



Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Sıçanlarda *Myrtus communis* L. Ekstresi ve Apocynin'in Lens Oksidatif Hasarı ve Bor Seviyeleri Üzerindeki Etkileri

Effects of *Myrtus communis* L. Extract and Apocynin on Lens Oxidative Damage and Boron Levels in Rats with a High Fat-Diet

© Rüya Kuru Yaşar*, © Dilruba Kuru**, © Ali Şen***, © Göksel Şener****, © Feriha Ercan*****, © Ayşen Yarat*

*Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
**Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
***Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
****Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye
*****Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Diyetel obezite, serbest radikal oluşumunu artırarak vücutta oksidan hasara ve lenste katarakt oluşumuna neden olmaktadır. *Myrtus communis* yaprak ekstraktlarının (Myr) antioksidan özelliklere sahip olduğu, Apocynin'in (Apo), etkili bir NADPH-oksidad inhibitörü olduğu bilinmektedir. Doku bor seviyelerine ilişkin veriler oldukça eksiktir. Literatürde ilk kez gerçekleştirilen bu çalışmanın amacı, yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen sıçanlarda Myr ve Apo tedavisinin bor seviyeleri ve oksidatif lens hasarı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Wistar albino erkek sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı: Kontrol Grubu; YYD Grubu; YYD + Myr Grubu ve YYD + Apo Grubu. Deney öncesinde ve sonrasında vücut ağırlığı ve kan lipid seviyeleri belirlendi. Sıçanlar dekapite edildikten sonra lensleri alındı ve homojenleştirildi. Lens homojenatlarında katalaz (KAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri, bor, malondialdehit (MDA) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyeleri belirlendi.

Bulgular: YYD, sıçanların serum trigliserid ($p<0,05$), total kolesterol seviyesini ($p<0,001$), vücut ağırlığını ($p<0,001$) ve lens MDA seviyesini artırdı ($p<0,01$) ve lens GSH ($p<0,05$) ve bor seviyesini ($p<0,001$), SOD ($p<0,001$) ve KAT aktivitesini ($p<0,001$) ise azalttı. Bununla birlikte, Myr ve Apo tedavisi sıçanların vücut ağırlığını ($p<0,001$), serum trigliserid ($p<0,05$), ve total kolesterol seviyesini ($p<0,001$) azalttı; lens bor ($p<0,01$; $p<0,001$) ve GSH seviyesini ($p<0,05$; $p<0,01$), ve KAT aktivitesini ($p<0,001$) ise artırdı.

Sonuç: Hem Apo hem de Myr, bor seviyelerini artırarak YYD'nin neden olduğu obez sıçanların lenslerindeki oksidatif stresi azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, lens, bor, antioksidanlar, *Myrtus communis*, apocynin

Abstract

Objectives: Nutritional obesity causes oxidant damage in the body and cataract formation in the lenses by increasing the formation of free radicals. *Myrtus communis* leaf extracts (Myr) have antioxidant properties, and apocynin (Apo) is an effective NADPH-oxidase inhibitor. The data on tissue boron levels are quite lacking. The aim of this novel study was to investigate the effects of Myr and Apo treatment on boron levels and oxidative lens damage in rats fed a high-fat diet (HFD).

Materials and Methods: Wistar albino male rats were randomly divided into four groups: the control group, HFD group, HFD + Myr group, and HFD + Apo group. Body weight and blood lipids were determined before and after the experiment. After decapitating the rats, the lenses were removed and homogenized. Catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) activities and boron, malondialdehyde (MDA), and reduced glutathione (GSH) levels in the lens homogenates were determined.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Rüya Kuru Yaşar, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: dyt.ruyakuru@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3031-8875

Geliş Tarihi/Received: 02.11.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.10.2021

Cite this article as: Kuru Yaşar R, Kuru D, Şen A, Şener G, Ercan F, Yarat A. Effects of *Myrtus communis* L. Extract and Apocynin on Lens Oxidative Damage and Boron Levels in Rats with a High Fat-Diet. Turk J Ophthalmol 2021;51:344-350

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Results: The HFD increased serum triglyceride ($p<0.05$), total cholesterol level ($p<0.001$), body weight ($p<0.001$), and lens MDA levels ($p<0.01$) and decreased lens GSH ($p<0.05$) and boron level ($p<0.01$), SOD ($p<0.001$), and CAT activity ($p<0.001$). However, Myr and Apo treatment reduced the rats' body weight ($p<0.001$), serum triglyceride ($p<0.05$), and total cholesterol level ($p<0.001$) and increased lens boron ($p<0.01$; $p<0.001$), GSH levels ($p<0.05$; $p<0.01$), and CAT activity ($p<0.001$).

Conclusion: Both Myr and Apo may be able to reduce oxidative stress in the lenses of obese rats caused by HFD by increasing boron levels.

