

AKUT BORİK ASİT UYGULANAN SIÇANLARDA
TESTİS, KARACİĞER, BÖBREK ve BEYİN DOKULARI
ÜZERİNDE GÖZLENEN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER

Dursun Figen EMEKSİZ AYRANCI

DOKTORA TEZİ

BİYOLOJİ Anabilim Dalı

EKİM 2005

**HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OBSERVED
ON TESTICULAR, LIVER, KIDNEY AND BRAIN
TISSUES IN THE RATS ADMINISTRATED
ACUTE BORIC ACID**

Dursun Figen EMEKSİZ AYRANCI

Ph.D. THESIS

Department of BIOLOGY

OCTOBER-2005

**AKUT BORİK ASİT UYGULANAN SIÇANLARDA
TESTİS, KARACİĞER, BÖBREK ve BEYİN DOKULARI ÜZERİNDE
GÖZLENEN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER**

Dursun Figen EMEKSİZ AYRANCI

**Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Biyoloji Anabilim Dalı
Zooloji Bilim Dalı
DOKTORA TEZİ**

Yrd.Doç.Dr. Ünal ÖZELMAS

Ekim 2005

Dursun Figen Emeksiz Ayrancı'nın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Akut Borik Asit Uygulanan Sıçanlarda Testis, Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokuları Üzerinde Gözlenen Histopatolojik Değişimler" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS

Üye : Prof. Dr. Yalçın ŞAHİN

Üye : Prof. Dr. M.Turan AKAY

Üye : Prof. Dr. Ahmet ÖZATA

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mediha CANBEK

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdurrahman
KARAMANCIOĞLU

Enstitü Müdürü

ÖZET

AKUT BORİK ASİT UYGULANAN SIÇANLARDA TESTİS, KARACİĞER, BÖBREK ve BEYİN DOKULARI ÜZERİNDE GÖZLENEN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER

Son yıllarda toksik etkilerinin arttığı gözlenmesi sonucu sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi ve üreme sistem başta olmak üzere tüm vücutta bor ve ürünlerinin etkileri ile ilgili ülkemiz ve dünyada yoğun çalışmalar başlatılmıştır. Bor ürünlerinden olan Borik asit, hücre zarlarının fonksiyonlarını, hormonal ve mineral metabolizmayı etkilemektedir. Toksik dozlarda, erkek deney hayvanlarında dölleme başarısının bozulmasına, spermatogenezin durmasına, eşey ve sertoli hücre kaybına yol açtığı ileri sürülmektedir. Borik asitin diğer etkileri ise, ön midede hiperplazi indüksiyonu ile hepatik ve subkutan dokularda tümoral gelişimlerdir.

Bu çalışmada ağız yolu ile verilen toksik dozda akut borik asit uygulamasından sonra sıçan testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında borik asidin yarattığı histopatolojik değişikliklerin ışık mikroskobu ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, ortalama 285 gr ağırlığında 12 haftalık 30 adet erkek albino Sprague-Dawley sıçana, 1000 mg/kg/gün borik asit 7 gün süre ile oral olarak verilmiştir. Kontrol olarak, yaklaşık aynı ağırlıkta ve yaştaki 12 adet erkek albino Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Yedinci günün sonunda hayvanlardan testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları izole edilmiştir. Deney bitiminde, deney grubunun kontrol grubuna göre belirgin vücut ağırlığı kaybı olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde, deney grubu testis, karaciğer ve böbrek ağırlıklarının da kontrollere göre azaldığı görülmüştür. Alınan testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Işık mikroskobu ile yapılan incelemede parafin kesitlerde ve yarı ince kesitlerde, testis dokusunun vasküler yatağında konjesyon ve alınan tüm dokularda değişik oranlarda hücresel dejenerasyon görülmüştür.

Sonuç olarak, akut borik asit uygulamasının, yaygın toksik etki ile birlikte özellikle testis dokusunda spermatogenez durmasına yol açarak histopatolojik değişikliklere neden olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut Toksikite, bor, borik asit, doku, testis

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OBSERVED ON TESTICULAR, LIVER, KIDNEY AND BRAIN TISSUES IN THE RATS ADMINISTRATED ACUTE BORIC ACID

In the last years, many studies related to the effects of boric acid and its products throughout one's body and boron has been initiated to be done as a result of the fact that its toxic effects have increased, mainly on gastrointestinal system, central nervous system and reproductive system. Boric acid from boron products affects the functions of cell membrane, hormonal and mineral metabolism. It has put forward that boric acid administrated in toxic doses impairs fertility by causing inhibition of spermatogenesis, loss of germ and sertoli cell in male rodents. The other effects of boric acid also includes tumoral development in hepatic and subcutaneous tissues as well as the induction of hyperplasia in forestomach.

In this study, by means of light microscopy, the determination of histopathological changes caused by boric acid in rat testicular, liver, kidney and brain tissue, after orally administration of acute boric acid in toxic doses was aimed.

In the study, boric acid was administrated during 7 days 1000 mg/kg body weight/day to 30 males of albino Sprague-Dawley rats, mean weight of 285 g and age of 12 weeks. As a control group, 12 male Sprague-Dawley rats, approximately same age and weight, were used. In the end of the seventh day, the animals' testis, liver and kidney tissues were isolated. In the end of the test, it was determined that the test group had apparent loss of body weight compared to control group. In the same way, it was determined that the testis, liver and kidney weights of the animals decreased in the test group compared to the control group. In the taked out testis, liver, kidney and brain tissues, histopathological investigations were done. In the investigation by light microscopy, in paraffine cross-sections, it was observed that cellular degeneration in different proportions in all the taked out tissues as well as the congestion in the vascular deposit in testicular tissue existed.

As a result, administration of acute boric acid causes to histopathological changes by inhibiting spermiogenesis especially in testis tissue as well as widespread toxic effect.

Key Words: Acute toxicity, boron, boric acid, tissue, testis

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan değerli danışmanım Zooloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yard.Doç.Dr.Ünal ÖZELMAS'a, çalışmalarım süresince bana her zaman destek olan, bilimsel olarak yetişmemde büyük emeği geçen, ders ve tez aşamalarında ilgi ve desteğini her zaman hissettiren değerli hocam Bölüm Başkanımız Sayın Prof.Dr.Yalçın SAHİN'e , sonsuz saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Çalışmam süresince laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan, Sayın Yrd.Doç.Dr.Hilmi ÖZDEN'e (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi), histopatoloji çalışmalarında gösterdiği yakın ilgi ve destekten dolayı Yrd.Doç.Dr.Kısmet CİVİ'ye (Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi), çalışmanın istatistik analizlerinin yapılması yönünde yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd.Doç.Dr.Cengiz BAL'a (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi) sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam için gerekli olan hayvanların bakımında yardımcı olan TICAM personeline teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalarım süresince göstermiş oldukları sonsuz ilgi ve yakın desteklerinden ötürü sevgili anneme, ablama, sevgili eşim Dr.Ünal AYRANCI'ya, canım oğullarım Berkay ve Ayberk'e en içten duygularıyla teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Bor Elementi ve Dağılımı.....	4
2.1.1 Borun tarihçesi	6
2.1.2 Türkiye’de ve dünya ülkelerinde bor yatakları	7
2.1.3 Borun Kullanım alanları hakkında genel bilgi	7
2.1.4 İnsan diyetinde borun önemi	9
2.1.5 İnsan vücut sıvılarında ve dokularında bor dağılımı	10
2.1.6 Bora maruziyet ve bor metabolizması	11
2.1.7 Bor ve bileşiklerinin biyolojik etkileri	13
2.1.8 Borun metabolizma üzerinde bazı etkileri	13
2.1.9 Borun akut toksisitesi	15
2.1.10 Kronik maruziyet	19
2.2 Memelilerin Üreme Sistemleri	20
2.2.1 Poliferasyon fazı	21
2.2.2 Redüksiyon-bölünme fazı	22
2.2.3 Farklaşma fazı	22

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
2.2.4 Epididim	22
2.2.5 Testisin işlevi	23
2.3 Memelilerin Boşaltım Sistemleri.....	23
2.3.1 Memeli böbreği ve işlevi.....	23
2.3.2 Sıçan boşaltım sistemi.....	24
2.4 Sıçan Karaciğeri ve İşlevi.....	25
2.5 Memeli Beyni ve İşlevi.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1 Gereç	27
3.1.1 Deney Hayvanları	27
3. 1. 2. Dokuların Elde Edilmesi	27
3.2 Işık Mikroskobu	28
3.2.1 Doku örneklerinin tespiti	28
4. BULGULAR	31
4.1 Çalışma Sonunda Elde Edilen Bulgular	31
4.2 Çalışmanın İstatistiksel Sonuçları	34
4.3 Histopatolojik Bulgular	36
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	61
8. ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Boraks	4
2.2 Testis yapısı	21
3.1 Sıçan diseksiyonu.....	28
4.1 Kontrol grubuna ait testiste, seminifer tübüller. Boya: H.E. X 200	42
4.2 Uygulama grubuna ait testiste, spermatogenezde duraklama. Boya: H.E. X 200	42
4.3 Uygulama grubuna ait testiste fokal atrofi, ödem ve Leydig hücre artışı Boya: H.E.X 200	43
4.4 Uygulama grubuna ait testiste atrofi, ödem, konjesyon. Boya: H.E. X 200	43
4.5 Kontrol grubuna ait testiste seminifer tübüller ve normal hücre dizilimi. Boya: H.E. X 100	44
4.6 Uygulama grubuna ait testiste, damar kesitleri ve konjesyon, spermatogenezde duraklama ve ödem . Boya: H.E. X 400	44
4.7 Uygulama grubuna ait testiste Leydig hücrelerinde artış. Boya: H.E. X 200	45
4.8 Uygulama grubuna ait testiste bazal membran kalınlaşması. Boya: H.E. X 400	45
4.9 Uygulama grubuna ait testiste spermatogonyumların bazal laminadan ayrılması Boya: H.E. X 200	46
4.10 Kontrol grubu karaciğer normal hücre dizilimi. Portal alan. Boya: H.E. X 100	47
4.11 Uygulama grubuna ait karaciğer portal alanda iltihabi hücre infiltrasyonu, konjesyon . Boya: H.E. X 200	47
4.12 Uygulama grubuna ait karaciğerde sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon Boya: H.E. X 200	48

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam ediyor)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.13 Uygulama grubu karaciğerinde sinüzoidal dilatasyon. Boya: H.E. X 100	48
4.14 Uygulama grubu karaciğerinde tek hücre nekrozu. Boya: H.E. X 400	49
4.15 Uygulama grubu karaciğerinde iltihap hücreleri ve fokal nekroz Boya: H.E. X 200	49
4.16 Kontrol grubu beyin. Boya: H.E. X 200	50
4.17 Uygulama grubu beyinde konjesyon . Boya: H.E. X 100	50
4.18 Uygulama grubu beyin nöronlarında dejenerasyon. Boya: H.E. X 400	51
4.19 Uygulama grubu beyin nöronlarda ödem. Boya: H.E. X 200	51
4.20 Kontrol grubu böbrek, Glomerül. Boya: H.E. X 100	52
4.21 Uygulama grubu böbrek, mononükleer hücre infiltrasyonu. Boya: H.E. X 200	52
4.22 Uygulama grubu böbrekte akut tübüler nekroz, iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem. Boya: H.E. X 200	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Dünya bor rezervi ve kaynakları	5
2.2 Bazı önemli ham bor & rafine bor bileşiklerinin kullanım alanları.....	9
2.3. Bazı besin maddelerinin bor miktarı.....	10
2.4. İnsanda dokuların bor konsantrasyonu	11
2.5. Deneysel, patolojik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre akut borik asit zehirlenmesi sonuçları.....	18
4.1 Kontrol ve uygulama grubu vücut ve testis ağırlıkları.....	32
4.2 Kontrol ve uygulama grubu böbrek, beyin ve karaciğer ağırlıkları	33
4.3 Kontrol ve uygulama gruplarının deney bitiminde vücut, testis, böbrek, karaciğer ve beyin ağırlıkları.....	35
4.4 Sıçanda borik asit maruziyetinin klinik bulguları.....	36
4.5 Sıçan testis dokusunda gözlenen değişiklikler.....	38
4.6 Sıçan böbrek dokusunda gözlenen değişiklikler.....	39
4.7 Sıçan karaciğer dokusunda gözlenen değişiklikler.....	40
4.8 Sıçan beyin dokusunda gözlenen değişiklikler.....	41

KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
A.Ş	: Anonim Şirket
M.S	: Milattan Sonra
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	: Lüteinleştirici Hormon
SD	: Standart Deviasyon
et al	:Ve diğerleri
vd	: Ve diğerleri
kg	: Kilogram
g	: Gram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
m ³	: Metre küp
⁰ C	: Santigrat derece
ng	: Nanogram
µm	: Mikron

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Canlılarda toksik etki gösteren maddelerin, organizmadaki vücut fonksiyonlarını nasıl ve hangi seviyede bozdukları, biyoloji biliminin çoğu dalını ilgilendiren bir konudur (Türkay, 1998).

Hücre ince yapısı ve fonksiyonu ile ilgili çalışmalar, günümüzde hala sürdürülmektedir. İç ve dış çevreden aldığı fiziksel ve kimyasal etkiler, canlının ince yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişimin öncelikle moleküler seviyede başladığı, daha sonra ince yapıyı etkilediği, en sonunda da hücre işleyişini değiştirdiği bilinmektedir. İnce yapıda meydana gelen değişmelerin hücrede ve bu hücrenin dahil olduğu doku ve organlarda hangi fonksiyon bozukluklarına sebep olacağını tahmin etmek zor değildir. Organizmaya yabancı ve onun biyolojik fonksiyonları için gerekli olmayan kimyasal bileşikler, “ksenobiyotikler” (Xenobiotics) adı verilen karışık bir madde grubunda yer alırlar. Bu bileşikler genellikle organizmanın normal metabolizmasının bir parçası olmayan ve besleyici özellikten uzak bileşiklerdir (Romert, 1991). Canlı sistemler için yabancı olan ksenobiyotik maddeler arasında gıda katkı maddeleri, ilaçlar, herbisitler (tarım ilacı), pestisitler (haşere öldürücü), kozmetik katkı maddeleri ve yanma ürünleri sayılabilir. Yabancı maddelerle hücre yapısı arasındaki etkileşimler uzun zamandan beri bilinmekle birlikte, bu konu özellikle sanayileşme ve nüfus artışı ile birlikte kendini çevre sorunları olarak hissettirmiştir.

Araştırma sonuçları, ağır metaller başta olmak üzere diğer bir çok ksenobiyotik maddenin canlılarda patolojik etki yarattığını tartışmasız biçimde ortaya koymuştur. Histolojik çalışmalar genellikle toksik madde birikiminin fazla olması sebebiyle karaciğer, böbrek, ince bağırsak, kan ve dalak gibi yumuşak dokulu organlar üzerinde yoğunlaşmıştır (Chisolm, 1971; Goyer and Krall, 1969; Kazancı ve Ayvalı, 1995; Martinez et al., 1993; Tian and Lawrence, 1995; Tomczok et al., 1988, 1991 a, b; Tomczok and Tomczok, 1990; Yagminas et al., 1990). Bu çalışmalarda çeşitli toksik maddelerin farklı organlar üzerindeki ince yapıyla ilgili etkileri araştırılmıştır. Örneğin bir dizi hastalığın fizyopatolojisinde organizma üzerindeki etkileri ile ilişkili olarak borun olası rolünden söz edilebilir. Sıçanlarda, bor içeren hipolipidemik ajanların serum kolesterol ve trigliseridini belirgin olarak azalttığı gözlenmiştir (Hall et al.,

1994). Hunt (1989) yaptığı çalışmada borun, α -glikozun hidroksil grupları ile kompleks oluşturarak ve çözünürlüğünü arttırarak glikozun vücuttan daha kolay atılır hale gelmesini sağladığını belirtmiştir. Düşük bor diyetinin yaşlanma hızında artışa sebep olduğu gibi yüksek bor diyetinin de yaşlanma hızında artışa yol açtığına ilişkin görüşler ileri sürülmüştür (Massie, 1994).

Borun doğal olarak insan diyetinde yer alan bir eser element olduğu bilinmektedir. İnsanda incelenen altı farklı karışık diyetle, borun 2.41-4.58 ppm düzeylerinde mevcut olduğu saptanmıştır (Naghii and Saman, 1993; Moseman, 1994; Nielsen, 1994; Penland, 1994; Hunt et al., 1997; Rainey et al., 1997). İnsanda günlük bor gereksinimi en az 0.5 mg'dır (Naghii and Saman, 1993). Amerikan Ulusal Araştırma Konseyi'nin verdiği bilgilere göre kimyasal olarak tanımlanan eser element desteğinin en az 2 ppm bor içermesi gerekmektedir (Rossi et al., 1993).

Diyetle birlikte alımın normal bir sonucu olarak insan dokuları ve vücut sıvılarında bor bulunmaktadır. Yumuşak dokulardaki bor, kan düzeyine yakın seviyelerde olmasına rağmen, kemikteki bor konsantrasyonu hemen her zaman yumuşak dokuların ve kan bor konsantrasyonunun üzerinde seyretmektedir. Yağ dokusu, kas dokusu, kalp, akciğer ve barsak daha az miktarda bor içermektedir. Yağ dokusunun özellikle az miktarda bor içermesi sürpriz değildir. Bu, borik asidin yüksek polar (kutuplu) özellik taşıması nedeni ile nonpolar yağ dokusunda birikimi olmamasına bağlıdır (Naghii and Saman, 1993; Moseman, 1994). Bor, insanda düşük konsantrasyonlarda tüm organlara dağılmış durumdadır ve tahmin edilen ortalama konsantrasyonu 0.04 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. Bu durumda insandaki total bor içeriği 3-20 mg arasında tahmin edilmektedir (Jansen et al., 1984; Naghii and Saman, 1993).

Organizmaya alınan bor, çok hızlı bir şekilde böbrekler tarafından atılıncaya kadar beyin, kemik, böbrek, testis ve karaciğer dokusu başta olmak üzere kas, prostat, adrenaller ve plazma, semen, süt, tükürük gibi vücut sıvıları ile dışkıda tutulmaktadır (Jansen et al., 1984; Fail et al., 1991; Heindel et al., 1992; Ishii et al., 1993; Dieter, 1994; Moseman, 1994).

Yapılan çalışmalarda bora maruziyetin akut solunum yollarında tahrişe yol açtığı saptanmıştır. Örneğin; ağız, burun ve boğaz kuruluğu, kuru öksürük, burun kanamaları, boğaz ağrısı, prodüktif (balgamlı) öksürük, solunum süresinde kısılma ve göğüs ağrısı gibi belirtiler sayılabilir. Söz konusu bulguların havada yaklaşık 4-14.6 mg/m³ bor konsantrasyonu varlığında görüldüğü bildirilmiştir (Mastromatteo and Sullivan, 1994; Wegman et al., 1994).

Rusya'da bora maruz kalan 28 erkek işçide yapılan çalışmada, eşeyssel etkinliklerin azaldığı, 6 çalışmada semen kalitesinin değiştiği saptanmıştır. İlginç olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde bor işçileri üzerinde yapılan bir çalışmada, kız çocuk doğumunda erkek çocuğa oranla artış olduğu belirlenmiştir (Whorton et al., 1994).

İnsan organizması üzerinde bor ve bileşiklerinin etkileri bugün hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların epidemiyolojik ağırlıklı olması ve denek olarak insanın doku düzeyinde incelenmesinin getirdiği güçlükler, bor etkileri konusunda henüz yeterli bilgiye ulaşılmasını engellemektedir. Bor etkilerinin bilinmesinin Türkiye açısından ayrı bir önemi vardır. Zengin bor yataklarına sahip olması bakımından dünya sıralamasında en ön sıralarda yer alan ülkemizde gerek yöre halkının su ve topraktan bor ve borlu bileşiklere maruziyeti, gerekse bor ve borik asit endüstrisinde geniş kitlelerin çalışıyor olmaları, konunun bilimsel olarak incelenmesini zorunlu hale getirmektedir (Şaylı vd., 1996; Kavas vd., 1997).

Bu çalışmada ağız yolu ile verilen akut borik asit uygulamasından sonra sıçan testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında borik asidin yarattığı histopatolojik değişikliklerin ışık mikroskobu seviyesinde belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bor Elementi ve Genel Dağılımı



Şekil 2.1. Boraks (Borates By Nature, 2000)

Bor, atom numarası 5 olan bir elementtir. Periyodik cetvelde III A grubu elementleri içinde tek metal olmayan element olarak bilinmektedir (Naghii and Samman, 1993). Kökeni Arapça'da Buraq/Baurach ve Farsça'da Burah kelimelerinden gelen ve simgesi (B) olan borun atom ağırlığı 10.81 ve ergime noktası 2190 ± 20 °C'dir. Yer kabuğunda toprak, kayalar ve suda yaygın olarak bulunan kristal ya da amorf yapıdaki bor miktarı ortalama 10 ppm seviyesindedir. Doğada bulunan bor, kütle numaraları 10 (% 19.8) ve 11 (% 80.2) olan iki izotopun karışımından oluşmaktadır (Canbulat, 2004).

Dünyada toplam 500.000.000.000.000 ton bor olabileceği tahmin edilmekte olup, dağılımı şöyle verilmektedir (<http://www.etimaden.gov.tr>, 2005).

	(milyon metrik ton)
Yer kabuğunda	< 500. 000. 000
Okyanusta	< 6. 000. 000
Yeryüzü ve yer altı sularında	< 16. 000
Kutuplardaki buz katmanları (icecaps)	< 2. 900
Biomass (biyokütle)	< 200
Kömür yatakları	< 148
Ticari borat yatakları	< 65

Dünya ticari bor rezervleri genellikle 3 bölgede toplanmaktadır (<http://www.etimaden.gov.tr>, 2005).

1. Amerika'da Güney-Batı Mojave Çölü
2. Türkiye'yi de içeren Güney-Orta Asya orojenik kemeri
3. Güney Amerika And kemeri

Çizelge 2.1'de dünya bor rezervleri ve kaynakları verilmiştir.

Çizelge.2.1 Dünya Bor Rezervi ve Kaynakları (Roskill, 1999).

Ülke	Görünür Rezerv (ton)	Muhtemel Rezerv (ton)
Türkiye*	224.000	237.000
A.B.D	40.000	40.000
Rusya	40.000	60.000
Çin	27.000	9.000
Arjantin	2.000	7.000
Bolivya	4.000	15.000
Şili	8.000	33.000
Peru	4.000	18.000
Kazakistan	14.000	1.000
TOPLAM	363.000	420.000

*: Eti Bor A.Ş. (Anonim Şirketi) 2000 Yılı Aralık Ayı Rezerv Bilgileri Kullanılmıştır.

