



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**FARKLI DOZLARDA OLUŞTURULAN
AKUT VE KRONİK BOR MARUZİYETİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

ÇAĞLA ÇELEBİ

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.23



BALIKESİR

2025

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI DOZLARDA OLUŞTURULAN
AKUT VE KRONİK BOR MARUZİYETİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

ÇAĞLA ÇELEBİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İZZET KARAHAN

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.23

Proje No: 2023/127-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde **Çağla ÇELEBİ** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Farklı Dozlarda Oluşturulan
Akut ve Kronik Bor Maruziyetinin Araştırılması”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/05/2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Haki KARA
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Şahver Ege
HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Hüseyin GÜNGÖR
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Doktora Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 03/06/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

16/05/2025

İmza

Çağla ÇELEBİ

İTHAF

Kalbinde *Seygi Parla*'tan herkese...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi ve tez sürecimde bilgilerimi, deneyimlerimi ve zamanımı benimle paylaşarak maddi ve manevi anlamda daima destek olan danışman hocam ve Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. İzzet KARAHAN'** a,

Histopatolojik analizler için laboratuvarını açarak tez sürecime katkı sağlayan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Özhan KARATAŞ'a**,

Tez izleme komitemde bulunup değerli vakitlerini ayıran ve görüşleriyle katkı sunan Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Sayın **Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK'a** ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi **Doç. Dr. Elif AKSÖZ'e**,

Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Sayın **Prof. Dr. Cengiz GÖKBULUT, Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI** ve **Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT** hocalarıma,

Doktora eğitimimin her aşamasında yol gösteren ve özellikle tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen **Dr. Öğr. Üyesi Hasan SUSAR'a**,

Toksikoloji alanında “YÖK 100/2000” doktora bursiyeri olmam sebebiyle **Yüksek Öğretim Kurumu'na**,

Tez sürecimdeki uygulama programının uzunluğu ve yoğunluğuna rağmen bana ellerinden gelen tüm desteği vererek yardımcı olan **Balıkesir Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne**,

Başta tez sürecim olmak üzere her koşulda yanımda olmak için çaba gösteren **anneme, babama ve kardeşlerime**,

Yolun başında tuttuğu elimi asla bırakmayan, desteğini ihtiyacım olan her an hissettiğim, en değerli meslektaşım ve hayat arkadaşım **Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇELEBİ'ye**,

Bizi biz yapan **güzel kızımıza**,

tüm kalbimle **teşekkür ederim.**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Borun Genel Özellikleri	2
2.2. Borun Tarihçesi.....	4
2.3. Dünya ve Türkiye’de Bor Rezervleri.....	5
2.4. Doğada Bor ve Bazı Yasal Limitler.....	5
2.5. Bor Bileşikleri	7
2.5.1. Borik Asit.....	8
2.5.2. Boraks (Tinkal)	8
2.5.3. Kolemanit.....	9
2.5.4. Üleksit	9
2.5.5. Kernit (Razorit)	9
2.5.6. Pandemit (Priseit) ve Probertit.....	9
2.5.7. Hidroborasit	10
2.6. Borun Kullanım Alanları.....	10
2.7. Borun Metabolizması	13
2.8. Bor Mineralinin Biyolojik Etkileri.....	14
2.8.1. Kemik Metabolizmasına Etkileri	15
2.8.2. Hayvan Sağlığı ve Performans Üzerine Etkisi.....	15
2.8.3. Hormon, Vitamin ve Enzimler Üzerine Etkileri	16
2.8.4. İmmun Sistem ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri	17
2.8.5. Beyin Üzerine Etkisi	18
2.8.6. Bor ve Kanser.....	19
2.8.7. Yara/Yanık Üzerine Etkileri ve Antimikrobiyal Etkinliği.....	20

2.9. Bor Toksisitesi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Gereç	23
3.1.1. Deney Hayvanı ve Etik	23
3.1.2. Cihazlar	23
3.2. Yöntem.....	24
3.2.1. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü.....	24
3.2.2. Gavaj Uygulaması.....	25
3.2.3. Sonlandırma	26
3.3. Analizler.....	26
3.3.1. Vücut Ağırlık Değişimleri Yüzdesinin Belirlenmesi.....	26
3.3.2. Serum Bor Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	26
3.3.3. Histopatolojik Analizler	28
3.3.4. İstatistiksel Yöntem.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Vücut Ağırlık Değişimi.....	30
4.2. Serum Bor Konsantrasyonu	33
4.3. Karaciğer Histopatoloji Bulguları	35
4.4. Böbrek Histopatoloji Bulguları	39
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ.....	57
EKLER.....	58
Ek.1 Etik Kurul İzin Belgesi	58
Ek 2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi.....	60

ÖZET

FARKLI DOZLARDA OLUŞTURULAN AKUT VE KRONİK BOR MARUZİYETİNİN ARAŞTIRILMASI

Bor, dünya rezervinin yaklaşık %73,5'lik payı Türkiye'ye ait olan önemli yeraltı zenginliklerinden biridir. Yaklaşık 250'ye yakın çeşidi bulunan bor ve bileşikleri daha çok endüstriyel alanlarda kullanılmasına rağmen son yıllarda sağlık alanında da dikkatleri üzerine çekmektedir. Canlılar için esansiyel element sınıfında yer alır ve vücutta birçok fizyolojik olaya katılır. Kemik ve beyin sağlığı, bağışıklık ve immün sistem, vitamin, mineral, hormon ve bazı enzim mekanizmalarında etkin rolleri vardır. Ancak etki katsayısı yüksek olan borun, noksanlığı ve toksisitesi arasında oldukça ince bir sınır vardır. Bu nedenle önerilen miktarlarda vücuda alındığında etkilerinin olumlu olduğu bildirilen bor bileşiklerinin; farklı maruziyet durumlarındaki etkilerinin araştırılması gerekmektedir.

Bor bileşiklerinin sağlık alanında özellikle toksisite çalışmalarında veri sayısı oldukça azdır. Bu nedenle bu araştırmada bor maruziyetinin süre ve doza bağlı olarak göstereceği çeşitli etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 250-300 gr ağırlığındaki 10-12 haftalık 119 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kontrol ve uygulama gruplarına ayrılmıştır. Randomize seçim olarak her grupta 7'şer hayvan bulunmaktadır. Uygulama grupları 7, 15, 30, 45 ve 60 gün ve 5000, 2500 ve 1250 mg/kg/gün şeklinde oluşturulmuştur. Bor maruziyeti oluşturmak için boraks dehidrat gavaj ile uygulanmıştır. Çalışma başlangıcında ve sonunda tartılan sıçanların vücut ağırlık değişim yüzdeleri hesaplanmıştır. Kan örnekleri santrifüjlenerek serumları çıkarılmıştır. Serumlarda ICP-MS cihazıyla bor konsantrasyonları belirlenmiştir. Ayrıca böbrek ve karaciğer dokuları histopatolojik açıdan incelenmiştir.

Elde edilen bulgularda vücut ağırlık değişim yüzdeleri ve serum bor konsantrasyonlarının süre ve doza bağlı olarak değişiklik gösterebileceğini ancak histopatolojik bulgulardaki dejenerasyonların bundan etkilenmediği tespit edilmiştir. Bor maruziyetine yönelik araştırmaların gün geçtikçe artması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Bor, histopatoloji, maruziyet, serum, sıçan.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC BORON EXPOSURE AT DIFFERENT DOSES

Boron is considered to be one of the most significant subterranean mineral resources, with Turkey possessing 73.5% of the global reserves. Despite the preponderance of boron and its compounds, which encompass approximately 250 varieties, in industrial domains, there has been a recent surge of interest in their applications in the field of health. It is an essential element for all living things and plays a vital role in numerous physiological processes within the body. The substance has been demonstrated to have active roles in bone and brain health, as well as in immune and immune system mechanisms, vitamin, mineral, hormone and some enzyme mechanisms. However, it should be noted that there is a very thin boundary between deficiency and toxicity of boron, which has a high coefficient of effect. Consequently, the potential benefits of boron compounds, which are purported to exhibit favourable outcomes when administered in recommended doses, should be examined in diverse exposure scenarios.

The available literature on the toxicity of boron compounds in relation to health is extremely limited. The objective of this study was to examine the diverse outcomes of boron exposure, with consideration given to the duration and dosage of exposure. In order to achieve this objective, a total of 119 10-12 week old Wistar Albino female rats, with a body mass of between 250 and 300 grams, were divided into two groups: a control group and a treatment group. The randomisation process ensured that each group contained seven animals. The treatment groups were formed as follows: 5000, 2500 and 1250 mg/kg/day for 7, 15, 30, 45 and 60 days. Borax decahydrate was administered by gavage in order to create boron exposure. The body weight percentage change of rats was calculated, with the rats being weighed at the beginning and end of the study. Blood samples were subjected to a process of centrifugation, resulting in the extraction of sera. The concentrations of boron were determined in sera by means of an ICP-MS device.

The findings obtained indicated that variations in body weight change percentages and serum boron concentrations may be contingent on factors such as time and dose. However, it was observed that degenerations in histopathological findings remained unaltered. It is recommended that research on boron exposure be increased and developed on a daily basis.

***Keywords:** Boron, histopathology, exposure, serum, rat.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
µg	: Mikrogram
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFB1	: Aflatoksin B1
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Ar-Ge	: Araştırma ve Geliştirme
AST	: Aspartat Aminotransferaz
B	: Bor
B ₂ O ₃	: Bor Oksit (Diboron Trioksit)
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor)
BNTC	: Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy)
CAA	: Canlı Ağırlık Artışı
CCl ₄	: Karbon Tetra Klorür
cm	: Santimetre
cm ³	: Santimetre Küp
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority)
EPA	: Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency)
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HCl	: Hidroklorik Asit
HNO ₃	: Nitrik Asit
ICP-MS	: İndüktif Eşleşmiş Plazma ve Kütle Spektrometresi
kg	: Kilogram

kJ	: Kilojoule
L	: Litre
LD ₅₀	: Letal (Öldürücü) Doz 50
m ³	: Metre Küp
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
Mol	: Madde Miktarı
NABC1	: Sodyum Bağımlı Borat Taşıyıcı 1 (Sodium Coupled Borate Co-Transporter 1)
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NATO	: Kuzey Atlantik Antlaşması Örgütü
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
NTP	: Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program)
pH	: Hidrojenin Gücü (Power of Hydrogen)
ppm	: Milyonda Bir (Parts per million)
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı (evolutions Per Minute)
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
vb	: Ve Benzerleri
YT	: Yem Tüketimi
YYO	: Yemden Yararlanma Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Bor Elementi.....	2
Şekil 2.2. Borun Kullanım Alanları.....	11
Şekil 2.3. Bor Metabolizması.....	14
Şekil 2.4. Bor Nötron Yakalama Tedavisi.....	19
Şekil 3.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	24
Şekil 3.2. Vücut Ağırlık Değişim Yüzdesi Hesaplama İçin Kullanılan Formül.....	26
Şekil 3.3. Serum Bor Konsantrasyon Ölçümü İçin Kullanılan Cihaz.....	27
Şekil 3.4. Histopatolojik İnceleme İçin Kullanılan Cihaz.....	29
Şekil 4.1. Düşük Doz Deney Grupları Ağırlık Değişimleri (%) Karşılaştırması.....	30
Şekil 4.2. Orta Doz Deney Grupları Ağırlık Değişimleri (%) Karşılaştırması.....	31
Şekil 4.3. Yüksek Doz Deney Grupları Ağırlık Değişimleri (%) Karşılaştırması.....	32
Şekil 4.4. Serum Bor Konsantrasyonlarının Grup Ortalamalarının Karşılaştırılması (mg/L).....	34
Şekil 4.5. Kontrol Grupları Sıçanların Karaciğer Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	35
Şekil 4.6. 7, 15, 30, 45 ve 60 Günlük 1250 mg/kg Doz Grupları Karaciğer Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	36
Şekil 4.7. 7, 15, 30, 45 ve 60 Gün 2500 mg/kg Doz Grupları Karaciğer Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	37
Şekil 4.8. 7, 15, 30, 45 ve 60 Günlük 5000 mg/kg Doz Grupları Karaciğer Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	38
Şekil 4.9. Gruplara Ait Karaciğer Dokularının Histopatolojik Değerlendirme İstatistikleri.....	39
Şekil 4.10. Kontrol Grupları Sıçanların Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	40
Şekil 4.11. 7 Günlük Uygulama Grupları Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	40
Şekil 4.12. 30 Günlük Uygulama Grupları Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi.....	41

Şekil 4.13. 15 Günlük Uygulama Grupları Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi	42
Şekil 4.14. 45 Günlük Uygulama Grupları Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi	42
Şekil 4.15. 60 Günlük Uygulama Grupları Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirmesi	43
Şekil 4.16. Gruplara Ait Böbrek Dokularının Histopatolojik Değerlendirme İstatistikleri.....	44

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Bor ve Bazı Kaynakların Enerji İçerikleri.	3
Tablo 2.2. Dünyanın Çeşitli Bölgelerine Ait İçme Suyundaki İzin Verilen Maksimum Bor Konsantrasyonları.	7
Tablo 2.3. Bazı Bor Bileşikleri ve Oral LD ₅₀ Değerleri.	22
Tablo 3.1. Kullanılan Bazı Cihazlar.	23
Tablo 3.2. Deney Grupları ve Uygulama Prosedürü.	25
Tablo 4.1. Tüm Gruplardaki Serum Bor Konsantrasyonları.	33

1. GİRİŞ

Bor, 10,811 g/mol atom ağırlığıyla periyodik tablonun 3A grubunda bulunan bir elementtir. Yarı iletken yapısıyla benzersiz bir kimyaya sahip olan bor, metal ve ametal özellikleri bir arada taşımaktadır (Güven, 2003). Elemental olarak doğada tek başına bulunmadığı bilinmektedir. Oksijen ile olan bağ kurma yatkınlığından dolayı 250'ye yakın bileşik oluşturmuştur. Dünya topraklarında kıtlığı bulunan borun Türkiye'de bolluğu bildirilmektedir. Rezerv miktarı, kalitesi ve üretim çeşitliliği açısından sahip olduğu farklılıklar kullanım alanlarını genişletmiştir. Cam sanayi, temizlik ve tarım sektörlerinin yanı sıra esansiyel bir madde olması sağlık alanında da dikkatleri üzerine çekmiştir. Çeşitli hormon, vitamin ve mineral dengeleşimleri, kemik ve beyin sağlığının yanı sıra antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Buluttekin, 2008; Deliboran, 2020).

Doğal şartlar, artan kullanım alanları ve tüketime sunulan gıdalar tüm canlılar için bor maruziyetin temelini oluşturur. Genellikle oral yoldan gıdalar aracılığı ile alınan bor bileşikleri; alınan tür fark etmeksizin gastrointestinal sistemde yüksek oranda borik asite dönüşür ve dolaşıma geçer. Bu nedenle maruziyet çalışmalarındaki veri karşılaştırmalarının tümü bor eşdeğeri olarak ifade edilmektedir (Demircan ve Velioğlu, 2020; Kuru ve Yarat, 2017). Bor doğurganlık ve gelişim toksisitesi açısından Avrupa Birliği tarafından 1B kategorisinde (doğurganlığı azaltabilir, doğmamış yavruya zarar verebilir) sınıflandırılmıştır. Bu nedenle önerilen miktarlarda vücuda alındığında etkilerinin olumlu olduğu bildirilmesine karşın yüksek maruziyet oranlarındaki etkilerinin araştırılması önemlidir (Düzgün-Ergün ve Soyocak, 2021).

Yüksek etki katsayısına sahip olan borun noksanlığı ve toksisitesi arasındaki fark oldukça incedir. Bu nedenle maruz kalınan süre veya miktar ortaya çıkacak olan sonuçları etkileyen parametrelerdir. Bu çalışmada farklı sürelerde bor maruziyetinin etkileri araştırılmıştır. Ayrıca maruz kalınan bor miktarı ile ilgili değişiklikler yapılarak miktara bağlı karşılaştırmalar yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Borun Genel Özellikleri

Bor periyodik tablonun 3A grubunda yer alır ve kimyasal olarak B simgesiyle gösterilir. Yarı iletken yapısı metal ve ametal özellikleri bir arada taşımaktadır. Ad kökenini Arapça ve Farsça'dan almaktadır. Atom numarası 5 ve ağırlığı 10,81 gr/mol olarak bilinen bor, 2,84 gr/cm³ yoğunluğa ve 2550 °C kaynama noktasına sahiptir. Yüksek erime noktasına sahip olmasına karşı sert ve zayıf bir elektrik iletkenidir. Genellikle renksiz ve kristalize formda görülür. Bora ait görsel Şekil 2.1.'de verilmiştir. Yüzyıllardır bilinen borun element olarak ilk bağımsız tanımı, Gay-Lussac ve Humphry Davey tarafından 1808'de yapılmıştır. Tanımlanan bu bor, %50 saflık oranındadır ve Jaugues Thenard tarafından borik asitin potasyum ile ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Borakstan elde edildiği düşünülen borik asitin bor bileşiklerinin öncüsü olduğu bilinmektedir. Kristalize olan %99 oranındaki ilk saf borun ise 1909 yılında üretildiği ve görüntü olarak parlak, siyah renkli ve elmas benzeri olduğu bildirilmiştir (Doğan ve ark., 2005; Kabu ve ark., 2015).



