

Renal İskemi-Reperfüzyon ile İndüklenmiş Oksidatif Stres Hasarının Pankreas Üzerine Etkisi: Doza Bağımlı Borik Asidin Rolü

Hakan ŞENTÜRK¹ , Fatih KAR² , Ceyhan HACIOĞLU² , Güngör KANBAK² 

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

✉: hsenturk@ogu.edu.tr

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, doza bağımlı borik asit (BA) uygulamasının renal I/R sebep olduğu uzak doku pankreas fonksiyonu üzerindeki etkilerini göstermektir. Bu amaçla, 35 Sprague Dawley albino sıçan her grupta 7 hayvan olacak şekilde beş gruba ayrıldı: sham, I/R, I/R+50 mg/kg BA, I/R+100 mg/kg BA ve I/R+200 mg/kg BA. Sham grubuna sadece cerrahi stres prosedürü uygulandı. I/R grubunda, sol renal arter izole edilerek, antitravmatik vaskular klemp yardımıyla 45 dakika süreyle iske mi oluşturuldu, ardından 24 saat reperfüzyon uygulandı. I/R + BA gruplarında, reperfüzyondan 10 dakika önce intraperitoneal olarak BA uygulandı. Böbrekteki I/R hasarını belirlemek için kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerlerine bakıldı. Uzak doku hasarını belirlemek amacıyla pankreas fonksiyonları üzerine etkileri için insülin, amilaz ve glukoz seviyeleri değerlendirildi. Pankreas dokusu üzerindeki oksidatif stres hasarını ve BA'nin koruyucu etkilerini göstermek amacıyla CAT, SOD, MDA ve glutasyon değerlerine bakıldı. Sonuç olarak, bu çalışmada, renal I/R'nin sebep olduğu uzak doku pankreas hasarına karşı doza bağımlı borik asidin koruyucu etkileri ortaya konuldu.

DOI:10.18016/ksutarimdog.a.vi.430369

Makale Tarihiçesi

Geliş : 04.06.2018

Accepted : 02.07.2018

Anahtar Kelimeler

Borik Asit,
Oksidatif Stres,
Pankreas,
Renal İske mi/Reperfüzyon

Araştırma Makalesi

The Effect of Renal Ischemia-Reperfusion Induced Oxidative Stress Damage on the Pancreas: Role of Dose-Dependent Boric Acid

ABSTRACT

The purpose of this study was to demonstrate the effects of dosing-dependent boric acid (BA) administration on the renal I/R effect on remote tissue pancreas function. For this purpose, 35 Sprague Dawley albino rats were divided into five groups as 7 animals in each group: sham, I/R, I/R + 50 mg/kg of BA, I/R + 100 mg/kg of BA and I/R + 200 mg/kg of BA. Sham group was only subjected to surgical stress procedure. In the I/R group, the left renal artery was isolated and ischemia was induced with antitravmatic vascular clamp for 45 minutes, followed by reperfusion for 24 hours. In the I/R+BA groups, boric acid was administered intraperitoneally for 10 minutes before reperfusion. Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels were measured to determine I/R damage in the kidney. Insulin, amylase and glucose levels were assessed for pancreatic functions as distant tissue damage. CAT, SOD, MDA and glutathione levels were recorded in order to show the oxidative stress damage and protective effects of boric acid on pancreatic tissue. In conclusion, this study demonstrated the protective effects of boric acid against remote tissue pancreatic injury caused by renal ischemia/reperfusion.

