

**T.C.**  
**UŞAK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANA BİLİM DALI**

**PARASETAMOL İNDÜKLÜ NEFROTOKSİSİTE MODELİNDE BORUN ESER  
ELEMENTLER VE ANTIOKSİDAN KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ecem ÖZKAN**

**HAZİRAN 2019**

**UŞAK**

## Kabul ve Onay Sayfası

Ecem ÖZKAN tarafından hazırlanan parasetamol indüklü nefrotoksisite modelinde borun eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine etkisinin araştırılması adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN .....

Tez Danışmanı, Moleküler Biyoloji ve Genetik

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. İsmail KÜÇÜKKURT .....

(Biyokimya, Afyon Kocatepe Üniversitesi)

Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN .....

(Moleküler Biyoloji ve Genetik, Uşak Üniversitesi)

Doç. Dr. Alper KARAGÖZ .....

(Moleküler Biyoloji ve Genetik, Uşak Üniversitesi)

Tarih:28 /06 /2019

Bu tez ile Uşak Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Murat Kemal KARACAN .....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İmza

Ecem Özkan



**PARASETAMOL İNDÜKLÜ NEFROTOKSİSİTE MODELİNDE BORUN ESER  
ELEMENTLER VE ANTIOKSİDAN KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Ecem Özkan**

**Uşak Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Haziran 2019**

**ÖZET**

Çalışmanın amacı parasetamol indüklü nefrotoksisitede borun eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine koruyucu etkisinin araştırılmasıdır. albino Wistar ratlar 7 gruba ayrılmıştır: Grup 1 (Kontrol); Grup 2 (parasetamol); Grup 3 (parasetamol + 50 mg/kg bor); Grup 4 (parasetamol + 100 mg/kg bor); Grup 5 (parasetamol + 200 mg/kg bor); Grup 6 (parasetamol + 140 mg/kg NAC); Grup 7 (200 mg/kg bor).Araştırma sonucunda ratlardan alınan doku numuneleri eser element analizi (Magnezyum, Mangan, Kobalt, Bakır, Çinko, Selenyum), Malondialdehit (MDA), total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) analizleri için kullanılmıştır. Ayrıca ratların kalplerinden alınan kan numuneleri de kreatinin ve kandaki üre azotu (BUN) analizleri için incelenmiştir. Bu çalışmadaki bulgulara göre, aşırı doz parasetamol uygulamasına bağlı olarak artan MDA, TOS, BUN ve Kreatinin seviyeleri bor uygulaması ile anlamlı olarak azaldığı, azalan CAT, SOD, TAS, GPx ve eser element seviyeleri ise bor uygulaması ile anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma borun antioksidan özellik göstererek parasetamol indüklü nefrotoksisitede eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine koruyucu etkisinin olduğunu destekliyor olabileceğini düşündürmektedir.

**Bilim Kodu:**

**Anahtar Kelimeler:** Parasetamol, nefrotoksisite, bor, eser element, rat

**Sayfa Adedi:** 65

**Tez Yöneticisi:** Dr. Öğr. Üyesi Funda Karabağ Çoban

**INVESTIGATION OF BORON EFFECT ON TRACE ELEMENTS AND  
ANTIOXIDANT CAPACITY IN PARACETAMOL-INDUCED NEPHROTOXICITY  
MODEL**

**Ecem Özkan**

**Usak University, Institute of Science**

**Jun 2019**

**ABSTRACT**

In this study, firstly the effect of boron on paracetamol induced nephrotoxicity model was investigated. The main purpose of this study is showing whether the antioxidant activity of the boron has an effect on the trace elements and antioxidant capacity in our body. In this study, 56 albino male Wistar rats were used and divided into 7 groups; Group 1 (Control); Group 2 (paracetamol); Group 3 (paracetamol + 50 mg/kg boron); Group 4 (paracetamol + 100 mg/kg boron); Group 5 (paracetamol + 200 mg/kg boron); Group 6 (paracetamol + 140 mg/kg NAC); Group 7 (200 mg/kg boron). Tissue samples taken from rats were used for trace element analysis, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) analysis by using spectrophotometric method. Also, tissue samples were used for trace elements (Se, Cu, Co, Mn, Zn, Mg) analysis by using inductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS). Blood samples taken from the hearts of rats were examined for creatinine and blood urea nitrogen (BUN) analyses. According to the findings of this study, it was observed that increased levels of MDA, TOS, BUN and Creatinine were significantly decreased with boron application and decreased CAT, SOD, TAS, GPx and trace element levels were significantly increased with boron application. As a result, significant decrease in risen free radical levels and significant increase in reduced antioxidant capacity were observed in paracetamol-boron given group when compared to control group. This has shown that the boron may have positive effects on oxidative stress and trace element levels.

Science Code :

Keywords : Paracetamol, nephrotoxicity, boron, trace element, rat

Page Number : 65

Supervisor : Dr. Öğr. Üyesi Funda Karabağ Çoban

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince her konuda bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, desteklerini ve katkılarını esirgemeyen; tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN'a en derin saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca yardımlarından ve desteklerinden dolayı yüksek lisans arkadaşlarıma ve Suat YILMAZ'a, bu çalışmayı 2017/TP034 BAP proje numarası ile destekleyen Uşak Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım. Çalışmam süresince desteklerini hissettiğim değerli arkadaşlarım Betül HAYRULLAHOĞLU, Sibel ERDEM ve Semra AKINCI'ya çok teşekkür ederim.

Ve son olarak da hayatımın her aşamasında hep yanımda olduklarını hissettiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Bor .....	2
2.1.1. Borun Genel Özellikleri.....	2
2.1.2. Borun Kullanım Alanları .....	4
2.1.3. Borun Sağlıktaki Rolü .....	4
2.1.4. Borun Metabolik Etkileri.....	5
2.1.5. Borun Farmakokinetiği.....	6
2.1.6. Borun Etki Mekanizması .....	6
2.1.7. Borun Antioksidan Özelliği.....	7
2.2. Parasetamol .....	8
2.2.1. Parasetamolün Tarihçesi .....	8
2.2.2.Farmakokinetik ve Metabolizma.....	9
2.2.3.Farmakolojik Etkileri.....	12
2.2.4. Yan etkileri.....	13
2.2.5.Parasetamolün Toksik Etkileri.....	13
2.2.6. Parasetamol Zehirlenmesinde Tedavi .....	17
3. MATERYAL ve METOT.....	19
3.1. Materyal .....	19
3.1.1. Deney Hayvanları.....	19
3.1.2. Deneyde Kullanılan İlaçlar .....	20
3.1.3 Deneyde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler.....	20
3.2. Metot.....	21
3.2.1. Deney Planı.....	21
3.2.2. Doku ve Kan Örneklerinin Alınması.....	22
3.2.3. Biyokimyasal Analizler.....	22

3.2.3.1. Böbrek Dokusunda Yapılan Analizler .....	23
3.2.3.1.1. Eser Element Analizi .....	23
3.2.3.1.2. Total Antioksidan Durum (TAS) Analizi .....	23
3.2.3.1.3. Total Oksidan Durum (TOS) Analizi .....	24
3.2.3.1.4. Malondialdehit (MDA) Analizi.....	25
3.2.3.1.5. Protein Tayini.....	25
3.2.3.1.6. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi .....	26
3.2.3.1.7. Katalaz (CAT) Analizi.....	27
3.2.3.1.8. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Analizi .....	27
3.2.3.2. Kan Serumunda Yapılan Analizler .....	28
3.2.3.2.1. Üre Azotu (BUN) ve Kreatinin Analizi.....	28
3.2.4 İstatiksel Analizler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Böbrek Dokusunda Yapılan Analiz Sonuçları .....	29
4.1.1. Malondialdehit (MDA) Analizi Bulguları.....	29
4.1.2. Total Antioksidan Durum (TAS) Analizi Bulguları.....	29
4.1.3. Total Oksidan Durum (TOS) Analizi Bulguları.....	30
4.1.4. Katalaz (CAT) Analizi Bulguları .....	31
4.1.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi Bulguları .....	31
4.1.6. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Analizi Bulguları.....	32
4.1.7. Eser Element Analizi Bulguları.....	33
4.2. Kan Serumunda Yapılan Analiz Sonuçları .....	35
4.2.1. Üre Azotu (BUN) Analizi Bulguları .....	35
4.2.2. Kreatinin Analizi Bulguları .....	35
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKÇA.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	54



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekiller	Sayfa
Şekil 2.1. Bor elementinin fiziksel görüntüsü .....	2
Şekil 2.2 Parasetamolün kimyasal formülü .....	12
Şekil 3.1 Deneyde kullanılan Wistar albino ratlar .....	19
Şekil 4.1. Ölçülen BUN değerlerinin grafikte gösterilmesi .....	35
Şekil 4.2. Ölçülen Kreatinin değerlerinin grafikte gösterilmesi .....	36



## ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelgeler	Sayfa
Çizelge 2.1. Bor Elementinin özellikleri .....	2
Çizelge 2.2. Boratların renk ve bor yüzdeleri .....	3
Çizelge 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler .....	20
Çizelge 3.2. Deney grupları ve yapılan uygulamalar .....	22
Çizelge 4.1. Deney gruplarının Malondialdehit (MDA) Analiz Sonuçları .....	29
Çizelge 4.2. Deney gruplarının TAS Analiz Sonuçları .....	29
Çizelge 4.3. Deney gruplarının TOS Analiz Sonuçları .....	30
Çizelge 4.4. Deney gruplarının CAT Analiz Sonuçları .....	31
Çizelge 4.5. Deney gruplarının SOD Analiz Sonuçları .....	31
Çizelge 4.6. Deney gruplarının GPx Analiz Sonuçları .....	32
Çizelge 4.7. Deney gruplarının Mg, Zn ve Mn Eser Element Analiz Sonuçları .....	33
Çizelge 4.8. Deney gruplarının CO, Cu ve Se Eser Element Analiz Sonuçları .....	34

## SİMGELER VE KISALTMALAR

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

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
%	Yüzde
$B(OH)_3$	Borik asit
$^{\circ}C$	Santigrad derece
gr	Gram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
$O_2^-$	Süperoksit
Ppm	mg çözünen /kg veya litre çözeltisi
$\mu L$	Mikrolitre
<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
B	Bor
BUN	Kandaki Üre Azotu
CAT	Katalaz
Co	Kobalt
COX	Santral Siklooksijenazı
Cu	Bakır
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit

<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GPx</b>	Glutatyon Peroksidaz
<b>ICP-MS</b>	İndüktif olarak eşleşmiş Plazma- Optik Emisyon Spektroskopisi
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>Mg</b>	Magnezyum
<b>Mn</b>	Manganez
<b>NAC</b>	N-Asetilsistein
<b>NAPQI</b>	N-asetil-p-benzokinonimin
<b>PARA</b>	Parasetamol
<b>PBS</b>	Fosfat Tampon Çözeltisi
<b>ROS</b>	Reaktif Oksijen Radikalleri
<b>Se</b>	Selenyum
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>TAS</b>	Total Antioksidan Durum
<b>TOS</b>	Total Oksidan Durum
<b>Zn</b>	Çinko

## 1. GİRİŞ

Fenasetin ailesinden olan Parasetamol 1950 yılından itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik ajandır [1]. Parasetamol terapötik dozlarda alındığında güvenli bir ilaç olarak sayılmasına rağmen aşırı doz alımı toksisiteye neden olur. Parasetamol ile zehirlenme sırasında karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişebilir [2]. Parasetamol esas olarak sülfat ve glukuronit metabolitlerine metabolize olur. Normalde CYP450 yoluyla oldukça reaktif N-asetil p-benzokinoimin (NAPQI) metabolitine dönüşür. Bu metabolit genellikle glutatyon (GSH) konjugasyonu ile stabilize edilir ve böbrek yoluyla elimine edilir. Ancak aşırı doz parasetamol alımında, bu mekanizma doymuş hale gelir ve NAPQI üretimi detoksifiye etme kapasitesini aşar. Fazlalık NAPQI oksidatif stres ile ilişkili toksisiteye neden olur [3].

Bor, insan vücudu tarafından az miktarlarda ihtiyaç duyulan, hücrelerde sentezlenemediği için besinlerle dışarıdan alınması gereken önemli bir besleyicidir. 1981 yılına kadar borun insanlar üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünülmekteydi. Bu yıldan sonra yapılan çalışmalarla borun, birçok tedavi için vazgeçilmez bir element olduğu ve vücutta oksidan antioksidan dengesinde etkin olduğu belirlendi. Bor vücuttaki glutatyon ve türevlerinin miktarlarını artırarak ya da reaktif oksijen türlerine karşı antioksidanları indükleyerek oksidatif hasar oluşumuna karşı koruyucu etki gösterir [4]. Bu çalışma borun parasetamol indüklü nefrotoksistide eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine koruyucu etkisinin olduğunu destekliyor olabileceğini düşündürmektedir ve verilerin ileri araştırmalarla desteklenmesi durumunda, borun parasetamol toksisitesinde kullanılabilecek yeni bir antioksidan ajan olabileceğini göstermesi açısından literatüre olumlu katkı sağlamıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bor

#### 2.1.1. Borun Genel Özellikleri

Bor atom numarası 5 olan ve molekül ağırlığı 10.81 g / mol olan kimyasal bir elementtir. Metaloid ailesinin bir üyesi olan bor, periyodik tabloda B ile gösterilir ve 3A grubunda yer alır. Doğada iki adet kararlı izotopu vardır ( $^{10}\text{B}$  ve  $^{11}\text{B}$ ).  $^{10}\text{B}$  izotopu doğada %19-20 oranında bulunurken,  $^{11}\text{B}$  ise %79-80 oranında bulunur [5]. Doğada serbest bulunmayan bor elementi, diğer elementlerle farklı özellik gösteren bileşikler (borat) oluşturmaktadır ve bu çeşitlilik endüstrinin farklı alanlarında kullanılabilir. Bor, kristalize yapıda ve elmasa benzer görünüm gösterir.



Şekil 2.1. Bor elementinin fiziksel görüntüsü

Bor ilk kez Fransız kimyagerleri Joseph-Louis Gay-Lussac ile Louis-Jaques Thénard ve bağımsız olarak 1808'de İngiliz kimyageri Sir Humphry Davy tarafından keşfedildi [6]. Borun atomik yapısı, kimyasal özellikleri ve fiziksel özellikleri Çizelge 2.1'de belirtilmiştir.

Çizelge 2.1. Bor Elementinin özellikleri

Atomik Yapısı	Kimyasal Özellikleri	Fiziksel Özellikleri
Atomik Çapı: 1,17Å	Elektrokimyasal Eşdeğer: 0,1344g/amp-hr	Atomik Kütlesi: 10,811
Atomik Hacmi: 4,6 cm <sup>3</sup> /mol	Elektronegativite (Pauling): 2,04	Kaynama Noktası: 4.275K – 4.002°C – 7.236°F

Kristal yapısı: Rhombohedral	Füzyon Isısı: 50,2 kJ/mol	Termal Genleşme Katsayısı: 0,0000083cm/cm/°C (0°C)
Elektron Konfigürasyonu: 1s <sup>2</sup> 2s <sup>2</sup> 2p <sup>1</sup>	İyonizasyon potansiyeli : Birinci: 8,298 İkinci: 25,154 Üçüncü: 37,93	Yoğunluk: 2,34g/cc @ 300K
İyonik Çapı: 0,23Å		Molar Hacmi: 4,68 cm <sup>3</sup> /mol
Nötron Sayısı: 6		Atomizasyon Entalpisi: 573,2 kJ/mol @ 25°C
Elektron Sayısı: 5		Görünüş: Sarı-Kahverengi ametal kristal.
Proton sayısı: 5	Valans elektron potansiyeli (-eV): 190	Fiziksel Durumu: (20°C & 1atm): Katı

Bor minerallerine sahip en yaygın kullanılan boratlar Çizelge 2.2'de listelenmiştir [7, 8].

Çizelge 1.2. Boratların renk ve bor yüzdeleri

Bileşik	Renk	Bor Yüzdesi
Susuz Boraks	Beyaz	21,49
Boraks	Renksiz	11,34
Boraks pentahidrat	Beyaz	14,85
Borik Asit	Beyaz	17,48
Bor Oksit	Renksiz	31,06
Kolemanit	Beyaz	15,78
Sodyum Perborat Monohidrat	Beyaz	10,83
Sodyum Perborat Tetrahidrat	Beyaz	7,03
Uleksit	Beyaz	13,33

Bor çoğunlukla toprakta ve suda bulunur. Yerkabuğu, toprakta ortalama 10-20 ppm konsantrasyona sahip bor içerir. Bor dünyanın büyük kısmında bulunur ancak özellikle ABD'nin batısı, Türkiye, Brezilya, Rusya ve Çin'in bazı bölgelerinde daha yüksek miktarda bulunur. Dünyanın en büyük bor yatakları, Akdeniz ülkelerinden Kazakistan'a kadar uzanan bir topografik bölgesinde bulunur [9]. Türkiye, bor rezervlerinin %65'ine sahip olarak, dünyadaki en büyük bor ürünleri tedarikçilerinden birisidir [10]. Türkiye'de bor madenleri Burhaniye'den Savaştepe'ye, Susurluk'tan Dursunbey'e, Bigadiç'ten Sultançay'ına, Bursa Kestelek'ten Sındırğa'ya, Kütahya Emet'den Eskişehir Kırka'ya kadar 1,700,000 hektarlık bir bor maden

rezervleri alanı ile kamulaştırılmıştır ve bu alanlardaki bor rezervleri yaklaşık 2,5 milyar tonluk kapasiteye sahiptir [11].

### **2.1.2. Borun Kullanım Alanları**

Bor ve türevleri dünyamızda sağlık dışında da çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. Bor ve türevleri cam üretiminde boraks veya borik asit kullanımıyla cam sanayide, seramik çizilmesine karşı koruyucu olarak borik asit kullanımıyla seramik sanayide, antiseptik ve su yumuşatıcı özelliği nedeniyle temizlik ve beyazlatma sanayide, bitkinin temel besin maddelerinden biri olması nedeniyle tarım sanayisinde, cüruf yapıcı ve metallerle alaşım özelliği nedeniyle metalürji sanayide, atom reaktörlerinin kontrol sistemlerinde kullanımı ile nükleer sanayide kullanılır. Borik asit selülozik maddelere ve ateşe karşı dayanıklılık gösterdiği için plastiklerde yanmayı önleyici olarak da kullanılır. Sodyum oktoborat ahşap, malzeme prezervasyonu için tercih edilirken, boraks araçların soğutma sistemlerinde korozyon önleyici olarak kullanılır. Boraks ayrıca ayrıştırmaya yardımcı madde olarak nişastalı yapıştırıcıların viskozite ayarında ve kazein içeren yapıştırıcıların çözücülerinde kullanılır. Kireç çökertici madde olarak ise dericilikte boraks tercih edilir. 400'ü aşkın çeşitli kullanım alanıyla bor ve türevleri birçok sanayide aktif olarak kullanılır [11].

