



Effects of boric acid on electrolyte balance and lipid profile against renal ischemia/reperfusion injury

Ceyhan HACIOĞLU¹, Fatih KAR¹, Hakan ŞENTÜRK^{*2}, Güngör KANBAK¹

¹ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Eskişehir, Turkey

² Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Eskişehir, Turkey.

Abstract

Renal ischemia/reperfusion injury may occur due to hypotension, hypovolemic shock, vascular occlusion and renal transplantation. The severity of the damage increases with the duration of ischemia. Renal ischemia/reperfusion injury can also cause distant tissue damage, especially in the kidney. Boric acid with antioxidant properties is suggested to be a protective agent against ischemia / reperfusion injury. The aim of this study was to investigate the effects of boric acid on serum lipid profile and electrolyte levels in renal ischemia/reperfusion injury. 35 rats were divided into five groups: sham, ischemia/reperfusion and ischemia/reperfusion+50 mg/kg boric acid, ischemia/reperfusion+100 mg/kg boric acid, ischemia/reperfusion+200 mg/kg boric acid. Sham group was only subjected to surgical stress procedure. In the ischemia/reperfusion group, left renal artery was isolated and ischemia was induced for 45 minutes with anti-traumatic vascular clamp, followed by 24-hour reperfusion. In ischemia/reperfusion+boric acid groups, boric acid was administered intraperitoneally 10 minutes before reperfusion. Serum sodium, potassium, triglyceride, cholesterol, LDL and HDL levels were determined. In the ischemia/reperfusion injury group, boric acid decreased increasing potassium, triglyceride, cholesterol and LDL levels, while increasing decreasing sodium and HDL levels ($p<0.05$). Increased lipid profile due to ischemia/reperfusion damage and balancing electrolyte balance were balanced by boric acid application. In conclusion, this study showed protective effects of boric acid against renal ischemia / reperfusion injury.

Key words: renal ischemia/reperfusion, boric acid, sodium, potassium, lipid profiles

----- * -----

Renal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı borik asidin elektrolit dengesi ve lipit profili üzerine etkileri

Özet

Hipotansiyon, hipovolemik şok, damar tıkanıklığı ve böbrek transplantasyonu gibi nedenler ile renal iskemi/reperfüzyon hasarı oluşabilir. Hasarın şiddeti iskeminin süresi ile artmaktadır. Renal iskemi/reperfüzyon hasarı başta böbrek olmak üzere uzak doku hasarlarına da neden olabilmektedir. Antioksidan özelliklere sahip borik asit iskemi/reperfüzyon hasarlarına karşı koruyucu bir ajan olabileceği önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı, renal iskemi/reperfüzyon hasarında borik asidin serum lipit profili ve elektrolit düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır. 35 sıçan beş gruba ayrıldı: sham, iskemi/reperfüzyon ve iskemi/reperfüzyon+50 mg/kg borik asit, iskemi/reperfüzyon+100 mg/kg borik asit, iskemi/reperfüzyon+200 mg/kg borik asit. Sham grubuna sadece cerrahi stres prosedürü uygulandı. İskemi/reperfüzyon grubunda, sol renal arter izole edilerek, anti-travmatik vasküler klemplarıyla 45 dakika süreyle iskemi oluşturuldu, ardından 24 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi/reperfüzyon+borik asit gruplarında, reperfüzyondan 10 dakika önce intraperitoneal olarak borik asit uygulandı. Serum sodyum, potasyum, trigliserit, kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri belirlendi. Borik asit, iskemi/reperfüzyon hasarı grubunda artan potasyum, trigliserit, kolesterol ve LDL seviyelerini düşürürken, azalan sodyum ve HDL seviyelerini arttırmıştır ($p<0.05$). İskemi/reperfüzyon hasarına bağlı artan lipit profili ve bozulan elektrolit dengesi borik asit uygulaması ile dengelendi. Sonuç olarak, bu çalışma da, borik asidin renal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: renal iskemi/reperfüzyon, borik asit, sodyum, potasyum, lipit profili