Şekil 2.1. Bor elementi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, 1980 yılında iz element olarak tanımlanan bor, 1996 yılında esansiyel element sınıfına dahil edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiliz Farmakopesi bor bileşiklerini tıbbi açıdan önemli bileşikler olarak bildirmiştir. Doğada kararlı iki izotop olan B10 ve B11 şeklinde olarak sırasıyla yaklaşık %20 ve %80 oranında bulunmaktadır. Bu oranlar bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin B10 miktarı ABD ve Kaliforniya'da düşük, Türkiye'de ise yüksektir (Ediz ve Özdağ, 2001; Nielsen, 1988).

Bor elementinin üstün özelliklerden birisi yanma sonucunda ortaya çıkardığı enerjidir. Tablo 2.1.'de bor ve farklı kaynakların çıkardığı enerji içerikleri verilmiştir. Bor ve bor içeren yakıtlar, 1950 yılların başlangıcında ABD Savunma Programı tarafından gelecek yılların önemli yakıt aracı olarak ifade edilmiş olup ilk olarak 1998 yılında New Jersey Genesis Projesi kapsamında araçlarda alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanılmıştır. Ayrıca güneş enerji sistemlerinde depolama amacıyla, elektrik enerji sistemlerinde iletim kayıplarını önlemede, yakıt üretiminde katkı maddesi veya direkt yakıt olarak, nükleer enerji üretimi ile yakıt pili sistemlerinde kullanılmıştır. Bor, önemli bir enerji kaynağı olarak gösterilen hidrojenden 11 kat fazla enerji çıkarmaktadır. Bu nedenle borun gelecek için umut verici enerji kaynakları arasında yer almasını sağlamıştır. Savunma programında nükleer silahlanmadan sonra gelen en önemli stratejik malzeme olarak tanımlanan bor; ABD ve NATO (Kuzey Atlantik Antlaşması Örgütü) tarafından da stratejik bir maden olarak ilan edilmiştir. Bu durum ülkelerin bu konudaki çıkarlarını düşünmeye ve planlı davranmaya sevk etmektedir (Tokcan ve Gülmez, 2021; Yılmaz, 2002).

Tablo 2.1. Bor ve bazı kaynakların enerji içerikleri (Tokcan ve Gülmez, 2021).

Enerji Kaynağı	Enerji İçerikleri (MJ/l)	Enerji Kaynağı	Enerji İçerikleri (MJ/l)
Bor	92,77	Doğalgaz	20,80
Hidrojen	2,41	Metanol	15,90
Benzin	31,80	Lityum	15,69
Oktan	33,22	Magnezyum	29,52
Fosfor	43,01	Etanol	21,30
Berilyum	86,15	Alüminyum	357,42

2.2. Borun Tarihçesi

Bor tarihi ile ilgili erken döneme ait bilgilerin çoğu tahminler üzerine kurulmuştur. Ortalama 4000 yıl önce Babillerin tarihte bir ilk olarak Tibet göllerinin sığ bölgelerinden çıkarılan bor madenini, Himalayalar'dan geçerek önce Hindistan'a daha sonra Mezopotamya'ya altın elde etmek amacıyla getirdikleri varsayılmaktadır. Borun aldığı bu yol; birçok kaynağa göre modern boraks endüstrisini başlatan adım olmuştur. Zamanla Çinliler'de seramik ve cam yapımında, Mısırlılar'da mumyalama ve metal oymacılığında, Etiler ve Sümerliler'de ise lehim olarak altın ve gümüş işlemeciliğinde kullanılmıştır. Bunun yanı sıra Eski Yunan ve Romalılar bor mineralini zemine dökerek arena temizliğinde kullanmıştır. Borun ilaç olarak kullanımının ise 875 yılında Arap doktorlar tarafından olduğu düşünülmektedir. Tüm dünya tüketiminin karşılanmasını sağlayan ilk endüstriyel boraks madenciliği, 1852 yılında İtalya'daki kaynaklarda sıcak suda borik asit saptanmasıyla Şili civarında başlamıştır. Bu madencilik dünyanın farklı ülkelerinde dağınık ve küçük işletmeler olarak 1927 yılına kadar devam etmiştir. 1964'te Kaliforniya'nın tuzlu göllerinde boraks ve kernit saptanmasının ardından üretim denetimi ABD'nin eline geçerek tüm tüketim buradan karşılanmıştır (Kalafatoğlu ve Örs, 2003).

Ülkemizde ise borun tarihi Osmanlı dönemi ve Cumhuriyet dönemi olarak iki ayrı zaman diliminde incelenmektedir. Osmanlı döneminde Tanzimat Fermanı'na kadar devletin hüküm ve tasarrufunda olan madenler; 1861 yılında çıkarılan Maadin Nizamnamesi ile arazi sahiplerine geçmiştir. Ferman ile yabancı şirketlere verilen imtiyaz sonucunda ilk bor madeni Fransız Mühendis Camille Desmazures ile Polonyalı ortağı Henri Gropler tarafından 1850'li yıllarda çıkarılan ürünün bor olduğu bilinmeden Balıkesir-Sultançayırı mevkiinde kurulmuştur. 1856 yılında Padişah Abdülmecid'den 20 yıl süreli madencilik yapma izni alınmıştır. Buradan çıkarılan pandemit adlı kalsiyum borat minerali develerle Bandırma üzerinden Fransa'ya aktarılmıştır. Cumhuriyet döneminde savaşlar nedeniyle uzun süre madenlerle ilgilenilememiş ve gerekli alt yapı oluşturulamamıştır. Başlatılan ulusallaştırma çalışmaları kapsamında 1935 yılında Etibank kurulmuştur. 1861 yılında çıkarılan nizamname ise sırasıyla 1906, 1942 yıllarında çeşitli değişikliklerle yürürlükte kalmıştır. 1954 yılında çıkarılan "Maden Kanunu" ile şartlara düzenleme getirilmiştir. 1958 yılında Kütahya-Emet'te kolemanit, 1964 yılında Balıkesir-

Bandırma’da boraks, 1970 yılında da Eskişehir-Kırka yöresinde yeni bor madenleri keşfedilerek işletmeler kurulmuştur. Ayrıca imtiyazlarla kurulan ve 1960 yılına kadar ülkemizde maden faaliyetleri gösteren “Borax Consolidated” adlı şirketin sahip olduğu bütün ruhsatlar devredilmiştir (Karakoç, 2004). Etibank yapılandırılarak 1998 yılında Eti Holding Anonim Şirketi, 2004 yılında Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü olarak isimlendirilmiştir. Günümüzde de bor ile ilgili üretim ve işletme tesisleri artarak büyümeye devam etmektedir. Son olarak 2023 faaliyet raporunda Balıkesir Bandırma’da bulunan Ferrobör üretim tesisinde yıllık 800 ton; Eskişehir-Kırka’daki susuz boraks üretim tesisinde ise yıllık 24.000 ton üretim yapıldığı bildirilmiştir (Etimaden, 2024).

2.3. Dünya ve Türkiye’de Bor Rezervleri

Yerkürede %0,001-0,005 kadar bulunan bor yoğunluk bakımından 51. sırada yer almaktadır. Bunun çoğunluğunu granit ve bazik kayalar oluşturmaktadır. Kayalardan çeşitli yeryüzü olaylarıyla sulara karışan bor, doğrudan ve dolaylı yollarla bitki, hayvan ve insana ulaşmaktadır (Günen, 2003). Dünya bor rezervlerinin B_2O_3 bazında 1,3 milyar ton olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye ise %73,2’lik bir oran ile dünya bor rezervinin en büyük payına sahiptir. Ayrıca mevcut rezervin mineral içeriği ve cevherlerin tenörü açısından da üstünlüğü vardır. Türkiye’de rezerv bakımından en çok bulunan bor minerali tinkal ve kolemanittir. Bor bileşikleri en çok ham madde olarak ihraç edilmektedir. Bu nedenle ihraç ürünleri listesinde de ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde Ar-Ge (Araştırma ve Geliştirme) sisteminin gelişmesiyle bor ham madde ihracatı azalarak katma değeri yüksek ürünlerin pazarı artırılmıştır. (Başkan ve ark., 2022; Etimaden, 2024).

2.4. Doğada Bor ve Bazı Yasal Limitler

Bor, doğada elemental şekilde saf olarak tek başına bulunmaz. Metal/ametal özellikleri bir arada taşınması ve oksijenle olan bağ kurma yatkınlığı nedeniyle yaklaşık 250’ye yakın çeşit oluşturur. Oksijenle yaptığı bileşikler borat olarak isimlendirilir. Bunun haricinde magnezyum, sodyum, kalsiyum gibi ekonomik minerallerle de bileşikler oluşturduğu bilinmektedir (Yiğitbaşoğlu, 2004).

Bor oksijen ile bağ kurabilme yeteneğinden dolayı genellikle inorganik boratlar şeklinde, düşük veya çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Ancak düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen pek çok kayanın yapısında ve çoğu toprak içeriğinde mevcuttur. Kara parçalarındaki borun yağmur vb. doğa olayları ile çözünmesi sonucu denizlerde daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bu oran sıcak denizlerde daha yüksektir. Örneğin; Baltık Denizi'nde 0,52 mg/l olarak belirlenen bor konsantrasyonu, Akdeniz'de 9.6 gr/ml olarak rapor edilmiştir (Alma ve Acemioğlu, 2001; Demirtaş, 2006). Bor çıkarıldığında kil minerali içermektedir. Özellikle granit ve bazik kayalarda, permatitlerde bulunan bor mineralleri, içerdiği kil aracılığıyla suya bor verebilmektedir. Sonuçta sıcak su kaynaklarında özellikle volkanik arazilerden çıkan sulara bor konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Wolska ve Bryjak, 2013).

Sulardaki bor konsantrasyonu içme suları veya tarımsal sulama olmak üzere iki yönlü olarak değerlendirilmektedir. Tarımsal alanlarda sulama suyu olarak kullanılan kaynaklarda bulunan bor, önce toprağa sonrasında dolaylı olarak bitki, hayvan ve insanlara ulaşmaktadır. İçme suyu ise canlılar için doğrudan bor maruziyeti oluşturmaktadır. Sudan alınan borun insan ve hayvanlar için risk oluşturmadığı, ancak suda yaşayan canlılar için zararlı olabileceği bildirilmiştir (Banuelos ve ark., 1996). Su kalitesi kriterleri komisyonu 1968 yılında içme sularındaki bor düzeyinin 1 mg/l'yi geçmemesi gerektiğini bildirmişken 1971 yılında içme suları teknik komitesi bu sınırı 0,3 mg/l'ye indirmiştir. 1998 yılında DSÖ'nün yayınladığı rapora göre içme amacıyla tüketilen suların bor konsantrasyonu 0,5 ppm olarak tavsiye edilmiştir. Ancak 2011 yılında güncellenen rapora göre bu oran 2,4 ppm'e yükseltilmiştir. Bor bakımından bu değer insan tolerans düzeyinin altında, hassas bitkisel ürünler için gerekli sınırın üzerindedir. Tarımsal sulamada özellikle kuyu sularının kullanıldığı çalışmalarda bor birikimine rastlanmış ve buralarda yetişen bitkilerde toksik etkinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Belirlenen farklılıklar neticesinde bölgelerdeki içme sularında bulunması gereken maksimum bor konsantrasyonu değişkenlik göstermektedir (Uygan ve Çetin, 2004; Wang ve ark., 2018). Dünyada farklı bölgelerde içme amacıyla kullanılan sulardaki izin verilen maksimum bor konsantrasyonları Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Dünyada farklı bölgelerde içme amacıyla kullanılan sulardaki izin verilen maksimum bor konsantrasyonları (Hilal ve ark., 2011).

Bölgeler	Maksimum Bor Konsantrasyonu (mg/l)	Bölgeler	Maksimum Bor Konsantrasyonu (mg/l)
Suudi Arabistan	0,50	Güney Kore	1,0
ABD	-	Japonya	0,2
Minnesota	0,60	Yeni Zelanda	1,4
New Hampshire	0,63	İsrail	0,5
Avustralya	4,00	Kanada	5,0
Wisconsin	0,90	Türkiye	1,0
Avrupa Birliği	1,00	DSÖ Tavsiyesi	0,5

Yer kabuğundaki borun, ortalama değeri 10 mg/L, küresel ortalama değeri 4,6 mg/L olarak bildirilmiştir. Bunun yanı sıra bor; toprakta 5-150 mg/kg, havada ise 20 ng/m³ oranında bulunabilmektedir. Ancak bu oranların değişkenlik gösterdiği yapılan çalışmalar ile belgelendirilmiştir. Örneğin; havada bulunan bor miktarı okyanusların buharlaşmasıyla etkilenirken yağışlarla toprağa ulaşarak topraktaki bor seviyesini etkileyebilmektedir. Ayrıca toprağın organik ve inorganik madde içeriği, türü, pH'sı, toprağın türü, drenaj kolaylığı, iklim değişiklikleri vb. faktörler de toprağın bor konsantrasyonunu değiştirebilir. Topraktaki bor bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte 20-200 ppm arasında değişebilir. Bu durum toprakta yetişen bitkilere etki ederken sonuçta hayvan ile insanlara ulaşmaktadır (Aydın ve ark., 2018; Demirtaş, 2010)

2.5. Bor Bileşikleri

Doğada yaklaşık 250'ye yakın çeşidi bulunan bor bileşikleri temelde 2 grupta incelenmektedir: Doğal bor ürünleri ve Rafine Bor Ürünleri. Kolemanit, üleksit, tinkal gibi toz veya granüler halde bulunanlar doğal bor ürünleridir. Rafine grupta bulunanlar ise borun ham ya da konsantre olarak hammadde şeklinde kullanımıyla oluşur (Yiğitbaşoğlu, 2004). Aşağıda farklı gruplarda bulunan ve sık kullanılan bazı bor bileşiklerinden bahsedilmiştir.

2.5.1. Borik Asit

İlk olarak 1702 yılında borakstan elde edilerek ortaya çıkan borik asit, günümüzde kolemanitten elde edilmektedir. Kalsiyumlu bir bor bileşiğidir ve bileşiklerin çözümler formları arasında en yaygın bulunanıdır. Rengi, kokusu bulunmayan borik asitin üç farklı formu vardır. En yaygın olanı ortoborik asittir. Bu form ısının etkisiyle tetraborik asit ve metaborik asite dönüşür. Borik asitin molekül ağırlığı 61,83 gr/mol, erime noktası 171°C, kaynama noktası 300 °C'dir. Bileşiminde %56,3 oranında B₂O₃ ile %43,7 oranında su bulunmaktadır. Yeraltı sularında serbest halde olabileceği gibi mineral şeklinde "sasolit" adında da bulunabilir. Zayıf bir asittir ve sudaki çözünürlüğü sıcaklık ile doğru orantılıdır. Kolemanitten borik asit elde edilmesi esnasında ortaya atık olarak çıkan "borohips" yüksek oranda bor içerir. Bu atık madde özellikle çimento ve beton sanayisinde güncel bir yapı malzemesi olarak yer almaktadır. Borik asitin vücuda alındıktan sonra absorpsiyonu hızlıdır, tüm vücut sıvılarına dağılmasında başlıca pasif difüzyon rol alır. Yapılan çalışmaların bazılarında hem insan hem de sıçanlarda borik asitin kan doku dağılım oranı 1:1 olarak belirtilmiştir. Özellikle kemik dokuya karşı afinite duyduğu ve burada birikim gösterdiği; vücudu sıklıkla idrarla terk ettiği bildirilmiştir (Demirel ve Nasıroğlu, 2017; Pehlivanoğlu ve ark., 2013).

2.5.2. Boraks (Tinkal)

Boraks, bor türleri içerisinde oldukça değerli bir mineraldir. Yapısı 1732 yılında tanımlanmıştır. Tinkal adı ile de bilinen bu bileşik kokusuz bir tuzdur. Genelde renksiz, saydam yapılı olan boraks; katılan farklı kimyasallar ile pembe, gri, sarı vb. renklere sahip olabilir. Sertliği 2-3 arası, özgül ağırlığı 1,7 gr/cm³ olan bileşiğin borik asit içeriği %36,5 kadardır. En önemli özelliklerinden birisi sudaki çözünürlüğünün kolay ve suyun sıcaklığıyla doğru orantılı olmasıdır. Boraks toprak ve killere ayrıldıktan sonra 50°C'da ısıtıldığında borakspentahidrata, 160-170°C'da ise boraks dihidrata dönüşür. Sıcaklık derecesi 290-299°C olduğunda boraks monohidrat ve 400-450°C'da susuz boraks şekillenir. Oluşan boraks bileşiklerinin ayrı ayrı kullanım alanlarının olması sektörlerdeki bor varlığını çeşitlendirmektedir. Ayrıca su ile bağ oluşturabilmesi ve ayrışma özelliğinin kuvvetli olması endüstri alanında boraksın kullanım alanlarını genişletmiştir (Buluttekin, 2008).

2.5.3. Kolemanit

Kalsiyum borat bir bileşik olan kolemanit; bileşikler arasındaki yaygınlığı en yüksek olan türdür. Sertliği 4-4,5, özgül ağırlığı $2,42 \text{ gr/cm}^3$ olan bir monoklinaldır. Suda çok düşük çözünürlüğe sahip olmasına rağmen HCl (Hidroklorik asit)'de hızlı çözünür. Birçok yatakta parlak kristaller halinde oyuklar içinde yer aldığı bilinmektedir. İçeriğinde alkali bulundurmamasından dolayı; "E-glass" olarak adlandırılan düşük alkali borosilikat cam üretiminde tercih edilmektedir (Kök ve Yakıncı, 2016).

