaz, 2022). Bor yanardağlardan, kaplıcalardan, orman yangınlarından, okyanuslardan ve sanayide kullanılmasıyla atmosferde serbest kalmaktadır. Atmosferde bulunan B kaynağının % 7-18’ini major antropojenik kaynaklar geriye kalan kısım % 65-85’ini okyanuslar oluşturmaktadır

(Uçkun, 2013). Okyanus ve denizlerden buharlaşarak havaya karışan BA, kar ve yağmur suları ile toprağa inip yerüstü suları ve yeraltı sularına karışmaktadır. Bitkiler minerali su ve topraktan alır, akabinde de insan ve hayvanlara geçmektedir (Yakıncı ve Kök, 2016). İnsanlar ve hayvanlar sindirim ve solunum yolları ve temas ile B bileşiklerini vücutlarına almaktadırlar (Velioğlu ve Şimşek, 2003). WHO (1998) göre canlılar hava yoluyla 0.44 µg, beslenme yoluyla 1,2 mg ve içme sularıyla 0,2-0,6 mg B'ye maruz kalmaktadırlar (Selçuk, 2013). Balık, et ve süt ürünlerinde ise düşük miktarda B bulunmaktadır (Meacham ve Hunt, 1998). Sebzeler, meyveler, baklagiller ve kabuklu yemişler çoğu yetişkin için dünya genelinde ortalama olarak günde yaklaşık 1-3 mg olan diyetdeki doğal B'nin kaynaklarından (Meacham, Karakas, Wallace ve Altun, 2010).

Bor mineralinin günlük alım miktarı insanların yaşına ve metabolizmasına göre farklılık göstermektedir. Örneğin, 0-6 aylık arasındaki bebeklerin B alımı 0.75 ± 0.14 mg/gün, 51-70 yaş olan erkekler için 1.34 ± 0.02 mg/gün, emziren anneleri kapsayan değer ise 1.39 ± 0.16 mg/gün'dür (Russel vd., 2001; Uçkun, 2013).

1.4.4. Kullanım Alanları

Bor minerali yüzlerce farklı sanayi kolunda kullanılmasının yanı sıra sağlık için de önemli bir mineraldir (Yakıncı ve Kök, 2016). Seramik, temizlik, kozmetik, nükleer, cam, bilgisayar, uçak, otomobil, tekstil endüstrilerinde, enerji ve metalürji sektöründe, tarım alanında yaygın olarak kullanılan bu mineral (Alma ve Acemioğlu, 2001; Uçkun, 2013; Rüya ve Yarat, 2017), Mg, fosfor (P) ve Ca mineralleri ile D vitamininin metabolizmasında rol alarak kemik ve diş sağlığının korunmasına yardımcı olmaktadır (Velioğlu ve Şimşek, 2003; Yakıncı ve Kök, 2016). Bunların yanında tıp alanında psikiyatride, alerjik hastalıklarda, artrit, osteoporoz ve beyin kanserlerinde tedavi amaçlı B minerali kullanılmaktadır (Uçkun, 2013). Bor, insanlar ve bitkiler için esansiyel bir mikro elementtir. Bor bileşikleri ksantin oksidaz, sitokrom b5 redüktaz, aldehit dehidrojenaz gibi enzimler ve östrojen, testosteron, insülin, gibi hormonlar üzerinde etkili olup düzenleyici rollere sahiptirler. Bor elementinin eksik veya fazla tüketimiyle beraber insan vücudunda pek çok anormallik görülmektedir (Eseceli vd., 2018). Bor mineralinin eksikliği kıkırdak ve kemik, organ ve plazma da P, Mg, Ca düzeylerini ve ALP aktivitesini etkilediği öne sürülmüştür (Hegsted,

Keenan, Siver ve Wozniak, 1991; Dupre, Keenan, Hegsted ve Brudevold, 1994; Kurtoğlu, Kurtoğlu ve Coşkun, 2001). Bununla beraber, borun mineral metabolizması üzerindeki etkileri sıçanda (Hegsted vd., 1991; Dupre vd., 1994), domuzda (Armstrong, Spears, Crenshaw ve Nielsen, 2000), keçi ve piliçte (Qin ve Klandorf, 1991; Elliot ve Edwards, 1992; Hunt, Herbel ve Idso, 1994; Kurtoğlu vd., 2001) değişkenlik göstermektedir (Eren, Uyanık ve Küçükersan, 2004).

1.4.5. Metabolizması

Bor bileşikleri gıda yoluyla vücuda alındıktan sonra hızlı bir şekilde sindirim sisteminde parçalanarak BA formunu alır. Borik asit, hidroksil grupları aracılığıyla biyomoleküller ile etkileşebilmektedir (Güney, Çalışkan, Fatih, Gündoğdu ve Özbayer, 2022). Bu bileşik su, tükürük ve kan gibi sıvılarda çözünerek kan sayesinde dokulara dağılır. Günlük alınan B bileşikleri %84-95 idrar ile vücuttan atılır, kalan kısım ise tekrar emilip kıl, saç, diş, kemik, tırnak, karaciğer ve dalak gibi dokularda birikmektedir (Parlatan, 2018; Deliboran, 2020; Başkan vd., 2022).

Bor elementinin metabolize edilmesi için bor/oksijen bileşiğinin arasında bulunan bağın kırılması ve yüksek enerji (523kJ/mol) gerekmektedir. Bu yüzden biyolojik sistemlerde B'lu bileşikler metabolize edilemezler. Organizmaya alınan boratların yaklaşık %90'dan fazlasının $B(OH)_3$ olarak organizmadan uzaklaştırıldığı gösterilmiştir (Selçuk, 2013). Bor'un idrarla Mg ve Ca atılımını azalttığı bildirilmiştir (Eseceli vd., 2018).

Yetişkin insanlar, çocuklar, fareler ve tavşanlarda B'nin deri yolu ile emiliminin olmadığı belirtilmiştir (Demirtaş, 2010). Gıda ile alınan B'nin çoğu $B(OH)_3$ formuna dönüştürülmektedir. Beslenme ile alınan B, sodyum borat ve BA olarak hızlıca absorbe edilir ve çoğunluğu idrar ile atılmaktadır. Borik asit dolaşım ile tüm vücuda dağılmaktadır (Gezmen-Karadağ ve Turkozu, 2014). Genellikle çoğu B bileşiğinin hidrolizinin en son ürünü $B(OH)_3$ olup bununla beraber gastrointestinal sistemin pH'ını değiştiren baskın inorganik bileşendir. Bu nedenle B emildikten hemen sonra vücutta taşınır ve $B(OH)_3$ şeklinde idrarla atılır. Taşınma sırasında $B(OH)_3$ genellikle cis-hidroksil grupları barındıran biyolojik maddeler ile reaksiyona girmektedir (Eseceli vd., 2018). Doğa bazlı olarak $B(OH)_3$ çeşitli biyolojik moleküllerle kompleksler oluşturabileceği belirtilmiştir. Buna nazaran deneysel çalışmalar ile

B(OH)₃'ün hidroksil, tiyol ve amino gruplarına ilgisi olduğu kanıtlanmıştır (Demirtaş, 2010). İnsan ve hayvanlarda B'nin atılma şekli aynı olup vücuttan atılma aralığı birkaç saat ile birkaç gün arasında değişmektedir. Çoğunlukla vücuda alınan B'nin yarısı birkaç saat ile bir, iki gün arasında vücuttan uzaklaşmaktadır. Örneğin yapılan bir araştırmada, insanlara sindirim yolu ile düşük dozda verilmiş olan BA'nın %90 üzerinin ilk 96 saat süre zarfında böbrekler aracılığı ile atıldığı belirtilmiştir (Velioğlu ve Şimşek, 2003). Organizmaya alınan B'nin alınış yolu fark etmeksizin, eliminasyonu glomerular filtrasyonun farelerde insanlara nazaran 3-4 kat daha hızlı, organizmaya alınmış B'nin %90'dan fazlasının ilk 24 saat süre zarfında idrar yolu ile uzaklaştırıldığı tespit edilmiştir (Murray, 1998).

1.4.6. Fonksiyonları

Bor bileşikleri hücre membranı işlevlerine yardım eder, hücre duvarına sahip olan canlılarda duvar yapısını destekler ve metabolik aktiviteleri desteklemektedir (Parlatan, 2018; Başkan vd., 2022). Bor, hormonal ve mineral metabolizmaları, enzim reaksiyonlarında ve hücre zarı fonksiyonlarında önemli rol oynayan bir elementtir (Nielsen, 2008). Borik asitin oksidatif hasar karşısında DNA için koruyucu madde olarak potansiyel olduğu söylenmektedir (Şentürk, Fatih, Hacıoğlu ve Kanbak, 2018). Bu elementin eksikliği P, Ca ve Mg minerallerinin emilimini azaltmaktadır. Bor'un pek çok organın işleyişi üzerine olumlu etkisi vardır, fakat uzun süreli besin ve su tüketiminin artması, B içeriği ile beraber sinir, üreme, kardiyovasküler ve koroner sistemi problemlerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Şimşek, Korkmaz, Velioğlu ve Ataman, 2003; Mel'nik, Butnik ve Goncharuk, 2008; Keyis, 2020). Bor'un insan ve hayvanlarda antienflamatuvar, antineoplastik, hipolipidemik, antiosteoporotik ve antikoagülan etkileri bulunmaktadır (Nielsen, 2000; Hunt, 2012; Demircan ve Velioğlu, 2020; Sarı ve Soysal, 2021). Farelerde 9000 ppm BA içeren yemle beslenmenin sonucunda B'nin doğrudan plazma, testis, beyin, salgı bezleri, böbrek, karaciğer, prostat ve kas gibi dokulara taşındığı, yağ dokusundan daha fazla (B'un %20'si) kemik dokusunda tutulduğu tespit edilmiştir (Velioğlu ve Şimşek, 2003).

Bor, kan lipidlerinin azaltılmasında etkili bir mineraldir (Eseceli vd., 2018). Sığırlarda sodyum borat'ın karaciğer yağlanması ile ilerlemesini engellediği (Başoğlu vd., 2002; Bobe, Young ve Beğtz, 2004), serum trigliserit ve LDL-

kolesterol düzeylerini azalttığı saptanmıştır (Başoğlu vd., 2002). Bir başka çalışmada (Kabu ve Civelek 2012), periparturient dönemdeki sığırlarda, sodyum borat'ın karaciğer yağlanması riskini önlediği bildirilmiştir. Bor mineralinin Mg, Ca, P, Al, molibden (Mo) gibi farklı mineral metabolizmalarında regülatör rolü vardır (Nielsen, 2008). Nielsen ve Shuler (1992) B içeren besinlerin kemik erimesini engellemeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Bor Ca ve vitamin D'nin düzenlenmesinde rol alıp Ca ile Mg minerallerinin vücuttan kaybını önlemek için kemik ve diş yapısını korumakta ve eklem ağrılarını azaltmaktadır (Yin vd., 2018; Söğüt ve Acar, 2020; Başkan vd., 2022). Tavşanlarda 5 hafta boyunca içme suyu ile 31.25, 62.5 ve 125 mg/kg (canlı ağırlık/gün) dozlarında verilen BA'nın kemik metabolizması parametrelerinden serum alkali fosfataz aktivitesi ile çinko, P, ve B'nin serumdaki düzeylerini artırdığı saptanmıştır (Yiğit vd., 2013). Fare (Gorustovich, Steimetz, Nielsen ve Guglielmotti, 2008a) ve ratlarda (Gorustovich, Steimetz, Nielsen ve Guglielmotti, 2008b) B eksikliğinde olası periodontal alveolar kemiklerin osteoblast yüzeylerinin düşmesine ilişkin osteojenezin azalması ile kemik yapısının iyileşmesinin bozulabileceği ifade edilmiştir. Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen B'nin östrojen ve diğer steroid hormon metabolizmasını etkileyerek, kemikler ile ilgili mineraller olan plazma Ca düzeylerini artırdığı ve vitamin D ile Mg noksanlıklarını azalttığı tespit edilmiştir (Eseceli vd., 2018). İnsanlarda 10 mg/kg dozunda B takviyesinin plazma estradiol (Samman, Naghii, Wall ve Verus, 1998), serbest testosteron ve kortizol düzeylerini (Naghii, Mofid, Asgari, Hedayati ve Daneshpour, 2011) önemli derecede artırdığı saptanmıştır.

Bor elementinin azot, glikoz, Mg, bakır ve trigiliseritler gibi yaşam boyunca önemli olan birçok bileşenin aktif kullanılması ve metabolizmasında aktif rollere sahip olduğu ortaya konulmuştur (Demirtaş, 2010). Bor takviyesi ya da yoksunluğuyla yapılan çalışmalara Mg eksikliği eşlik ettiğinde B'nin etkilerinin daha da belirgin olduğu görülmüştür. Bor elementi hücre-dışı matriksin sentezinde rol oynayıp yara iyileşmesine destek olmaktadır (Demircan ve Velioğlu, 2020). Konca (2018) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada yara sağaltımında, granülasyon dokusu oluşumu ve repitelizasyon bakımından lokal olarak B kullanımına ilave olarak oral B kullanımının yara iyileşmesine katkı sağladığını ortaya koymuştur. Göz iltihaplanmalarında sterilizasyon aracı olarak kullanıldığı da belirtilmiştir (Yakıncı

ve Kök, 2016). Bor (3,25 mg/günlük) takviyesinin motor aktivitelerinde, tepkilerin s resinde, uzun ve kısa süreli hafıza ile hatırlama yeteneklerinin gelişmesine sebep olduğu, buna nazaran zihinsel performans ve beyin fonksiyonları için B'nin temel element olduğu ifade edilmiştir (Demirtaş, 2010). Yeterli seviyede günlük B alınmadığında insanlarda el-göz koordinasyonunun bozulduğu, algılamanın ve dikkatin azaldığı , uzun ile kısa süreli hafızanın da önemli düzeyde bozulduğu gözlemlenmiştir (Eseceli vd., 2018). Bor mineralinin artrit üzerinde iyileştirici etkisi olduğu sebze ve meyvelerde bulunan kalsiyum fruktoborat'ın hafif, orta ve ağır derecede osteoartrit olgularını hafiflettiğini, eklem sertliğinin kaybolduğu ve artritiste gözlenen yangının B ile inhibe edildiği ifade edilmiştir (Eseceli vd., 2018).