### **2.1.3. Borun Sağlıktaki Rolü**

Son araştırmalar, borun insan ve insan sağlığı için muhtemelen gerekli bir element olduğunu göstermektedir. Borun çeşitli reaksiyonların sentezinde ve metabolizmasında önemli rol oynayan hidroksilasyon reaksiyonlarına katıldığı düşünülmektedir [12]. Bor kemik onarımında ve metabolizmasında faydalı olduğu için kemiklerin gelişmesinde etkilidir ve ayrıca kemik proliferasyonu ve mineralleşmesinde rol oynar. Bor, artrit için etkili bir tedavi seçeneğidir ve kemik, eklemler ve kıkırdakta etkili bir şekilde kalsiyum entegrasyonunu artırarak kemik gelişiminde önemli bir iyileşmeye neden olur. Ayrıca, testosteron ve östrojen içeren birkaç hormonu etkiler [13]. Kanseri tedavisi, bor nötron yakalama ajanları ile sağlanabilir. Borik asidin, meme kanseri hücrelerini alt etmek için çok faydalı olduğu in vitro olarak gözlemlenmiştir [14]. Borun vücuttaki bazı kan pıhtılaşma faktörlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği durumunda ortaya çıkan sorunları belirgin şekilde hafifletebilir. Bor, lipid birikimini azaltmaya yardımcı olur ve kolesterolün çeşitli yollardan uzaklaştırılmasını sağlar. Böylelikle, kan pıhtısı ve ateroskleroz gibi durumların gelişme riskini azaltır ve vücudu kalp krizi ve felçlere karşı korur [15]. Ancak bu sonucu



doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerekir. Karmaşık yapı ve bağlanma özellikleri nedeniyle boratlar, aldehit dehidrojenaz, nitrik oksit sentaz, peptidaz, ksantin oksidaz ve proteaz gibi enzimler üzerinde inhibe edici etki göstermiştir [16]. Bor, testosteron, östrojen, glukoz ve insülin metabolizmasını etkiler. Glikoproteinler, glikolipitler ve hidroksil grubuna sahip diğer moleküller, borik asit ile kompleks oluşturabilir ve membranın bütünlüğünü değiştirebilir [17]. Boratlar ayrıca kanserde, yara iyileşmesinde, hastalıkların kontrolünde, genotoksisiteyi azaltmada ve mitokondriyal membran aktivitesini modülasyon etmede antiinflamatuvar ve antioksidan bir ajan olarak etkilerini ortaya koydu [18]. Borik asitin vücudun CCl<sub>4</sub> ve diğer maddeler tarafından indüklenen oksidatif strese karşı koruduğu belirtilmiştir [19, 20]. Metabolizma için gerekli olan bor miktarı türe özgüdür ve ayrıca oldukça değişkendir. İnsanlar dahil çoğu türde, gereken bor miktarı hala daha tam olarak belli değildir.

#### **2.1.4. Borun Metabolik Etkileri**

Borun biyolojik etkileri, canlı organizmaların biyolojik sistemlerindeki metabolik etkilerine bağlanabilir. Borun, insanların ve hayvanların metabolizmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Canlı organizmalarda bor, karbonhidratların, minerallerin ve enzimlerin metabolizmasını ve düzenlenmesini içeren çeşitli mekanizmaları etkiler [21]. Son araştırmalar, borun antioksidan ve antigenotoksik etkileri olduğunu göstermiştir [22]. Kabu ve ark. peripartum dönemde süt sığırlarında borun (30 g / gün), metabolitler (kalsiyum, magnezyum ve fosfor) üzerindeki etkilerini gösteren bir çalışma yapmışlardır. Bor uygulamasıyla, kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin düzeldiğini ancak fosfor metabolitinin parametresinin tüm gruplarda anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca, borun ratlarda plazma kalsiyum, fosfor ve magnezyum seviyeleri üzerindeki olumlu metabolik etkileri belgelenmiştir [23]. Hall ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ratlarda trigliserid ve kolesterol düzeylerinin bor uygulamasından sonra düştüğü gözlemlenmiştir ve bu olgunun ateroskleroz hastaları için kolesterolün dokulardan uzaklaştırılmasına ve lipit birikiminde azalmaya yol açabileceği için faydalı olduğu belirtilmiştir [24]. Naghii ve Samman tarafından yapılan çalışmada, borik asidin günde 2 mg dozu 2 hafta boyunca ratlara verilmesinin toplam kolesterol ve lipoprotein azalmasına neden olduğu bildirilmiştir [25]. Yapılan bir çalışma ise, borik asit formunda bor uygulamasının, serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz, gama-glutamilttransferaz, laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz enzim aktivitelerini ve kalsiyum, magnezyum, fosfor, LDL, HDL, toplam kolesterol, toplam protein, toplam bilirubin, albümin, globulin, glikoz ve kreatinin metabolit aktivitesini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir [26]. Ayrıca, borun diyabet grubunda insülin ve lipaz aktivitelerini arttırdığı, glikoz

ve LDL seviyelerini ise önemli ölçüde azalttığı ve bu nedenle, borun deneysel diyabetteki metabolik değişiklikler üzerinde olumlu etkileri olabileceği belirtilmiştir [27]. Borun doğum sonrası ineklerde  $\beta$ -hidroksibütirat, valin, propiyonat, sitrat, kolin, izobütirat, kolesterol ve yağ asitlerini içeren metabolitleri düzenleyerek negatif enerji dengesinin azaltılmasında ve doğum sonrası ineklerin sağlık durumunun artırılmasında kullanıldığı görülmüştür [28].

### **2.1.5. Borun Farmakokinetiği**

Hayvanlar ve insanlar, besinsel olarak aldığı inorganik borun % 100'ünü absorbe edebilir [29]. Dokulardaki bor konsantrasyonları genellikle homeostatik bir mekanizma ile sabit tutulur ve daha yüksek bor alımları, plazma seviyelerini önemli ölçüde arttırmaz [30]. Bor, oral dozdan sonra da insan vücudu tarafından tamamen ve kolayca emilir [31]. Emilimden sonra, borun konsantrasyonunun kana göre kemikte daha fazla olduğu ve besinsel bor alımının durmasının kemik bor içeriğinde hızlı bir düşüşe yol açmasına neden olduğu gözlemlenmiştir [32]. Normal besinsel veya ek alımlarda, borun doku içerisinde zaman içinde biriktiğine dair kanıt yoktur. Doku homeostazı, aşırı borun hızlı bir şekilde elimine edilmesiyle sağlanır [31]. Besinsel olarak bor alımı arttıkça, idrar atılımı ve dışkı atılımı da artar. İdrarda bor atılımı oranı, bor alımındaki değişime bağlı olarak değişir ve böbreğin vücutta bor düzenlemesinden sorumlu ana yer olduğu belirtilmiştir. Günlük 10 g doz alımında, ilave borun % 84'ünün idrarda atıldığı rapor edilmiştir. Borun sağlıklı bir vücutta yarılanma ömrü, oral veya intravenöz yoldan alınıp alınmadığına bağlı olarak 21 saattir ve 0,3–10 mg bor alımı aralığında, idrardaki bor daha hassas bir göstergedir [30].

### **2.1.6. Borun Etki Mekanizması**

Borun olası bir etki mekanizması, bor biyokimyası ile netleştirilebilir. Organik bileşiklerin hidroksil grupları ile birlikte borik asit ester kompleksleri oluşturur. Bu özellik çoğunlukla biyolojik olarak çok sayıda temel şekere sahip olan kompleks oluşumuyla sonuçlanır [33]. Bu şekerler, adenosinin bir parçası olan ribozu içerir. Son çalışmalar, borun çok yönlü olumlu etkilerinin, adenosin içeren biyomoleküllerin varlığından dolayı ortaya çıktığını göstermektedir. Daha fazla bor afinitesine sahip olan en önemli biyomoleküller, hayvansal dokularda adenosin fosfatları (ADP) ve S-adenosilmetilioni (SAM-e) içerir [33]. ADP, tüm hayvan hücrelerinde bulunur ve nöronal yanıtta sinyal nükleotitleri olarak görev alır. SAM-e ise vücutta en sık kullanılan enzim substratlarından biridir [34]. SAM-e'nin yaklaşık%95'i RNA, DNA, fosfolipidler, proteinler ve hormonal aktiviteleri etkileyen

metilasyon tepkilerinde rol oynar. Bu metilasyon reaksiyonları, homosistein içine hidrolize olan SAM-e'nin oluşumu ile sonuçlanır. Bor eksikliği olan ratlar, artmış plazma homosisteinini ve azalmış SAM-e ile bor biyoaktivitesinin SAM-e oluşumu üzerinde bir etkisi olduğu hipotezini desteklediğini göstermiştir [35]. Ayrıca tükenmiş SAM-e, osteoporoz, artrit, diyabet ve ürolitiazis gibi borun besin alımından etkilenen hastalıklarda da gözlemlenmiştir [36]. SAM-e ile bor biyoaktivitesinin SAM-e oluşumu üzerinde bir etkisi olduğu hipotezi, SAM-e'den sentezlenen bir furanosil borat diester olan ve bakteri nisabı algılama sinyal molekülü olan AI-2 ile de desteklenir. AI-2 bor içerir ve önemli bir rol oynar. AI-2 sinyalleri 1- deoksi-3-dehidro-D-ribülozun borik asitle reaksiyonu ile üretilir [37]. Bakteri nisabı algılama, hücre dışı sinyal moleküllerinin değişimi yoluyla gerçekleştirilen hücreden hücreye iletişimidir. Ayrıca, bor  $NAD^+$ 'nın oksitlenmiş formuna kuvvetlice bağlanır [33] ve böylece katıldığı reaksiyonları etkileyebilir.  $NAD^+$ 'in rollerinden biri de, plazma membranına ADP ribosil siklaz olan CD38 reseptörü ile bağlanmak ve  $NAD^+$ 'ı ADP-riboz şekere dönüştürmektir. Bu ADP, endoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptörüne bağlanır ve kalsiyum iyonu salımını teşvik eder [38]. Bor, geri dönüşümlü bir ADP-riboz inhibitörüdür ve konsantrasyonu, ryanodin reseptöründen kalsiyum iyonu salımını azaltır [38]. Bu nedenle, borun biyoaktivitesinin kemik oluşumu, beyin aktivitesi, karaciğer fonksiyonu ve immün yanıt dahil olmak üzere birçok işlemde yardımcı olan kalsiyum iyonu salımını inhibe ettiği varsayılabilir. Bitkilerle yapılan çalışmalar, bor biyoaktivitesi için olası başka bir etki mekanizması önermiştir. Bor ayrıca hücrel membranlarda glikoproteinler, glikolipitler ve fosfoinosititler içeren ester borat kompleksleri oluşturarak biyoaktivite gösterebilir. Bu ester kompleksleri, membran fonksiyonunu ve bütünlüğünü etkileyen redoks dönüştürücü ve kalsiyum şelatörleri olarak görev yapabilirler [39]. Bu modifiye edici etki, sinyal iyonlarının membran geçişini etkileyebilir. Bu mekanizmanın hayvanlarda ve insandaki etkileri henüz belirlenmemiştir.

### **2.1.7. Borun Antioksidan Özelliği**

Literatürdeki çalışmalara göre, borun antioksidan etkinliği ve antioksidan savunma sisteminde reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir [40, 41]. Bor glukoprotein ve glukolipitler ile kompleks oluşturarak hücre membranının kararlılığını korumaya yardımcı olabilir. Ayrıca enzimlerin yapısına katılarak kalsiyum, magnezyum gibi minerallerin düzenlenmesinde rol alarak metabolik fonksiyonlarda yer alabilir [42]. Başka bir çalışmada, bor uygulamasıyla vücuttaki CAT, SOD, GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin miktarında artma olduğu bildirilmiştir [22]. Karabağ Çoban ve ark. yapmış olduğu çalışmada, borun vücudun glutatyon depolarını arttırdığı ve reaktif oksijen türlerini inhibe ederek oksidatif

strese karşı koruyucu özellik gösterdiğini belirtmişlerdir. Oksidatif stres durumunda, vücutta antioksidan ajan olarak görev alan GSH miktarı azalır. Oksidatif stresin azalması için oksitlenmiş glutatyonun NADPH yardımıyla tekrardan glutatyona indirgenmesi gerekir. Bor NADPH seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olarak glutatyon depolarını artırır ve dolaylı olarak oksidatif stresi azaltır [41]. Karabağ Çoban ve ark. ratlarda streptozotosin indüklü diyabette borun potansiyel olarak antioksidan etkisini araştırmış ve borun antioksidan özelliğinin, antioksidan savunma sistemini artırmasına bağlı olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir [40].

## **2.2. Parasetamol**

Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, APAP), dünyada analjezik ve antipiretik ajan olarak yaygın olarak kullanılan etkili bir ilaçtır. Uygun terapötik dozlarda oldukça güvenli ve kolayca tolere edilebilirdir ancak yüksek tek doz alımlarında, parasetamol insanlarda ve hayvanlarda karaciğer, böbrek ve diğer organlara hasar verebilir [43].

Parasetamol önerilen terapötik dozlarda güvenilirdir, prostaglandin sentezini ve sinir sistemi siklooksijenazını selektif olarak inhibe eden santral etkili bir ilaçtır. Parasetamol, kontrollü klinik araştırmalara göre plaseboya benzer yüksek güvenilirliği, düşük yan etki insidansı, düşük ilaç etkileşimi ve reçetesiz temin edilebilmesi ile yaygın kullanılan bir ilaçtır [44].

Parasetamol 1950'den beri klinik olarak kullanılan, ucuz ve kolay ulaşılabilirliğiyle günümüzde ise dünyada en çok kullanılan analjeziktir. 2015 yılından itibaren Türkiye'de 300'den fazla ilaç içerisinde etken madde olarak bulunmaktadır [45].

### **2.2.1. Parasetamolün Tarihçesi**

Parasetamol ilk kez 1878 yılında sentezlenmiştir. Tıbbi olarak ise ilk kez 1893 yılında kullanılmıştır. 1950 yıllarına kadar parasetamolün kullanımı kısıtlıydı. Daha sonra parasetamolün çok etkili analjezik ve antipiretik olan asetanilid ve fenasetinin aktif metaboliti olduğu keşfedildi. Fenasetinin nefrotoksik özelliğinin bulunması sonucu kullanımdan kalkmasıyla, parasetamol kullanımı artmıştır. Aspirin'in Reye sendromuna neden olduğu bulunduktan sonra parasetamol kullanımı tıp literatüründeki yerini daha da kuvvetlenmiştir. Çocuk, gebe, yaşlı gibi hastalar başta olmak üzere parasetamol dünyada milyonlarca hasta tarafından kullanılan en güvenilir ilaçlardan biridir. Genellikle enteral yolla hafif ve orta şiddetli ağrılar için kullanılan parasetamol son yıllarda parenteral yolla kullanılabilen formuyla postoperatif şiddetli ağrılar için de tercih edilen bir ilaç olmuştur [46].

### 2.2.2.Farmakokinetik ve Metabolizma

Parasetamol oral olarak alındıktan sonra mide ve ince bağırsaktan emilir ve karaciğerde metabolize olur. Günlük önerilen tedavi dozu çocuklarda 10-15 mg/kg iken yetişkinlerde 325-1000 mg'dır. Günlük maksimum doz alımı ise çocuklarda 50-90 mg/kg iken yetişkinlerde 4 gr'dır. Parasetamol doz olarak 250 mg/kg ve üzeri tek oral alım veya günlük 12 gr'dan fazla alımda toksisite geliştirebilir. Ağır karaciğer toksisitesi 350 mg/kg parasetamol alımından sonra gerçekleşir. Terapötik dozlarda parasetamolün %90'ı karaciğerde sülfat ve glukronitle konguje olarak metabolize olur ve bu metabolitler idrarla atılır. %2'si ise değişmeden idrarla atılır. Kalan %8, hepatik sitokrom p450 enzimleri (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) yardımıyla NAPQI'e dönüştürülür. NAPQI oldukça toksik ve yüksek oranda reaktif bir bileşiktir. Hepatik sitokrom p450 enzimlerinden en önemlisi CYP2E1'dir. Normalde NAPQI vücut tarafından glutasyon (GSH) ile toksik olmayan metabolitlere dönüştürülür. Parasetamol toksisitesi GSH eksikliğine yol açtığı durumlarda NAPQI toksik olmayan metabolitlere çevrilemez ve karaciğer hasarına neden olur. Ancak parasetamol zehirlenmesi, kronik alkolizm ve malnutrisyon gibi GSH eksikliğiyle seyreden durumlarda NAPQI toksik olmayan metabolitlere dönüştürülemez ve karaciğer hasarına neden olur. NAPQI'nin sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girdiği ve protein deformasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu olay da mitokondriyal zarın bütünlüğünü kaybetmesi ve ATP üretiminin kesilmesine bağlı olarak mitokondri hasarına ve böylece hücre ölümüne neden olur [45].

Özetle, parasetamol karaciğerde metabolize olur. %85-90 oranında Glukuronidasyon ve sülfasyon geçiren ilacın %85-90'ı idrarda ortadan kaldırılan inaktif metabolitlere dönüşür. %5'i ise değişmeden idrarla elimine edilir. İlacın %5-10'u hepatik sitokrom P450 enzimleri tarafından reaktif elektrofil NAPQI'a oksitlenir. Parasetamolün normal terapötik dozlarında, NAPQI hepatik glutasyon ile konjügasyon yoluyla inaktive edilir [47]. İlaçların renal metabolizması ve tübüler fonksiyon üzerindeki etkileri ilacın spesifik renal hücrelere girmesine bağlıdır. Buna karşılık, bu olay farklı bölgesel kan akışına ve ilacın glomerülde filtrelenip hücrenin lüminal ve kontralüminal yüzeylere verilme oranlarına da bağlıdır. Glomerüler filtrasyon, fraksiyonel sodyum geri Emilimi, idrar ve böbreğin kendisi de metabolizma analizi için kullanılabilir [48]. Hart ve arkadaşlarının parasetamolün renal metabolizmasını araştırdığı çalışmada, parasetamolün böbrek tarafından metabolize edildiğine dair kanıt, parasetamol alımından sonra üretilen idrarın perfüzata incelenmesiyle elde edilmiştir. İncelenen tüm idrar numuneleri, oranları perfüzyon süresince farklı olmasına rağmen, benzer bir parasetamol metabolit aralığı göstermiştir. İdrarda serbest parasetamol, parasetamol glukuronid, sülfat, sistein ve merkaptürik asit konjugatlarının varlığına işaret ederler. Parasetamol, glomerülden

filtrelenir ve filtrelenen ürünün yaklaşık %75'i, izole edilen perfüze edilmiş rat böbreğinde geri emilir. Bu da böbreğin parasetamolü hem oksidasyon hem de konjügasyon yoluyla metabolize edebildiğini gösterir. Metabolitler sadece idrarda tespit edilebildiğinden dolayı, parasetamol metabolizmasının tübüler lümende fırçamsı yüzey enzimleri tarafından gerçekleştirildiği düşünülür. Fakat parasetamolün glomerüler filtrattan geri emilmesi, bu metabolizmanın hücre içi bir olay olabileceği anlamına gelir. İzole edilmiş böbrekteki idrarda bulunan parasetamol metabolitleri, tüm ratlarda görülen metabolitlere benzerdir. Ancak, glukuronid ve sülfat ortamda mevcut iken, izole böbrekte parasetamol glukuronid ve sülfat miktarı azdır ve merkaptürik asit ve sistein konjüгатlarının üretimi önemli hale gelmiştir. Oluşan merkaptürik asit ve sistein konjugatının toplam miktarı, bir enzimatik reaksiyonun göstergesi olan substrat yani parasetamol konsantrasyonlarının artışı ile artmıştır. Merkaptürik asidin oluşumu, parasetamolün p-benzokinon imin'e oksidasyonunu gerektirir ve bu daha sonra glutatyon ile reaksiyona girer. Parasetamolün oksidasyonu ile oluşan en muhtemel ara madde su kaybedip daha sonra p-benzokinon amini oluşturan N-hidroksi parasetamoldur. Bu çalışmadaki merkaptürik asit konjüгатının oluşumu, böbreğin, parasetamolün oksidatif metabolizmasını gerçekleştirebildiğini ve reaktif ara maddelere neden olduğunu göstermektedir. Oluşan oksidasyon miktarı, oluşan merkaptürik asit miktarından değerlendirilebilir. Oksidasyonun sitokrom P450 ile karışık fonksiyon oksidaz tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. İdrardaki merkaptürik asit ve sistein konjüгатlarının varlığı, potansiyel olarak toksik olan parasetamol metabolitlerinin oluşumunu gösterir [49].

