



## Titanyum Dioksitin Yavru Sıçanlarda Glikoz Metabolizması Üzerine Etkisi

### Effect of Titanium Dioxide on Glucose Metabolism in Young Rats

Kübra İZLER<sup>1</sup>, Fatih GÜLTEKİN<sup>2</sup>, Kürşad Nuri BAYDİLİ<sup>3</sup>, Eray Metin GÜLER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul

<sup>2,4</sup>SBÜ, Hamidiye Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul

<sup>3</sup>SBÜ, Hamidiye Sağlık Hizmetleri MYO, Yönetim ve Organizasyon Bölümü, İstanbul

<sup>1</sup>ORCID: 0000-0001-6031-6638  <sup>2</sup>ORCID: 0000-0003-2888-3215 

<sup>3</sup>ORCID: 0000-0002-2785-0406  <sup>4</sup>ORCID: 0000-0003-4351-1719 

<sup>5</sup>ORCID: 0000-0002-1306-3399  <sup>6</sup>ORCID: 0000-0001-8026-7159 

\*Sorumlu Yazar: kubra.izler@gmail.com Geliş Tarihi: 19.07.2022 Kabul Tarihi: 31.03.2023

#### ÖZET

Gıda katkı maddesi olarak kullanılan titanyum dioksite en çok çocukluk ve ergenlik dönemlerinde maruz kalınmaktadır. Titanyum dioksitin metabolizmaya olumsuz etkileriyle ilgili çalışmalar halen netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada çocukluk ve ergenlik dönemindeki sıçanlarda titanyum dioksitin glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmada 20 adet 3 haftalık dişi Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar deney ve kontrol grubu olarak her grupta 10 sıçan olacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Deney grubuna 6 hafta boyunca 5 gün 140 mg/kg titanyum dioksit oral gavajla verilmiştir. Deney süresince her hafta ağırlık değişimi, 2. ve 6. haftalarda kan glikoz düzeyi, deney sonunda ise trigliserit düzeyleri ölçülmüş ve bu ölçümlerle trigliserit glikoz indeksi hesaplanmıştır.

Deney boyunca vücut ağırlık artışında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,796$ ). İkinci ve 6. haftalarda kan glikoz düzeyi ölçülmüş ve 2. haftaya göre 6. haftadaki yüzde artış miktarı arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,604$ ). Deney sonunda gruplar arasındaki kan glikozu ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,315$  ve  $p=0,633$ ). TyG indeksi hesaplaması sonucu gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,274$ ). Ayrıca, deney ve kontrol grubunda ağırlık artışı, glikoz düzeyi ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. İnce partiküllü titanyum dioksitin çocukluk ve ergenlik dönemindeki sıçanlarda glikoz metabolizması üzerine olumsuz bir etki oluşturmadığı söylenebilir. Daha net etki gözleyebilmek için ince partiküllü titanyum dioksit ile yapılan ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk Sağlığı, Gıda Katkı Maddeleri, Glikoz Metabolizması, Titanyum Dioksit

#### ABSTRACT

The most common exposure to titanium dioxide, which is used as a food additive, is during childhood and adolescence. Studies on the adverse effects of titanium dioxide on metabolism are still unclear. In this study, it was aimed to investigate the effects of titanium dioxide on glucose metabolism in young rats. In this study 3-week-old, 20 female Sprague-Dawley rats were used. The rats were divided into two as experimental and control groups, with 10 rats in each group. The experimental group was given 140 mg/kg titanium dioxide by oral gavage, 5 days a week for 6 weeks. Changes of the body weight every week, blood glucose level in the 2nd and 6th weeks, and triglyceride levels at the end of the experiment were measured and the triglyceride glucose index was calculated using by these measurements.