Doğada bor, saf element formundan çok boraks, borik asit, bor triklorür şeklinde, volkanik kayalarda, kaynak sularında özellikle deniz suyunda, içme sularında ve toprakta değişen yoğunluklarda bulunmaktadır (Fail et al., 1991; Heindel et al., 1992;

Naghii and Saman, 1993; Culver et al., 1994; Dieter, 1994; Woods, 1994). Borun 10-mol tuz şekli endüstride ve günlük hayatta çok yaygın olarak kullanılmakta ve piyasada boraks olarak bilinmektedir (Weigman et al., 1994). Bor, yeryüzünde toprak, kayalar ve suda yaygın olarak bulunan bir elementtir. Canlıların bu elementin varlığında evrim geçirdiği düşünülmektedir. Toprağın bor içeriği genelde ortalama 10-20 ppm olmakla birlikte ABD'nin batı bölgeleri ve Akdeniz'den Kazakistan'a kadar uzanan yörede yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Deniz suyunda 0.5-9.6 ppm, tatlı sularda ise 0.01-1.5 ppm aralığındadır. Yüksek konsantrasyonda ve ekonomik boyutlardaki bor yatakları, borun oksijenle bağlanmış bileşikleri olarak (borat) daha çok Türkiye ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'nin kurak, volkanik ve hidrotermal aktivitesi olan bölgelerinde bulunmaktadır (Woods, 1994).

2.1.1 Borun tarihçesi

Elementel bor, 1808 yılında Fransız kimyacı Gay-Lussac ile Baron Louis Thenard ve bağımsız olarak İngiliz kimyacı Sir Humpry Davy tarafından bulunmuştur (Woods, 1994).

Tarihte ilk olarak 4000 yıl önce Babiller, Uzak Doğu'dan boraks ithal etmiş ve bunu altın işlemede kullanmışlardır. Mısırlılar'ın da, mumyalamada, tıpta ve metalurji uygulamalarında boru kullandıkları bildirilmektedir. İlk boraks kaynağının Tibet Gölleri'nde olduğuna inanılmaktadır. Boraks, koyunlara bağlanan torbalarda Himalayalar'dan Hindistan'a getirilmiştir. Eski Yunanlılar ve Romalılar boratları temizlik maddesi olarak kullanmış, ilaç olarak ilk kez Arap doktorları tarafından M.S. 875 yılında kullanılmıştır. Borik asit, 1700'lü yılların başında borakstan yapılmış, 1800'lü yılların başında ise elementel bor elde edilmiştir (Moseman, 1994). Avrupalılar tarafından kullanılmaya başlanması ise on ikinci yüzyıla rastlamaktadır. İlk kez 1732 yılında boraksın kimyasal yapısı tanımlanarak, borakstan borik asit üretilmiştir (Weir and Fisher, 1972; Fail et al., 1991; Moseman, 1994). Borlu bileşikler, ilk kez Çinliler ve İranlılar tarafından Avrupa'ya tanıtılmıştır (Moseman, 1994; Woods, 1994).

2.1.2 Türkiye ve dünya ülkelerinde bor yatakları

Türkiye’de borat endüstrisi 1865’de kalsiyum borat pandemit madenciliği ile başlamıştır. Hemen hemen aynı zamanda, güney Kaliforniya’da ve Nevada’da da bir çok borat kaynağı bulunmuştur (Moseman, 1994; Woods, 1994). Kaliforniya’da bulunan yataklar, Türkiye’nin ardından en büyük borat yataklarını oluşturmaktadır. Kırka yataklarının 1960’da bulunmasından sonra diğer yataklarla birlikte Türkiye’nin dünyada en büyük borat yataklarına sahip ülkelerden biri olduğu belirlenmiştir (Woods, 1994).

Türkiye’deki borat yatakları volkanik yapılı, sıcak sulu, kapalı göl sistemlerinin suyunun buharlaşması sonucu oluşmuş, Batı Anadolu’nun Bursa, Balıkesir, Kütahya ve Eskişehir il sınırları içindeki üst tersiyer katmanları arasında yer almıştır. Doğada yaklaşık 230 çeşit doğal bor minerali bulunmuştur. Yenilerinin bulunacağı da beklenmektedir (Garret, 1998). Özellikle Kaliforniya Eyaleti başta olmak üzere ABD’de, Türkiye’nin Ege ve Akdeniz kıyıları ile Kazakistan çizgisinde, Rusya, Arjantin, Çin, Peru ve Şili’de zengin bor yataklarının yer aldığı bildirilmektedir (Fail et al., 1991; Woods, 1994; Şaylı vd., 1996).

2.1.3 Borun kullanım alanları hakkında genel bilgi

Gerek tıpta gerekse tıp dışı amaçlarla, borik asidin yaygın bir kullanımı vardır. Örneğin; göz yıkama solüsyonları, topikal dezenfektanlar, irrigan solüsyonlar, bebek pudraları, dermatolojik ürünler, insektisit (böcek öldürücü), fungusid (mantar öldürücü), pestisit (zirai mücadele ilaçları), ve antiseptiklerin (mikrop öldürücü) içeriğinde olduğu gibi çeşitli endüstriyel ürünlerin içeriğinde de borik asit bulunmaktadır. Bu bakımdan bor ve borik asit endüstrisi yurdumuzda ve diğer ülkelerde cam, seramik, deterjan ve beyazlatıcılar, metal, yanmayan eşya, tarım, yapıştırıcılar, gıda ve kozmetik alanlarında çalışan ve bu ürünleri kullanan geniş bir kitleyi ilgilendirmektedir (Goldbloom and Goldbloom, 1953; Lum and Meers, 1989; Fail et al., 1991; Ku et al., 1991; Treinen and Chapin, 1991; Heindel et al., 1992; İshii et al., 1993; Mastromatteo and Sullivan, 1994; Wegman et al., 1994; Woods, 1994). Bazı önemli ham bor ve rafine bor bileşiklerinin kullanım alanları Çizelge 2.2’de verilmiştir (Roskill, 1999).

BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle beyin kanserinin tedavisinde hasta hücrelerin seçilerek imha edilmesine yaraması ve sağlıklı hücrelere zararının minimum düzeyde olması nedeniyle tercih sebebi olabilmektedir (<http://usgs.gov>).

Bor, bitki gelişimi için önemli 16 temel bitki besininden biridir. Toprağın üst tabakalarındaki borun çoğunluğu çürümüş bitki dokularından kaynaklanmaktadır. Bor, bitkilerde şekerin hormon faaliyeti üzerindeki etkisini, fotosentez miktarını, köklerin büyümesini ve havadan emilen karbon dioksit miktarını artırır. Borun bir diğer işlevi hücre büyümesi ve yapısı olup, bor eksikliği hücre duvarlarını inceltici etki yapmaktadır. Ancak, borun çok yüksek konsantrasyonda bulunması toksik etki de yapabilmektedir (Garrett, 1998).

Bor eksikliği görülen bitkilerde susuz boraks ve boraks pentahidrattan mamül bir gübre kullanılmaktadır. Ayrıca suda eriyebilen sodyum pentaborat veya disodyum ektaborattan mahsulün üzerine püskürtülmek suretiyle faydalanılmaktadır. Bor, sodyum klorat ve bromosol gibi bileşiklerle birlikte yabancı otların yok edilmesi veya toprağın sterilleştirilmesi gereken durumlarda da kullanılmaktadır (DPT, 1999).

Çizelge 2. 2 Bazı önemli ham bor & rafine bor bileşiklerinin kullanım alanları (Roskill, 1999).

Ürün	Kullanım Alanları
Kalsiyum Bor Cevheri (Kolemanit)	Tekstil kalite cam elyafı, Bor alaşımları, Metalurjik curuf yapıcı, Nükleer atık depolama
Sodyum Bor Cevherleri (Üleksit ve Probertit)	Yalıtım cam elyafı, Borosilikat camlar
Borik Asit	Antiseptikler, Bor alaşımları, Nükleer uygulamalar, Yangın geciktiriciler, Naylon, Fotoğrafçılık, Tekstil, Gübre, Katalistler, Cam, Cam elyaf, Emaye, Sır
Susuz Boraks	Gübreler, Cam elyaf, Cam, Metalurjik curuf yapıcı, Emaye-Sır, Yangın Geciktirici
Sodyum Perborat	Deterjan ve beyazlatıcılar, Tekstil, Dezenfektan ve bazı diş macunları
Sodyum Metaborat	Yapıştırıcı, Deterjanlar, Zirai ilaçlama, Fotoğrafçılık, Tekstil
Sodyum Pentaborat	Yangın geciktirici, Gübreler
Rafine Boraks Dekahidrat	Yapıştırıcılar
Rafine Boraks Pentahidrat	Çimento, İlaç ve kozmetikleri, Korozyon önleyici, Böcek ve mantar zehirleri, Elektrolitik rafinasyon, Gübreler, Yangın geciktiriciler, Cam, Cam elyafı, Böcek ve bitki öldürücü, Deri ve tekstil

2.1.4 İnsan diyetinde borun önemi

İnsanda günlük diyetle, ortalama 1-2 mg bor alınmaktadır. Meyveler (özellikle kuru meyveler ve avokado), fındık, ceviz, sebzeler ve baklagiller bordan zengin besinlerdir. Günlük diyetle yer alan bazı besin maddelerinin bor kapsamı Çizelge 2.3'de

görülmektedir (Naghii and Saman, 1993; Moseman, 1994; Nielsen, 1994; Penland, 1994; Hunt et al., 1997; Rainey et al., 1997).

Çizelge 2. 3 Bazı Besin Maddelerinin Bor Miktarı (Naghii ve Samman. 1993; Moseman 1994; modifiye edilerek alınmıştır).

Besin Maddesi	Bor (ppm)
Elma	110
Ayva	160
Armut	70
Kuru Maydanoz	26.8
Brokoli	4.6
Patates	1.4
Üzüm	40
Kuru Üzüm	25
Şarap	39.1
İnsan Sütü	0.80
İnek Sütü	0.20
Yumurta Sarısı	0.0008
Yumurta Beyazı	0.14
Balık Yumurtası	5430
Arpa	2.3 (kuru ağırlık)
Şeker Pancarı	76 (kuru ağırlık)
Kara Hindiba Çiçeği	80 (kuru ağırlık)
Beyaz Un	0.45
Kahverengi Un	1.6

2.1.5 İnsan vücut sıvılarında ve dokularında bor dağılımı

Bor konsantrasyonu bir eser element olarak, insan saçında, tırnağında, kanında ve idrarında çeşitli araştırmacılar tarafından saptanmıştır (Bederka et al., 1985; Abou-Shakra et al., 1989). İnsanda kan bor konsantrasyonunun, Imbus ve ark.'a (1963) göre

39-365 ng/g, Clarke vd.,'e (1987) göre 16.2-79.5 ng/g ve Abou Shakra vd.,'e (1989) göre ise 8.4-107.4 ng/ml arasında olduğu ileri sürülmüştür. İnsanda çeşitli dokularda bor konsantrasyonu farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Çizelge 2.3'de doku bor konsantrasyonları görülmektedir (Forbes et al., 1954; Naghii and Saman, 1993; Moseman, 1994; modifiye edilerek alınmıştır).

Çizelge 2.4 İnsanda Dokuların Bor Konsantrasyonu (Forbes et al., 1954; Naghii and Saman, 1993; Moseman, 1994).

Doku	Bor (ppm)
Deri	0.12
Kemik	0.90
Kas	0.07
Sinir Sistemi	0.11
Karaciğer	0.11
Kalp	0.04
Akciğer	0.07
Böbrek	0.25
Bağırsak	0.08
Yağ	0.07
Kan	0.14
Seminal Plazma	1
Dışkı	0.18

2.1.6 Bora maruziyet ve bor metabolizması

Bor ve borik aside maruziyetin boyutları endüstriyel üretim ve tıbbi uygulamanın yanı sıra, hava ve su kaynaklarının çevresel kontaminasyonu da eklendiği zaman daha geniş kitleleri içine alarak büyümektedir. Bu bakımdan, son verilere göre daha önce de bahsedildiği gibi 0.04 mg/kg vücut ağırlığı olarak bildirilen bor konsantrasyonu insan organizmasında normal koşullarda 3-20 mg sınırları içinde bir

dağılım gösterebilirse de yukarıda belirtilen koşulların ağırlığına göre bu değerlerde değişimler ile karşılaşılabilir (Naghii and Saman, 1993). Son çalışmaların verilerine göre, en yüksek bor maruziyeti diyet ek olarak mesleki maruziyettir. Bu, bor elementi olarak 0.38 mg/kg/gün veya yaklaşık 1.9 mg/kg/gün borik aside eşdeğerdir (Culver et al., 1994).

Bor gibi anyonik eser elementler, sindirim sistemi yoluyla absorbe edilir ve vücut sıvıları ile kolaylıkla dağılıma uğrarlar. Borik asit ayrıca, açık yaralar ve seröz kaviteleer ile müköz zarlardan da kolaylıkla absorbe edilebilir (Ishii et al., 1993; Naghii and Saman, 1993; Moseman, 1994). Besin ile alınan bor ve borik asit ile sodyum borattaki bor, hızlı absorbe edilmekte ve idrar yolu ile yüksek konsantrasyonda atılmaktadır (Naghii and Saman, 1993). Absorbe edilen borik asidin % 95 'den fazlasının böbrekler yolu ile atıldığı (Mastromatteo and Sullivan, 1994), absorpsiyondan sonra ilk 12 saatte % 50'sinin idrarla hemen kaybedildiği, geri kalanının ise daha yavaş olarak 3-7 gün içinde organizmadan uzaklaştırıldığı ileri sürülmektedir (Ku et al., 1991; Ishii et al., 1993; Mastromatteo and Sullivan, 1994).

Sıçanlara içme suyuna katılarak verilen borik asit konsantrasyonları ilk dokuz günde kan, beyin ve karaciğerde birbirine yakın değerlerde saptanmıştır. Çalışmanın devamında karaciğer ve beyin değerleri tedavinin yirmi birinci gününde kontrol değerlerine hızla dönerken, kan bor konsantrasyonlarının aynı süre içinde artmaya devam ettiği görülmüştür. Bu veriler çalışmacılara, karaciğer ve beyin dokusunda boru hızla elimine edici bir homeostatik mekanizmanın varlığını düşündürmüştür (Naghii and Saman, 1993). Borik asidin, tek dozda, 2.5 g alımının ardından 2 saat içinde idrarda saptanabildiği gösterilmiştir (Moseman, 1994).

Denek olarak köpeklerin kullanıldığı bir diğer çalışmada, 2 g/kg borik asit uygulamasının ardından beyin gri cevherinde beyaz cevhere göre daha fazla bor depolandığı saptanmıştır (Moseman, 1994). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelere toplardamar içine 0.5 mg ve 2.1 mg sodyum pentaborat verildiğinde, bor konsantrasyonunun zamana göre değişiminin ne olduğu hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda da farelerden 0.5 mg bor enjekte edilen grupta kan bor düzeyi 1 saat sonra 40 ppm olarak bulunmuştur. Her iki dozda da verilen borun yaklaşık yarısının ilk 1 saatte atıldığı belirlenmiştir. Kaza ile oral yoldan bor alan bir kişide yapılan

araştırmada, Astier vd., (1988) tarafından borun yarı ömrü yaklaşık 29 saat olarak bildirilirken, köpekte ve insanda yapılan başka bir araştırmada buna yakın değerler elde edildiği Moseman (1994) tarafından ileri sürülmüştür.

2.1.7 Bor ve bileşiklerinin biyolojik etkileri

Borik asit, hidrosilasyon hızını yükselterek steroid hormon sentezini ve vitamin D sentezini arttırıcı rol oynamakta (Nielsen et al., 1987); metilasyonu inhibe ederek (durdurarak) hormonların hızlı yıkımını önlemekte veya steroid hormonların aktivitesi için gerekli olan hidrosil gruplarının artışını sağlamakta (Beattie and Peace, 1993); bazı enzimlerin, örneğin; oksidoredüktazlar, aldehit dehidrogenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 oksidoredktazların aktivitelerini düzenlemekte ve serin proteazlar gibi enzimlerle etkileşime girerek, koagülasyon faktörlerini, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazı ve laktat dehidrogenazı etkilemektedir (Zittle, 1951; Hunt et al., 1994). Bor, vücutta biyolojik moleküller ile geriye dönüşümlü (reversible) reaksiyonlar oluşturmaktadır (Ku et al., 1991).

2.1.8 Borun metabolizma üzerinde bazı etkileri

Bor, sıçanlarda, ağrı ve demi azaltıcı etkisi yanında kronik artritte iltihaplanmayı azaltmada etkili bulunmuştur. İnsanda 6 mg bor/gün'n artritlik ağrı, şişme ve sertliği azaltıcı etkisi olduğu görülmüş, bu etkiyi dokuda, siklik adenozin monofosfat seviyelerini arttırarak ve böylece lizozomal enzim aktivitelerini durdurarak yaptıkları saptanmıştır. Farelerde, diyete 8 mg/kg/gün bor eklenmesinin idrarda inorganik kalsiyum, fosfor, hidrosiprolin konsantrasyonunu azalttığı, ancak kanda yükselttiği grlmştr. Kısıtlı bor alımının, yaşlı ancak sağlıklı erkek ve kadınlarda beyin fonksiyonu ve algılama gücünü, 42-73 gün gibi kısa bir sürede etkilediği grlmştr (Penland, 1994). Romatoid artritli kişilerin sinoviyal sıvı ve kemiklerinde düşük bor konsantrasyonu saptanmıştır (Hall et al., 1994; Newnham, 1994). Dünyada bor alımının 1 mg/gün veya altında olduğu bölgelerde artrit görülme sıklığının % 20-70, bor alımının 3-10 mg/gün olduğu bölgelerde ise artrit görülme sıklığının % 0-10 olduğu bildirilmektedir. Bor elementinin kemikte kırık iyileşmesinde de etkin olduğu

bulunmuştur (Newnham, 1994). Sıçanlarda diyeteye eklenen 2.5 µ/g borik asidin motor hızı, beceriyi, dikkati ve çalışma hafızasını arttırdığı saptanmıştır (Penland, 1997). Cıvcivlerde yapılan çalışmalarda bor kısıtlamasının büyümede azalma, plazma glukoz düzeyinde artma ve beyin ağırlığının vücut ağırlığına oranında artmaya sebep olduğu görülmüştür. Bor ile magnezyum, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, plazma alkalin fosfataz, molibden ve kolekalsiferol arasında etkileşim olduğu saptanmıştır. Borun bu etkileri, hücre zarları üzerindeki olası rolleri ile yaptığı düşünülmektedir (Nielsen, 1990; Naghii and Saman, 1993; Rossi et al., 1993; Hunt, 1994; Nielsen, 1994). Son yıllardaki çalışmalar, borun cıvcivlerde esansiyel besin olabileceğini düşündürmektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada ise diyeteye eklenen borun, vitamin D eksikliğine bağlı ciddi hipokalsemiye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (Naghii and Saman, 1993; Dupre et al., 1994; Hunt, 1994; Mastromatteo and Sullivan, 1994). Sıçanlarda vitamin D₃ eksikliği varlığında diyeteye eklenen borun, kardiyak kalsiyumu azalttığı ama kardiyak (kalple ilgili) fosfor, manganez ve molibdeni ise arttırdığı gözlenmiştir. Bayan atletlerde yapılan bir çalışma ise diyeteye 3 mg/gün bor eklenmesinin, serum fosforunu zaman içinde azalttığını, serum magnezyum konsantrasyonunu ve üriner (boşaltım) kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığını ve bor alımı sonucu üriner bor konsantrasyonunda da artış olduğunu göstermiştir (Green and Ferrando, 1994; Meacham et al., 1994). Yapılan bir çalışmada, genç yaşta atletik bayanlar ve sedanter (yerleşik, hareketsiz) bayanlara 3 mg borun 10 ay boyunca verilmesinin yanı sıra magnezyum, fosfor ve kalsiyumdan fakir bir diyetle beslenmeleri sonucunda, yalnız kan fosfor ve magnezyum konsantrasyonlarının etkilendiği, kan kalsiyum değerlerinin beklenen sınırlar içinde olduğu belirtilmiştir. Sonucun diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeni olarak; kişilerin yaş ortalaması, östrojen düzeyleri, bazal bor tüketimleri, bor uygulanma süresi ve aktivite farkı sorumlu tutulmuştur. Bor uygulaması ile birlikte düşük serum fosfor konsantrasyonları saptanmıştır. Sedanter grupta kan magnezyum seviyelerinin, atletik gruba göre daha yüksek olduğu ve idrarla bor sekresyonunun belirgin artış gösterdiği görülmüştür (Meacham et al., 1995). Hunt vd.,'nin (1997) yayınladıkları makalede, postmenapozal kadınlarda yapılan yeni bir çalışmanın sonuçları verilmiştir. İlk 23 gün beslenmede denge dönemi olmak üzere 167 günlük deney süresinde bor 3 mg/gün olarak uygulanmıştır. Borun ilk uygulamasından 24 saat sonra, idrar bor konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır. Ancak serum bor

konsantrasyonu beklenen yüksekliğe ulaşmamıştır. Düşük magnezyum diyeti uygulanan grupta bor desteği, kalsiyumun idrarda atımını azaltırken, magnezyum desteği alan grupta üriner kalsiyum konsantrasyonunu arttırmıştır; diyetle bor alımı magnezyum desteği almayan gönüllülerde serum magnezyum konsantrasyonunu azaltmıştır (Hunt et al., 1997). Sıçanlara içme suyuna katılarak verilen borik asitin böbrek, karaciğer ve testis dokularında meydana getirdiği histopatolojik ve fizyopatolojik değişimlerin incelendiği bir diğer çalışmada, deneklerin vücut ağırlığında belirlenen azalma, borun organizmada yaygın bir toksisite oluşturduğunu düşündürmüştür. Aynı çalışmada testis dokusu bor konsantrasyonun kontrol grubuna göre yaklaşık altı kat, karaciğer dokusunda 5.5-6 kat ve böbrek dokusunda da 10 kat arttığı saptanmıştır (Kavas vd., 1998).

Yeni doğanlarda yapılan bir çalışmada; bor konsantrasyonunun, doğumu izleyen ilk günde, 4-5 gün sonrasına oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu değişimin, ilk 24-48 saatlik dönemde salgılanan kolostrumda (doğumdan sonraki ilk süt) bor konsantrasyonunun, sonraki süte oranla 2 kat fazla bor içermesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Yeni Gine domuzlarında da benzer bulgular saptanmıştır (Naghii and Saman, 1993). Sıçanlarda ise 350 ppm bor alımının laktasyonu arttırdığı gözlenmiştir. Yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçları ve belirlenen etkilerinden dolayı borun insanlarda esansiyel olabileceği düşünülmektedir (Chapin and Ku, 1994).

2.1.9 Borun Akut Toksisitesi

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda borik asidin bir reproduktif sistem (üreme sistemi) toksikantı olduğu ileri sürülmüştür. Sıçanlarda borik asidin akut oral toksisitesi 3.5-4 g/kg düzeyinde gelişmektedir. Erkek Sprague-Dawley sıçanlarda 3.45 g/kg, dişi sıçanlarda ise 4.08 g/kg borik asit varlığında akut oral toksisite meydana gelmektedir. Boraks ve borik asit, depresyon, ataksik hareketler (istemsiz hareketler), konvülsiyon (havale) ve ölümlerle seyreden bir akut toksisite çizelgesi oluşturmaktadır (Pheiffer et al., 1945; Weir and Fisher, 1972). Farede akut oral toksisite 1-2 g/kg arasında gelişmektedir. Borik aside, toksik dozda maruz kalan dokuların, histopatolojik incelemesi sonucunda, ilk etki olarak spermiyogenezde durma, ardından eşey hücresi

kaybı, bunu izleyen evrede Sertoli hücre kaybı ve 10-14 gün gibi kısa sürede ise testiküler atrofiye (doku küçülmesi) varan sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Ku et al.,1991; Treinen and Chapin, 1991; Chapin and Ku, 1994; Hall et al., 1994; Moseman, 1994). Erkek farelerin ve sıçanların en çok etkilenen cins olduğu ileri sürülmekle birlikte, dişi farelerde ortalama 1775 mg/kg gibi tek dozla gebeliğin sona erdiği ve bunun blastulasyonun bozulması ile meydana geldiği saptanmıştır (Heindel et al., 1994). Yedi gün süre ile 1 g/kg/gün borik aside maruz bırakılan erkek Sprague-Dawley sıçanlarda spermatogonyum tabakasının ½'sinin bazal laminadan ayrıldığı, spermiyogenezin belirgin derecede dejenerasyon gösterdiği görülmüştür. İncelenen testis dokusunda sağlıklı spermatozoona rastlanmamıştır (Kavas vd., 1998).