Bor'un prostat kanserine karşı koruyucu özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir. (Cui vd., 2004). Borik asitin 60-100  m arasında değişim gösteren konsantrasyonları, prostat kanseri h creti hattında oluşan hücrelerin çoğalmasını baskılamaktadır (Barranco ve Eckhert, 2004). Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNTC), kanser tedavilerinde kullanılmaktadır. Bor Nötron Yakalama Terapisinin fiziksel temeli, nükleer reaksiyon temelinde ikili bileşenli sistemdir. Kararlı yapıya sahip B izotopuna (^{10}B), termal nötronlar ya da d şuk enerjili nötronlar ışınlandığında Lityum-7 (^7Li) ve Helyum-4 (^4He) (α partikülü) ekirdekleri oluşur. Bu yüksek enerji yüklü parçacıklar fazla uzağa hareket edemeyip tümör h cretine enerjilerinin tümünü bırakırlar, bu sayede direkt DNA'ya zarar verip hücrelerin tekrar üremesine engel olurlar. ^{10}B 'nin ışınlanması sonucunda oluşan bu ürünler yüksek doğrusal enerji aktarım (linear energy transfer) karakteristiklerine sahiptirler. Oluşun  r nlerin yol uzunluğu 4,5- 10  m arasında ve bu uzunluk bir hücrenin yaklaşık çapı kadardır (Yakıncı ve Kök, 2016).

1.4.7. Bor'un Oksidatif Stres  zerine Etkisi

Antioksidan enzim aktivitesini artıran B, kollajen enzimlerini de etkileyerek erken yaşlanmayı önlemektedir (Başkan vd., 2022). Bor, hücrelerdeki indirgenmiş glutasyon miktarının artmasına neden olarak oksidatif stresi ve bunun neticesinde oluşabilecek oksidatif hasarı azaltmaktadır (Söğüt ve Acar, 2020). Hidroksil radikali, $\text{O}_2\cdot$ ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen radikalleri, hücrede detoksifiye edilemeyecek yüksek miktarda bulduklarında hücrede oksidatif stress oluşmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, hücrede protein, lipid ve DNA gibi

makromoleküllerle etkileşerek irreversibl bozukluklara sebep olmaktadır (Ercal, Gurer-Orhan ve Aykin-Burns, 2001). Reaktif oksijen radikallerini hücre de detoksifiye eden antioksidanlar mevcuttur. Bu antioksidanlardan biri olan indirgenmiş GSH, oksidatif stres ortamında oksitlenerek miktarı azalmaktadır (Uçkun, 2013). Oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenebilmesi NADPH ihtiyaç vardır. Borun buradaki aktif rolü NADPH seviyelerinin düzenlenmesinde rol almaktadır (Devirian ve Volpe, 2003). Bunun sonucunda NADPH, hücre de indirgenmiş GSH düzeyini artırarak oksidatif stresi ve bunula beraber oluşabilecek oksidatif hasarı azaltmaktadır (Uçkun, 2013).

Türkez vd. (2007) insanlarda düşük dozlarda (15 mg/L) B bileşiklerinin kontrole kıyasla eritrositlerde hem SOD hem de CAT aktivitelerini artırdığını, yüksek dozlarda (500 mg/L) ise SOD ve CAT aktivitelerini azalttığını belirtmişlerdir. Pawa ve Ali (2006), ratlarda tiyosasetamid uygulaması ile gelişen karaciğer hasarına karşı B kaynağı olarak BX (4,0 mg/kg) uygulanmasının oksidatif stres üzerine etkilerini azalttığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada (Güney vd., 2022) akut etanol (oral yolla 1ml %75) toksisitesi sonucu gelişen böbrek hasarına karşı BA'nın (oral yolla 100 mg/kg-1) TOK ve OSI düzeylerini etanol grubuna göre anlamlı olarak düşürerek oksidatif stres üzerine etkilerini azalttığı ifade edilmiştir (Güney vd., 2022). Yapılan başka bir çalışmada (İnce, Kucukkurt, Cigerci, Fidan ve Eryavuz, 2010) ratların yemlerine BA ve BX ilavesi ile kan MDA seviyesinin azaldığı, eritrosit CAT ve SOD aktiviteleri, plazma TAK değerlerinin değişmediği saptanmıştır. Hu vd. (2014) ratların içme sularına farklı dozlarda BA (40, 80, 160, 320, 640 mg/L) ilave ederek düşük dozda BA'nın dalağın gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir.

1.4.8. Bor Toksisitesi

Mikrobesin mineraller maruz kalma zamanı, doz ve uygulama yöntemine göre toksik olabilmektedir (Velioğlu ve Demircan, 2020). Bor mineralinin günlük olarak alım dozunun miktarı hakkında herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. İnsan ve hayvanlar ile yapılan çalışmalarda günlük ihtiyacın 1-13 mg B olduğu ve oral olarak alındığında düşük toksisiteye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Nielsen, 1997; Scorei, 2006). Hayvanlarda ve insanlarda BA, kısa bir süre içerisinde vücuttan atıldığı için

toksik etkisini yalnızca yüksek doza maruz kalındığında göstermektedir. Borun sadece tek doz olarak vücuda alındığında öldürücü olma ihtimali oldukça düşüktür. Bunun yanı sıra bireylerde böbrek yetmezliği ve kan dolaşım bozukluğu var ise ölüm, yüksek doza maruz kaldıktan sonraki birkaç gün içerisinde görülebilmektedir (Uçkun, 2013). Bor kaynaklarından alınan doz miktarları, hayvanlarda ve insanlarda akut toksisiteye sebep olacak seviyede değildirler. Fakat B iyonu, canlı organizmalar üzerinde toksik etki yapmaktadır, yaşamları suda olan canlılara toksisite etkisi ile çok büyük zararlar verebilmektedir (Yakıncı ve Kök, 2016). Mikrobelerin elementer uygulama yöntemi, maruz kalma süresi ve doza bağlı olarak toksik etki gösterebilmekte ve B toksisitesinin mekanizmaları da bilinmemektedir (Blevins ve Lukaszewski, 1994). Literatürde, hayvanlara yaygın olarak uygulanan B formları, BX ve BA bileşiklerinin toksisitesi incelenmiştir. Boraks ve BA uygulandıkları türlerde toksikolojik anlamda benzer sonuçlar ile değerlendirilmiştir (Becking ve Chen, 1998).

Yapılan araştırmalar neticesinde B'nin toksik etkisinin çok düşük olduğu belirtilmiştir. Borik asit için en düşük belirlenen letal doz insanlarda 640 mg/kg oral alımda, 8600 mg/kg deriden emilim ile ve 29 mg/kg da enjeksiyon ile alım olarak belirlenmiştir (Velioğlu ve Şimşek, 2003). Borik asidin oral olarak ölümcül dozunun yetişkinler için 1-30 g, çocuklar için 5-6 g ve bebekler için 2-3 g olduğu ifade edilmiştir (Velioğlu ve Demircan, 2020). Hayvanlarda türe bağlı olarak BA'nın letal dozu 1,2-3,45 gr/kg aralığında değişmekte olup içme sularında 2500 mg/l BA olması büyümeyi engellemektedir (Yakıncı ve Kök, 2016). İçme sularında yüksek oranda B mineralinin olması, sindirim sisteminde rahatsızlıklara, karaciğerde şişme ve büyümeye, sinir sisteminden kaynaklanan benzer sorunlara yol açmaktadır (Demirtaş, 2010).

Canlılarda 2-5 g BA ya da 15-30 g BX doğrudan alındığında, akut etkileri gerçekleşmektedir. Günlük rutin 5-10 g BX alımının sonucunda, kronik olarak idrardaki azot miktarının arttığı ve protein mekanizmasının etkilendiği görülmüştür (Başkan vd., 2022). Bor elementine akut olarak maruz kalındığında insanlarda karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal başta olmak üzere sarılık, yüksek ateş, deride kızarıklık, renal tübüllerde hasar, merkezi sinir sisteminde bozukluk, konvülsiyon ve karaciğer fonksiyonunda anormallikler gibi çeşitli semptomlar görülür. Kronik maruz kalındığında ise konvülsiyon, halsizlik, anemi, anoreksi, alopesi, dermatit ve gastrointestinal rahatsızlık gibi farklı semptomlar görülmektedir (Uçkun, 2013).

Yetişkinlerde toksik etkisi baş ağrısı, ishal, kusma, depresyon veya heyecan iken çocuklarda koma, havale gibi beyin zarı tahribi etkileri şeklindedir. Bor zehirlenmesinin karakteristik görünüşü ise parmak uçlarında oluşan pembe renktir (Demirtaş, 2010). Aşırı B alımı ile hayvanlarda, kan, kas, kemik, adrenal doku, beyin, karaciğer, böbrek, testislerde fazla miktarda B birikiminin olabileceği ifade edilmiştir (Sander, Dufour, Wyatt, Bush ve Page, 1991; Ku ve Chapin, 1994; Moseman, 1994).

Oral yolla 3000-4000 mg/kg civarı yüksek dozlardaki B ratlarda kısa zamanda titremeler ve depresyon oluşturmakta ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (Yakıncı ve Kök, 2016). Ratlara oral yolla 400 mg/kg B uygulamasının böbrek dokusunda histopatolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Tavil Sabuncuoğlu, Aribal Kocaturk, Yaman, Ozelci Kavas ve Tekelioğlu, 2006). Erkek fare ve ratlarda yeme yaklaşık 4500 mg/kg BA ilavesinin testiküler hücrelerde atrofiye neden olduğu saptanmıştır (Nielsen, 1997; Scorei, 2006).

Kemirgenlerde kısa süreli (≤ 1 ay) uygulamalarda 100 mg kg^{-1} doz BA takviyesinin, toksik etki oluşturmadığı, aksine 100 mg/kg BA'nın oksidatif hasarı azalttığı bildirilmiştir (Söğüt vd., 2015; İnce vd., 2010; Sogut, Paltun, Tuncdemir, Ersoz ve Hurdag, 2018; Güney vd., 2022).

1.4.9. Tezin Amacı

Oksitetrasiklin aminoglikozid ilaçlar içinde spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek ilaç olduğundan dolayı tüm bakteriyel hastalıkların tedavisinde ilk akla gelen ve kullanılan ilaçtır (Navarro ve Senior, 2006). Veteriner hekimlikte OTC, diğer antibiyotiklere göre maliyetinin düşük olması ve daha yüksek antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle, çeşitli hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için çok fazla tercih edilmektedir. Ancak, OTC aşırı dozda alındığında toksik etki yaparak insan ve hayvanlarda yaşamı tehdit etmektedir. Bu nedenle OTC sık reçete edilmesinin yanı sıra toksik antibiyotikler arasına da girmektedir (Haddadi vd., 2023). Yüksek doz OTC'nin, hepato-renal toksisiteye, serbest radikaller tarafından gerçekleştirilen zararlı bir süreç olan membran lipidlerinin peroksidasyonuna sebep olduğu bilinmektedir (Gnanasoundari ve Pari, 2006). Hepatotoksisite ve nefrotoksisite, ilaçların piyasaya sürüldükten sonra geri çekilmesinin ana nedenleridir ve bu nedenle

hem Gıda ve İlaç İdaresi hem de ilaç şirketlerinin en çok endişe duydukları durumdur (Navarro ve Senior, 2006).

Çeşitli çalışmalarda, deneysel hayvan modellerinde OTC kaynaklı oksidatif strese karşı koymak ve yan etkilerini hafifletmek için farklı antioksidanların kullanıldığı bilinmektedir (Gnanasoundari ve Pari, 2006; Helal vd., 2011; Oda vd., 2018; Elshopakey ve Elazab, 2021). Ancak OTC uygulamalarında bir antioksidan olan BA takviyesinin koruyucu etkilerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma oksitetrasikline maruz kalan ratlardaki hepatorenal toksisite üzerine borik asidin olası koruyucu etkilerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.



2. GEREÇ VEYÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Demirbaş ve Sarf Malzemeler

Çalışma boyunca kullanılan demirbaş ve sarf malzemeler Çizelge 2.1. ve Çizelge 2.2. de bulunmaktadır.

Çizelge 2. 1. Demirbaş Malzemeler

Cihazlar	Markaları
Buzdolabı	Arçelik 5080F
Derin dondurucu	Bosch GSN24V22 A+
Derin Dondurucu (-80C)	Nüve DF-490
Hassas Terazi	Radwag PS510.R1
Ultrasonik homojenizatör	Bandelin, Sonopuls
Otomatik Pipet	Eppendorf Research® Plus
Distile Su Cihazı	Tetra Zeneer RO 180
Vorteks	Velp Scientifico- ZX3
Santrifüj	Hettich Universal 32R
Soğutmalı Santrifüj	Nüve NF 800R
Mikroplate okuyucu	Multiskan Go. Thermo Scientific
Otoanalizör	Gesan Chem 200
Cam Homojenizatör	

Çizelge 2. 2. Sarf Malzemeler

Sarf Malzeme	Kod, Firma, Ülke
Aspartat Aminotransferaz (AST) test kiti	C3700650A, Gesan, İtalya
Alanin Transferaz (ALT) test kiti	C3800650A, Gesan, İtalya
Total Klosterol (TCho) test kiti	C2230650A, Gesan, İtalya
Trigiliserid (TG) test kiti	C4730650A, Gesan, İtalya
Üre test kiti	C4800650A, Gesan, İtalya
Kreatinin (Cre) test kiti	C2701220A, Gesan, İtalya
Total Protein (TP) test kiti	C4500650A, Gesan, İtalya
Albumin (Alb) test kiti	C1200620A, Gesan, İtalya
Kalsiyum (Ca) test kiti	C18550R1A, Gesan, İtalya
İnorganik Fosfat (Pi) test kiti	C3300620A, Gesan, İtalya
Total Antioksidan Kapasite Kiti	RL0017, Rel Assay®, Türkiye
Total Oksidan Kapasite Kiti	RL0024, Rel Assay®, Türkiye
Total Thiol Kiti	RL0192, Rel Assay®, Türkiye
Native Thiol Kiti	RL0185, Rel Assay, Türkiye
Sodyum bikarbonat	K30661723, Merck, Almanya
Sodyum Hidroksit	1310-73-2, Carlo Erba, Fransa
Sodyum-Potasyum Tartarat	A302485 Merck, Almanya
Bakır Sülfat	7768-888, Carlo Erba, Fransa
Folin Ciacolta Fenol Ayracı	1.09001, Merck, Almanya
Sığır Albümini	A2153, Sigma, ABD
Fosfat Tamponu	P4417, Sigma, ABD
Oksiterasiklin	Almanya Primavilin, Türkiye
Borik Asit	K30746365, Merck, Almanya

2.1.2. Hayvan Materyali

Tez çalışması için, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli izin ve onay (2021/12, Karar No:51) alındı. Araştırmanın hayvan materyalini, özel deney hayvanları üretim ve uygulama laboratuvarından temin edilen 2-3 aylık, 250-300 gram ağırlıkları arasındaki 40 adet erkek Wistar Albino ırkı rat oluşturdu.