* Corresponding author / Haberleşmeden sorumlu yazar: Tel.: +905327817981; Fax.: +905327817981; E-mail: hsenturk@ogu.edu.tr

1. Giriş

Böbrek, toksik maddeleri kandan arındırmak ve vücuttaki su, elektrolit ve asit-baz dengesini düzenlemek için hayati bir organdır. Bununla birlikte, diğer açılardan böbrek, peri-operatif dönemde iskemireperfüzyon hasarı gibi birçok hastalık sürecinin verdiği zarara karşı hassas bir organdır (Suzuki vd., 2008). Böbrekte iskemireperfüzyon (I/R), transplantasyon ve vasküler cerrahi durumlarında ortaya çıkan karmaşık bir sendromdur (Feng vd., 2016). I/R hasarı, akut böbrek hasarının önde gelen nedenlerinden birini temsil eder ve böbrek kan akımının geçici olarak kesilmesiyle oluşur. İskemi, çeşitli nedenlerle bir organa kan akışının yetersizliği veya durmasıdır. Reperfüzyon, iskemiye neden olan faktörü ortadan kaldırarak dokuya kan akışının restorasyonudur (Montalvo-Jave vd., 2008). I/R'nin, başlangıçta iskemik hasardan etkilenmeyen organlar üzerinde de yıkıcı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Thurman, 2007).

İskemi/reperfüzyonun patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, mitokondriyal ATP oluşumunun azalması, hücre zarlarının selektif geçirgenliğinin kaybı, hücrel iyon homeostazının bozulması (hücre içi sodyum ve kalsiyumun yükselmesi) ile hidrolazların aktivasyonu ve hücre hasarına veya ölümüne neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması gibi çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçler üzerinde etkileri vardır (de Groot ve Rauw, 2007). ROS'un aşırı üretimi, antioksidan seviyelerde azalmaya ve oksidan/antioksidan dengesizliğinin ortaya çıkmasına yol açar (Aksit ve Bildik, 2014). Oksidatif stres sırasında ROS'un aşırı üretimi, nükleik asitlere, hücrel proteinlere ve lipitlere de zarar verir (Baykara vd., 2009). Bu tür hasarlar hücre ölümüne, organ işlev bozukluğuna ve organ kaybına neden olabilir. Bugüne kadar, I/R hasarlarının önlenmesi için birçok antioksidan ve antiinflatuar ajan değerlendirilmiştir (Sahin vd., 2013). Oksidatif stres sırasında oluşan ROS, lipit peroksidasyonunu başlatabilir, proteinleri okside edebilir ve DNA iplikçiklerinin kırılmasına neden olabilir ve bunların hepsi normal hücrel fonksiyona zarar verebilir. Lipit peroksidasyonu, hücrel membranların oksidatif tahribatına yol açan bir otokatalitik mekanizmadır ve bunların yıkımı, toksik reaktif metabolitlerin üretilmesine ve hücre ölümüne yol açabilir (Pincemail vd., 1993). Böbrek hasarından sorumlu olan iskemireperfüzyon, meydana geldiği doku başta olmak üzere diğer çevre dokularda da ROS üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Dobashi vd., 2002). ROS aşırı üretimi ile indüklenen ve lipit peroksidasyonun bir ürünü olan okside haldeki düşük yoğunluklu lipoprotein (oks-LDL), post-iskemik dönemde böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır (Troncoso vd., 1995). Paraoksonaz (PON-1), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) üzerinde bulunan bir esteraz enzimidir (Mackness vd., 1998). Bir antioksidan enzim olan PON-1, lipit peroksidlerin oluşumunu önleyerek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu geciktirdiği bilinmektedir (Paragh vd., 1998). Kronik böbrek yetmezliği durumunda artmış oksidatif stres, PON-1 aktivitesini düşürerek serum lipit profillerini değiştirerek hiperkolesterolemiye neden olduğu bildirilmiştir (Ayub vd., 1999).