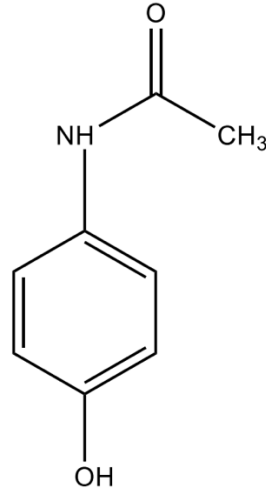
Parasetamol, karaciğerdeki glikoz veya sülfat ile konjügasyon yoluyla büyük ölçüde metabolize edilir ve sonra böbreklerden atılır. Hem hepatik hem de renal parenkimde bulunan sitokrom P450 tipinin karışık fonksiyonlu oksidazları, ilacın, toksik olan NAPQI oksidasyonunu katalizleyebilir. NAPQI'nin, makromoleküllere kovalent bağlama yoluyla veya serbest radikal aracılı lipid peroksidasyonunu başlatarak hücrelere zarar verdiğine inanılıyor. NAPQI, merkaptürik asit formu glutatyon ile konjügasyon yoluyla detoksifiye edilebilir. Aşırı miktarda parasetamol normal detoksifikasyon yollarını bastırabilir, özellikle de hücresel glutatyon tükenince hücre hasarına neden olabilir [50].

Parasetamol terapötik dozlarda alındığında son derece güvenilir bir analjeziktir. Ancak aşırı dozda zehirlidir ve şiddetli vakalarda ölümle sonuçlanabilen karaciğer nekrozuna neden olabilir. Histolojik olarak, ölmüş hastalarda kitlesel hepatik nekroz görülür. Daha az etkilenen vakalarda, sentrilobüler bölgelere seçici zarar veren daha belirgin değişiklikler meydana gelir. Terapötik dozlarda parasetamol alımından sonra insan ve hayvan idrar analizleri beş ana bileşeni göstermiştir: parasetamolün kendisi ve dört konjugat parasetamol sülfat, parasetamol

glukuronid, parasetamol sistein konjüгатı ve parasetamol merkaptürik asit. Parasetamolün ana biyotransformasyonu, aktif sülfatla sülfat konjüгатlarını ya da glukuronik asitle glukuronid konjüгатlarını oluşturmakla olur. Terapötik dozlardan sonra, ilacın çoğu, sülfat ve glukuronit karışımı olarak atılır. Sadece küçük bir kısmı sistein konjüгат veya merkaptürik aside dönüştürülür. Toksik dozlarda parasetamol atılımı belirgin şekilde değişir. Doz miktarı arttıkça, sülfat veya glukuronid olarak atılan oran sınırlanırken, sistein konjüгатı veya merkaptürik asit olarak atılan oran artar [48]. Ross ve arkadaşlarının rat böbreğinde parasetamol metabolizmasını araştıran çalışmada, parasetamolün bozulmamış böbrek tarafından metabolize edildiğine dair kanıt, perfüzata parasetamol ilavesinden sonra üretilen idrarın incelenmesiyle elde edilmiştir. Filtreden parasetamol'ün reabsorpsiyonu, parasetamolün kolayca böbrek hücrelerine girdiğini gösterir. Ultraviyole görüntüleme ve trityum radyoaktivitesi ile yüksek basınçlı sıvı kromatografisinden elde edilen verilerin birbirine oldukça benzer olması idrardaki serbest parasetamol, parasetamol glukuronid, sülfat, sistein ve merkaptürik asit konjüгатlarının varlığını gösterir. Parasetamolün büyük bir çoğunluğu glukuronid ve sülfat konjüгатları olarak atılırken, oluşan merkaptürik asit ve sistein konjüгат miktarı verilen doza bağlıdır. Atılan hiçbir glutatyon konjüгатı yoktur. Böbrekte glukuronidasyon ve sülfatlaşmadan sorumlu enzimler bulunur. İlaç oksidasyonu genellikle sis-P450 tarafından katalize edilir. Parasetamolün %75 ile %80'inin tekrar emilmesi önemli miktarda parasetamolün tübüler hücrelerden geçtiği ve bu yollarla böbrek metabolizması için mevcut olduğu açıktır. Perfüzyon deneylerinden alınan idrar örneklerinin analizi in vivo olarak görülen tüm konjüгатların varlığını tespit etmiştir ve böylelikle böbrekte bu enzimatik yolların varlığını teyit etmiştir. Perfüzyon sonrasında idrarda glutatyonun ve sistein konjüгатlarının olmaması, glutatyon konjüгasyonundan sonraki enzimatik yolun, glutatyon konjüгатının merkaptürik aside toplam dönüşümünü başarılı bir şekilde gerçekleştirmek için yeterli olduğuna işaret eder. Parasetamol metabolizmasını incelemek için yapılan araştırmalar izole böbrek tübüllerinde merkaptürik asit konjüгатına ek olarak glutatyon ve sistein konjüгатlarının varlığını tespit etmiştir. Merkapturik asit konjüгатının oluşumu, parasetamolün kimyasal olarak reaktif bir ara ürün olan N-hidroksi parasetamol'e önceden okside edilmesini gerektirir. Parasetamolün toksisitesinin bu toksik metabolite bağlı olduğu düşünülmüştür çünkü normal koşullarda glutatyonla bağlanırken yüksek doz parasetamol alımında glutatyonun tüketildiği ve reaktif ara ürünün hücre proteinine bağlanarak hücre ölümüne neden olduğu görülmüştür. Perfüzyon deneylerinden elde edilen sonuçlar, parasetamolün düşük dozlarda alımında, oksidatif olarak N-hidroksi parasetamole metabolize olan parasetamolün büyük bir çoğunluğunun glutatyon ile reaksiyona girdiğini ve daha sonra merkapturik asit oluşturduğunu göstermiştir. Daha yüksek dozda parasetamol alımı,

muhtemelen glutasyon düzeylerinde bir düşüşe bağlı olarak, parasetamolün böbrek proteinlerine daha fazla bağlanmasına neden olur. İzole perfüze edilen rat böbreği, ilaç etkisi ve ilaç metabolizmasının birçok yönünü incelemek için kullanılabilir. İzole perfüze böbreklerin fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları, böbrek üzerine etkileri bulunan ilaçların doğası hakkında bilgi almak için kullanılmıştır [48].

### 2.2.3.Farmakolojik Etkileri



Şekil 2.2. Parasetamolün kimyasal formülü [51]

Parasetamol, açık formülü N-(4-hidroksifenil) etanamid veya asetaminofen, formülü ise C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> olan bir para-aminofenol türevidir. Parasetamol beyaz renkli, kokusuz ve hafif acı bir tadı olan kristalize bir tozdur [52]. Molar kütlesi 151, 163 g/mol olup erime noktası 169 °C'dir. Kaynama noktası 500 °C, yoğunluğu ise 1,263 cm<sup>3</sup>'tür [53]. Benzen, yağ, eter, kloroform ve petrol eterde çözünmez ancak metanol ve etanol gibi organik çözücülerde çözünür. pH aralığı 5.5 ile 6.5 arasındadır [54]. Parasetamol santral etkili bir ilaç olup, prostaglandin sentezini ve sinir sisteminde COX enzimini selektif inhibe eder [55]. COX-1 ve COX-2 dışında COX-3 olarak adlandırılan enzimi de bloke ettiği düşünülmektedir [56]. Bazı çalışmalarda da parasetamolün merkezi sinir sistemi üzerinden santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla etki ettiği düşünülmüştür. Baş ağrısı, dismenore, migren, soğuk algınlığı, gribal enfeksiyon ya da yaralanma kaynaklı ağrı, nefrit, diş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, sinüzit ve cerrahi operasyon kaynaklı ağrı parasetamolün bazı endikasyonlarıdır [57]. Enflamatuar hastalıklarda başka antienflamatuar ajanlarla birlikte ek tedavi olarak uygulanabilir [58].



#### **2.2.4. Yan etkileri**

Parasetamol seyrek olarak kızarıklık, döküntü gibi alerjik cilt reaksiyonları, alerjik ilaç ateşi, hipoglisemi, hematolojik bozukluklar ve böbrek yetmezliği gibi yan etkilere sebep olabilir [59].

Araştırmalarda kronik olarak yüksek doz parasetamole maruz kalan farelerde karaciğer tümörü ve mesane kanseri görüldüğü belirtilmiştir. Başka araştırmalarda ise parasetamole maruz kaldıktan sonra tümör insidansında artış görülmemiştir. Parasetamolün nekrojenik etkileri, farelerde bildirilen karaciğer tümörlerinin gelişiminde önemli olabilir. Bununla birlikte, parasetamolün genotoksik etkileri üzerine birkaç rapor bulunmaktadır. İn vivo olarak, parasetamole maruz kalmış farelerden alınan kemik iliği hücrelerinde kromozom anormallikleri gözlemlenmiştir. Çek ve Norveç nüfusu üzerinde yapılan araştırmalarda terapötik dozlarda parasetamol alımı sonrası, lenfositlerde kardeş kromatid değişiminin (SCE), kromatid kırılmalarının, bukkal mukoza hücrelerinde ise mikronükleus sıklığının artmış olduğu belirtilirken, İngiliz gönüllülerle yapılan bir çalışmada kromozom sapmalarında herhangi bir artış görülmediği belirtilmiştir. SCE ve kromozom sapmalarının artan frekansları, parasetamol metabolitleri ile DNA arasındaki doğrudan etkileşimlerden veya metabolize olmamış parasetamol ile hücredeki diğer bileşenler arasındaki dolaylı etkileşimden kaynaklı olabilir. Diğer çalışmalar, parasetamolün kendisinin DNA sentezini inhibe ederek genotoksik etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir. Farklı seviyelerdeki ribonükleotid redüktazı ile olan hücre çizgileri ile yapılan araştırmalar, parasetamol ile indüklenen SCE ve kromozom sapmalarının, ribonükleotid redüktazın inhibisyonu ile oluşabileceğini göstermektedir. Hem DNA replikasyonunun hem de DNA onarım sentezinin inhibisyonu parasetamolün genotoksik hareketlerine katkıda bulunabilir [60].

#### **2.2.5. Parasetamolün Toksik Etkileri**

Parasetamol Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ilaç zehirlenmesi vakalarının ilk nedenlerindedir. 10-15 mg/kg dozlarında ve günde 5 dozu aşmamak koşuluyla kullanıldığı sürece güvenilir bir ilaçtır [61].

Terapötik dozlarda parasetamol çoğunlukla karaciğerde glukuronidasyon ve sülfasyona uğrar. Diğer taraftan, aşırı doz alımında, parasetamol genellikle karaciğer endoplazmik retikulumde bulunan ve NAPQI üreten sitokrom P450 oksidatif sistemi tarafından metabolize olur. Bu metabolit hepatik glutasyonu tüketir ve daha sonra mitokondriyal proteinler de dahil olmak üzere hücre içi proteinlere kovalent bağlanır. Bu durum, reaktif oksijen ve azot türlerinin

oluşumuna yol açar ve nihayetinde karaciğer hücrelerinin yıkımı, nekrozu veya apoptozu ile sonuçlanan lipid peroksidasyonunu başlatır [62].

Bu ilaçla ilgili asıl sorun supratherapötik dozajların bilinçli veya bilinçsiz yoldan alınması ile oluşur. Parasetamol esas olarak sülfat ve glukuronit metabolitlerine metabolize olur. Normalde CYP450 yoluyla oldukça reaktif NAPQI metabolitine dönüşür. Bu metabolit genellikle glutatyon konjugasyonu ile stabilize edilir ve böbrek yoluyla elimine edilir. Ancak aşırı doz parasetamol alımında, bu mekanizma doymuş hale gelir ve NAPQI üretimi onu detoksifiye etme kapasitesini aşar. Fazlalık NAPQI oksidatif stres ile ilişkili karaciğer hasarına neden olur. Bu nedenle, vitaminler ve şifalı bitkiler gibi antioksidan özelliklere sahip birçok bileşik parasetamol toksisitesine karşı koruma yetenekleri açısından test edilmiştir [3].

Bessem ve Vermeulen'in hem insanlarda hem de laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalara göre aşırı doz parasetamol alımı hem karaciğer hem de böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olabilir [2]. Terapötik dozlarda, uygulanan parasetamolün küçük bir oranı, mikrozomal sitokrom P450 tarafından toksik elektrophil NAPQI oksitlenir. NAPQI, asetaminofen-glutatyon konjugatının (APAP-SG) oluşturulması için indirgenmiş glutatyon ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilir [63]. Gelişmiş APAP-SG oluşumu, glutatyon tükenmesiyle birlikte ortaya çıkar, bu da hücre hasar ve ölümüne neden olur [64]. APAP nefrotoksitesine odaklanan çalışmaların çoğu in vivo koşullarda gerçekleştirilmiştir [65,72]. Bu deneylerde, ratlar, fareler, tavşanlar ve hamsterler de dahil olmak üzere çeşitli hayvanlar test edilmiştir. Bazı farklılıklar ortaya çıkmasına rağmen, APAP nefrotoksitesinin, yoğun metabolik aktiviteye ve proksimal tübüler hücrelerin zarında bir takım taşıma mekanizmalarının meydana gelmesine bağlı olarak proksimal tübüler nekroz olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir [73,76].

Parasetamol ile zehirlenme sırasında karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Başta GSH sentezinin öncülleri olan metiyonin veya NAC olmak üzere ağır parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde birçok antidot mevcuttur. Hayvan deneylerinde dietilditiyokarbamat mikrozomal monooksijenazlar üzerindeki güçlü inhibisyon etkisinden ötürü parasetamole bağlı hepatotoksiteye karşı etkili bir antidot olarak gösterilmiştir. Ancak bu antidotun parasetamol indüklü böbrek hasarına etkinliğini kanıtlamak için deneysel veya klinik veriler mevcut değildir. Prostaglandin sentetazların parasetamol kaynaklı böbrek biyoaktifleşmesi ve nefrotoksitesinde rol oynadığı düşünülmüş ve araştırılmıştır [77].

Klinik olarak parasetamol zehirlenmesi 4 evreye ayrılır. Evre 1, ilk 30 dakika ile 24 saat arasında kapsar. Bu aralıkta bulantı, kusma, terleme, yorgunluk, solukluk ve letarji görülebilir. Evre 2, ilk 24 saat ile 72 saat arasında kapsar. Bu evrede hastanın evre 1'de gördüğü semptomlar

kaybolmuştur ve hasta klinik olarak iyileşmiş gözükür ancak karaciğer aminotransferaz enzimlerinde artış başlamıştır. Bu artış vakaların %50'sinde ilk 24 saatte görülürken %100'ünde ilk 36 saatte görülür. Ayrıca sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali, Protrombin zamanı (PT) ve total bilirubinde yükselme, oliguria ve renal fonksiyonda bozulma gözlemlenebilir. Evre 3, parasetamol alımından sonraki 72 ile 96 saat arasını kapsar. Evre 1'deki semptomlar geri döner ve ayrıca sarılık, konfüzyon, hepatik ensefalopati bulguları, amonyak artışı, karaciğer aminotransferazlarında belirgin yükselme ve kanama diyatezi görülebilir. Akut böbrek yetmezliği de bu aşamada başlar. Evre 4, parasetamol alımından sonraki 4 gün ile 2 hafta arasını kapsar. Hasta evre 3'ü atlatabildiyse tamamen iyileşir.

Akut böbrek yetmezliği tüm parasetamol zehirlenmelerinde %2 oranında, ağır zehirlenmelerde %10 oranında ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise %50 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde kan üre azotu ve kreatininde yükselme, proteinüri, hematüri ve idrar analizinde granüler ve epitelyal hücre kümelerinin görülmesi gözlemlenir [45].

Parasetamol dünyada sık kullanılan, terapötik dozlarda (10-15 mg/kg) güvenli bir analjezik ve antipiretik ilaçtır. Parasetamol güvenli bir ilaç olarak sayılmasına rağmen, aşırı doz alımında insanlarda ve deney hayvanlarında hepatik nekroza ve böbrek yetmezliğine yol açar. Bessems ve Vermuelen'in parasetamol indüklü toksisitenin moleküler özelliklerini araştıran çalışmasında, yüksek doz parasetamol tarafından üretilen ana klinik bulgunun P-450 sitokroma bağlı hepatotoksosite olduğu belirtilmiştir [78]. Karaciğer hasarı olmasa bile, renal tübül hasarı ve akut böbrek yetmezliği de görülebilir. Bu durum, hepatik ve böbrek metabolizmalarının ikisinin de NADPH, oksijen ve P-450 sitokromuna ihtiyaç duymasına rağmen birbirinden bağımsız olduğunu gösterir. Parasetamol indüklü böbrek hasarının başlıca karakteristik özellikleri akut tübül nekroz, plazma kreatinin düzeylerindeki artış ve glomerül filtrasyon hızındaki azalmadır. Parasetamol kaynaklı böbrek yetmezliğinde gözlenen en önemli özellik, borusal hücre hasarıdır ve proksimal tübül hasarının temel fonksiyonel kanıtı fosfatüri ve düşük molekül ağırlıklı proteinüri'dir. Salgılanan üriner enzimlerin başlıca kaynağı böbrek dokusudur. Bu enzim düzeylerinin değerlendirilmesi, tübül hücrelerin bütünlüğünü ölçmek için iyi, hassas ve invazif olmayan bir yöntemdir. Bu böbrek enzimleri karakteristiktir ve farklı belirli bölgelerdedir. Gama Glutamil Transferaz (GGT) proksimal tübülde ve Henle döngüsünde bulunur. Alkalen Fosfataz (ALP) proksimal tübülün epitel hücrelerinde ve laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi genel olarak distal tübül hücrelerinde bulunur. Parasetamolun neden olduğu böbrek hasarı, parasetamolün, reaktif metabolit NAPQI metabolik aktivasyonuna bağlı olabilir. Bu metabolit glutatyon ile doğrudan reaksiyona girebilir. Aşırı doz parasetamol

alımı, hücresel glutatyonun tükenmesine neden olabilir. Glutatyonun tükenmesi, reaktif metabolitin inaktivasyonunun azalmasına neden olur ve makromoleküllerle kovalent bağını arttırma eğilimi gösterir. Ayrıca hücre homeostazı üzerinde bazı zararlı etkilere sahip olabilir ve bu nedenle reaktif metabolitin toksik etkilerini arttırabilir [79]. Tange ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, parasetamolün 10 mmol/l'ye kadar konsantrasyonlarda alımının renal kortikal tübüllerdeki glikoneojenezi baskılamadığı gözlemlenmiştir [80]. Diğer taraftan, parasetamol doz aşımından sonra böbrek hastalığının insidansında artış olduğuna dair çalışmalar vardır [81, 82]. N-hidroksi parasetamol kan dolaşımında karaciğerden böbreğe taşınacak kadar stabil değildir [83]. Böylece nefrotoksisite meydana gelmesi için, N-hidroksi-parasetamolün doğrudan böbrekte oluşması muhtemeldir. Bu yüzden ilaçları reaktif ara maddelere dönüştürme kapasitesine sahip bir metabolik organ olarak böbrek üzerinde çalışmalar yapılmıştır [84, 85]. Trumper ve arkadaşları parasetamol nefrotoksisitesini araştırdıkları çalışmada, Wistar ratlarında parasetamolün nefrotoksik etkisini incelemişlerdir. En erken saptanabilir özelliğin doza bağlı bir şekilde ortaya çıkan glomerüler filtrasyon hızında azalma ve daha sonra da renal konsantrasyon yeteneğinde değişiklikler olarak ortaya çıkan distal tübüler kusurlar olduğunu belirtmişlerdir. Glutatyonun karaciğer içeriğinin parasetamol dozu ile orantılı olarak düştüğünü ancak renal glutatyon seviyelerinin, en yüksek dozda parasetamol ile düştüğünü gözlemlemişlerdir [86]. Fowler ve arkadaşları, Fischer ratlarıyla yaptığı deneylerde parasetamolün kendisinde nefrotoksisite olmadığını, ancak 4-aminofenol metabolitinin (PAP) proksimal tübüler toksisiteye neden olduğunu ve bunun, 4-aminofenolden kinomin oluşumuna bağlı olduğunu belirtmiş. Buna ek olarak, kinomin'in glutatyon ile konjugasyonu çok daha güçlü bir nefrotoksin üretimine neden olduğunu gözlemlemiştir [87]. Eyanagi ve arkadaşları ise p-aminofenol'ün kimyasal reaktivitesini incelemiş ve kinominin oksidasyon ürününün, glutatyon ve dolayısıyla muhtemelen sülfidril içeren makromoleküller ile katma bileşikleri oluşturduğunu göstermiştir [88].