Keywords: Obesity, lens, boron, antioxidants, *Myrtus communis*, apocynin

Giriş

Obezite, aşırı veya anormal yağ birikimi olarak tanımlanır ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi, solunum problemleri, osteoartrit, kardiyovasküler hastalık ve kansere neden olabileceği bilinmektedir. Aşırı oksidan ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, obezite ve neden olduğu komorbiditeler ile ilişkili mekanizmalardan biridir.¹ Yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek yağlı diyet (YYD) ile artan ROS oluşumunun lenste oksidan hasara ve katarakt gelişimine neden olduğu belirtilmiştir.^{2,3}

ROS, hücrede normal oksijen metabolizması sırasında üretilir ve çok sayıda enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyon için gereklidir. Ancak bazı patolojik durumlarda aşırı miktarda oluşmakta ve hücrede zararlı etkilere neden olmaktadır.⁴ Biyomembranlarda çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu genellikle ROS'ye maruziyet ile gerçekleşir. Malondialdehit (MDA), üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile üretilir. Oksidan hasarın değerlendirilmesinde lipid peroksidasyonunun önemli son ürünlerinden biri olan MDA sıklıkla kullanılmaktadır.⁵ Hücreler çeşitli antioksidan sistemler ile kendilerini ROS'nin zararlı etkilerinden korunmaya çalışırlar. Endojen antioksidanlar arasında katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) bulunur. Diyetle alınan antioksidanlar, oksidatif stresin giderilmesinde endojen antioksidan sisteme önemli katkı sağlar.⁶

Bitki fitokimyasallarının çeşitli hayvan modellerinde oksidatif strese karşı önleyici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.^{7,8} Mersin olarak da bilinen *Myrtus communis*, Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde (Türkiye dahil) bulunan, ağırlıklı olarak bataklık ve ormanlarda yetişen, yenilebilen ve tıbbi bir bitkidir.⁹ *M. communis* yaprak ekstraktlarının (Myr) antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.^{10,11} Nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz), moleküler oksijenin süperoksit anyonuna bir elektron indirgenmesini katalizleyen bir multienzim kompleksidir. Dolayısıyla bu reaksiyon ROS'nin ana kaynağıdır.¹² Apocynum cannabinum bitkisinin kökünden elde edilebilen Aposinin (Apo) güçlü bir NADPH-oksidad inhibitörüdür.¹³

Borun biyolojik önemi giderek daha fazla aydınlatılmaktadır.^{14,15} Bor henüz insanlar için esansiyel bir element olarak görülmesi de, olası bir esansiyel element olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁶ Doku bor düzeyleri, bor metabolizması ve borun etki mekanizması ile ilgili veriler sınırlıdır. Literatürde lens bor seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı YYD ile beslenen sıçanlarda Myr ve Apo tedavisinin bor düzeylerine ve oksidatif lens hasarına

etkisinin araştırılmasıdır. Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma lens bor düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır ve sonuçlarımız YYD, Myr ve Apo'nun lens bor düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Çalışma, Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından tedarik edilen 2 aylık erkek Wistar albino sıçanlarda ($n=20$) gerçekleştirildi. Sıçanlar, 12 saat aydınlık: 12 saat karanlık döngüsünde ve rölatif nem (%65-70) ve sıcaklığın (22 ± 2 °C) sabit tutulduğu klimalı bir odada barındırıldı. Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (30.03.2019).

Bitki Örnekleri ve *Myrtus communis* Ekstraktının Hazırlanması

Çalışmada kullanılan bitki örnekleri 2010 yılında Manisa ilinden (Turgutlu bölgesi) toplanmıştır. Örnekler Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde görevli bir botanik uzmanı tarafından tanımlandı. Bitki tip örnekleri Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır (MARE no: 13006). *M. communis* yaprakları (100 g) oda sıcaklığında gölgede kurutulmuştur. Kurutulmuş ve toz haline getirilmiş yapraklar, bir Soxhlet aparatı kullanılarak %96 EtOH ile ekstrakte edildi. Daha sonra vakumda kuruyana kadar 40 °C'de buharlaştırıldı. Bu ekstrakt kullanılmaya kadar buzdolabında (4 °C) koyu renkli bir kaptaki saklanmıştır.

Çalışma Grupları

Yedi günlük bir alışma döneminden sonra, sıçanlar aşağıdaki şekilde rastgele dört gruba ayrıldı:

- Kontrol grubu ($n=5$): Sıçanlar 16 hafta boyunca standart sıçan diyeti ile beslendi.
- YYD grubu ($n=5$): Sıçanlara 16 hafta boyunca %45 yağ içeren bir YYD verildi.
- YYD + *M. communis* L. grubu ($n=5$): Sıçanlar 16 hafta boyunca YYD ile beslendi ve son 4 hafta boyunca orogastrik gavaj yoluyla Myr (100 mg/kg) verildi.
- YYD + Apo ($n=5$): Sıçanlara 16 hafta boyunca YYD verildi ve son 4 hafta intraperitoneal enjeksiyon yoluyla Apo (Merck, Darmstadt, Almanya) (25 mg/kg, %15 dimetil sülfoksit içinde) verildi.