2.1.3. Barınma ve Yetiştirme Koşulları

Deneme süresi boyunca hayvanlar Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde ışık (12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık) ve ısı ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$) kontrollü odalarda, standart rat yemi ve su *ad libitum* verilerek bakıldı. Deney süresi boyunca hayvanlar üst kısmı ızgara kapaklı, şeffaf ve sert plastikten yapılmış kafeslerde tutuldu ve randomize bir şekilde her kafeste 5'er hayvan olacak şekilde ayarlandı. Hayvanların ortam şartlarına alışması amacıyla deney başlangıcından önce 14 günlük adaptasyon süresi uygulandı.

2.1.4. Deneme Düzeni

Adaptasyon süresi sonunda Çizelge 2.3.'de verildiği gibi deneysel uygulamalar gerçekleştirildi.

Çizelge 2. 3. Gruplar ve deneysel uygulamalar

Grup adı	Grup tanımı ve gerçekleştirilecek uygulamalar	Her gruptaki rat sayısı (n)
Kontrol Grubu (Grup 1)	İntraperitoneal serum fizyolojik uygulandı. Uygulama 14 gün boyunca devam etti.	10
Borik Asit Grubu (Grup 2)	Ratlara 10mg/kg dozunda İP olarak BA (Merck K30746365) uygulandı (İnce, Kucukkurt, Demirel, Arslan-Acaroz ve Varol, 2020). Uygulama 14 gün boyunca devam etti.	10
Oksitetrasiklin Grubu (Grup 3)	Ratlara 200mg/kg dozunda İP olarak OTC (Primavilin, Vilsan, İstanbul) uygulandı. Uygulama 14 gün boyunca devam etti (Gnanasoundari ve Pari, 2006).	10
Oksitetrasiklin+Borik Asit Grubu (Grup 4)	Ratlara 200mg/kg dozunda OTC ve 10 mg/kg dozunda BA İP olarak uygulandı. Uygulama 14 gün boyunca devam etti. İki uygulama arasında 30 dakika ara verildi.	10

2.1.5. Örneklerin Toplanması

On dört günlük deney süresinin bitiminden 8 saat öncesinde aç bırakılan ratlara preanestezi olarak ketamin (Ketasol®) 90 mg/kg/ksilazin (Rompun®) 10 mg/kg dozda karıştırılarak İP yoldan uygulandı. Anestezi altındaki tüm ratların karın ve göğüs boşlukları açılarak, kalpten antikoagülansız ve antikoagülanlı (lityum heparin) tüplere kan alındı ve 3000 rpm'de 10 dakika boyunca soğutmalı (+4°C) santrifüj işlemi uygulandıktan sonra plazma ve serumlar çıkarıldı. Çıkarılan kan plazma ve serumları eppendorf tüplere alikotlanarak analiz yapılana kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklandı. Ayrıca çalışma kapsamında incelenecek olan karaciğer ve böbrek dokularının bir kısmı, fizyolojik tuzlu su ile yıkanarak kan artıkları temizlendi, sargı bezi arasında kurutuldu. Yıkama işlemi tamamlanan karaciğer ve böbrek dokuları 2 ml'lik eppendorf tüplere alındı, aliminyum folyeye sarıldı ve oksidatif stres parametrelerinin ölçümü ve protein miktar tayini yapıncaya kadar derin dondurucuda (-80 °C) saklandı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi

Serum örneklerinde aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri, total kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, total protein, albümin, Ca, inorganik fosfor (Pi) düzeyleri ticari test kitleri (Gesana, İtalya) kullanılarak otoanalizör (Gesana Chem 200, İtalya) cihazı ile ölçüldü.

2.2.2. Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Belirlenmesi

Plazma örneklerinde oksidatif stres markırlarından total tiol (TT), native tiol (NT) seviyeleri, total oksidan kapasite (TOK) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri ticari test kitleri (Rel Assay Diagnostik, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak Multiskan GO (Thermo, ABD) mikro-plate spektrofotometre cihazı ile belirlendi. Ölçüm esnasında ticari test kitleri tarafından belirtilen protokol takip edildi. Ayrıca oksidatif stres indeksi (OSİ) ile dinamik disülfid (DD) düzeyleri hesaplandı.

Deney sonlandırılması sırasında toplanan karaciğer ve böbrek örneklerindeki oksidan-antioksidan profilinin değerlendirilmesi için doku homojenizasyon işlemi gerçekleştirildi. Analiz öncesinde uygun hacimde tartılan (yaklaşık 0,5 gr) karaciğer ve böbrek örnekleri üzerine +4 °C'deki fosfat tamponu (pH: 7.2) eklendi ve ilk olarak buz içerisinde cam homojenizatör ile küçük parçalara ayrıldı. Daha sonra buz üzerinde ultrasonik homojenizatör kullanılarak 10 saniye boyunca homojenizasyon işlemi uygulandı ve ardından 30 saniye kadar bekletildi. Toplamda 5 kez olacak şekilde aynı işlem gerçekleştirildikten sonra homojenat içeren tüpler 13000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi (Özdemir, Başpınar, Akalın, 2014). Elde edilen süpernatantlarda total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan kapasite (TOK) seviyeleri, ticari test kitleri (Rel Assay Kit Diagnostics, TR) tarafından belirtilen protokol takip edilerek spektrofotometrik olarak (Multiskan GO, Thermo, ABD) ölçüldü (Erel, 2004; Erel, 2005). Ayrıca TOK seviyelerinin TAK seviyelerine oranının yüzdesi olarak ifade edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) de hesaplandı.

2.2.2.1. Tiyol-Disülfid Dengesinin Belirlenmesi

Yöntem, numune içerisindeki dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları, sodyum borohidrit kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmektedir. Kullanılmayan indirgenen sodyum borohidritin ditiyobis-2 nitrobenzoik asite indirgenmesini önlemek için, sodyum borohidrit formaldehit ile çıkarıldı. Total tiyol ve NT'nin değerleri, ditiyobis-2 nitrobenzoik asit ile reaksiyonu sonucunda belirlendi. Dinamik disülfid seviyesi, NT düzeyinin TT düzeyinden çıkarılarak elde edilen değer yarısı alınarak belirlendi (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

2.2.2.2. Total Oksidan Kapasitesinin (TOK) Belirlenmesi

Yöntem, numune içerisindeki oksidanların demirli iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitlemesi prensibine dayanmaktadır. Ferrik iyon asidik ortamda bir kromojen ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Numunede bulunan toplam oksidan moleküllerin miktarını veren bu renk yoğunluğunun absorbansları spektrofotometrik yöntemle 530 nm'de ölçüldü. Test, H₂O₂ ile kalibre edildi (Erel, 2005).

2.2.2.3. Total Antioksidan Kapasitesinin (TAK) Belirlenmesi

Yöntem, renkli bir radikal olan 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) 'in numune içerisindeki antioksidanlar ile renksiz indirgenmiş bir forma indirgenmesine dayanmaktadır. Spektrofotometrik yöntem ile standart ve örneklerin absorbansı 660 nm' de okundu ve E vitamini analogu olan Trolox ile kalibre edildi (Erel, 2005).

2.2.2.4. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)'nin Hesaplanması

Toplam oksidan kapasitenin toplam antioksidan kapasiteye oranı oksidatif stres indeksi olarak tanımlanmaktadır. Milimol Trolox eşdeğerinin toplam antioksidan birimi μM Trolox eşdeğerine dönüştürülüp oksidatif stres indeksi = TOK (μmol H₂O₂ eşdeğeri / L) / TAK (μmol Trolox eşdeğeri / L) olarak hesaplandı (Kosecik, Erel, Sevinc ve Selek, 2005).

2.2.3. Doku Protein Tayini

Karaciğer ve böbrek dokularının protein konsantrasyonları, sığır serum albümini (BSA) standardı kullanılarak Lowry vd. (1951) tarafından belirtilen yöntem ile ölçüldü ve sırasıyla aşağıdaki adımlar izlendi:

2.2.3.1. Reaktiflerin Hazırlanması

Lowry A solüsyonu: 2 gr sodyum bikarbonat (Na₂CO₃, Merck K30661723) 100ml'lik 0,1 NM sodyum hidroksit (NaOH) içerisinde çözdürüldü.

Lowry B solüsyonu: 2 gram sodyum potasyum tartarat (KNaC₄H₄O₆, Merck A302485) 100ml'lik distile suda çözdürüldü.

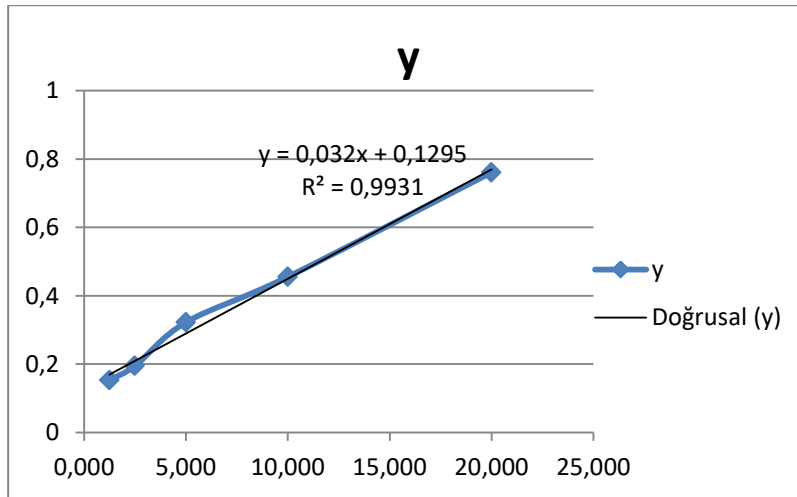
Lowry C solüsyonu: 1 gr bakır sülfat (CuSO₄.5H₂O, Carlo Erba 7768-888) 100 ml'lik distile suda çözdürüldü.

Folin solüsyonu: 1 birim ticari olarak satın alınan Folin Ciacolta Fenol Ayracı (Merck 1.09001) ayracı ve 1 birim distile su karıştırılarak elde edildi.

Bovine Serum Albumin standart (Sigma A2153): 1 mg BSA 1 ml distile suda çözdürüldü ve 5 farklı konsantrasyona denk gelecek şekilde seri dilüsyon işlemi gerçekleştirildi.

2.2.3.2. Dokuda Protein Ölçümü

Analizde asitten geçmiş ve uygun şekilde yıkanıp kurutulan cam deney tüpleri kullanıldı. Belirlenen örnek ve standart tüplerine 10'ar µl karaciğer doku ekstraktı ve standart çözeltiler, kör tüpüne ise 10 µl saf su konuldu ve üzerine 2500 µl çalışma reaktifi (100 birim Lowry A, 1 birim Lowry B, 1 birim Lowry C) eklendi. Tüpler vortekslenerek (Velp Scientifico- ZX3) laboratuvar sıcaklığında ve karanlık ortamda 10 dk boyunca inkübe edildi. Sonrasında tüm tüplere 250 µl folin solüsyonu eklendi ve vorteks ile karıştırıldı. Oda ısısında ve karanlık bir ortamda 30 dk boyunca bekletilen örnekler 700 nm'de köre karşı okundu. Okuma işlemleri Multiskan GO (Thermo, ABD) mikro-plate spektrofotometre cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Numunelerin total protein konsantrasyonu standart kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak hesaplandı (Çizelge 2.4.). Protein konsantrasyonu mg/ml olarak ifade edildi.



Çizelge 2. 4. Proteinin standart kalibrasyon eğrisi

2.2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 20.0 paket programından yararlanıldı. Önemlilik testlerine geçilmeden önce tüm veriler parametrik test varsayımlarından normallik yönünden Shapiro Wilk ile varyansların homojenliği yönünden değerlendirildi. Tüm verilerin parametrik dağıldığı belirlendi.. Gruplar arası farklılığın önem kontrolü tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile tespit edildi. F değeri anlamlı olduğunda Duncan's Multiple Range testi yapıldı Veriler aritmetik ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlılık kriteri olarak kullanıldı.



3. BULGULAR

Kontrol ve deneme gruplarına ait, bazı serum biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Çizelge 3.1. plazma oksidan-antioksidan durum parametrelerin düzeyleri Çizelge 3.2. ve karaciğer ile böbrek dokularında oksidan-antioksidan durum parametrelerin düzeyleri Çizelge 3.3.' de verildi.