Article History

Received : 04.06.2018

Accepted : 02.07.2018

Keywords

Boric Acid,
Oxidative Stress,
Pancreas,
Renal Ischemia/Reperfusion

Research Article

To cite: Şentürk H, Kar F, Hacıoğlu C, Kanbak G 2018. Renal İske mi-Reperfüzyon ile İndüklenmiş Oksidatif Stres Hasarının Pankreas Üzerine Etkisi: Doza Bağımlı Borik Asidin Rolü. KSÜ Tar Doğa Derg 21(6) : 944-949, DOI:10.18016/ksutarimdog.a.vi.430369

GİRİŞ

Şok, sepsis, organ transplantasyonu, vasküler cerrahi vb. çeşitli klinik müdahale ve durumlar böbrek iskemireperfüzyon (I/R) hasarı oluşturur (Laura ve Heitham, 2012). Akut böbrek hasarının (AKI) uzak organ etkileri ise belirgin şekilde organizmada ortaya çıkar. I/R hasarının son noktası olan, AKI'yı takiben meydana gelen çoklu organ yetmezlikleri, I/R'de meydana gelen mortalite ve morbiditenin esas nedenidir (Bulent, 2011). Birçok çalışma, böbreklerde meydana gelen hasarın akciğer, karaciğer, beyin ve hematolojik sistem gibi uzak dokuları etkilediğini bildirmiştir. Ancak, böbrek I/R hasarının meydana getirdiği uzak doku hasarında, pankreas üzerine etkileri açığa kavuşturulmamıştır (Hussein ve ark., 2013). Karaciğer transplantasyonunda ve büyük karaciğer rezeksiyonlarında oluşan karaciğer I/R'sini takiben uzak organ olarak pankreas yaralanması çalışmalarda bildirilmiştir (Bulent, 2011). Karaciğer I/R hasarı ve pankreatik yaralanma arasında bir ilişki vardır (Hussein ve ark., 2013). Pankreas dokusunun hasar tespiti oldukça zordur ve yüksek mortalite ve morbidite göstermektedir.

Uzak doku hasarının patogeneğinde birçok farklı mekanizma olduğu açık olsa da, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşması sıklıkla gözlenen mekanizmadır (Laura ve Heitham, 2012). İskemi-reperfüzyon hasarı, lokal doku hasarını artıran ve I/R bölgesinden uzak organları etkileyen ROS üretimi ile sonuçlanır (Marian ve ark., 2007). Reaktif oksijen türleri, esas olarak hücre zarına, mitokondrilerdeki lipidlerin peroksidasyonu ve DNA degradasyonuna bağlı olarak hücrenel zarara neden olabilen oldukça kararsız oksijen molekülleridir (Laura ve Heitham, 2012).

Farklı hayvan modellerinde pankreas hasarı üzerine reaktif oksijen türlerinin etkileri araştırılmıştır (Marian ve ark., 2007). Reaktif oksijen türleri, pankreatik transplantasyon prosedürleriyle ilişkili I/R'de önemli ajanlar olarak gösterilmiştir. Ayrıca, ROS salınımının, I/R'yi takiben geç faz yanıtı olarak hücrelerin apoptozuna neden olduğu bildirilmiştir (Marian ve ark., 2007). Akut böbrek hasarının sonrası uzak doku etkilerinde, akciğer, karaciğer ve miyokardiyal yaralanmalarda apoptoz meydana geldiği bildirilmiştir (Hengartner ve Bryant, 2000).

Reaktif oksijen türlerinin pankreatik hücreleri için önemli bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (Hussein ve ark., 2013). Pankreastaki serbets oksijen radikallerin aşırı üretilmesinin, endojen antioksidanlar ve enzim aktivitelerinin kapasitesini aşarak, mitokondriyal ve hücrenel membranın lipid bileşenlerinin peroksidasyonu yoluyla hücre hasarına yol açtığı belgelenmiştir. ROS'a karşı savunmadan sorumlu olan endojen antioksidan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyonun (GSH), I/R hasarını azaltmada önemli bir rolü vardır (Marian ve

ark., 2007). Bu nedenle, antioksidanlar iskemide ve reperfüzyon hasarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok dokuda oksidatif stres hasarını azalttığı gösterilmiştir (Bulent, 2011).