There was no significant difference between the groups in body weight gain throughout the experiment ( $p= 0.796$ ). The blood glucose level was measured in the 2nd and 6th weeks, and there was no significant difference between the percentage increase in the 6th week compared to the 2nd week ( $p= 0.604$ ). At the end of the experiment, there was no difference between the groups in blood glucose and triglyceride levels ( $p =0.315$  and  $p= 0.633$ ). There was no statistical difference between the groups as a result of the calculation of the TyG index ( $p=0.274$ ). In addition, there was no significant relationship between weight gain, glucose level and triglyceride levels in the experimental and control groups. It can be said that fine particle titanium dioxide does not have a negative effect on glucose metabolism in young rats. Additional studies with fine particle sized titanium dioxide are needed to observe a clear effect.

**Keywords:** Child Health, Food Additives, Glucose Metabolism, Titanium Dioxide

## GİRİŞ

Yiyeceklere farklı amaçlarla çeşitli katkıların ilave edilmesi antik çağlara kadar dayanmaktadır. Günümüzde ise modern yaşam koşulları katkı maddelerinin kullanımını neredeyse kaçınılmaz hale getirmiştir. Fark edilmeden tüketilen gıda katkı maddelerinin sağlığa olumsuz etkileri tüketicileri endişeye sevk etmiş ve sürekli araştırma konusu olmuştur (Carocho vd., 2014). Gıda katkı maddelerinden biri olan titanyum dioksit ( $TiO_2$ ) çeşitli sanayi alanlarında opaklaştırma ve beyaz renk elde etmek için sıklıkla kullanılan bir renklendiricidir. Besleyici değeri bulunmayan ve gıda etiketlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nde INS171, Avrupa ülkelerinde ise *E171* koduyla yer alan  $TiO_2$ , yiyecek-içecek sektöründe sakız, şekerleme, süt ürünleri, içecekler, sos, krema ve hazır çorba gibi ürünlerde renklendirme amacıyla eklenen bir gıda katkı maddesidir (Janus, 2017). Titanyum dioksidin sık ve yaygın kullanımı insan sağlığı üzerinde oluşabilecek zararlar hakkında endişe uyandırmıştır. Gıdalar aracılığıyla maruziyet ülkeler ve yaş grupları arasında değişkenlik gösterse de yapılan çalışmalar sakız ve şekerleme grubu yiyeceklerin daha sık tüketilmesi sebebiyle 3-17 yaş aralığındaki çocukların  $TiO_2$ 'ye en fazla maruz kalan bireyler olduğunu göstermiştir (Bischoff vd., 2020; Winkler vd., 2018).

Son yıllarda  $TiO_2$ 'nin ağızdan alındıktan sonra sağlık üzerindeki potansiyel yan etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmış ve birçoğunda enflamasyona yol açtığı, mikrobiyotayı değiştirdiği, genotoksik ve sitotoksik etkilerinin olduğu, hafıza ve öğrenmeyi etkilediği ayrıca biyokimyasal parametrelerde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Mohammadipour vd., 2014; Ze vd., 2014). Dokular üzerinde subakut ve subkronik maruziyet araştırmalarında sıçan bağırsaklarında epitel hiperplazi ve preneoplastik lezyonların oluşumu bildirilse de bazı oral maruziyet çalışmalarında bu etkilerin görülmediği belirtilmiştir (Bettini vd., 2017). Titanyum dioksidin kan glikoz düzeyine etkisinin incelendiği Gu vd. (2015) çalışmalarında farelere oral yolla günlük 64 mg/kg  $TiO_2$  verildiğinde, serbest oksijen türleri miktarının ve kan glikozunun