2.5.4. Üleksit

Üleksit hem kalsiyum hem de sodyum kökenli bir bor bileşiğidir. Doğada lifsi, sütun şeklinde bulunur ve beyaz renk tonlarında, karnabahara benzer görüntüsüyle "pamuk gülü" olarak da adlandırılır. Genelde kolemanit, hidroboraksit ve probertit ile yüzey veya bataklık alanların yüzeye yakın yerlerinde karşılaşılmaktadır. Sertliği 2,5 ve özgül ağırlığı $1,96 \text{ gr/cm}^3$ olan üleksitin sıcak su ve asitte daha iyi çözüldüğü bildirilmiştir (Çimrin ve Demirel, 2012).

2.5.5. Kernit (Razorit)

Bir sodyum borat olan kernit; renksiz, saydam, iğneye benzer şeklindeki kristal kümeler halindedir. Boraksın metamorfik fazı olarak bilinmektedir. B_2O_3 içeriği %51 olan bileşik, $1,95 \text{ gr/cm}^3$ özgül ağırlığa ve 2,5-3 sertliğe sahiptir. Yapısal özellikleri nedeniyle suda yavaş çözünür ve tıkanmalara yol açabilir (Buluttekin, 2008).

2.5.6. Pandermit (Priseit) ve Probertit

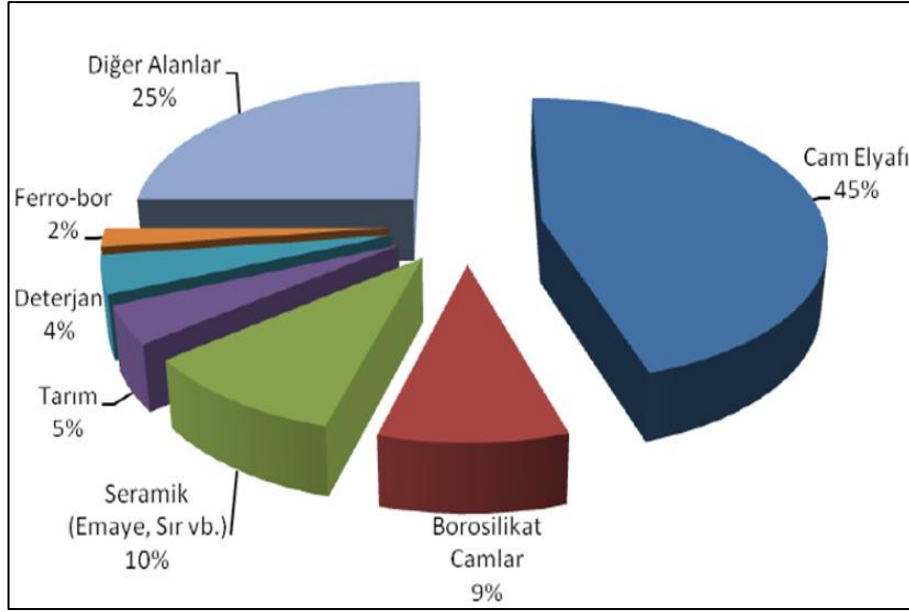
Beyaz renkli ve yekpare olarak bulunan pandermit, şekil olarak kireçtaşını andırmaktadır. Dünya'da yalnızca Türkiye'de Balıkesir'in Sultançayırı ve Bigadiç bölgelerinde rezervinin bulunduğu bilinir. Rezervinin yalnızca Türkiye'de bulunmasından dolayı ticari olarak önemlidir. Probertit ise boyutları 5 mm ile 5 cm arasında değişen, ışınal ve lifsi şekilli kristallerden oluşan bir bor bileşiğidir. Üretiminin Türkiye ile ABD'de olduğu bildirilmiştir (Bilgiç ve Dayık, 2013).

2.5.7. Hidroborasit

Merkezden yayılan ışın ve iğne şekilli kristallerin rastgele yönlerde birbiri ile kesişmesiyle oluşan bor bileşiğidir. İçerdiği %50-51 oranında B_2O_3 ile diğer bileşiklerden ayrılır. Beyaz renkli olmasına rağmen içerdiği arseniğe göre sarı veya kırmızı renklerde de bulunabilmektedir. Pandermit gibi çıkarıldığı tek yer Türkiye'dir (Yiğitbaşoğlu, 2004).

2.6. Borun Kullanım Alanları

Borun ana kullanım yeri cam sanayidir. Bu sektör kullanım alanlarının yaklaşık %45'ini kapsar. Camın ısı sonucu genişmesini indirgeyen bor; titreşim, ısı yüksekliği gibi olaylara karşı sağlamlık kazandırır. Bu nedenle genellikle dayanıklı camlara ihtiyaç duyulan alanlarda oldukça önemlidir. Ergimiş haldeyken katılan bor ise akışkanlığı artırarak dayanıklılık kazandırır ve elektronik/uzay araştırmalarında büyük avantaj sağlar. Bunların yanı sıra inşaat endüstrisinde, tank kaplama, otomobiller ve ses yalıtımı amaçlı, plastiklerde ve kompozitlerde kuvvetlendirici olarak kullanımı olduğu bilinmektedir. Borosilikat camlar ise otomobil far camı ve çamaşır makinesinin pencere camı, fırın kapları, mutfakta kullanılan seramik kaplarda karşımıza çıkabilir. 2021 yılında Dünya bor ürünleri tüketiminin sektörel olarak dağılımına bakıldığında %50 payla cam sanayi (borosilikat camlar %21, cam yünü %14, cam elyafı %12), 1. sırada olmak üzere onu %17 payla tarım, %15 payla seramikfrit, %2 payla deterjan-temizlik sanayilerinin izlediği görülmektedir (Etimaden, 2024). Borun kullanım alanlarına dair grafik Şekil 2.2.'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Borun kullanım alanları (Helvacı, 2015).

Dünyada bor tüketiminin bölgesel olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Kuzey Amerika’da bor minerali cam sanayinde daha çok kullanılırken, Latin Amerika ve Asya’da seramik endüstrisinde daha sık kullanılmaktadır. Emayeler, fayansların parlaklığı ve porselen boyalarında kullanımında tercih edilen bor; sırlamada kırınım insidansını artırır, viskozitesini ve yüzey gerilimini düşürür. Sır daha hızlı olgunlaşarak düzgün bir yüzey görünümü kazanır. Mekanik çizilmelere, kimyasallara, su kaynaklı şoka karşı dayanıklı hale gelir. Diğer bir kullanım alanı olan tekstil sanayinde ise en fazla Japonya’da kullanılmaktadır. Bu alanda sıcaklığa karşı dayanabilen kumaşlar, yanmanın gecikmesini veya önlenmesini sağlayan selüloz türü malzemeler, çeşitli izolasyon gereçleri, tekstilde kullanılan boyalar, dericilik, ipek parlatmada kullanılan yapay malzemelerde farklı bor türleri kullanılmaktadır. Cam elyafına katılan borun erimesi sonucunda malzemelerin alev alabilme seviyesi yükselir. Bu nedenle itfaiye ekipmanlarında ve kıyafetlerinde kullanılır. Metalurji endüstrisinde bor bileşiklerinden çelik üretiminde yararlanılmaktadır. Çelik üretiminde kullanılan floritin vücutta birikme özelliği bulunmaktadır. Türkiye’de ise florit yerine bir bor bileşiği olan kolemanit tercih edilmektedir. Aşındırıcı zımpara taneleri veya tozu olarak kullanılan bor karbür ise çelik ve demir malzemelerde yüzeyleri sertleştirmek için kullanılır. Aşınmaya dayanıklı olan bor karbür çimentoya katılır ve beton yollar, barajlar ile tüp geçitlerde kullanılabilir (Bakkalcı ve Öz, 2007; Bayça ve ark., 2004).

Borun geçmişten günümüze kadar uzanan bir diğer kullanım alanı ise temizlik sektörüdür. Eski Yunan ve Romalıların, arena temizliğinde serpererek kullandıkları bor tozları, günümüzde de geliştirilerek çeşitlendirilmiştir. Bor kir parçacıklarının kopmasını kolaylaştırır ve düşük oranda mikrop öldürücü özelliğe sahiptir. Bor ürünleri sadece yüzey veya tekstil ürünlerinde değil, sulardaki cıva, kurşun, gümüş gibi ağır metallerin suların temizlenmesi amacıyla da kullanılabilir. Tüm bu özelliklerinin sonucunda boraks; güçlü fakat uygulandığı nesnelere zararsız bir temizlik maddesi olarak bildirilmiştir. Boraks gibi maddeler yüzey aktif maddelerin suyun gerilimini azaltarak kumaşın ıslanmasını kolaylaştırır da ifade edilmektedir. Etkili bir ağartıcı ve çamaşır beyazlatıcısı olarak bilinen sodyum perborat; ithalatta önemli bir yer tutmaktadır. Türkiye'nin yurt dışına sattığı ham tıncal mineralinden yapılmaktadır. Bu nedenle sodyum perborat dışındaki bor ürünleri birbirlerinin yerine ikame edilebilirken, sodyum perborat yerine başka ürün kullanılamamaktadır (Alma ve Acemioğlu, 2001; Kök ve Yakıncı, 2016). Tarım sektörü, Dünya bor tüketiminin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Bu oranı biyolojik gelişim ve kontrol kimyasalları, gübreler, böcek-bitki öldürücüleri, yabancı ot mücadelesine dair kullanılan kimyasalları içermektedir. 1923 yılından beri önemli bir bitki besin elementi olmasının yanı sıra bitkiler için toksik olan bir element olarak bilinmektedir. Bitkilerde gelişim ve optimum miktar/kalitede ürün için minimum %5 oranında takviyesi önerilir. Ancak bitkisel üretimde topraktaki bor içeriğinin ve toprağın bulunduğu bölgenin bor konsantrasyonu oldukça önemlidir (Aydın ve ark., 2018).

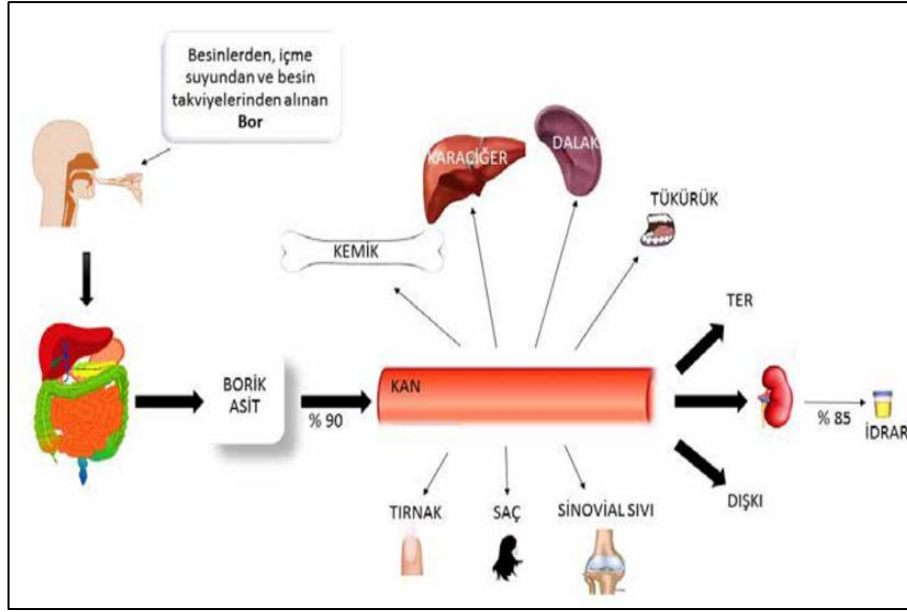
İlk kez Arap doktorlar tarafından 875 yılında ilaç olarak kullanılan bor vücutta birçok fizyolojik sürece dahil olmaktadır. Bu nedenle günümüzde de dikkatleri üzerine çekmektedir. Güncel araştırmalarda bor esterleri oluşturularak bazı maddeler kullanıma sunulmuştur. Bor esterlerinin metabolizma için daha verimli olduğu düşünülse de bununla ilgili yeterli çalışma yoktur. Son yıllarda özellikle kanser, Alzheimer gibi belirli bir tedavi protokolü bulunmayan hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bor içeren bileşikler tıbbi uygulamalarda keşfedilmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Farklı biyolojik aktiviteler gösteren bor bileşikleri üzerine yeni araştırmalar yapılmalıdır (Ali ve ark., 2020; İcten ve ark., 2016).

2.7. Borun Metabolizması

Borun alınma yoluna bakılmaksızın gastrointestinal sistemde hızlı bir şekilde, borik asit formuna dönüşmekte ve tamamına yakın oranda (%90 civarı) emilmektedir. Sıçan (Usuda ve ark., 1998), tavşan (Draize ve Kelley, 1959), koyun (Brown ve ark., 1989) ve sığırlarda (Owen, 1944) yapılan çalışmalarda oral maruziyet sonrası gastrointestinal yol ile hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir. Deri yoluyla emilimin ise yok denecek kadar az olduğu, sadece hasarlı olan deri bölgesinden emilebildiği bildirilmiştir (Nielsen, 1970).

Borik asit olarak emilen bileşikler, kan aracılığı ile dokulara dağılır. Önceki yıllarda dağılımın sadece pasif difüzyon ile olduğu düşünülse de 2004 yılında, sodyum bağımlı borat taşıyıcı 1 (Sodium Coupled Borate Co-Transporter 1, NABC1) izole edilerek dağılımda görev aldığı bildirilmiştir. NABC1'in, hem farelerde (Park ve ark., 2005), hem domuzlarda (Liao ve ark., 2011) hem de insan bağırsağında (Damkier ve ark., 2007) bulunabildiği yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Borun metabolizmasına ait görsel Şekil 2.3.'tedir. Yapılan bir çalışmada, kazada ölen kişilerin bazı organ ve dokularındaki bor konsantrasyonları ölçülmüştür. Kemikte 1,6 µg/gr, saçta 1,05 µg/gr, böbrekte 0,5 µg/gr, karaciğerde 0,1 µg/gr ve beyinde 0,08 µg/gr kadar, ayrıca sinoviyal sıvıda 30 ng/ml, kanda 28 ng/ml, tükürükte 4,4 ng/ml, serebrospinal sıvıda ise 1,5 ng/ml kadar bor konsantrasyonu varlığı rapor edilmiştir (Sutherland ve ark., 1999). Borun dağılımı ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise 7 gün boyunca oral yolla 68 mg/kg dozunda borik asit verilen sıçanlarda; çalışma sonunda bor konsantrasyonu en yüksek olan yer kemik, en düşük olan yer ise adipoz doku olarak belirlenmiştir (Ku ve ark., 1991).

İnsan ve hayvanlarda borun uygun izotopunun bulunmaması ve bileşiklerindeki oksijenle olan bağımlı kırılmak için yüksek (yaklaşık 523 kJ/mol) enerjiye ihtiyaç duyması nedeniyle mekanizması ile ilgili veri sayısı oldukça azdır (Kabu ve Akosman, 2013). Emilimden sonra borik asite dönüşen bor, taşınma boyunca genellikle polisakkaritler, adenozin-5-fosfat, piridoksin, riboflavin gibi cis-hidroksil grupları içeren biyolojik maddelerle reaksiyon gösterir. Yarılanma ömrü 24 saat veya daha az olarak bilinmektedir (Vanderpool ve ark., 1994; WHO, 1998).



Şekil 2.3. Bor metabolizması (Kuru ve Yarat, 2017).

Organizmaya alınış yoluna bağlı olmaksızın, eliminasyon başlıca glomerüler filtrasyon ile olmakta ve alınan borun %90'dan fazlası ilk 24 saat içerisinde idrar ile uzaklaştırılmaktadır. İnsanlar ve hayvanlarda eliminasyon farklı olmamasına rağmen, filtrasyon oranı farelerde insanlara oranla 3-4 kat daha hızlıdır. Borun yarılanma ömrünün incelendiği bir çalışmada, sıçanlarda 14-19 saat olarak belirlenen yarılanma ömrü, insanlarda 21 saat olarak belirlenmiştir. Belirgin derecede kısa olduğu ortaya konulan bu farkın, glomerüler filtrasyon hızının sıçanlarda daha yüksek olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Murray, 1998; Nielsen, 1988).

2.8. Bor Mineralinin Biyolojik Etkileri

Bor ve bileşiklerinin tıbbi kullanımı yıllarca antiseptiklerle sınırlanmıştır. Ancak son yıllarda çeşitli biyolojik hedeflere karşı inhibisyon etkileri göstermeleri, bazı bor bileşiklerinin antibiyotik veya kemoterapötik ajanlar olarak araştırılmasına olanak sağlamıştır. Doğal kaynaktan elde edilen aplasmomisinin antibakteriyel etkinlik gösterirken boromisinin antiviral, antifungal ve antibakteriyel; borofisinin antikarsinojen ve tartrolonun antiprotozoan ve antibakteriyel etkileri olduğu yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Bu etkinliklere sahip olan sentetik olarak üretilen bazı bor bileşikleri ise borteozomib, tavaborole, vaborbaktam, vabomer ikazomib ve krizaborol olarak bildirilmiştir (Dibek ve ark., 2020; Soriano-Ursua ve ark., 2014).