Hücreler, artmış ROS seviyeleri gibi negatif sinyaller aldıkça, hücre sağkalımı için gerekli pozitif sinyaller ile oksidanların artan hücrenel seviyesi arasında bir dengesizlik oluşur, dolayısıyla apoptozis meydana gelir (Hengartner ve Bryant, 2000). Dahası, mitokondrinin apoptozun düzenlenmesinde kilit bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (Yousef ve ark., 2012). Oksidatif stres, hücre apoptozisine yol açan kaspaz-3 aktivasyonunu tetikler. Ek olarak, mitokondrideki anti- ve proapoptotik proteinlerin (Bcl-2: Bax) dengesi ROS'a önemli ölçüde yanıt verir (Philchenkov ve ark., 2004).

Bor (B), Periyodik Tablonun 13. grubunda yer alan bir elementtir. Borik asit, vücuda alındıktan sonra sindirim sonrası borun en muhtemel şeklidir ve hidroksil grupları sayesinde biyomoleküller ile etkileşime girebilmektedir (Greenwood ve Earnshaw, 1984). Borik asit mineral ve hormonal metabolizmalarda, hücre membran fonksiyonlarında ve enzim reaksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadır (Forrest ve Nielsen, 2008). Borik asidin, oksidatif hasara karşı DNA için koruyucu bir madde olarak potansiyeli olduğu öne sürülmektedir (Guindon ve ark., 2007). Ayrıca, bor bileşikleri, hayvanlarda hem in vitro hem de in vivo olarak etkili antiosteoporotik, antienflamatuar, hipolipidemik, antikoagülan ve antineoplastik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Benderdour ve ark., 1998).

Son zamanlarda borik asidin koruyucu ve antioksidan etkilere sahip olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (Colak ve ark., 2011). Borik asidin renal I/R'ye bağlı hasarı önleyip önleyemeyeceği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, bu deneysel çalışmada, borik asidin renal I/R hasarının uzak doku organ olarak pankreas üzerinde koruyucu etkileri olup olmadığı araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma için gerekli etik kurul ESOĞÜ Hayvan Deneyle Yerel Etik Kurulun (HADYEK)'dan 14.03.2018 tarihli, 122 toplantı sayılı, 657 karar numarası ile onayı alındı. Deneysel çalışmada 180-220 gram ağırlıkta, sağlıklı, 3-4 aylık, Sprague Dawley cinsi, dişi sıçanlar arasından rastgele seçimle her bir grupta 7 sıçan olmak üzere toplam 5 grupta 35 adet sıçan kullanıldı.

Deney prosedürü

Grup 1 (Sham Operasyon Grubu): Bu grup deney hayvanlarına nefroktomi işlemi uygulanarak 15 gün süreyle iyileşmenin olması beklendi. İyileşmenin sonrasında, iskemide işlemi yapılmadan 0,5 mL serum fizyolojik, reperfüzyon süresinden 10 dakika önce

intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon bitiminde anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi.

Grup 2 (I/R Grubu): Sham grubu prosedürleri reperfüzyon işlemine kadar Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'te aynı şekilde uygulandı. Reperfüzyondan 10 dakika önce, 0.5 mL serum fizyolojik intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi. Reperfüzyondan önce uygulanan BA miktarları Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'te gösterilmiştir. Reperfüzyondan sonra ise tüm gruplarda aynı prosedür gerçekleştirildi.

Grup 3 (I/R +50 mg/kg BA grubu): Reperfüzyondan 10 dakika önce, 50mg/kg borik asit, 0.5 mL serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Grup 4 (I/R +100 mg/kg BA grubu): Reperfüzyondan 10 dakika önce, 100mg/kg borik asit, 0.5 mL serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Grup 5 (I/R +200 mg/kg BA grubu): Reperfüzyondan 10 dakika önce, 200mg/kg borik asit, 0.5 mL serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Doku örneklerinin analizi

Tüm deneysel prosedürler gerçekleştirildikten sonra hayvanlar anestezi altında sakrifiye edildi. Deneysel işlemlerin sonunda intrakardiyak olarak alınan kan, biyokimyasal analizlerin yapılması için jelli biyokimya tüplerine konuldu. Alınan kan örnekleri 10 dk 3000 rpm'de santrifüjlenerek serumlar elde edildi. Serum örnekleri polietilen tüplere aktararak analiz süresine kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Gruplardaki her hayvanın böbrek ve pankreas doku örnekleri analiz işlemlerine kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