Biyokimyasal Analiz

On altıncı haftanın sonunda sıçanlar tekrar tartıldı ve dekapite edildi. Total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserid düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı. Lensler çıkarıldı ve %5 lens homojenatları hazırlamak için %0,9 NaCl

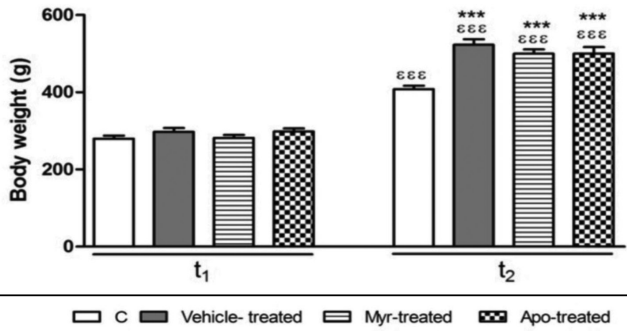
çözeltisinde homojenize edildi. Lens homojenatları, analizler yapılabilmek için -80 °C'de saklandı. Lens homojenatlarındaki bor, indirgenmiş GSH seviyesi ve MDA seviyeleri, SOD ve KAT aktiviteleri sırasıyla modifiye karminik asit¹⁷, Beutler¹⁸, Ledwozwy et al.¹⁹, Mylorie et al.²⁰ ve Aebi²¹ yöntemleri kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz GraphPad Prism 5,0 (GraphPad Software, San Diego, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Çoklu karşılaştırmalarda varyans analizi (ANOVA) ve sonrasında post-hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada YYD ile indüklenen obezite modeli kullanılmıştır. Deney başlangıcı ve sonunda ölçülen ağırlıklar Şekil 1'de verilmiştir. On altıncı haftanın sonunda YYD



Şekil 1. Çalışma başlangıcında (t1) ve sonunda (t2) kaydedilen grupların vücut ağırlıkları

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. $\epsilon\epsilon\epsilon$: $p < 0,001$; t1'e göre anlamlı düzeyde farklı. $***$: $p < 0,001$; kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklı. K: Kontrol grubu, YYD: Yüksek yağlı diyet grubu, Myr grubu: YYD + *Myrtus communis* L. ekstresi alan grup, Apo grubu: YYD + aponinin alan grup

grubunda sıçanların vücut ağırlığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p < 0,001$), Myr ve Apo tedavisi bu ağırlık artışını önemli derecede azaltmıştır.

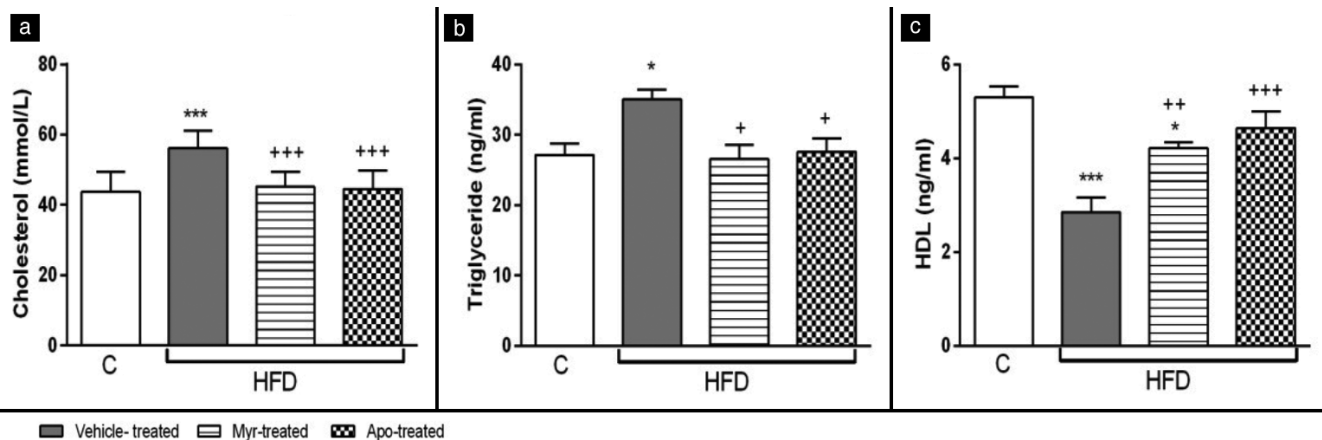
On altıncı haftada sıçanların total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir. YYD grubundaki sıçanların trigliserid ($p < 0,05$) (Şekil 2a) ve total kolesterol düzeyleri ($p < 0,001$) (Şekil 2b) kontrol grubuna göre daha yüksekken HDL-kolesterol düzeyleri ($p < 0,001$) (Şekil 2c) daha düşüktü. Myr ve Apo alan sıçanların total kolesterol ve trigliserid düzeyleri YYD grubundakilerden anlamlı olarak daha düşük, HDL-kolesterol düzeyleri ise anlamlı derecede daha yüksekti.