2.8.1. Kemik Metabolizmasına Etkileri

Borun, kemik yapısı için önemli role sahip bazı minerallerin dengeleşiminde (homeostazında) ve buna bağlı olarak kemik metabolizmasında dolaylı yoldan etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu rol daha çok; kalsiyum, magnezyum, D vitamini gibi vitamin ve minerallerin bor ile etkileşimini kapsamaktadır. Besin takviyesi olarak alınan bor mineralinin, kemik oluşumunda üç kat hızlanmaya neden olduğu ve bundan dolayı çene cerrahi girişimlerinden sonra iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiştir. Ayrıca deneysel periodontitis ve osteoporoz vakalarında kemik kaybını azaltabileceği de düşünülmektedir (Toker ve ark., 2016; Uysal ve ark., 2009). Farklı bir çalışmada günlük bor alımının 1 mg'dan daha az olduğu yerlerde osteoartrit problem oranı %20-70 civarında iken, günlük tüketimin 3-10 mg arasında olduğu bölgelerde sıklığının %10'a kadar düştüğü bildirilmiştir (Nielsen ve ark., 1987). Yeterli miktarda bor alımının trabeküler kemik mikro yapısı ve kortikal kemik direncini artırdığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda borun kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkileri, bor katkılı biyoaktif camların üretilmesi ile ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. Buna dair yapılan bir araştırmada; bor içeren cam ile uygulama yapıldığında osteoblastların bu materyale yapıştığı gözlemlenmiştir. Üretilen maddenin kemik yenilenmesi için potansiyel bir biyomateryal olabileceği ifade edilmiştir (Pan ve ark., 2010).

2.8.2. Hayvan Sağlığı ve Performans Üzerine Etkisi

Bitkisel üretimde esansiyel olarak bildirilen borun insanlar ve hayvanlar için esansiyel olarak nitelendirilmesi henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak uzun yıllardır besleyici bir mikro element olarak, çeşitli araştırmalarda çalışılmaktadır. Bor nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)'e etki ederek glikolitik yolu inhibe eder ve kasın laktik asit düzeyini azaltır. Böylece et kalitesinin en önemli göstergelerinden birisi olan pH'yı etkiler. Etteki kasın mineral içeriğini artırmasına bağlı olarak kül miktarını artırabileceği de düşünülmektedir (Mutlu ve Çalıcıoğlu, 2021). İçme suyuna bor ilavesi yapılan bir araştırmada ise etin fiziksel özelliklerinin yanı sıra nem, yağ, protein, kolesterol seviyesi gibi kimyasal özelliklerinde de anlamlı farklılıklar oluşmuştur (Wang ve ark., 2014).

Farklı hayvan türlerinde yürütülen çalışmalarda, canlı ağırlık artışı (CAA), yem tüketimi (YT), yemden yararlanma oranı (YYO) gibi performans parametrelerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada etlik piliç rasyonlarına bor ilavesinin CAA ve YYO için bir değişiklik sağlamadığı ifade edilirken (Rossi ve ark., 1993), diğer bir çalışmada etlik piliçlere 30, 60, 90 ve 120 ppm bor katkısının CAA için lineer bir artış sağladığı (Fassani ve ark., 2004) bildirilmiştir. Yumurta tavuğu rasyonlarına 0, 5, 10, 50, 100, 200 ve 400 ppm borik asit ilave edilen bir çalışmada ise 400 ppm ilave edilen grupta CA, YT ve yumurta veriminde olumsuz etkiler gözlemlenmiştir (Eren ve Uyanık, 2007). Yumurtacı tavuk rasyonlarına yumurtlamanın son döneminde farklı düzeylerde bor ilavesi serum lipid bileşimi ve peroksidasyonu ile protein miktarına etkili olduğu (Kaya ve Macit, 2020), ancak yumurta kabuk kalitesi ve bazı mineral konsantrasyonları üzerine farklı doz çalışmalarının gerekli olduğu (Kaya ve Macit, 2018) bildirilmiştir.

2.8.3. Hormon, Vitamin ve Enzimler Üzerine Etkileri

Bor hidroksil gruplarına afinitesi olan bir mineraldir. Bu nedenle hidroksil grubu içeren testosteron, 17- β estradiol, D vitamini gibi steroid yapıda olan hormon ve vitaminlerin sentezlerinde artış veya hızlı yıkımlarının önlenmesiyle metabolizmalarını etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada; dört hafta boyunca, 0,46 gr/L kadar diyetine bor eklenen sığanların, çalışma sonunda testosteron ve 1,25 dihidroksi vitamin D düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, borun D₃ vitamininin hidroksilasyon derecesinde veya yarı ömründe rol sahibi olduğunu düşündürmektedir (Naghii ve Samman, 1997).

Bor içeren destekleyici ürünlerin plazma steroid hormonlarının konsantrasyonlarını artırması vücut geliştirmede kullanılan takviyelerin içinde yer almasını sağlamıştır. Kanda %98 bağlı olarak bulunan testosteron biyolojik aktivite gösteremezken diyet katılan bor ile serbest testosteron miktarı artar ve böylece steroidlerden daha fazla faydalanılabileceği öne sürülmüştür (Devirian ve Volpe, 2003; Naghii ve ark., 2011).

Bor, bazı enzimlerin faaliyetlerini etkileyen ayrıca enerji metabolizmasında görev alan bir elementtir. Yapılan bir çalışma, etlik piliçlerde borik asit formunda bor takviyesinin serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz, gama-glutamil transferaz, laktat dehidrojenaz enzimlerinin aktivitelerini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir (Eren ve ark., 2012). CCl₄ (Karbon tetraklorür) ile indüklenen karaciğer hasarına karşı borik asidin koruyucu etkisini inceleyen bir çalışmada, farelere 7 gün boyunca günlük olarak 50, 100, 200 mg/kg borik asit verilmiştir ve CCl₄ ile artan AST, ALT ve alkalin fosfataz (ALP) aktivitesi seviyelerinin bor katkısı ile azaldığı ifade edilmiştir (İnce ve ark., 2012).

2.8.4. İmmun Sistem ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri

Borun hücrel ve humoral yanıtta etkili olduğu, serum antikor düzeyini artırarak immün sistemi etkilediği bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda immün yanıtı karşı oluşturan reaksiyonların düzenlenmesinden sorumlu polipeptid tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) üretiminde rol aldığı ve özellikle yangısal metabolizmada karşımıza çıkan proteolitik enzimlerden birisi olan serin proteaz ile etkileşimde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca T-hücrelerinin aktivitesini düşürerek serumda antikor derişimini düzenlediği de ifade edilmiştir (Yeşilbağ, 2008). İnsan diyetlerine eklenen kalsiyum fruktoboratin çeşitli anti-inflamatuar süreçlerde olumlu etkileri vardır. Makrofajların enflamatuar mediatör üretimini düzenlemesi, endotoksinlerle ilişkili hastalıkların gelişimini inhibisyonu ve sitokin oluşumunun baskılanmasıyla bu etki oluşur (Hunter ve ark., 2019). Borun immün sistem destekleyicisi olduğuna dair bir başka çalışmada ise artrite neden olan bir antijen enjekte edilen sıçanlarda, bor yönünden kısıtlı diyet verilen grubun, bor desteği alan gruba göre daha az nötrofil yoğunluğu ve doğal öldürücü hücreler oluştuğu bildirilmiştir (Nielsen, 2000). Sağlıklı gönüllülere 14 gün boyunca günde iki kez, 3 mg kalsiyum fruktoborat verildiği bir çalışmada plazma CRP (C-Reaktif Protein) düzeyinin %37 oranında azaldığı bildirilmiştir (Mogoşanu ve ark., 2016). Farklı bir araştırmada 11,6 mg bor içeren sodyum tetraborat dekahidrat takviyesi verildikten 6 saat sonra CRP ve TNF- α düzeylerinde azalma belirlenmiştir. Araştırmacılar, borun CRP seviyesinin düşmesini sağlayan ilaç gelişiminde yeni bir terapötik ajan alternatifini olabileceğini bildirmişlerdir (Naghii ve ark., 2011).

Borun karaciğer üzerindeki zararlı etkileri dengeleyerek oksidatif stres parametrelerini değiştirdiği ve karaciğeri normal fonksiyon seviyesine döndürdüğüne dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca krebs ve glukoz-alanin döngüsü ile metiyonin metabolizması üzerindeki etkilerinin de oksidatif stresi azalttığı belirtilmiştir (Başoğlu ve ark., 2010; Pawa ve Ali, 2006). Yapılan çeşitli çalışmalar; borun hücrelerde indirgenmiş glutatyon miktarını artırarak, oksidatif stresi ve buna bağlı oluşabilecek oksidatif hasarı azalttığını göstermiştir (İnce ve ark., 2010; Karabağ-Çoban ve ark., 2015). Farelerde borun bazı enzim sistemlerini zayıflattığı, antioksidan savunma mekanizmasını ve diğer biyokimyasal metabolik profili olumlu şekilde etkilediği ifade edilmiştir (Kurtoğlu ve ark., 2018).

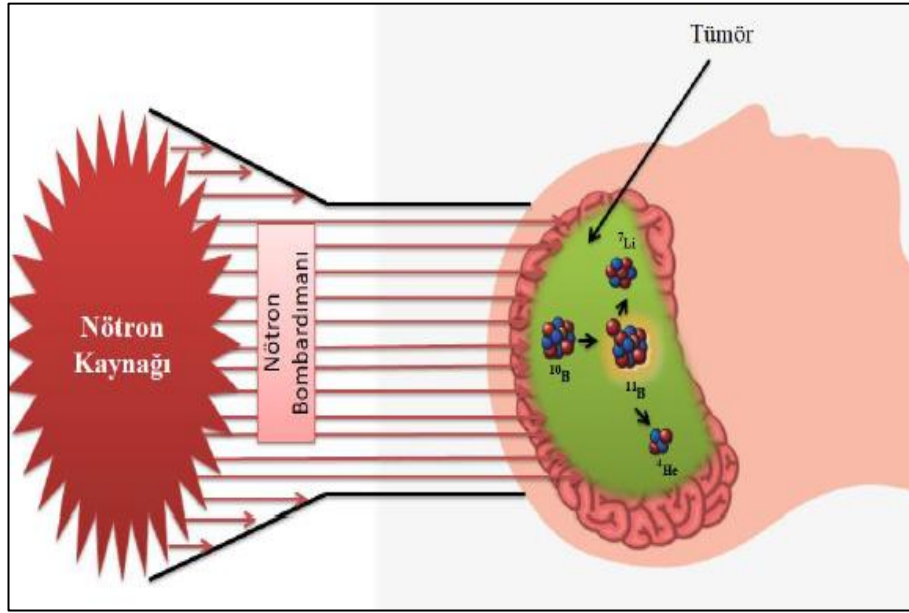
2.8.5. Beyin Üzerine Etkisi

Son zamanlarda dikkat çeken ve önemli bir eser element olan bor, Amiloid β agregasyonlarını inhibe eder. Bu özelliği sayesinde Alzheimer hastalığında etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda belirli konsantrasyonlara kadar ekspresyon destekli ilerleyen tedavinin daha sonrasında Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle borun Alzheimer hastalığı üzerindeki etkinliği için daha kapsamlı araştırmaların gerekli olduğu bildirilmiştir (Farfan-Garcia ve ark., 2022 Yıldırım ve ark., 2023).

Ayrıca çeşitli araştırmalara konu olan bor bileşiklerinin düşük sitotoksik profil sergilemesi, tıbbi uygulamalarda umut verici biyomalzemeler olabileceğini göstermiştir (Yıldırım ve ark., 2022). Bu malzemelerden birisi olan bor nanopartikülleri yüksek enerji yoğunluklu yakıtlar, su kaynaklı hidrojen üretimi, kanser tedavisi gibi birçok uygulamada büyük ilgi görmüştür. Bor nanopartikülleri böbrek hücrelerinde toksik etkilerinin olmaması biyouyumlu malzeme olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Ayrıca yüksek kimyasal stabilite ve ilaç yükleme etkinliği göstermesi nedeniyle hızlı hücre alımı sergilemesi olumlu yönleri olarak bildirilmiştir (Aydın ve ark., 2022).

2.8.6. Bor ve Kanser

Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT), borun dokuya uygun ilaç formu olan p-bronofenilalanin kullanılarak nötron bombardımanının tümörlü dokuyu tamamen yok etmesinin hedeflendiği bir tedavidir. Bıçak izi ve yüksek risk olmadan kanser tedavisinin amaçlandığı bu tedavi ilk olarak 1951 yılında uygulanmıştır (Onrat ve Konuk, 2004). Tedavinin şematize edildiği görsel Şekil 2.4'te gösterilmiştir. İnsanlarda özellikle baş ve boyun kanseri gibi tedavi protokolü net olmayan kanser türleri için geliştirilmiştir. Ancak hücrelerin seçici olarak hedeflenmesini ve öldürülmesini sağlayarak borun yalnızca kanserli hücelere etki gösterebilmesi için gerekli yöntem henüz belirsizliğini korumaktadır. İnsanlar için onaylanan tedavi cihazlarının, son yıllarda veteriner hekimliğe çevrilmesi için çalışmalar yürütülmektedir. BNCT'nin baş ve boyun kanseri olan köpeklerde sağkalımı uzatabileceği ve yaşam kalitesini koruyabileceği bildirilmiştir (Kusaka ve ark., 2022; Schwint ve ark., 2020).



Şekil 2.4. Bor nötron yakalama tedavisi (Onrat ve Konuk, 2004).

Borun BNCT haricinde etkin olarak araştırıldığı bir kanser türü de prostat kanseridir. Prostat dokusunun üretiminde olan PSA (Prostat Spesifik Antijen), tripsine benzer kimyaya sahip bir serin proteazdır. Prostat kanserinde serumda ciddi oranda artış gösteren PSA aktivitesinin, borik asit ile geri dönüşümlü olarak inhibe

edilebildiği bildirilmiştir (Smoum ve ark., 2012). Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda; insanlardaki prostat ve akciğer kanseri riskinin bor alımıyla ters orantılı olduğu belirlenmiştir. Akciğer kanseri tanılı 763 kadının 853 sağlıklı kadınla bor tüketimi yönüyle karşılaştırıldığı bir çalışmada bor tüketiminin fazla olduğu kişilerde kanser görölme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (Mahabir ve ark., 2008).

2.8.7. Yara/Yanık Üzerine Etkileri ve Antimikrobiyal Etkinliği

Bor, yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileriyle güncel araştırmalarda yerini almıştır. Özellikle bor içeren biyomateryallerin, fibroblast proliferasyonunu ve kolajen sentezini artırarak, yara iyileşmesini hızlandırdığı, aynı zamanda anjiyogenezis sürecini teşvik ederek yeni kan damarlarının oluşumunu desteklediği ve bu sayede doku onarımını hızlandırdığı düşünölmektedir. Mikrobiyal kontaminasyonu azaltarak enfeksiyon riskini düşürdüğu ve böylece daha hızlı ve sağlıklı bir iyileşme sağladığı vurgulanmaktadır. İnsan fibroblastlarının kullanıldığı in vitro araştırmalarda, bir borik asit çözeltilsinin, hücre dışı matriksi etkileyerek yara iyileşmesini geliştirdiği, bu yararlı etkilerinin, fibroblastlarda bulunan spesifik enzimlere doğrudan etkili olmasından kaynaklandığını belirtilmiştir (Demirci ve ark., 2015; Nagoba ve Davane, 2018).

Bor içerkli ilk doğağ biyomolekül “boromisin” adı verilen bir antibiyotiktir. Borik asit esterlerinin antifungal özellik göstermesinin yanısıra borat tuzlarının mekanizması tam bilinmemekle beraber bazı virüslerde diğer antibiyotikler ile kıyaslanabilir derecede etkili olduğu bildirilmiştir. Sıçanlarda ligatür bağlanarak oluşturulan deneysel periodontitiste topikal olarak borik asit esteri olan AN0128 uygulanmıştır. AN0128 uygulanan grupta, uygulanmayan gruba göre %42 oranında yangısal infiltrat azalışı ve alveolar kemik alanında %50 kemik oluşumu bildirilmiştir. Bu sonuç tetrasiklin ve klorheksidin ile kıyaslanabilir derecede önemli olarak değerlendirilmiştir (Luan ve ark., 2008; Sağlam ve ark., 2013).

2.9. Bor Toksisitesi

Bor, önerilen miktarlarda vücuda alındığında metabolik, besinsel, hormonal ve fizyolojik süreçlere etkileri olan bir elementtir. Temel bir besin ögesi olarak değerlendirilmemesine rağmen diyet açısından önemli olduğu ve hücrel fonksiyonlara olan bazı etkileri yukarıda bahsedilmiştir. Ancak her madde gibi bor için de konsantrasyonuna bağlı olarak canlılarda yararlı veya zararlı etkiler görülebilmektedir. Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency, EPA) ve Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program, NTP) borun potansiyel kanserojen olabilmesi için mevcut bilgileri yetersiz bulmuştur (WHO, 1998). Sınır değerleri üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde de esas odak toksikolojisi üzerine yönelmiştir. Doğurganlık ve gelişimsel toksisitesi için borik asit, Avrupa Birliği tarafından R60-61 risk ifadeleriyle ilişkili “1B kategorisi (doğurganlığı azaltabilir; doğmamış yavruya zarar verebilir)” bileşiği olarak sınıflandırılmıştır. Ek olarak borik asitin deneysel çalışmalara dayanarak “çok yüksek endişe verici madde” olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Bolt ve ark., 2020; Demircan ve Velioğlu, 2020).