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

Son zamanlarda borik asidin koruyucu ve antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Colak vd., 2011). Borik asidin renal I/R'ye bağlı hasarı önleyip önleyemeyeceği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, bu deneysel çalışmada, borik asidin renal I/R hasarına karşı koruyucu etkileri olup olmadığını ortaya koymak için serum lipit profili ve elektrolit seviyelerini araştırdık.

2. Materyal ve yöntem

Çalışma için gerekli etik kurul onayı ESOĞÜ Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'dan alındı. Deneysel çalışmamızda 180-220 gram ağırlıkta, sağlıklı, 3-4 aylık, Sprague Dawley cinsi, dişi sıçanlar arasından rastgele seçimle her bir grupta 7 sıçan olmak üzere toplam 5 grupta 35 adet sıçan kullanıldı. Deneyle gruplarının tasarımı ve uygulanan deneysel prosedür işlemleri Tablo 1.'de gösterilmiştir. Deneyle hayvanlarına uygulanan borik asit çözeltisi 0,5 mL serum fizyolojik (SF) solüsyon içerisinde, sırasıyla 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda borik asit içecek şekilde, çalışmadan hemen önce taze olarak hazırlandı.

2.1 Nefroktomi İşlemleri

Nefroktomi uygulanacak deneyle hayvanlarına intramüsküler yol ile 10 mg/kg ksilazin ve 70 mg/kg ketamin anestezisi uygulandı. Deneyle hayvanları, anestezisi altında sıcaklığı sabit diseksiyon tablasına, rektal ısı takibi yapılarak sırt üstü pozisyonda tespit edildi. Cerrahi uygulama bölgesinin temizliği %70'lik etil alkol ile sağlanıp steril şartlar altında sağ böbrek nefroktomisi gerçekleştirildi. Her bir sıçana yapılan nefroktomiden sonra kaybolan sıvının hipovolemik etkilerine engel olmak için karın boşluğuna steril SF verildi. Kas ve deri kesileri ayrı ayrı fakat devamlı olarak 3/0 ipek sütürlle dikilerek kesi bölgesi kapatıldı. Cerrahi işlem görmüş her bir hayvan kimyasal sterilizasyonu yapılmış, tek bireylik, polikarbonat bileşimli şeffaf kafeslere ayrı ayrı koyularak 15 gün süreyle iyileşmesi sağlandı.

2.2 I/R Uygulanması

I/R yapılacak sıçanlara anestezi altında midline laparotomi yapıldı. Sol renal arter izole edilerek, antitravmatik vaskular klemp yardımıyla 45 dakika süre ile kan akışı durduruldu. 45 dakika iskeminin hemen ardından 24 saat reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon süresince kaybolan sıvının hipovolemik etkilerine engel olmak için karın boşluğuna steril SF verildi. Bu işlemin ardından kas ve deri kesileri ayrı ayrı fakat devamlı olarak 3/0 ipek sütürlle dikilerek kesi bölgesi kapatıldı.

2.3 Anestezi İşlemi

Tüm cerrahi işlemler steril ortamda ve steril cerrahi aletler kullanılarak gerçekleştirildi. Deney gruplarına ait hayvanlara intramuskular olarak 10 mg.kg-1 ksilazin ve 70 mg.kg-1 ketamin anestezisi uygulandı. Deney gruplarına ait hayvanlar reperfüzyon süresinin bitiminde ketamin/ksilazin anestezisi altında diseksiyonları gerçekleştirildi ve intrakardiyak olarak kalpten bütün kanın alınması ile yaşamları sonlandırıldı.

2.4 Doku Örneklerinin Analizi

Deney işlemlerinin sonunda intrakardiyak olarak alınan kan, biyokimyasal analizlerin yapılması için jelli biyokimya tüplerine konuldu. Alınan kan örnekleri 10 dk 3000 rpm'de santrifüjlenerek serumlar elde edildi. Serum örnekleri polietilen tüplere aktarılarak analiz süresine kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Serumda sodyum (Na), potasyum (K), trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kolesterol düzeyleri ROCHE-COBAS C-501 otoanalizör cihazında ölçülmüştür.