On altı hafta sonunda, lens MDA düzeyleri YYD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,01$) (Şekil 3a). Apo ile tedavi edilen sıçanların lens MDA düzeyleri kontrol grubu ($p < 0,05$) ve YYD grubundan ($p < 0,001$) anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca, Apo grubunda lens MDA düzeyleri, Myr grubundan anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). Lens GSH düzeyleri YYD grubunda, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 3b). Lens GSH düzeyleri Apo ($p < 0,01$) ve Myr ($p < 0,05$) ile tedavi edilen gruplarda YYD grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Lens KAT (Şekil 3c) ve SOD (Şekil 3d) aktiviteleri YYD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,001$). Apo ve YYD grupları arasında SOD aktivitesi açısından anlamlı fark yoktu. Ancak, Myr grubunda SOD aktivitesi YYD grubundan daha yüksekti ($p < 0,05$). Myr ve Apo uygulanan gruplarda lens KAT aktivitesi kontrol ve YYD gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$).

YYD, Myr ve Apo verilen gruplarda lens bor düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). Ayrıca Myr ($p < 0,05$) ve Apo ($p < 0,001$) gruplardaki lens bor düzeyleri YYD grubundan yüksekti (Şekil 4).

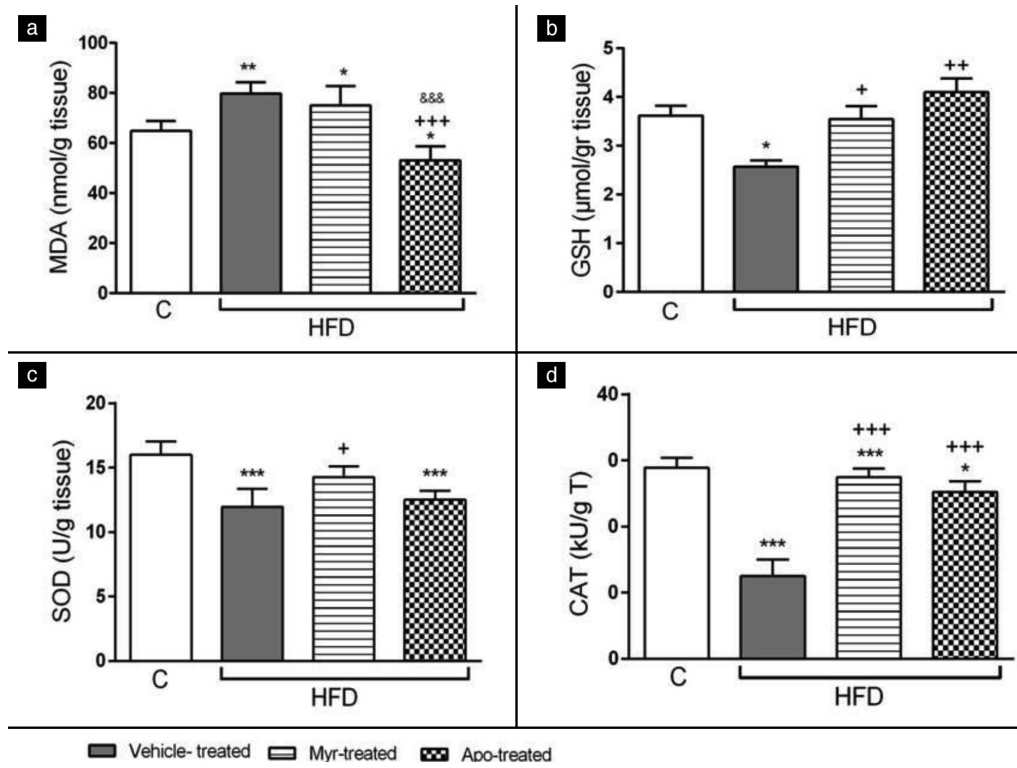
Tartışma

YYD ile obezite arasında güçlü bir ilişkili olduğu bilinmektedir. YYD, kemirgenlerde dislipidemi ve obeziteyi



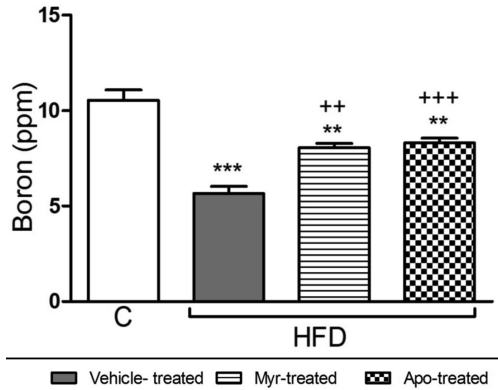
Şekil 2. Total kolesterol (a), trigliserid (b) ve HDL-kolesterol (c) düzeyleri

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. * $p < 0,05$, $***p < 0,001$; kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklı. + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$; YYD grubundan anlamlı düzeyde farklı. K: Kontrol grubu, YYD: Yüksek yağlı diyet grubu, Myr grubu: YYD + *Myrtus communis* L. ekstresi alan grup, Apo grubu: YYD + aponinin alan grup



Şekil 3. Lens malondialdehit (MDA; a) ve glutatyon (GSH; b) seviyeleri ve süperoksit dismutaz (SOD; c) ve katalaz (KAT; d) aktiviteleri

K: Kontrol grubu, YYD: Yüksek yağlı diyet grubu, Myr grubu: YYD + *Myrtus communis* L. ekstresi alan grup, Apo grubu: YYD + aposinin alan grup. Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklı. + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$: YYD grubundan anlamlı düzeyde farklı. &&& $p < 0,001$: Myr grubundan anlamlı düzeyde farklı