Borik asidin sindirim sistemi yoluyla, solunum yollarından ve zedelenmiş deriden kolay emilimi toksisite için zemin oluşturmaktadır (Heindel et al., 1992; Culver et al., 1994; Mastromatteo and Sullivan, 1994). Bor gibi borlu bileşiklerin de aynı toksisiteye sebep olduğu görülmüştür (Culver et al., 1994). Bebeklerde zehirlenme daha çok borik asit içeren ilaçların kronik kullanımına bağlı olmakta ve bildirilen olguların % 50'si ölümle sonuçlanmaktadır. Bebeklerin erişkinlere göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (Golbloom and Goldbloom, 1953). Deneysel, patolojik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre akut borik asit zehirlenmesinin sonuçları Çizelge 2.5'te gösterilmiştir (Goldbloom and Goldbloom, 1953, modifiye edilerek alınmıştır). Erişkinlerde ise nadiren, tek oral doz borik asit alımı sonrası zehirlenme saptanmıştır. Genellikle borlu bileşiklere bağlı gelişen zehirlenmede, ilk belirtiler olarak bulantı, kusma, diyare, hıçkırık, yüz ve gövdede eritem, abdominal ağrı (karın ağrısı), baş ağrısı ortaya çıkabilir, dolaşım yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sekresyon süresince çok yüksek konsantrasyonlarda bora maruz kalmasından dolayı böbrekler en ciddi etkilenen organlardandır. Bebekler için tahmin edilen en düşük letal (öldürücü) doz yaklaşık 2-3 g, çocuklar için 5-6 g ve yetişkinler için 15-20 g'dır. Serum toksik konsantrasyonu 4 µ/ml ve letal konsantrasyonu ise 50-100 µ/ml'dir (Linder et al., 1990; Heindel et al., 1992; Ishii et al., 1993; Dieter, 1994).

Akut borik asit toksisitelerinde, üriner riboflavin sekresyonunda artış saptanmıştır. Borik asidin ve riboflavinin suda eriyebilir kompleks oluşturduğu bilinmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki, tavuklara riboflavin desteği, borik asidin

toksik etkilerinden koruyucu rol oynamaktadır. Bu, özellikle, borik asidin yüksek dozlarda kullanımı sırasında görülür (Ishii et al., 1993; Naghii and Saman, 1993; Ku and Chapin, 1994; Woods, 1996).

Yapılan bir çalışmada, düzenli diyetlerle beslenen yetişkin sıçanlar, ağızdan borun belirli bir dozunun verilmesinden önce ve sonra incelenmek amacıyla öldürülmüş, bor verildikten sonra 1 saat içinde kan, karaciğer, testisler, kemik ve kastaki bor konsantrasyonlarının en üst seviyeye ulaştığı görülmüştür. Fakat 1 saatten az ve çok zamanlarda kan, karaciğer, testisler, kemik ve kasta bor görülmemiştir. Aynı çalışmada testisler ve kemikteki bor konsantrasyonundaki artışların, kan, karaciğer ve kastaki artışlardan daha uzun süre devam ettiği gözlenmiştir. Beyin, kalp, böbrek ve dalakta bor konsantrasyonunda ise daha küçük artışlar gözlenmiştir. Bu bulgular inorganik borun vücuda alımından bir saat gibi bir süre geçtikten sonra bile çok çabuk absorbe edildiğini ve eşit olmayan bir şekilde vücudun farklı kısımlarına dağıldığını göstermektedir (Bai Y and Hunt CD, 1996).

Çizelge 2.5 Deneysel, patolojik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre akut borik asit zehirlenmesi sonuçları (Goldbloom and Goldbloom, 1953).

Tutulan Organ veya Sistem	Deneysel Bulgular	İnsanda Histopatolojik Değişiklikler	Belirtiler ve Semptomlar	Laboratuvar Bulguları
Santral Sinir Sistemi	En yüksek konsantrasyonda bulunduğu ortam nöronofajya, Yuvarlak hücre infiltrasyonu ve hiperkomatozis	Beyin ve meneglerde konjesyon ve ödem, Perivasküler hemoraji	Eksitasyon veya depresyon, Başağrısı, Halsizlik, Meneglerde (beyin) irritasyon bulguları, Koma veya deliryum, Konvülziyon kollaps ve siyanoz	Serebrospinal sıvıda bor
Gastrointestinal Sistem	Gastrointestinal yol ile küçük miktarda atılır.	Vasküler konjesyon, Genişlemiş mezenterik nodlar, Eksfoliyatif gastroenterokolit	Kusma, Diyare, Bazen kramplı abdominal ağrı	Dışkıda az miktarlarda bor
Üriner Sistem	% 80-95 oranında idrar ile atılır. Glomerüller ve tübüler drenajda hücre dejenerasyonu ve debriler oluşur.	Tübüler hücrelerde şişme ve granüler dejenerasyon, Seyrek kortikal dejenerasyon, Hemorajik sistit	İdrar çıkışında azalma, Seyrek anüri	İdrarda bor, bazen kırmızı ve beyaz kan hücreleri ve idrarda albümin
Karaciğer	Vücutta yüksek konsantrasyona ulaştığı bölgelerde minimal histopatolojik değişiklikler meydana gelir	Konjesyon, Seyrek parenkimatöz dejenerasyon	Seyrek olarak sarılık	
Deri	Küçük miktarda ter ve tükrük ile atılır	Keratin tabakasının kaybı ile eksfoliyatif dermatit	Makül ve/veya papüllü geniş eritemler, ardından deskuamasyon, Seyrek peteşiler	
Reprodüktif Sistem	Vücutta yüksek konsantrasyona ulaştığı bölgelerden spermiyogenez inhibisyonu, konjesyon ve staz	Sperm sayısında ve motilitesinde azalma	Skrotumda küçülme, testis ve over ağırlığında azalma, ovülasyon sayısında azalma	Semende bor

2.1.10 Kronik Maruziyet

Subakut ve kronik borik asit etkileri daha çok fare ve sıçan üzerinde çalışılmıştır. Farede, oral subakut etki sonucunda ön midede hiperplazi (büyüme), dalakta ektramedüller hiperplazi, testiküler dejenerasyon ve atrofi; kronik etki sonucunda ise fare, sıçan ve tavşanda büyüme ve gelişme anomalileri ile hepatik ve subkütan dokuda tümöre yol açtığı görülmüştür (Pheiffer et al., 1945; Heindel et al., 1992; Dieter, 1994). Kronik bor maruziyetinin, babanın mesleğine bağlı olarak doğan çocukta Wilm's tümörüne neden olabildiği de ileri sürülmüştür (Olshan et al., 1990). Oysa Sprague-Dawley sıçanlarda, borik asidin karsinojen etkilerine rastlanılmadığı bildirilmiştir (Weir and Fisher.,1972). Bor içeren bileşiklerin günlük diyet ve içme suyuna eklenerek verildiğinde (500-5000 ppm bor), erkek sıçanda, subkronik ve kronik süreçte reproduktif toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (Beyer et al., 1983; Fail et al., 1991).

Çevresel kontaminasyon sonrası içme suyu ile ilaç kullanımı ve borlu bileşiklere bir şekilde maruziyet sonrası, sperm üretiminin azaldığı, erkekte eşeyssel fonksiyonların gerilediği ve giderek kalıcı sterilitenin gelişebildiği ileri sürülmüştür (Krasovskii et al.,1976; Fail et al., 1991).

Bor ve bileşiklerinin dişilerde de yumurtlamanın azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (Siegel and Wason, 1986; Heindel et al., 1992). Borik asit maruziyetinin, civciv embriyosunda mikroftalmi, anoftalmi, spina bifida, kalpte hipertrofi gibi teratojenik etkilere yol açtığı gösterilmiştir (Schowing and Cuevas, 1975). Hamile kadınlarda, topikal antimikrobiyal ajan olarak borik asit kullanımının, özellikle konjenital katarakt olmak üzere pek çok konjenital anomaliler neden olabildiğine dikkat çekilmiştir. Sıçan embriyolarında yine özellikle gözlerde, beyin ventriküllerinde, merkezi sinir sisteminde, kalp-damar sistemi ve aksiyal iskelette de anomaliler gözlenmiştir (Heindel et al., 1992, 1994). Hem sıçanda hem farede ve hem de tavşanda yapılan çalışmaların sonuçları, borik asidin fetus gelişimi üzerine toksik etki gösterdiği şeklindedir. Fare ve tavşanda, bu etkinin görüldüğü doz, maternal toksisite yaratacak kadar yüksek olmasına karşın, sıçanda maternal toksisite gelişmeksizin toksik etki görülebilir (Heindel et al.,1994).

2.2 Memelilerin Üreme Sistemleri

Erkek üreme sistemini;

1-Sperm üreten tübüller (testis)

2-İletim kanalları (Epididimis, Duktus defferens, Duktus ejakulatorius)

3-Bezler (Glandula vezikulosa, Bulbo üretral bez)

olarak sınıflandırabiliriz. Bunlardan başka dış genital organlardan olan penis ve testislerin kılıfı skrotum da bu sistemin içindedir (Junqueira et al., 1998).

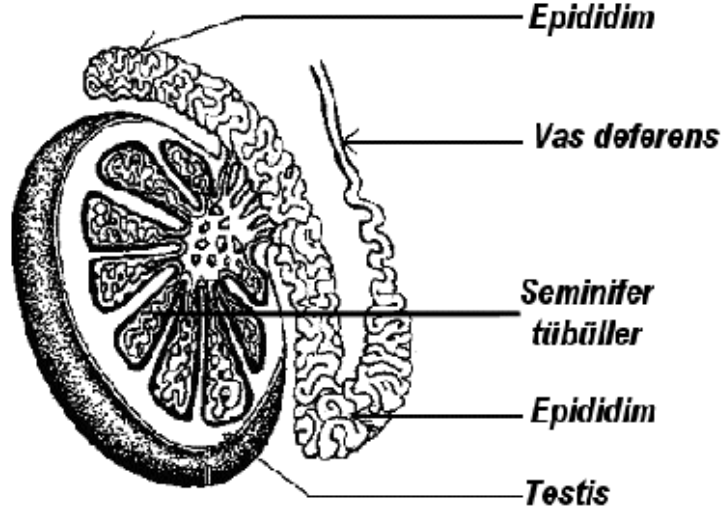
Germ hücrelerinin çeşitli aşamalardan geçtikten sonra sperm hücresi haline gelmesi "spermatogenez" olarak adlandırılır. Bu süreç içinde eşey hücreleri mayoz bölünme sonrası 46 kromozomlu diploid halden 23 kromozomlu haploid hale gelirler ve ve yine 23 kromozom içeren haploid yumurta hücresi ile birleşerek yine 46 kromozomlu yeni bir bireyin oluşmasına olanak sağlarlar. Spermatogenez 3 aşamada incelenebilir:

1. Proliferasyon fazı: Burada eşey hücreleri mitoz bölünme ile çoğalarak kendilerinin aynısı olan hücreler oluştururlar
2. Redüksiyon-Bölünme fazı: Mayoz bölünme ile eşey hücreleri kromozom sayılarını 23'e indirirler
3. Farklılaşma fazı: Sperm öncülü hücreler sperm hücrelerine dönüşürler.

Her aşamada hücreler spermatogonia, spermatosit, spermatid gibi farklı isimler alırlar. İnsan testisi skrotum adı verilen torba şeklindeki dokunun içinde yerleşmiştir. Her bir testis yaklaşık 20 cc hacminde ve 4.5-5 santimetre uzunluğundadır. Hacim artan yaşla birlikte giderek azalabilir ve yaşlı kişilerde testisler daha küçük olabilir. Testis dokusu içinde kan damarları, sinir lifleri ve kas hücreleri içeren bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Bu kapsülün fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

Spermatogenez yani sperm üretimi testis içinde seminifer tübül adı verilen yapılar içinde gerçekleşir. Seminifer tübül adından da anlaşılacağı gibi içi boş tüp şeklinde çok ince ve uzun bir dokudur ve seminifer epitel adı verilen bir tabakadan oluşur. Her bir testis içinde yaklaşık 500 seminifer tübül bulunur ve tek bir tübülün

uzunluğu 30-70 santimetredir. Seminifer tübüller testis hacminin yaklaşık %80-90'ını oluştururlar. Bu nedenle testis hacmi kabaca sperm üretim potansiyeli hakkında fikir verir. Yumuşak ve küçük bir testis yapısı sperm üretiminin düşük olabileceği izlenimini uyandırır.



Şekil 2.2 Testis yapısı

Seminifer epitel 2 tür hücre içerir. Eşey hücreleri sperm yapımından sorumluyken Sertoli hücresi adı verilen hücre grubu da eşey hücrelerinin etrafında destek dokusunu oluşturur. Testislerde bulunan bir diğer hücre türü de erkeklik hormonu olan testosteron yapımını sağlayan Leydig hücreleridir. Seminifer tübül içinde spermatogenezin tüm aşamalarındaki sperm öncülü hücreler bulunur. Farklılaşma fazını tamamlayan hücreler seminifer tübül içine salınırlar. Bu nedenle testisin farklı kesimlerindeki farklı alanlarda gelişimin değişik evrelerindeki sperm üretimi devam eder.

2.2.1 Proliferasyon fazı

Sperm hücrelerinin en olgunlaşmamış şekli olan spermatogonya adı verilen hücreler seminifer epitelinin en alt tabakasında bulunur. Bu hücreler mitoz bölünme ile

sürekli çoğalarak birbirinin aynısı hücreler oluştururlar. Mitoz ile çoğalan bu hücreler seminifer epitelin daha üst tabakalarına doğru ilerlerler.

2.2.2 Redüksiyon-bölünme fazı

Çoğaldıktan sonra spermatozoid adı alan hücreler DNA içeriklerini yani genetik materyallerini iki katına çıkardıktan sonra 4 ayrı hücreye bölünürler. Bu 4 hücreden her biri artık 23 kromozom içermektedir. Mayoz bölünme adı verilen bu süreç uzun bir zaman alır ve bu nedenle seminifer tübüllerin hemen her alanında mayoz bölünmenin değişik evrelerindeki spermatozoidler görülebilir.

2.2.3 Farklılaşma fazı

Bölünerek genetik materyallerini yarıya indiren bu yeni hücreler uzun bir süreç sonunda farklılaşırlar. Buna spermiyogenez adı verilir. Spermiyogenez süresince üreme hücreleri hem dölleme yeteneklerini kazanırlar hem de spermilerin hareket yeteneğini sağlayan kuyruk gelişir.

Tüm bu fazlar sırasında sperm öncülü hücreler seminifer epitelinin derinliklerinden yüzeye, yani seminifer tübüllerin iç boşluğuna doğru ilerler.

2.2.4 Epididim

Testis dokusu içindeki spermatozoa hücreleri hareketli olmayıp, yumurta hücrelerini dölleme yeteneğine sahip değildirler. Bu yeteneği, epididim içerisinde ilerlerken bir olgunlaşma süreci sonunda kazanırlar. Epididim yaklaşık 3-4 metre uzunluğunda kıvrımlı bir dokudur. Spermilerin hareket yeteneğini kazanmalarının yanı sıra epididim bir çeşit depolama yeri görevi de görür.

Epididimde bekleyen spermiler yaklaşık 35 santimetre uzunluğundaki vas deferens adı verilen yine boru şeklinde bir yapı ile pelvise ulaşırlar. Buradan ejakulatuar kanala açılarak erkek orgazmı sırasında prostat sıvısı ile karışarak penis ucundan dışarıya atılırlar (<http://www.mumcu.com>, 2005).

2.2.5 Testisin işlevi

Testisin ana fonksiyonu erkek eşey hücrelerinin yapımı olarak karşımıza çıkar. Bu olay ekzokrin bir fonksiyon olmakla birlikte oldukça çeşitli faktörlere bağlıdır. Hormonal kontrol altında gerçekleştirilen spermatogenez olayının, belli bir ısıya gereksinim duyması, olayın fiziksel etkenlere de bağlı olduğunu gösterir. Testislerin gelişimin ileri dönemlerinde skrotumlar içine inmesi, gerekli ısı ortamını sağlamak için gereklidir. Eğer herhangi bir nedenle bu olay engellenecek olursa spermatogenez gerçekleşmez. Spermatogenez üzerinde en önemli etki hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH hormonlarıdır. FSH, spermatogenezin uyarımı ile ilgili bir hormondur. LH ise, testosteron yapımını etkiler. LH yokluğunda Leydig hücreleri atrofiye uğrar ve testosteron yapımı da kesilir (Erbengi, 1990).

2.3 Memelilerin Boşaltım Sistemleri

Vücutta iç ortamın düzenlenmesi işi birçok organ tarafından sağlanır. Hücre varlığını devam ettirebilmek için bulunduğu ortamdan devamlı olarak madde alışverişinde bulunmaktadır. Hücre metabolizması işlevi esnasında meydana gelen bazı maddeler hücreden uzaklaştırılmazsa, vücut dengesini bozar. Hücrenin çalışmamasına, hatta ölümüne sebep olan metabolizma artıkları çeşitli yollarla ve çeşitli organlar aracılığıyla ya zararsız hale getirilmekte ya da dışarı atılmaktadır. Boşaltım işlevinin büyük kısmını böbrekler sağlamaktadır (Demirsoy, 1993).

Böbrekler idrar çıkararak organizmada metabolizma artıklarının atılmasını, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesini, ekstraselüler sıvıların kristalloid osmotik basıncının normal sınırlarda tutulmasını, toksik maddelerin atılmasını ve kan pH'sının sabit tutulmasını sağlarlar. Böylece iç ortamın sabitliği korunur (Akçay, 1976; Bozkırlı, 1999).

2.3.1 Memeli böbreği ve işlevi

Dış ortamdan alınan besinler, organizma için gerekli enerjiye dönüşürken bir takım zararlı maddeler ortaya çıkmaktadır. Bu durum özellikle protein metabolizması için önemlidir. Böbrekler bu metabolizma artıklarının organizmadan dışarıya atıldığı

aynı zamanda sıvı-tuz dengesinin de sağlandığı yerlerdir (Bear, 1964; Romer and Parsond, 1986; Tanyolaç ve Tanyolaç, 1990).

Böbrekler, karın boşluğunda, karın arka duvarında, bel omurlarının iki yanında 12. göğüs ve 1.- 2. bel omurları arasında yapışık dururlar. Sağ böbrek sola göre 1-2 cm aşağıdadır. Çünkü, karaciğer üstten bu bölgeye baskı yapar. Böbreğin rengi kuru kahverengidir. Her böbreğin bel omurlarına bakan kenarlarında bir çukurluk vardır. Buraya böbrek göbeği (pelvis) denir (Mcewen, 1949; Kuru, 1990).

Böbrek dışta korteks ve içte medülla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. Medülla 10-18 adet konik ya da piramidal şekilli yapılardan oluşur. Bunlar medüller piramitler adını alır. Her bir medüller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri, medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın böbreğin işlev gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur. Böbreklerde esas iş yapan bölüm nefrondur. Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, Henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tübüller nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletilirler (Junquera et al., 1998).

Böbrek, filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığı ile iç ortamın kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon işlemi, kan plazması ultrafiltranın olduğu glomerulüste gerçekleşir (Bozkırlı, 1999).

Nefronun tübül kısımları, özellikle de proksimal kıvrımlı tübüller bu filtrat içindeki vücut metabolizmasına yararlı olan maddeleri emer, bu şekilde iç ortamdaki dengenin devamını sağlar. Tübüller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tübül lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar, belli koşullarda suya geçirgen hale gelerek kan plazmasından daha hipertonic olan idrarın konsantrasyonunu artırır. Bu yolla organizma suyunu, interselüler sıvısını ve osmotik dengesini kontrol eder (Aktaş, 1993; Barlas ve Kolankaya, 1996).

2.3.2 Sıçan boşaltım sistemi

Sıçan boşaltım sisteminde böbrekler, üreterler, mesane (idrar torbası) ve üretra bulunur. Böbrekler, bel bölgesinde sağlı-sollu ve sağ böbrek az yukarıda olmak üzere

yerleşmişlerdir. Etraflarını bir yağ tabakası kaplamış olup, hemen üstlerinde böbrek üstü bezleri bulunur. Böbreklerden çıkan üreterler yine sağlı sollu olarak mesaneye girer. Mesane üretra olarak dışarı açılır (Başaran, 1998).

2.4 Sıçan karaciğeri ve işlevi

Karaciğer pankreasla birlikte bağırsağın ön kısmından oluşmuştur. Vücudun en büyük organıdır (Demirsoy, 1990). Sıçan karaciğeri sağ, sol, orta ve kaudal olmak üzere 4 lobdan oluşur. Sol lob tek parça olup, diğer loblardan büyüktür. Orta lob ortasından bir yarıyla kısmen ikiye ayrılmıştır. Sağ lob anterior ve posterior olmak üzere kısmen fakat derince ikiye ayrılmıştır. Kaudal lob hepsinden küçüktür, bu da ortasından boğumlanmış gibidir. Sıçan karaciğerinin en büyük özelliği safra kesesinin olmamasıdır. Bunun yerine karaciğerden çıkan duktus koleduktus denen safra kanalı duodenuma açılır.

Karaciğere giren çıkan damarlardan Vena-kava ventralden karaciğere girer ve karaciğere 7 ana damarla açılıp, tekrar tek damar halinde karaciğerin dorsalinden dışarı uzanır. Karaciğere giren diğer damarlar hepatik portal toplardamar ve hepatik arterdir. Bunlar da karaciğere girince loblara yan dallarını uzatırlar (Başaran, 1998). Karaciğer hücreleri belirli zehirli maddelerin toksik etkilerini parçalamak veya molekül yapısını değiştirmek suretiyle etkisiz hale geçirir ve bunun sonucu olarak ortaya çıkacak yan ürünler safra ile dışarıya salgılanır (Demirsoy, 1990).

2.5 Memeli Beyni ve İşlevi

Beyin embriyonik nöral tüpün ön kısmının bir çeşit genişlemesi ile ortaya çıkar. Gelişmenin ilk evrelerinde nöral tüpün duvarları ince bir zar halinde olmasına karşın, daha sonra nöroblastlardan nöronlar, spangioblastlardan da destek ödevi gören nöroglia hücreleri oluşur. Nöral tüpün arka kısmı orijinal şekliyle kalır ve daha sonra omiriliği oluşturur. Ön kısmı gelişerek beyni yapar. Erken embriyo evresinde bu genişleme yalnız üç şişkinlik halindedir (ön beyin, orta beyin, arka beyin); fakat daha sonra, ön beyin ve arka beyin alt bölmelere ayrılır ve erginde beş bölgeyi bir yapı ortaya çıkar.