2.4 İstatistiksel Analiz

Sonuçlar Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri kullanılarak değerlendirildi. Deney grupları arasındaki farkı belirlemek için tek yönlü ANOVA testi yapıldı ve tüm istatistik uygulamalar sonucunda sayısal değer (p) olarak ortaya çıkan deney grupları arasındaki farklar, p<0,05 önem derecesinde anlamlı olarak kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi ve Tamhane T2 testi kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS Versiyon 21.0 tarafından yapıldı.

Tablo 1. Deney gruplarının tasarımı ve deneysel prosedür

Gruplar	Grup İsimleri	Yapılan İşlemler	Hayvan Sayısı
Grup 1	Sham Grubu	Bu grup deney hayvanlarına nefroktomi işlemi uygulanarak 15 gün süreyle iyileşmenin olması beklendi. İyileşmenin sonrasında, iskemi işlemi yapılmadan 0,5 mL serum fizyolojik, reperfüzyon süresinden 10 dakika önce intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon bitiminde anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi.	7
Grup 2	I/R Grubu	Bu grup deney hayvanlarına nefroktomi işlemi uygulanarak 15 gün süreyle iyileşmenin olması beklendi. İyileşmenin sonrasında, her bir hayvana 45 dakika boyunca iskemi uygulandı. Reperfüzyondan 10 dakika önce, 0,5 mL serum fizyolojik intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi.	7
Grup 3	I/R +50 mg/kg Borik asit	Bu gruptaki deney hayvanlarına nefroktomi işlemi uygulanarak 15 gün süreyle iyileşmenin olması beklenildi. İyileşmenin sonrasında, her bir hayvana 45 dakika boyunca iskemi uygulandı. Reperfüzyondan 10 dakika önce, 50mg/kg borik asit, 0,5 mL serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi.	7
Grup 4	I/R +100 mg/kg Borik asit	Bu gruptaki deney hayvanlarına nefroktomi işlemi uygulanarak 15 gün süreyle iyileşmenin olması beklenildi. İyileşmenin sonrasında, her bir hayvana 45 dakika boyunca iskemi uygulandı. Reperfüzyondan 10 dakika önce, 100mg/kg borik asit, 0,5 mL serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi.	7
Grup 5	I/R +200 mg/kg Borik asit	Bu gruptaki deney hayvanlarına nefroktomi işlemi uygulanarak 15 gün süreyle iyileşmenin olması beklenildi. İyileşmenin sonrasında, her bir hayvana 45 dakika boyunca iskemi uygulandı. Reperfüzyondan 10 dakika önce, 200mg/kg borik asit, 0,5 mL serum fizyolojik içerisinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi. 24 saat reperfüzyon sonrasında anestezi altında deney hayvanları sakrifiye edilerek diseksiyonları gerçekleştirildi.	7

3. Bulgular

Tablo 2’de görüldüğü gibi, I/R grubunda potasyum, LDL, trigliserit, ve kolesterol seviyelerinde sham grubuna kıyasla istatikselsel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0,05$). Fakat, I/R grubu sham grubu ile karşılaştırıldığında serum sodyum ve HDL seviyelerinde istatikselsel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$).

50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda uygulanan borik asit konsantrasyonları I/R grubu ile karşılaştırıldığında serum sodyum seviyelerinde istatikselsel olarak anlamlı bir artışın olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Sham grubuna en yakın iyileşmeyi 50 mg/kg borik asit dozunda sağlamıştır (Tablo 2).