3.1.Bazı Serum Biyokimyasal Parametrelerin Düzeyleri

Serum AST aktivitesinin OTC uygulanan grupta diğer deneme gruplarına göre sayısal olarak arttığı görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0,05$). Oksiterasiklin ile birlikte BA uygulamasının AST ve ALT aktivitelerini sayısal olarak azalttığı, ancak anlamlı olarak etkilemediği saptandı ($P>0,05$). Oksitetrasiklin grubunda serum kreatinin ve üre düzeylerinin diğer deneme gruplarına göre, total kolesterol düzeylerinin BA ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu belirlendi ($P<0,001$). Oksitetrasiklin ve OTC+BA gruplarında serum trigliserit düzeylerinin kontrol ve BA gruplarına göre sayısal olarak arttığı görüldü ($P>0,05$). Oksiterasiklin uygulanan grupta artan üre ve kreatinin düzeyleri BA uygulamasıyla anlamlı düzeyde ($P<0,001$), total kolesterol düzeylerinin ise sayısal olarak azaldığı saptandı ($P>0,05$). Serum total protein ($P<0,001$) ve albümin ($P<0,01$) düzeylerinin OTC grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu, BA uygulamasının bu parametreleri önemli düzeyde etkilemediği belirlendi ($P>0,05$). Serum Ca düzeylerinin kontrol grubuna göre OTC ve OTC+BA gruplarında yüksek olduğu görüldü ($P<0,001$). Serum Pi düzeylerinin BA uygulanan grupta diğer gruplara göre sayısal olarak yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P>0,05$) (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3. 1. Kontrol ve deneme gruplarında bazı biyokimyasal parametreler ($\bar{x} \pm SH$) (n=8)

Parametreler	K	BA	OTC	OTC+BA	P
AST (U/L)	202,69±16,10	179,28±11,09	235,63±27,40	197,20±17,26	>0,05
ALT (U/L)	42,12±1,31	41,50±1,31	43,86±1,62	37,50±2,37	>0,05
Total kolesterol (mg/dl)	74,06±4,70 ^b	90,11±6,52 ^b	126,30±9,58 ^a	114,16±10,07 ^a	<0,001
Trigliserid (mg/dl)	66,87±2,26	56,25±3,74	71,00±2,06	73,85±9,99	>0,05
Üre(mg/dl)	52,63±1,16 ^c	51,75±1,86 ^c	90,00±3,92 ^a	76,29±3,89 ^b	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,48±0,01 ^c	0,44±0,03 ^c	0,96±0,06 ^a	0,75±0,07 ^b	<0,001
Total protein (mg/dl)	3,43±0,33 ^a	3,20±0,04 ^{ab}	2,76±0,04 ^b	2,85±0,06 ^b	<0,001
Albümin (mg/dl)	2,71±0,05 ^{ab}	2,75±0,02 ^a	2,55±0,03 ^c	2,60±0,05 ^{bc}	<0,01
Ca (mg/dl)	8,46±0,11 ^b	8,74±0,11 ^b	9,51±0,17 ^a	9,83±0,30 ^a	<0,001
Pi (mg/dl)	5,42±0,20	6,03±0,20	5,32±0,38	5,56±0,45	>0,05

^{a,b,c} : Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir (P<0,05; P<0,01; P<0,001).

3.2. Plazma Oksidan-Antioksidan Durum

Kontrol grubuna göre BA ve OTC + BA gruplarında plazma TT ve NT düzeyleri arasında sayısal artış görüldü, ancak anlamlı bir fark bulunmadı (P>0,05). Plazma DD düzeylerinin en yüksek kontrol grubunda, OTC grubunda kontrol grubuna yakın değerde, BA grubunda ise en düşük değerde olduğu saptandı. Plazma TOK (P<0,01) ve OSİ (P<0,05) düzeylerinin kontrol grubuna göre OTC grubunda yüksek olduğu ve istatistiki olarak önemli düzeyde fark bulunduğu tespit edildi (Çizelge 4.4). Plazma TAK düzeylerinde BA verilen grupta kontrol ve diğer deneme gruplarına göre sayısal olarak artış görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0,05). Borik asitin OTC ile birlikte uygulanması TAK düzeylerini etkilemezken TOK (P<0,01) ve OSI (P<0,05) değerlerini anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi.

Çizelge 3. 2. Oksitetrasiklin ve borik asit uygulanan ratlarda plazma, TT, NT, DD, TOK, TAK ve OSI düzeyleri ($x \pm SH$)

Parametreler	Kontrol (9)	BA (9)	OTC (7)	OTC+BA (7)	P
TT ($\mu\text{mol/L}$)	319,25 \pm 34,92	339,94 \pm 42,07	318,56 \pm 20,71	327,43 \pm 35,83	>0,05
NT ($\mu\text{mol/L}$)	180,71 \pm 39,65	218,84 \pm 31,78	183,33 \pm 8,19	198,83 \pm 15,72	>0,05
DD ($\mu\text{mol/L}$)	69,27 \pm 19,54	61,98 \pm 10,15	67,61 \pm 8,77	64,30 \pm 12,43	>0,05
TOK ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)	4,50 \pm 0,65 ^b	4,34 \pm 0,76 ^b	15,12 \pm 4,35 ^a	6,25 \pm 0,85 ^b	<0,01
TAK (mmol Trolox Equiv/L)	0,92 \pm 0,11	1,23 \pm 0,21	0,77 \pm 0,16	0,69 \pm 0,10	>0,05
OSI (arbitrary unit)	0,70 \pm 0,18 ^b	1,01 \pm 0,38 ^b	3,24 \pm 1,27 ^a	1,05 \pm 0,22 ^b	<0,05

^{a,b}: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (P<0,05; P<0,01)

3.3.Karaciğer ve Böbrek Dokularında Oksidan-Antioksidan Durum

Karaciğer dokusunda TOK düzeylerinde OTC grubunda diğer deneme gruplarına göre sayısal olarak artış görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0,05). Kontrol grubuna göre OTC grubunda TAK (P<0,01) düzeylerinin azaldığı, OSI (P<0,05) değerlerinin ise arttığı tespit edildi. Oksitetrasiklin grubuna BA uygulamasının TAK düzeylerini sayısal olarak yükselttiği, ancak istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı (P<0,01).

Böbrek dokusunda TOK düzeyleri OTC grubunda kontrol ve diğer deneme gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü (P<0,05). Kontrol ve BA gruplarına göre OTC ve OTC+BA gruplarında TAK düzeylerinin (P<0,001), kontrol grubuna göre OTC ve OTC+BA gruplarında OSI (P<0,01) değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Borik asitin OTC ile birlikte uygulanması TAK ve OSI düzeylerini etkilemezken TOK düzeylerini anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi (P<0,05).

Çizelge 3. 3. Oksitetrasiklin ve borik asit uygulanan ratlarda karaciğer ve böbrek dokularında TOK, TAK ve OSI düzeyleri ($x \pm SH$)

KARACİĞER					
Parametreler	Kontrol (9)	BA (9)	OTC (7)	OTC+BA (7)	P
TOK (nmol/mg protein)	1,368±0,303	1,067±1,155	1,494±0,197	1,394±0,275	>0,05
TAK (μ mol/mg protein)	0,097±0,003 ^a	0,0832±0,004 ^{ab}	0,0679±0,009 ^b	0,0826±0,005 ^{ab}	<0,01
OSI (arbitrary unit)	1,398±0,325 ^b	1,245±0,145 ^b	2,573±0,493 ^a	1,689±0,336 ^{ab}	<0,05
BÖBREK					
Parametreler	Kontrol (9)	BA (9)	OTC (7)	OTC+BA (7)	P
TOK (nmol/mg protein)	2,318±0,202 ^b	2,317±0,200 ^b	3,569±0,645 ^a	2,181±0,345 ^b	<0,05
TAK (μ mol/mg protein)	0,126±0,013 ^b	0,183±0,027 ^b	0,306±0,021 ^a	0,260±0,016 ^a	<0,001
OSI (arbitrary unit)	1,946±0,163 ^a	1,440±0,193 ^{ab}	1,233±0,281 ^b	0,868±0,172 ^b	<0,01

^{a,b}: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (P<0,05; P<0,01;

P<0,001)

4.TARTIŞMA

Oksitetrasiklin aminoglikozid ilaçlar içinde spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek ilaç olduğundan dolayı tüm bakteriyel hastalıkların tedavisinde ilk akla gelen ve kullanılan ilaçtır. Birçok hastalığın tedavisi sırasında ilaçların kullanımı sonucunda oksidatif strese bağlı bazı komplikasyonlar oluşabildiği bilinmektedir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ve vücutta serbest radikal oluşumunu tetikleyen ilaçlardan birisi de oksitetrasiklidir. Bor 1923 yılından itibaren yüksek bitkiler için esansiyel bir element olarak kabul edilmiş; ancak insan ve hayvan beslenmesindeki önemi ancak son zamanlarda anlaşılmıştır (Devirian ve Volpe, 2003). Borun çeşitli etkileri, çok sayıda biyokimyasal süreçte yer alan maddelerin oluşumunu ve/veya aktivitesini etkilediğini göstermektedir (Nielsen, 2014). Bor, canlı organizmalarda eser madde olarak bulunur. Borun en yaygın şekli BA'dır. Bu elementin insan ve hayvan sağlığı üzerine birçok metabolik ve biyokimyasal etkisi olduğu lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem (Basoglu, Baspinar, Ozturk ve Akalin, 2010; İnce vd., 2010; İnce, Keles, Erdogan, Hazman ve Kucukkurt, 2012; Pawa ve Ali, 2006) ile DNA harabiyetinin (İnce vd., 2010) önlenmesinde ve kanser hücreleri (Eseceli vd., 2018) üzerinde olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir. Literatür taramasında hayvanlarda OTC ve BA'nın ayrı ve kombine kullanımınının bazı biyokimyasal parametreler ile oksidan/antioksidan durum üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle sunulan çalışma OTC uygulanan ratlarda bazı biyokimyasal ve oksidatif stres parametreleri üzerine BA'nın olası koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

4.1.Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Hayvanlarda kan parametrelerinin belirlenmesi klinik teşhislerin doğrulanması, hastalığın seyri, sonuçların değerlendirilmesi ve uygun tedavi açısından önemlidir (Karagül, Altıntaş, Fidancı ve Sel, 2000). Kan parametrelerindeki değişimler;

organların fonksiyonlarını ve metabolik olayları yansıtmaları açısından hekimlere ve araştırmacılara bilgiler vermektedir (Etim, Williams, Akpabio ve Offiong, 2014). Karaciğer hasarının klinik değerlendirilmesinde, hasarlı hepatositlerden dolaşıma salınan ALT ve AST'nin serumdaki aktiviteleri belirlenmektedir (Karagül vd., 2000). Jayanthi ve Subash (2010) ratlara 15 gün boyunca oral olarak OTC (200 mg/kg vücut ağırlığı/gün) verilmesinin AST, ALT, ALP, laktat gibiserum hepatik belirteçlerinde önemli bir artışla kendini gösteren hepatik hasara neden olduğu, ratlara OTC ve kafeik asitin kombine olarak verildiğinde, OTC ile artmış olan AST, ALT, ALP, LDH aktivitelerinde ve bilirubin seviyesinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Asha, Sankar ve Nair (2007) yaptıkları çalışmada 14 ve 21 gün boyunca IP olarak OTC verilen ratlarda kontrol grubuna göre 14. günde serum AST ve ALT aktivitelerinde hafif yükselmeler gözlenirken, 21. günde enzim aktivitelerinin en yüksek düzeye ulaştığını tespit etmişlerdir. Çalışmada, serum AST ve ALT aktivitelerinin artmasının nedeninin tetrasiklinin karaciğerde önemli parankimal hücre hasarına neden olmasından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Karaciğer enzimleri olan ALT, ALP ve AST aktivitelerinin yükselmesi karaciğer hasarının göstergesi olarak bilinmektedir. Yeni Zelanda tavşanları üzerinde yapılan bir çalışmada (Abdel-Daim ve Ghazy, 2015) 15 gün boyunca uygulanan OTC (200 mg/kg oral)'nin serum biyokimyasal hepato-renal hasar belirteçlerinde önemli değişiklikler gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada araştırmacılar OTC uygulanan hayvanlarda serum ALT, AST ve ALP aktivitelerinin, total kolesterol ve total bilirubin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek, total protein düzeylerinin ise daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde, oral OTC uygulamasından sonra renal hasar belirteçleri olan serum üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada vitamin C (200 mg/kg canlı ağırlık) veya çörek otu yağının (2 ml/kg canlı ağırlık) oral uygulamasının OTC ile yükselmiş hepatik ve renal hasar belirteçlerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Oda vd. (2018) ratlara 7 gün boyunca OTC (200 mg/kg i.p) uygulamasının GGT, ALP, AST aktiviteleri ve total bilirubin düzeylerinde anlamlı artış, serum total protein ve albümin konsantrasyonlarında anlamlı azalma olduğunu, total kolesterol ve trigliserid düzeylerini değiştirmediğini saptamışlardır. Aynı çalışmada araştırmacılar, CoQ10 verilmesinin OKT+CoQ10 grubunda serum AST aktivitelerini OTC grubunda kaydedilen düzeylere kıyasla iyileştirdiği, tedavi edilen tüm gruplarda serum ALT aktivitelerinde ve serum total kolesterol düzeylerinde anlamlı

farklılık kaydedilmediği, serum trigliserit düzeyleri CoQ10 uygulanan gruplarda anlamlı olarak azalırken, OTC grubunda anlamlı farklılık göstermediği, serum üre ve kreatinin değerlerinin OTC ve OTC+CoQ10 gruplarında kontrole göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada, Asha vd. (2007)'nin 14. gündeki bulgularına uyumlu olarak OTC uygulaması ile serum AST aktiviteleri hafif yükselmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, sunulan çalışmada her ne kadar karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi yapılmamış ise de, OTC uygulaması ile serum AST ve ALT aktivitelerinde önemli düzeyde artış olmamasının olasılıkla tetrasiklinin karaciğerde önemli parankimal hücre hasarına neden olmadığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte Oda vd. (2018)'nin bulgularına uyumlu olarak mevcut çalışmada da OTC uygulaması serum total protein ve albümin düzeylerini azaltmıştır. Oksiterasiklin uygulanan ratlarda serum albümin ve total protein konsantrasyonlarındaki azalışın, hepatositler tarafından protein sentezinin yapılamamasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Oda vd., 2018).

Sunulan çalışmada Oda vd. (2018)'nin bulgularına uyumlu olarak OTC uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre trigliserit düzeylerinde değişiklik olmadığı görülmüştür ve bunun nedeninin karaciğerde muhtemelen steatozun olmamasına bağlı olabileceği (Oda vd., 2018) düşünülmektedir. Mevcut çalışmada total kolesterol düzeyleri Abdel-Daim ve Ghazy (2015)'nin bulguları ile uyumlu, Oda vd, (2018)'ninkine zıt olarak OTC uygulanan grupta artmış ve bu artışın olasılıkla OTC kaynaklı hepatik hasarın karaciğerde serbest yağ asitlerinin β oksidasyonunun ve lipoprotein salgılanmasının inhibisyonuna ve kolesterol biyosentezinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lettéron vd., 2003; Oda vd., 2018).