Maruz kalınan miktar, süre veya mesafe gibi değişkenlere bağlı olarak borun toksisite belirtileri göstermesi olası ihtimallerdendir. Kullanılan en yaygın bor formları borik asit ve boraks olmasına rağmen uygulandıkları türlerde benzer toksikolojik yanıtlar oluşturmaları nedeniyle bor maruziyet çalışmalarında, veri karşılaştırmalarını sağlamak amacıyla veriler bor eşdeğeri olarak ifade edilmektedir (Appel ve Na-oy, 2012). Bor türlerinin konsantrasyonuna bağlı olarak görülebilecek etkileri göz önüne alınarak DSÖ tarafından kısıtlamalar getirilmiştir. 1998 tarihli raporda içme amacıyla tüketilen sulardaki tavsiye edilen bor miktarının 0,5 ppm iken; 2011 yılında bu oran 2,4 ppm'e güncellenmiştir. Bu değer, bor hassasiyeti bulunan bitkisel ürünler için gereken limitin üstüneyken insan tolerans düzeyinin altındadır. Beslenme sonucu günlük olarak alınan bor miktarı ise 2 mg kadar olarak bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018).

Bor için tolere edilebilir üst seviye yetişkinler için 20 mg bor/gün olarak belirlenmiştir. DSÖ tarafından ise, bu seviye ilk olarak 13 mg/gün olarak belirlenmiş olup daha sonra 70 kg'lık bir yetişkin için yaklaşık 28 mg/gün bor şeklinde değiştirilmiştir. 2013 Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety

Authority, EFSA) panelinde, kabul edilebilir günlük bor alım miktarı yetişkinler için 11,2 mg/gün bor olarak belirlenmiştir. Yetişkinlere nazaran çocukların ve yaşlıların, bor bileşiklerine olan duyarlılıkları sebebiyle; çocuklarda borik asitin en düşük öldürücü dozunun 3000-6000 mg/kg, yaşlılarda ise 15,000-20,000 mg kadar olduğu söylenmiştir. Ek olarak borik asitin öldürücü dozunun deri yolu ile 8600 mg/kg, ağız yolu ile 640 mg/kg, damar içi enjeksiyon ile 29 mg/kg kadar olduğu bildirilmiştir (Nielsen ve Meacham, 2011; Pizzorno, 2015). Hayvansal deneylerde toksisitenin yaklaşık 100 µg/g'dan fazla diyet bor alımından kaynaklanabileceği ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda bazı inorganik bor bileşikleri ve bunlara ait oral LD₅₀ değerleri tablo 2.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Bazı bor bileşikleri ve oral LD₅₀ değerleri (Hubbard, 1998).

Bor Bileşiği	LD₅₀ (mg/kg)
Borik Asit	2660-4100
Boraks	4500-6000
Disodyum tetraborat pentahidrat	3200-3400
Susuz disodyum tetraborat	>2000
Çinko borat	>5000

Ağır metallere maruz kalınma süresi olası toksik etkilerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Çevrede birikerek veya doğal olarak buldukları yerlerde ekosisteme katılmaları halinde gıda, su veya havada alışılmadık derecede yüksek bulunabilirler. Yaş, meslek, çalışma yeri, ikamet yeri ve sağlık durumu, elementin canlı vücuduna ulaşılabilirliği üzerinde etkiye sahip olabilecek diğer değişkenlerdir. Bu nedenle özellikle çevresel ve mesleki maruziyetinin yoğun olduğu bilinen bor bileşiklerinin yüksek doz ve süre maruziyetlerinin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanı ve Etik

Araştırma için Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (BAUN-HADYEK) 30.03.2023 tarih ve 2023/2-5 sayılı etik onay alındı. Çalışmada deney hayvanı olarak Balıkesir Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (BAUN-DEHAM) alınan 10-12 haftalık, 250-300 gram ağırlıklarında 119 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar standart ışık (12 saat aydınlık/12 saat karanlık), ısı ($22 \pm ^\circ\text{C}$), nem oranı %55-60 olan odalarda ve ad libitum besleme (pellet yem ve içme suyu) yapılarak barındırıldı. Deneylere başlamadan önce sıçanların yedi gün süreyle ortama ve uygulamayı yapacak kişilere adaptasyonu sağlandı.

3.1.2. Cihazlar

Çalışmada kullanılan bazı cihazlar ve modelleri Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan bazı cihazlar.

Cihaz	Marka/ Model
ICP-MS	Analitik Jena, Plasma Quant MS-Jena/Almanya (İnönü Üniversitesi)
Işık Mikroskobu	Zeiss Primo Star AxioCam ERc5s (Cumhuriyet Üniversitesi)
Buzdolabı	Arçelik
Derin Dondurucu (-80 C)	Haier Ultra Low Temperature, DW-86L628
Distile Su Cihazı	Zeneer Power I Water Purification System
Hassas Terazı	Denver Instrument
Vorteks	IKA ® MS 3

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü

Çalışmada toplam 119 adet dişi sıçan kullanılmak üzere planlama yapıldı. Araştırmaya yönelik etik onay Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (BAUN-HADYEK) 30.03.2023 tarih ve 2023/2-5 sayılı olarak alındı. Hayvanlar ilk olarak 28 tanesi akut maruziyet grubu, 91 tanesi kronik maruziyet grubu olmak üzere 2'ye ayrıldı. Akut maruziyet grubu; kontrol, düşük doz, orta doz, yüksek doz olmak üzere kendi içerisinde 4 gruba ayrılarak her grupta 7'şer hayvan bulunduruldu. Kronik maruziyet grubu ise; kontrol (7 adet), 15 gün (21 adet), 30 gün (21 adet), 45 gün (21 adet), 60 gün (21 adet) olarak 5 gruba ayrıldı. Kronik gün grupları kendi içerisinde düşük doz, orta doz, yüksek doz olmak üzere 3'er gruba ayrılarak her grupta 7'şer hayvan olması sağlandı. Deney gruplarına ait görseller Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Deney hayvanlarının gruplandırılması.

Deney grupları ve gruplardaki uygulamalara ait bilgiler Tablo 3.2'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2. Deney grupları ve uygulama prosedürü.

Deney Grupları	Hayvan Adedi/Grup	Çalışma Süresi
AKUT VE KRONİK BOR MARUZİYET GRUPLARI	7 Adet / Düşük Doz	7 gün süresince her gün 1 kez uygulama yapıldı.
	7 Adet / Orta Düzey Doz	
	7 Adet / Yüksek Doz	
	7 Adet / Kontrol	15 gün süresince her gün 1 kez uygulama yapıldı
	7 Adet / Düşük Doz	
	7 Adet / Orta Düzey Doz	
	7 Adet / Yüksek Doz	30 gün süresince her gün 1 kez uygulama yapıldı.
	7 Adet / Düşük Doz	
	7 Adet / Orta Düzey Doz	
	7 Adet / Yüksek Doz	45 gün süresince her gün 1 kez uygulama yapıldı.
	7 Adet / Düşük Doz	
	7 Adet / Orta Düzey Doz	
	7 Adet / Yüksek Doz	60 gün süresince her gün 1 kez uygulama yapıldı.
	7 Adet / Kontrol	
	7 Adet / Düşük Doz	
	7 Adet / Orta Düzey Doz	
	7 Adet / Yüksek Doz	

3.2.2. Gavaj Uygulaması

Sıçanlardaki bor maruziyeti boraks disodium tetraborat dekahidrat (boraks) ile sağlandı. Çalışmalardaki verilerin karşılaştırılabilir olması nedeniyle kullanılan bor türü fark etmeksizin veriler “bor eşdeğeri” olarak ifade edilebilmektedir (Demircan ve Veliöğlu, 2020). Uygulanması planlanan boraks dozları için LD₅₀ mg/kg olan 4500-6000 aralığının aşılmamasına dikkat edildi (Weir ve Fisher, 1972). Günlük uygulanan boraks çözeltileri taze olarak 1 ml serum fizyolojik (SF) içerisinde çözdürülerek hazırlandı. Çözdürülen miktar tek seferde gavaj yolu ile sıçanlara 1 ml hacminde uygulandı. Uygulamalar esnasında tek kullanımlık enjektör tercih edildi. Ayrıca kullanılan gavaj iğnesi her uygulamadan sonra SF ile temizlendi ve birikmenin önüne geçildi (Acaröz ve ark., 2018; Durmuş ve ark., 2018).

3.2.3. Sonlandırma

Çalışmada farklı deney süreleri mevcuttur bu nedenle her uygulama süresinin sonunda kesim planlaması yapılmıştır. Anestezi kullanımının sonuçlarda değişikliğe neden olabileceği düşünüldüğü için her uygulama süresinin sonunda sıçanlar anestezi kullanılmadan dekapite edilerek ötanazi gerçekleştirildi. Sonlandırma işleminden sonra kan örnekleri uygun tüplere alındı. 5 dakika boyunca 4500 rpm, 4°C’de santrifüjlenerek serumları çıkarıldı ve analiz sürecine kadar -80°C’de saklandı. Ayrıca sıçanların böbrek ve karaciğer örnekleri %10’luk tamponlu formalin solüsyonu bulunan steril numune kaplarına toplandı. Histopatolojik analizler için uygun koşullarda saklandı. Analiz süresi gelen örnekler istenilen hazırlıklar tamamlandıktan sonra analizlerin yapılması için ilgili birimlere teslim edildi.

3.3. Analizler

3.3.1. Vücut Ağırlık Değişimleri Yüzdesinin Belirlenmesi

Vücut ağırlık değişim yüzdelerinin belirlenmesi için her grup deneyin başlangıcında ve sonlandırma işleminden önce vücut ağırlıkları belirlenmek üzere tek tek tartıldı. Vücut ağırlık değişimleri yüzdesi belirlenirken Şekil 3.2’deki formül kullanıldı.

$$\frac{(\text{Grup son tartım ağırlık ortalaması} - \text{Grup ilk tartım ağırlık ortalaması}) * 100}{(\text{Grup ilk tartım ağırlık ortalaması})}$$

Şekil 3.2. Vücut ağırlık değişim yüzdesi hesaplama için kullanılan formül.

3.3.2. Serum Bor Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Analiz süresi gelene kadar -80°C’de muhafaza edilen serum örnekleri bor konsantrasyonları belirlenmeden önce numune hazırlık sürecine tabi tutuldu. Oda sıcaklığında çözdürülen serum örneklerinden belirli hacimler alındı. Örneklerin üzerine nitrik asit (HNO₃) eklenerek yavaş yavaş ısıtıldı. Maksimum 95-105°C’de

bulunan ve kaynamamasına dikkat edilen örneklere 1 saat sonra hidrojen peroksit (H_2O_2) eklendi. Çeker ocak altında içerisindeki organik maddelerin uçurulması sağlandı. 4-5 saat sonunda kalan örnekler 10 ml'ye ultra saf su ile tamamlandı (Tokay ve Bağdat, 2022).

Parafilm ile dikkatli ve özenli olarak kapatılan örnekler ICP-MS cihazında bor konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'ne gönderildi. Çalışmada kullanılan ICP-MS cihazına ait görsel Şekil 3.2.'de gösterilmiştir. ICP-MS (İndüktif Eşleşmiş Plazma ve Kütle Spektrometresi) cihazı inorganik element analizi alanında kütle spektrometrisi tabanlı bir analitik yöntem ile çalışmaktadır. Kısaca iyonize bir numunenin spektrum analizine dayanır. Test edilen numune, kimyasal bağları kıran ve serbest atomları iyonize eden bir plazma akışına enjekte edilir. İyon demeti daha sonra merkezlenir ve kütle spektrometresine gönderilir. Burada, tespit sisteminin enstrümantasyonu, tek iyonları kütle/yük oranına (m/z) göre darbeler halinde tespit eder ve ardından imzalarını eser elementlerin imzalarıyla eşleştirir. ICP-MS, tipik olarak analitik bir laboratuvarında sıvı numunelerin analizi için kullanılır ve elementlerin konsantrasyonlarını majörden ultra eser seviyelerine kadar belirler. Katı örneklerin analiz edilebilmesi için ise sıvı forma alınmaları gerekmektedir (Duydu ve ark., 2012; Jagodic ve ark., 2021).

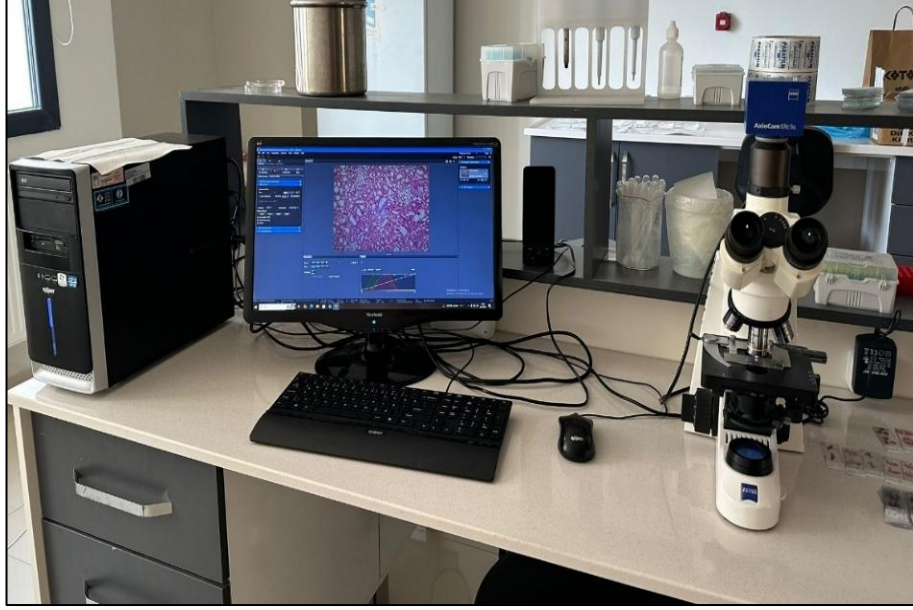


Şekil 3.3. Serum bor konsantrasyon ölçümü için kullanılan cihaz.

3.3.3. Histopatolojik Analizler

Dekapitasyon işlemi gerçekleştirilen sıçanların karaciğer ve böbrek dokularından örnekler %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda 24-48 saat tespit edilip, küçültme işlemine tabi tutulduktan sonra doku kasetlerine yerleştirildi. Kasetlerdeki dokular akan çeşme suyunda 8 saat yıkandı. Rutin takip işlemlerinden geçirilerek sırasıyla %60, %70, %80, %96, %100'lük alkol serilerinde 2'şer saat arayla dehidrasyon işlemine tabi tutulduktan sonra Ksilol 1 ve Ksilol 2 solüsyonlarında 1.5'ar saat bekletilerek şeffaflandırma işlemi yapıldı. Şeffaflandırma işleminden sonra dokular parafin bloklara gömülerek her bir parafin doku bloğundan 5 µm'lik kesitler histopatolojik inceleme için normal lama alındı. Normal lam üzerine alınan doku kesitlerindeki parafinin giderilmesi için lamlar 56 °C'lik etüvde 3 saat bekletilip süre sonunda lamlar etüvden alınarak sırasıyla 2 adet ksilol serisinden 5'er dakika arayla, sonrasında ise sırasıyla, %100, %96, %80, %70, %60'lık alkol serilerinde 5'er dakika arayla bekletilerek geçirildi. Bu işlemleri takiben 5 dakika süreyle distile suda bekletilen dokular sonrasında 8 dakika hematoksilin solüsyonuyla muamele edildi. Çeşme suyunda yıkamayı takiben dokulardaki fazla hematoksilin asit alkol solüsyonu ile uzaklaştırılarak dokular hematoksilinin koyulaştırılması amacıyla 2 dakika süreyle lityum karbonat solüsyonunda bekletildi. Tekrar distile suda yıkanan dokular, 1 dk süreyle eozin solüsyonunda bekletilip, %70, %80, %96, %100 alkol serilerinden 2'şer dakika aralıkla geçirildi (Karakurt ve ark., 2020). İşlem sonunda ksilole alınan lamlara, entellan damlatılarak lamelle kapatılması sağlandıktan sonra Hematoksilin-Eozin ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda (Zeiss Primo Star AxioCam ERc5s) incelenerek fotoğraflandı. Çalışmada kullanılan cihaza ait görsel Şekil 3.4'te gösterilmiştir.

Karaciğer örnekleri dejenerasyon yönünden, böbrek dokuları ise dejenerasyon ve deskuamasyon yönünden incelendi. Dokularda görülen histopatolojik değişimler, rastgele 5 farklı alan seçilerek değişimler yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.



Şekil 3.4. Histopatolojik inceleme için kullanılan cihaz.