Ön beyin (pronsefalon), telensefalon ve diensefalon (ara beyin) olarak iki kısma ayrılmıştır. Telensefalon büyük beyin yarıkürelerini içerir. Diensefalonun yan duvarları

talamusa, tavanı epitalamusa ve tabanı hipotalamusa dönüşür. Hipotalamus, kan basıncını, uykuyu, su dengesini, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını, kıl değişimini, göç olayını ve hipofiz bezinin salgılarını denetler.

Mesensefalon (orta beyin) memelilerde işlevini büyük ölçüde yitirmiştir. Dört lobdan üstte bulunan ikisi optik sinir liflerini ve altta bulunan iki lob da kulaktan gelen işitme sinirlerini talamusa iletir.

Arka beyinin (rhombensefalon), sırt kısmı cerebellumu (beyincik) oluşturan metensefalon ile medulla oblangatayı (omirilik soğanı) oluşturan myelensefalon diye iki kısma ayrılır (Demirsoy, 1990).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir OGÜ (Osmangazi Üniversitesi) Tıp Fakültesi TICAM (Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi) ve patoloji laboratuvarlarında yürütülmüştür.

3.1 Gereç

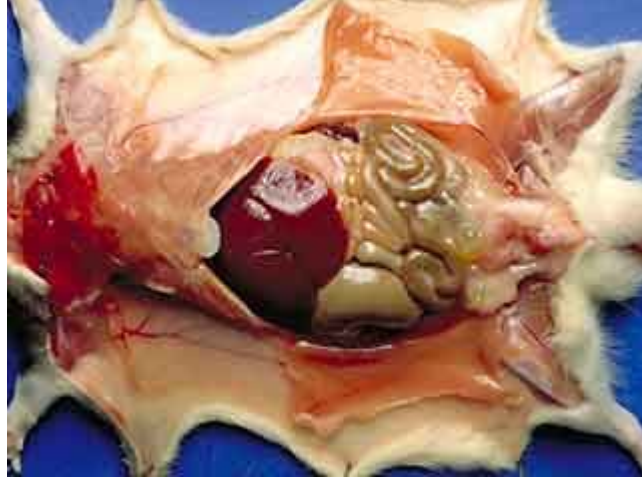
3.1.1 Deneysel hayvanları

Bu çalışmada yaklaşık 285 g ağırlığında, 12 haftalık 42 adet Sprague-Dawley tipi erişkin erkek albino sıçan kullanılmıştır. Uygulama yapılacak hayvanlar, deneylerden en az bir hafta önce hayvan odasına getirilmişlerdir. Deneyler için hayvanlar, rahat edebilecekleri büyüklükte, yanları cam kaplı, üzerleri hava alabilecek şekilde kapatılmış kafeslerde üçerli gruplar halinde tutulmuşlardır. Kontrol grubunu oluşturan sıçanlar da, uygulama grubu ile aynı şartlara maruz bırakılmışlardır.

Uygulama grubunu oluşturan 30 sıçanın içme sularına 1000 mg/kg/gün dozunda borik asit eklenerek suda çözündürülmüş, 7 gün süreyle içmeleri sağlanmıştır (Kavas vd., 1998). İçme suları her sabah aynı saatte yenilenmiştir. Günlük borik asit uygulaması sırasında uygulama grubu hayvanlarında meydana gelen günlük kilo kaybı hesaba katılmıştır.

3.1.2 Dokuların elde edilmesi

Belirtilen sürenin sonunda, kontrol ve uygulama grubuna dahil edilen sıçanlar, eter anestezisi altında bayıldıktan sonra doku izolasyonu yapılmıştır. Alınan dokulardan, ağırlıklarının ölçümünü takiben histopatolojik inceleme için yararlanılmıştır.



Şekil 3.1 Sıçan Diseksiyonu.

3.2. Işık Mikroskobu

3.2.1 Doku örneklerinin tespiti

Alınan dokulardan testis dokusu örnekleri, Bouin Solusyonu içinde 48 saat bekletildikten sonra % 70'lik alkol içinde 5 saat çalkalanarak, beyin %10 Neutral Buffer Formalin içinde 48 saat bekletilerek, karaciğer, böbrek %10 Neutral Buffer Formalin içinde 24 saat bekletilerek tespit edilmiş ve aşağıdaki takip yöntemine alınmıştır.

1. <u>Madde</u> (Etil Alkol)	<u>Süre</u>
% 70'lik alkol	1 saat
% 80'lik alkol	1 saat
% 90'lik alkol	1 saat
% 90'lik alkol	1 saat
% 96'lik alkol	1 saat
% 96'lik alkol	2 saat
Absolü Alkol	2 saat

2. Şeffaflandırma

<u>Madde</u>	<u>Süre</u>
Xylene	½ saat
Xylene	1 saat

3. İnfiltrasyon

<u>Madde</u>	<u>Süre</u>
Parafin (56 °C)	1 saat
Parafin (56 °C)	2 saat

4. Doku bloklama

Dokular plastik kasetlere gömülmüştür.

5. Doku kesimi

Hazırlanmış olan parafin bloklardan, mikrotom cihazında 2-3 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler su banyosu (37 °C) içinde açılarak, lamlara yerleştirilmiştir.

6. Deparafinize işlemi

<u>Madde</u>	<u>Süre</u>
Etüv : 60 °C'de	1 saat
Xylene:	10 dak.
Xylene:	10 dak.
Xylene:	10 dak.

7. Hidratasyon

<u>Madde</u>	<u>Süre</u>
Absolü Alkol	1 dak.
Absolü Alkol	1 dak.
% 96 Alkol	1 dak.
% 90 Alkol	1 dak.
% 70 Alkol	1 dak.

Lam üzerindeki doku kesitleri Hemotoksilin Eozin boyası ile boyanmıştır (Prophet et al., 1992). Eozin, sitoplazmayı; hematoksilin ise çekirdekleri boyamak için kullanılmıştır. Doku örneklerinin tespit ve boyama zamanları farklı olduğu için doku renk tonları da farklı olmuştur.

8. Boyama

<u>Madde</u>	<u>Süre</u>
Akan Çeşme Suyu	1 dak.
Hematoksilin Boyası (Haris)	2 dak.
Akan çeşme suyu	1 dak.
Asit-Alkol	1 kez batır-çıkar
Akan çeşme suyu	1 dak.
% 1 Amonyaklı su	1 kez batır-çıkar
Akan çeşme suyu	1 dak.
% 80 Alkol	30 sn.
Alkolik Eosin Y.	1 dak.

9. Dehidratasyon

<u>Madde</u>	<u>Süre</u>
% 80 Alkol	10 sn.
% 90 Alkol	10 sn.
% 96 Alkol	10 sn.
% 96 Alkol	10 sn.
Absolü Alkol	10 sn.
Xylene	10 sn.
Xylene	10 sn.
Xylene	5 dak.

10. Kapatma

Doku üzerine 2 damla etellan damlatılarak lamel ile doku kapatılmıştır.

Elde edilen preparatlar fotomikroskopta incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

Bulguların istatistiksel analizleri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. İstatistiksel analiz için “Fisher’s exact ki kare ve Yates kikare, İndependent semples t testi (bağımsız), paired semples t testi (eşleştirilmiş), Ortalama \pm SD, SPSS 12.Ø kullanılmış ve p değeri $<0,05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, ortalama 285 g ağırlığında, 12 haftalık Sprague-Dawley tipi erişkin erkek albino sıçan kullanılmıştır. Çalışmada ölçülen parametreler;

1. Deney başında kontrol ve uygulama gruplarının ağırlıkları
2. Deney sonunda kontrol ve uygulama gruplarının ağırlıkları
3. Deney sonunda kontrol ve uygulama gruplarının testis ağırlıkları
- 4-Deney sonunda kontrol ve uygulama gruplarının karaciğer ağırlığı
- 5-Çalışmanın sonunda kontrol ve uygulama gruplarının böbrek ağırlığı
- 6-Çalışmanın sonunda kontrol ve uygulama gruplarının beyin ağırlıkları
- 7-Kontrol grubunun deneyin başlama ve bitiş anındaki ağırlıklarının kendi içinde karşılaştırılması
- 8-Uygulama grubunun deneyin başlama ve bitiş anındaki ağırlıklarının kendi içinde karşılaştırılması
- 9-Borik asidin, testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları üzerindeki etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. Değerlendirme 'Kütahya Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde yapılmıştır.

4.1 Çalışma Sonunda Elde Edilen Bulgular

Çalışma sonu, kontrol ve uygulama grubu sıçanlarının vücut ve testis ağırlıkları Çizelge 4.1'de, böbrek, beyin ve karaciğer ağırlıkları çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 Kontrol ve uygulama grubu sıçanlarının vücut ve testis ağırlıkları.

KONTROL GRUBU (Deney Sonu)		UYGULAMA GRUBU (Deney Sonu)	
Vücut Ağırlığı (g)	Testis Ağırlığı (g)	Vücut Ağırlığı (g)	Testis Ağırlığı (g)
392	3.7	312	3.5
364	2.7	318	3.0
286	2.5	274	2.8
282	2.8	231	3.0
301	2.7	259	2.3
312	2.2	270	2.2
284	2.3	268	2.4
404	3.0	275	2.2
335	2.8	282	3.2
367	2.9	258	2.4
254	3.3	269	2.6
263	3.7	291	1.6
		266	2.6
		247	3.0
		286	3.2
		242	2.7
		297	2.9
		308	2.6
		267	3.4
		252	4.3
		263	3.0
		254	2.8
		234	0.8
		268	2.4
		195	2.8
		203	0.6
		262	2.6
		242	2.6
		315	2.9
		258	3.0

Çizelge 4.2 Kontrol ve uygulama grubu böbrek, beyin ve karaciğer ağırlıkları.

KONTROL GRUBU			UYGULAMA GRUBU		
(Deney Sonu)			(Deney Sonu)		
Böbrek Ağırlığı	Beyin Ağırlığı	Karaciğer Ağırlığı	Böbrek Ağırlığı	Beyin Ağırlığı	Karaciğer Ağırlığı
(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
1.85	2.0	9.70	1.55	2,1	8,36
1.80	1.9	8.36	1.46	1,9	7,68
1.75	2.2	9.81	1.76	1,4	7,59
2.20	2.0	7.68	1.21	1,6	7,21
1.79	1.8	7.59	1.86	1.7	7.32
1.88	2.3	7.21	1.90	1.9	6.94
1.91	2.1	7.69	1.76	1.8	6.07
1.90		8.84	1.54	2.0	7.02
1.92		7.67	1.46	2.4	6.58
2.15		7.97	1.14	2.2	7.55
2.36		7.95	1.24	1.6	8.22
1.97		7.26	1.95	1.5	8.25
			1.31	1.8	8.22
			1.80	1.7	8.03
			1.45	2.1	6.73
			1.64		8.24
			1.53		6.97
			1.91		7.53
			2.18		7.59
			2.12		7.42
			1.75		7.02
			1.96		6.58
			1.05		6.82
			2.00		6.77
			1.78		7.28
			1.75		6.94
			1.95		9.73
			2.16		7.23
			1.89		7.64
			2.20		7.32

4.2 Çalışmanın İstatistiksel Sonuçları

($p > 0,05$ ^{ns}: Fark Yok, $p < 0,05$ *: Fark Var, $p < 0,01$ **: İleri Düzeyde Fark Var
 $p < 0,001$ ***: Çok İleri düzeyde fark var.)

1- Deneyin başında kontrol (311.833 ± 49.696) ve uygulama gruplarının (305.266 ± 22.578) ağırlıkları arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

2- Deney sonunda kontrol (320.333 ± 50.931) ve uygulama grupları (265.533 ± 29.192) arasında ortalama vücut ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak ileri düzeyde fark saptanmıştır ($p < 0.01$).

3- Deney sonunda kontrol (3.033 ± 0.362) ve uygulama grupları (2.426 ± 0.623) arasında testis ağırlığı açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

4- Deney sonunda kontrol (8.144 ± 0.873) ve uygulama gruplarının (7.428 ± 0.719) karaciğer ağırlıkları arasında ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

5- Deney sonunda kontrol (1.956 ± 0.185) ve uygulama gruplarının (1.708 ± 0.317) böbrek ağırlıkları arasında ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

6- Deney sonunda kontrol (2.042 ± 0.171) ve uygulama grupları (1.846 ± 0.277) arasında beyin ağırlığı açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

7- Kontrol grubunun deneyin başlama (311.833 ± 49.696) ve bitiş (320.333 ± 50.931) anındaki ağırlıklarının kendi içinde karşılaştırılması sonucu çok ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

8- Uygulama grubunda, deneyin başlama (305.266 ± 22.578) ve bitiş (265.533 ± 29.192) anındaki ağırlıklarının kendi içinde karşılaştırılması sonucu çok ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Sonuçlar Çizelge 4.3'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.3 Kontrol ve uygulama gruplarının deney bitiminde vücut, testis, böbrek, karaciğer ve beyin ağırlıkları [ortalama \pm standart deviasyon (SD)].

Ölçülen Parametre	Kontrol Grubu (n=12) Ortalama \pm SD	Uygulama grubu (n=30) Ortalama \pm SD	İstatistiksel Analiz
Vücut Ağırlığı	320.333 \pm 50.931	265.533 \pm 29.192	p < 0.01
Testis Ağırlığı	3.033 \pm 0.362	2.426 \pm 0.623	p < 0.001
Karaciğer Ağırlığı	8.144 \pm 0.873	7.428 \pm 0.719	p < 0,01
Böbrek Ağırlığı	1.956 \pm 0.185	1.708 \pm 0.317	p < 0.01
Beyin Ağırlığı	2.042 \pm 0.171	1.708 \pm 0.317	p < 0.01

Deney sonunda, sıçanda borik asit maruziyetinin klinik bulguları Çizelge 4.4'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.4 Sıçanda borik asit maruziyetinin klinik bulguları.

Klinik Bulgular	Maruziyet Günleri			
	1-2	3-4	5-6	7
Su alımı	↑	↓↓	↓↓	↓↓↓
Su içme isteği	N	↑	↓	↓↓↓
Besin alımı	↑	↓	↓↓	↓↓↓
Fiziksel aktivite	N	↑	↓	↓↓↓
Vücut ağırlığı	N	↓	↓↓	↓↓↓
Burun, ağız mukozası ve konjunktivalarda konjesyon	-	-	↑	↑↑
Ense tüylerinde sararma	-	-	↑	↑↑
Postür (beden duruşu) değişikliği	-	-	↑	↑↑
Ataksik hareketler	-	-	-	↑

“N: Normal, ↑ : Artma ↓: Azalma -: Değişiklik Yok”

4.3 Histopatolojik Bulgular

Parafin kesitlerde, kontrollerle karşılaştırıldığında, borik aside maruz kalan sıçan testisinde fokal atrofi ve ödem görülmüştür (Şekil 4.3, 4.4 ve 4.6).

Uygulama grubunda interstisyel alanda fibrozis ve iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenmezken, Leydig hücrelerinde artış dikkati çekmiştir (Şekil 4.3 ve 4.7). Sertoli hücreleri açısından bir özellik görülmemiştir.

Uygulama grubu sıçanlarında, seminifer tübüllerin çoğunda spermatogenezin normale yakın sürdüğü gözlenmiş, fakat bir kısmında spermatogenezde değişen oranlarda duraklama olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2 ve 4.6). Ayrıca seminifer tübüllerde spermatogonyumların alttaki bazal laminadan ayrıldığı görülmüştür (Şekil 4.9). Genel olarak uygulama grubunda bulunan sıçanların testis dokularında konjesyon gözlenmiştir (Şekil 4.4 ve 4.6). Seminifer tübüllerin bazılarında bazal membran kalınlaşması saptanmış olup (Şekil 4.8), tübüllerde dejenerasyon fazlalığı dikkati çekmiştir.

Karaciğer kesitlerinde, parankimde yer alan karaciğer hücrelerinin dizilim, topluluklar oluşturma ve kılcacık damarlarla olan ilişkileri doğal ve nettir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uygulama grubu karaciğer kesitlerinin bir kısmında fokal nekroz (Şekil 4.15), sinüzoidal dilatasyon (Şekil 4.12 ve 4.13) ve tek hücre nekrozu (Şekil 4.14) gözlenmiştir. Ayrıca portal alanda iltihabi hücre infiltrasyonu (Şekil 4.11) da çok az bir örnekte dikkat çekmiştir. Uygulama grubu sıçan karaciğerlerinde konjesyon saptanmıştır (Şekil 4.11).

Uygulama grubu böbrek kesitlerinde çok az bir örnekte tübülüs sitoplazmalarında asidofilik (pembe) boyanmada artış ve çekirdek sayısında azalma ile karakterize akut tübül nekroz gözlenmiş (Şekil 4.22), interstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödeme rastlanmıştır (Şekil 4.22). Ayrıca bazı kesitlerde lenfosit ve plazma hücreleri içeren mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür (Şekil 4.21).

Kontrol grubu ve uygulama grubundan, dokulardaki dejenerasyonu karşılaştırma amacıyla alınan beyin dokusu kesitlerinde nöronlarda dejenerasyon (Şekil 4.18) ve ödem (Şekil 4.19) gözlenmiştir. Bir kısım kesitlerde konjesyon dikkati çekmiş (Şekil 4.17) ancak beyin dokusu kesitlerinde ödem dışındaki patolojiler anlamlı bulunmamıştır.

Deney sonu sıçan testis dokusunda gözlenen histopatolojik değişimler Çizelge 4.5'te, karaciğer dokusunda gözlenen değişimler Çizelge 4.6'da, böbrek dokusunda gözlenen değişimler Çizelge 4.7'de, beyin dokusunda gözlenen değişimler Çizelge 4.8'de özetlenmiştir.

Histopatolojik incelemede testiste literatür bilgileri ile uyumlu belirgin hücresel dejenerasyon gözlenirken, karaciğer, böbrek ve beyinde de patolojiler saptanmıştır.

Çizelge 4.5 Sıçan testis dokusunda gözlenen değişiklikler.

HPB (Histopatolojik Bulgular)	Kontrol Grubu	Uygulama Grubu	İstatiksel Analiz p
İnterstisyel Alanda Fibrozis	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
İnterstisyel Alanda İltihabi Hücre İnfiltrasyonu	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
İnterstisyel Alanda Ödem	Görülmemiştir	% 97'sinde görülmüştür	p < 0.001
Leydig Hücrelerinde Artış	Görülmemiştir	% 67'sinde görülmüştür	p < 0.001
Sertoli Hücrelerinde Artış	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Seminifer Tübülüslerde Bazal Membran Kalınlaşması	Görülmemiştir	% 44'ünde görülmüştür	p < 0.01
Seminifer Tübüllerde Dejenerasyon	Görülmemiştir	% 87'sinde Görülmüştür	p < 0.001
Spermatogenezde Durma	Görülmemiştir	% 43'ünde görülmüştür	p < 0.01
Apoptotik Hücreler	Görülmemiştir	% 33'ünde görülmüştür	p < 0.05
Multinükleer Devhücreler	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Seminifer Tübüllerde Hücre Debrisleri	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Epididim Duktuslarında Debriler	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Fokal Atrofi	Görülmemiştir	% 53'ünde görülmüştür	p < 0.01
Diffüz Atrofi	Görülmemiştir	% 3'ünde görülmüştür	p > 0.05

Çizelge 4.6 Sıçan böbrek dokusunda gözlenen değişiklikler.

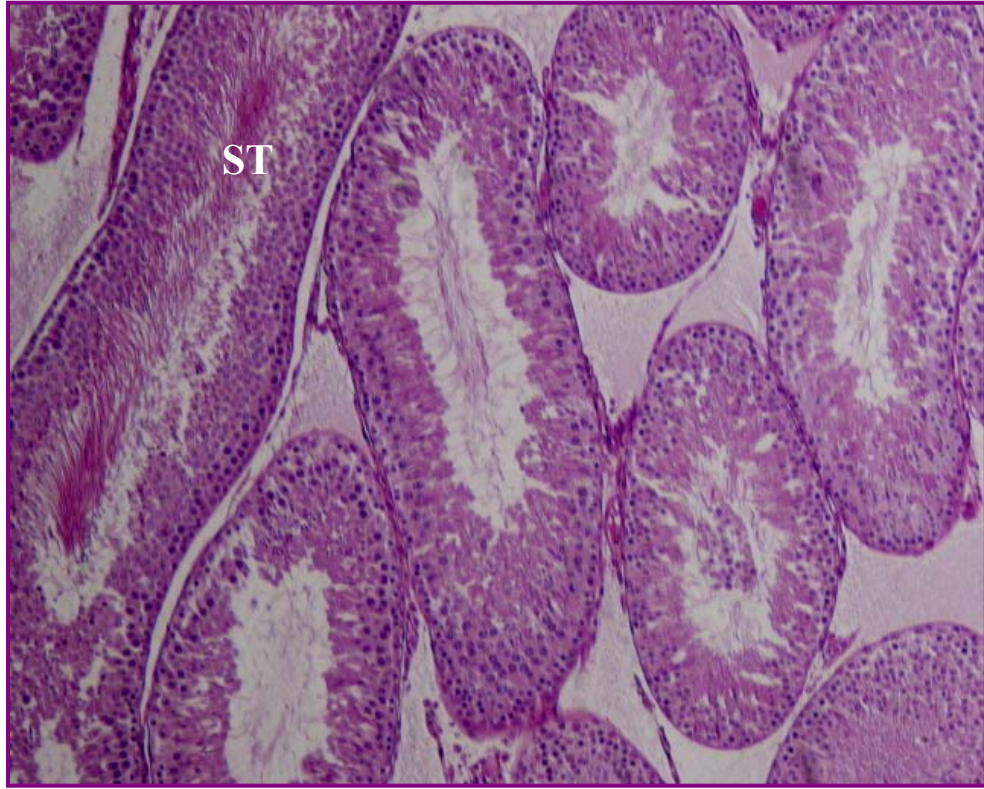
HPB (Histopatolojik Bulgular)	Kontrol Grubu	Uygulama Grubu	İstatistiksel Analiz P
Akut tübüler Nekroz	Görülmemiştir	%30'unda görölmüştür	p > 0.05
Tübüler Atrofi	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Glomerüler Patoloji	Görülmemiştir	Görülmemiştir.	-
Damarsal Patoloji	Görülmemiştir	Görülmemiştir.	-
İnterstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu	Görülmemiştir	% 67'sinde görölmüştür	p < 0.001
İnterstisyel Ödem	Görülmemiştir	%27'sinde görölmüştür	p > 0.05
İnterstisyel Fibrozis	Görülmemiştir	Görülmemiştir.	-

Çizelge 4.7 Sıçan karaciğer dokusunda gözlenen değişiklikler.