Ratlarda 15 gün boyunca OTC (200 mg/kg vücut ağırlığı, IP) uygulamasının serum üre ve kreatinin düzeylerinde önemli bir artışa ve kreatinin klirensinde azalmaya neden olduğu, ratlarda naringenin'in (50 mg/kg vücut ağırlığı) oral uygulamasının kreatinin klirensinin normalleşmesiyle birlikte serum üre ve kreatinin düzeylerini önemli ölçüde azaltarak OTC'ye bağlı nefrotoksisiteyi hafiflettiği tespit edilmiştir (Gnanasoundari ve Pari, 2006). Başka bir çalışmada (AL-Tamemi vd., 2020) ratlara 7 gün boyunca OTC (200 mg/kg'a i.p) uygulamasının serum nitrojen ve kreatinin düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Sunulan çalışmada, Abdel-Daim ve Ghazy (2015)'nin bulgularına uyumlu olarak OTC uygulanan hayvanlarda total

protein düzeylerinin düştüğü, üre, kreatinin ve total kolesterol düzeylerinin ise yükseldiği aynı zamanda, antioksidan olan BA'nın OTC ile kombine olarak verilmesi OTC'nin artırmış olduğu renal hasar belirteçlerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Oksitetrasiklinin önemli yan etkisi, esas olarak serum serum nitrojen ve kreatinin düzeylerinin yükselmesidir (Gnanasoundari ve Pari, 2006; Oda vd., 2018). Elde edilen bu sonuçlar BA'nın böbrek dokusunda olası koruyucu bir role sahip olmasına bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır. Oksitetrasiklin kaynaklı renal toksisitenin kesin mekanizması hala bilinmemekle beraber, yeterince hızlı elimine edilmediklerinde OTC birikiminden veya önerilen terapötik dozajların üzerinde sık ve/veya yüksek dozların uygulanmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Abdel-Daim ve Ghazy, 2015). Oksitetrasiklinin Ca mineraline olan etkisine dair herhangi bir çalışmaya rastlanılmadığı için farklı ilaç toksisitesi ile yapılan çalışma ile tartışılmıştır. Sisplatin ile nefrotoksikite oluşturulan ratlarda gözlenen (Ateşşahin, Çeribaşı, Yuce, Bulmus ve Çikim, 2007) bulgulara paralel olarak sunulan çalışmada OTC uygulanan grupta serum Ca düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu artışın, ratlara OTC uygulanmasının sisplatinde olduğu gibi serum kreatinin, üre ve Ca konsantrasyonlarında önemli artışlarla karakterize edilen belirgin bir böbrek yetmezliğine neden olduğundan ileri gelebileceği düşünülmektedir (Ateşşahin vd., 2007).

4.2.Plazma Oksidan-Antioksidan Durum Üzerine Etkileri

Oksidatif stres, vücuttaki serbest radikallerin aşırı artışı veya antioksidan savunma sisteminin yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar (Aslan, 2018). Serbest radikaller reaktif yapıya sahiptirler ve bu nedenle hücre bileşenleri ile reaksiyona girerek hücrede DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Aynı zamanda bu radikaller, proteinler ile kovalent bağlar yaparlar, proteinlerin fonksiyonlarını değiştirirler, çeşitli enzimlerde yer alan aminoasitlerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olarak oksidatif hasarın oluşumunu sağlarlar. Bu değişiklikler doku hasarı oluşumuna zemin hazırlar (Poulsen, 2005; Ali, Lodhi, Hussain ve Sufyan, 2014; Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Oksidatif stres ve neden olduğu inflamasyon, diğer birçok hastalıkta olduğu gibi ilaca bağlı organ hasarında da büyük rol oynamaktadır

(Bhattacharyya, Chattopadhyay, Mitra ve Crowe, 2014; Chen, Zhou ve Min, 2018; Hakyemez vd., 2021).

Şu anda, biyolojik bir sistemdeki oksidatif stres seviyesini değerlendirmek için çok sayıda belirteç kullanılabilir (Marrocco, Altieri ve Peluso, 2017; Georgescu vd., 2016). Son zamanlarda araştırmacılar, oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak TDH odaklanmışlardır (Erel ve Erdoğan, 2020; Kükürt, Gelen, Baser, Devenci ve Karapehlivan, 2021). Protein tiyol grupları, plazmadaki ana antioksidanlardır (Kükürt vd., 2021). Tiyoller kararsız serbest radikalleri azaltarak elektron donörü olarak hareket eder; bu nedenle çok güçlü antioksidanları temsil ederler (Osik, Zelentsova, Tsentalovich, 2021). Uzun yıllar boyunca, tiyol seviyeleri çeşitli yöntemlerle analiz edilmekteydi. Son yıllarda, disülfid düzeylerinin ölçümleri, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni bir otomatik yöntemle belirlenmiştir. Bu yöntemde nativ tiyol olarak adlandırılan tiol seviyelerine ek olarak disülfid seviyeleri de ölçülmüş ve nativ tiyol ve disülfid seviyelerinin toplamı total tiyol olarak adlandırılmıştır. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı, proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun tersine çevrilmesidir, tiyollerin ve disülfidlerin seviyelerini temsil eder. Bununla birlikte TDH, protein fonksiyonunun düzenlenmesi, protein yapısının stabilizasyonu, proteinlerin sistein kalıntılarının geri dönüşümsüz oksidasyonuna karşı korunması, enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi ve transkripsiyon dâhil olmak üzere birçok biyokimyasal süreçle ilişkili önemli bir parametredir (Erel ve Erdoğan, 2020). Tiyol- disülfid oranı, biyolojik sistemlerdeki endojen ve eksojen kaynaklı oksidatif hasar hakkında bilgi vermektedir (Jones ve Liang, 2009). Bu konuda yapılan çalışmalar, TDH'deki bir değişikliğin diyabetes mellitus (Ateş vd., 2016), kardiyovasküler hastalık (Kundi vd., 2015), kronik böbrek hastalığı (Rodrigues, Batista, Ingberman, Pecoits-Filho ve Nakao, 2012) ve kanser (Prabhu vd., 2014) gibi çeşitli klinik durumların patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur. İnsan ve hayvanlarda oksiterasiklin uygulamalarında plazma TDH'ın değerlendirildiği herhangi bir araştırmaya rastlanılmadığından dolayı sunulan çalışmada elde edilen veriler farklı ilaç toksisiteleri ile tartışılmıştır.

Borik asitin kanser tedavisinde kullanılan metotreksat (MTX) kaynaklı hepatotoksiteye karşı koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırıldığı çalışmada (Neşelioğlu, 2021), serum tiyol-disülfid dengesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, MTX uygulanan gruplarda (Grup MTX ve MTX +BA) native tiyol ve total tiyol

düzeylerinin azaldığı disülfid düzeyinin ve % disülfid / native thiol oranının arttığı ve tiyol-disülfid dengesinin oksidasyon lehine bozulduğu ortaya konulmuş ve antioksidan/oksidan dengesinin bozulmasının sebebinin TDH'nin bozulması olabileceği belirtilmiştir. Tiyol disülfid homeostazisi antioksidan ve oksidan kısımlarından oluşan bir denge durumudur. Bu denge durumunun antioksidan tarafını NT düzeyi yansıtırken oksidan tarafını DD düzeyi yansıtmaktadır. Aynı çalışmada MTX uygulamasından önce verilen BA 'nın MTX'den kaynaklanan oksidatif stresi önleyerek koruyucu bir etkisi olduğu, buna karşın MTX enjeksiyonundan sonra verilen BA'nın ise tedavi edici etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Neşelioğlu (2021)'nin yaptığı çalışmada BA'nın koruyucu olduğunun tespit edilmesi ve oksidatif stres oluşumu sonrası gerçekleşen hücre hasarının esas olarak tiyol-disülfid dengesinin bozulmasından kaynaklanabileceğinin öngörülmesi MTX uygulamasının oluşturacağı yan etkilerin önüne geçmek için yol gösterici olduğu, MTX'in yan etkilerini önlemek için antioksidan özelliğe sahip tiyol donörü ilaçlar veya takviye edici ajanların kullanılabilmesi ifade edilmiştir.

Oksidatif stres oluşturan ve hücrelerin apoptozisine yol açan siklofosfamid kaynaklı mesane toksisitesine karşı B'nin koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada (Ayhancı vd., 2020), siklofosfamid uygulanan grupta oksidatif stresi gösteren serum NT ve TT düzeylerinin azalırken, serum disülfid düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada B'nin NT ve TT düzeylerini artırdığı ve serum disülfür düzeylerinin azalarak oksidatif stresin azaldığı ortaya konulmuştur. Sunulan çalışmada kontrol grubuna göre BA verilen gruplarda plazma TT ve NT düzeyleri arasında sayısal artışlar gözlenirken, anlamlı bir fark bulunmadı. Plazma DD düzeylerinin en yüksek kontrol grubunda, OTC grubunda kontrol grubuna yakın değerde, BA grubunda ise en düşük değerde olduğu görüldü. Elde edilen bu verilerden ratlara uygulanan OTC dozunun, uygulama süresinin veya uygulama yolunun protein hasarı yapabilecek düzeyde olmadığı kanaatine varıldı.

Şahin vd. (2022), gentamisin uygulanan ratlarda plazma MDA düzeyinin anlamlı olarak arttığı, TAK düzeylerinin ise sayısal olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Ratlarda siklofosfamid (CYC) ile indüklenen oksidatif stres üzerinde B'nin olası koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada (İnce vd., 2014), 14 gün boyunca IP olarak verilen BA (15,10,20 mg/kg i.p)'nin eritrositlerde CYC ile artan MDA düzeyini azalttığı, azalan SOD ve CAT aktivitelerini ise artırdığı tespit

edilmiştir. İnce vd. (2012) BA'nın hematotoksisiteye, hepatotoksisiteye, renotoksisiteye, pankreatik hasara, kardiyotoksisiteye ve genotoksisiteye karşı koruyucu etkileri olduğunu tespit etmişlerdir.

Son yıllarda oksidatif stres ile ilgili çalışmalarda, oksidatif stres sonucu vücutta çok sayıda artmış oksidan radikaller ve azalmış antioksidan moleküller olduğundan, maddeler arası etkileşimi önlemek için vücuttaki toplam oksidan ve antioksidan durumunu belirlenmesinde genel durumu gösteren TOK ve TAK düzeyleri ile OSI değeri kullanılmaktadır. Oksidatif stres indeksinin önemi reaktif artışları devre dışı bırakarak, stres, oksidatif ve antioksidan durumun dengesini iki yönlü olarak göstermesidir (Savaş, 2019). Total oksidan kapasite değerinin belirlenmesi, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres için kesin bir indeks sağlar. Total antioksidan kapasite bir antioksidan olarak, serbest radikal türlerini temizleyerek dokuyu oksidatif hasara karşı koruyan bir parametredir. Oksidatif stres indeksi oksidan ve antioksidan dengenin oksidan tarafta mı yoksa antioksidan tarafta mı arttığını gösteren bir parametredir. Oksidanların artması veya antioksidanların azalması nedeniyle artan OSI değeri, lipidlerin peroksidasyonuna, proteinlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açan kompanse edilmemiş serbest radikallerin üretimini tetikler (Tanyeli, Ekinci Akdemir, Eraslan, Özbek Sebin ve Gulcin, 2020).

Sunulan çalışmada plazma TOK ve OSI düzeylerinin kontrol grubuna göre OTC uygulanan grupta yüksek olmasının nedeni olası ilaç toksisitesine bağlı olarak gerçekleşen inflamasyonla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Borik asit uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da plazma TAK düzeyinin artması bu mineralin antioksidan aktivitesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Yine çalışmada BA'nın OTC ile birlikte uygulanması TAK düzeylerini etkilemezken TOK ve OSI düzeylerini anlamlı olarak azaltması BA'nın lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisinden ileri gelebileceğini düşündürmektedir. Oksiterasiklinin hepato-renal toksisitesini, membran lipid peroksidasyonunu indükleyerek ve doku antioksidan biyobelirteçlerini azaltarak gösterdiği kaydedilmiştir (Saraswat, Visen, Patnaik ve Dhawan, 1997; Gnanasoundari ve Pari, 2006; Oda vd., 2018).

Doğal bir mineral olan BA'nın birçok çalışmada antioksidan (İnce vd., 2010; İnce vd., 2012; Sogut, Paltun, Tuncdemir, Ersoz ve Hurdag, 2018; İnce vd., 2020) ve

hepatoprotektif (Güneş ve Büyükgüzel, 2017) etkileri olduğu gösterilmiştir. Borun antioksidan aktivitesi için bilinen bir mekanizması olmadığı (Pawa ve Ali, 2006), ancak, BA'nın vücuttaki GSH miktarını artırdığı, diğer ROS'u inhibe ettiği ve oksidatif hasarı önlediği veya azalttığı da öne sürülmüştür (Cengiz, 2018).

4.3.Karaciğer ve Böbrek Dokularında Oksidan-Antioksidan Durum Üzerine Etkileri

Karaciğer vücudun en önemli organlarından biridir. Çünkü vücudun savunma mekanizması, besin işleme, lipit ve protein metabolizması, bilirubinin uzaklaştırılması, safra üretimi, glikojen depolanması, üre sentezi, gibi çeşitli süreçleri düzenler (Karagül vd., 2000). Aynı zamanda karaciğer, canlı vücuduna farklı yollarla ve özellikle sindirim ile giren ilaç ve zehirli maddelerin detoksifiye ve metabolize edildikleri en önemli organdır (Özel ve Bayramiçli, 2010).