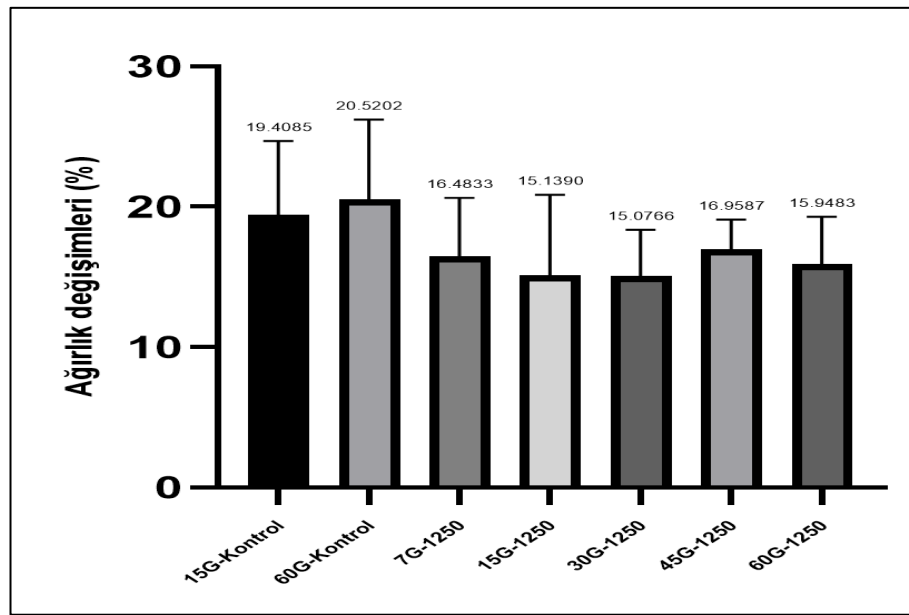
3.3.4. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada, farklı gün ve dozlarda bor uygulanan sıçanlardan elde edilen verilerin karşılaştırılması amacıyla istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için ANOVA, Kruskal-Wallis H, Wilcoxon ve Friedman testi kullanılmıştır. Anlamlı farklılık tespit edilen durumlarda, gruplar arasındaki farkları belirlemek için Post-hoc analizler gerçekleştirilmiştir. Tüm analizler SPSS 30.0 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlık Değişimi

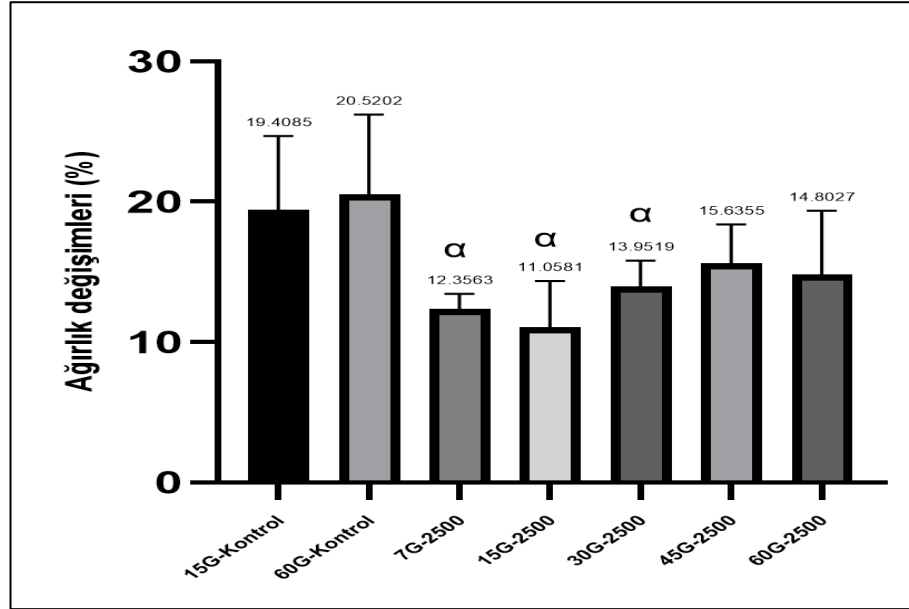
Düşük doz (1250 mg/kg) bor uygulanan gruplarda; gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir [F (3.24) = 1.300, p=0.2973] (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Düşük doz deney grupları ağırlık değişimleri (%) karşılaştırması.

Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir (n=7)

Orta doz (2500 mg/kg) bor uygulanan gruplarda; gruplar arası karşılaştırmada 7G-2500 (12.36±1.080) 15G-2500 (11.06±3.302) ve 30G-2500 (13.95±1.853) gruplarında 15G-Kontrol grubuna (19.41±5.270) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir [F (3.24) = 8.725, p =0.004] (Şekil 4.2.).

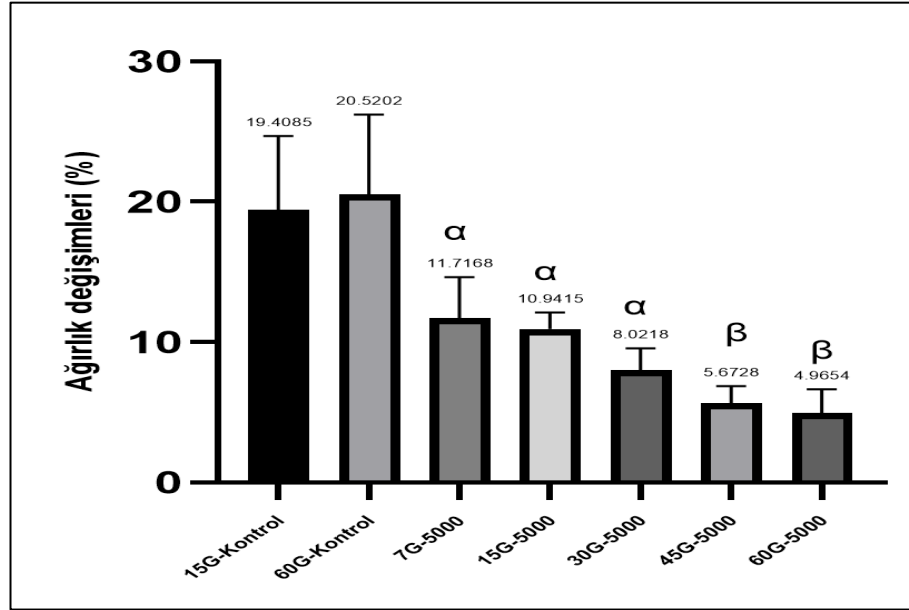


Şekil 4.2. Orta doz deney grupları ağırlık değişimleri (%) karşılaştırması.

Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

α: 15G-K grubuna göre anlamlılığı göstermektedir. (n=7, p<0.05)

Yüksek doz (5000 mg/kg) bor uygulanan gruplarda; gruplar arası karşılaştırmada 7G-5000 (11.72±2.912), 15G-5000 (10.94±1.177) ve 30G-5000 (8.022±1.552) gruplarında 15G-Kontrol (19.41±5.270) grubuna göre, [F (3.24) = 16.51, p=0.001]; 45G-5000 (5.673±1.189) ve 60G-5000 (4.965±1.684) grupları ise 60G-Kontrol (20.52±5.684) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş belirlenmiştir [F (2.18) = 44.32, p=0.001]. (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Yüksek doz deney grupları ağırlık değişimleri (%) karşılaştırması.

Değerler ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

α: 15G-K grubuna, β: 60G-K grubuna göre anlamlılığı göstermektedir. (n=7, p<0.05)

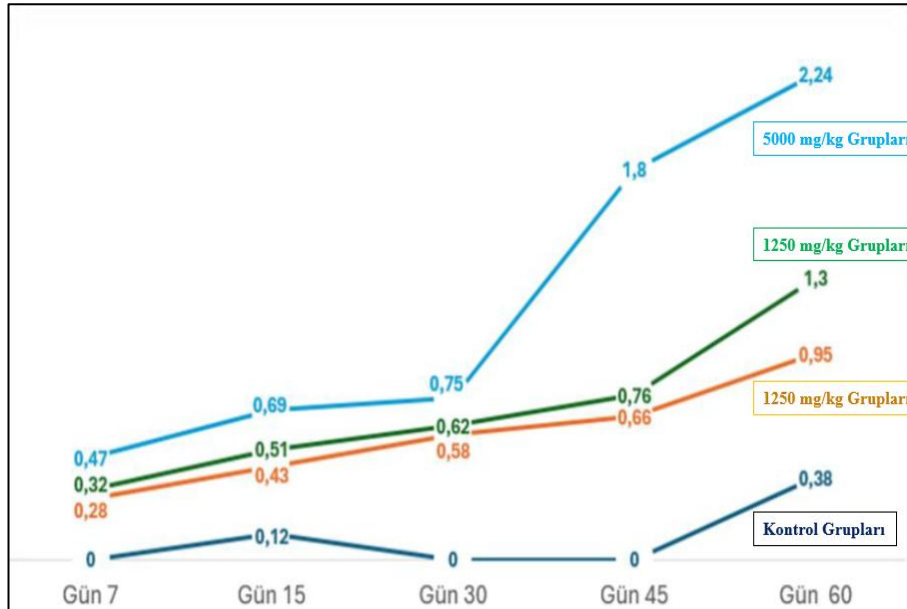
4.2. Serum Bor Konsantrasyonu

Tablo 4.1. Tüm gruptaki serum bor konsantrasyonları

Serum ($\mu\text{g/L}$)	Kontrol Grubu		Grup 1250		Grup 2500		Grup 5000		F/H	p
	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)	Ortalama \pm SS	Medyan (Alt-Üst)		
7 Günlük	.	.	0,28 \pm 0,05	0,27 (0,20-0,35)	0,32 \pm 0,06	0,30 (0,27-0,44)	0,47 \pm 0,08	0,45 (0,41-0,65)	12,903	<0,001
15 Günlük	0,12 \pm 0,02	0,12 (0,09-0,17)	0,43 \pm 0,06	0,43 (0,36-0,49)	0,51 \pm 0,04	0,51 (0,47-0,56)	0,69 \pm 0,19	0,61 (0,50-1,00)	21,241	<0,001
30 Günlük	.	.	0,58 \pm 0,19	0,61 (0,34-0,87)	0,62 \pm 0,12	0,58 (0,49-0,81)	0,75 \pm 0,09	0,77 (0,65-0,89)	25,862	<0,001
45 Günlük	.	.	0,66 \pm 0,20	0,59 (0,50-1,09)	0,76 \pm 0,17	0,71 (0,57-0,97)	1,80 \pm 0,25	1,66 (1,61-2,18)	35,823	<0,001
60 Günlük	0,38 \pm 0,28	0,33 (0,24-0,51)	0,95 \pm 0,26	0,96 (0,53-1,31)	1,30 \pm 0,35	1,23 (1,01-2,06)	2,24 \pm 1,50	1,82 (0,85-4,82)	79,810	<0,001
	W-C=2,366	p= 0,018	F=22,514	p= 0,001	F=22,514	p= 0,001	F=23,886	p= 0,001		

F= ANOVA Testi, H= Kruskal Wallis H Testi, W-C= Wilcoxon Testi, F= Friedman Testi, p<0,05

Tablo 4.1.'de serum bor konsantrasyonu değerlerine ait grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları verilmiştir. 15 günlük kontrol grubunda $0,12 \pm 0,02$ $\mu\text{g/L}$ olan serum bor konsantrasyonu değeri, 60 günlük kontrolde $0,95 \pm 0,26$ $\mu\text{g/L}$ 'ye yükselmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, fakat diğer gruplarla kıyaslandığında daha düşüktür ($p < 0,05$). 1250 mg/kg bor uygulanan gruptaki serum bor konsantrasyonu değerleri 7 günlük grupta $0,28 \pm 0,05$ $\mu\text{g/L}$ iken, 15 günlük grupta $0,43 \pm 0,06$ $\mu\text{g/L}$, 30 günlük grupta $0,58 \pm 0,19$ $\mu\text{g/L}$, 45 günlük grupta $0,66 \pm 0,20$ $\mu\text{g/L}$ ve 60 gün uygulanan grupta $0,95 \pm 0,26$ $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. Uygulama süresindeki artışa bağlı olarak artan serum bor konsantrasyonlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=22,514$, $p < 0,001$). 2500 mg/kg bor uygulanan gruptaki serum bor konsantrasyon değerleri de artan uygulama süresiyle doğrusal olarak artmıştır. Bu artış da istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($F=22,514$, $p < 0,001$). En belirgin değişim 5000 mg/kg bor uygulanan gruplarda gözlemlenmiştir. Serum bor konsantrasyon değerleri 7. günde $0,47 \pm 0,08$ $\mu\text{g/L}$ iken, 45. günde $1,80 \pm 0,25$ $\mu\text{g/L}$ 'ye kadar yükselmiş, 60. günde ise $2,24 \pm 1,50$ $\mu\text{g/L}$ 'ye ulaşmıştır ($F=23,886$, $p < 0,001$). Bu grup, bor konsantrasyonlarının serum düzeylerindeki en yüksek artışı sergilemektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=23,886$ $p < 0,001$).



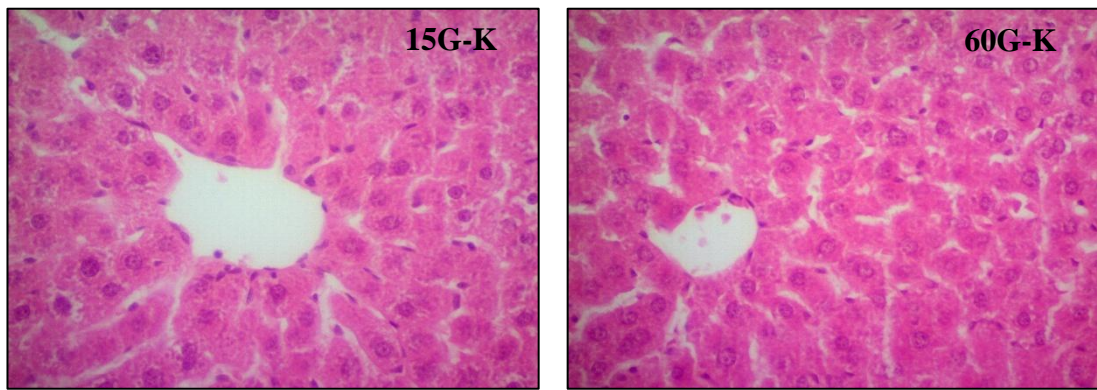
Şekil 4.4. Serum bor konsantrasyonlarının grup ortalamalarının karşılaştırılması (mg/L).

Tüm gruplara ait serum bor konsantrasyonu ortalamaları Şekil 4.4.'de gösterilmiştir. Sonuç olarak, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p<0,001$). Grup 5000, serum değerleri üzerindeki en belirgin etkiyi göstermekte olup, özellikle 45. ve 60. günlerdeki yüksek artışlar dikkat çekmektedir.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçları incelendiğinde, serum bor konsantrasyonları açısından tüm gün gruplarında (7, 15, 30, 45 ve 60 gün) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,001$). Test değerlerine bakıldığında, en yüksek farklılığın 60. günde ($F=79,810$) olduğu dikkat çekmektedir. Gruplar arasındaki bu anlamlı farklılıklar, özellikle yüksek doz gruplarında (5000 mg/kg) serum bor konsantrasyonlarının kontrol grubu ve düşük doz grubuna (1250 mg/kg) kıyasla daha yüksek seyrettiğini göstermektedir.

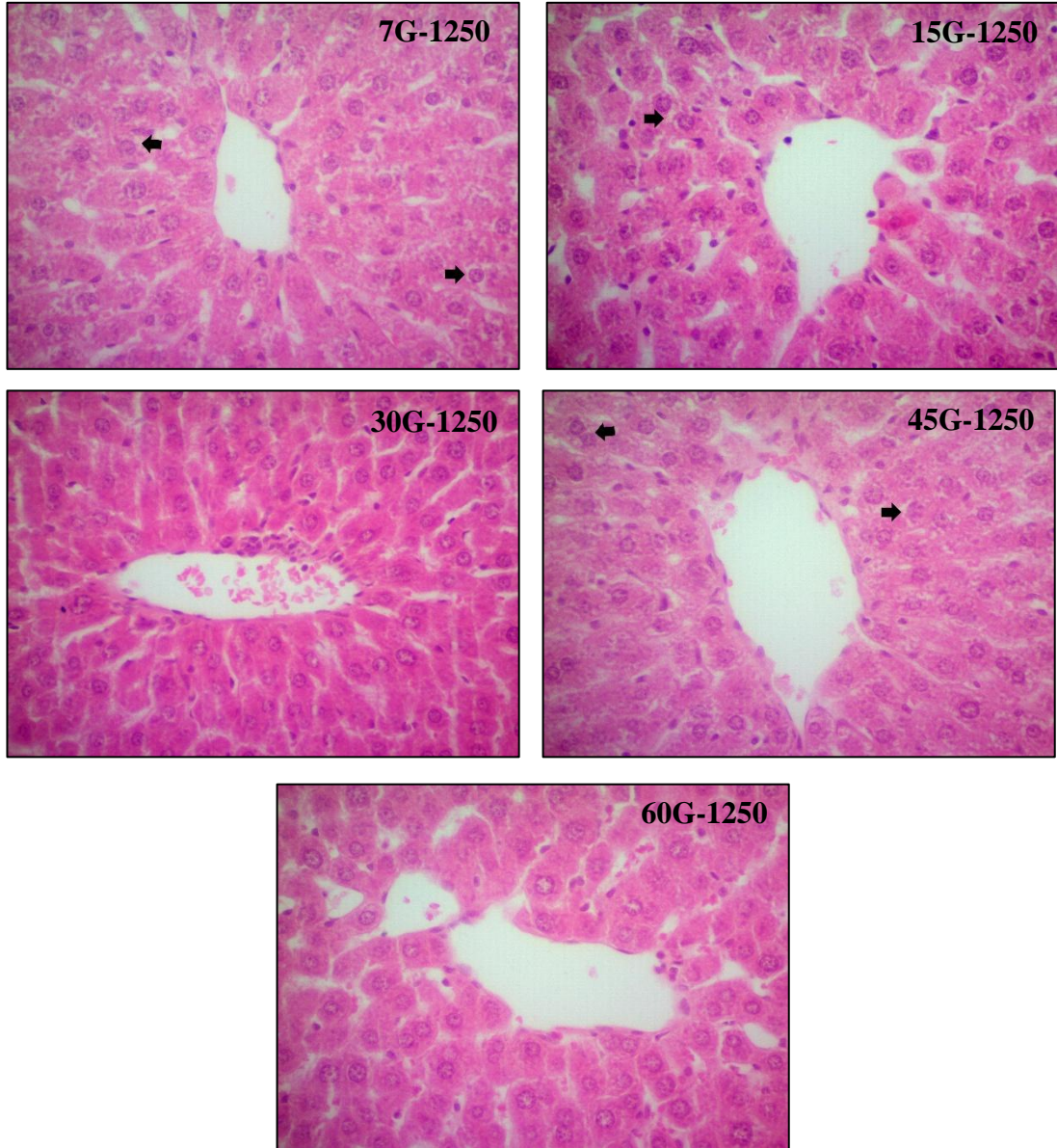
4.3. Karaciğer Histopatoloji Bulguları

Deney sonunda sıçanlardan alınan karaciğer örnekleri incelendi. Kontrol-15 (15G-K) ve Kontrol-60 (60G-K) grubunda bulunan sıçanların karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinde her iki gruba ait dokular normal histolojik görünüm sergilemiştir. 15G-K ve 60G-K gruplarına ait histopatolojik görüntüler Şekil 4.5'te verilmiştir.