Şekil 4. Lens bor seviyeleri

K: Kontrol grubu, YYD: Yüksek yağlı diyet grubu, Myr grubu: YYD + *Myrtus communis* L. ekstresi alan grup, Apo grubu: YYD + Aposinin alan grup. Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklı. ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$: YYD grubundan anlamlı düzeyde farklı

indüklemek için uzun yıllardır kullanılmaktadır.²² Çalışmamızda YYD (%45 yağ) ile beslenen sıçanlarda vücut ağırlığı kontrol grubuna (standart sıçan diyeti) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bununla birlikte, vücut ağırlığındaki bu artış, Myr ve Apo ile tedavi edilen gruplarda daha az belirgindi. Çalışmamıza benzer şekilde, sıçanlarda Myr

tedavisinin (200 ve 400 mg/kg)²³ ve farelerde Apo tedavisinin (5 mM, içme suyunda çözülmüş) YYD alan hayvanlarda kilo alımını azalttığı gösterilmiştir.²⁴ Polifenoller ve flavonoidlerin PPAR- γ (peroksizom proliferatör aktive reseptör) aktivitesi, adipoz dokuda anjiyogenezin inhibisyonu ve SREBP (sterol regülator element bağlayıcı proteinler) yolağının aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir.^{25,26} Myr, polifenoller ve flavonoidler açısından zengindir. Bu nedenle vücut ağırlığını azaltabileceği düşünülmektedir. Apo'nun insülin direncini önleyerek bunu başarabileceği ileri sürülmüştür.²⁷

Son yıllarda birçok kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yapılan araştırmalarda bitki ekstraktları ve bitki türevi bileşiklerin kullanımı artmaktadır.²⁸ Rosa ve ark.²⁹ Myr'de bulunan semi-mirtukomulon ve mirtukomulon-A bileşiklerinin anti-aterojenik etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Meng ve ark.²⁷, YYD ile indüklenen fare obezite modelinde Apo'nun dislipidemiye önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmamızda YYD ile beslenen sıçanların total kolesterol ve trigliserid düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise düşük bulundu. Ancak, Myr ve Apo tedavi gruplarında trigliserid ve total kolesterol düzeyleri YYD grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, HDL kolesterol ise daha yüksekti.

Oksidatif hasar, dünya çapında körlüğün yaklaşık yarısından sorumlu olan katarakta neden olan önemli bir faktördür. Genel olarak oksidasyon, katarakt oluşumunun önemli bir özelliği

olarak kabul edilmektedir.³⁰ YYD lenste ROS'yi artırarak katarakt oluşumuna katkıda bulunabilir.^{2,3} Diyet ile katarakt riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir vaka-kontrol çalışmasında diyetle alınan toplam yağ miktarı arttıkça katarakt riskinin arttığı gösterilmiştir ($p<0,001$).³¹

Oküler dokularda hücreleri aşırı ROS'den koruyan enzimler, proteinler, askorbik asit, glutatyon, sistein ve tirozin gibi birçok antioksidan bulunur. Lens özellikle oksidatif hasara karşı savunmasız bir dokudur.³² Ayrıca katarakt hastalarında, lensteki hidrojen peroksit (H_2O_2) seviyesinin sağlıklı bir lenste bulunan miktarın üç katına çıkabileceği bilinmektedir.³³ SOD'nin sıçanlarda lensi H_2O_2 ile oluşan oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir.³⁴ Lensteki GSH'nin lens saydamlığının korunmasına katkı sağladığı bilinmektedir.³⁵ GSH, proteinlerde bulunan tiyol gruplarını ROS'ye karşı korur. Bu da membran geçirgenliğinde etkili olan Na/K-ATPaz enzimine sahip olan lens epitelinin normal fonksiyonu için çok önemlidir.³⁵ NADPH oksidazın ROS'nin ana kaynağı olduğu ve Apo'nun etkili bir NADPH oksidaz inhibitörü olduğu bilinmektedir.³⁶ Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünü olan MDA, lipid membrana çapraz bağlanma yeteneği nedeniyle gözde toksik bir bileşik olarak kabul edilir.³⁷ Çalışmamızda lens MDA düzeyleri ile doku oksidatif hasarı değerlendirildi. YYD ile beslenen sıçanlarda, lens MDA seviyeleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu sonuç YYD'nin oksidatif hasarı arttırdığını göstermektedir. Ayrıca, Apo grubunda lens MDA seviyeleri, kontrol ve YYD gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. Ek olarak, Apo grubunda lens GSH ve KAT aktivitesi YYD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar Apo'nun lensi oksidatif hasardan koruyabildiğini göstermektedir. Başka bir çalışmada, YYD ile beslenen farelerde 5 hafta boyunca 2,4 g/L Apo (içme suyunda) sistemik ve hepatik oksidatif stresi azaltmıştır.²⁷ İntraperitoneal 20 mg/kg/gün Apo verilen tavşanlarda da katarakt progresyonunun azaldığı bildirilmiştir.³⁸