Elshopakey ve Elazab (2021) 15 gün süreyle oral olarak 200 mg/kg OTC uygulanan ratlarda, karaciğerde MDA düzeylerinin arttığını, SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığını saptamışlardır. Oda vd. (2018) 7 gün boyunca 200 mg/kg OTC IP uygulanan ratlarda karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonun arttığını, GSH düzeyleri ve CAT aktivitelerinin azaldığını belirtmişlerdir. Küçük Kurt, Acaröz, Demirel, Sinan ve Eryavuz (2017), gentamisin (100 mg/kg i.p) maruziyeti ile toksisite oluşturulan ratlarda B (5, 10, 20 mg/kg i.p)'nin olası koruyucu etkisini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar ratlara B uygulamasına gentamisin enjeksiyonundan 4 gün önce başlamışlar, gentamisin uygulamasına ise 4. gün başlanmış ve 12. gün bu uygulamayı sonlandırmışlardır. Gentamisin uygulamasının sonlandırılmasından itibaren hayvanlara 2 gün daha B verilen ratlarda, gentamisin karaciğer dokusunda MDA düzeylerini artırdığı, buna karşın redükte GSH düzeylerini, SOD ve CAT aktivitelerini azalttığını tespit etmişlerdir. Buna karşın, B uygulamasının gentamisin ile indüklenen hasarı azalttığını ortaya koymuşlardır. Sunulan çalışmada Elshopakey ve Elazab (2021) ile Oda vd. (2018)'nin bulgularına paralel olarak karaciğer dokusunda oksidatif stres belirteçlerinden olan TOK düzeyi sayısal olarak artış göstermiştir. Total oksidan yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmamasına rağmen, OSİ değerinin OTC uygulanan grupta en yüksek olmasının, azalmış olan TAK düzeyinden kaynaklanabileceği

düşünülmektedir. Ayrıca OSİ değeri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, OTC grubunda BA uygulanmasından sonra kısmen azalarak, kontrole yakın bir düzeye geldiği ve bu durumun BA'nın OTC kaynaklı karaciğer dokusunda koruyucu rolünü gösteren önemli bir kanıt olabileceği sonucuna varıldı (Usta, Dede ve Çetin, 2018).

Böbrek, metabolik atık ürünlerin vücuttan atılması, hücre dışı sıvıların düzenlenmesi, elektrolit bileşimi ve asit baz dengesinin düzenlenmesi gibi birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli görevleri olan hayati bir organdır. İlaçların böbrek üzerindeki toksik etkisi hem yaygın hem de beklenen bir gerçektir ve böbrek fonksiyonlarının herhangi birini veya tamamını bozabilir (Choudhury ve Ahmed, 2006). Çok sayıda farklı ilaç, kimyasal ve bazı metaller akut ve kronik böbrek fonksiyonlarına neden olur (Cengiz, 2018). Oksiterasikline bağlı oluşan böbrek hasarına karşı çeşitli antioksidanların faydalı ve koruyucu etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Gnasaundari ve Pari, 2006; Al-Tamemi vd., 2020). Gnasaundari ve Pari (2006) ratlarda 15 gün boyunca OTC (200 mg/kg vücut ağırlığı, ip uygulamasının böbrek dokusunda SOD, CAT ve GPX gibi enzimatik antioksidanların aktivitelerinde önemli azalmaların olduğu, 50 mg/kg naringenin'in oral uygulamasının enzim aktivitelerini normal düzeylere getirdiğini sonuç olarak OTC uygulanan ratlarda artan oksidatif stresin, hücresel hasar için temel olduğunu ve böbrekteki kanama için odak alanların, serbest radikallerin birikiminden kaynaklandığını saptamışlardır. Ratlarda, OTC (200 mg/kg ip) ile indüklenen renal toksisiteye karşı berberinin (50,100 mg/kg vücut ağırlığı) olası koruyucu etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada (AL-Tamemi vd., 2020) böbrek dokusunda OTC'nin artırdığı MDA düzeylerini berberinin azalttığı ve bu bitkinin özellikle 100 mg/kg dozunun antioksidan etkilerinin ratlarda OTC kaynaklı renal toksisiteyi koruyabileceğini saptamışlardır. Kurtoğlu, Kurtoğlu ve Akalin (2018) yeme bor takviyesinin bazı enzim sistemlerini bozarak antioksidan savunma mekanizmalarını ve biyokimyasal-metabolik profilleri artırmada etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Radikal oksijen türlerini yok edebilen antioksidan savunma sistemini uyararak B'nin sınırlayıcı etkisini öne süren çalışmalar mevcuttur (İnce vd., 2010; Coban, İnce, Kucukkurt, Demirel ve Hazman, 2015; Sarica, Eren ve Senturk, 2019).

Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin etkisi altında vücutta önemli bir süreçtir. Bor takviyesi vücudun glutatyon ve türevleri gibi antioksidan rezervlerini artırarak veya diğer reaktif oksijen türlerini nötralize edici ajanları indükleyerek oksidatif hasarı

sınırlar (Hunt, 1998). Pawa ve Ali (2006), B'nin oksidatif stresi baskılayarak etkilenen dokunun oksidan/antioksidan dengesinin korunmasına yardımcı olabileceğini öne sürdüler. Mohora, Boghianu, Muscurel, Duta ve Dumitrache (2002) ratlarda BA (80 ppm) uygulamasının karaciğerde SOD aktivitelerini etkilemediğini tespit etmişlerdir. İnce vd. (2010) 28 gün boyunca yemle 100 mg/kg BA alan ratlarda SOD, CAT aktivitelerinin eritrositlerde ve karaciğerde değişmediğini ancak B'nin böbrek yoluyla atılması nedeniyle böbrekte bu parametrelerin azaldığını saptamışlardır. Sunulan çalışmada plazma ve karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre BA verilen grupta TOK düzeylerinde azalma, TAK düzeylerinde artma görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Böbrek dokusunda ise BA verilen grupta kontrol grubuna göre TAK düzeylerinde sayısal olarak artış, OSI değerinde ise azalma olduğu tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Elde edilen sonuçların farklılıkları BA'nın dozu ve verilmiş yolunun farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Borun sıçanlarda CYC ile indüklenen oksidatif stres üzerindeki olası koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada (İnce vd., 2014), 14 gün boyunca ip olarak verilen BA (5, 10, 20 mg/kg i.p)'nin kan, böbrek ve karaciğer dokularında CYC ile indüklenen lipid peroksidasyonunun ve genotoksisitenin şiddetini azalttığını, sonuç olarak B, sıçanlarda antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirerek CYC kaynaklı lipid peroksidasyonu ve genotoksisiteye karşı iyileştirici etkilere sahip olabileceği ortaya konulmuştur. Pawa ve Ali (2006), ratlara bir B kaynağı olarak BX (4.0 mg/kg) preparatını üç gün süreyle oral olarak vermişler, hemen arkasından tiyoasetamid (400 mg/kg) uygulanmasının oksidatif stress üzerine etkilerini azalttığını bildirmişlerdir. Ratlarda yapılan çalışmalarda (Çelik ve Irak, 2018; Hakyemez vd., 2021) gentamisin'in nefrotoksisiteye neden olduğu, böbrek dokusunda TAK düzeylerinin düştüğü, TOK ve OSI düzeylerinin ise arttığı, gentamisin'in böbrek dokusunda TOK ve OSI düzeylerini artırarak ve hücrel antioksidanların içeriğini ve aktivitesini azaltarak oksidatif stresi indüklediği ortaya konulmuştur. Şahin vd. (2022) gentamisin verilen ratlarda böbrek dokusunda MDA ve TAK düzeylerinin sayısal olarak arttığını saptamışlardır. Sunulan çalışmada Şahin vd. (2022)'nin bulgularına paralel olarak, böbrek dokusunda TOK ve TAK düzeylerinin OTC ve OTC + BA gruplarında diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Oksiterasiklin uygulanan gruplarda TAK düzeylerinin yükselmesinin nedeni, OTC toksisitesinden kaynaklanan oksidatif strese bağlı kompensatuar olarak yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir.

5.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada ratlarda OTC ile BA'nın ayrı ve kombine uygulamasının serum karaciğer enzim aktiviteleri üzerinde anlamlı etkisinin olmamasının OTC ve BA in dozu ve uygulama yolu ile deneme süresine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmada OTC uygulanan ratlarda serum total protein ve albümin düzeylerinin anlamlı olarak azalması olasılıkla hepatositler tarafından protein sentezinin yapılamamasından ileri gelebileceğini düşündürmektedir. Oksitetasiklin uygulanan gruba BA ilavesinin adı geçen parametrelerde etkisinin olmadığı görüldü. Mevcut çalışmada OTC uygulaması ile ratlarda serum kalsiyum, üre ve kreatinin düzeylerinin yükselmesi, protein ve albümin düzeylerinin düşmesi nefrotoksisiteden ve akut böbrek yetmezliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Oksitetasiklin uygulanan gruba BA ilavesinin artan üre ve kreatinin düzeylerini azalttığı, bu nedenle nefrotoksisite durumlarında antioksidan olarak BA kullanılabilceği kanaatine varıldı. Çalışmada kontrol ve tüm deneme gruplarında plazma TT, NT ve DD düzeylerinin anlamlı olarak değişmemesi OTC dozunun olasılıkla protein hasarı yapacak düzeyde olmadığını düşündürmektedir.

Sunulan çalışmada, OTC uygulamas ile plazma TOK ve OSI düzeylerinin arttığı, BA uygulamasının artan değeri azaltarak kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı bulundu. Karaciğer dokusunda OTC uygulanan ratlarda TAK düzeylerinin en düşük ve OSI düzeylerinin en yüksek düzeyde olduğu, BA ilavesinin TAK düzeylerini yükselttiği ve OSI düzeylerini ise azalttığı tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Böbrek dokusunda TOK ve TAK seviyelerinin önemli oranda arttığı ve OTC ile birlikte BA ilavesiyle bu değerlerin azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Oksitetrasiklin kaynaklı oluşan toksisitede BA uygulamasının, metabolizmada önemli fonksiyonları bulunan böbrek dokusunda TOK düzeyleri ve buna bağlı oksidatif stress profilini olumlu etkilediği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak, elde edilen bu bilgiler ışığında 200 mg/kg OTC'nin önemli oranda özellikle böbrek hasarı ve nefrotoksisiteye neden olduğu, bir antioksidan olan BA (10 mg/kg) takviyesinin OTC'ye bağlı oluşabilecek hasarların önlenmesi veya hafifletilmesi adına alternatif antioksidan olarak kullanılabilmesi kanaatine varıldı. Ratlarda oksitetrasiklin ve borik asidin biyokimyasal ve antioksidan/oksidan durum üzerinde etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için bu maddelerin farklı form, doz ve uygulama yolunun denenebileceği daha detaylı çalışmalar yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- Abdel-Daim, M. M., & Ghazy, E. W. (2015). Effects of Nigella sativa oil and ascorbic acid against oxytetracycline-induced hepato-renal toxicity in rabbits. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(3), 221.
- Agustanty, A., & Budi, A. POLA Resistensi Bakteri Vibrio Cholerae Terhadap Antibiotik Ciprofloxacin Dan Tetracycline Pola Resistency Of Vibrio Cholerae Bacteria To The Antibiotic Ciprofloxacin And Tetracycline. *Journal Health Science*, 6(1): 73-78.
- Agwuh, K. N., & MacGowan, A. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(2), 256-265. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl224>
- Akkan, H. A., & Karaca, M. (2003). Veteriner iç hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 72-77
- Akkuş İ, (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Basım, Yayın ve Dağıtım.
- Aktas, I., & Yarsan, E. (2017). Pharmacokinetics of conventional and long-acting oxytetracycline preparations in kilis goat. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 229.
- Aktaş, İ. (2016). Kilis Keçilerinde Geleneksel Ve Uzun Etkili Oksitetrasiklin Müstahzarlarının Farmakokinetiği.
- Alak, G., Turkez, H., Parlak, V., Uçar, A., Özgeriş, F., Yeltekin, A. Ç., & Atamanalp, M. (2022). The mitigation role of borax in aluminum hydroxide-induced toxicity: A systematic research on fish modelling. DOI: 10.22541/au.166973478.88343165/v1
- Ali, F., Lodhi, L. A., Hussain, R., & Sufyan, M. (2014). Oxidative status and some serum macro minerals during estrus, anestrous and repeat breeding in Cholistani cattle. *Pak Vet J*, 34(4), 532-534.

Alma, M. H., & Acemioğlu, B. (2001). Türkiye'nin bor kaynakları, kullanım yerleri ve orman ürünleri endüstrisi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Dergisi*, 2, 62-72.

AL-Tamemi, Z. S. M., Sabea, A. M., AL-Neamah, G. A., Faris, J. K., Khudhair, A. S., & Murad, M. M. (2020). Antioxidant Efficiency Of Berberine On Oxytetracycline Induced Renal Toxicity In Rats. *Plant Archives*, 20(1): 2251-2257.

Amacher, D. E., & Martin, B. A. (1997). Tetracycline-induced steatosis in primary canine hepatocyte cultures. *Fundamental and Applied toxicology*, 40(2), 256-263.

Anggita, D., Nurisyah, S., & Wiriansya, E. P. (2022). Mekanisme Kerja Antibiotik. *UMI Medical Journal*, 7(1), 46-58.

Armstrong, T. A., Spears, J. W., Crenshaw, T. D., & Nielsen, F. H. (2000). Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *The Journal of nutrition*, 130(10), 2575-2581.

Asha, K. K., Sankar, T. V., & Nair, P. V. (2007). Effect of tetracycline on pancreas and liver function of adult male albino rats. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 59(9), 1241-1248.

Aslan, R. (2018) Vitaminler oksidan antioksidan dengeyi nasıl etkiliyor. *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi Ayrıntı*. 6 (68), 69-73.

Aslankoç, R., Demirci, D., Ümmahan, İ. N. A. N., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., & Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü- Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.

Ates, I., Kaplan, M., Yuksel, M., Mese, D., Alisik, M., Erel, Ö., & Guler, S. (2016). Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*, 51, 47-51.

Ateşşahin, A., Çeribaşı, A. O., Yuce, A., Bulmus, Ö., & Çikim, G. (2007). Role of ellagic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 100(2), 121-126.

Atlan, N., Dinçel, A., & Koca, C. (2006). Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2), 51-6.

Ayhanci, A., Tanriverdi, D. T., Sahinturk, V., Cengiz, M., Appak-Baskoy, S., & Sahin, I. K. (2020). Protective effects of boron on cyclophosphamide-induced bladder damage and oxidative stress in rats. *Biological trace element research*, 197(1), 184-191.

Barranco, W. T., & Eckhert, C. D. (2004). Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer letters*, 216(1), 21-29.

Basoglu, A., Baspinar, N., Ozturk, A. S., & Akalin, P. P. (2010). Effects of boron administration on hepatic steatosis, hematological and biochemical profiles in obese rabbits. *Trace Elements & Electrolytes*, 27(4).

Basoglu, A., Sevinc, M., Birdane, F.M., Boydak, M. (2002). Efficiency of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J Vet Intern Med* 16:732-735.

Başkan, S., Kanak, E. K., & Yılmaz, S. Ö. (2022). Borun Antimikrobiyel Etkileri Ve Gıdalarda Koruyucu Olarak Kullanım Olanaklarının Değerlendirilmesi. *Gıda*, 47(3), 399-407.