değişmediği gözlenmiştir. Ayrıca plazma glikoz homeostazını düzenleyen pankreas, beyin, ince bağırsak gibi organlarda histopatolojik değişimlerin olmadığı görülmüştür. Titanyum dioksidin hamilelik dönemindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada farelere hamileliğin 5. gününden 18. gününe kadar günlük 5 mg/kg  $TiO_2$  verilmiştir. Çalışma sonucunda maternal kan glikoz düzeyinin yükseldiği ve mikrobiyotanın değiştiği gözlemlenmiştir. Ancak mikrobiyotadaki değişimin  $TiO_2$  maruziyetinden veya gestasyonel sürecin doğal sonucundan kaynaklandığı konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır (Mao vd., 2019). Chen vd. (2018) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada sıçanlar 30 ve 90 gün boyunca günde 0, 2, 10 ve 50 mg/kg dozlarda  $TiO_2$ 'ye maruz bırakılmıştır. Çalışma sonucunda  $TiO_2$ 'nin bağırsaklardan glikoz emilimini azaltıp hepatik glikoz metabolizmasını artırarak hipoglisemik etkiye yol açabileceği bildirilmiştir.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), olumsuz bulgulara rağmen  $TiO_2$ 'nin tüketim konusunu yeniden düzenlemeye almamış, eksik ve çelişkili araştırma verilerinin yeni çalışmalarla desteklenerek tekrar dikkatlice değerlendirilmesini önermiştir (EFSA, 2016).

Gıda katkı maddesi olarak kullanılan  $TiO_2$ 'nin glikoz metabolizması üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sayısal olarak yetersiz ve sonuçları çelişkilidir. Ayrıca bu katkı maddesine en çok maruz kalınan yaşamın erken dönemi kapsayan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Bu çalışmada; genç sıçanlar  $TiO_2$ 'ye oral yolla subkronik olarak maruz bırakılacak, böylece  $TiO_2$ 'nin çocukluk döneminde glikoz metabolizmasına olası yan etkileri aydınlatılmaya çalışılacaktır.

## MATERYAL VE METOTLAR

### Titanyum Dioksidin Partikül Analizi

Titanyum dioksit (*E171*) Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir (Sigma-Aldrich, Titanyum (IV) oksit EMPROVE, Katalog No: 100805). Partikül boyutu ölçümü ve zeta potansiyeli ölçümü Malvern Panalytical Zetasizer Ultra (Malvern Panalytical Ltd; UK) cihazı ile yapılmıştır.

## Deney Planı

Randomize kontrol çalışması olarak planlanan araştırmada ağırlıkları 27-38 gram arasında değişen üç haftalık 20 adet dişi Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar 20-22 °C sıcaklıkta, %55-60 nem oranında havalandırılan ve 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüde barındırıldı. Kafeslerinde hazır bulunan standart pelet yem ve çeşme suyu ile beslendi. Deney hayvanları rastgele 10'arlı deney ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna ultra saf su verilirken TiO<sub>2</sub> grubuna kilogram başına 100 mg TiO<sub>2</sub> verildi. Titanyum dioksit dozu belirlenirken çocukların maruz kaldıkları miktar dikkate alındı. ABD'de ortalama 1-2 mg/kg/gün, İngiltere'de 2-3 mg/kg/gün TiO<sub>2</sub>'ye maruz kaldıkları bilgisinden hareket edilerek, Chen vd. (2018) çalışmaları da referans alınarak 100 mg/kg/gün olarak uygulanmasına karar verildi. Bu doz çocukların maruz kaldıkları ortalama TiO<sub>2</sub> miktarının 50 katıdır. Bu değere karar verirken maruz kalınan ortalama miktar (2 mg/kg/gün) güvenlik faktörü olan 100 ile çarpılıp, sonra da ikiye bölündü ve insanların maruz kaldığı miktarın yarısı simüle edilmeye çalışıldı. Titanyum dioksit haftada 5 gün verildi. Günlük ortalama 100 mg/kg dozunu sağlamak için haftada 5 gün 140 mg/kg/gün dozunda uygulandı. Hassas terazide tartılan TiO<sub>2</sub>'ye ultra saf su eklenerek süspansiyon hazırlandı. Süspansiyonlardaki TiO<sub>2</sub>'nin ultra saf suda homojen şekilde dağılması için her uygulama öncesinde 15 dakika sonikatöre, ardından vortekse (WITEG Laborotechnik, Almanya, Wisd Vortex Mixer VM-10) tabi tutuldu. Elde edilen karışım, deney grubuna 6 hafta boyunca haftada 5 gün 1 ml hacimde oral gavaj yoluyla verildi. Kontrol grubuna ise deney süresi boyunca aynı hacimde oral gavaj yoluyla ultra saf su verildi. Deney boyunca hayvanların ağırlıkları 7 gün arayla tekrar ölçülerek yeni süspansiyonlar hazırlandı.