Parasetamolün hepatotoksisitesi, parasetamolün N-hidroksilasyonu ile oluşan N-hidroksiparasetamole bağlıdır. N-hidroksiparasetamolün ayrışması, NAPQI oluşumuna yol açar. Terapötik dozlarda, NAPQI glutatyon ile reaksiyona girer ve konjugat olarak merkaptürik asit olarak atılır. Ancak glutatyon tükendiği zaman, kinonimin hücre makromolekülleri ile reaksiyona girerek hücre ölümüne yol açar [85]. Yüksek doz parasetamol alımı sonrası, parasetamol glukuronid ve sülfat ile konjuge edilerek aktif olmayan bileşiklere metabolize olmasını sağlayan enzim sistemi doygunlaşır ve NAPQI toksik ara metaboliti üretimi artar. NAPQI karaciğerdeki glutatyon depolarını boşaltır ve hepatositlere kalıcı olarak bağlanır. Bu durum da karaciğer nekrozuna neden olur [61].

### 2.2.6. Parasetamol Zehirlenmesinde Tedavi

Parasetamol toksisitesi için tedavi 3 aşamadan oluşabilir; destekleyici bakım, parasetamol absorpsiyonundan korunma, antidot verme ve ilaç eliminasyonunu artırma. Parasetamol zehirlenmesi nedeniyle ilk 2 saat içinde başvurulara mide yıkaması yapılabilir [45]. Parasetamol zehirlenmesinde tedavi parasetamolün vücuttan atılımını ve glutatyon depolarının doldurulmasını amaçlar. Aktif kömür parasetamolün vücut tarafından emilimini azaltma amacıyla, NAC ise glutatyon sentezi artması için prekürsör molekül olarak parasetamol zehirlenmesi tedavisinde kullanılabilir [61].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, midede parasetamol absorbe etmek ve ilacın sistemik emilimini önlemek için 1 saatlik parasetamol aşırı doz alımında aktif kömür (AC) uygulamasını desteklemektedir. Parasetamol zehirlenmesi olan 981 hastanın klinik çalışmasında, AC alan hastaların, AC almayan hastalara göre zehirli plazma konsantrasyonuna sahip olma olasılığının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Glutatyon verici olarak işlev gören NAC, erken parasetamol zehirlenmesi için etkili bir antidot olmasına rağmen uygulanmasının en uygun yolu ve süresi tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 72 saatlik oral rejim kullanılırken, İngiltere, Kanada ve Avustralya'da 20-25 saatlik intravenöz infüzyon rejimi kullanılmıştır. Bu rejimleri doğrudan karşılaştıran bir çalışma olmamakla beraber, meta-analizler iki rejim arasında bir fark göstermemiştir. Ancak kısa hastanede kalış süresi ve kusma yoluyla oral NAC'ın biyoyararlanımında potansiyel azalma, intravenöz NAC'ı tercih edilir hale getirir [47]. Metiyonin ve NAC gibi sülfidril içeren ajanların, karaciğer toksisitesi riski taşıyan hastalara doz aşımından sonra 8-10 saat içinde uygulandığında koruyucu olduğu düşünülmektedir. 20 saattense özellikle 48 saatlik bir intravenöz NAC tedavisi kullanımı, oluşan karaciğer hasarının ciddiyetini azaltabilir. Parasetamol alımından sonra fulminan hepatik yetmezlik ile başvuran hastalara intravenöz NAC'nin uzun süreli uygulanmasının hastalık oranını ve mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir. Bu etki, NAPQI'den türetilen toksik olmayan radikal ara ürünlerin atılmasına olanak sağlayan geliştirilmiş antioksidan aktiviteye bağlı olabilir [50].

NAC, NAPQI konjugasyonu için mevcut glutatyonu artırma kabiliyeti nedeniyle asetaminofen zehirlenmesinin antidotudur [62]. Parasetamol toksisitesi tedavisinde hastalara parasetamolün spesifik antidotu olan NAC verilir. NAC deney hayvanlarında da benzer etki gösterdiği bildirilmiştir [89]. NAC ilk kez 1970'lerde İngiltere'de karaciğerdeki glutatyon depolarını yenileyen bir antidot olarak kullanılmaya başlanmıştır. Akut aşırı doz parasetamol alımından sonra alınan NAC, hemodinamik instabiliteyi, hepatik klirensi ve serebral ödemi düzelterek akut karaciğer yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatmada etkilidir. Hasta parasetamol alımından sonraki ilk 12 saat içerisinde başvurduysa; 150 mg/kg NAC 200cc %5 dekstroz

içinde 15 dakikada, 50 mg/kg NAC 500cc %5 dekstroz içinde 4 saatte ve 100 mg/kg NAC 1000cc %5dekstroz içinde 16 saatte olacak şekilde toplam 300 mg/kg NAC 20 saat içinde verilebilir. Hasta parasetamol alımından sonra 18 saatten fazla süre geçtikten sonra başvurduysa; 140 mg/kg NAC peroral veya nazogastrikten yükleme dozu sonrası, 70 mg/kg NAC peroral veya nazogastrikten 4 saatte bir 17 kez toplam 1330 mg/kg NAC 72 saat içinde verilir. NAC tedavisinin anafilaktoid reaksiyonları ve kusmayı da azalttığı görülmüştür. NAC tedavisi oral veya intravenöz olarak uygulanabilir. İntravenöz tedavi özellikle kusma semptomu görülen hastalarda, pankreatit, barsak tıkanıklığı gibi oral alımın sakıncalı olacağı durumlarda, karaciğer yetmezliğinde veya hasta oral alımı tercih etmediği durumlarda önerilmektedir. Gebelerde NAC tedavisi güvenlidir. NAC tedavisinin yan etkileri anafilaktoid reaksiyonlar, bulantı veya kusma olabilir [45].



### 3. MATERYAL ve METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. DeneY Hayvanları

Çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi DeneY Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde yetiştirilen, ağırlığı 180 gram ile 200 gram arasında değişen 56 erkek, albino, Wistar rat kullanıldı. DeneYe başlamadan 1 hafta önce hayvanların stres dolayısıyla olumsuz etkilenmemeleri için laboratuvar ortamına adapte olmaları sağlandı. Hayvanlara deneY süresince doYana kadar (ad libitum) su ve yem (Yem Kurumu, Standart rat yemi) verildi ve 12 saat aydınlık/karanlık ışıklandırması olan laboratuvarda normal oda sıcaklığında (22-24 °C) barındırıldı.

Çalışma boyunca hayvanlara yapılan tüm müdahaleler Uşak Üniversitesi DeneY Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından bildirilen kurallar doğrultusunda ve 2017/02-01 kurul onayı ile yapılmıştır. Hayvanların bakımı Afyon Kocatepe Üniversitesi DeneY Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekteşmiştir.



Şekil 3.1. DeneYe kullanılan Wistar albino ratlar

### 3.1.2. Deneyde Kullanılan İlaçlar

Parasetamol: Çalışmada parasetamol rat başına 2 g/kg dozu 2 ml'ye tekabül edecek şekilde Phosphate buffer saline'nin (PBS) %1'lik Karboksi Metil Selüloz (CMC) çözeltisinde süspanse edilerek hazırlandı. Hazırlanan süspanسیون gastrik sonda yardımıyla oral yoldan uygulandı. Çalışmada uygulanan parasetamol dozları, ilgili literatüre göre belirlenmiştir [62, 90].

NAC: Çalışmada, % 0.9'luk NaCl çözeltisinde hazırlanan, 600 mg tek tablet NAC (Mentopin, Hermesarzneimittel GmbH, Münih-Almanya) gavaj yardımıyla oral yoldan verildi.

Bor uygulaması: Bor kaynağı olarak borik asit ( $H_3BO_3$ ), Tocris firmasından (cat no: 3177) temin edildi. Serum fizyolojik içinde çözülen borik asit 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında gavaj yoluyla deney hayvanlarına uygulandı. Çalışmada uygulanan bor dozları, ilgili literatüre göre belirlenmiştir [91].

Ketamin ve Ksilazin: Çalışmada hayvanlara ötenazi için 65 mg/kg ketamin ve 7mg/kg Ksilazin intraperitoneal olarak verildi.

### 3.1.3. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Deneyde kullanılan tüm cihaz ve malzemeler Çizelge 3.1'de yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Cihazlar ve Malzemeler	Model ve Firma
Elisa Okuyucu	Multiskan FC 357, Thermoscientific
Mikroplate Yıkayıcı	DAW50, Diagnostic Automation Inc.
Santrifüj	NF800R, Nüve
PHmetre	Starter3000, Ohaus
Manyetik Karıştırıcı	WiseStir MSH-20D, Wisd Laboratory Instruments
Hassas Terazı	Pioneer, Ohaus
Etüv	ES120, Nüve
Doku Homojenizatörü	T18 Basis, Ultra Rurrax, IKA, Germany
Buzdolabı	Vestel
Oto Analizatör	ci4100, ABBOTT
İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma - Kütle Spektrometresi (ICP-MS)	Neslab Thermoflex 2500, Thermoscientific Software: Qtegra Autosampler ASX-520, Cetac



Derin Dondurucu	Vestel
UV-visible Spektrometre	UVmini-1240, Shimadzu, Japan
Vorteks	VM-10 WiseMix, Wisd Laboratory Instruments, Korea
Su Banyosu	Nb20 nüvebath, Nüve
Saf su cihazı	Direct-Q® 3UV Ultrapure (Type 1) Water

### 3.2. Metot

#### 3.2.1. Deney Planı

Ratlar her bir grupta 8 adet bulunmak üzere 7 gruba ayrıldı. Deney planı Çizelge 3.2’te verilmiştir. Ratlara aşağıda belirtilen deney protokolleri uygulandı.

**Grup 1 (Kontrol):** Kontrol grubu (n=8).

**Grup 2 (Parasetamol grubu):** 2 g/kg parasetamol gavaj yoluyla oral olarak verildi (n=8).

**Grup 3 (Parasetamol + 50 bor grubu):** 2 g/kg parasetamol ve ardından 50 mg/kg borik asit gavaj yoluyla oral olarak verildi (n=8).

**Grup 4 (Parasetamol + 100 bor grubu):** 2 g/kg oral parasetamol uygulaması sonrasında, 100 mg/kg borik asit gavaj yoluyla oral olarak verildi (n=8).

**Grup 5 (Parasetamol + 200 bor grubu):** 2 g/kg oral parasetamol uygulaması sonrasında, 200 mg/kg borik asit gavaj yoluyla oral olarak verildi (n=8).

**Grup 6 (Parasetamol + NAC grubu):** 140 mg/kg NAC oral yoldan verildikten 1 saat sonrası 2 g/kg dozunda, 2 ml parasetamol uygulaması yapıldı. NAC parasetamol verildikten bir saat ve 12 saat sonra tekrarlandı (2 g/kg parasetamol + 140 mg/kg NAC + 2 g/kg parasetamol) (n=8).

**Grup 7 (200 bor grubu):** Tek başına 200 mg/kg borik asit gavaj yoluyla oral olarak verildi (n=8).

Çizelge 3.2. Deney grupları ve yapılan uygulamalar

Deney Grupları	Hayvan Sayısı	Yapılan Uygulamalar
<b>Grup 1</b> (Kontrol grubu)	8	Çalışma süresince standart yemle beslenen ratlardan oluşmuştur.
<b>Grup 2</b> (Parasetamol uygulanacak grup)	8	2 g/kg dozunda, 2 ml gavaj ile parasetamol uygulaması yapıldı.
<b>Grup 3</b> (50 mg/kg bor uygulanacak grup)	8	2g/kg oral parasetemol uygulaması sonrasında, 50 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.
<b>Grup 4</b> (100 mg/kg bor dozu uygulanan grup)	8	2 g/kg oral parasetemol uygulaması sonrasında, 100 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.
<b>Grup 5</b> (200 mg/kg bor uygulanan grup)	8	2 g/kg oral parasetemol uygulaması sonrasında 200 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.
<b>Grup 6</b> (140 mg/kg NAC uygulanan grup).	8	Parasetamol 2 g/kg + NAC (140 mg/kg) grubu. 140 mg/kg NAC oral yoldan verildikten 1 saat sonrası 2 g/kg dozunda, 2 ml parasetamol uygulaması yapıldı.
<b>Grup 7</b> (200 mg/kg bor uygulanan grup).	8	Tek başına 200 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.

### 3.2.2. Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Hayvanların parasetamol uygulamasını takiben 1 saat sonra yeme içmesine izin verildi ve 24 saat beklemeden sonra hayvanlardan ketamin (65 mg/kg, i.p) ve ksilazin (7 mg/kg, i.p) anestezisi altında sakrifiye edildi ve kalplerinden kan örnekleri alındı. Aynı zamanda tüm gruptaki hayvanların böbreklerinden biri alınarak analiz süresine kadar -80°C’de saklandı. Hayvanlardan alınan doku örnekleri ile eser element analizi, TAS, TOS, MDA, SOD, CAT, GPx analizleri yapıldı. Kan örnekleri ise, kreatinin ve BUN analizleri için kullanıldı.

### 3.2.3. Biyokimyasal Analizler

Hayvanların kalplerinden alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, analizlerde kullanılacak serumlar elde edildi. Alınan doku örnekleri ve elde edilen serumlar biyokimyasal analizler için -80 °C’de dondurucuda saklandı.

### 3.2.3.1. Böbrek Dokusunda Yapılan Analizler

Böbrek dokusu numuneleri hassas tartı kullanılarak tartıldı. Biyokimyasal analizlerde böbrek dokusunun konsantrasyonlarının optimum olması için her bir böbrek örneği 0,4 gram ile 0,5 gram arasında olacak şekilde ayarlandı. Ayarlanan miktarlardaki numuneler tüplere konuldu ve üzerine fosfat tampon çözeltisi (7,4 pH) eklendikten sonra homojenizatör kullanılarak buz üzerinde homojenize edildi. Numuneler deney tüplerinde 4000 rpm devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi ve süpernatantları toplandı. Biyokimyasal analizler için elde edilen süpernatantlar kullanıldı.

#### 3.2.3.1.1. Eser Element Analizi

Eser element analizi için İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma-Kütle Spektrometresi (ICP-MS) (Neslab Thermoflex 2500, Thermoscientific) kullanıldı. Bu analiz Uşak Üniversitesi Bilimsel Analiz ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ppm biriminde ifade edilmiştir.

**Deney prensibi:** İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma-Kütle Spektrometresi (ICP-MS), ilk önce yüksek sıcaklıktaki bir plazma yardımıyla numunelerin moleküler bağların kırıldığı ve atomların iyonlaştırıldığı, daha sonra ise iyonların kütlelerine ayrılıp taramalı elektron çoğaltıcısı ile analizlendiği bir analitik tekniktir.

**Deney prosedürü:** Her bir numuneden, 1 ml süpernatant ve 9 ml %3'lük nitrik asit olacak şekilde tüpler hazırlandı. İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma-Kütle Spektrometresinde Magnezyum (Mg), Mangan (Mn), Kobalt (Co), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Selenyum (Se) analizleri yapıldı. ICP-MS'in software programı Qtegra kullanılarak analizi yapılacak olan 7 element periyodik tablodan seçildi. Daha sonra cihaza standartlar (0,01 ppm, 0,05 ppm, 0,1 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm ve 5 ppm) ve her bir element için tüm standart değerlerinin girişi yapıldı. Blank ve standart çözeltiler yardımıyla ICP-MS kalibre edildi. Kalibrasyondan sonra numuneler cihaza verildi. Her bir numune cihaz tarafından 3 defa okundu ve sonuçlar cihaz tarafından otomatik olarak verildi.

#### 3.2.3.1.2. Total Antioksidan Durum (TAS) Analizi

TAS analizi için Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status Assay Kit'i (Lot #: DR16069A) kullanıldı.

**Deney prensibi:** Reaktif oksijen radikalleri (ROS), metabolik ve fizyolojik işlemlerde üretilir ve organizmalarda zararlı oksidatif reaksiyonlar oluşabilir. Bazı koşullarda, oksidanlardaki artış

ile antioksidanlardaki azalma önlenemez ve oksidan/antioksidan dengesi oksidatif duruma doğru kayar. Dolayısı ile, oksidatif stres gelişir. Antioksidan molekülleri, bu zararlı reaksiyonları önler veya inhibe eder. Testte numunedeki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbands değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile bağlantılıdır. Test, bir E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edildi. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi.

**Kullanılan reaktifler:** Reaktif 1 (Buffer solüsyonu, 0.4 mol/L pH5.8 Asetat tamponu), Reaktif 2 (Prokromojen solüsyonu, 30 mmol/L ABTS), Standart (1 mmol/L Trolox), Kontrol 1 (0,5 mmol/L Trolox), Kontrol 2 (2 mmol/L Trolox)

**Deney prosedürü:** Çalışma 96 kuyucuklu plate'lerde çalışıldı. Analiz kit prosedürüne göre yapıldı. Plate'e sırasıyla standart, kontrol 1, kontrol 2 ve 30 µl her bir numune eklendi. 500 µl Reaktif 1 tüm kuyucuklara eklendikten hemen sonra, kolorometrik yöntemle ölçüldü ve 660 nm'de ilk okuma (A1) yapıldı. Okumadan sonra, plate'teki tüm kuyucuklara 75 µl Reaktif 2 eklendi ve 5 dakika boyunca 37°C'de etüvde bekletildi. İkinci okuma (A2) kolorometrik yöntem kullanılarak 660 nm'de yapıldı.

**Hesaplama:**  $A2 - A1 = \Delta\text{absorbans (standart veya numune)}$

$$\text{Sonuç} = \frac{[(\Delta\text{absorbans H2O}) - (\Delta\text{absorbans numune})]}{[(\Delta\text{absorbans H2O}) - (\Delta\text{absorbans standart})]}$$

Birimler = mmol/L

### 3.2.3.1.3. Total Oksidan Durum (TOS) Analizi

TOS analizi için Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status Assay Kit'i (Lot #: DR160800) kullanıldı.

**Deney prensibi:** ROS, metabolik ve fizyolojik işlemlerde üretilir ve organizmalarda zararlı oksidatif reaksiyonlar oluşabilir. Bazı koşullarda, oksidanlardaki artış ile antioksidanlardaki azalma önlenemez ve oksidan/antioksidan dengesi oksidatif duruma doğru kayar. Dolayısı ile, oksidatif stres gelişir.