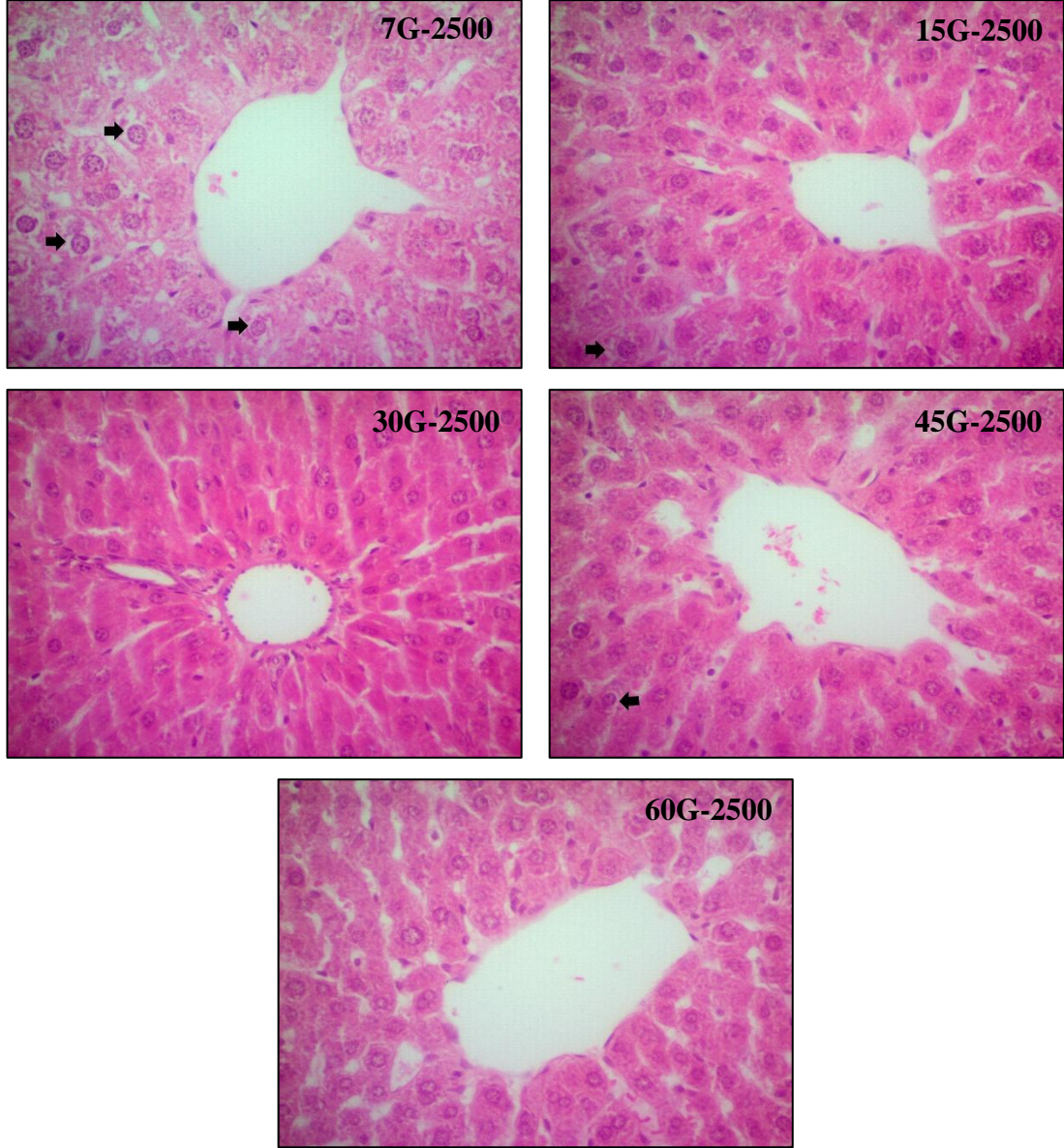
Şekil 4.5. Kontrol grupları sıçanların karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesi - 40x-HE.

7, 15, 30, 45 ve 60 günlük gruplarda uygulanan 1250 mg/kg dozun karaciğer üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bazı gruplarda kontrollere benzer sonuçlar elde edilmişken 15 günlük grupta hepatositlerde hafif; 7 ve 45 günlük gruplarda hepatositlerde orta düzeyde dejenerasyonlar (→) gözlemlenmiştir. 1250 mg/kg dozunun uygulandığı grupların karaciğer histopatoloji görselleri Şekil 4.6'da verilmiştir.



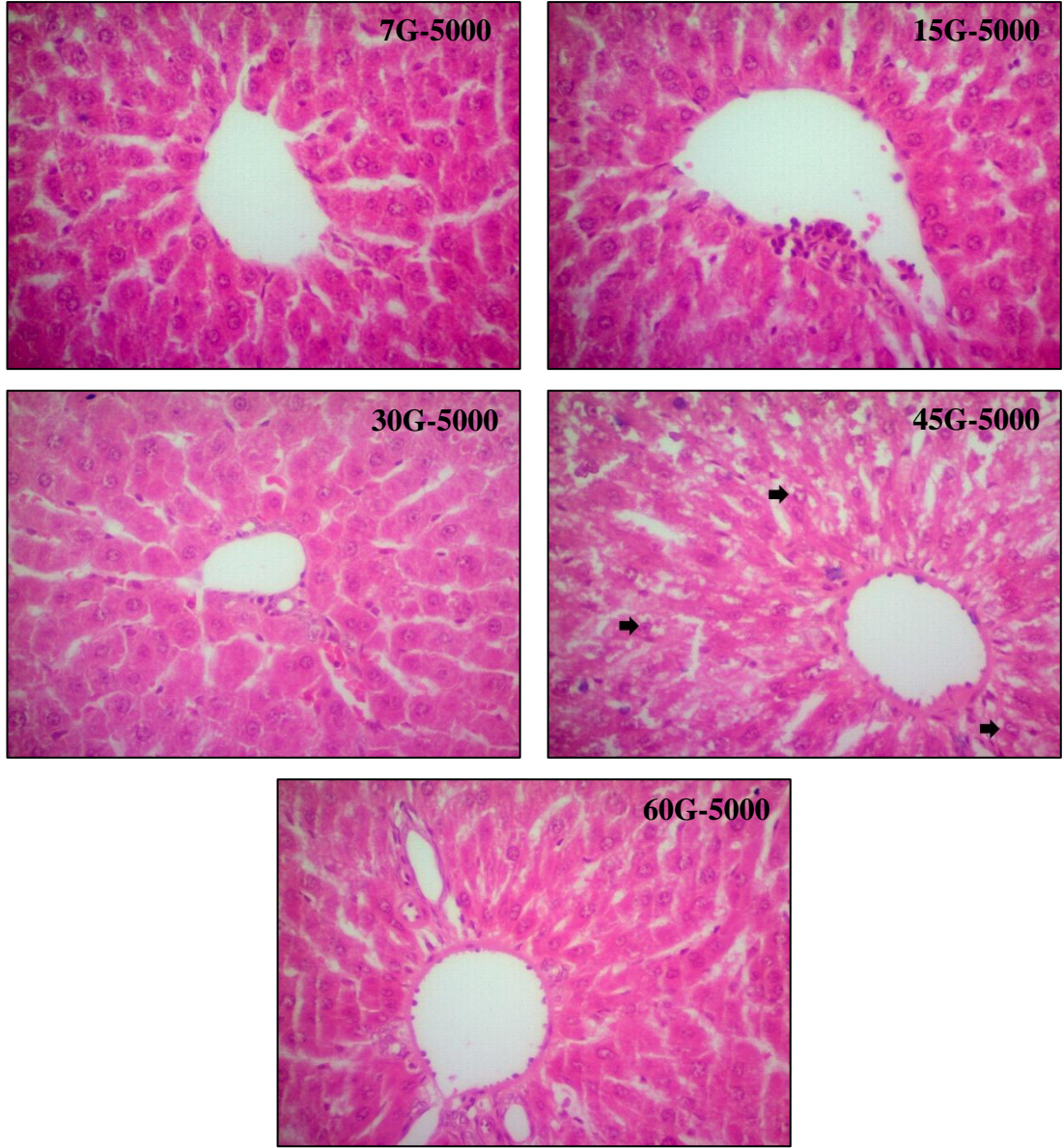
Şekil 4.6. 7, 15, 30, 45 ve 60 günlük 1250 mg/kg doz grupları karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→)) - 40x-HE.

5 farklı uygulama süresinde 2500 mg/kg bor verilen sıçanların karaciğer dokuları incelendiğinde hafif ve şiddetli düzeyde hepatosit dejenerasyonu (→) olduğu belirlenmiştir. Bu gruplara ait görüntüler Şekil 4.7’de verilmiştir.



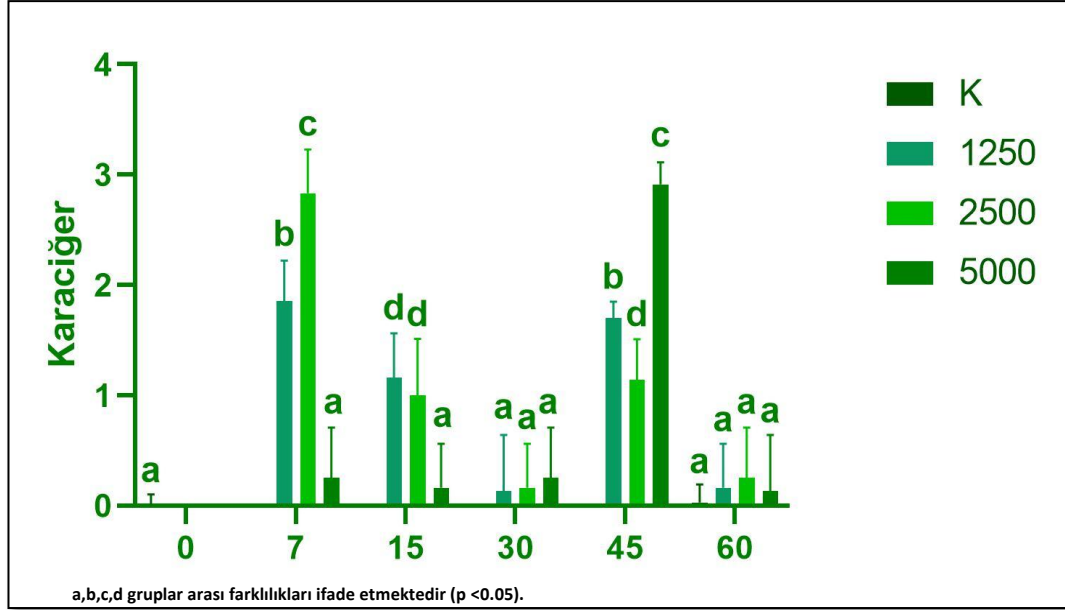
Şekil 4.7. 7, 15, 30, 45 ve 60 gün 2500 mg/kg doz grupları karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→)) - 40x-HE.

5000 mg/kg bor uygulamasının yapıldığı gruplarda ise genellikle normal histolojik görünüm tespit edilmiştir. Ancak 45 günlük uygulama grubunda şiddetli düzeyde hepatosit dejenerasyonu olduğu belirlenmiştir. Gruplara ait görüntüler Şekil 4.8’de bulunmaktadır.



Şekil 4.8. 7, 15, 30, 45 ve 60 günlük 5000 mg/kg doz grupları karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→)) - 40x-HE.

Karaciğer dokularına ait histopatolojik verilerin istatistiksel grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.9.).

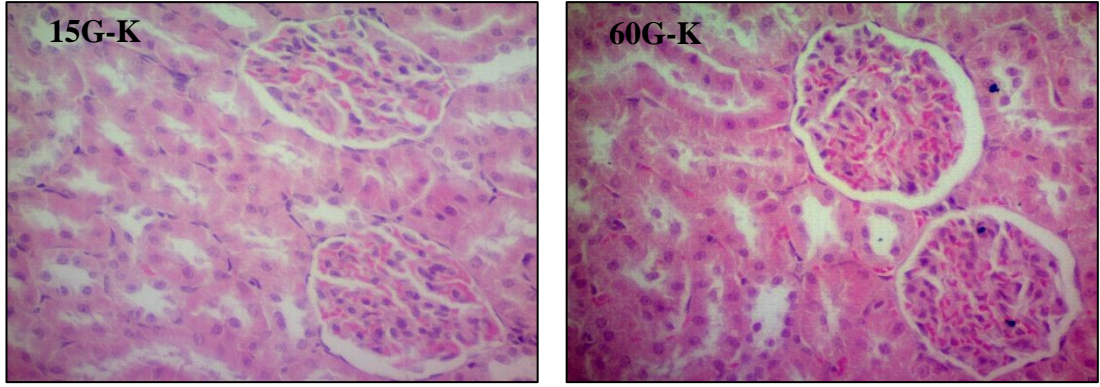


Şekil 4.9. Gruplara ait karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirme istatistikleri.

Bu grafikte 30 ve 60 günlük gruplarda kendi arasında veya kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. 7 günlük grupta 1250 ile 2500 mg/kg grupları arasında, 15 günlük grupta 5000 mg/kg grubunda, 45 günlük grupta ise tüm dozlarda anlamlı farklılıklar mevcuttur. Ancak bu farklılıklar artan doz veya süreyle doğru veya ters ilişkili değildir.

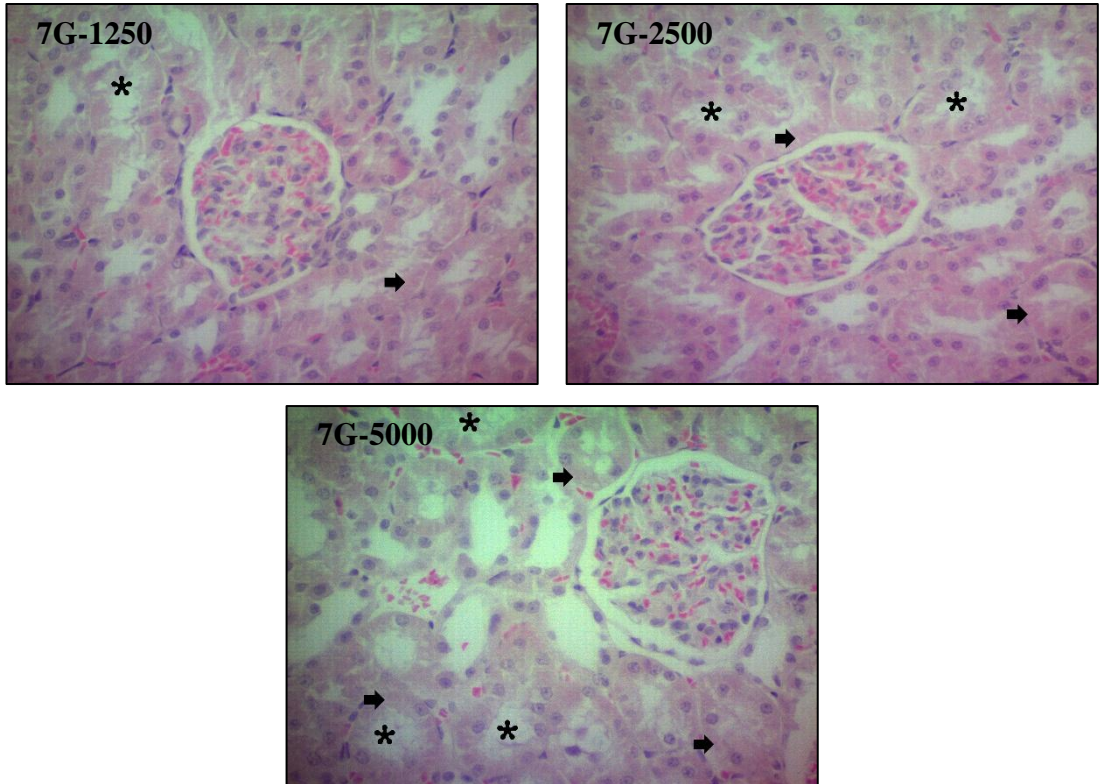
4.4. Böbrek Histopatoloji Bulguları

Deney sonunda sıçanlardan alınan böbrek örnekleri incelendi. Kontrol-15 (15G-K) ve Kontrol-60 (60G-K) grubunda bulunan sıçanların böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde her iki grup normal histolojik görünüm sergilemiştir. 15G-K ve 60G-K gruplarına ait histopatolojik görüntüler Şekil 4.10'da verilmiştir.