## Deney Hayvanlarından Serum Eldesi

Ölçülen parametrelerin sıçanların yedikleri gıdalardan etkilenmemesi için deney sonlandırılmadan 16 saat önce sıçanların yiyecek alımına son verildi.

Cerrahi işlem öncesi deney hayvanları tartılarak intraperitoneal, kg başına 90/10 mg ketamin/ksilazin (Ketasol %10 Richter Pharma, Rompun %2 Bayer) verilerek anestezi yapıldı. Uygulanan anestezinin etkinliği kas tonusu test edilerek kontrol edildi. Tam anestezi sağlandıktan sonra her hayvandan intrakardiyak kan alınarak jelli tüplere aktarıldı. Jelli tüplerdeki kan yavaş hareketlerle birkaç kez alt üst edilerek 40 dk bekletildi. Pıhtılaşma gözlemlendikten sonra kan tüpleri 10 dakika 3000 g'de santrifüj (GYROZEN Co., Ltd, Kore, model numarası: 1580R) edilerek serumları ayrıldı.

## ELISA Kitinin Ölçüm Prensipleri

Serum trigliserit düzeyleri yarışmacı ELISA tekniği ile çalışan kit ile ölçüldü (ELK Wuhan Biotechnology CO., Ltd., Rat TG - Triglyceride - ELISA Kit katalog numarası: ELK8384). Kitte bulunan mikropılaka, önceden trigliserit proteiniyle kaplanmıştı. Standartlar veya numuneler, trigliseride özgü biyotin-konjuge antikor ile uygun mikropılaka kuyularına eklenir. Daha sonra Avidin ile konjuge Horseradish Peroksidazı (HRP), her mikropılaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra sülfürik asit solüsyonu eklenerek enzim-substrat reaksiyonu sonlandırılır. Hemen ardından renk değişimi 450 nm ± 10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerdeki trigliserit konsantrasyonunu belirlemek için numunelerin optik yoğunluğu (OD) standart eğriyle karşılaştırılır.

## Trigliserit Glikoz İndeksinin Hesaplanması

Trigliserit Glikoz İndeksi (TyG indeksi) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{TyG indeksi} = \ln [\text{Açlık trigliserit (mg / dl)} \times \text{Açlık glikoz (mg / dl)}] / 2$$

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki kategorili nitel değişkenlerle nicel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki nicel değişken arasında ilişki varlığı Spearman korelasyonu ile

Tablo 1. Deney sonunda gruplar arası çeşitli parametre sonuçlarının karşılaştırılması istatistiksel anlam düzeyleri (p) ile birlikte verilmiştir.

	Kontrol (ortanca (min-maks))	Titanyum dioksit (ortanca (min-maks))	p değeri
Ağırlık (g)	117,5 (58-132)	111 (91-126)	0,143
Kan glikozu (mg/dl)	144 (60-168)	122 (91-152)	0,315
Trigliserit (mg/dl)	1,41 (9,45-15,45)	10,76 (9,1-14,23)	0,633
TyG indeksi (mg/dl)	2,51 (2,03-2,78)	2,4 (2,25-2,69)	0,274

mg: miligram dl: desilitre g: gram

incelenmiştir. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Deney sonunda gruplar arası farkın istatistiksel değerlendirmesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Deney sonunda gruplar arasında değerlendirme parametrelerinin karşılaştırılması sonucu ağırlık, kan glikozu, trigliserit ve TyG indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