Testte, numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon ( $\text{Fe}^{+2}$ ) - şelatör kompleksini ferrik iyonuna ( $\text{Fe}^{+3}$ ) okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan hızlandırıcı moleküller ile uzar. Ferrik iyon, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam

oksidan molekül miktarı ile bağlantılıdır. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edildi. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edildi ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ ).

**Kullanılan reaktifler:** Reaktif 1 (Buffer solüsyonu, 25 mM  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), Reaktif 2 (Substrat çözeltisi: 25 mM  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 5 mM Ferröz iyonu, 10 mM odianisidin), Standart (stabilize standart çözelti, 10  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ ), Kontrol 1 (5  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ ), Kontrol 2 (20  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ )

**Deney prosedürü:** Çalışma 96 kuyucuklu plate'lerde çalışıldı. Analiz kit prosedürüne göre yapıldı. Plate'e sırasıyla standart, kontrol 1, kontrol 2 ve 75  $\mu\text{l}$  her bir numune eklendi. 500  $\mu\text{l}$  Reaktif 1 tüm kuyucuklara eklendikten hemen sonra, kolorometrik yöntem kullanılarak 530 nm'de ilk okuma (A1) yapıldı. Okumadan sonra, plate'teki tüm kuyucuklara 25  $\mu\text{l}$  Reaktif 2 eklendi ve 5 dakika boyunca 37°C'de etüvde bekletildi. İkinci okuma (A2) kolorometrik yöntem kullanılarak 530 nm'de yapıldı.

**Hesaplama:**  $A2 - A1 = \Delta\text{absorbans (standart veya numune)}$

$$\text{Sonuç} = \frac{\Delta\text{absorbans (numune)}}{\Delta\text{absorbans (standart)}} \times 10^*$$

\*Standart konsantrasyonu

#### 3.2.3.1.4. Malondialdehit (MDA) Analizi

**Deney prensibi:** Asidik ortamdaki tiyobarbitürik asit (TBA) yüksek sıcaklıkta MDA ile reaksiyona girer ve pembe renkli kromojen oluşur. Oluşan pembe renk miktarları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunur. Sonuçlar nmol/mg protein biriminde verildi.

**Kullanılan reaktifler:** Sodyum dodesil sülfat (%8,1), Asetik asit (%20, pH 3,5), Tiyobarbitürik asit (TBA, %0,8), Distile su, 1,1,3,3-tetraetoksipropan

**Deney prosedürü:** Santrifüj sonrasında elde edilen süpernatantlar, her biri 200  $\mu\text{l}$  hacminde olacak şekilde numaralı tüplere eklendi. Sırasıyla 100  $\mu\text{l}$  sodyum dedosil sülfat, 750  $\mu\text{l}$  asetik asit, 300  $\mu\text{l}$  Tiyobarbitürik asit (TBA) ve 300  $\mu\text{l}$  distile su her bir tüpün üzerine eklendi. Tüpler 95 °C'de su banyosunda 90 dakika boyunca bekletildi ve daha sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan tüplere 500  $\mu\text{l}$  distile su ile 1500  $\mu\text{l}$  n-bütanol eklendi ve 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerden alınan 1 ml süpernatantların absorbansları, spektrofotometre kullanılarak 523 nm'de okundu.

#### 3.2.3.1.5. Protein Tayini

Doku örneklerinde protein tayini protein quantification kit kullanılarak tespit edildi (Sigma Aldrich, Fluka Analytical, Protein Quantification Kit-Rapid, 51254).

**Deney Prensipleri:** Protein –SH grupları, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) tarafından indirgenerek disülfid bağı oluşturulur ve bir kromofor (5-merkapto-2-nitrobenzoik asit) ortaya çıkarılır. Oluşan kromoforun absorbanası 412 nm'de okutuldu.

**Kullanılan reaktifler:** 2 Mm DTNB ( 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit), 0,1 M Potasyum fosfat tamponu, %1 Sodyum sitrat

**Deney Prosedürü:** 10 µl numune üzerine 150 µl fosfat tamponu eklendi ve 40 µl DTNP (%1 sodyum sitrat içinde) ilave edildi. Numuneler 5 dk 370 C'de bekletildikten sonra absorbanası 412 nm'de kolorometrik yöntemle okutuldu. Sonuçlar  $\epsilon_{\max} = 13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  kullanılarak µmol/mg protein olarak verildi.

### 3.2.3.1.6. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi

SOD analizi için rat spesifik çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ELISA kiti kullanıldı (SunRed Biotechnology Company, Rat (SOD) ELISA Kit, Lot #: 201802). Sonuçlar ng/ml biriminde verildi.

**Deney prensibi:** Bu test, Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plate, SOD antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunedeki SOD eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biotin-SOD Antikoru eklenir ve örnekte SOD'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biotin-SOD antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında yıkanır. Kromojen solüsyonu A ve B ilave edilir ve renk, SOD miktarına orantılı olarak gelişir. Reaksiyon, stop solüsyonu ile sona erdirilir ve absorbanas okuması gerçekleştirilir.

**Kullanılan reaktifler:** SunRed Biotechnology Company, Rat (SOD) ELISA Kiti

**Deney prosedürü:** Çalışma 96 kuyucuklu plate'lerde çalışıldı. Analiz için öncelikle 5 standart, kit prosedüründe belirtildiği seyreltme katsayılarına göre hazırlandı (64 ng/ml, 32 ng/ml, 16 ng/ml, 8 ng/ml, 4 ng/ml). Plate'e sırasıyla blank, standartlar ve 40 µl numune eklendi. Daha sonra üzerine 10 µl Biotin-SOD antibody eklendi. Blank dahil tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Plate üzeri kapatılarak 60 dakika boyunca etüvde 37°C'de bekletildi. Bekleme sonunda plate, mikroplate yıkayıcı ile 5 defa yıkandı. Her kuyucuğa 50 µl kromojen A ve 50 µl kromojen B eklendi. Plate 37°C'de etüvde 10 dakika daha bekletildikten sonra her kuyucuğa 50 µl stop solution eklendi. Stop solution eklendikten 10 dakika içerisinde 450 nm'de kolorometrik yöntem kullanılarak okuma yapıldı. Oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler hesaplandı ve sonuçlar ng/ml biriminde verildi.

### 3.2.3.1.7. Katalaz (CAT) Analizi

CAT analizi için rat spesifik çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ELISA kiti kullanıldı (SunRed Biotechnology Company, Rat (CAT) ELISA Kit, Lot #:201802). Sonuçlar ng/ml biriminde verildi.

**Deney prensibi:** Bu test, Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plate, CAT antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunedeki CAT eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biotin-CAT Antikoru eklenir ve örnekte CAT'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biotin-CAT antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında yıkanır. Kromojen solüsyonu A ve B ilave edilir ve renk, CAT miktarına orantılı olarak gelişir. Reaksiyon, stop solüsyonu ile sona erdirilir ve absorbans okuması gerçekleştirilir.

**Kullanılan reaktifler:** SunRed Biotechnology Company, Rat (CAT) ELISA Kiti

**Deney prosedürü:** Çalışma 96 kuyucuklu plate'lerde çalışıldı. Analiz için öncelikle 5 standart, kit prosedüründe belirtildiği seyreltme katsayılarına göre seyreltildi (160 ng/ml, 80 ng/ml, 40 ng/ml, 20 ng/ml, 10 ng/ml). Plate'e sırasıyla blank, standartlar ve 40 µl numune eklendi. Daha sonra üzerine 10 µl Biotin-CAT antibody eklendi. Blank dahil tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Plate üzeri kapatılarak 60 dakika boyunca etüvde 37°C'de bekletildi. Bekleme sonunda plate, mikroplate yıkayıcı ile 5 defa yıkandı. Her kuyucuğa 50 µl kromojen A ve 50 µl kromojen B eklendi. Plate 37°C'de etüvde 10 dakika daha bekletildikten sonra her kuyucuğa 50 µl stop solution eklendi ve hafifçe sallandı. Stop solution eklendikten 10 dakika içerisinde 450 nm'de kolorometrik yöntem kullanılarak okuma yapıldı. Oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler hesaplandı ve sonuçlar ng/ml biriminde verildi.

### 3.2.3.1.8. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Analizi

GPx analizi için rat spesifik çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ELISA kiti kullanıldı (SunRed Biotechnology Company, Rat (GPx) ELISA Kit, Lot #:201802). Sonuçlar ng/ml biriminde verildi.

**Deney prensibi:** Bu test, Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plate, GPx antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunedeki GPx eklenir ve kuyucuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biotin-GPx Antikoru eklenir ve örnekte GPx'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biotin-GPx antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı sırasında yıkanır. Kromojen solüsyonu A ve B ilave edilir ve renk, GPx miktarına orantılı olarak gelişir. Reaksiyon, stop solüsyonu ile sona erdirilir ve absorbans okuması gerçekleştirilir.

**Kullanılan reaktifler:** SunRed Biotechnology Company, Rat (GPx) ELISA Kiti

**Deney prosedürü:** Çalışma 96 kuyucuklu plate'lerde çalışıldı. Analiz için öncelikle 5 standart, kit prosedüründe belirtildiği seyreltme katsayılarına göre seyreltildi (120 ng/ml, 60 ng/ml, 30 ng/ml, 15 ng/ml, 7,5 ng/ml). Plate'e sırasıyla blank, standartlar ve 40 µl numune eklendi. Daha sonra üzerine 10 µl Biotin-GPx antibody eklendi. Blank dahil tüm kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Plate üzeri kapatılarak 60 dakika boyunca etüvde 37°C'de bekletildi. Bekleme sonunda plate, mikroplate yıkayıcı ile 5 defa yıkandı. Her kuyucuğa 50 µl kromojen A ve 50 µl kromojen B eklendi. Plate 37°C'de etüvde 10 dakika daha bekletildikten sonra her kuyucuğa 50 µl stop solution eklendi ve hafifçe sallandı. Stop solution eklendikten 10 dakika içerisinde 450 nm'de kolorometrik yöntem kullanılarak okuma yapıldı. Oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler hesaplandı.

### **3.2.3.2. Kan Serumunda Yapılan Analizler**

#### **3.2.3.2.1. Üre Azotu (BUN) ve Kreatinin Analizi**

Antikoagülsüz tüpe alınan kanlar, 4000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Serum Fizyolojik (İzotonik Sodyum klorür solüsyonu, Mediflex, Eczacıbaşı, 1000 ml) ile yıkayıp santrifüj yapıldıktan sonra serumlar ayrıldı. Numuneler "Abbott Architect ci4100" oto analiz cihazına yerleştirilerek üre ve kreatinin analizi cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Bu analiz Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir.

### **3.2.4 İstatiksel Analizler**

Deneydeki biyokimyasal çalışmaların istatistiği, IBM SPSS Statistics 18.0 programı kullanılarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi One-Way ANOVA testinde Post Hoc Çoklu karşılaştırmalı testlerden Duncan tekniği kullanılarak yapıldı. 0,05'in altındaki P değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi ( $p < 0,05$ ).



## 4. BULGULAR

### 4.1. Böbrek Dokusunda Yapılan Analiz Sonuçları

#### 4.1.1. Malondialdehit (MDA) Analizi Bulguları

Çizelge 4.1. Deney gruplarının Malondialdehit (MDA) Analiz Sonuçları

Gruplar	MDA [nmol/mg protein]*
Kontrol	0,30 ± 0,06 <sup>a</sup>
Parasetamol	0,87 ± 0,10 <sup>c</sup>
Parasetamol + 50 bor	0,44 ± 0,12 <sup>a,b</sup>
Parasetamol + 100 bor	0,46 ± 0,24 <sup>a,b</sup>
Parasetamol + 200 bor	0,42 ± 0,26 <sup>a,b</sup>
Parasetamol + NAC	0,55 ± 0,38 <sup>b</sup>
Bor	0,28 ± 0,09 <sup>a</sup>

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki MDA seviyeleri sırası ile; 0,30 ± 0,06 nmol/mg protein, 0,87 ± 0,10 nmol/mg protein, 0,44 ± 0,12 nmol/mg protein, 0,46 ± 0,24 nmol/mg protein, 0,42 ± 0,26 nmol/mg protein, 0,55 ± 0,38 nmol/mg protein ve 0,28 ± 0,09 nmol/mg protein olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta MDA seviyesi önemli ölçüde yükseldiği gözlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzleme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

#### 4.1.2. Total Antioksidan Durum (TAS) Analizi Bulguları

Çizelge 4.2. Deney gruplarının TAS Analiz Sonuçları

Gruplar	TAS [mmol Trolox Equivalent/L]*
Kontrol	0,52 ± 0,11 <sup>a</sup>
Parasetamol	0,03 ± 0,01 <sup>b</sup>
Parasetamol + 50 bor	0,06 ± 0,02 <sup>b</sup>
Parasetamol + 100 bor	0,16 ± 0,08 <sup>b</sup>

Parasetamol + 200 bor	0,48 ± 0,05 <sup>a</sup>
Parasetamol + NAC	0,40 ± 0,02 <sup>a</sup>
Bor	0,50 ± 0,12 <sup>a</sup>

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.2’de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki TAS seviyeleri sırası ile; 0,52 ± 0,11 mmol Trolox Equivalent/L, 0,03 ± 0,01 mmol Trolox Equivalent/L, 0,06 ± 0,02 mmol Trolox Equivalent/L, 0,16 ± 0,08 mmol Trolox Equivalent/L, 0,48 ± 0,05 mmol Trolox Equivalent/L, 0,40 ± 0,02 mmol Trolox Equivalent/L ve 0,50 ± 0,12 mmol Trolox Equivalent/L olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta TAS seviyesi önemli ölçüde düştüğü gözlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelmeye Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

#### 4.1.3. Total Oksidan Durum (TOS) Analizi Bulguları

Çizelge 4.3. Deney gruplarının TOS Analiz Sonuçları

Gruplar	TOS [ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L]*
Kontrol	18,87 ± 4,32 <sup>a</sup>
Parasetamol	70,0 ± 4,95 <sup>d</sup>
Parasetamol + 50 bor	29,62 ± 6,47 <sup>c</sup>
Parasetamol + 100 bor	25,25 ± 6,40 <sup>b,c</sup>
Parasetamol + 200 bor	19,25 ± 4,52 <sup>a</sup>
Parasetamol + NAC	27,87 ± 6,08 <sup>c</sup>
Bor	22,75 ± 3,84 <sup>a,b</sup>

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki TOS seviyeleri sırası ile; 18,87 ± 4,32  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L, 70,0 ± 4,95  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L, 29,62 ± 6,47  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L, 25,25 ± 6,40  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L, 19,25 ± 4,52  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L, 27,87 ± 6,08  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L, ve 22,75 ± 3,84  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/L olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta TOS seviyesi önemli

ölçüde arttığı gözlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

#### 4.1.4. Katalaz (CAT) Analizi Bulguları

Çizelge 4.4. Deney gruplarının CAT Analiz Sonuçları

Gruplar	CAT [ng/ml]*
Kontrol	1,67 ± 0,17 <sup>a</sup>
Parasetamol	1,18 ± 0,07 <sup>d</sup>
Parasetamol + 50 bor	1,27 ± 0,25 <sup>c,d</sup>
Parasetamol + 100 bor	1,46 ± 0,15 <sup>b,c</sup>
Parasetamol + 200 bor	1,37 ± 0,26 <sup>c,d</sup>
Parasetamol + NAC	1,31 ± 0,24 <sup>c,d</sup>
Bor	1,60 ± 0,18 <sup>a,b,d</sup>

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.4'de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki CAT seviyeleri sırası ile; 1,67 ± 0,17 ng/ml, 1,18 ± 0,07 ng/ml, 1,27 ± 0,25 ng/ml, 1,46 ± 0,15 ng/ml, 1,37 ± 0,26 ng/ml, 1,31 ± 0,24 ng/ml ve 1,60 ± 0,18 ng/ml olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta CAT seviyesi diğer gruplara göre önemli ölçüde azaldığı gözlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 100 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

#### 4.1.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi Bulguları

Çizelge 4.5. Deney gruplarının SOD Analiz Sonuçları

Gruplar	SOD [ng/ml]*
Kontrol	1,80 ± 0,10 <sup>a</sup>
Parasetamol	1,17 ± 0,31 <sup>e</sup>
Parasetamol + 50 bor	1,26 ± 0,17 <sup>d,e</sup>
Parasetamol + 100 bor	1,71 ± 0,14 <sup>a,b</sup>
Parasetamol + 200 bor	1,42 ± 0,17 <sup>c,d</sup>
Parasetamol + NAC	1,57 ± 0,25 <sup>b,c</sup>
Bor	1,89 ± 0,24 <sup>a</sup>

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.5'de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki SOD seviyeleri sırası ile;  $1,80 \pm 0,10$  ng/ml,  $1,17 \pm 0,31$  ng/ml,  $1,26 \pm 0,17$  ng/ml,  $1,71 \pm 0,14$  ng/ml,  $1,42 \pm 0,17$  ng/ml,  $1,57 \pm 0,25$  ng/ml ve  $1,89 \pm 0,24$  ng/ml olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta SOD seviyesi diğer gruplara göre önemli ölçüde azaldığı gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 100 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

#### 4.1.6. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Analizi Bulguları

Çizelge 4.6. Deney gruplarının GPx Analiz Sonuçları

Gruplar	GPx [ng/ml protein]*
Kontrol	$1,53 \pm 0,41^a$
Parasetamol	$0,67 \pm 0,41^c$
Parasetamol + 50 bor	$0,90 \pm 0,31^{b,c}$
Parasetamol + 100 bor	$1,08 \pm 0,37^b$
Parasetamol + 200 bor	$0,81 \pm 0,34^{b,c}$
Parasetamol + NAC	$1,09 \pm 0,20^b$
Bor	$1,11 \pm 0,10^b$

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.6'da görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki GPx seviyeleri sırası ile;  $1,53 \pm 0,41$  ng/ml,  $0,67 \pm 0,41$  ng/ml,  $0,90 \pm 0,31$  ng/ml,  $1,08 \pm 0,37$  ng/ml,  $0,81 \pm 0,34$  ng/ml,  $1,09 \pm 0,20$  ng/ml ve  $1,11 \pm 0,10$  ng/ml olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta GPx seviyesinin diğer gruplara göre önemli ölçüde azaldığı gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 100 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

#### 4.1.7. Eser Element Analizi Bulguları

Çizelge 4.7. Deney gruplarının Mg, Zn ve Mn Eser Element Analiz Sonuçları (birim:ppm)

	Mg	Zn	Mn
<b>Kontrol</b>	21,96 ± 1,35 <sup>a</sup>	6,96 ± 2,33 <sup>a</sup>	0,10 ± 0,012 <sup>a</sup>
<b>Parasetamol</b>	17,02 ± 1,01 <sup>d</sup>	4,70 ± 0,64 <sup>d</sup>	0,07 ± 0,004 <sup>b</sup>
<b>Parasetamol + 50 bor</b>	18,13 ± 1,68 <sup>c,d</sup>	5,20 ± 0,14 <sup>c,d</sup>	0,09 ± 0,007 <sup>a</sup>
<b>Parasetamol + 100 bor</b>	18,01 ± 3,32 <sup>c,d</sup>	5,27 ± 0,75 <sup>c,d</sup>	0,09 ± 0,018 <sup>a</sup>
<b>Parasetamol + 200 bor</b>	20,5 ± 2,31 <sup>a,b</sup>	5,12 ± 0,30 <sup>a,b</sup>	0,09 ± 0,015 <sup>a</sup>
<b>Parasetamol + NAC</b>	19,92 ± 1,61 <sup>b,c</sup>	4,96 ± 0,10 <sup>b,c</sup>	0,09 ± 0,025 <sup>a</sup>
<b>Bor</b>	19,46 ± 0,70 <sup>b,c</sup>	5,89 ± 0,38 <sup>b,c</sup>	0,09 ± 0,016 <sup>a</sup>