Biyokimyasal analizler

Böbrek fonksiyonu serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) ve pankreatik fonksiyon serum amilaz, insülin ve glukoz seviyeleri ESOGÜ biyokimya laboratuvarındaki Roche Cobas-c 501 otoanalizör cihazında ölçüldü. Pankreas dokularında oksidatif stres belirteçlerinin ölçümünde lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) kullandığı malondialdehit (MDA) yöntemine göre ölçümleri yapıldı. Glutatyon, Beutler ve arkadaşları (1968) tarafından rapor edilen yöntemine göre doku homojenatında ölçüldü. Suyun ve hidrojen peroksidin moleküler oksijenin parçalanmasını katalize eden katalaz (CAT) enzim

aktivitesi, Aebi'nin bildirdiği yöntemine göre gerçekleştirilmiştir (Aebi, 1984). SOD ölçümü için yöntem, ksantin bir formazan boyası kırmızısı oluşturmak üzere 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorür ile reaksiyona giren süperoksit radikalleri üretmek için ksantin oksidaz ile reaksiyona girdiği prensibe dayanmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi daha sonra bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür. SOD aktivitesi, gram protein başına birim olarak ifade edildi (Woolliams ve ark., 1983).

İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler ortalama \pm standart olarak ve "SPSS 21.0 for Windows" paket program kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası ortalama değerler arasındaki fark tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Bildirilen tüm p değerlerinde, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tüm karşılaştırmalar gruplar arasında yapıldı.