Çeşitli çalışmalarda *M. communis*'in antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^{39,40,41} Literatürde *M. communis*'in lens antioksidan durumu üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda *M. communis* ekstraktının lens GSH ($p<0,05$) ve MDA düzeylerini ($p<0,05$) arttırdığı gösterilmiştir.⁴² Çalışmamızda lens MDA düzeyleri açısından YYD ve Myr grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, Myr ile tedavi edilen grupta GSH seviyeleri, KAT ve SOD aktiviteleri YYD grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Bor, gıdalarda ve içme suyunda bulunmasının doğal bir sonucu olarak insan dokularında ve vücut sıvılarında bulunur.¹⁴ Borun dokularda dağılımı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.¹⁵ Borun etki mekanizması ile ilgili veriler yetersizdir. Borun polisakaritler, adenosin-5-fosfat, piridoksin, flavinler (örneğin; flavin adenin dinükleotit), dehidroaskorbik asit ve piridin (örneğin; NAD+ veya NADP) gibi cis-hidroksil grubu içeren biyomoleküllerle reaksiyona girebildiği bildirilmiştir.¹⁴ Atom ağırlığının düşük olması ve organik moleküllerle

bileşik oluşturabilmesinin biyolojik fonksiyonu için önemli olduğu düşünülmektedir. Borun ayrıca hormon reseptörleri, trans-membran sinyaller, hücre membranı fonksiyonları ve stabilitesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.⁴³

Oral yolla alınan bor bileşikleri, mide-barsak sisteminde hızla borik aside dönüştürülür ve yaklaşık tamamı emilerek kan yoluyla dokulara dağılır.¹⁴ Yapılan çalışmalarda diyetle alınan borun %84-85'inin idrarla atıldığı gösterilmiştir. Borun dokulara dağılımında pasif difüzyon ve/veya sodyum bağımlı borat taşıyıcısı-1'in (NaBC1) görev aldığı bilinmekle birlikte henüz netlik kazanmamıştır.⁴⁴ Borun lense nasıl taşındığının araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sıçanlarda, borun gelişimsel etkileri için "gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz" (no observed adverse effect level, NOAEL) 9,6 mg bor/kg vücut ağırlığı/gündür. Sıçanlarda borun oral letal dozu (LD50) 400-700 mg/kg'dir.^{45,46} Mevcut insan maruziyet çalışmaları coğrafi koşullar ve diyet farklılıkları nedeniyle çok sınırlıdır ve insanlarda borun toksik oral referans dozu ve önerilen günlük besin alım miktarı kesin olarak belirlenmemiştir. Ancak diyet ve su ile güvenli alım miktarının (20 mg/gün) ve toksik dozun (500 mg/gün) aşılmasının mümkün olamayacağı bilinmektedir.⁴⁷

Literatürde lens bor düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle sonuçlarımızı önceki çalışmalarla karşılaştırmadık. Ancak, oksidatif stresi indükleyen malatyon alan sıçanların plazma, böbrek, beyin ve karaciğer dokusunda bor seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu dokulardaki bor seviyeleri, çalışmamızda ölçülen lens bor seviyelerimizden oldukça düşük bulunmuştur.⁴⁸ Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda da YYD ile lens bor seviyeleri azalmıştır. Borun enerji ve lipid metabolizmasında rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Adipoz dokuda eşleşme bozucu proteinlerin ekspresyonuna neden olarak termojenezi artırır⁴⁹ ve SREBP'nin transkripsiyon aktivitesini inhibe eder.⁵⁰ YYD ile beslenen sıçanlarda, artan bor alımının serum L-karnitin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerini değiştirerek vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir.⁵¹ İnsanlarda diyetle yüksek bor alımının serum ve tükürük bor seviyesini arttırdığı, vücut ağırlığı, serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), total kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir.⁴⁴

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Gıda ve su ile alınan bor miktarını belirlememiş olmamız çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Tüm gruplara aynı kaynaktan alınan içme suyu verilmiştir. Bu nedenle, tüm gruplar için su ile bor alımının benzer olduğu varsayılabilir. Ancak, YYD grubunun bor alımı, tedavi alan YYD gruplarından daha düşük olabilir. Bor seviyelerinin artmasının nedeni Myr ve Apo'nun antioksidan özelliklerinden ve Myr ile bor alımından kaynaklanabilir. Artan bor seviyeleri, Myr ve Apo'nun etkilerini artırabilir. YYD+Apo grubu sıçanlarda lens bor seviyesindeki artış, lens oksidatif hasarını önlemede borun önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bor, lens oksidatif hasarının önlenmesinde aracı olabilir. Bor takviyelerinin YYD'ye ve lens bor düzeylerine etkisinin araştırıldığı daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Apo ve Myr, YYD ile indüklenen sıçan obezite modelinde bor seviyelerini artırarak lensteki oksidatif stresi azaltabilir. Borun vücutta dağılımı ve lensteki etki mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Borun katarakt oluşumu üzerine etkisinin olup olmadığı ayrıca araştırılmalıdır. Bor seviyeleri, azalmış oksidatif stresin yeni bir göstergesi olabilir.