I/R grubu ile karşılaştırıldığında borik asidin 50 ve 100 mg/kg dozları serum potasyum seviyelerindeki istatikselsel anlamlı bir düşüş sağlarken, 200 mg/kg dozdaki borik asit uygulaması anlamlı bir azalma göstermemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Borik asidin serum lipit profili ile sodyum ve potasyum değerleri üzerine etkilerinin sonuçları

Gruplar	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Trigliserit (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
Sham Grubu	146,37±5,82	5,08±0,73	31,25±2,77	30,47±1,32	7,45±2,03	39,46±1,85
I/R Grubu	119,14±3,61*	7,11±0,48*	51,61±4,12*	47,37±2,15*	15,64±1,25*	36,32±2,67*
I/R +50 mg/kg Borik asit	140,08±4,17**	5,25±1,16**	36,52±3,71**	34,58±2,03**	9,05±2,14**	36,71±2,46
I/R +100 mg/kg Borik asit	132,24±4,17**	5,48±0,75**	43,26±1,04**	37,26±2,62**	12,16±1,55**	35,25±1,67
I/R +200 mg/kg Borik asit	137,15±2,51**	6,14±1,24	45,52±2,53**	45,23±3,45	14,73±1,36	37,91±3,81

*Veriler, her grupta 7 hayvandan ortalama ± standart hata olarak sunulmuş ve tek yönlü ANOVA ile analiz edilmiş ve ardından Tukey HSD testi ile analiz edilmiştir. $p<0,05$ Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, ** $p<0,05$ Sigara dumanı grubuna göre karşılaştırıldığında.

Tüm borik asit dozları renal I/R hasarı sonucu artmış trigliserit seviyelerinde istatikselsel olarak anlamlı bir düşüş sağlamıştır ($p<0,05$). Tablo 2’de görüldüğü gibi, sham grubu trigliserit seviyelerine en yakın azalma 50 mg/kg borik asit dozunda bulunmuştur.

I/R grubu, I/R+50 mg/kg borik asit ve I/R+100 mg/kg borik asit grupları ile karşılaştırıldığında kolesterol ve LDL seviyelerinde istatikselsel olarak anlamlı bir düşüşün olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Başka bir değişle, I/R hasarına karşı artış gösteren kolesterol ve LDL seviyeleri, 50 ve 100 mg/kg dozlarda borik asit uygulamasıyla anlamlı bir düşüş göstermiştir. Oysa, 200 mg/kg borik dozu, kolesterol ve LDL seviyeleri bakımından I/R grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş göstermemiştir (Tablo 2).

Sham grubu ile karşılaştırıldığında renal I/R hasarı HDL seviyeleri istatikselsel olarak anlamlı bir düşüşe neden olmuştur ($p<0,05$). I/R grubuna kıyasla, uygulanan tüm borik asit dozları anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (Tablo 2).

4. Sonuçlar ve tartışma

Böbrek transplantasyonu, parsiyel nefrektomi ve renal arter anjiyoplasti gibi birçok klinik durumda böbrek kan akımının geçici olarak kesilmesi ile karşılaşmaktadır (Paller, 1998). Bu geçici kan akımındaki devamsızlık, renal I/R hasarına neden olur. İskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan renal I/R hasarı, histopatolojik olarak geniş tübüler hasara, tübüler hücre nekrozuna, glomerüler hasara ve tübüler tıkanmaya neden olan bulgular ile karakterizedir (Chatterjee vd., 1999). Bu tübüler ve glomerüler disfonksiyonun çoğu, anoksiyi takip eden reperfüzyon periyodu sırasında ortaya çıkan ROS tarafından kaynaklanmakta ve reperfüzyon hasarına katkıda bulunan başlıca faktörlerden biri olarak da kabul edilmektedir (Chatterjee vd., 2000). I/R hasarında, ROS, biyolojik membranlarda ve serumda bulunan lipitler ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonuna yol açmakta, bu da iyon kanallarına ve DNA'ya zarar vererek hücrel ve metabolik süreçleri sekteye uğratmaktadır (Singh vd., 2004).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar da, kronik hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden lipit profillerinin ve elektrolit dengesinin düzenlenmesini sağlayan potansiyel koruyucu ajanların ortaya konmasına odaklanmıştır. Bu çalışma, borik asidin böbrek I/R hasarına karşı serum lipit profili ve elektrolit dengesi açısından koruyucu etkisinin ortaya konulduğu ilk çalışmadır. Borik asit, böbrek I/R hasarı sonucu meydana gelen patofizyolojik yolların çeşitli basamaklarını etkileyebilir. En muhtemel mekanizma, doğrudan veya dolaylı olarak ROS temizleyici olarak hareket ederek serum ozmolit dengesini sağlamasıdır.