Başoğlu, A. (2000). Veteriner İç Hastalıklarında Genel Tedavi. *Selçuk Üniv. Basımevi, Konya*, 109-160.

Becking, G. C., & Chen, B. H. (1998). International Programme on Chemical Safety (IPCS) environmental health criteria on boron human health risk assessment. *Biological trace element research*, 66(1), 439-452.

Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329-354.

BİLGİÇ, M., & DAYIK, M. (2013). Borun Özellikleri ve Tekstil Endüstrisinde Kullanımıyla Sağladığı Avantajlar. *Electronic Journal of Vehicle Technologies/Tasit Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 7(2).

- Blevins, D. G., & Lukaszewski, K. M. (1994). Proposed physiologic functions of boron in plants pertinent to animal and human metabolism. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 31-33.
- Bobé, G., Young, J.W., Beğtz, D.C. (2004). Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci* 87: 3105-3124.
- Büyüksulu, N., & Yigitbasi, T. (2015). Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(3), 197.
- Celi, P. (2011). Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 33(2), 233-240.
- Celik, O. Y., & Irak, K. (2018). Protective effect of date extract on rat nephrotoxicity induced by gentamicin, clinical, histological and antioxidant evidences. *Cellular and Molecular Biology*, 64(14), 108-113
- Cengiz, M. (2018). Boric acid protects against cyclophosphamide-induced oxidative stress and renal damage in rats, *Cellular and Molecular Biology*, 64(12):11-14.
- Chambers, H. F. (2009). *Protein sentez inhibitörleri ve çeşitli antibakteriyel ilaçlar*. (Çev: C. Silan), Goodman & Gilman, Tedavinin Farmakolojik Temeli, Laurence L. Brunton John S. Lazo, Keith L. Parker 1173-1202.
- Chen, Y., Zhou, Z., & Min, W. (2018). Mitochondria, oxidative stress and innate immunity. *Frontiers in physiology*, 9, 1487.
- Chong, W., Kim, Y. J., Kim, S. D., Han, S. K., & Ryu, P. D. (2002). Lack of bioequivalence of two oxytetracycline formulations in the rabbit. *Journal of Veterinary Science*, 3(1), 25-30. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2002.3.1.25>
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*, 65(2), 232-260.
- Choudhury, D & Ahmed, Z. (2006). Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Neph*. 2(2):80-91.

Coban, F. K., Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., & Hazman, O. (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and chemical Toxicology*, 38(4), 391-399.

Cui, Y., Winton, M. I., Zhang, Z. F., Rainey, C., Marshall, J., De Kernion, J. B., & Eckhert, C. D. (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncology reports*, 11(4), 887-892.

Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.

Daghbir, R., & Drogui, P. (2013). Tetracycline antibiotics in the environment: A review. *Environmental chemistry letters*, 11(3), 209-227.

Deliboran, A. (2020). Neden Bor? Borun Çevre İle İnsan, Hayvan Ve Bitki Sağlığı Açısından Önemi. *Bahçe*, 49(2), 127-141.

Demircan, B., & Velioglu, Y. S. (2020). Gıda ve çevreden alınan bor bileşiklerinin toksikolojik değerlendirmesi. *Akademik Gıda*, 18(3), 312-322.

Demirtaş, A. (2010). Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 41(1), 75-80.

Devirian, T. A., & Volpe, S. L. (2003). The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 43(2): 219-231.

Dupre, J. N., Keenan, M. J., Hegsted, M., & Brudevold, A. M. (1994). Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 55-58.

Eliopoulos, G. M., Eliopoulos, G. M., & Roberts, M. C. (2003). Tetracycline therapy: update. *Clinical infectious diseases*, 36(4), 462-467.

Elliot, M. A., & Edwards Jr, H. M. (1992). Studies to determine whether an interaction exists among boron, calcium, and cholecalciferol on the skeletal development of broiler chickens. *Poultry Science*, 71(4), 677-690.

Elshopakey, G. E., & Elazab, S. T. (2021). Cinnamon aqueous extract attenuates diclofenac sodium and oxytetracycline mediated hepato-renal toxicity and modulates oxidative stress, cell apoptosis, and inflammation in male albino rats. *Veterinary Sciences*, 8(1), 9.

Ercal, N., Gurer-Orhan, H., & Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current topics in medicinal chemistry*, 1(6), 529-539.

Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.

Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111

Erel, O., & Erdoğan, S. (2020). Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(10), 1728-1738.

Erel, O., & Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 47(18), 326-332.

Eren, M., Uyanik, F., & Küçükersan, S. (2004). The influence of dietary boron supplementation on egg quality and serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium levels and alkaline phosphatase activity in laying hens. *Research in veterinary science*, 76(3), 203-210.

Eseceli, H., Aydın, T., & Gönen, B. (2018). Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 119-122.

Etim, N. N., Williams, M. E., Akpabio, U., & Offiong, E. E. (2014). Haematological parameters and factors affecting their values. *Agricultural Science*, 2(1), 37-47.

Fromenty, B., & Pessayre, D. (1997). Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *Journal of hepatology*, 26, 43-53.

Fuoco D. (2012). Classification Framework and Chemical Biology of Tetracycline-Structure-Based Drugs. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 1(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/antibiotics1010001>

Georgescu, S. R., Ene, C. D., Tampa, M., Matei, C., Benea, V., & Nicolae, I. (2016). Oxidative stress-related markers and alopecia areata through latex turbidimetric immunoassay method. *Mater. Plast*, 53, 522-526.

Gezmen-Karadağ, M., & Türközü, D. (2014). Diyetle Bor Alımının Sağlık İle Etkileşimi: Güncel Bakış. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 770-785.

Girard, L., Li, H., Feng, C., Kijak, P. J., Sklenka, S., Smith, S., & Qiu, J. (2023). Bridging of a Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Method for Oxytetracycline, Chlortetracycline, and Tetracycline in Bovine Kidney with the Official Microbial Growth Inhibition Assay. *Journal of AOAC International*, 106(1), 73-87.

Gnanasoundari, M., & Pari, L. (2006). Impact of naringenin on oxytetracycline-mediated oxidative damage in kidney of rats. *Renal failure*, 28(7), 599-605.

Gorustovich, A. A., Steimetz, T., Nielsen, F. H., & Guglielmotti, M. B. (2008a). A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet. *Archives of oral biology*, 53(7), 677-682.

Gorustovich, A.A., Steimetz, T., Nielsen, F. H., & Guglielmotti, M. B. (2008b). Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *Anatomical Record*, 291(4), 441-447.

Güner, Ü. A., & Türkay, M. Sulu çözeltilerden tetrasiklin giderimi için alg bazlı yeşil biyokompozit sentezi: kinetik, denge ve termodinamik çalışmalar. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, DOI: 10.5505/pajes.2022.47629.

- Güneş, E., & Büyükgüzel, E. (2017). Oxidative effects of boric acid on different developmental stages of *Drosophila melanogaster* Meigen, 1830 (Diptera: Drosophilidae). *Turkish Journal of Entomology*, 41(1), 3-15.
- Güney, T. G., Çalışkan, A., Fatih, K. A. R., Gündoğdu, A. Ç., & Özbayer, C. (2022). Sıçan Böbrek Dokusunda Etanolün Akut Toksisitesi Ve Borik Asitin Koruyucu Rolü. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 15(1), 107-113.
- Haddadi, S., Khataee, A., Arefi-Oskoui, S., Vahid, B., Orooji, Y., & Yoon, Y. (2023). Titanium-based MAX-phase with sonocatalytic activity for degradation of oxytetracycline antibiotic. *Ultrasonics Sonochemistry*, 92, 106255.
- Hakyemez, I. N., Cevizci, M. N., Aksoz, E., Yilmaz, K., Uysal, S., & Altun, E. (2021). Protective effects of p-coumaric acid against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(6): 2825-2532.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). Free radicals in biology and medicine. *Oxford university press*, USA.
- Hamoud Moussa, F., Ünal, F., Akbaş, E., & Yüzbaşıoğlu, D (2022). Evaluation of the Genotoxic and Antigenotoxic Effect of Boric Acid Against Mitomycin-C in Human Lymphocyte. *5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences*. 23-25 Kasım 2022, Ankara, Türkiye.
- Hansen, R. E., Roth, D., & Winther, J. R. (2009). Quantifying the global cellular thiol–disulfide status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(2), 422-427.
- Hegsted, M., Keenan, M. J., Siver, F., & Wozniak, P. (1991). Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biological trace element research*, 28(3), 243-255.
- Helal, E. G., El-Wahab, A., Samia, M., & Zedan, G. A. (2011). Effect of curcuma longa L. on fatty liver induced by oxytetracycline in albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 43(1), 109-120.
- Helal, E. G., El-Wahab, A., Samia, M., Zedan, G. A., & Sharaf, A. M. M. (2012). Effect of Zingiber officinale on fatty liver induced by oxytetracycline in albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 46(1), 26-42.

Hu, Q., Li, S., Qiao, E., Tang, Z., Jin, E., Jin, G., & Gu, Y. (2014). Effects of boron on structure and antioxidative activities of spleen in rats. *Biological trace element research*, 158, 73-80.

Hunt, C. D. (1998). Regulation of enzymatic activity: one possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biological trace element research*, 66, 205-225.

Hunt, C. D. (2012). Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 26(2-3), 157-160.

Hunt, C. D., Herbel, J. L., & Idso, J. P. (1994). Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. *Journal of bone and mineral research*, 9(2), 171-182.

Ince, S., Keles, H., Erdogan, M., Hazman, O., & Kucukkurt, I. (2012). Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug and chemical toxicology*, 35(3), 285-292.

Ince, S., Kucukkurt, I., Cigerci, I. H., Fidan, A. F., & 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.

Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., Acaroz, D. A., Akbel, E., & Cigerci, I. H. (2014). Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere*, 108, 197-204.

Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., Arslan-Acaroz, D., & Varol, N. (2020). Boron, a trace mineral, alleviates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biological trace element research*, 195(2), 515-524.

Jain, S. K. (2006). Oxidative stress and metabolic diseases: Introduction. *Pathophysiology: the Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, 13(3), 127-128. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2006.05.001>

Jayanthi, R. ve Subash, P. (2010). Kafeik asidin albino sıçanlarda oksitetrasiklin kaynaklı lipid peroksidasyonu üzerindeki antioksidan etkisi. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25 (4), 371-375.

Jones, D. P. ve Liang, Y. (2009). Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(10), 1329–1338.

Kabu, M., & Civelek, T. (2012). Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Revue de Medecine Veterinaire*, 163(8), 419.

Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.

Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T, 2000. Klinik Biyokimya, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Dışkapı-ANKARA, s.1-419

Kater. A., (2006). Türkiye'de ruhsatlı normal ve uzun etkili oksitetrasiklin müstahzar prospektüslerinin farmakokinetik ve farmakodinamik bilgiler yönünden incelemesi. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi*, Ankara.

Kaya, S. (2013). Kemoterapötikler (2.Cilt, 5. Baskı). İçinde Kaya S, Pirinççi İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F (edt.), Antibiyotikler Veteriner Farmakoloji (ss. 323-665). Ankara: Medisan Yayınevi

Kayaalp, O. (Edt.) (2018) Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (13. Baskı). Ankara: Pelikan Kitabevi Yayıncılık
<https://www.scribd.com/document/434589882/Oguz-Kayaalp-Farmakoloji-1>

Keyis, D. (2020). 3, 4-dihidroksi benzaldehit ile modifiye edilmiş kitosanın hazırlanması ve sulu ortamlardan bor adsorpsiyon özelliklerinin araştırılması. *Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Aksaray.

Kipalev Neşelioğlu, A. (2021). Metotreksat Hepatotoksisitesinde Bor ve B17 Vitamini Uygulaması Sonrası Histolojik Değişiklikler ve Serum Tiyoil-Disülfit Dengesinin Değerlendirilmesi. *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Ankara

Knysheva, V. V. (2002). Effect of boron-containing mineral waters on the lipid peroxidation status and antioxidant defense factors in experimental

gastroduodenitis. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*, (2), 34-36.

Koçyiğit, E., & Karadağ, M. G. (2020). Diyabette Hiperglisemi Kaynaklı Oksidatif Stresin Moleküler Mekanizması. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(3), 76-83.

Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., & Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*, 100(1), 61-64.

Konca, M. (2018). Ratlarda Oral ve Lokal Olarak Uygulanan Borun Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*. Afyon.

Ku, W. W., & Chapin, R. E. (1994). Mechanism of the testicular toxicity of boric acid in rats: in vivo and in vitro studies. *Environmental health perspectives*, 102(7), 99-105.

Kundi, H., Ates, I., Kiziltunc, E., Cetin, M., Cicekcioglu, H., Neselioglu, S., & Ornek, E. (2015). A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *The American journal of emergency medicine*, 33(11), 1567-1571.

Kurtoglu, V., Kurtoglu, F., & Akalin, P. P. (2018). The effects of various levels of boron supplementation on live weight, plasma lipid peroxidation, several biochemical and tissue antioxidant parameters of male mice**: effects of boron on performance, antioxidant and some metabolites of mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 49, 146-150.

Kurtoğlu, V., Kurtoğlu, F., & Coşkun, B. (2001). Effects of boron supplementation of adequate and inadequate vitamin D3-containing diet on performance and serum biochemical characters of broiler chickens. *Research in veterinary science*, 71(3), 183-187.

Küçük Kurt, İ., Acaröz, D. A., Demirel, H. H., Sinan, İ., & Eryavuz, A. (2017). Potential protective effect of boron against gentamicin-induced oxidative stress on rat tissues. *Kocatepe Veterinary Journal*, 10(3), 172-179.

Kükürt, A., Gelen, V., Başer, Ö. F., Deveci, H. A., & Karapehlivan, M. (2021). Thiols: Role in oxidative stress-related disorders. *Accent. Lipid Peroxidation. London: IntechOpen*, 27-47.

Lettéron, P., Sutton, A., Mansouri, A., Fromenty, B., & Pessayre, D. (2003). Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology*, 38(1), 133-140.

Li, D., Yu, T., Zhang, Y., Yang, M., Li, Z., Liu, M., & Qi, R. (2010). Antibiotic resistance characteristics of environmental bacteria from an oxytetracycline production wastewater treatment plant and the receiving river. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(11), 3444-3451.