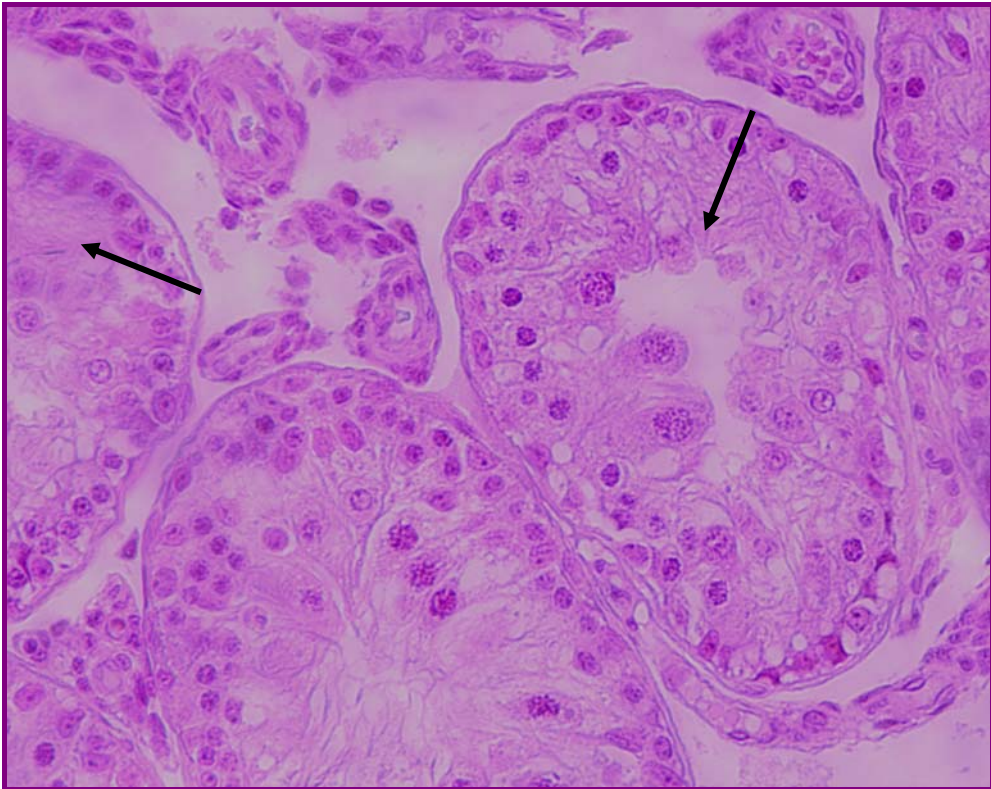
HPB (Histopatolojik Bulgular)	Kontrol Grubu	Uygulama Grubu	İstatistiksel Analiz p
Konjesyon	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Hepatositlerde Hidropik Dejenerasyon	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Sinüzoidal Dilatasyon	Görülmemiştir	% 27'sinde görölmüştür	p > 0.05
Tek hücre nekrozu	Görülmemiştir	%27'sinde görölmüştür	p > 0.05
Fokal Nekroz	Görülmemiştir	% 20'sinde görölmüştür	p > 0.05
Yaygın Nekroz	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-
Portal alanda iltihabi hücre infiltrasyonu	Görülmemiştir	%17'sinde görölmüştür	p > 0.05

Çizelge 4.8 Sıçan beyin dokusunda gözlenen değişiklikler.

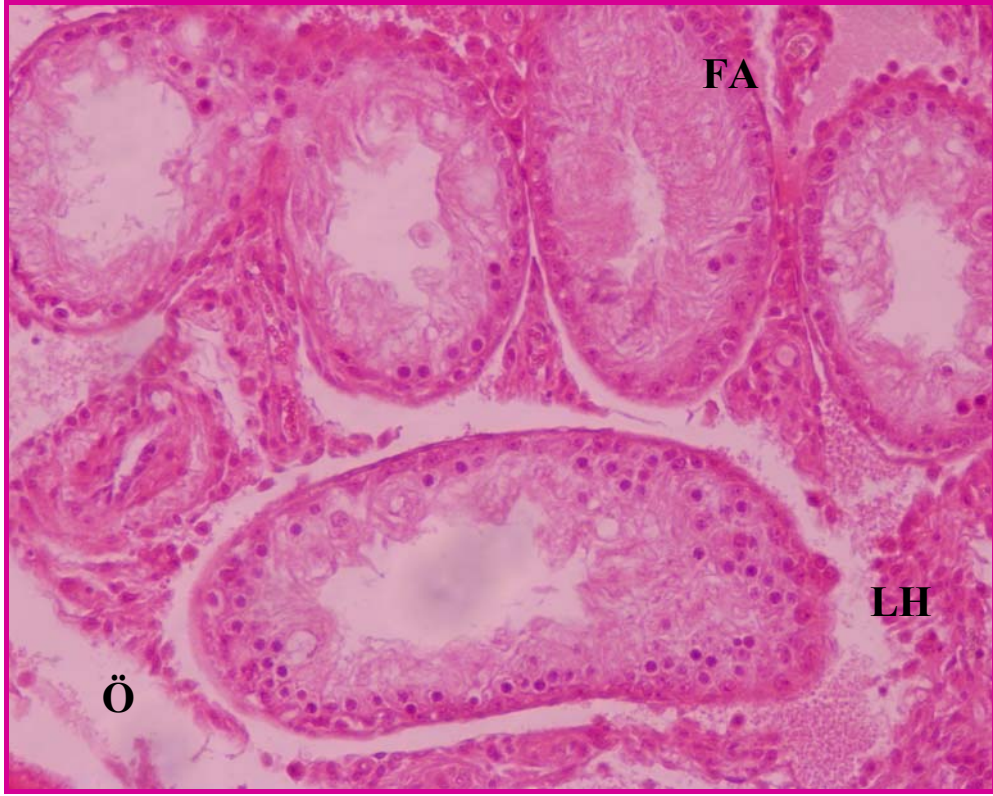
HPB (Histopatolojik Bulgular)	Kontrol Grubu	Uygulama Grubu	İstatistiksel Analiz p
Konjesyon	Görülmemiştir	% 27'sinde görölmüştür	p > 0.05
Ödem	Görülmemiştir	%87'sinde	p < 0.001
Nöronlarda Dejenerasyon	Görülmemiştir	% 33'ünde görölmüştür	p > 0.05
Nöronlarda Apoptoz	Görülmemiştir	% 27'sinde görölmüştür	p > 0.05
Nekroz	Görülmemiştir	Görülmemiştir	-



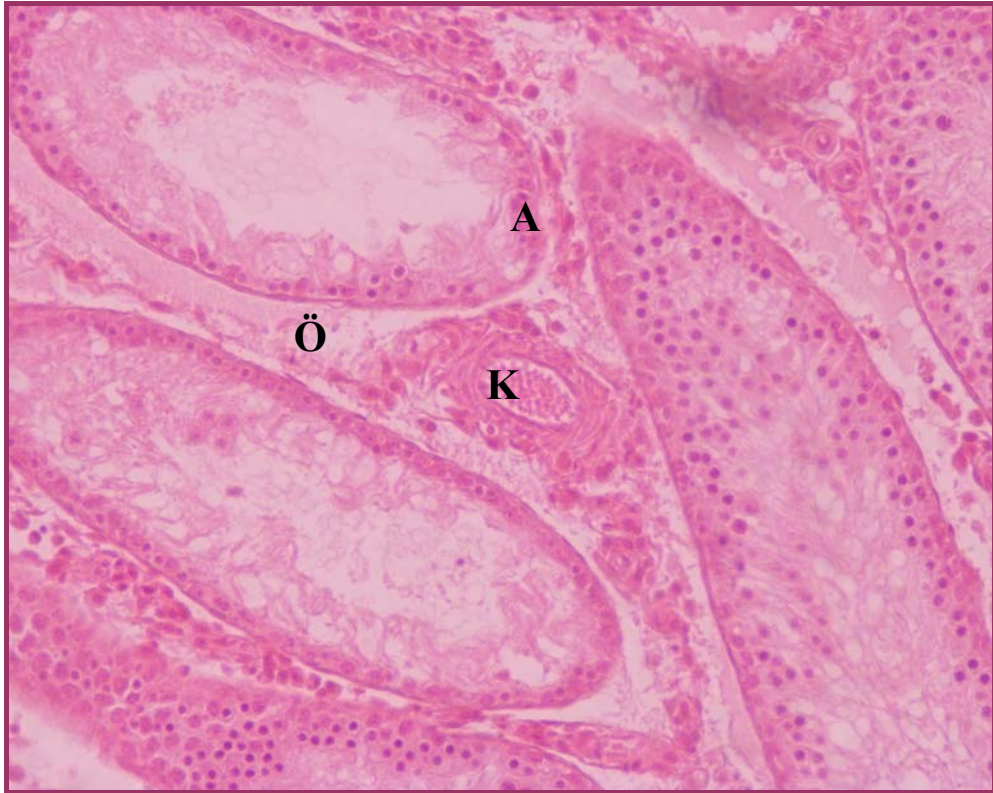
Şekil 4.1 Kontrol grubuna ait testiste, seminifer tübüller (ST). Boya: H.E. X 200.



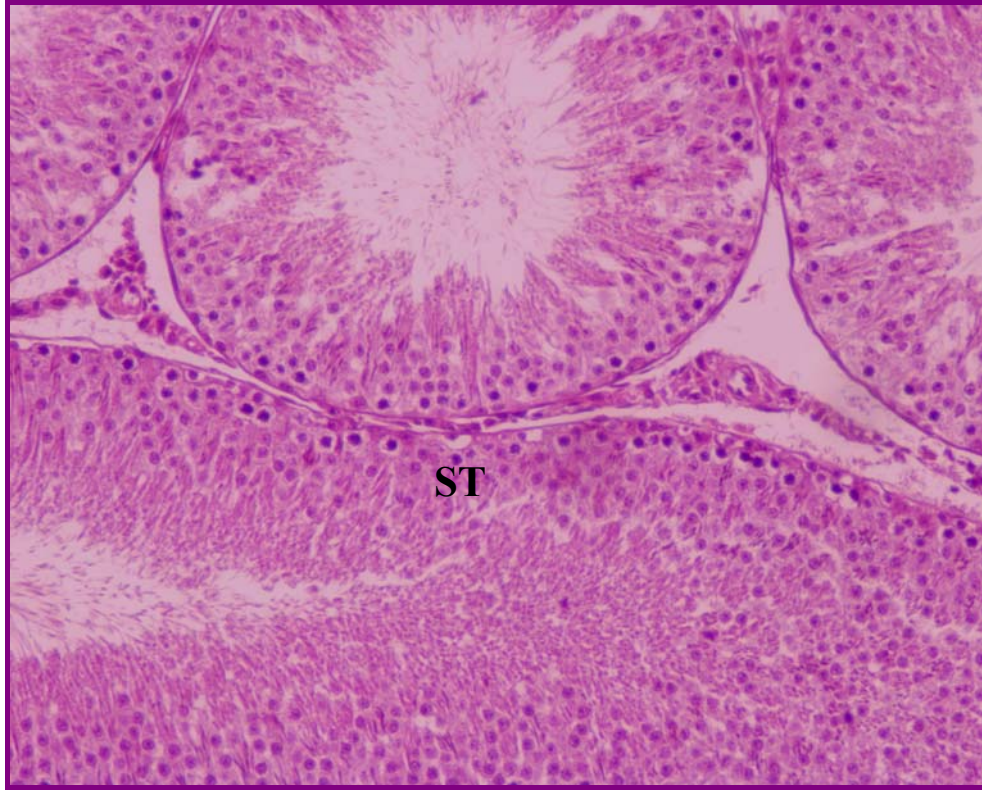
Şekil 4.2 Uygulama grubuna ait testiste, spermatogenezde duraklama (oklar). Boya: H.E. X 200.



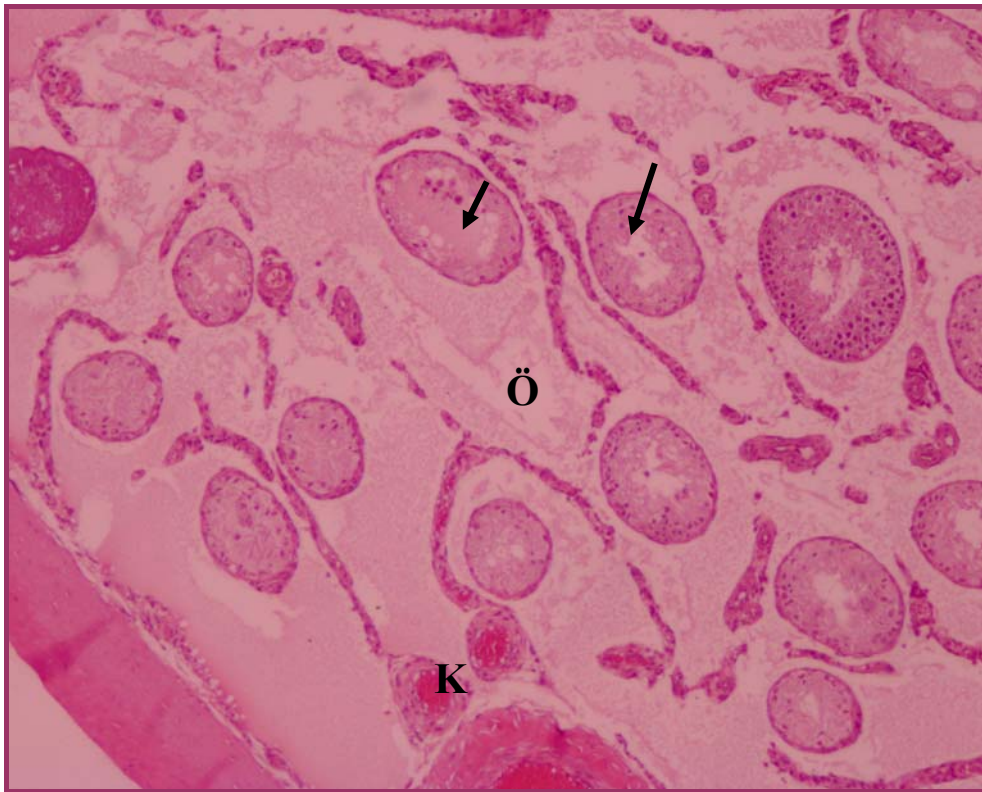
Şekil 4.3 Uygulama grubuna ait testiste fokal atrofi (FA), ödem (Ö) ve Leydig hücre artışı (LH).
Boya: H.E.X 200.



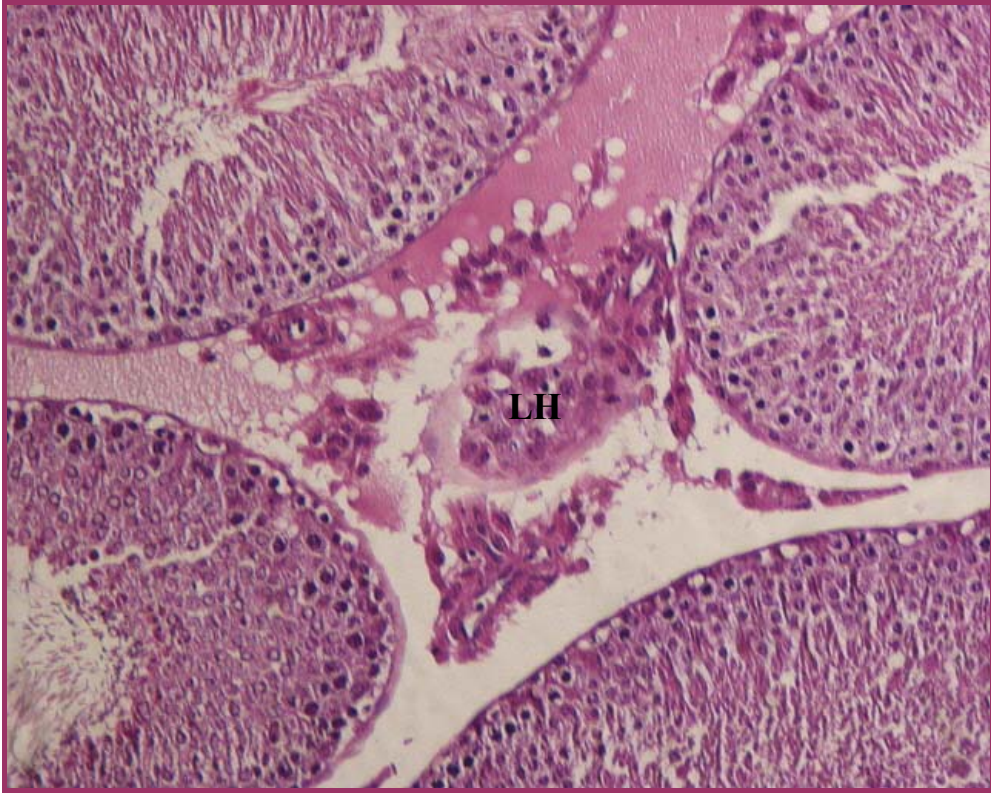
Şekil 4.4 Uygulama grubuna ait testiste atrofi (A), ödem (Ö), konjesyon (K). Boya: H.E. X 200.



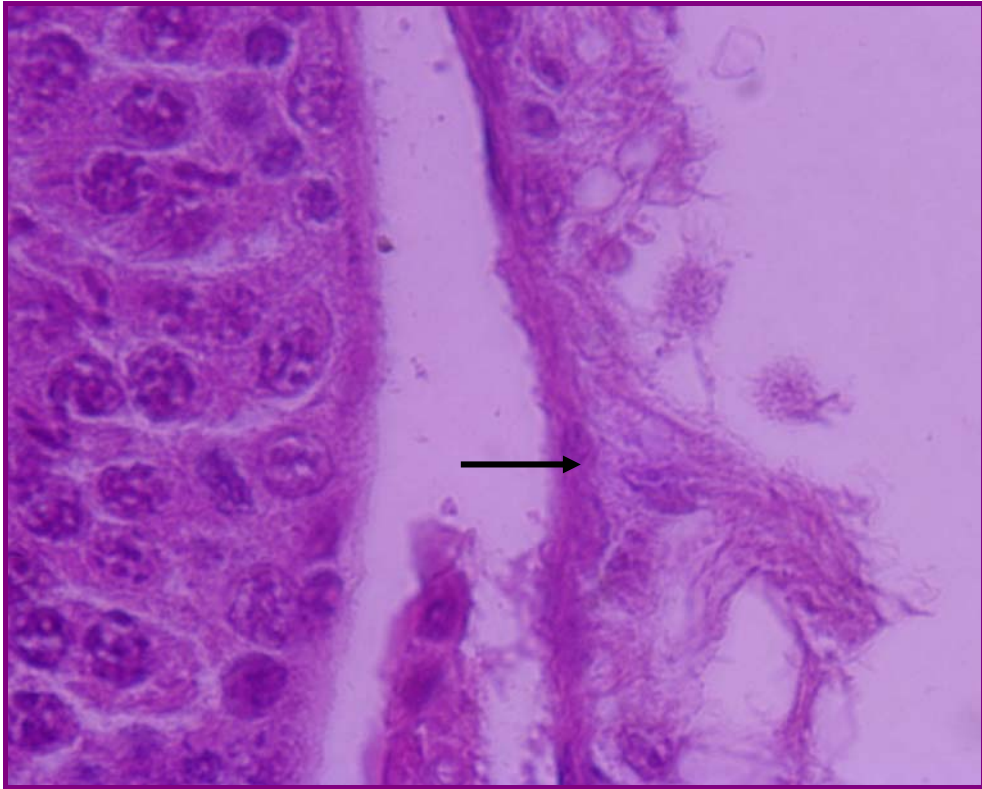
Şekil 4.5 Kontrol grubuna ait testiste seminifer tübüller (ST) ve normal hücre dizilimi.
Boya: H.E. X 100.



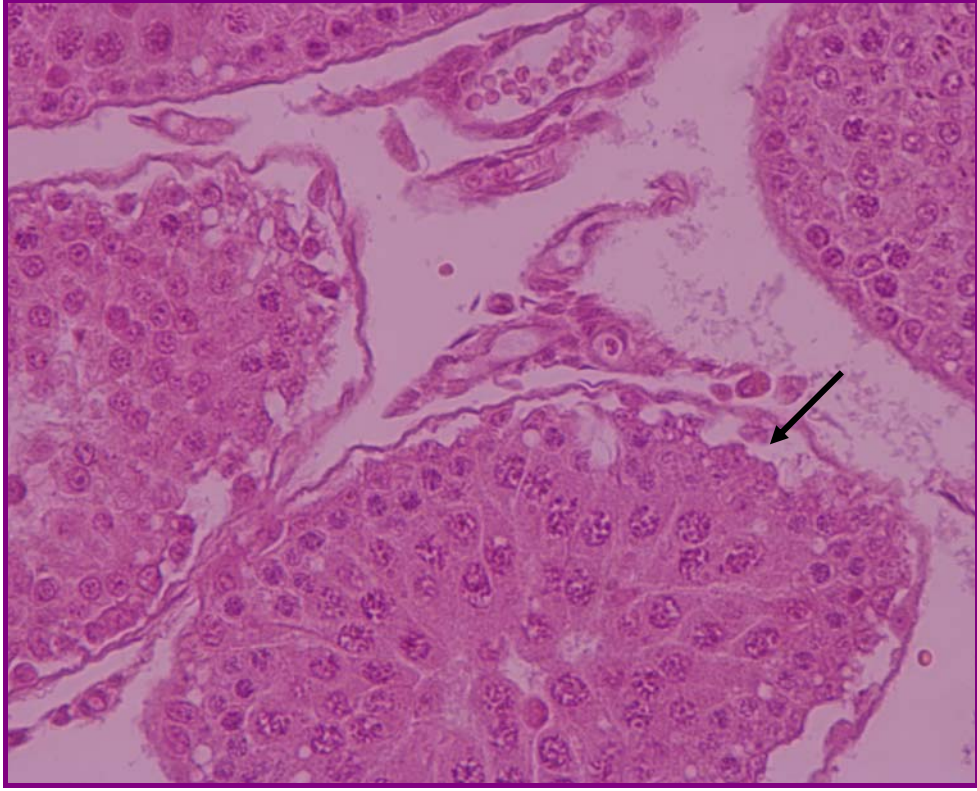
Şekil 4.6 Uygulama grubuna ait testiste, damar kesitleri ve konjesyon (K), spermatogenezde duraklama (ok) ve ödem (Ö). Boya: H.E. X 400.