Çalışmamızda, iskemiye indüklediğimiz sıçanlarda sham grubuna göre, sodyum ve potasyum değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu olgu iskemi modelimizin sonuçta ortaya çıkan anormal serum sodyum ve potasyum düzeyleri ile nefropatiye neden olabileceğini göstermektedir. İskemi sonrası borik asit tedavisinin

uygulandığı sıçanlarda, iskemi nedeniyle azalan soyum seviyelerinin yeniden arttığını gözlemledik. Benzer şekilde I/R hasarına bağlı olarak artan serum potasyum seviyeleri borik asit uygulanması sonrasında bir düşüşün olduğu bulunmuştur. Renal I/R hasarının serum potasyum seviyelerini artırırken (Sagiroglu vd., 2012), sodyum seviyelerini de düşürdüğü (Pektas vd., 2014; Bazzano vd., 2015) önceki çalışmalar da bildirilmiştir. Bu çalışmada, antioksidan özellikleri sayesinde borik asit, I/R bağlı artan oksidatif hasarı azaltarak/gidererek, azalan serum sodyum seviyelerini arttırarak ve artan serum potasyum seviyelerini düşürerek, böbrek tübül fonksiyonları üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğunu söyleyebiliriz.

İskemi sonrası borik asit uygulanması, sham grubu ile I/R gruplarının serum lipid profillerinin karşılaştırıldığında, renal iskemi grubundaki serum trigliserit düzeyleri sham grubuna göre %64.5'e varan artışla 51.61±4.12 mg/dl olduğu bulunmuştur. I/R grubundaki yüksek trigliserit düzeyleri, iskemiden kaynaklı lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Sharifkan vd., 2012). I/R sonrası 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda borik asit tedavisi, serum trigliserit seviyelerini I/R grubuna göre sırasıyla %29.9, 15.7, ve 11.8 oranlarında düşürmüştür (Tablo 2). Lipitler, I/R patogenezinde önemli bir rol oynayan aktivemetabolik maddeleri içeren heterojen bir gruptur. I/R sırasında en sık görülen lipit anormallikleri hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi (Riesen ve Mordasini, 2008), ki bu çalışmada da ortaya konmuştur. Benzer şekilde, artan trigliserit seviyeleri lipaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceken, borik asit tedavisi sonra düşen trigliserit seviyesi, borik asitin ROS süpürücü özelliği sayesinde azalan lipit oksidasyonundan veya artmış lipaz aktivitesinden kaynaklanabilir. Bu çalışmada, I/R sonrası sıçanların serumunda hiperlipidemi doğrulanmıştır.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, I/R grubu sham grubu ile karşılaştırıldığında kolesterol ve LDL seviyeleri sırasıyla %56.6 ve %114.2 artarken, HDL seviyeleri %7.6 azalmıştır. 50 mg/kg dozdaki borik asit tedavisi ile I/R grubundaki kolesterol seviyesini %37.5 düşürerek, sham grubu kolesterol seviyesine en yakın sonuç elde edilmiştir. Benzer şekilde, 50 mg/kg dozdaki borik asit tedavisi ile I/R grubundaki LDL seviyesini %39.4 düşürerek, sham grubu kolesterol seviyesine en yakın sonuç elde edilmiştir. Öte yandan, iskemi sonrası uygulanan farklı dozlardaki borik asit konsantrasyonları serum HDL seviyelerinde ılımlı bir artış sağlasa da, borik asit renal I/R hasarına karşı meydana gelen HDL seviyelerindeki değişiklikler üzerinde etkili olamamıştır. Sonuçlarımız literatür ile de paralel olarak, renal I/R hasarı sonrası serum trigliserit, kolesterol ve LDL seviyeleri artarken, HDL seviyelerinde bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur (Bhalodia vd., 2009). Borik asit tedavisine bağlı LDL, trigliserit ve kolesterol seviyelerindeki azalış ile HDL seviyelerindeki makul artış, lipit oksidasyonundaki azalma ile açıklanabilir. Serum lipit oranlarındaki değişiklikler, lipoprotein lipaz aktivitesindeki artış ile birlikte dolaşımdaki trigliseritlerin yakıt olarak kullanımının artması (Nounou vd., 2012) ve borik asit sayesinde ROS temizlenmesinin bir artışı olabilir. Bu enzimin aktivasyonundaki artış ile de çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) HDL'ye dönüşümü hızlandırılmaktadır (Lee ve Prasad, 2003).