GKM olarak kullanılan  $TiO_2$ 'nin, boyutu daha düşük olan  $TiO_2$  nanopartiküllerine göre daha fazla aglomere olduğu belirtilmiştir. Daha az aglomere olan nanopartikül boyutundaki  $TiO_2$ 'lere maruz kalan hücrelerde hücresel yanıtın da daha fazla olduğu belirtilmiştir (Dorier vd., 2017). Kullandığımız  $TiO_2$ 'nin zeta potansiyeli ölçümü ultra saf suda  $\pm 80$  mV çıkmıştır. Bu durumda partiküllerin aglomerasyonu, Dorier vd. (2017) çalışmalarının aksine düşüktür. Düşük bulduğumuz zeta potansiyeli karşılaştırdığımız değerleri etkilemeyecek düzeyde bir hücresel yanıt oluşturmuş olabilir ancak bu araştırma konumuzun dışındadır.

Yaptığımız çalışmada deney grubuna uyguladığımız *E171*'in partikül boyutları 161,8 ila 199,6 nm olarak bulunmuştur. Nanopartikül olarak tanımlanan boyuttaki partiküller ölçülebilir düzeyde bulunmamıştır. Kullandığımız *E171*'in aralığında bulunduğu partikül boyutu ince partikül olarak tanımlanmıştır. Gıdalarda kullanılan  $TiO_2$  partiküllerinin boyutu toksik etkisi açısından önemlidir. Literatüre bakıldığı zaman partikül boyutu küçüldükçe toksik etkisinin arttığı görülmektedir (Grande ve Tucci, 2016) and negligible biological effects. The classification as bio-inert material has given the possibility to normal-sized ( $>100$  nm. Proquin vd. (2017) *E171*'de bulunan hem nano hem de

mikro boyutlu partiküllerin tek bir boyuta göre daha zararlı olduğunu belirtmiştir. Nano boyutlu partiküllerin mikro boyutlu titanyum partiküllere kıyasla ROS oluşumu, sitotoksosite ve inflamatuvar sitokin salınımında artış gibi bir çok olumsuz etkiye neden olabileceğini rapor etmişlerdir.