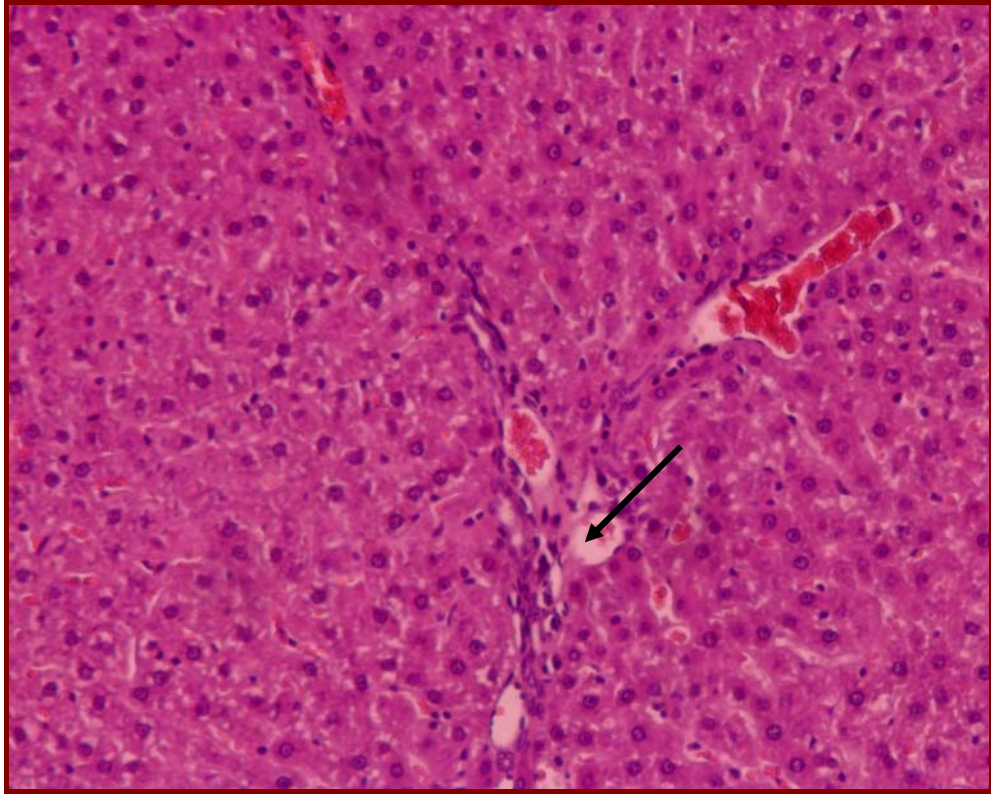
Şekil 4.7 Uygulama grubuna ait testiste Leydig hücrelerinde artış. Boya: H.E. X 200.



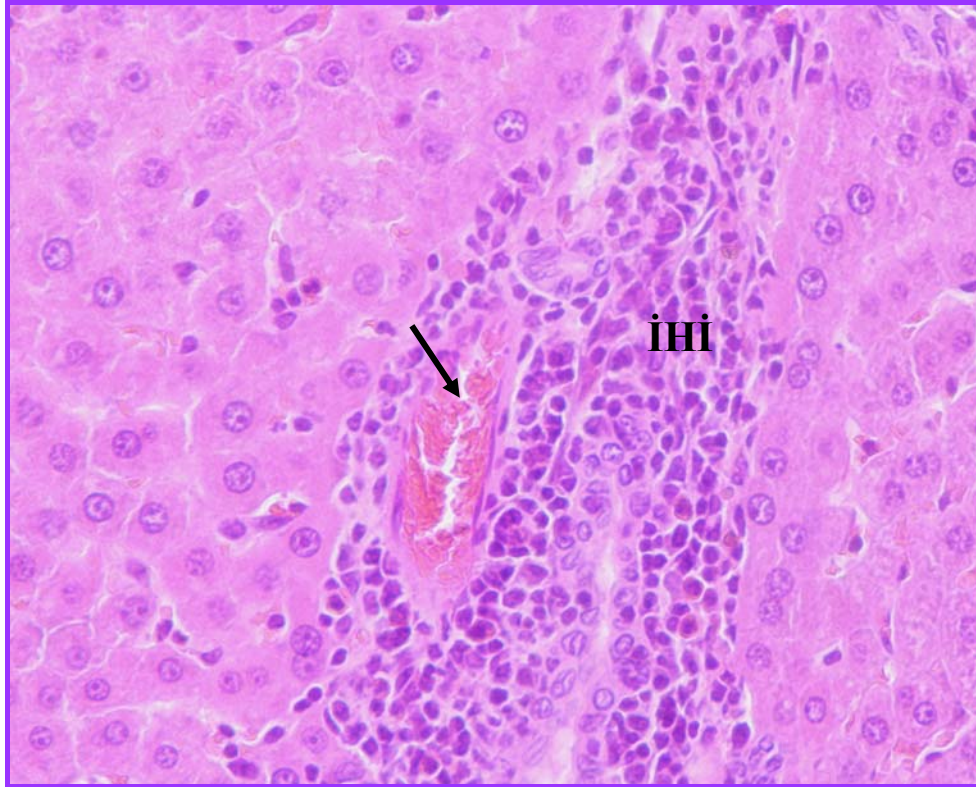
Şekil 4.8 Uygulama grubuna ait testiste bazal membran kalınlaşması (ok).
Boya: H.E. X 400.



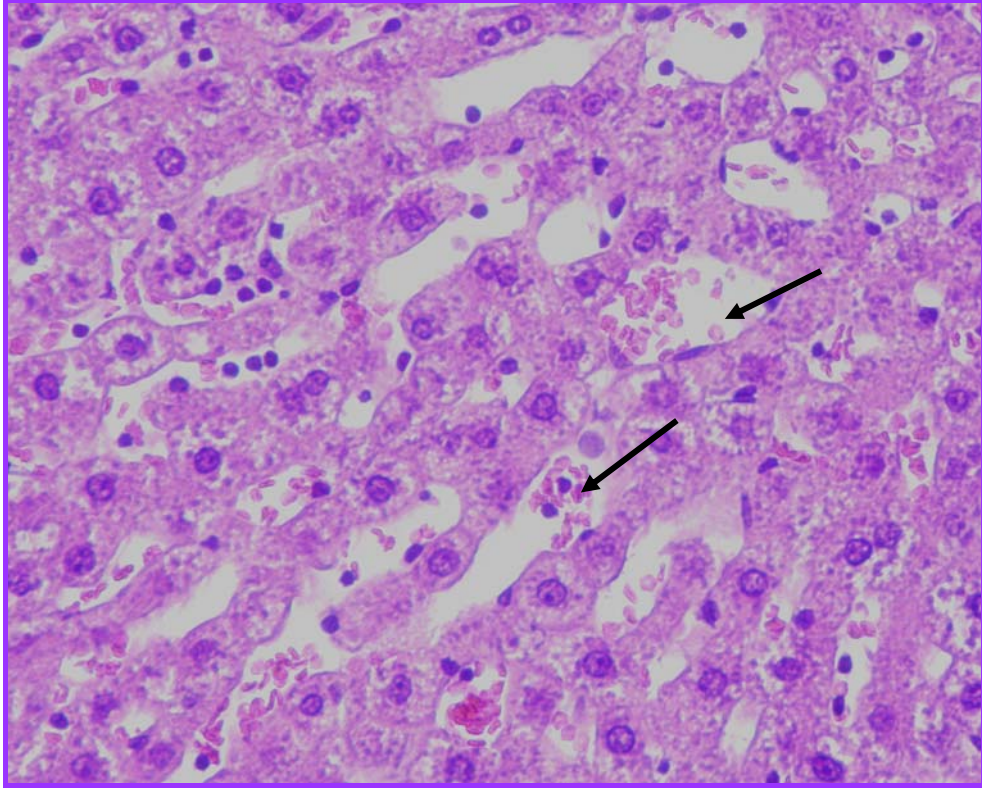
Şekil 4.9 Uygulama grubuna ait testiste spermatogonyumların bazal laminadan ayrılması (ok). Boya: H.E. X 200.



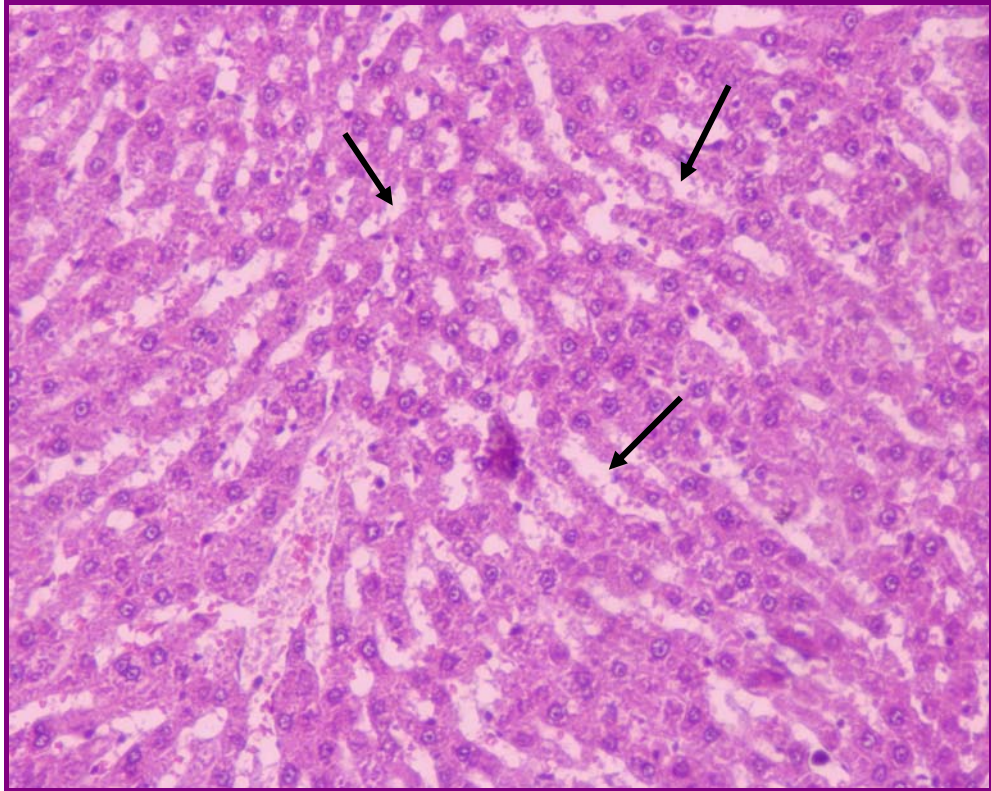
Şekil 4.10 Kontrol grubu karaciğer normal hücre dizilimi. Portal alan (ok).
Boya: H.E. X 100.



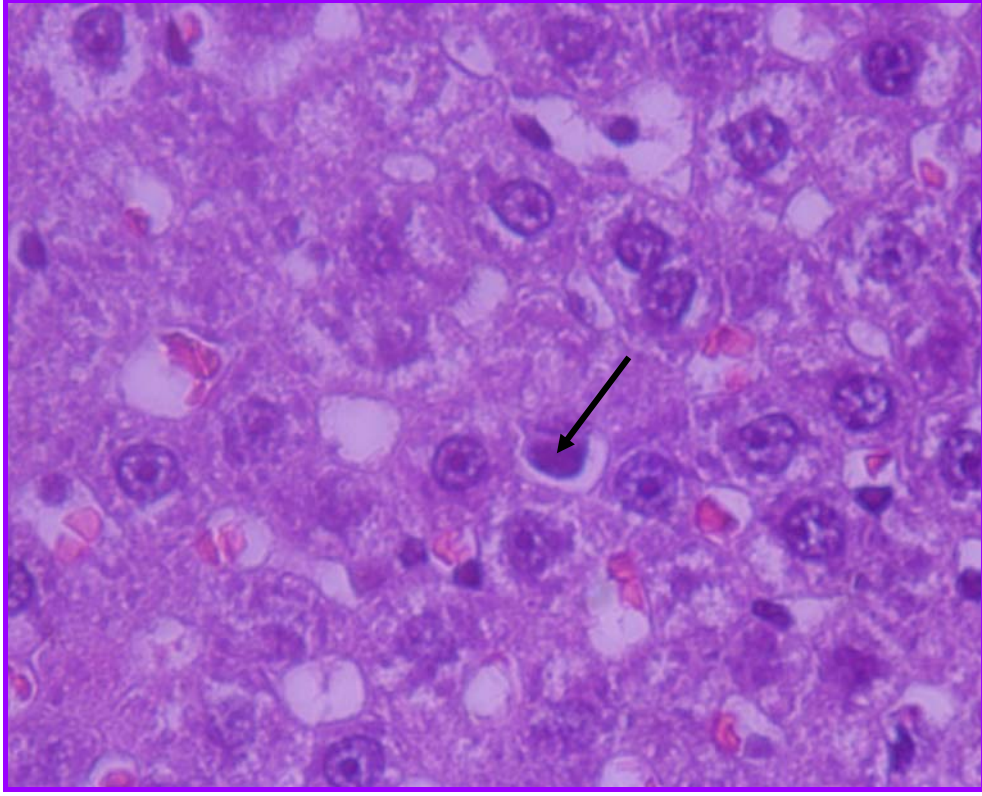
Şekil 4.11 Uygulama grubuna ait karaciğer portal alanda iltihabi hücre infiltrasyonu (İHI),
konjesyon (ok). Boya: H.E. X 200.



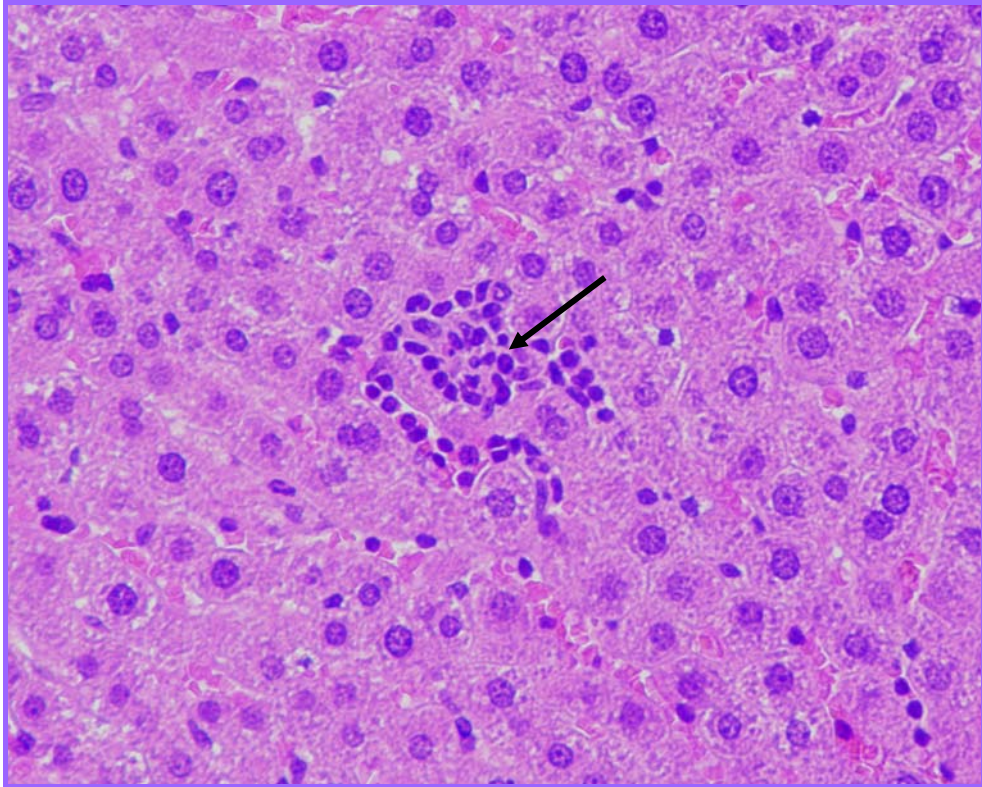
Şekil 4.12 Uygulama grubuna ait karaciğerde sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon (oklar).
Boya: H.E. X 200.



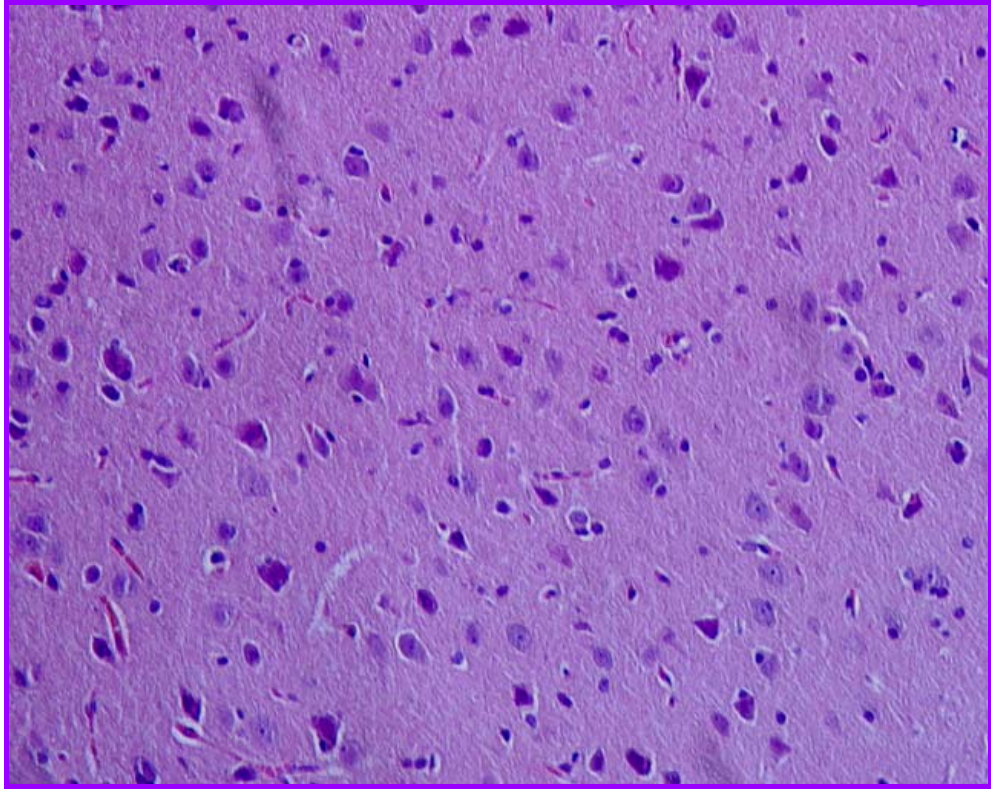
Şekil 4.13 Uygulama grubu karaciğerinde sinüzoidal dilatasyon (oklar). Boya: H.E. X 100.



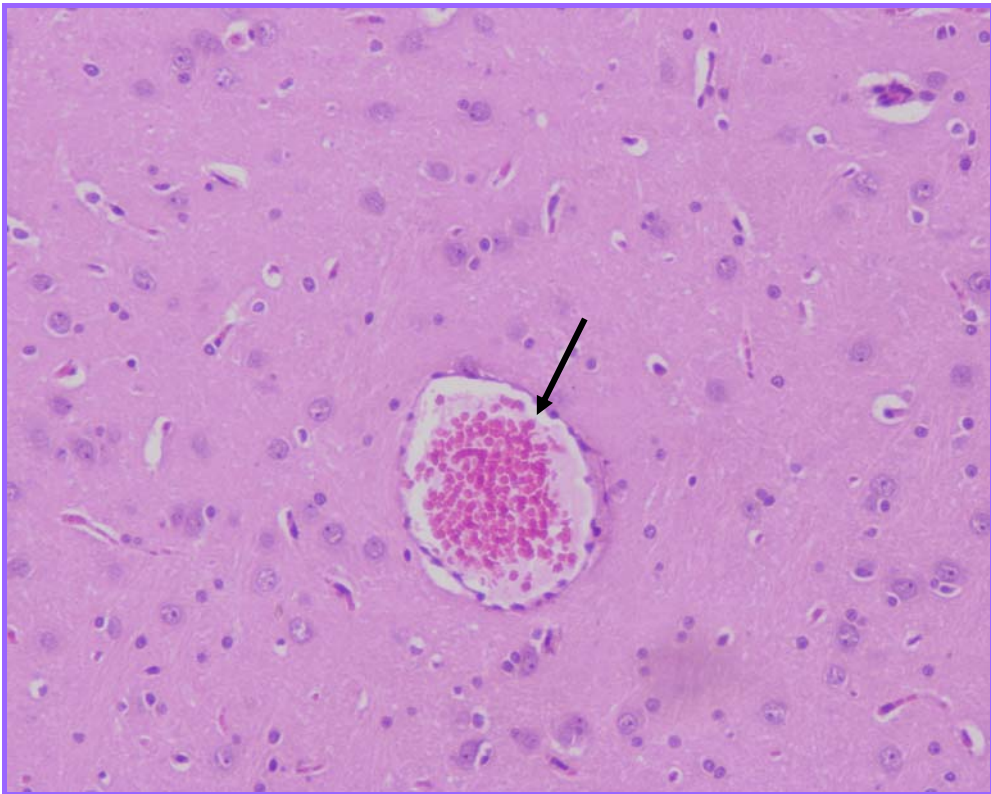
Şekil 4.14 Uygulama grubu karaciğerinde tek hücre nekrozu (ok). Boya: H.E. X 400.



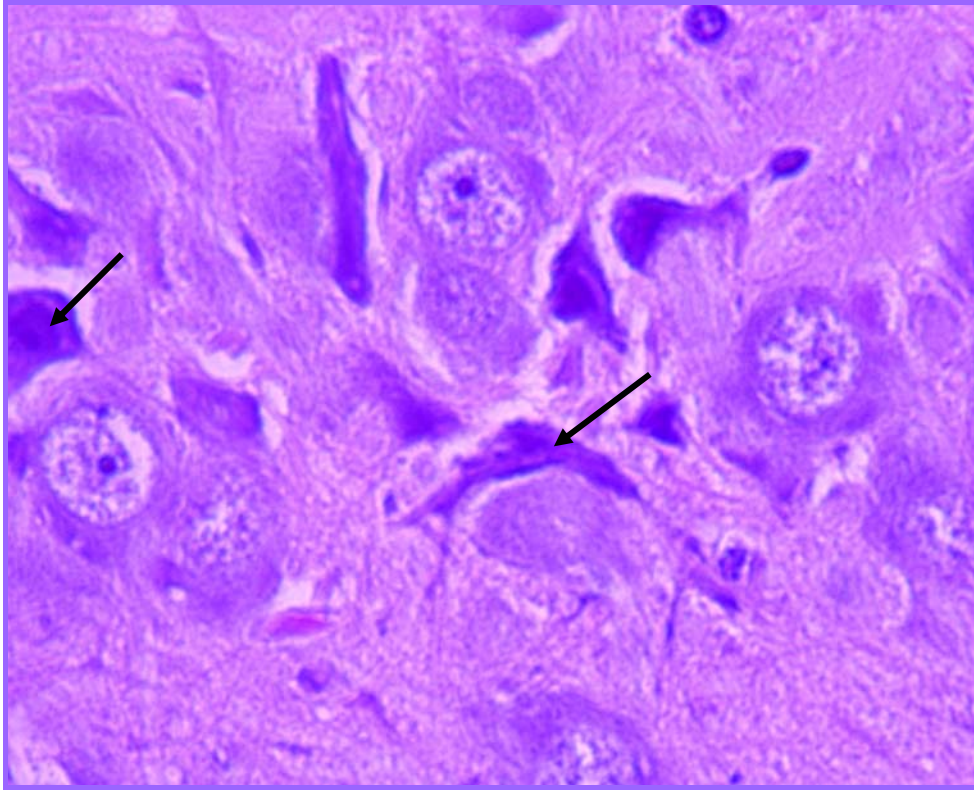
Şekil 4.15 Uygulama grubu karaciğerinde iltihap hücreleri ve fokal nekroz (ok).
Boya: H.E. X 200.