\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.7’de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Magnezyum seviyeleri sırası ile; 21,96 ± 1,35 ppm, 17,02 ± 1,01 ppm, 18,13 ± 1,68 ppm, 18,01 ± 3,32 ppm, 20,5 ± 2,31 ppm, 19,92 ± 1,61 ppm ve 19,46 ± 0,70 ppm olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta magnezyum seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.7’de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Çinko seviyeleri sırası ile; 6,96 ± 2,33 ppm, 4,70 ± 0,64 ppm, 5,20 ± 0,14 ppm, 5,27 ± 0,75 ppm, 5,12 ± 0,30 ppm, 4,96 ± 0,10 ppm ve 5,89 ± 0,38 ppm olduğu gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta çinko seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 100 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.7’de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Mangan seviyeleri sırası ile; 0,10 ± 0,012 ppm, 0,07 ± 0,004 ppm, 0,09 ± 0,007 ppm, 0,09 ± 0,018 ppm, 0,09 ± 0,015 ppm, 0,09 ± 0,025 ppm ve 0,09 ± 0,016 ppm olduğu gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta çinko seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 100 bor grubunda olduğu ancak gruplar arasında çok fazla değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.8. Deney gruplarının CO, Cu ve Se Eser Element Analiz Sonuçları (birim:ppm)

	CO	Cu	Se
<b>Kontrol</b>	0,010 ± 0,001 <sup>a</sup>	0,42 ± 0,05 <sup>a,b</sup>	1,63 ± 0,39 <sup>b,c</sup>
<b>Parasetamol</b>	0,008 ± 0,001 <sup>c</sup>	0,29 ± 0,05 <sup>d</sup>	0,93 ± 0,27 <sup>d</sup>
<b>Parasetamol + 50 bor</b>	0,008 ± 0,003 <sup>b,c</sup>	0,35 ± 0,02 <sup>c</sup>	1,50 ± 0,14 <sup>c</sup>
<b>Parasetamol + 100 bor</b>	0,009 ± 0,003 <sup>d</sup>	0,41 ± 0,07 <sup>a,b</sup>	1,51 ± 0,47 <sup>c</sup>
<b>Parasetamol + 200 bor</b>	0,009 ± 0,004 <sup>b</sup>	0,47 ± 0,06 <sup>a</sup>	1,94 ± 0,42 <sup>a,b</sup>
<b>Parasetamol + NAC</b>	0,011 ± 0,002 <sup>a</sup>	0,41 ± 0,04 <sup>b</sup>	2,03 ± 0,29 <sup>a</sup>
<b>Bor</b>	0,010± 0,001 <sup>a</sup>	0,43 ± 0,05 <sup>a,b</sup>	2,01 ± 0,19 <sup>a</sup>

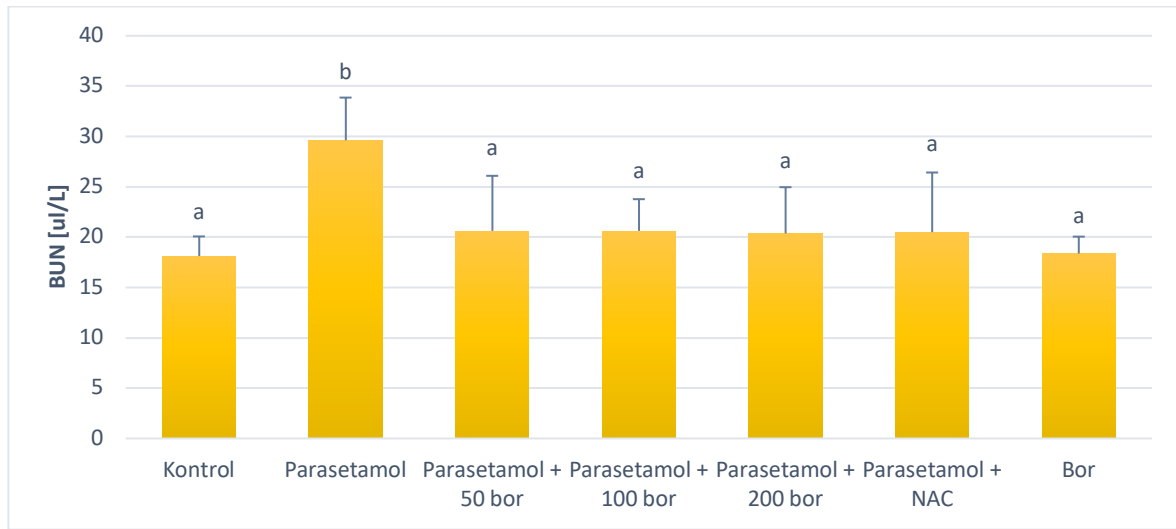
\*Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

Çizelge 4.8’de görüldüğü üzere Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Kobalt seviyeleri sırası ile; 0,010 ± 0,001 ppm, 0,008 ± 0,001 ppm, 0,008 ± 0,003 ppm, 0,009 ± 0,003 ppm, 0,009 ± 0,004 ppm, 0,011 ± 0,002 ppm ve 0,010± 0,001 ppm olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta kobalt seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.8’de görüldüğü gibi Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Bakır seviyeleri sırası ile; 0,42 ± 0,05 ppm, 0,29 ± 0,05 ppm, 0,35 ± 0,02 ppm, 0,41 ± 0,07 ppm, 0,47 ± 0,06 ppm, 0,41 ± 0,04 ppm ve 0,43 ± 0,05 ppm olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta bakır seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.8’de görüldüğü üzere Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Selenyum seviyeleri sırası ile; 1,63 ± 0,39 ppm, 0,93 ± 0,27 ppm, 1,50 ± 0,14 ppm, 1,51 ± 0,47 ppm, 1,94 ± 0,42 ppm, 2,03 ± 0,29 ppm ve 2,01 ± 0,19 ppm olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta selenyum seviyesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.

## 4.2. Kan Serumunda Yapılan Analiz Sonuçları

### 4.2.1. Üre Azotu (BUN) Analizi Bulguları

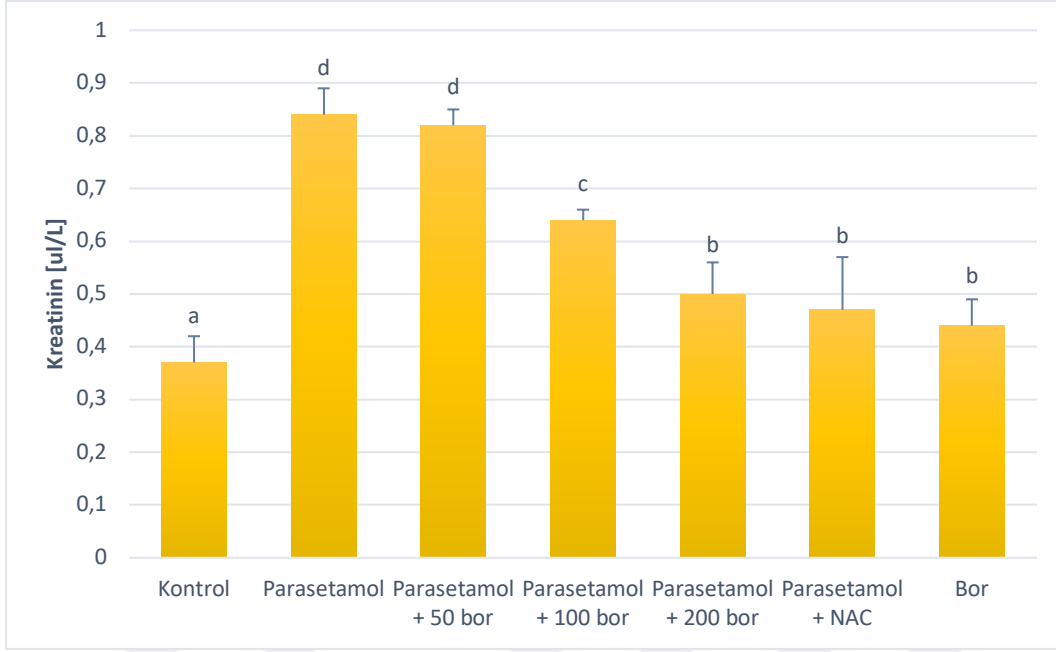
BUN Analizi sonuçlarına göre Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki BUN seviyeleri sırası ile;  $18,12 \pm 1,95$  ul/L,  $29,62 \pm 4,24$  ul/L,  $20,62 \pm 5,47$  ul/L,  $20,62 \pm 3,15$  ul/L,  $20,37 \pm 4,59$  ul/L,  $20,50 \pm 5,92$  ul/L ve  $18,37 \pm 1,68$  ul/L olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta BUN seviyesinin diğer gruplara göre önemli ölçüde arttığı gözlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.1. Ölçülen BUN değerlerinin grafikte gösterilmesi. Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir ( $p < 0,05$ ).

### 4.2.2. Kreatinin Analizi Bulguları

Kreatinin analizi sonuçlarına göre Kontrol, Parasetamol, Parasetamol+50 bor, Parasetamol+100 bor, Parasetamol+200 bor, Parasetamol+NAC ve bor deney gruplarındaki Kreatinin seviyeleri sırası ile;  $0,37 \pm 0,05$  ul/L,  $0,84 \pm 0,05$  ul/L,  $0,82 \pm 0,03$  ul/L,  $0,64 \pm 0,02$  ul/L,  $0,50 \pm 0,06$  ul/L,  $0,47 \pm 0,10$  ul/L ve  $0,44 \pm 0,05$  ul/L olarak gözlemlendi. Parasetamol verilen grupta Kreatinin seviyesinin diğer gruplara göre önemli ölçüde arttığı gözlenirken, bor ile koruyucu etki oluşturulan gruplar arasında en iyi düzelme Parasetamol + 200 bor grubunda olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.2. Ölçülen Kreatinin değerlerinin grafikte gösterilmesi. Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir ( $p < 0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ratlarda parasetamol indüklü nefrotoksisite modelinde borun eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine etkileri incelendi.

Parasetamol, güçlü bir analjezik ve antipiretik özelliğe sahip ancak antienflamatuar özelliğe sahip olmayan bir non steroidal antienflamatuar ilaçtır. Parasetamol terapötik dozlarda oldukça güvenilir ve çok az yan etkileri olan, bu nedenle de dünya çapında yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu kadar yaygın kullanılması, yüksek güvenlik profiline sahip olması ve reçetesiz erişim kolaylığı bulunan bir ilaç olması nedeniyle toksisite riski de fazladır. Parasetamolün aşırı dozda alınması, ciddi hepatotoksisiteye ve nefrotoksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir [92]. Parasetamol toksisitesi ilaç alımından 12-24 saat sonra, hastada mide bulantısı ve kusma belirtileriyle başlar. 24-48 saatlerinde, hasta kendini daha iyi hissetmeye başlar. 48-72 saatlerinde ise vücutta biyokimyasal değişimler başlar.

Parasetamol terapötik dozlarda kullanıldığında, yüzde altmış transferaz enzimi yardımıyla glukuronik aside dönüşürken, yüzde otuz beşi de sülfonil transferaz enzimi yardımıyla sülfirik aside dönüşür. Yüzde ikisi ise idrarla vücuttan atılır. Az bir miktar parasetamol, sitokrom P-450 enzimi aracılığıyla NAPQI'ya dönüştürülür. NAPQI reaktif elektrofilik bir molekül olduğu için intraselüler proteinlerin sistein kısımlarına kovalent bağla bağlanır ve 3-(cysteine-S-yl) şelatlarını oluşturur. Bu şelatlar ise doku hasarına neden olur [93]. Terapötik dozlarda NAPQI, glutatyon ile reaksiyona girerek safra yoluyla vücuttan atılır. Ancak aşırı doz alımı, NAPQI miktarını artırır ve karaciğerdeki glutatyon depoları tükenir. Serbest kalan NAPQI intraselüler proteinlerin sistein kısımlarına kovalent bağla bağlanır ve bu mekanizma parasetamol ile indüklenen hepatotoksisite için ana yolak olarak kabul edilir [94]. Aşırı doz alımının, parasetamol karaciğerde metabolize olduktan sonra böbrek aracılığıyla atıldığı için böbrekte de hasara neden olduğu bilinmektedir. Glutatyon depolarının tükenmesine bağlı olarak böbrek korteksinde N-asetilasyon sonucu oluşan NAPQI ve p-aminofenol birikebilir. NAPQI membranlara ve sülfidril proteinlere bağlanarak, p-aminofenol ise renal makromoleküllere kovalent bağlanarak böbrek hasarına neden olabilir [95]. Parasetamolün nefrotoksik etkileri akut veya kronik alıma bağlı olarak değişebilir. Akut aşırı doz parasetamol alımı (10-15 g) proksimal tübülde hasar ve nekrozla kendini gösteren akut toksisiteye yol açarken, çok düşük dozlarda (5000-1000 mg) kronik alımın analjezik nefropati ile sonuçlanan renal hasar oluşturabilir [96]. Parasetamol toksisitesi ile yapılan araştırmalardan çoğu, vücutta

bulunan ve doğal bir antioksidan olan glutatyonunun toksik maddelerden dolayı aşırı azalmasıyla antioksidan savunma sisteminin zayıflaması ve bunun sonucunda da hasar oluştuğunu belirtmektedir [97].

Aşırı doz parasetamol alımında, ilk önce glutatyon tüketimi artar ve antioksidan kapasite azalır. Doz aşımı durumunda glutatyonun %70'ten fazlası tüketilir. Parasetamolün toksik reaktif bir metabolit olan NAPQI'ya metabolize olmasıyla oksidatif hasar başlar. Parasetamol toksisitesini araştıran birçok çalışma, oluşan NAPQI metabolitinin mevcut glutatyon depolarını kullandığını ve kalan reaktif NAPQI'nın ise hücrel proteinlerdeki sülfidril ile birleşerek toksisite oluşturduğunu bildirmiştir [98, 99].

Parasetamol öncelikle karaciğerde metabolize olduğu için aşırı doz alımı, ilk önce hepatotoksisiteye neden olur. Böbrekler ise karaciğer hasarının ileri aşamalarında veya nadiren karaciğer hasarı olmadan tek başına etkilenir. Bu yüzden parasetamolün hepatotoksisite ile olan bağlantısını araştıran birçok çalışma varken, parasetamolün nefrotoksisite ilişkisini araştıran çalışmalar azdır. Böbrekte toksisite akut tübül nekroz şeklinde gerçekleşir. Aşırı doz parasetamol alımı olan hastalarda %1-2'sinde renal yetmezlik gelişebildiği gözlemlenmiştir [100]. Böbrekte parasetamol indüklü toksisite mekanizması hala daha tam olarak aydınlatılamamıştır. Aşırı doz parasetamol alımında glutasyon ve sulfasyon reaksiyonları doyumluğa ulaşır ve bu durum sitokrom P-450 enzim sistemini aktifleştirir. CYP2E1 izoenzimi böbrekte biyotransformasyonda sorumludur. NAPQI ve p- aminofenol gibi toksik metabolitler, Prostaglandin sentetaz, N- deasetilaz enzimleri ve sitokrom P-450 enzim sistemleri ile oluşur [101]. Bu toksit metabolitler, hücrel proteinlerdeki sülfidril ve glutatyon ile birleşerek konjugatları meydana getirirler. Bu konjugatların veya neden olduğu glutatyon tükenmesinin oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir. Sonuç olarak, lizozomal enzimlerin ve kaspazların aktivasyonuna neden olarak hemostazın bozulmasına ve dokuda hasar oluşturarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

NAC, NAPQI konjugasyonu için mevcut glutatyonu arttırma kabiliyeti nedeniyle parasetamol zehirlenmesinin antidotudur [62]. Parasetamol toksisitesi tedavisinde hastalara parasetamolün spesifik antidotu olan NAC verilir. NAC deney hayvanlarında da benzer etki gösterdiği bildirilmiştir [89]. Bizim çalışmamızda da pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Serum üre ve kreatin değerleri, böbrek toksisitesini tespit etmek için kullanılan yaygın biyomarkerlerdir. Renal hastalıklarda üre üretimi artar ve bu nedenle serumda üre birikimi olur. Bu yüzden serum üre ve kreatin değerleri ilaçların nefrotoksik etkileri, böbrek hastalıkları gibi durumlarda teşhis amaçlı kullanılan parametrelerdendir. Klinik ve deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda serum üre ve kreatin değerleri, parasetamolün önemli derecede renal bozukluğa

yol açtığını bildirmiştir [102]. Yousef ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ratlarda parasetamol indüklü böbrek hasarı oluşturup, kuersetin ve zerdeçalın birçok organ dokusunda koruyucu etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada parasetamol toksisitesi olan grubun, kontrol ve tedavi gruplarına kıyasla daha yüksek serum üre ve kreatinin seviyeleri olduğunu belirtmişlerdir [3, 103]. Naguib ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, parasetamol indüklü hepatorenal hasar oluşturup, Pleurotus ostreatus adlı mantar çeşidinin etkilerini gözlemlemişlerdir. Çalışmada parasetamol toksisitesi olan grubun, kontrol grubuna göre daha yüksek serum üre ve kreatinin seviyeleri olduğunu belirtmişlerdir [104]. Das ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada, taurinin ratlarda parasetamol indüklü nefrotoksisitede etkisini araştırmışlardır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede BUN ve kreatinin seviyelerini esas almış ve parasetamol grubunun değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [105]. Çekmen ve arkadaşlarının zerdeçalın etkilerini parasetamol indüklü böbrek hasarında araştırdıkları çalışmada, kontrol grubunun serum üre ve kreatinin değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek bulunduğunu ve grubun mikroskopik incelemesinde ise hücre dökülmeleri, tübül epitelinde dejenerasyon ve proksimal tübül hasarı olduğunu gözlemlemişlerdir. Parasetamol+zerdeçal grubunda ise üre ve kreatin değerlerinin kontrol grubunun değerlerine yakın olduğunu ve mikroskopik incelemede hücre dökülmelerinin minimum seviyede olup glomerüllerin yapısının kontrol grubuna benzer olduğunu gözlemlemişlerdir [106, 107]. Yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Yaptığımız çalışmada parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksisiteye bağlı olarak üre ve kreatinin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği, bor uygulamasının ise bu yükselen seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye düşürdüğü görüldü ( $p<0,05$ ). Bu sonuç, borun parasetamol indüklü nefrotoksisitede böbrek fonksiyonları üzerinde koruyucu özelliği olduğunu destekliyor olabileceğini düşündürmüştür.

Parasetamol indüklü böbrek hasarında, CYP-450 enzim sistemlerinin yardımıyla oluşan NAPQI'nın kilit görevi olduğu düşünülmektedir. Bu metabolitlerin hücresel proteinlerdeki sülfidril ve glutatyon ile birleşerek konjugatları meydana getirdiği ve bu konjugatların oksidatif stresi arttırdığı ve olası toksisite mekanizmalarından biri olduğu düşünülmüştür [102]. Oksidatif stresin artması, dolayısı ile antioksidan savunma sisteminin zayıflaması da parasetamol indüklü böbrek hasarında önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmada antioksidan parametre olarak CAT, SOD, GPx ve TAS, oksidatif parametre olarak ise MDA, TOS, BUN ve kreatinin incelenmiştir. Ayrıca borun eser element düzeyine etkisi de araştırılmıştır.