Duan vd. (2010) farelerde yaptığı çalışmada deney hayvanlarına 30 gün boyunca oral olarak 125 mg/kg  $TiO_2$  nanopartikülleri verilmiştir. Sonuç olarak  $TiO_2$ 'ye maruz kalan grupta vücut ağırlığının kontrol grubuna göre belirgin şekilde düştüğü görülmüştür. Hong vd. (2017) çalışmasında hamile sıçanlara 18 gün boyunca 25, 50 ve 100 mg dozlarında oral olarak  $TiO_2$  nanopartikülleri verilmiş, deney sonunda  $TiO_2$  nanopartiküllerine maruz kalan sıçanlarda kilo kaybı görülmüştür. Bu çalışmaların aksine  $TiO_2$  nanopartiküllerinin oral alımının vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını gösteren deney sonuçları da vardır (Shukla vd., 2014; Chen vd., 2015; Warheit vd., 2015). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gruplar arasında deney boyunca ve sonunda vücut ağırlığında anlamlı fark bulunmamıştır. Chen vd. (2018) yaptığı çalışmada sıçanlar 30 ve 90 gün boyunca günde 0, 2, 10 ve 50 mg/kg dozlarda  $TiO_2$  nanopartiküllerine maruz bırakılmıştır. Çalışma sonucunda  $TiO_2$ 'nin bağırsaklardan glikoz emilimini azalttığı görülmüştür. Ayrıca hepatositlerde GLUT2 reseptörlerinin sayısının arttığı, bunun sonucunda karaciğere glikoz alımının artmasının hipoglisemik etkiye yol açabileceği bildirilmiştir. Mao vd. (2019)  $TiO_2$ 'nin hamilelik dönemindeki etkilerini araştırdığı çalışmada sıçanlara hamileliğin 5. gününden 18. gününe kadar günlük 5mg/kg  $TiO_2$  nanopartikülleri verilmiştir. Çalışmada maternal kan glikoz düzeyinin 10 ve 17. günlerde belirgin şekilde yükseldiği ve mikrobiyotanın değiştiği gözlemlenmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimin hamile sıçanların açlık kan glikozunu etkileyebileceği ve  $TiO_2$  nanopartiküllerinin gestasyonel diyabet riskini artırabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Gu vd. (2015) 100 nm'den büyük ince partikül  $TiO_2$  maruziyetinin kan glikoz düzeyine etkisinin incelendiği çalışmada farelere oral olarak 28 hafta boyunca günde 64 mg/kg  $TiO_2$  verilmiştir. Deney sonunda serbest oksijen türleri miktarının ve kan glikoz düzeyinin değişmediği gözlenmiştir. Ayrıca plazma glikoz homeostazında rol oynayan karaciğer ve pankreasta histopatolojik değişimlerin olmadığı görülmüştür. Araştırmacılar ince partikül boyutundaki  $TiO_2$ 'nin dokulara absorbe edilmediğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da Gu vd. (2015) sonuçlarına benzer şekilde gruplar arası kan glikozu düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Bunun sebebi, bizim uyguladığımız  $TiO_2$ 'nin de ince partikül boyutunda olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Glikoz ve lipitler enerji metabolizmasının önemli bileşenleridir ve metabolizmaları birbiriyle yakından ilişkilidir. Dolayısıyla bozulmuş karbonhidrat metabolizmasına bağlı olarak kan lipit düzeylerinde değişiklikler görülebilmektedir (Parhofer, 2015) characterized by elevated triglycerides, low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C. Chen vd. (2020)  $TiO_2$ 'nin kan lipit düzeylerine etkisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda oral olarak 90 gün boyunca 50 mg/kg  $29 \pm 9$  nm boyutlarında  $TiO_2$ 'ye maruz kalan sıçanlarda trigliserit düzeylerinde azalma görülmüştür. Trigliserit düzeyindeki azalmanın oksidatif stresle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Li vd. (2021)  $TiO_2$  varlığında lipit sindiriminin belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir. Çalışmalarında  $TiO_2$  varlığında serbest yağ asidi miktarı kontrole göre düşmüştür. Araştırmacılar bunun sebebi olarak  $TiO_2$  partiküllerinin kalsiyum iyonlarıyla etkileşime geçerek lipaz konsantrasyonunda azalmaya sebep olmasını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda trigliserit düzeylerinde gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir. Uyguladığımız  $TiO_2$  partiküllerinin boyutundaki farklılık ve uygulama öncesi sonikasyon işleminin süresi, trigliserit düzeyiyle ilişkili mekanizmayı

farklı etkilemiş olabilir. Örneğin in vitro bir çalışmada  $TiO_2$  ve diğer metal oksit nanopartiküllerinin lipit metabolizması yollarını etkilediği gösterilmiştir (Carocho vd., 2014). Chen vd. (2020) sıçanlar üzerindeki çalışmasında 69 lipofilik metabolitin farklı şekilde eksprese edildiği ve gliserofosfolipit metabolizma yolağında önemli değişimler görüldüğü bildirilmiştir. Glikofosfolipit metabolizmasındaki değişime, nanopartikül boyutundaki  $TiO_2$ 'nin karaciğerde birikmesi sonucu oluşan inflamasyonun ve oksidatif stresin neden olduğu ileri sürülmüştür. Literatürden farklı bulduğumuz sonuçlarımızın açıklanabilmesi için ince partiküllerin farklı mekanizmalarla yol açtığı değişimlerin de incelendiği araştırmalar gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmada hem kontrol hem  $TiO_2$  grubunda TyG indeksleri ile değerlendirdiğimiz insülin dirençleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Literatürde Hu vd. genç farelerle yaptığı iki farklı çalışmada oral gavajla 156 gün nanopartikül boyutunda  $TiO_2$  uygulamasından sonra insülin direnci geliştiği görülmüştür (Hu vd., 2018; Hu vd., 2020) oral administration of 50, 100, and 200 mg/kg body weight (b.w.). Bizim çalışmamızın sonucunda insülin direnci görülmemesinin nedeni, deney süresi ve partikül boyutunun farklı olması olabilir.