Bilgilendirme: Yazarlar, bitkinin türünün teşhisi sürecindeki yardımlarından dolayı Dr. Gizem Emre'ye teşekkür eder.

Etik

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (30.03.2019).

Hasta Onayı: Çalışmamız deneysel bir çalışma olduğundan aydınlatılmış onam gerekli değildir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.Ş., F.E., Konsept: G.Ş., F.E., A.Y., Dizayn: G.Ş., F.E., A.Y., Veri Toplama veya İşleme: A.Ş., G.Ş., F.E., A.Y., Analiz veya Yorumlama: R.K.Y., D.K., A.Ş., G.Ş., F.E., A.Y., Literatür Arama: R.K.Y., D.K., A.Y., Yazan: R.K.Y., D.K., A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7:e330-e341.
- Nakazawa Y, Ishimori N, Oguchi J, Nagai N, Kimura M, Funakoshi-Tago M, Tamura M. Coffee brew intake can prevent the reduction of lens glutathione and ascorbic acid levels in HFD-fed animals. *Exp Ther Med.* 2019;17:1420-1425.
- Umapathy A, Donaldson P, Lim J. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye. *Biomed Res Int.* 2013;2013:207250.
- Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, Dong W. Ros and ROS-mediated cellular signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4350965.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438.
- Yadav A, Kumari R, Yadav A, Mishra JP, Srivastava S, Prabha S. Antioxidants and its functions in human body-a review. *Res Environ Life Sci.* 2016;9:1328-1331.
- Zhang YJ, Gan RY, Li S, Zhou Y, Li AN, Xu DP, Li HB. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules.* 2015;20:21138-21156.
- Lee MT, Lin WC, Yu B, Lee TT. Antioxidant capacity of phytochemicals and their potential effects on oxidative status in animals-a review. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2017;30:299-308.
- Karademir FK, Avunduk S. Antibacterial and antioxidant activity of *Myrtus Communis* L. growing wild in Marmaris. *Gıda.* 2015;40:193-199.
- Sen A, Yuksel M, Bulut G, Bitiş L, Ercan F, Ozyilmaz-Yay N, Akbulut O, Cobanoglu H, Ozkan S, Sener G. Therapeutic potential of *Myrtus Communis* subsp. *communis* extract against acetic acid-induced colonic inflammation in rats. *J Food Biochem.* 2017;41:e12297.
- Hennia A, Miguel MG, Nemmiche S. Antioxidant activity of *Myrtus Communis* L. and *Myrtus Nivellei* batt. & trab. extracts: a brief review. *Medicines.* 2018;5:89.
- Petrônio MS, Zeraik ML, Fonseca LM, Ximenes VF. Apocynin: chemical and biophysical properties of a NADPH oxidase inhibitor. *Molecules.* 2013;18:2821-2839.
- Di PR, Mazzon E, Paterniti I, Impellizzeri D, Bramanti P, Cuzzocrea S. Apocynin, a plant-derived drug, might be useful in the treatment of myocardial ischemia reperfusion injury in rat hearts. *Eur J Inflamm.* 2011;9:157-168.
- Kuru R, Yarat A. Boron and a current overview of its effects on health. *Clin Exp Health Sci.* 2017;7:107-114. (in Turkish).
- Kuru R, Mutlu EK, Cempel E, Celik SB, Yarat A. Evaluation of dietary boron in terms of health: a retrospective study. *Clin Exp Health Sci.* 2018;8:296-300.
- Baldivia SA, Ibarra RG, Torre RR, Sobrino GG, Tasistro A, Etchevers-Barra JD, Reyna-Santamaría L. Five causes why boron essentiality on humans has not been confirmed: a hypothesis. *Integr Food Nutr Metab.* 2016;4:1-5.
- Kuru R, Yilmaz S, Tasli PN, Yarat A, Sahin F. Boron content of some foods consumed in Istanbul, Turkey. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187:1-8.
- Beutler E. Reduced glutathione (GSH). In: Bergmeyer HU, ed. *Red Blood Cell Metabolism: a Manual of Biochemical Methods.* 2nd ed. New York: Grune and Stratton; 1975:112-114.
- Ledwozwy A, Michalak J, Stepień A, Kadziolka A. The relationship plasma triglycerides, cholesterol, total lipids, and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 1986;155:275-284.
- Mylorie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986;82:512-520.
- Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis.* New York: Academic Press; 1974:673-680.
- Xu JZ, Fan JG, Ding XD, Qiao L, Wang GL. Characterization of high fat, diet induced, non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis in rats. *Dig Dis Sci.* 2010;55:931-940.
- Ahmet AL. Flavonoid content and antiobesity activity of leaves of *Myrtus Communis*. *Asian J Chem.* 2013;25:6818-6822.
- Du J, Li J. BAS/BSCR23 Apocynin treatment reduces high-fat diet-induced obesity and hypertension but has no significant effect on hyperglycemia. *Heart.* 2010;96:e19.
- El-Moselhy MA, Taye A, Sharkawi SS, El-Sisi SF, Ahmed AF. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF-alpha and free fatty acids. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:1129-1140.
- Li Y, Jiang Z, Xue D, Den G, Li M, Liu X, Wang Y. Mycoplasma ovipneumoniae induces sheep airway epithelial cell apoptosis through an ERK signalling-mediated mitochondria pathway. *BMC Microbiol.* 2016;16:222.
- Meng R, Zhu DL, Bi Y, Yang DH, Wang YP. Anti-oxidative effect of apocynin on insulin resistance in high-fat diet mice. *Ann Clin Lab Sci.* 2011;41:236-243.
- Rastogi S, Pandey MM, Rawat AK. Traditional herbs: a remedy for cardiovascular disorders. *Phytomedicine.* 2016;23:1082-1089.
- Rosa A, Melis MP, Deiana M, Atzeri A, Appendino G, Corona G, Incani A, Loru D, Dessi MA. Protective effect of the oligomeric acylphloroglucinols from *Myrtus Communis* on cholesterol and human low density lipoprotein oxidation. *Chem Physics Lipids.* 2008;155:16-23.
- Kisic BM, Dijana M, Zoric L, Ilić A, Dragojević I. Antioxidant capacity of lenses with age-related cataract. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:467130.
- Theodoropoulou S, Samoli E, Theodossiadis PG, Papanthasios M, Lagiou A, Lagiou P, Tzonoyu. Diet and cataract: a case-control study. *Int Ophthalmol.* 2014;34:59-68.
- Cabrera MP, Chihuailaf RH. Antioxidants and the integrity of ocular tissues. *Vet Med Int.* 2011;2011:905153.
- Ho MC, Peng JY, Chen SJ, Chiou SH. Senile cataracts and oxidative stress. *J Gerontol Geriatr.* 2010;1:17-21.
- Lin D, Barnett M, Grauer L, Robben J, Jewell A, Takemoto L, Takemoto DJ. Expression of superoxide dismutase in whole lens prevents cataract formation. *Mol Vis.* 2005;11:853-858.