BULGULAR ve TARTIŞMA

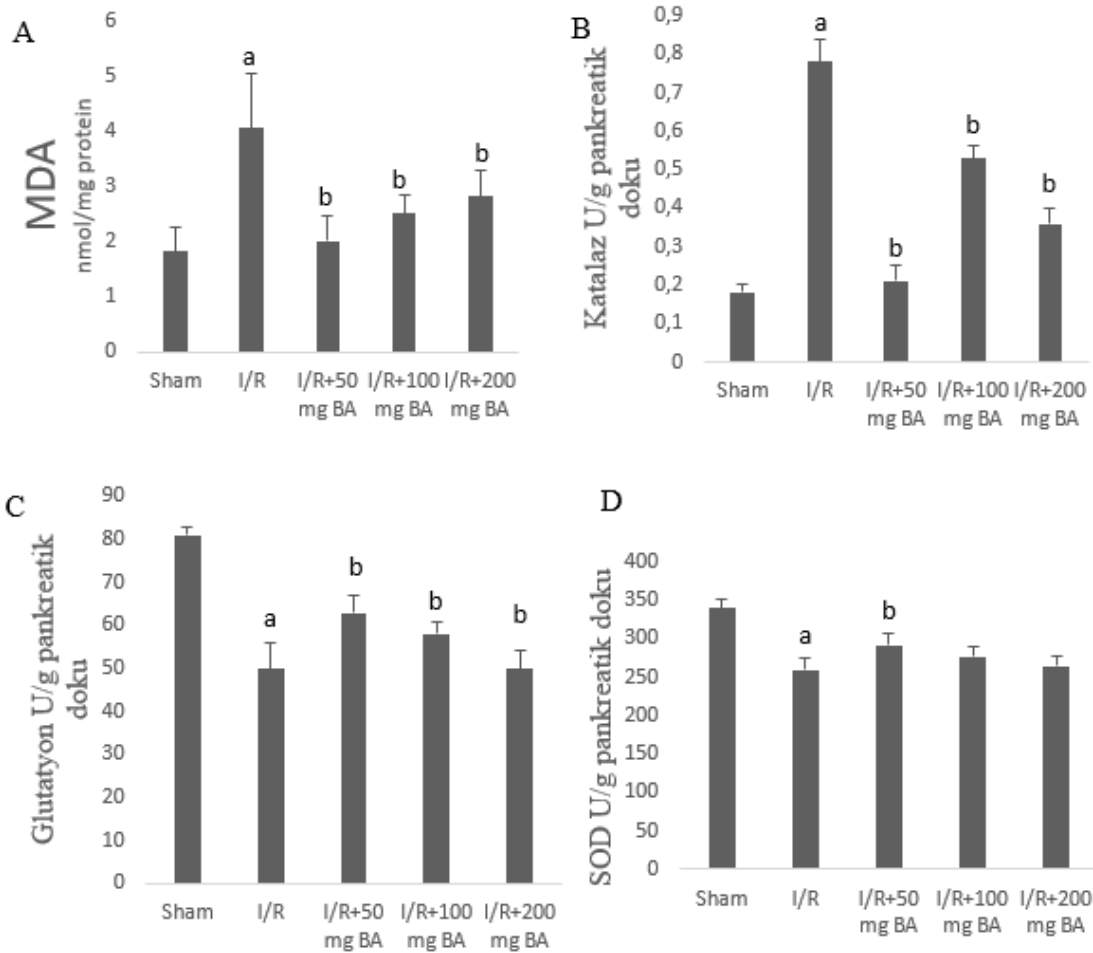
Renal I/R hasarının uzak doku pankreas üzerine etkileri hala belirsiz yaklaşımlara sahiptir. Bu nedenle, bu çalışmada iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan bir sıçan modelinde renal I/R'nin pankreas üzerindeki etkileri ve iskemi sonrası doz bağımlı BA uygulamasının bazı biyokimyasal parametreler ile değerlendirilerek etkileri araştırıldı. Renal fonksiyonun belirlenmesi, iskemi sonrası borik asit uygulanan grupların etkinliğini göstermek amacıyla yapılan serum kreatinin ve BUN analizleri Çizelge 1'de gösterilmiştir. Sham grubuyla karşılaştırıldığında, serum kreatinin ve BUN seviyeleri, I/R grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$), 50 mg/kg verilen BA grubunda ise kreatinin ve BUN değerleri istatistiksel olarak I/R grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Pankreatik fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan amilaz, insülin ve glukoz testleri de Çizelge 1'de gösterilmiştir. Sham grubuna kıyasla serum amilaz seviyeleri I/R grubunda belirgin bir artış gösterdi ($p < 0.05$). BA gruplarında ise I/R grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi. Sham grubuna kıyasla insülin seviyeleri I/R grubunda belirgin bir artış gösterirken, BA gruplarında 50 mg/kg BA ve 100 mg/kg BA uygulanması I/R grubuna göre anlamlı bir azalma varken 200 mg/kg BA uygulanmasında ise istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p < 0.05$). Glukoz seviyelerine bakıldığında ise sham ve I/R grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi. 50 mg/kg BA uygulamasının ise glukoz seviyelerinde I/R grubuna göre kıyaslandığında anlamlı bir artış olduğu belirlendi ($p < 0.05$).

Çizelge 1. Renal fonksiyon, pankreatik fonksiyon ve kan glukoz değerleri

Gruplar	Kreatinin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Amilaz (U/dl)	İnsülin (µmol/l)	Glukoz (mg/dl)
Sham Grubu	0.73 ±0.04	21.46 ±1.13	54.15 ±3.86	32.66 ±1.50	75.83 ±2.31
I/R Grubu	1.38 ±0.16*	30.11 ±3.71*	71,61±4,12*	48.51 ±6.85*	38.38 ±3.12*
I/R +50 mg/kg Borik asit	0.84 ±0.06**	25.53 ±2.78**	62.50 ±2.39**	40.33 ±6.82**	48.50 ±4.23**
I/R +100 mg/kg Borik asit	1.21 ±0.14	27.93 ±2.78	62.66 ±9.52**	34.33 ±6.59**	57.66 ±2.25
I/R +200 mg/kg Borik asit	1.25 ±0.17	29.73 ±1,24	66.46 ±7.71**	47,23±3,45	52.50 ±3.78

*Veriler, her grupta 7 hayvandan ortalama ± standart hata olarak sunulmuş ve tek yönlü ANOVA ile analiz edilmiş ve ardından Tukey HSD testi ile analiz edilmiştir. *p<0.05 Sham grubuna göre karşılaştırıldığında, **p<0.05 IR grubuna göre karşılaştırıldığında.