Lipid peroksidasyonu, parasetamole bağlı toksisiteye neden olan en önemli mekanizmalardan biridir. Lipit peroksidasyon ile serbest oksijen radikalleri bağlantılıdır. MDA

lipit peroksidasyonunun son ürünüdür ve en yaygın belirteçdir. Bu nedenle serbest radikallerin artmasından dolayı oluşan oksidatif strese maruz kalan dokularda, MDA seviyesinde yükselme gözlenir. Bu yüzden de MDA seviyesi oksidatif stres için bir biyomarker olarak kabul edilebilir [108]. Literatürde birçok çalışmada parasetamol toksisitesinin MDA seviyesini yükselttiği ve başarılı olan tedavilerin bu yükselen MDA seviyelerini azaltarak parasetamol toksisitesini engellediği bildirilmiştir. Zhao ve arkadaşlarının ratlarda rhein'in parasetamol indüklü hepatik ve renal toksisitede koruyucu etkisini araştırdığı çalışmada, parasetamol grubunun MDA seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve tedavi verilen grupta ise bu artan değer azaldığı belirtilmiştir [109]. Cheng-chin ve arkadaşlarının ratlarda S-allyl ile S-propyl'in parasetamol indüklü hepatotoksisitede koruyucu etkisini araştırdığı çalışmada, parasetamol grubunun MDA seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve tedavi verilen grupta ise bu artan değer azaldığı belirtilmiştir [110]. Yapar ve arkadaşlarının ratlarda L-Karnitin'in parasetamol indüklü toksisitede karaciğeri koruyucu etkisini araştırdığı çalışmada, parasetamol grubunun MDA seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve tedavi verilen grupta ise bu artan değer azaldığı belirtilmiştir [111, 107]. Yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada, parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksositeye bağlı olarak MDA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği, bor uygulamasının ise bu yükselen seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye düşürdüğü görüldü ( $p < 0,05$ ). Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir.

SOD, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve dioksijene katalizleyen bir antioksidan enzimdir [112]. Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturduğu için önemli bir antioksidan savunma mekanizmasıdır. SOD ve CAT gibi antioksidan enzimler, oksidatif stres durumunda kolayca inaktif olduğu için parasetamol toksisitesinde enzim seviyelerinde azalma meydana gelir [113]. Xin ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, parasetamol indüklü toksisite oluşturulan grubun SOD seviyelerinin kontrol gruba göre azaldığı belirtilmiştir [114]. Hua ve arkadaşlarının ratlarda Picroside II'nin parasetamol indüklü hepatotoksisitede mitokondriyal koruyucu etkilerinin araştırdığı çalışmada, parasetamol grubunun SOD seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı ve artan dozlarda Picroside II verilen gruplarda ise azalan SOD değerlerinin artan dozla doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir [115, 107]. Yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Yaptığımız çalışmada, parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksositeye bağlı olarak SOD seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, bor uygulamasının ise bu azalan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye arttırdığı

görüldü ( $p<0,05$ ). Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir.

Karaciğerde en fazla bulunan tripeptitlerden olan GSH, hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri gibi serbest radikallerinin oluşmasını engeller ve oksidatif hasara karşı korur. Abdul Hamid ve arkadaşlarının parasetamol indüklü nefrotoksisitede Zingiber zerumbet ekstresinin etkisini araştırdığı çalışmada, oluşan oksidatif hasarı GSH ve GPx seviyelerinin azalmasıyla belirtmişlerdir [116]. Yapar ve arkadaşlarının ratlarda L-Karnitin'in parasetamol indüklü toksisitede karaciğeri koruyucu etkisini araştırdığı çalışmada, parasetamol grubunun GSH seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve tedavi verilen grupta ise bu azalan değer arttığı belirtilmiştir [111]. Fallah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, toksikasyon grubunun GSH seviyesinin, kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu ancak *Taraxacum officinale* kökleri ile tedavi amaçlanan grupta ise GSH seviyesinin arttığını bildirmişlerdir [117]. GPx, oksitlenmiş glutatyonu indirgenmiş glutatyona çevirerek hidrojen peroksitin oluşmasını engeller. GPx, GSH'ı bir substrat olarak kullanır ve ayrıca GPx kısmen hücre membranında bulunup selenyum içeren metaloenzimlerdendir [118, 119]. Balasubramaniyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, etanolla toksisite oluşturulan grubun GPx seviyesinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir [120]. Sumanth ve Rana'nın yaptığı çalışmada, toksisite grubunun GPx seviyesi kontrol grubuna kıyasla çok daha düşük olduğu gözlenirken, *Taraxacum officinale* köklerinden alkol ekstraktı verilen grubun GPx seviyesi, toksisite grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseldiği belirtilmiştir [121]. Yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada, parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksisiteye bağlı olarak GPx seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, bor uygulamasının ise bu azalan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye arttırdığı görüldü ( $p<0,05$ ). Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir.

CAT, karaciğerde yüksek aktiviteye sahip enzimatik bir antioksidandır. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırıştırarak yüksek oranda reaktif hidroksil radikallerinin oluşmasını engeller [122]. Sumanth ve Rana'nın yaptığı çalışmada, *Taraxacum officinale* köklerinin alkol ekstraktı verilen gruptaki CAT seviyesi, toksisite grubuna kıyasla anlamlı ölçüde artış gösterirken, toksisite grubunun CAT seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalma gösterdiği bildirilmiştir [121]. Parmar ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, hepatotoksisite oluşturulan grupların CAT seviyesi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir [123]. Yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Yaptığımız çalışmada, parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksisiteye bağlı olarak CAT

seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, bor uygulamasının ise bu azalan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye arttırdığı görüldü ( $p<0,05$ ). Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir.

Eser elementler yaşam için gerekli ancak insanlar için günde miligram miktarda gereksinimi olan inorganik moleküllerdir. İnsan vücudunda hayati önemde işlevi olan 7 eser element; demir, selenyum, çinko, molibden, bakır, iyot ve kobaltdır. İnsan yaşamı için borun ve kromun etkinliği tanımlanmış olmasına rağmen kimyasal işlevleri tam olarak açıklanamamıştır. Magnezyum insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü katyon, hücrede de potasyumdan sonra en fazla bulunan ikinci katyon olup vücut için önemli birçok enzimin fonksiyonelliği için gereklidir. Hücrelerde enerji üretimi ve DNA sentezinde görev alır. Çinko anne karnında gelişim evrelerinden itibaren DNA oluşumunda yer alır ve vücut gelişimi için büyük önem taşır. Mangan hücresel enerji üretiminde yer aldığı için mitokondrilerde daha fazla bulunur. Kobalt B12 vitamininin parçalarından biridir ve eksikliği kansızlığa neden olabilir. Bakır birçok enzim ve kofaktörün yapısında yer alır ve kas, damar ve tendon gelişiminde görev alır. Selenyum ise GPx enziminin yapısında yer alır [124]. Kronik böbrek yetmezliğinde veya diyaliz tedavisinde eser element seviyelerinde normal olmayan değişiklikler meydana gelebilir ve klinik anormalliklere yol açabilir. Eser element düzeyindeki dalgalanmalar yetersiz beslenme, gastrointestinal absorpsiyondaki değişim veya ilaç tedavisi nedeni ile olabilir [125]. Renal fonksiyonlardaki azalmada kobalt, stronsiyum, arsenik, silikon, selyum, molibden, krom ve civa seviyeleri yükselmeye meyilliyken, selenyum, brom, çinko ve rubidyum gibi elementler ise azalmaya meyillidir. Ancak bu konuda farklı çalışmalarda birçok veriler birbiriyle tamamen tutarlı değildir. Renal yetmezlik ile bazı eser elementlerin arasında bağlantı olduğu kanıtlanmıştır [126]. Yapılan çalışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada, parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksisiteye bağlı olarak eser element seviyelerinin (Magnezyum, Çinko, Mangan, Kobalt, Bakır ve Selenyum) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, bor uygulamasının ise bu azalan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye arttırdığı görüldü ( $p<0,05$ ). Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir.

TAS, antioksidan savunma mekanizmasının bir belirteçidir iken TOS, oksidanların total sayısını belli eden bir parametredir. Bu çalışmada oksidatif hasar belirteci olarak TAS ve TOS seviyeleri incelenmiştir. Bu çalışmada, parasetamol grubunda antioksidan aktiviteyi gösteren TAS seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunurken, oksidatif aktiviteyi gösteren

TOS seviyesinin de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması parasetamol indüklü nefrotoksisitede oksidatif hasarın sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Fakat oksidatif hasarın gelişim mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksisiteye bağlı olarak TAS seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, bor uygulamasının ise bu azalan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye arttırdığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Parasetamol+200 bor grubunun TAS seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye geldiği gözlemlenmiştir. Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir. Parasetamol uygulanan grupta ortaya çıkan nefrotoksisiteye bağlı olarak TOS seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı, bor uygulamasının ise bu artan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna yakın seviyeye azalttığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Parasetamol + 50 bor grubunun TOS seviyeleri ile Parasetamol+NAC grubunun TOS değerleri birbirine yakın iken Parasetamol+200 bor grubunun TOS seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna en yakın seviyeye geldiği gözlemlenmiştir. Bu sonuç borun, parasetamol indüklü nefrotoksisitede koruyucu özelliği olduğunu desteklemektedir.

Son araştırmalar, borun insan ve insan sağlığı için muhtemelen gerekli bir element olduğunu ve borun çeşitli reaksiyonların sentezinde ve metabolizmasında önemli rol oynadığını göstermiştir. Karabağ Çoban ve ark. yapmış olduğu çalışmada organofosfat (OP) bileşiklerinin oksidatif strese neden olarak organizmanın antioksidan durumunda değişikliğe sebep olduğu ve yeterli miktarda bor bulunan hayvanların OP böceklerine karşı korunduğunu gösterilmiştir. [127]. Bu çalışmada ayrıca bor uygulamasının OP kaynaklı oksidatif stresin ve enzim aktivitesi üzerindeki etkilerinin olumsuz değişimlerde düzeltme sağladığı ve antioksidan savunma mekanizmasını geliştirdiği belirtilmiştir [127]. Başka bir çalışmada, bor uygulamasının endotoksin ile indüklenen oksidatif streste aynı etkiyi gösterdiği belirtilmiştir [128]. Kemirgen modelinde çalışılan bir araştırmada, 40 mg / L borun, dalakların antioksidan kapasitesini artırabileceği ve dalak doku yapısını iyileştirebileceği gösterilmiştir [129]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kronik alkol tüketimine maruz kalan deneklerde bor uygulamasının düşük oksidatif strese yol açtığı belirtilmiştir [16]. Bor uygulamasının, oksidanları nötralize eden glutatyon rezervlerini artırarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir [130]. Karabağ Çoban ve ark. yapmış olduğu çalışmada bor uygulamasının GSH seviyelerini yükselttiği ve malatyonun toksik etkilerine karşı koruduğu belirtilmiştir

[127]. Yenidoğan nekrotizan enterokolit sıçan modeli üzerinde çalışılan bir araştırmada, bor uygulamasının antioksidan seviyesini arttırdığı gösterilmiştir [131]. Borun ayrıca hücre içi ROS ve Ca<sup>+2</sup> iyon seviyelerini azaltarak antioksidan kapasite seviyesini arttırdığı da düşünülmektedir [16, 18]. Yapılan alışmalar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bu çalışmada da parasetamol indüklü nefrotoksisite oluşturularak serbest radikallerin seviyesinin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı ve böylelikle oksidatif stres oluştuğu gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak eser element, TAS, CAT, SOD ve GPx seviyeleri istatikselsel olarak azalırken, MDA, TOS, BUN ve Kreatinin seviyeleri de istatikselsel olarak arttı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında parasetamol+bor gruplarında serbest radikal seviyelerinde belirgin bir düşüş ve azalmış antioksidan kapasitede belirgin bir artış gözlemlendi. Sonuç olarak, bu çalışma borun parasetamol indüklü nefrotoksisitede eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine koruyucu etkisinin olabileceğini dşndrmştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Parasetamol indüklü nefrotoksisite oluşturularak serbest radikallerin seviyesinin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı ve böylelikle oksidatif stres oluştuğu gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak eser element, TAS, CAT, SOD ve GPx seviyeleri istatikselsel olarak azalırken, MDA, TOS, BUN ve Kreatinin seviyeleri de istatikselsel olarak arttı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında parasetamol+bor gruplarında serbest radikal seviyelerinde belirgin bir düşüş ve azalmış antioksidan kapasitede belirgin bir artış gözlemlendi. Bu çalışmadaki verilere göre, aşırı doz parasetamol uygulamasına bağlı olarak artan MDA, TOS, BUN ve Kreatinin seviyeleri bor uygulaması ile anlamlı olarak azaldığı, azalan CAT, SOD, TAS, GPx ve eser element seviyeleri ise bor uygulaması ile anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Bor uygulamasının sonuçları, borun vücudun antioksidan sistemini güçlendirerek ve reaktif oksijen türlerini inhibe ederek oksidatif stresi engellediğini bildiren çalışmalarla açıklanabilir. Sonuç olarak, bu çalışma borun antioksidan özelliğinden dolayı parasetamol indüklü nefrotoksisitede eser elementler ve antioksidan kapasite üzerine koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışma, verilerin ileri araştırmalarla desteklenmesi durumunda, borun parasetamol toksisitesinde kullanılabilir yeni bir antioksidan ajan olabileceğini göstermesi açısından literatüre olumlu katkı sağlamıştır.

## 7. KAYNAKÇA

- [1] Duran L., Sisman B., Dogruel C., Yardan T., Baydin A., Yavuz Y., 2011, "Use of Intravenous N-Acetyl Systeine in Paracetamol Intoxication", *J. Acad. Emerg. Med*, 10:145–7.
- [2] Bessems J.G.M., Vermeulen N.P.E., 2001, "Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: Molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches", *Crit Rev Toxicol*, 31:55-138.
- [3] Yousef M.I., Omar S.A., El-Guendi M.I., Abdelmegid L.A., 2010, "Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat", *Food Chem Toxicol*, 48:3246-61.
- [4] Yılmaz, S., 2014, "Borik asitin antioksidan aktivitesinin hücre kültüründe araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 6-15.
- [5] Panza L., Prospero D., 2012, "Boron Chemistry. In: Neutron Capture Therapy", *Springer Berlin Heidelberg*, 77–98.
- [6] Smith R.A., McBroom R.B., 2000, "Boron Oxides, Boric Acid, and Borates", *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
- [7] Muetterties E.L., 1967, "The chemistry of boron and its compounds", New York, *John Wiley and Sons*, 1-2:329.
- [8] Windholz M., Budavari S., Blemetti R.F., Otterbein E.S., 1983, "The Merck index", Rahway, New Jersey, *Merck and Co.*, 10:185-187.
- [9] Kabu M., Akosman M.S., 2013, "Biological effects of boron", *Rev Environ Contam Toxicol*, 225:57–75.
- [10] Sirin Y., 2003, "Mining, Metallurgy, and Chemistry, Eti Mine Works General Management", Annual Report, Ankara-Turkey.
- [11] Çalık A., "Türkiye'nin Bor Madenleri ve Özellikleri", *Mühendis ve Makine*, 508:36-41.
- [12] Kabu M., Civelek T., 2012, "Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period", *Rev Med Vet*, 163(8):419–430.
- [13] Hakki S.S., Bozkurt B.S., Hakki E.E., 2010, "Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1)", *J Trace Elem Med Biol*, 24(4):243–250.
- [14] Barranco W.T., Eckhart C.D., 2004, "Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation", *Cancer Lett*, 216(1):21–29.
- [15] Moustafa S.R., 2015, "Clinical association between alterations of boron, cesium, rhenium and rubidium with the pathogenesis of atherosclerosis", *Am J Clin Exp Med*, 3(5):247–254.
- [16] Sogut I., Paltun S.O., Tuncdemir M., Ersoz M., Hurdag C., 2017, "The antioxidant and anti-apoptotic effect of boric acid on hepatotoxicity in chronic alcohol-fed rats", *Can J Physiol Pharmacol*.

- [17] Coates P.M., Blackman M., Betz J.M., Cragg G.M., Levine M.A., Moss J., White J.D., 2010, "Boron: In Encyclopedia of Dietary Supplements", *Informa Healthcare*.
- [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" *Exp Ther Med*, 9(3):1023–1027.
- [19] Ince S., Keles H., Erdogan M., Hazman O., Kucukkurt I., 2012, "Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride- induced hepatotoxicity in mice", *Drug Chem Toxicol*, 35(3):285–292.
- [20] Ince S., Kucukkurt I., Cigerci I.H., Fatih F.A., Eryavuz A., 2010, "The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats", *J Trace Elem Med Biol*, 24(3):161–164.
- [21] Kabu M., Uyarlar C., Żarczyńska K., Milewska W., Sobiech P., 2015, "The role of boron in animal health", *J Elem*, 20(2):535–541.
- [22] Yılmaz, S., 2014, "Borik asitin antioksidan aktivitesinin hücre kültüründe araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 6-15.
- [23] Hegsted M., Keenan M.J., Siver F., Wozniak P., 1991, "Effect of boron on vitamin D deficient rats", *Biol Trace Elem Res*, 28(3): 243–255.
- [24] Hall I.H., Spielvogel B.F., Griffin T.S., Docks E.L., Brotherton R.J., 1989, "The effects of boron hypolipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepa- tocytes, aorta cells and human fibroblasts", *Res Commun Chem Pathol Phar*.
- [25] Naghii M.R., Samman S., 1997, "The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats", *Nutr Research*, 17(3):523– 531.
- [26] Eren M., Uyanik F., Guclu B.K., Atasever A., 2012, "The influence of dietary boron supplementation on performance, some biochemical parameters and organs in broilers", *Asian J Anim Vet Adv*, 7(11): 1079–1089.
- [27] Cakir S., Eren M., Senturk M., Sarica Z.S., 2017, "The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats", *Biol Trace Elem Res*, 1–8.
- [28] Basoglu A., Baspinar N., Tenori L., Vignoli A., Gulersoy E., 2017, "Effects of boron supplementation on peripartum dairy cows' health", *Biol Trace Elem Res*, 179(2):218–225.
- [29] Hunt C.D., 1998, "Regulation of enzymatic activity. One possible role of dietary boron in higher animals and humans", *Biol Trace Elem Res*, 66(1):205–225.
- [30] Sutherland B., Strong P., King J.C., 1998, "Determining human die- tary requirements for boron", *Biol Trace Elem Res*, 66(1):193–204.
- [31] Murray F.J., 1998, "A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans", *Biol Trace Elem Res*, 66(1): 331–341.
- [32] Moseman R.F., 1994, "Chemical disposition of boron in animals and humans", *Environ Health Perspect*, 102:113–117.
- [33] Ralston N.V., Hunt C.D., 2001, "Diadenosine phosphates and sadenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis", *Biochim Biophys Acta*, 1527(1):20–30.
- [34] Loenen W.A.M., 2006, "S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything", *Biochem Soc Trans*, 34(2):330–333.