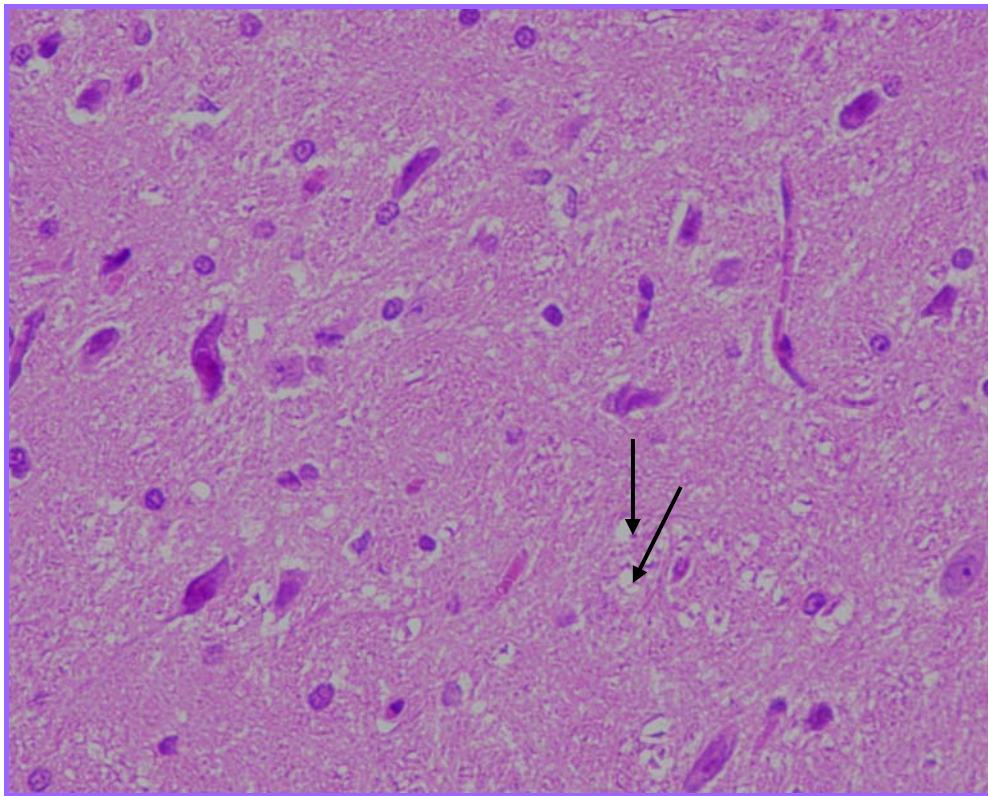
Şekil 4.16 Kontrol grubu beyin. Boya: H.E. X 200.



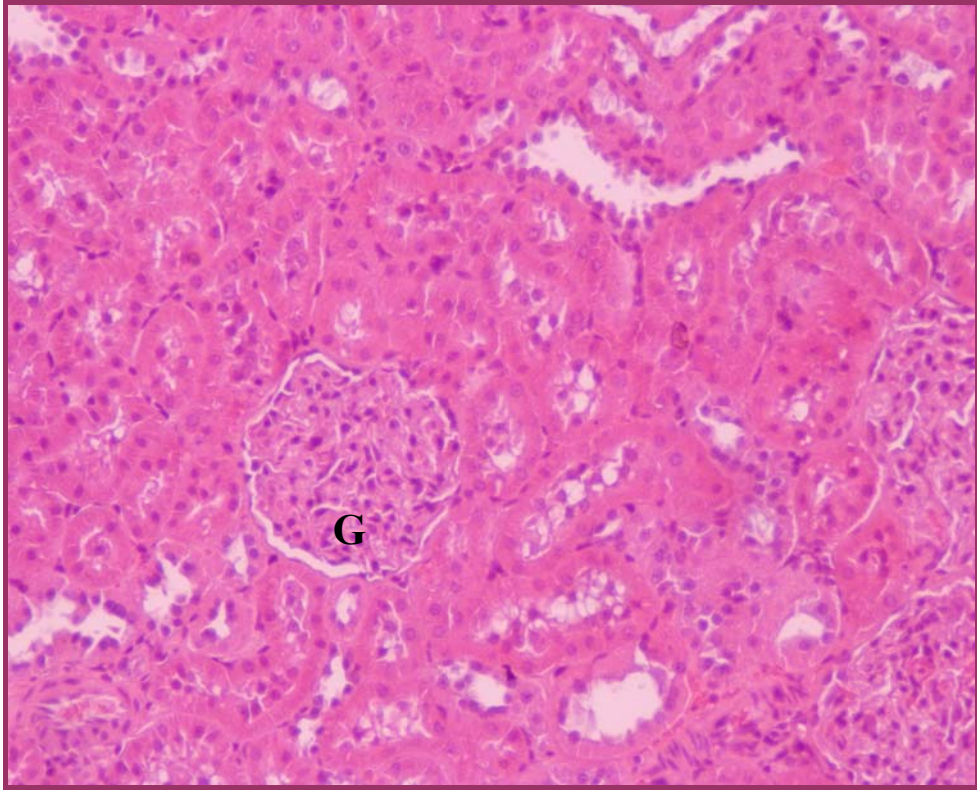
Şekil 4.17 Uygulama grubu beyinde konjesyon (ok). Boya: H.E. X 100.



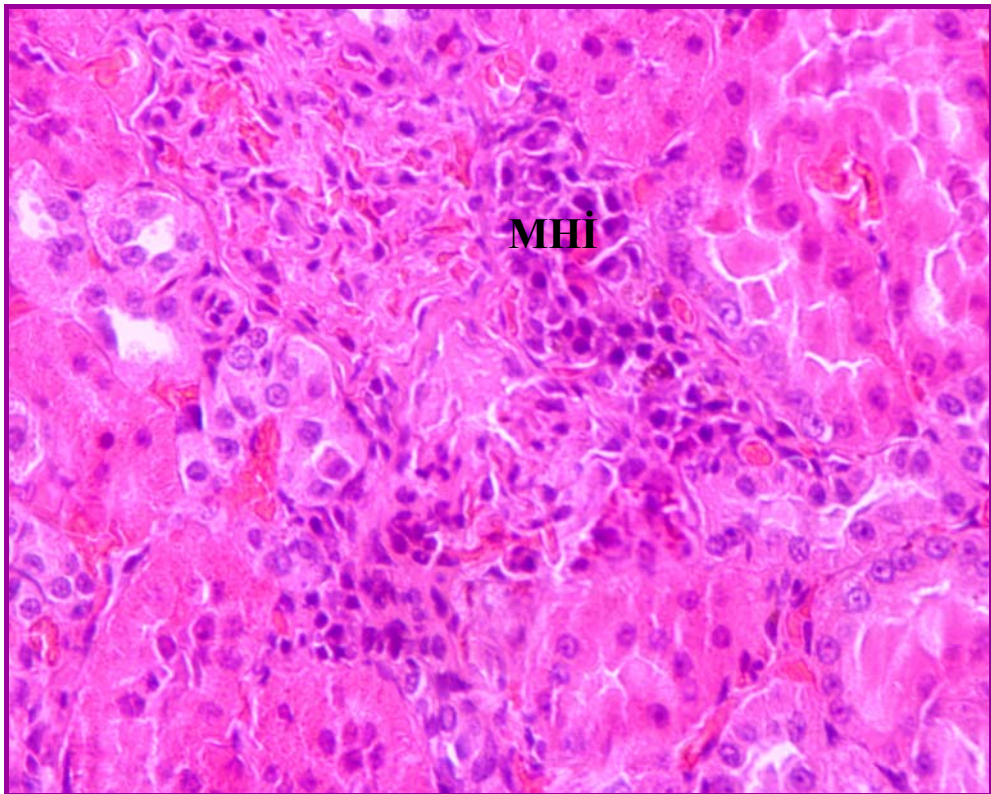
Şekil 4.18 Uygulama grubu beyin nöronlarında dejenerasyon (oklar). Boya: H.E. X 400.



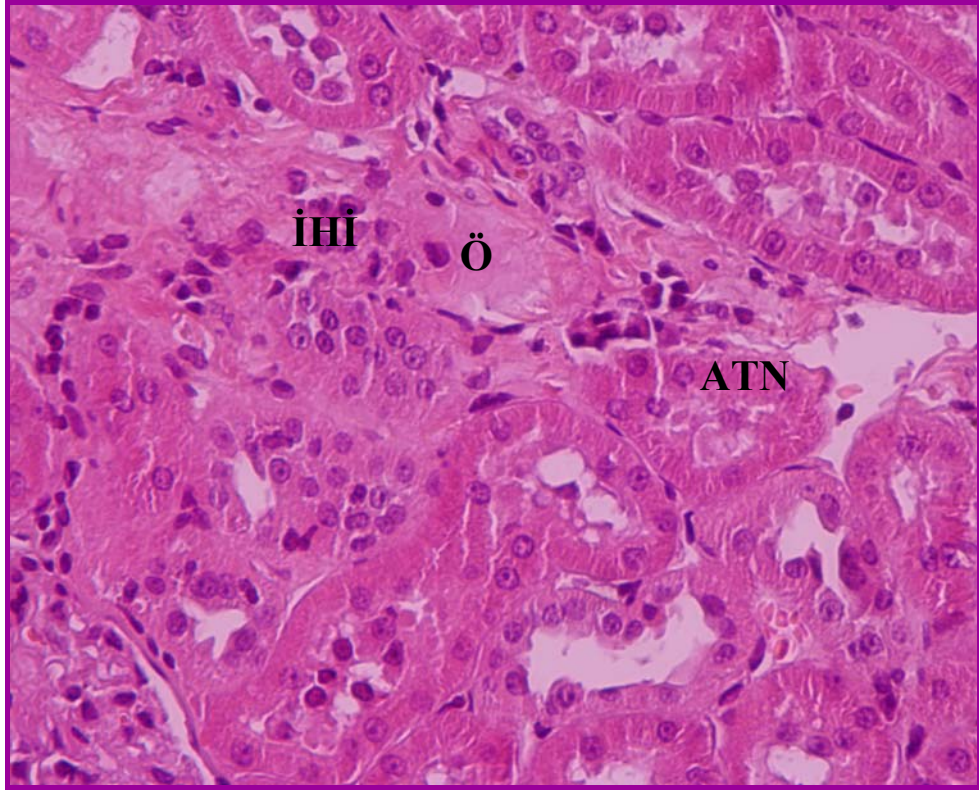
Şekil 4.19 Uygulama grubu beyin nöronlarda ödem (oklar). Boya: H.E. X 200.



Şekil 4.20 Kontrol grubu böbrek, Glomerül (G). Boya: H.E. X 100.



Şekil 4.21 Uygulama grubu böbrek, mononükleer hücre infiltrasyonu (lenfoplazmositer: lenfosit ve plazma hücreleri içeren iltihaplanma. MHI). Boya: H.E. X 200.



Şekil 4.22 Uygulama grubu böbrekte akut tübüler nekroz (ATN), iltihabi hücre infiltrasyonu (İHİ), ödem (Ö). Boya: H.E. X 200.

5. TARTIŞMA

Gerek ülkemizde, gerekse dünyada yükselen değer olan bor ve borik aside canlıların maruziyeti, endüstriyel üretim ve tıbbi uygulamanın yanı sıra, hava ve su kaynaklarının çevresel kontaminasyonu da eklendiği zaman daha geniş kitleleri içine alarak büyümektedir. Özellikle ülkemiz gibi zengin bor yataklarının bulunduğu bölgelerde kontaminasyon riski ile yaşayan canlıların başta üreme sistemi olmak üzere, deri ve merkezi sinir sisteminde akut toksik etkilerinin bulunduğu ve ayrıca büyümeyi durdurucu etkisi ile büyüme ve gelişmeyi olumsuz şekilde etkilediği Weir ve Fisher tarafından da ilk kez 1972 yılında ileri sürülmüştür. Bu alanda ülkemizde ilk örneklerden sayılabilecek bu çalışma, deneysel olarak akut borik asidin başta üreme sistemi olmak üzere, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile yapılmıştır. Çalışmada 7 gün boyunca, 12 haftalık, erkek albino Sprague-Dawley ratlara içme suyu ile verilen 1 g/kg/ gün borik asit, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uygulama grubunda, ortalama vücut ağırlığında azalmaya ($p < 0,01$), ortalama testis ağırlığında belirgin bir azalmaya ($p < 0,001$) ve testis histolojisinde spermatogenezde durmaya varan patolojik değişikliklere yol açmıştır.

Çalışmamızda, 7 günlük borik asit maruziyeti süresince, vücut ağırlığında azalma ($p < 0,01$), iştah azalması, deri ve beden duruşu değişiklikleri, Weir ve Fisher'in (1972) bulgularını destekler özellik taşımaktadır. Sunulan çalışmada, kontrol grubu, 7. günün sonunda beklenen vücut ağırlığı artışını ($p < 0,001$) göstermiştir. Deney grubunda iştah azalmasına paralel olarak özellikle borik asit alımının 3. gününden başlayarak 5-6. günlerde gittikçe azalan, 7. gün tamamen sona eren besin alımı sonucunda gözlenen kilo kaybı Fail vd., (1991)'nin iki aşamalı olarak yaptıkları çalışmaya uygunluk göstermiştir. Fail vd., (1991) bu çalışmalarında yüksek doz borik asit uygulamasının vücut ağırlığını ve testis ağırlığını azalttığını bildirmişlerdir. Deney sonunda testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokularını almak amacıyla açılan uygulama grubu hayvanlarında, kontrollere göre yağ dokusunun belirgin derecede kayba uğradığının saptanmış olması, meydana gelen vücut ağırlığı kaybına önemli bir başka neden olarak düşünülmüştür. Benzer şekilde, yapılan bir çalışmada, sıçanda doku yağlarının, özellikle kolesterol konsantrasyonunun, karaciğerde ve aort duvarında

azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, özellikle kolesterol ve trigliseridin dışkı ve safrada yüksek konsantrasyonda saptanmış olması, bor etkisi ile yağ salgılanmasının arttığını, dolayısı ile yağ dokusu kaybı ile vücut ağırlığında azalmaya açıklama getirmektedir (Kavas vd., 1998). Çalışmacıların kullandıkları bor içeren preparat, amin karboksiboran, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin, hücre içine internalizasyonunu azaltarak böylece hücre içine daha az serbest kolesterol salınmasına neden olmaktadır. Bu şekilde, makrofaj tarafından lipoprotein alınması ve parçalanması kolaylaşmaktadır. Nitekim erkek farede, amin karboksikarbon uygulaması hipolipidemik aktivite ile serum kolesterolü ve trigliseridinde azalma ile sonuçlanmıştır. Aynı preparatın, 14 gün süre ile sıçanlara uygulanması, hem serum kolesterol ve hem de trigliserid konsantrasyonunu düşürmüş, yağda azalma kolesterolün de novo sentezinde anahtar işleve sahip olan enzimlerin bor tarafından durdurulmasına bağlanmıştır (Hall et al., 1989; Hall et al., 1994).

Çalışmanın ilk 2 gününde deney grubunun, su ve besin alımının kontrollere göre artışına karşın, deneklerin vücut ağırlığında 3. günden itibaren belirlenen azalma, organizmanın yaygın bir toksisiteyle karşı karşıya bulunduğunu düşündürmüştür. Deneyin üçüncü gününden itibaren besin ve özellikle su alımının azalması, normal suluklarından su içemeyen deneklerin kafes içine damlatılan suyu dahi içememeleri ancak ağızlarına damlatılan suyu içebilmeleri suyun yerini bulmadaki güçlük yani desoryantasyon meydana geldiğini göstermiştir. Bu ise, merkezi sinir sistemini etkileyen bir toksisitenin varlığını ortaya koymuştur. Sunulan çalışmanın özellikle 3. gününden itibaren meydana gelen değişimler literatür bilgileri ile uyum göstermiş ve bu düşüncemizi desteklemiştir. Örneğin, ilk 2 gün artan fiziksel aktivite 3. günden itibaren azalmaya başlamış, 5. gün bu azalma ve beden duruşlarındaki değişim çok belirginleşmiştir. Ayrıca su alımı 3. günden itibaren azalmaya başlamış, 4. ve 5. gün itibariyle neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Azalan besin alımının yanı sıra desoryantasyondan konfüzyona ve ataksik hareketlere kadar bir dizi merkezi sinir sistemi bulguları ortaya çıkmıştır. Tüm bunlar literatür bilgileri ile uyum göstermektedir (Pheiffer, 1945; Weir and Fisher, 1972).

Borik asidin organizmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 21 saattir. Oral yolla verildiğinde % 95 oranında boşaltım sistemi aracılığı ile atılmaktadır. Akut borik asit

uygulanması halinde, hızla kemik, beyin, karaciğer, böbrek ve testis dokularına yerleşen bor bugün henüz bilinmeyen homeostatik bir mekanizma aracılığıyla elimine edilmektedir (Naghii and Salman, 1993). Akut oral uygulama sonucunda, karaciğer dokusunda bor konsantrasyonu kontrollere göre 6 katı değerlere ulaştığı halde böbrek dokusunda bu oranın 10-15'e kadar çıktığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (Ku et al., 1991; Treinen and Chapin, 1991; Kavas vd., 1997). Yapılan bir çalışmada akut bor verildikten sonra hem serum hem de karaciğer dokusunda ilk 9 günde bor konsantrasyonu artmış, yirmi birinci güne kadar bu artış serumda devam etmiştir. Aynı süre içinde karaciğer dokusu bor konsantrasyonu kontrol grubu değerlerine geri dönmüştür (Naghii and Saman, 1993). Görüldüğü üzere bor, borat anyonu olarak tüm vücut sıvıları ile dağılmaya eğilim göstermektedir (Ku et al., 1991; Naghii and Saman, 1993). Bu nedenle bor toksisitesinin boyutları tüm dokuları içine almaktadır. Nitekim çalışmamızda sunduğumuz testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları değişen oranlarda borik asitten etkilenmişlerdir. Deney hayvanının yaşı, besin ve su alımının da bu etkilenme oranında payı olduğu düşünülmektedir. 8 haftalık ratlarla günlük 1g/kg dozunda oral yolla borik asit uygulanması şeklinde yapılan benzer bir çalışmada testis dokusunda spermiyogenez sürecinde, spermatozoona doğru olan metamorfozun ileri derecede azalmış olduğu, özellikle yarı ince kesitlerde metamorfoza gidemeyen spermatidlerin sitoplazmalarında vakuolizasyon meydana geldiği dikkati çekmiştir. Sertoli ve Leydig hücreleri açısından dikkat çekici bir özellik gözlenmemiş, ancak testis dokusunda olağan dışı mast hücre birikimi ile genel olarak konjesyon çok ileri düzeyde bulunmuştur (Kavas vd., 1998). Çalışmamızda incelenen testis dokusu histopatolojisinde de spermatogenezin belirgin derecede dejenerasyon gösterdiği gözlenmiştir. Yine literatür verileri ile uyumlu olarak konjesyon gözlenmiş ayrıca Leydig hücrelerinde minimal artış da dikkati çekmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; sonucunda borik asidin bir üreme sistemi toksikani olduğu ileri sürülmüştür. Ratlarda borik asidin akut oral toksisitesi 3.5-4 g/kg düzeyinde gelişmektedir. Erkek Sprague-Dawley ratlarda 3.45 g/kg, dişi ratlarda ise 4.08 g/kg borik asit varlığında akut oral toksisite meydana gelmektedir. Boraks ve borik asit, depresyon, ataksi, konvülsiyon ve ölümle seyreden bir akut toksisite tablosu oluşturmaktadır (Pheiffer et al., 1945; Weir and Fisher, 1972). Bir grup infantta, 1881

yıllarında, ilk kez tanımlanan borik asit toksisitesinin fatal sonuçları otopsi bulguları ile kanıtlanmıştır. Buna göre sık olarak, merkezi sinir sisteminde beyin ve meninksleri tutan ödem ve konjesyon, medulla, orta beyin, serebellum, korpus striatum, tüber sinereum ve lateral hipotalamusta diffüz perivasküler hemoraji varlığı dikkati çekmiştir (Goldbloom and Goldbloom., 1953). Görüldüğü üzere, akut borik asit toksisitesi, merkezi sinir sisteminde geniş bir yayılım göstermekte ve sonuçta desoryantasyondan, konfüzyon, ataksik hareketler ve nihayet koma ile organizmayı fatal sonuca götürebilmektedir (Kavas vd., 1998). Çalışmamızda örnek olarak alınan beyin dokularının histopatolojik incelemelerinde literatür bilgileri ile uyumlu olarak nöronlarda ödem görülmüş, deneklerin çok az bir kısmında nöronlarda dejenerasyon ile konjesyon gözlenmiştir.

Borik aside, toksik dozda maruz kalan dokuların, histopatolojik incelemesi sonucunda, ilk etki olarak spermiyogenez inhibisyonu, ardından eşey hücre kaybı, bunu izleyen evrede Sertoli hücre kaybı ve 10-14 gün gibi kısa sürede ise testiküler atrofiye varan sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Ku et al., 1991; Treinen and Chapin, 1991; Chapin and Ku, 1994; Hall et al., 1994; Moseman, 1994). Çalışma sonuçlarımız bu literatür bilgileriyle uyum göstermiştir. Testis dokularının histopatolojik incelemelerinde spermatogenezde durma ve kısmen fokal atrofi saptanmış, ancak borik asit maruziyetinin 7 gün sürmesi ve deneklerin 3. günden itibaren çok fazla su içmemeleri nedeniyle literatürlerde belirtilen Sertoli hücre kaybı ve eşey hücre kaybı görülmemiştir.

Akut borik asit toksistesinin, preletal semptomu olarak, birçok araştırmacı, müköz zarlarda gelişen kırmızı-mor renk değişikliğini kabul etmektedir. Akut evrenin subkronik evreye geçişi ile birlikte, ağız ve burun mukozasındaki renk değişikliğinin, ense tüylerinde görülen sararmanın ve kamburlaşmanın yanı sıra gözlerde iltihaplanma, pençelerde ödem ve kuyruk derisinde soyulma saptanmıştır (Pheiffer et al., 1945; Weir and Fisher, 1972). Çalışmamızda da deney grubunda beşinci ve altıncı günlerde ağız ve burun mukozasında konjesyon, ense tüylerinde sarımsı renk değişikliği ve kamburlaşma şeklinde beden duruşu değişikliği gözlenmiş, yedinci gün bu bulgular ileri derecede artmıştır. Bu bulgu ve belirtiler Massie (1994) tarafından erken yaşlanma şeklinde yorumlanmıştır.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, borik asit uygulamasının yedinci gününden itibaren testiküler lezyonların belirmeye başladığını ve spermiyogenez inhibisyonunun geliştiğini göstermiştir. Diyet ya da gavaj yolu ile yaklaşık 1 g/kg/gün borik asit uygulanan albino ratlarda testiküler atrofi ve spermatotoksisite belirlenmiş, testiküler atrofi, postmitotik eşey hücrelerinin yokluğu olarak kabul edilmiştir (Linder et al., 1990; Fail et al., 1991; Heindel et al., 1992). Çalışmamızın ışık mikroskobu incelemesinde, deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, birçok alanda spermatogenezin değişik evrelerinde belirgin derecede dejenerasyon görülmüştür. Bu bulguların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada, testiküler hücre kültürleri üzerinde, borik asit uygulamasının spermiyogenez inhibisyonu ve testiküler atrofi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Ku and Chapin, 1994). Otuz günlük uygulama sonucunda, sperm üretimi ve motilitesinin tamamen bozulduğu, yüksek dozlarda ise seminifer tübüllerde belirgin atrofının geliştiği saptanmıştır (Treinen and Chapin, 1991). Daha uzun süreli çalışmalarda ise artan eşey hücre ölümü ile birlikte epitelyal vakuolizasyonda artma, multinükleer dev hücre oluşumu, seminifer tübüllerde atrofi, azalmış tübüler hacim, canlı sperm sayısında tam kayıp ile kalıcı bir kısırılık görülmüştür (Treinen and Chapin, 1991; Heindel et al., 1992).