Şekil 1. Çalışma gruplarında pankreatik oksidatif stres düzeyi: A - MDA, B - Katalaz, C - Glutatyon, D - SOD. Tüm veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi ve tek yönlü ANOVA kullanılarak analiz edildi. ^ap<0.05 Sham grubuna göre karşılaştırıldığında, ^bp<0.05 IR grubuna göre karşılaştırıldığında.

Katalaz, MDA, glutatyon ve SOD analizlerinin sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Sham grubuna kıyasla, I/R grubunun pankreatik dokusunda katalaz ve MDA seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti. Borik asit (Cümle başı kısaltma ile başlamamalı) uygulanan gruplarda ise katalaz ve MDA seviyeleri I/R grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş gösterdi (Şekil 1 A – B). Pankreatik dokularda azaltılmış glutatyon ve SOD miktarı sham grubuna kıyasla I/R grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca, BA uygulanan gruplarda

I/R grubuna kıyasla belirgin bir artış gösterdi (Şekil 1 C – D).

Sham grubuna kıyasla, diğer pankreatik fonksiyonlarda bozulma olan I/R grubu iskemisinde serum amilaz, kreatinin ve BUN konsantrasyonları anlamlı olarak yükseldi (p<0.05). Hussein ve arkadaşları (2013) sırasıyla kreatinin ve BUN değerlerini sham grubunda 38.89±0.88 µmol/l ve 8.6±1.15 mmol/l olarak, IR grubunda ise sırasıyla kreatinin ve BUN değerlerini 58.34±13.26 µmol/l ve

10.59±54 mmol/l olarak göstermiştir. Sonuçlarımız bu çalışmalarla paralellik göstermiştir (Hussein ve ark., 2013; Tamura ve ark., 1993). Farklı konsantrasyonlardaki BA gruplarında, 50 mg/kg BA grubu serum amilaz, kreatinin ve BUN artışını baskıladı ve sham grubuna kıyasla diğer pankreatik fonksiyonları iyileştirdi. Ayrıca glukoz düzeyleri sham ve I/R grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi. Bu bulgular, renal iskemiyle indüklenen pankreatik hasarın, pankreasın endokrin fonksiyonlarını ve glikoz dengesini etkilemek için yeterli olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, Tamura ve ark.'nın (1993) sonuçlarına göre farklılık gösterse de Noha ve ark.'nın (2016) yaptığı çalışmalarla uyum göstermiştir. Biyokimyasal parametrelerin tüm sonuçları, endotelyuma zarar veren reaktif oksijen türlerini üreten, hiperamilaziye neden olan ve böbrek fonksiyonlarını bozan iskemi ve reperfüzyonun etkisine bağlı olabilir. Bu arada, reaktif oksijen türleri BA ile tedavi edilerek serum amilaz konsantrasyonundaki artışın inhibisyonu ve böbrek fonksiyonunun restorasyonu, aktif oksijen türlerinin akut pankreatit patogenezinde rol oynadığını doğrulamaktadır. Ayrıca, BA verilen gruplarda lipid peroksidasyonunu gösteren MDA seviyelerinde ve katalaz enziminde (Şekil 1 A-B) belirgin bir düşüş ve I/R grubuna kıyasla antioksidan enzimlerde (Şekil 1 C-D) anlamlı bir artış gösterdi. Sonuçlarımızda daha önceki yapılan çalışmalar ile uyum içerisinde (Abdollahzad ve ark., 2006; Yıldırım ve ark., 2009). Diğer yandan bazı çalışmalarda (Yıldırım ve ark., 2009), artan lipid peroksidasyonunun sadece ATP'nin katabolizmasından değil, aynı zamanda NAD-indirgenmiş ksantin hidrojenazın oksijen radikalının ksantin oksidaza dönüştürülmesinde de meydana geldiği iskemiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bir diğer çalışmada da (Muñoz-Casares ve ark., 2006) I/R'nin belirgin bir oksidatif stres geliştirdiği belirtilmiştir.