Liu, T., Wang, C., Wu, X., Ren, M., Hu, Q., Jin, E., & Gu, Y. (2021). Effect of boron on microstructure, immune function, expression of tight junction protein, cell proliferation and apoptosis of duodenum in rats. *Biological Trace Element Research*, 199(1), 205-215.

MacGowan, A. P. (2008). Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 62: i11-i16. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn242>

Marrocco, I., Altieri, F., & Peluso, I. (2017). Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1-32.

Meacham, S. L., & Hunt, C. D. (1998). Dietary boron intakes of selected populations in the United States. *Biological trace element research*, 66(1), 65-78.

Meacham, S., Karakas, S., Wallace, A., & Altun, F. (2010). Boron in human health: evidence for dietary recommendations and public policies. *The Open Mineral Processing Journal*, 3(1).

Mel'nik, L. A., Butnik, I. A., & Goncharuk, V. V. (2008). Sorption-membrane removal of boron compounds from natural and waste waters: Ecological and economic aspects. *Journal of Water Chemistry and Technology*, 30(3), 167-179.

- Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91-96.
- Mohora, M., Boghianu, L., Muscurel, C., Duta, C., & Dumitrache, C. (2002). Effects of boric acid on redox status in the rat liver. *Romanian J Biophys*, 12, 77-82.
- Moseman, R. F. (1994). Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environmental health perspectives*, 102, 113-117.
- Murray, F. J. (1998). A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biological trace element research*, 66(1), 331-341.
- Naghii, M. R., Mofid, M., Asgari, A. R., Hedayati, M., & Daneshpour, M. S. (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 25(1), 54-58.
- Naseer, F., & Alam, M. (1987). The protective effect of ascorbic acid on oxytetracycline induced nephrotoxicity and hepatotoxicity. *J Pak Med Assoc*, 37, 73-75.
- Navarro, V. J., & Senior, J. R. (2006). Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 731-739.
- Nelson, M. L., & Levy, S. B. (2011). The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1241(1), 17-32.
- Neşelioğlu, A. K. (2021). Metotreksat Hepatotoksisitesinde Bor Ve B17 Vitamini Uygulaması Sonrası Histolojik Değişiklikler Ve Serum Tiyol-Disülfid Dengesinin Değerlendirilmesi. *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Ankara.
- Nielsen, F. H. (1997). Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil*, 193(1), 199-208.
- Nielsen, F. H. (2000). The emergence of boron as nutritionally. *Nutrition*, 16(7/8).
- Nielsen, F. H. (2008). Is boron nutritionally relevant?. *Nutrition reviews*, 66(4), 183-191.

Nielsen, F. H. (2014). Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 383-387.

Nielsen, F. H., & Shuler, T. R. (1992). Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats. *Biological trace element research*, 35(3), 225-237.

Nivedhita, S., Jasmin, P. S., Sarvajith, M., & Nancharaiah, Y. V. (2022). Effects of oxytetracycline on aerobic granular sludge process: Granulation, biological nutrient removal and microbial community structure. *Chemosphere*, 307, 136103.

Oda, S. S., Waheeb, R. S., & El-Maddawy, Z. K. (2018). Potential efficacy of Coenzyme Q10 against oxytetracycline-induced hepatorenal and reproductive toxicity in male rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(1), 098-107.

Osik, N. A., Zelentsova, E. A., & Tsentalovich, Y. P. (2021). Kinetic studies of antioxidant properties of ovothiol A. *Antioxidants*, 10(9), 1470.

Owumi, S. E., & Dim, U. J. (2019). Biochemical alterations in diclofenac-treated rats: Effect of selenium on oxidative stress, inflammation, and hematological changes. *Toxicology Research and Application*, 3, 2397847319874359.

Öner, A. C., & Şahin, A. (2009). Egzotik hayvanlarda antibakteriyel tedavi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(1), 81-86.

Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.

Özdemir, D. S., Başpınar, N., Akalın, P. P. (2014). Effects of ultrasound homogenisation on the activities of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and levels of lipid peroxide in liver homogenates. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*. 31(1): 16-19.

Özdemir, N. (2003). Kimi uzun etkili (LA) veteriner tetrasiklin formülasyonlarının biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik yönünden incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi, İstanbul.

Özel, A. M., & Bayramiçli, O. U. (2010). İlaçlar ve kimyasal ajanların neden olduğu karaciğer hastalıkları. *Maltepe Tıp Dergisi*, 2(2), 59-71.

Pari, L., & Gnanasoundari, M. (2006). Influence of naringenin on oxytetracycline mediated oxidative damage in rat liver. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 98(5), 456-461. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_351.x

Parlatan, C. S. (2018). Bor içeren bileşiklerin nörodejenerasyona olan olası etkilerinin in vitro aksotomi modelinde araştırılması. *İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Pawa, S., & Ali, S. (2006). Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chemico-biological interactions*, 160(2), 89-98.

Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.

Polianciuc, S. I., Gurzău, A. E., Kiss, B., Ştefan, M. G., & Loghin, F. (2020). Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Medicine and pharmacy reports*, 93(3), 231.

Poulsen HE, 2005. Oxidative DNA modifications. *ExpToxicol Path*, 57 (Suppl. 1): 161-169.

Prabhu, A., Sarcar, B., Kahali, S., Yuan, Z., Johnson, J. J., Adam, K. P., & Chinnaiyan, P. (2014). Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer research*, 74(3), 787-796.

Qin, X., & Klandorf, H. (1991). Effect of dietary boron supplementation on egg production, shell quality, and calcium metabolism in aged broiler breeder hens. *Poultry Science*, 70(10), 2131-2138.

Roberts, M. C. (2005). Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS microbiology letters*, 245(2), 195-203.

Rodrigues, S. D., Batista, G. B., Ingberman, M., Pecoits-Filho, R., & Nakao, L. S. (2012). Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood purification*, 34(3-4), 231-237.

Rouhani, M., Ashrafi, S. D., Taghavi, K., Joubani, M. N., & Jaafari, J. (2022). Evaluation of tetracycline removal by adsorption method using magnetic iron oxide nanoparticles (Fe₃O₄) and clinoptilolite from aqueous solutions. *Journal of Molecular Liquids*, 356, 119040.

Rule, R., Moreno, L., Serrano, J. M., Roman, A. G., Moyano, R., & Garcia, J. (2001). Pharmacokinetics and residues in milk of oxytetracyclines administered parenterally to dairy goats. *Australian veterinary journal*, 79(7), 492-496.

Russell, R., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K., & Yates, A. A. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *A report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and uses of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes food and nutrition board Institute of medicine*, 797.

Rüya, K. U. R. U., & Yarat, A. (2017). Bor ve sağlığımıza olan etkilerine güncel bir bakış. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(3), 107-114.

Samman, S., Naghii, M. R., Wall, P. M., & Verus, A. P. (1998). The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biological trace element research*, 66(1), 227-235.

Sande M.A., Mandell G.L. (1990) in Goodman and Gillman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (Eds), Pergamon, New York, NY, pp 1117–1145

Sander, J. E., Dufour, L., Wyatt, R. D., Bush, P. B., & Page, R. K. (1991). Acute toxicity of boric acid and boron tissue residues after chronic exposure in broiler chickens. *Avian Diseases*, 745-749.

Saraswat, B., Visen, P. K., Patnaik, G. K., & Dhawan, B. N. (1997). Protective effect of picroliv, active constituent of *Picrorhiza kurrooa*, against oxytetracycline induced hepatic damage. *Indian journal of experimental biology*, 35(12), 1302-1305.

Sarı, E. N., & Soysal, Y. Bor Elementi ve Biyolojik Sistemlere Etkisi. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 4(2), 57-65.

Sarica, Z. S., Eren, M., & Senturk, M. (2019). Effect of Boron on the Potassium Dichromate Induced Oxidative Damage in Brain Tissue of Sprague Dawley Rats. *Pakistan Journal of Zoology*, 51(5), 1905-1910.

Savaş, H. B. (2019). Klinik Biyokimyada Kanıta Dayalı Yaklaşım. Ankara: Nobel Kitapevi

Schnappinger, D., & Hillen, W. (1996). Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Archives of microbiology*, 165(6), 359-369.

Scorei, R. (2006). Boron, essential micronutrient for animal nutrition. *Analele IBNA*, 22, 75-85.

Selçuk, Y. (2013). Borik asit uygulamasının sıçan böbrek ve testis dokusunda oluşturduğu hasar ve bu hasara karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Yüksek Lisans Tezi, Hatay.

Sen, C. K., & Packer, L. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 653S-669S.

Shutter, M. C., & Akhondi, H. (2019). Tetracycline. Bookshelf ID: NBK549905

Sızmaz, Ö. (2010). Bor minerali ve broyler rasyomlarında kullanımı. *Veteriner Tavukculuk Derneği Dergisi*, 8(2), 14-18.

Sogut, I., Oglakci, A., Kartkaya, K., Ol, K. K., Sogut, M. S., Kanbak, G., & Inal, M. E. (2015). Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(3), 1023-1027.

Sogut, I., Paltun, S. O., Tuncdemir, M., Ersoz, M., & Hurdag, C. (2018). The antioxidant and antiapoptotic effect of boric acid on hepatotoxicity in chronic alcohol-fed rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(4), 404-411.

Söğüt, Ö., & Acar, O. (2020). Bor ve sağlık. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 9(1), 11-7.

Sun, H., Zhou, T., Kang, J., Zhao, Y., Zhang, Y., Wang, T., & Yin, X. (2022). High-efficient degradation of oxytetracycline by visible photo-Fenton process using

MnFe₂O₄/g-C₃N₄: Performance and mechanisms. *Separation and Purification Technology*, 299, 121771.

Sung, C. C., Hsu, Y. C., Chen, C. C., Lin, Y. F., & Wu, C. C. (2013). Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013:301982.

Şahin, Y., Alçığır, M. E., Şenol, A., Özden, H., Ekici, H., Yıldırım, E., & Çınar, M. (2022). Protective Effect of Krill Oil Against Gentamicin Induced Oxidative Stress Mediated Nephrotoxicity in Rats. *Kocatepe Veterinary Journal*, 15(1), 38-46.

Şanlı, Y. (1999). Veteriner klinik farmakoloji ve ilaçla sağaltım ilkeleri (3. Baskı). Ankara: Özkan Matbaacılık Ltd. Şti. Şanlı, Y., Farmakoloji, K. S. V., & Seçenekleri, İ. S. (1994). Medisan Yayınevi.

Şentürk, H., Fatih, K. A. R., Hacıoğlu, C., & Kanbak, G. (2018). Renal İskemi-Reperfüzyon ile İndüklenmiş Oksidatif Stres Hasarının Pankreas Üzerine Etkisi: Doza Bağımlı Borik Asitin Rolü. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 21(6), 944-949.

Şimşek, A., Korkmaz, D., Velioğlu, Y. S., & Ataman, O. Y. (2003). Determination of boron in hazelnut (*Corylus avellana* L.) varieties by inductively coupled plasma optical emission spectrometry and spectrophotometry. *Food Chemistry*, 83(2), 293-296.

Tabakoğlu, E., & Durgut, R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *Avkae Derg*, 3(1), 69-75.

Tang, Y. P., Luo, L., Thong, Z., & Chung, T. S. (2017). Recent advances in membrane materials and technologies for boron removal. *Journal of Membrane Science*, 541, 434-446.

Tanyeli, A., Ekinci Akdemir, F. N., Eraslan, E., Özbek Sebin, S., & Gulcin, İ. (2020). İntestinal İskemi/Reperfüzyon Hasarının Hafifletilmesinde p-Kumarik asit'in Rolü. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 9(1), 166-173.

Taşova, Y. (2010). Tetrasiklinden tigesikline. *Ankem Dergisi*, 24(2), 36-44.

Tavil Sabuncuoglu, B., Aribal Kocaturk, P., Yaman, O., Ozelci Kavas, G., & Tekelioglu, M. (2006). Effects of subacute boric acid administration on rat kidney tissue. *Clinical Toxicology*, 44(3), 249-253.

Tolls, J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental science & technology*, 35(17), 3397-3406.

Tu, K. L., Nghiem, L. D., & Chivas, A. R. (2010). Boron removal by reverse osmosis membranes in seawater desalination applications. *Separation and Purification Technology*, 75(2), 87-101.

Turell, L., Radi, R., & Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 244-253.

Türkez, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keleş, S., & Özkan, A. (2007). Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 62(11-12), 889-896.

Uçkun, Z. (2013). Esansiyel bir komponent: bor-borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 119-123.

Ueland, P. M., Mansoor, M. A., Guttormsen, A. B., Müller, F., Aukrust, P., Refsum, H., & Svardal, A. M. (1996). Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status a possible element of the extracellular antioxidant defense system. *The Journal of nutrition*, 126(suppl_4), 1281S-1284S.

Usta, A., Dede, S., & Çetin, S. (2018). Deneysel Diyabetli Ratlarda Timokinon Uygulanmasının Doku Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 84-91.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

Velioğlu, S., & Şimşek, A. (2003). İnsan sağlığı ve beslenme açısından bor. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 4(2): 123-130.

- Webster, G., & Del Rosso, J. Q. (2007). Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatologic clinics*, 25(2), 133-135.
- Wolska, J., & Bryjak, M. (2013). Methods for boron removal from aqueous solutions-A review. *Desalination*, 310, 18-24.
- Woods, W. G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environmental health perspectives*, 102(7), 5-11.
- Wu, D., & Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol research & health*, 27(4), 277.
- Wu, G. R., Sun, L. J., Xu, J. K., Gao, S. Q., Tan, X. S., & Lin, Y. W. (2022). Efficient Degradation of Tetracycline Antibiotics by Engineered Myoglobin with High Peroxidase Activity. *Molecules*, 27(24), 8660.
- Xu, Y., & Jiang, J. Q. (2008). Technologies for boron removal. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(1), 16-24.
- Yakıncı, Z. D., & Kök, M. (2016). Borun sağlık alanında kullanımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 4(1): 36-44.
- Yiğit, P., Eren, M., Sarıca, Z., & Şentürk, M. (2013). Tavşanlarda borik asidin kan kimyasına etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(2).
- Yin, C., Jia, X., Miron, R. J., Long, Q., Xu, H., Wei, Y., & Li, Z. (2018). Setd7 and its contribution to Boron-induced bone regeneration in Boron-mesoporous bioactive glass scaffolds. *Acta biomaterialia*, 73, 522-530.