## SONUÇ

Çalışmamızda  $TiO_2$  uygulaması kan glikozu, vücut ağırlığı ve trigliserit düzeyleri ile trigliserit indeksinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Ayrıca her iki grupta da bu parametreler arasında istatistiksel ilişki görülmemiştir. Sonuçlarda belirgin fark görülmemesi deney süresi,  $TiO_2$ 'nin partikül boyutu veya uygulama öncesi sonikasyon süresi gibi pek çok faktöre bağlı olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu faktörlerin göz önünde bulundurulması doğru verilerin elde edilmesine ve endişelerin giderilmesine katkı sağlayacaktır.

## AÇIKLAMALAR

### Beyan

Bu makale Kübra İzler'in "Titanyum Dioksidin Yavru Sıçanlarda Glikoz

Metabolizması Üzerine Etkisi” başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

### Finansal destek

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP Birimi'nin 2021/127 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

### KAYNAKLAR

- Bettini, S., Boutet-Robinet, E., Cartier, C., Coméra, C., Gaultier, E., Dupuy, J., Naud, N., Taché, S., Grysan, P., Reguer, S., Thieriet, N., Réfrégiers, M., Thiaudière, D., Cravedi, J.-P., Carrière, M., Audinot, J.-N., Pierre, F. H., Guzylack-Piriou, L. ve Houdeau, E. (2017). Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific Reports*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/srep40373>
- Bischoff, N. S., De Kok, T. M., Sijm, D. T. H. M., Van Breda, S. G., Briedé, J. J., Castenmiller, J. J. M., Opperhuizen, A., Chirino, Y. I., Dirven, H., Gott, D., Houdeau, E., Oomen, A. G., Poulsen, M., Rogler, G. ve Van Loveren, H. (2020). Possible Adverse Effects of Food Additive E171 (Titanium Dioxide) Related to Particle Specific Human Toxicity, Including the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 207-241. <https://doi.org/10.3390/ijms22010207>
- Carocho, M., Barreiro, M. F., Morales, P. ve Ferreira, I. C. F. R. (2014). Adding Molecules to Food, Pros and Cons: A Review on Synthetic and Natural Food Additives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 377-399. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12065>
- Chen, Z., Han, S., Zheng, P., Zhou, D., Zhou, S. ve Jia, G. (2020). Effect of oral exposure to titanium dioxide nanoparticles on lipid metabolism in Sprague-Dawley rats. *Nanoscale*, 12(10), 5973-5986. <https://doi.org/10.1039/c9nr10947a>
- Chen, Z., Wang, Y., Wang, X., Zhuo, L., Chen, S., Tang, S., Lin Zhao, L., Luan, X. ve Jia, G. (2018). Effect of titanium dioxide nanoparticles on glucose homeostasis after oral administration. *Journal of Applied Toxicology*, 38(6), 810-823. <https://doi.org/10.1002/jat.3589>
- Chen, Z., Wang, Y., Zhuo, L., Chen, S., Zhao, L., Luan, X., Wang, H. ve Jia, G. (2015). Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration. *Toxicology Letters*, 239(2), 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.09.013>
- Dorier, M., Béal, D., Marie-Desvergne, C., Dubosson, M., Barreau, F., Houdeau, E., Herlin-Boime, N. ve Carriere, M. (2017). Continuous in vitro exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress. *Nanotoxicology*, 11(6), 1-11. <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1349203>
- Duan, Y., Liu, J., Ma, L., Li, N., Liu, H., Wang, J., Zheng, L., Liu, C., Wang, X., Zhao, X., Yan, J., Wang, S., Wang, H., Zhang, X. ve Hong, F. (2010). Toxicological characteristics of nanoparticulate anatase titanium dioxide in mice. *Biomaterials*, 31(5), 894-899. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.10.003>
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). (2016). Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal*, 14(9), e04545. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4545>
- Grande, F. ve Tucci, P. (2016). Titanium dioxide nanoparticles: a risk for human health? *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 16(9), 762-769. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114341>
- Gu, N., Hu, H., Guo, Q., Jin, S., Wang, C., Oh, Y., Feng, Y. ve Wu, Q. (2015). Effects of oral administration of titanium dioxide fine-sized particles on plasma glucose in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 86, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.013>