Bu çalışma, farklı dozlarda BA uygulamasının renal I/R'ye yol açan patofizyolojik yolların ve uzak doku pankreas hasarına karşı çeşitli basamaklarını etkileyebileceğini ilk kez göstermiştir. En muhtemel mekanizma, ROS temizleyici olarak hareket ederek ROS'un inaktivasyonudur, çünkü BA, bu çalışmada MDA ve CAT düzeylerini düşürürken SOD ve glutatyon seviyelerini arttırmıştır. Ancak uygun dozun belirlenmesinde yapılan çalışmalarda 50 mg/kg BA verilen gruplarda daha iyi sonuçlar alınmıştır. Bunun ise yüksek dozlarda BA uygulamasının radikalik reaksiyonları tetikleyebileceği ile açıklanabilir. Analizlerden elde ettiğimiz bu sonuçların Başbuğ ve ark.'nın (2015) yapmış oldukları çalışma ile uyum içerisinde . Yapılan bir çalışmada BA'nın glukoz yapısında bulunan hidroksil grubu ile kompleksleştiği ve kan glukoz seviyelerinin baskılanabileceği öne sürülse de kontrol ile 5 ve 10

mg/kg B uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Hunt, 1989). Bu durum, diğer etki faktörlerinin, örneğin sıçanlara uygulanan BA dozunun, formun, dağılımının ve hayvanlardaki farklı ırkları ve cinsiyetleri ile alakalı olabilir. Bizim çalışmamızda ise insülin ve glukoz değerleri arasında ters ilişki bulunmuştur. I/R hasarı pankreas üzerinde insülin değerlerini arttırırken, glukoz seviyelerini düşürmüştür. 50 mg/kg BA uygulamasının I/R grubuna göre anlamlı bir şekilde glukoz seviyelerini arttırdığı gözlenmiştir. Ancak sonuçlar, Sham grubuna göre normal değerlerde gözlenmemiştir. Çakır ve ark. (2017) 5 ve 10 mg/kg BA formunda B verilmesi serum MDA seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü ve serum total antioksidan kapasite (TAK) seviyelerini arttırdığı, bunun da BA'nın lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan aktiviteye neden olabileceğini söylemektedirler. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki BA'nın antioksidan enzimler üzerindeki etkileri ile uyum içerisinde gözükmektedir. Ancak 100 mg/kg BA ve 200 mg/kg BA uygulamasında SOD aktivitesi için anlamlı sonuçlar bulunmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, renal iskemi indüksiyonundan sonra intraperitonel olarak borik asidin uygulanması, pankreas fonksiyonlarını düzenleyerek I/R hasarına karşı koruyabilir. Borik asidin antioksidan özellikleri sayesinde, renal I/R'ye karşı pankreas üzerindeki lipid peroksidasyonunu azaltabilecek bir koruyucu ajan olarak kullanılabilir. Bu, borik asidin renal I/R hasarı nedeniyle meydana gelen uzak doku pankreas hasarına karşı düşürücü etkileri hakkında yapılan ilk çalışmadır. Fakat, 50 mg/kg BA uygulamasının pankreatik fonksiyonlarını düzeltebileceğinden bahsederken, 100 mg/kg BA ve 200 mg/kg BA uygulamasının etkilerinin anlamlı sonuçlar vermemesi bu çalışma için önemli bir limitasyondur. Borik asidin I/R hasarını önlemedeki rolünü ve uzak doku hasarları üzerindeki koruyucu etkilerini ortaya koyabilmek için daha fazla araştırmak için daha titizlikle tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abdollahzad H, Eghtesadi S, Nourmohammadi I, Khadem-Ansari M, Nejad-Gashti H, Esmailzadeh A 2006. Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress and lipid profiles in hemodialysis patients. *Int J Vitam Nutr Res*, 79: 281-7.
- Aebi H. 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 105:121-6.
- Basbug M, Yıldar M, Yaman İ, Özkan Ö, Aksıt H, Cavdar F, Sunay F, Ozyığıt M, Dericı H 2015. Effects of Boric Acid In An Experimental Rat Model Of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury *Acta Medica Mediterranea*, 31: 1067

- Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F 1998. In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J Trace Elem Med Biol*, 121, 2-7.
- Beutler E, Duron O, Kelly BM 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 61: 882-8.
- Bulent G. Ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. Available at: <http://www.intechopen.com/books/kidney-transplantation-new-perspectives/ischemia-reperfusion-injury-in-kidney-transplantation>, 2011.
- Cakir S, Eren M, Senturk M, Sarica ZS 2017. The Effect of Boron on Some Biochemical Parameters in Experimental Diabetic Rats. *Biol Trace Elem Res* 12011-017-1182-0
- Colak S, Geyikoglu F, Keles O.N, Türkez H, Topal A, Unal B 2011. The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity. *Toxicol Ind Health*, 27(8), 700-710.
- Forrest, H., Nielsen, F.H 2008. Is boron nutritionally relevant? *Nutr Rev*, 66, 183-191.
- Greenwood N.N, Earnshaw A. 1984. Chemistry of the elements. UK: Pergamon Press.
- Guindon K.A, Bedard L.L, Massey T.E 2007. Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA from isolated mouse lung cells following in vivo treatment with aflatoxin B-1. *Toxicol Sci*, 98, 57-62.
- Hengartner M, Bryant J 2000. Apoptotic cell death: from worms to wombats... but what about the weeds? *Symp Soc Exp Biol*, 52: 1-12.
- Hunt CD 1989. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferoldeficient chick. *Biol Trace Elem Res* 22(2):201-220
- Hussein A, Abd-Elkhabir A, Abozahra A, et al. 2013. Pancreatic injury secondary to renal ischemia/reperfusion (I/R) injury: possible role of oxidative stress. *Physiol Res*, 63: 47-55.
- Laura E, Heitham T 2012. Inflammatory mechanisms of organ crosstalk during ischemic acute kidney injury. *Intern J Nephrol*, 505197.
- Marian V, Dieter L, Jan M, Mark T, Milan M, Joshua T 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Intern J Biochem Cell Biol*, 39: 44-84.
- Muñoz-Casares F, Padillo F, Briceño J, et al. 2006. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas. *J Pineal Res*, 40: 195-203.
- Noha M. Abogresha, Sahar Mansour Greish, Eman Z. Abdelaziz, Waleed F. Khalil 2016. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Arch Med Sci*, 12/2: 252-262
- Ohkawa H, Ohisi N, Yagi K 1979. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry*, 95: 351-358.
- Philchenkov A, Zavelevich M, Krocak T, Los M 2004. Caspases and cancer: mechanisms of inactivation and new treatment modalities. *Exp Oncol*, 26: 82-97.
- Tamura K, Manabe T, Kyogoku T, Andoh K, Ohshio G, Tobe T 1993. Effect of postischemic reperfusion on the pancreas. *Hepatogastroenterology*, 40: 452-6.
- Woolliams JA, Wiener G, Anderson PH, et al. 1983. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood in various breed crosses of sheep. *Res Vet Sci*, 34: 253-6.
- Yildirim A, Tuncer MC, Pamukçu O, Aktas A, Akkus M 2009. Effects of ischemia/reperfusion on beta cells of pancreas and protective effects of melatonin treatment. *Int J Morphol*, 27: 519-25.
- Yousef D, Daryoush M, Alireza G, Ghafour M, Mehrdad N 2012. Protective effect of metformin on cardiomyocytes ischemia-reperfusion (IR) induced apoptosis in rats. *J Animal Vet Adv*, 11: 108-12.