Sunulan çalışmada incelenen testis dokularının büyük bölümünde fokal atrofiye, çok küçük bir bölümünde diffüz atrofiye rastlanmıştır. Uygulama grubu sıçanlarında, seminifer tübüllerin çoğunda spermatogenezin normale yakın sürdüğü gözlenmiş, fakat bir kısmında spermatogenezde değişen oranlarda duraklama olduğu saptanmıştır. Ayrıca seminifer tübüllerde spermatogonyumların alttaki bazal laminadan ayrıldığı görülmüştür. Seminifer tübüllerin bazılarında bazal membran kalınlaşması saptanmış olup, tübüllerde dejenerasyon fazlalığı dikkati çekmiştir.

Akut borik asit uygulamasının, testis fonksiyonları üzerindeki etkileri, eşey hücre, Sertoli hücre ya da Leydig hücre fonksiyonu üzerinde olabildiği gibi, merkezi bir etki ile hipofiz-hipotalamus hedef organ aksında bozukluğa yol açarak da meydana gelebilir. Lee et al., (1978), borik aside maruz kalan sıçanlarda, lüteinleştirici hormon ve folikül stimüle edici hormon düzeylerinde artış olduğu halde testosteron düzeylerinin değişmediğini bildirmiş, buna karşılık bir başka çalışmada Treinen and Chapin (1991),

serum testosteron düzeyinde azalma saptadıklarını ileri sürmüşlerdir. Russel (1980), yaptığı bir çalışmada, Sertoli hücre fonksiyonu için esansiyel olan tübülobulber kompleks oluşumunun ve spermiyogenezin testosterona bağımlı olduğunu bildirmiştir. Borik asit uygulamasının serum testosteron düzeyini azaltarak, tübülobulber kompleks oluşumunun ve bu nedenle, spermiyogenezde durmaya neden olabileceği düşünülebilir.

Absorbe edilen borun % 95'inden fazlası böbrekler tarafından dışarı atılmaktadır (Heindel et al., 1992; Heindel et al., 1994; Mastromatteo and Sullivan, 1994). Dolayısıyla böbrekler de bor ve bileşiklerine ciddi oranda maruz kalırlar.

Histolojik çalışmalarda, gebe kalmış sıçanlara bor verilmesi sonucu anne sıçanın böbreklerinde artmış renal tübüler dilatasyon saptanmıştır (Heindel et al., 1992; Heindel et al., 1994). Çalışmamızın sonucunda uygulama grubu sıçanların böbrek dokularında çok az bir örnekte tübülüs sitoplazmalarında asidofilik (pembe) boyanmada artış ve çekirdek sayısında azalma ile karakterize akut tübüler nekroz gözlenmiş, interstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödeme rastlanmıştır. Ayrıca bazı kesitlerde lenfosit ve plazma hücreleri içeren mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Borik asit uygulamasının, sıçan karaciğer hücresinde, nükleik asit sentezini bozabildiği gösterilmiştir (Monesi, 1962). Benzeri durumun, testis dokusu için de söz konusu olabileceğinden hareketler yapılan çalışmalarda, borik asit uygulamasının deoksiribonükleik asit sentetik aktivitesini hem mitotik (spermatogonyal) ve hem de mayotik (postspermatogonyal) eşey hücrelerinde etkilediği bildirilmiştir. Borik asit sitotoksik etki ile, deoksiribonükleik asit sentezinde değişiklikler yaratarak, erken eşey hücrelerinde olgunlaşma bozulmasına, epitelyal disorganizasyona ve atrofiye yol açarak, testiste atrofik bir görünüme neden olabilir (Chapin and Ku., 1994; Weser, 1967).

Karaciğer dokusunda parankimde yer alan karaciğer hücrelerinin dizilim, topluluklar oluşturma ve kılcacık damarlarla olan ilişkileri doğal ve nettir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uygulama grubu karaciğer kesitlerinin bir kısmında fokal nekroz, sinüzoidal dilatasyon ve tek hücre nekrozu gözlenmiştir. Ayrıca portal alanda iltihabi hücre infiltrasyonu da çok az bir örnekte dikkat çekmiştir. Uygulama grubu sıçan karaciğerlerinde konjesyon saptanmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmanın sonuçlarına göre, borik asit 7 gün gibi kısa bir sürede, subletal dozda, klinik olarak belirgin değişikliklere yol açmış, ayrıca vücut, testis, karaciğer, böbrek ve beyin ağırlıklarında da önemli azalma meydana gelmiştir. Yine bu süre sonunda incelenen testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında bor elementinin dokularda belirgin histopatolojik değişimlere ve hücresel bozulmaya sebep olduğu dikkat çekmiştir. Testis dokusunda, akut borik asit uygulamasına bağlı olarak spermatozoon oluşumu durmuştur. Testis dokusunda, konjesyon saptanmıştır. Çalışmamızda Sertoli hücrelerinin etkilenmediği görülmüş, akut evrede Sertoli hücrelerinden çok eşey hücrelerinin, bor elementinin etkilediği hedef hücre olduğu sonucuna varılmıştır.

Karaciğer, böbrek ve beyin dokularında çalışmamızdaki süre ve dozda çok dikkat çekici bir patoloji meydana gelmemiş, karaciğer dokusunda hücresel dejenerasyon ve böbrek dokusunda tübüler dilatasyonlar ve her iki dokuda da belirgin konjesyon gözlenmiş, beyin dokusunda nöronlarda ödem görülmüş, deneklerin çok az bir kısmında nöronlarda dejenerasyona ve konjesyona rastlanmıştır.

Sunulan çalışma ile, akut borik asit uygulamasının, deney hayvanında metabolizma, merkezi sinir sistemi ve üreme sistemi üzerinde toksik etkilere yol açtığı saptanmış ve bulguların literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Zengin bor yataklarına sahip ülkemizde, sunulan deneysel çalışmadan elde edilen sonuçlar, bu konuda memleketimizde yapılan ilk deneysel çalışma örneklerindedir. Ülkemizde gelişmiş bor endüstrisinde küçümsenmeyecek sayıda çalışanın bulunması, günlük hayatta medikal olan/olmayan amaçlarla bor içerikli maddelerin geniş kullanımı ve bor yataklarında çalışan ve o bölgede yaşayan geniş kitlelerin sağlığı üzerinde bor ve borlu bileşiklerin olası toksik etkilerine bilimsel çevrelerin dikkatlerinin bir kez daha çekilmesi istenmiştir.

Çalışmanın sonunda varılan sonuçlar ve sonuçların tartışılarak yorumlanması, başlangıçta belirtilen amaçlar içinde gerçekleşmiş bulunmaktadır. Konunun, insan sağlığı açısından irdelenmesi için daha pek çok ve ileri düzeyde çalışmalar yapılması uygun görülmektedir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abou-Shakra, F.R., Havercroft, J.M., 1989, Lithium and boron in biological fluids, *Trace Element in Medicine*, 6, 142-146.
- Akçay, M., 1976, Boşaltım Fizyolojisi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Basımevi, Ankara, Türkiye, 1-11.
- Aktaş, T., 1993, Hayvan Fizyolojisi, Trakya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Matbaası, Edirne, Türkiye, 112-129.
- Astier, A., Baud, F., Fournier, A., 1988, Toxicokinetics of boron after an acute intoxication, *Journal of Pharmacology in Clinic*, 7 (special issue 2), 57-62.
- Bai Y., Hunt CD., 1996, Absorbtion and Distribution of Boron in Rats following a single oral administration of boron, *Proc ND Acad Sci* 50; 53.
- Barlas, N. E., Kolankaya, D., A Histopathological Study on The Effects of Commercial and Biodegraded Malation on Liver, Kidney and Spleen of Mice, *Türk J.Zool.*, 20, 149-154.
- Başaran, A., 1998, Deney hayvanları, ders notları, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, 65. s.128.
- Bear, J.G., 1964, *Comparative Anatomy of Vertabrates*, London, 153-157.
- Beattie, J., Peace, H.S., 1993, The influence of a low-boron diet and boron plementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in suppostmenopausal women, *British Journal of Nutrition*, 69, 871-884.
- Bederka, J.P., Lueken, T.M., Brudno, S., and Waters, R.S., 1985, Elemental balances in the human, *Trace Substance in Environmental Health*, 19, 304-313.
- Beyer, K.H., Bergfiel, W.F., Berndt, W.O., Boutwell, R.K, Carlton, W.W., Hoffman, D.K., and Schroeter, A.L., 1983, Final report on the safety assessment of sodium borate and boric acid, *Journal of American College of Toxicology*, 2, 87-125.
- Borates By Nature, 2000, *Fundamental to Life*, <http://www.borax.com>.’da mevcut, 10.04.2005 tarihinde ulaşıldı.
- Bozkırlı, İ., 1999, *Yeni Üroloji*, Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara, Türkiye, 143-144.
- Canbulat, Ü., 2004, Bor sektörümüz ve borun geleceği, ETO (Eskişehir Ticaret Odası) yayınları, 93, 21-24.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Chapin, R.E., Ku, W.W., 1994, The reproductive toxicity of boric acid, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 87-91.
- Chisolm, J.J., 1971, Lead Poisoning, *Sci.Amer.*, 224 (2), 15-23.
- Clarke, W.B., Weber, C.E., Koekebaker, M., and Barr, R.D., 1987, Lithium and boron in human blood, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 109, 155-158.
- Culver, B.D., Shen, P.T., Taylor, T.h., Lee-Feldstein, A., Anton-Culver, H., and Strong, P.L., 1994, The relationship of blood-and urine-boron to boron exposure in borax-workers and the usefulness of urine-boron as an exposure marker, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 133-137.
- Demirsoy, A., 1990, Yaşamın Temel Kuralları Cilt I-Kısım II, Ankara, Türkiye, 91-92, s.446.
- Demirsoy, A., 1993, Yaşamın Temel Kuralları Cilt III-Kısım I, Ankara, Türkiye, 205-216.
- Dieter, M.P., 1994, Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 93-97, 1994.
- Drews, U., 2000, Renkli Embriyoloji Atlası, Aytekin, Y.; Gürsoy, E, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye, s. 336.
- DPT, 1999, "VIII. Beş Yıllık Kalkınma Planı-Madencilik Özel İhtisas Komisyonu Raporu", Devlet Planlama Teşkilatı, Ankara.
- Dupre, J.N., Keenan. M.J., Hegsted, M., and Brudevold, A. M., 1994, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 55-58.
- Erbengi, T., 1990, *Histoloji II*, Güneş Kitapevi, Ankara, Türkiye, 153-190.
- <http://www.etimaden.gov.tr>, 'den 10.04.2005 tarihinde alınmıştır.
- Environmental Biology Online*, Fall 2005, <http://io.uwinnipeg.ca/~simmons/rat17.htm>. 10.04.2005 tarihinde alınmıştır.
- Fail, P. A., Geoge, J.D., Seely, J.C., Grizzle, T.B., and Heindel, J.J., 1991, Reproductive toxicity of boric acid in swiss (cd-1) mice: assessment using the continuous breeding protocol, *Fundamental and Applied Toxicology*, 17,225-239.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Forbes, R.M., Cooper, A.R., Mitchell, H.H., 1954, On the occurrence of beryllium, boron, cobalt and mercury in human tissues, *Journal of Biological Chemistry*, 209, 857-865.
- Garret, D.E., 1998, Borates. Handbook of deposits, processing, properties, and use p. 483, Academic Press, San Diego.
- Goldbloom, R. B., Goldbloom, A., 1953, Boric acid poisoning, *Journal of Pediatrics*, 43, 631-643.
- Goyer, R.A., and Krall, R., 1969, Ultrastructural Transformation in Mitochondria Isolated from Kidneys of Normal and Lead Intoxicated Rats, *J.Cell Biol.*, 41, 393-400.
- Gren, N.G., Ferrando, A.A., 1994, Plasma boron and the effects of boron supplementation in males, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 73-77.
- Hall, I.H., Chen, S. Y., Rajendran, K.G., Sood, A., Spielvogel, B.F., and Shih, J., 1994, Hypolipidemic, anti-obesity, anti-inflammatory, anti-osteoporotic and anti-neoplastic properties of amine carboxyboranes, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 133-137.
- Heindel, J.J., Price, C.J., Field, E.A., Marr, M.C., Myers, C.B., Morrissey, R.E., and Schweitz, B.A., 1992, Developmental Toxicity of Boric Acid in Mice and Rats, *Fundamental and Applied Toxicology*, 18, 266-277.
- Hunt, C.D., 1989, Dietary boron modified the effect of magnesium and molybdenum on mineral sodium aluminosilicate alters mineralization in the Turkey, *Biological Trace Element Research*, 22, 201-220.
- Hunt, C.D., 1994, The Biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 35-43.
- Hunt, C.D., Herbel, J.L., Nielsen, F.H., 1997, Metabolik responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: Boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations, *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 803-813.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Imbus, H.R., Cholak, J., Miller, L.H., and Sterling, T., 1963, Boron, cadmium, chromium, and nickel in blood and urine, *Archives of Environmental Health*, 6, 112-121.
- Ishii, Y., Fujizuka, N., Takahashi, T., Shimizu, K., Tachida, A., Yano, S., Naruse, T., and Chishiro, T., 1993, A fatal case of acute boric acid poisoning, *Clinical Toxicology*, 31, 345-352.
- Jansen, J. A., Andersen, J., and Schou, J.S., 1984, Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man, *Toxicology*, 55, 64-67.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J., and Kelley, R.O., 1998, *Temel Histoloji*, Aytekin, Y., Barış Kitapevi, İstanbul, Türkiye, 359-378, 407-422.
- Kavas, G.Ö., Kocatürk, P.A., Sabuncuoğlu, B.T., Özgüner, M., Tekelioğlu, M., and Şaylı, B.S., 1997, Boron: What is the extent of innocence? Second International Symposium on the Health Effects of Boron and Its Compounds. University of California, Irvine, October 22-24, Abstract book, p. 75.
- Kavas, G.Ö., Kocatürk, P.A., Sabuncuoğlu, B.T., and Tekelioğlu, M., 1998, Sıçan testis, karaciğer ve böbrek dokuları üzerine akut borik asit uygulamasının fizyopatolojik ve histopatolojik etkileri, Proje no: 197SO18, s. 45.
- Kazancı, M., ve Ayvalı, C., 1995., Aynalı Sazan (*Cyprinus carpio* L. 1758) Balıklarında Karaciğer Üzerinde Kurşun Birikiminin Histopatolojik Etkisi, XII. Ulusal Biyoloji Kongresi, II, 32-38.
- Krasovskii, G. I., Varshavskaya, S.P., and Borisov, A.I., 1976, Toxic and gonadotropic effects of cadmium and boron relative to standards for these substances in drinking water, *Environmental Health Perspectives*, 13, 69-75.
- Ku, W. W., Chapin, R.E., 1994, Mechanism of the testicular toxicity of boric acid in rats: In vivo and in vitro studies, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 99-105.
- Ku, W.W., Chapin, R.E., Moseman, R.F., Brink, R.E., Pierce, K.D., and Adams, K.Y., 1991, Tissue disposition of boron in male fisher rats, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111, 145-151.
- Kuru, M., 1999, *Omurgalı Hayvanlar*, Palme Yayıncılık, Ankara, Türkiye, 166-168. s. 735.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Linder, R.E., Strader, L.F., and Rehnberg, G.L., 1990, Effect of acute exposure to boric acid on the male reproductive system of the rat, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 31, 133-146.
- Lum, K.T., Meers, P.D., 1989, Boric acid converts urine into an effective bacteriostatic transport medium, *Journal of Infection*, 18, 51-58.
- Martinez, V. N., Mercau, G., Sandos, S. N., and Vitalone, H., 1993, Plomo, Hallazgos Histopatologicos en Contaminacion, *Experimental, Acta Gastroent, Latinoamer*, 23, 159-163.
- Massie, H. R., 1994, Effect of dietary boron on the aging process, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 139-141.
- Mastromatteo, E., Sullivan, F., 1994, Summary: International symposium on the health effects of boron and its compounds, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 49-53.
- Meacham, S.L., Taper, L.J., and Volpe, S.L., 1994, Effects of boron supplementation on bone mineral density and dietary, blood, and urinary calcium, phosphorus, magnesium, and boron in female athletes, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 79-82.
- Meacham, S.L., Taper, L.J., and Volpe, S.L., 1995, Effects of boron supplementation on blood urinary calcium, magnesium and phosphorus and urinary boron in athletic and sedentary women, *American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 341-345.
- McEwen, R. S., 1959, *Vertebrate Embriology*, Henry Holt and Company, California, USA, 262-278.
- Monesi, V., 1962, Autoradiographic study of DNA synthesis and the cell cycle in spermatogonia and spermatocytes of Mouse testis using tritiated thymidine, *Journal of Cell Biology*; 14: 1-18.
- Moseman, R.F., 1994, Chemical disposition of boron in animals and humans, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 113-117.
- Naghii, M.R., Saman, S., 1993, The role of boron in nutrition and metabolism, *Progress in Food and Nutrition Science*, 17, 331-349.
- Newnham, R.E., 1994, Essentiality of boron for healthy bones and joints, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 83-85.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Nielsen, F. H., 1990, New essential trace elements for the life sciences, *Biological Trace Element Research*, 26-27, 599-611.
- Nielsen, F.H., 1994, Biochemical and Physiologic Consequences of Boron Deprivation in Humans, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 59-63.
- Nielsen, F.H., Hunt, C.D., Mullen, L.M., and Hunt, J.R., 1987, Effect of dietary boron on mineral estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women, *FASEB Journal*, 1, 394-397.
- Olshan, A.F., Breslow, N.E., Daling, J.R., Falletta, J.M., Grufferman, S., Robinson, L.L., Waskerwitz, M., and Hammond, 1990, Wilm's tumor and paternal occupation, *Cancer Research*, 50, 3212-3217.
- Penland, J.G., 1994, Dietary boron, brain function, and cognitive performance, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 65-72.
- Pheiffer, C.C., Hallman, L.F., and Gersh, I., 1945, Boric acid ointment: A study of possible intoxication in the treatment of burns, *Journal of American Medical Association*, 128, 266-274.
- Prophet, E.B., Mills, B., Arrington, J.B., and Sobin, L.H., 1992, *Laboratory Methods in Histotechnology*, p. 25-59.
- Rainey, C., Burke, J., and Nyquist, L., 1997, Multi-country estimation of dietary boron intake. Second International Symposium on the Health Effects of Boron and its Compounds. University of California, Irvine, October, 22-24, Abstract book, p, 17.
- Raloff, Janet., Ingredients of common plastics may harm boys as they develop, *Week of sept. 2, 2000*; vol.158, no.10 p.152.
- Romer, A. S., Parsond, T., 1986, *The Vertebrate Body*, New York USA, 396-417.
- Roskill, 1999; "The economic of boron", 9th Industrial Minerals March 2001, Roskill Information Services Ltd, 2 Clapham Road, London, England.
- Rossi, A. F., Miles, R.D., Damron, B. L., and Flunker, L.K., 1993, Effects of dietary boron supplementation on broilers, *Poultry Science*, 72, 2124-2130.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- Schowing, J., Cuevas, P., 1975, Teratogenic effects of late spermatids of hypopysectomized hormone-treated rats, *The Anatomical Record*, 31, 21-31.
- Siegel, E., Wason, S., 1986, Boric acid toxicity, *Pediatric Clinics of North America*, 33, 363-367.
- Şaylı, B. S., Tüccar, E., and Kavas, G. Ö., 1996, İçme ve kullanma sularındaki borun insan sağlığına etkilerinin araştırılması, (Dünya Sağlık Örgütüne Verilen Rapordur).
- Tanyolaç, J., Tanyolaç, T., 1990, Genel Zooloji, Cumhuriyet Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Basımevi, Ankara, Türkiye, 418-420.
- Tian, L., and Lawrence, D. A., 1995, Lead Inhibits Nitric Oxide Production in vitro by Murine Splenic Macrophages, *Toxicol, Appl. Pharm.*, 132 (1), 156-163.
- Tomczok, J., Grzybek, H., Sliwa, W., and Panz, B., 1988, Ultrastructural Aspects of the Small Intestinal Lead Toxicology, *Exp. Pathol.*, 35, 93-100.
- Tomczok, S. W., and Tomczok, J., 1990, Electron Microscopical Localization of the Lead in Peripheral Blood Neutrophils of the Rat with Timm Sulphide Silver Method and X-Ray probe Microanalysis, *Z. Mikrosk-Anat. Forsch. Leipzig.*, 104 (3), 458-464.
- Tomczok, S. W., Tomczok, J., and Matysiak, N., 1991 a. Effect of Acute Lead Intoxication on the Ultrastructure of Neutrophils in the Peripheral Blood of the Rat, *Exp. Pathol.*, 43, 149-154.
- Tomczok, J., Tomczok, S. W., and Grzybek, H., 1991 b. The Small Intestinal Enterocytes of Rats During Lead Poisoning, The Application of the Timm Sulphide Silver Method and an Ultrastructural study., *Exp. Pathol.* 42, 107-113.
- Yagminas, A. P., Franklin, C. A., Villeneuve, D.C., Gilman, A. P., Little, P. B., and Vali, V. E. O., 1990, Subchronic Oral Toxicity of Triethyl Lead in the Male Weanling Rat Clinical, Biochemical Hematological and Histopathological Effects, *Fund. Appl. Toxicol.*, 15, 580-596.
- Treinen, K. A., Chapin, R. E., 1991, Development of testicular lesions in f344 rats after treatment with boric acid, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 107, 325-335.
- Türkay, M., 1998. Ağızdan verilen Kurşunun Sıçan Dalak Dokusu Üzerine Etkileri, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, s. 51.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

<http://usgs.gov.tr>'den 12.08.2005 tarihinde alınmıştır.

Wegman, D. H., Eisen, E. A., Hu, X., Woskie, S. R., Smith, R. G., and Garabrant, D. H., 1994, Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposure, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 119-126.

Weir, R. J., Fisher, R. S., 1972, Toxicologic studies on borax and boric acid, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23, 351-364.

Weser U., 1967, Stimulation of rat liver RNA synthesis by borate, *Society for Experimental Biology and Medicine Proceedings*, 126, 669-671.

Whorton, D., Haas, J., and Trent, L., 1994, Reproductive effects of inorganic borates on male employees: Brith rate assessment, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 129-132.

Woods, W. G., 1994, An introduction to boron: History, sources, uses, and chemistry, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 5-11.

Zittle, C. A., 1951, Reaction of borate with substances of biological interest, *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 12, 493-527.

ÖZGEÇMİŞ

10.04.1972 Afyon-Emirdağ'da doğdu. 1993 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl aynı üniversitenin Eğitim Fakültesi'nde Pedagojik Formasyonunu tamamladı. 1996 yılında Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansını bitirerek ardından Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde doktora öğrenimine başladı. 1996 yılı sonunda Milli Eğitim Bakanlığı tarafından öğretmen olarak atandı. Halen Salih Zeki Anadolu Lisesi'nde Biyoloji öğretmeni olarak görev yapmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir. Evli ve 2 çocuk annesidir.