- [35] Nielsen F.H., 2009, "Boron deprivation decreases liver S- adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homo- cysteine and cystine in rats", *J Trace Elem Med Biol*, 23(3):204– 213.
- [36] Pizzorno L., 2015, "Nothing boring about boron", *Integr Med*, 14(4):35–48.
- [37] Chen X., Schauder S., Potier N., Van Dorsselaer A., Pelezer I., Bassler B.L., Hughson F.M., 2002, "Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron", *Nature*, 415:545–549.
- [38] Henderson K., Stella S.L., Kobylewski S., Eckhert C.D., 2009, "Receptor activated Ca(2+) release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells", *PLoS One*, 4(6):6009.
- [39] Wimmer M.A., Lochnit G., Bassil E., Muhling K.H., Goldbach H.E., 2009, "Membrane-associated, boron-interacting proteins isolated by boronate affinity chromatography", *Plant Cell Physiol*, 50:1292–1304.
- [40] Karabağ Ç., F., Liman, R., Ciğerci, İ. H., İnce, S., Hazman, O., Bozkurt, M. F., 2015, "The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats", *Fresenius Environmental Bulletin*, 24(11): 4059-4066.
- [41] Gezmen Karadağ, M., Türközü, D., 2014, "Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi: güncel bakış", *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2): 770-785.
- [42] Çamaş, M., 2006, "Borun genotoksik etkilerinin *Hordeum vulgare* L. üzerinde incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü*, Gebze, 5-13.
- [43] Uzkeser M., Karakus E., Albayrak A., Kiki İ., Bayir Y., Cadirci E., Unal D., Halici Z., Karadeniz A., 2012, "Protective effect of *Panax ginseng* against N-acetyl-p-aminophenol-induced hepatotoxicity in rats", *African J. Pharm. Pharmacol*, 6:2634–42.
- [44] Arslan M., Çiçek R., Celep B., Yılmaz H., Kalender H.Ü., 2011, "Tiroidektomi sonrası postoperatif ağrıda intravenöz parasetamolün analjezik etkinliğinin lornoksikamla karşılaştırılması", *Ağrı*, 23:160–6.
- [45] Emet M., 2016, "Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi", *Türkiye Klin. J. Emerg. Med. Top.*, 2:51–7.
- [46] İlkaya F., Yılmaz M.Z., Karakuş O., 2013, "Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu", *J. Exp. Clin. Med.* 30:9–14.
- [47] Dargan P., Jones A., 2003, "Management of paracetamol poisoning", *Trends Pharmacol. Sci.*, 24:154–7.
- [48] Ross B., Tange J., Emslie K., Hart S., Small M. ve Calder I., 1980, "Paracetamol metabolism by the isolated perfused rat kidney", *Kidney Int*, 8:562–5.
- [49] Hart S., Calder I., Ross B., Tange J., 1980, "Renal metabolism of paracetamol: studies in the isolated perfused rat kidney", *Clin. Sci.*, 58:379–84.
- [50] Jones A.F., Vale J.A., 1993, "Paracetamol poisoning and the kidney", *J. Clin. Pharm. Ther.* 18:5–8.
- [51] Tuzun C., 1975, "Aromatik bileşikler", *Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi yayınlar*, 117-161.
- [52] Verschuere K., 1996, "Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals", New York, *Van Nostrand Reinhold Co*, 3:1444.
- [53] Lide D.R., 1997, "Handbook of Chemistry and Physics", Boca, Raton, *CRC Press*, 78:3-4.

- [54] Fairbrother J.E., 1974, "Acetaminophen. In:Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances", New York and London, *Academic Press*, 2:1-109.
- [55] Kayaalp O., 2009, "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji", Ankara, *Pelikan Yayıncılık*, 12:850.
- [56] Swierkosz T.A., Jordan L., McBride M., McGough K., Devlin J., Botting R.M., 2002, "Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit", *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 8:496-503.
- [57] Clissold S.P., 1986, "Paracetamol and phenacetin", *Drugs*, 4: 46-59.
- [58] Katzung B.G., 2007, "Basic and Clinical Pharmacology", New York, *McGraw Hill Companies*, 10:591-592.
- [59] Graham G.G., Scott K.F., Day R.O., 2005, "Tolerability of paracetamol", *International journal of medical toxicology and drug experience*, 28: 227-40.
- [60] Hongslo J.K., Smith C.V., Brunborg G., Søderlund E.J., Holme J.A., 1994, "Genotoxicity of paracetamol in mice and rats", *Mutagenesis*. 9:93–100.
- [61] Çalışkan D., Koca T., Doğuç D.K., Özgöçmen M., Akçam M., 2016, "Ratlarda parasetamole bağlı akut karaciğer toksitesinde nar suyunun koruyucu etkisi", *Türk Pediatr. Ars.*, 51:72–8.
- [62] Uzkeser M., Karakus E., Albayrak A., Kiki İ., Bayir Y., Cadirci E., Unal D., Halici Z., Karadeniz A., 2012. "Protective effect of Panax ginseng against N-acetyl-p-amino-phenol-induced hepatotoxicity in rats", *African Journal of Pharmacy*.
- [63] James L.P., Mayeux P.R., Hinson J.A., 2003, "Acetaminophen-induced hepatotoxicity", *Drug Metab Dispos.* 31:1499-1506.
- [64] Jaeschke H., Bajt M.I., 2006, "Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death", *Toxicol Sci*, 89: 31-41.
- [65] Hart S.G.E., Wyand D.S., Khairallah E.A., Cohen S.D., 1996, "Acetaminophen Nephrotoxicity in The Cd-1 Mouse Protection By Probenecid and AT-125 without diminution of renal covalent binding", *Toxicol Appl Pharmacol*, 136:161-169.
- [66] Jones D.P., Moldeus P., Stead A.H., Ormstad K., Jornvall H., Orrenius S., 1979, "Metabolism of glutathione and a glutathione conjugate by isolated kidney cells", *J Biol Chem*, 254:2787-2792.
- [67] Mudge G.H., Gemborys M.W., Duggin G.G., 1978, "Covalent binding of metabolites of acetaminophen to kidney protein and depletion of renal glutathione", *J Pharmacol Exp Ther.*, 206:218-226.
- [68] Newton J.F., Hoefle D., Gemborys M.W., Mudge G.H., Hook J.B., 1986, "Metabolism and excretion of a glutathione conjugate of acetaminophen in the isolated perfused rat kidney", *J Pharmacol Exp Ther.*, 237:519-524.
- [69] Richie J.P. Jr, Lang C.A., Chen T.S., 1992, "Acetaminophen-induced depletion of glutathione and cysteine in the aging mouse kidney", *Biochem Pharmacol*, 44:129-135.
- [70] Stern S.T., Bruno M.K., Hennig G.E., Horton R.A., Roberts J.C., Cohen S.D., 2005, "Contribution of acetaminophencysteine to acetaminophen nephrotoxicity in CD-1 mice: I. Enhancement of acetaminophen nephrotoxicity by acetaminophen-cysteine", *Toxicol Appl Pharmacol*, 202:151-159.
- [71] Tarloff J.B., Khairallah E.A., Cohen S.D., Goldstein R.S., 1996, "Sex- and age-dependent acetaminophen hepatoand nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats: role of

- tissue accumulation, nonprotein sulfhydryl depletion, and covalent binding", *Fund Appl Toxicol*, 30:13-22.
- [72] Zaher H., Buters J.T.M., Ward J.M., Bruno M.K., Lucas A.M., Stern S.T., Cohen S.D., Gonzalez F.J., 1998, "Protection against acetaminophen toxicity in CYP1A2 and CYP2E1 double-null mice", *Toxicol Appl Pharmacol*, 152:193-199.
- [73] Anders M.W., 1980, "Metabolism of drugs by the kidney", *Kidney Int*, 18:636-647.
- [74] Lash L.H., 1994, "Role of renal metabolism in risk to toxic chemicals", *Environ Health Perspect*, 102:75-79.
- [75] Lash L.H., 2005, "Role of glutathione transport processes in kidney function", *Toxicol Appl Pharmacol*, 204:329-342.
- [76] Vrbová M., Roušarová E., Brůčková L., Česla P., Roušar T., 2016, "Characterization of acetaminophen toxicity in human kidney HK-2 cells", *Physiol. Res.*, 65:627–35.
- [77] Möller-Hartmann W., Siegers C.P., 1991, "Nephrotoxicity of paracetamol in the rat - mechanistic and therapeutic aspects", *J. Appl. Toxicol.*, 11:141–6.
- [78] Bessems J.G., Vermuelen N.P., 2001, "Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches", *Crit Rev Toxicol*, 31(1):55–138.
- [79] Da Silva Melo D.A., Saciura V.C., Poloni J.A.T., Oliveira C.S.A., Filho J.C.F.A., Padilha R.Z., Reichel C.L., Neto E.J., Oliveira R.M, D'avila L.C., Kessler A., Rodrigues de Oliveira J., 2006, "Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as an marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats", *Clin. Chim. Acta.*, 373:88–91.
- [80] Tange, J.D., Ross, B.D. & Ledingham. J.G.G. 1977. Effects of analgesics and related compounds on renal metabolism in rats. *Clinical Science and Molecular Medicine*. 53:485-492.
- [81] Boyer T.D., Rouff S.L., 1971, "Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure", *Journal of American Medical Association*, 218:440-441.
- [82] Master, D.R., 1973, "Analgesic nephropathy associated with paracetamol", *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 66:904.
- [83] Healey K., Calder I.C., Yong A.C., Crowe C.A., Fonder C.C., Ham K.N., Tange J.D., 1978, "Liver and kidney damage induced by N-hydroxyparacetamol", *Xenobiotica*, 8:403-411.
- [84] Mitchell J.R., Mcmurtry R.J., Statham C.N., Nelson S.D., 1977, "Molecular basis of several drug-induced nephropathies", *American Journal of Medicine*, 62:518-526.
- [85] Hart S., Calder I., Ross B., Tange J., 1980, "Renal Metabolism of Paracetamol: Studies in the Isolated Perfused Rat Kidney", *Clin. Sci.*, 58:379–84.
- [86] Trumper L., Girardi G., Elias M.M., 1992, "Acetaminophen nephrotoxicity in male Wistar rats", *Archives of Toxicology*, 66:107-111.
- [87] Fowler L.M., Moore R.B., Foster J.R., Lock E.A., 1991, "Nephrotoxicity of 4-aminophenol glutathione conjugate", *Human and Experimental Toxicology*, 10:451-459.
- [88] Eyanagi R., Hisanari Y., Shigematsu H., 1991, "Studies of paracetamol/phenacetin toxicity: isolation and characterisation of p-aminophenol-glutathione conjugate", *Xenobiotica*, 21:793-803.
- [89] Flanagan R.J., Meredith T.J., "Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology", *American Journal of Medicine*, 1991, 91:131-139.

- [90] Karcioğlu S.S., Palabiyik S.S., Bayir Y., Karakus E., Mercantepe T., Halici Z., Albayrak A., 2016, "The Role of RAAS Inhibition by Aliskiren on Paracetamol-Induced Hepatotoxicity Model in Rats", *Journal of Cellular Biochemistry*, 117:638–646.
- [91] Ince S., Keles H., Erdogan M., 2012, "Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice", *Drug Chem Toxicol*, 35:285–292.
- [92] Lewis R.K., Paloucek F.P., 1991, "Assessment and treatment of acetaminophen overdose", *Clinical pharmacy*, 10:765-774.
- [93] Corcoran G.B., Mitchell J.R., Vaishnav Y.N., Horning E.C., 1980, "Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine", *Molecular Pharmacology*, 18:536-542.
- [94] Bessems J.G., Vermeulen N.P., 2001, "Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches", *Critical Reviews in Toxicology*, 31:55-138
- [95] Mugford C.A., Tarloff J.B., 1997, "The contribution of oxidation and deacetylation to acetaminophen nephrotoxicity in female Sprague-Dawley rats", *Toxicology Letters*, 93:15-22.
- [96] Blantz R.C., 1996, "Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function", *Am J Kidney Dis*, 28:3-6.
- [97] Mira L., Silva M., Manso C.F., 1994, "Scavenging of reactive oxygen species by silibinin Dihemisuccinate", *Biochem Pharmacol*, 48:753-759.
- [98] James L.P., Mayeux P.R., Hinson J.A., 2003, "Acetaminophen-induced hepatotoxicity", *Drug Metabolism and Disposition*, 31:1499-1506.
- [99] Pumford N.R., Roberts D.W., Benson R.W., Hinson J.A., 1990, "Immunochemical quantitation of 3-(cystein-S-yl)acetaminophen protein adducts in subcellular liver fractions following a hepatotoxic dose of acetaminophen", *Biochemical Pharmacology*, 40: 573-579.
- [100] Prescott L.F., 1983, "Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management", *Drugs*, 25:290-314.
- [101] Bessems J.G., Vermeulen N.P., 2001, "Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches", *Crit Rev Toxicol*, 31: 55-138.
- [102] Mazer M., Perrone J., 2008, "Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management", *J Med Toxicol*, 4: 2-6.
- [103] Özaltın, S., 2015, "Bosentan'ın Parasetamolle İndüklenen Akut Böbrek Toksisitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması", Atatürk Üniversitesi Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- [104] Naguib Y.M., Azmy R.M., Samaka R.M., Salem M.F., 2014, "Pleurotus ostreatus opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepatorenal injury", *BMC Complement Altern Med*, 14: 494.
- [105] Das J., Ghosh J., Manna P., Sil P.C., 2010, "Taurine protects acetaminophen-induced oxidative damage in mice kidney through APAP urinary excretion and CYP2E1 inactivation", *Toxicology*, 269: 24-34.
- [106] Cekmen M., Ilbey Y.O., Ozbek E., Simsek A., Somay A., Ersoz C., 2009, "Curcumin prevents oxidative renal damage induced by acetaminophen in rats", *Food&Chemical Toxicology*, 47:1480-1484.

- [107] Kartal, N.T., 2013, "Agomelatin'in Parasetamolle İndüklenen Akut Böbrek Toksikitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması", *Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Bitirme Tezi.*
- [108] Nielsen F., Mikkelsen B.B., Nielsen J.B., Andersen H.R., Grandjean P., 1997, "Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life- style factors", *Clinical Chemistry*, 43:1209-1214.
- [109] Zhao Y.L., Zhou G.D., Yang H.B., Wang J.B., Shan L.M., Li R.S., Xiao X.H., 2011, "Rhein protects against acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity", *Food & Chemical Toxicology*, 49:1705-1710.
- [110] Hsu C.C., Lin C.C., Liao T.S., Yin M.C., 2006, "Protective effect of s-allyl cysteine and s-propyl cysteine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice", *Food & Chemical Toxicology*, 44:393-397.
- [111] Yapar K., Kart A., Karapehlivan M., Atakisi O., Tunca R., Erginsoy S., Cital M., 2007, "Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59:121-128.
- [112] Karabulut H., Gülay M.Ş., 2016, "Antioksidanlar", *MAE Vet Fak Derg.*, 1(1) .
- [113] Chularojmontri L., Wattanapitayakul S.K., Herunsalee A., Charuchongkolwongse S., Niumsukul S., Srichairat S., 2005, "Antioxidative and cardioprotective effects of *Phyllanthus urinaria* L. on doxorubicin-induced cardiotoxicity", *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28:1165-1171.
- [114] Lei X.G., Zhu J.H., McClung J.P., Aregullin M., Roneker C.A., 2006, "Mice deficient in Cu,Zn-superoxide dismutase are resistant to acetaminophen toxicity", *Biochemical Journal*, 399:455-461.
- [115] Gao H., Zhou Y.W., 2005, "Anti-lipid peroxidation and protection of liver mitochondria against injuries by picoside II", *World Journal of Gastroenterology*, 11:3671- 3674.
- [116] Abdul Hamid Z., Budin S.B., Wen Jie N., Hamid A., Husain K., Mohamed J., 2012, "Nephroprotective effects of Zingiber zerumbet Smith ethyl acetate extract against paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats", *J Zhejiang Univ Sci B.*, 13: 176-185.
- [117] Fallah H.H., Zaree M.A., Naghdi B.H., Alavian S.M., Mohammadi S.R., 2012, "The protective effect of medicinal herbs extracts including cynara scolymus, cichorium intybus, taraxacum officinal and berberis vulgaris in single and in combination form in CCl4 induced rat liver toxicity", *Journal Of Medicinal Plants*, 41: 78-85.
- [118] Sising R., Pathak D.N., 1990, "Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, and glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl3-induced epileptogenic foci in the rat brain", *Epilepsia*, 31:15-26.
- [119] Jung K., Henke W., 1996, "Developmental changes of antioxidant enzymes activity in kidney and liver from rats", *Free Radical Biology and Medicine*, 20: 613-617.
- [120] Balasubramanian V., Sailaja J.K., Nalini N., 2003, "Role of leptin on alcohol-induced oxidative stress in swiss mice", *Pharmacological Research*, 47: 211-216.
- [121] Sumanth M., Rana A.C., 2006, "In vivo antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Taraxacum officinale* roots in rats", *Indian Journal Of Pharmacology*, 38: 54.
- [122] Bektur, E., 2012, "Silymarin'in Asetaminofen (Parasetamol) Kaynaklı Karaciğer Ve Böbrek Toksikitesi Üzerine İyileştirici Etkisi", *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi.*



- [123] Parmar S.R., Vashrambhai P.H., Kalia K., 2010, "Hepatoprotective activity of some plants extract against paracetamol induced hepatotoxicity in rats", *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, 4:101-106.
- [124] Milne B.D., 2005, "Eser Elementler", *Palme Yayıncılık*, Ankara.
- [125] Arık N., 1997, "Kronik Böbrek Yetmezliği", *Sanofi Yayınları*, 1-118.
- [126] Vanholder R., Cornelis R., Dhondt A., Lamerie N., 2002, "The role of trace elements in ureamic toxicity", *Nephrol. Dial. Transplant.* 17:2-8.
- [127] Çoban F.K., Ince S., Kucukkurt I., Demirel H.H., Hazman O., 2015, "Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetyl- cholinesterase inhibition in rats", *Drug Chem Toxicol*, 38(4):391-399.
- [128] Balabanlı B., Balaban T., 2015, "Investigation into the effects of boron on liver tissue protein carbonyl, MDA, and glutathione levels in endotoxemia", *Biol Trace Elem Res.*, 167(2):259–263.
- [129] 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", *Biol Trace Elem Res*, 158(1):73–80.
- [130] Cao J., Jiang L., Zhang X., Yao X., Geng C., Xue X., Zhong L., 2008, "Boric acid inhibits LPS induced TNF-alpha formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells", *J Trace Elem Med Biol.*, 22(3):189–195.
- [131] Yazıcı S., Aksit H., Korkut O., Sunay B., Celik T., 2014, "Effects of boric acid and 2-aminoethoxydiphenyl borate on necrotizing enterocolitis", *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 58(1):61–67.
- [132] Mazer M., Perrone J., 2008, "Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management", *J Med Toxicol*, 4: 2-6.
- [133] Abdul Hamid Z., Budin S.B., Wen Jie N., Hamid A., Husain K., Mohamed J., 2012, "Nephroprotective effects of Zingiber zerumbet Smith ethyl acetate extract against paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats", *J Zhejiang Univ Sci B.*, 13: 176-185.
- [134] Alternative Medicine Review N-acetylcysteine, 2000, *A Journal of Clinical Therapeutic*, 5: 467-471.
- [135] El-Demerdash F.M., Nasr H.M., 2014, "Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon", *J Trace Elem Med Biol*, 28(1):89– 93.
- [136] Kabu M., Uyarlar C., Żarczyńska K., Milewska W., Sobiech P., 2015, "The role of boron in animal health", *J Elem*, 20(2):535–541.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ÖZKAN, Ecem  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 18/05/1992, Mersin  
Medeni hali : Bekar  
Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans Öğrencisi  
Telefon : 0506 202 1331  
E-mail : [ecemozkan92@gmail.com](mailto:ecemozkan92@gmail.com)

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezunuiyet Tarihi
Yüksek Lisans	Uşak Üniversitesi/Moleküler Biyoloji ve Genetik	-
Lisans	Montana State University / Biyomühendislik	2015
Lisans	İstanbul Teknik Üniversitesi / Biyomühendislik	2015
Lise	Orhan Deniz Anadolu Lisesi	2010

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014	Düzen Laboratuvarlar Grubu	Stajyer
2016	Uşak Üniversitesi	Proje Birimi
2018	Santa Farma	TSM

### Yabancı Dil

İngilizce

### Hobiler

Yemek Sanatı, Pilates, Zumba, Piyano.