Sonuç olarak, renal iskemi indüksiyonundan sonra intraperitonel olarak borik asidin uygulanması, serum lipit profilini ve elektrolit dengesini düzenleyerek böbrek hasarına karşı koruyabilir. Borik asidin antioksidan özellikleri sayesinde, renal I/R'ye karşı lipit peroksidasyonunu azaltabilecek bir koruyucu ajan olarak kullanılabileceğinden serum lipit profilinin düzenlenmesine de katkı sağlayabilir. Bu, borik asidin renal I/R hasarı nedeniyle meydana gelen artmış lipit ve potasyum seviyelerine karşı düşürücü etkileri hakkında yapılan ilk çalışmadır. Fakat, borik asidin lipit profilini düzenlediğinden bahsederken, lipoprotein lipaz aktivitesi üzerindeki etkilerine bakılmamış olmaması bu çalışma için önemli bir limitasyondur. Borik asidin I/R hasarını önlemedeki rolünü daha fazla araştırmak için daha titizlikle tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Aksit, H., Bildik, A. (2014). Determination of DNA Damage in Experimental Liver Intoxication and Role of N-Acetyl Cysteine. *Cell Biochemistry Biophysics*, 70, 1119-1125.
- Ayub, A., Mackness, M.I., Arrol, S., Mackness, B., Patel, J., Durrington, P.N. (1999). Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19, 330-335.
- Baykara, B., Tekmen, I., Pekcetin, C., Ulukus, C., Tuncel, P., Sagol, O., Ormen, M., Ozogul, C. (2009). The protective effects of carnosine and melatonin in ischemia reperfusion injury in the rat liver. *Acta Histochemica*, 111, 42-51.
- Bazzano, T., Restel, T.I., Porfirio, L.C., Souza, A.S., Silva, I.S. (2015). Renal biomarkers of male and female Wistar rats (*Rattus norvegicus*) undergoing renal ischemia and reperfusion. *Acta Cirurgica Brasileira*, 30(4), 277-88.
- Benderdour, M., Bui-Van, T., Dicko, A., Belleville, F. (1998). In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 121, 2-7.
- Bhalodia, Y., Sheth, N., Vaghasiya, J., Jivani N. (2009). Cardiac Damage Induced by Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Hyperlipidemic Rats: Role of PPAR- α Agonist. *Hong Kong Journal of Nephrology*, 11, 59-65.
- Chatterjee, P.K., Cuzzocrea, S., Brown, P.A., Zacharowski, K., Stewart, K.N., Mota-Filipe, H., Thiemermann, C. (2000). Tempol, a membraneporeable radical scavenger, reduces oxidant stress-mediated renal dysfunction and injury in the rat. *Kidney International*, 58, 658-73.
- Chatterjee, P.K., Cuzzocrea, S., Thiemermann, C. (1999). Inhibitors of poly (ADPribose) synthetase protect rat proximal tubular cells against oxidant stress. *Kidney International*, 56, 973-84.