35. Giblin FJ. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16:121-135.
36. Sener TE, Yuksel M, Ozyılmaz-Yay N, Ercan F, Akbal C, Simsek F, Sener G. Apocynin attenuates testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg.* 2015;50:1382-1387.
37. Cao J, Wang T, Wang M. Investigation of the anti-cataractogenic mechanisms of curcumin through in vivo and in vitro studies. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:48.
38. Polar N, Ozer MA, Parlakpınar H, Vardi N, Gunduz A, Colak C. Investigation of the effect of apocynin on experimental traumatic cataract model. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2017;26:253-257.
39. Ozbeyli D, Sen A, Kaya OTC, Ertas B, Aydemir S, Ozkan N, Yuksel M, Sener G. *Myrtus communis* leaf extract protects against cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *J. Food Biochem.* 2020;44:e13130.
40. Ozcan O, Ipekci H, Alev B, Ustundag UV, Ak E, Sen A, Alturfan EE, Sener G, Yarat A, Cetinel S, Akbay TT. Protective effect of Myrtle (*Myrtus Communis*) on burn induced skin injury. *Burns.* 2019;45:1856-1863.
41. Sen A, Ozkan S, Recebova K, Cevik O, Ercan F, Kervancıoğlu DE, Bitis L, Sener G. Effects of *Myrtus Communis* extract treatment in bile duct ligated rats. *J Surg Res.* 2016;205:359-367.
42. Ozkol H, Tuluçe Y, Dilsiz N, Koyuncu I. Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *J Membr Biol.* 2013;246:47-55.
43. Nielsen FH, Meacham SL. Growing evidence for human health benefits of boron. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2011;16:169-180.
44. Kuru R, Yılmaz S, Balan G, Tuzuner BA, Tasli PN, Akyuz S, Ozturk FY, Altuntas Y, Yarat A, Sahin F. Boron-rich diet may regulate blood lipid profile and prevent obesity: A non-drug and self-controlled clinical trial. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;54:191-198.
45. Bolt HM, Basaran N, Duydu Y. Effects of boron compounds on human reproduction. *Arch Toxicol.* 2020;94:717-724.
46. Weir RJ, Fisher RS. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972;23:351-364.
47. Kuru R, Yılmaz S, Sacan O, Yanardag R, Yarat A, Sahin F. Boron concentrations in tap water in many cities of Turkey. *Toxicol Environ Chem.* 2020;102:240-249.
48. Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2015;38:391-399.
49. Aysan E, Şahin F, Telci D, Erdem M, Müslümanoğlu M, Yardımcı E, Bektaşoğlu H. Mechanism of body weight reducing effect of oral boric acid intake. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1-5.
50. Doğan A, Demirci S, Abdik H, Bayrak OF, Güllüoğlu S, Tüysüz EC, Gusev O, Rizvanov AA, Nikerel E, Şahin F. A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *Metabolism.* 2017;69:130-142.
51. Atakisi O, Dalginli KY, Gulmez C, Kaya R, Ozden O, Kart A, Atakisi E. Boric acid and borax supplementation reduces weight gain in overweight rats and alter L-Carnitine and IGF-I Levels. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020;90:221-227.