- org/10.1016/j.fct.2015.10.003
- Hong, F., Zhou, Y., Zhao, X., Sheng, L. ve Wang, L. (2017). Maternal exposure to nanosized titanium dioxide suppresses embryonic development in mice. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 6197-6204. <https://doi.org/10.2147%2FIJN.S143598>
- Hu, H., Li, L., Guo, Q., Zong, H., Yan, Y., Yin, Y., Wang, Y., Oh, Y., Feng, Y., Wu, Q. ve Gu, N. (2018). RNA sequencing analysis shows that titanium dioxide nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress, which has a central role in mediating plasma glucose in mice. *Nanotoxicology*, 12(4), 341-356. <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1446560>
- Hu, H., Zhang, B., Li, L., Guo, Q., Yang, D., Wei, X., Fan, X., Liu, J., Wu, Q., Oh, Y., Feng, Y., Chen, K., Wang, C., Hou, L. ve Gu, N. (2020). The toxic effects of titanium dioxide nanoparticles on plasma glucose metabolism are more severe in developing mice than in adult mice. *Environmental Toxicology*, 35(4), 443-456. <https://doi.org/10.1002/tox.22880>
- Janus, M. (Ed.). (2017). *Application of Titanium Dioxide*. BoD–Books on Demand (s. 24).
- Li, C., Zhang, R., Ma, C., Shang, H., McClements, D. J., White, J. C. ve Xing, B. (2021). Food-Grade Titanium Dioxide Particles Decreased the Bioaccessibility of Vitamin D3 in the Simulated Human Gastrointestinal Tract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(9), 2855–2863. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06644>
- Mao, Z., Li, Y., Dong, T., Zhang, L., Zhang, Y., Li, S., Hu, H., Sun, C. ve Xia, Y. (2019). Exposure to titanium dioxide nanoparticles during pregnancy changed maternal gut microbiota and increased blood glucose of rat. *Nanoscale Research Letters*, 14(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2834-5>
- Mohammadipour, A., Fazel, A., Haghiri, H., Motejaded, F., Rafatpanah, H., Zabihi, H., Hosseini, M. ve Bideskan, A. E. (2014). Maternal exposure to titanium dioxide nanoparticles during pregnancy; impaired memory and decreased hippocampal cell proliferation in rat offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 617-625. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.01.014>
- Parhofer, K. G. (2015). Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(5), 353-362. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.353>
- Proquin, H., Rodríguez-Ibarra, C., Moonen, C. G., Urrutia Ortega, I. M., Briedé, J. J., de Kok, T. M., Van Loveren, H. ve Chirino, Y. I. (2017). Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. *Mutagenesis*, 32(1), 139-149. <https://doi.org/10.1093/mutage/gew051>
- Shukla, R. K., Kumar, A., Vallabani, N. V. S., Pandey, A. K. ve Dhawan, A. (2014). Titanium dioxide nanoparticle-induced oxidative stress triggers DNA damage and hepatic injury in mice. *Nanomedicine*, 9(9), 1423-1434. <https://doi.org/10.2217/nnm.13.100>
- Warheit, D. B., Brown, S. C. ve Donner, E. M. (2015). Acute and subchronic oral toxicity studies in rats with nanoscale and pigment grade titanium dioxide particles. *Food and Chemical Toxicology*, 84, 208-224. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.026>
- Winkler, H. C., Notter, T., Meyer, U. ve Naegeli, H. (2018). Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0376-8>
- Ze, Y., Sheng, L., Zhao, X., Hong, J., Ze, X., Yu, X., Pan, X., Lin, A., Zhao, Y., Zhang, C., Zhou, Q., Wang, L. ve Hong, F. (2014). TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Induced Hippocampal Neuroinflammation in Mice. *PLoS One*, 9(3), e92230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092230>