- Colak, S., Geyikoglu, F., Keles, O.N., Türkez, H., Topal, A., Unal, B. (2011). The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity. *Toxicology and Industrial Health*, 27(8), 700-710.
- de Groot, H., Rauen, U. (2007). Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenic networks: a review. *Transplantation Proceedings*, 39, 481-4.
- Dobashi, K., Singh, I., Orak, J.K., Asayama, K., Singh, A.K. (2002). Combination therapy of N-acetylcysteine, sodium nitroprusside and phosphoramidon attenuates ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 240, 9-17.
- Feng, W., Tang, R., Ye, X., Xue, C., Liao, Y. (2016). Identification of Genes and Pathways Associated with Kidney Ischemia-Reperfusion Injury by Bioinformatics Analyses. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41, 48-54.
- Forrest, H., Nielsen, F.H. (2008). Is boron nutritionally relevant? *Nutrition Reviews*, 66, 183-191.
- Greenwood, N.N., Earnshaw, A. (1984). *Chemistry of the elements*. UK: Pergamon Press.
- Guindon, K.A., Bedard, L.L., Massey, T.E. (2007). Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA from isolated mouse lung cells following in vivo treatment with aflatoxin B-1. *Toxicological Sciences*, 98, 57-62.
- Lee, P., Prasad, K. (2003). Effects of flaxseed oil on serum lipids and atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 227-235.
- Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I. (1998). Human serum paraoxonase. *General Pharmacology*, 31, 329-336.
- Montalvo-Jave, E.E., Escalante-Tattersfield, T., Ortega-Salgado, J.A., Pina, E., Geller, D.A. (2008). Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *Journal of Surgical Research*, 147, 153-159.
- Nounou, H.A., Deif, M.M., Shalaby, M.A. (2012). Effect of flaxseed supplementation and exercise training on lipid profile, oxidative stress and inflammation in rats with myocardial ischemia. *Lipids in Health and Disease*, 11, 129.
- Paller, M.S. (1998). Acute renal failure: Controversies, clinical trials, and future directions. *Seminars in Nephrology*, 18, 482-9.
- Paragh, G., Seres, I., Balogh, Z., Varga, Z., Karpati, I., Matyus, J., Ujhelyi, L., Kakuk, G. (1998). The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron*, 80, 166-170.
- Pektas, A., Gemalmaz, H., Balkaya, M., Ünsal, C., Yenisey, Ç., Kılıçarslan, N., Çulhacı, N. (2014). The short-term protective effects of lycopene on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Turkish Journal of Urology*, 40(1), 46-51.
- Pincemail, J., Delfraigne, J.O., Franssen, C., Bonnet, P., Deby-Dupont, G., Pirenne, J., Deby, C., Lamy, M., Limet, M., Merisse, M. (1993). Evidence for free radical formation during human kidney transplantation. *Free Radical Biology and Medicine*, 15, 343-8.
- Riesen, W.F., Mordasini, R.C. (2008). Update of lipid lowering therapy. *Praxis*, 97, 1179-1184.
- Sagiroglu, T., Torun, N., Yagci, M., Yalta, T., Sagiroglu, G., Oguz, S. (2012). Effects of apelin and leptin on renal functions following renal ischemia/reperfusion: An experimental study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3(5), 908-914.
- Sahin, T., Begeç, Z., Toprak, H.İ., Polat, A., Vardi, N., Yücel, A., Durmuş, M., Ersoy, M.Ö. (2013). The effects of dexmedetomidine on liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Surgical Research*, 183, 385-90.
- Sharifkan, A., Marjani, A., Zaker, F. (2012). Serum lipid profiles in acute myocardial infarction patients in Gorgan. *Biomedical Research*, 23(1), 19-124.
- Singh, D., Chander, V., Chopra, K. (2004) The effect of quercetin: A bioflavonoid on ischemia/reperfusion induced renal injury in rats. *Archives of Medical Research*, 35, 484-94.
- Suzuki, C., Isaka, Y., Takabatake, Y., Tanaka, H., Koike, M., Shibata, M., Uchiyama, Y., Takahara, S., Imai, E. (2008). Participation of autophagy in renal ischemia/reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 368, 100-106.
- Thurman, J.M. (2007). Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clinical Immunology*, 123, 7-13.
- Troncoso, P., Dominguez, J., Martinez, L., Zambrano, N. (1995). Oxidative damage markers in a renal ischemic-reperfusion model: the protective effect of monoamine oxidase inhibition. *Transplantation Proceedings*, 27, 1836-1838.

(Received for publication 17 May 2018; The date of publication 15 August 2018)