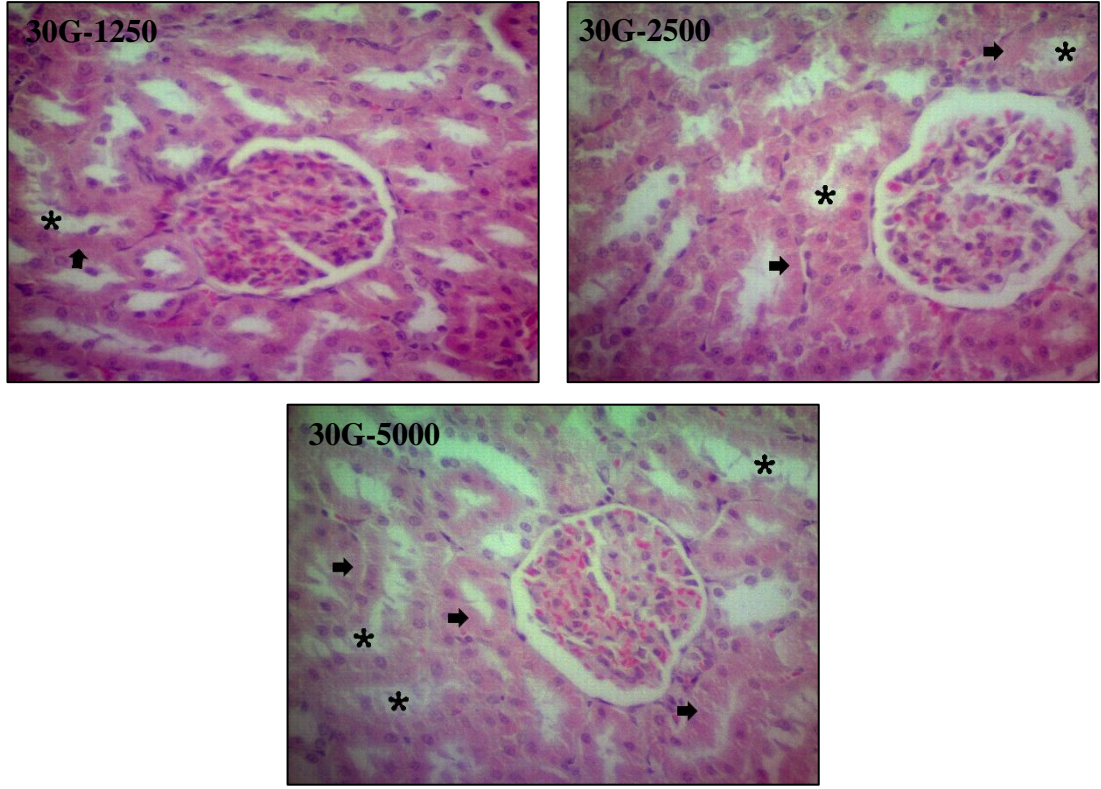


Şekil 4.10. Kontrol grupları sıçanların böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi -40x-HE.

7 ve 30 gün uygulama yapılan gruplarda 1250 mg/kg doz grubuna ait böbrek dokularında kontrole benzer ve hafif düzeyde dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*) olduğu gözlemlenmiştir. 2500 mg/kg doz gruplarında bu bulguların arttığı; 5000 mg/kg grubunda ise dejenerasyon ve deskuamasyonların şiddetinin arttığı belirlenmiştir. 7 günlük uygulama gruplarına ait histopatoloji görüntüleri Şekil 4.11’de, 30 günlük gruplara ait görseller ise 4.12’de verilmiştir.

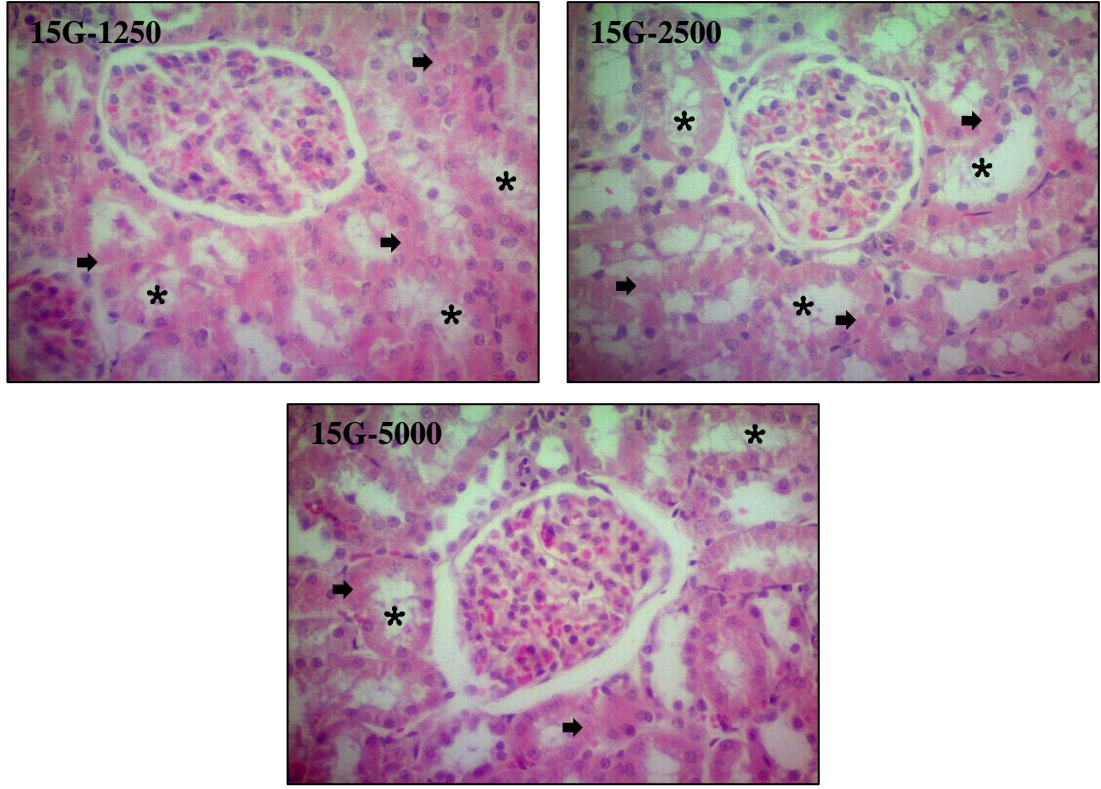


Şekil 4.11. 7 günlük uygulama grupları böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*)) - 40x-HE.

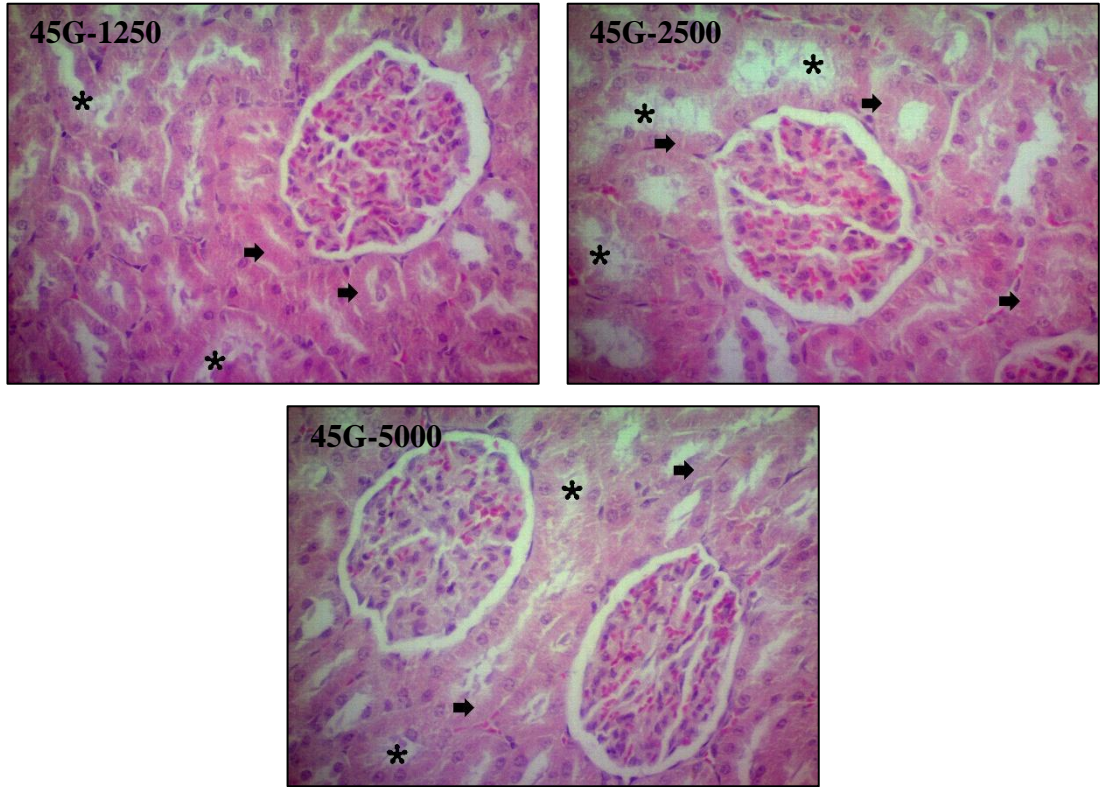


Şekil 4.12. 30 günlük uygulama grupları böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*)) - 40x-HE.

15 ve 45 günlük uygulama gruplarında 1250, 2500 ve 5000 mg/kg dozlarda kullanılan boraks orta ve şiddetli düzeyde dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*) oluşturmuştur. 15 günlük gruplara ait görseller Şekil 4.13'te, 45 günlük gruplara ait görseller ise 4.14'te verilmiştir.

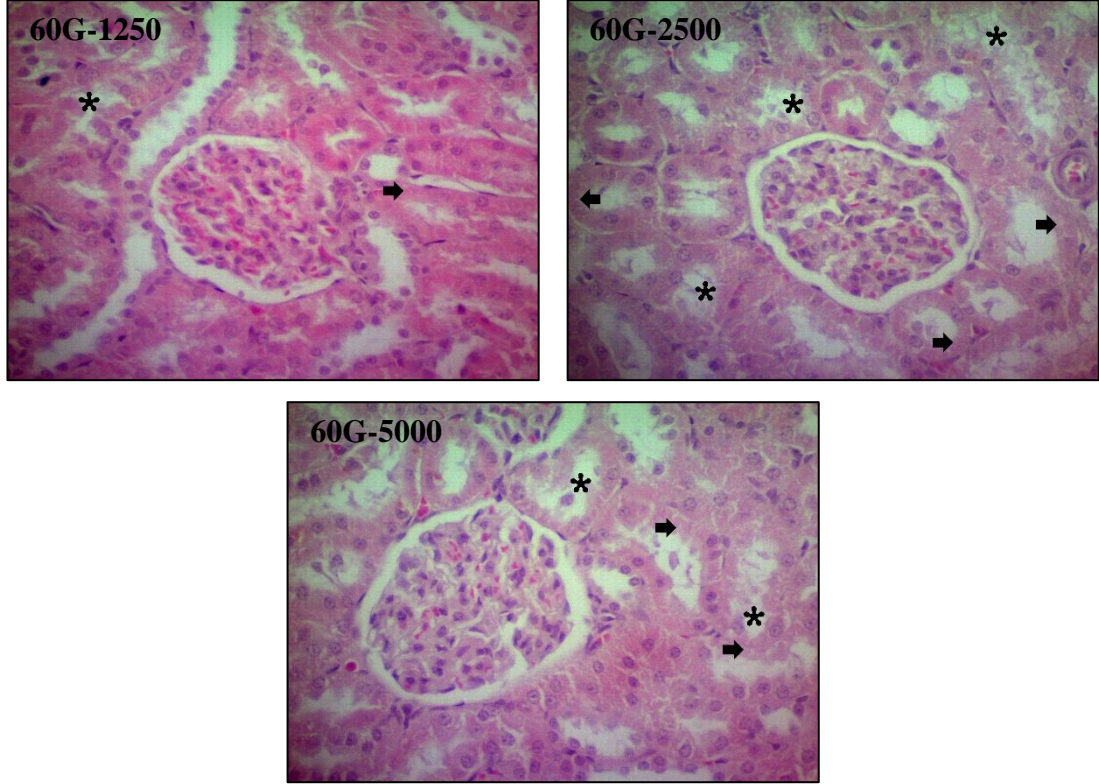


Şekil 4.13. 15 günlük uygulama grupları böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*)) - 40x-HE.



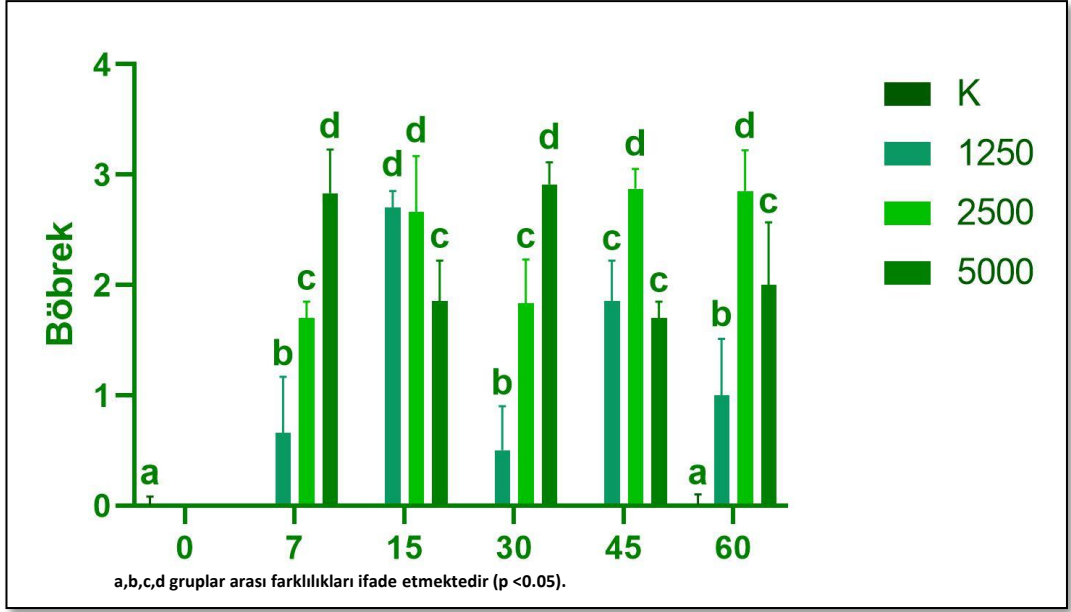
Şekil 4.14. 45 günlük uygulama grupları böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*)) - 40x-HE.

60 günlük uygulama gruplarında ise dozla ilişkili olmaksızın hafif, şiddetli ve orta düzeyde dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*) oluşmuştur. 60 günlük gruplara ait görseller Şekil 4.15'te verilmiştir.



Şekil 4.15. 60 günlük uygulama grupları böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi (Dejenerasyonlar (→) ve deskuamasyonlar (*)) - 40x-HE.

Böbrek dokularına ait histopatolojik verilerin istatistiksel grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.16.).



Şekil 4.16. Gruplara ait böbrek dokularının histopatolojik değerlendirme istatistikleri.

Bu grafikte 7 ve 30 günlük gruplarda artan dozlarla doğru orantılı bir dejenerasyon ve deskuamasyon artışı görülmüştür ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlı olarak belirlenmiştir. 15 ve 45 günlük gruplardaki artışın ise dozla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Ancak bu 2 grup için orta ve şiddetli düzeyde anlamlı histopatolojik değişiklikler mevcuttur. 60 günlük gruptaki bulguların da dozun artmasıyla alakası yoktur.

5. TARTIŞMA

Bor periyodik cetvelin 3A grubunda bulunan metal ve ametal özellikleri bir arada bulunduran bir mineraldir. Sıklıkla oksijenle olmak üzere farklı minerallerle birleşikler oluşturarak 250'ye yakın çeşidi şekillenmiştir. Dünya bor rezervinin en büyük payı %73,5'lik oran ile Türkiye'ye aittir. Rezerv fazlalığının yanısıra günden güne artan kullanım alanları bor ile canlıların temasını artırmaktadır. Maruziyetin artan sebepleri arasında bordan zengin topraklarda yetişen besin maddeleri, bor maden bölgesinin havası, mesleki şartlar da oldukça önemlidir. Borun önerilen kullanımda birçok fizyolojik olaya katılmasına rağmen fazlalığının oluşturabileceği riskler, maruziyet fazlalığından kaynaklanabilecek durumlar hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır (Demirtaş, 2010; Kuru ve Yarat, 2017).

Bor ile yapılan çalışmalarda farklı bor bileşikleri kullanılabilir. Çünkü fizyolojik pH'da bor bileşiklerinin çoğunluğu tamamen borik aside dönüşür ve toksikolojik özellikler gösterir. Bu nedenle bor maruziyet çalışmalarında veri karşılaştırmalarını sağlamak amacıyla veriler bor eşdeğeri olarak ifade edilir. Boraks da çalışmalarda kullanılan bor türlerinden birisidir (Appel ve Na-Oy, 2012; WHO, 1998). Yapılan bir çalışmada hava, yiyecek ve sudan kaynaklanan bor maruziyetinin farklı vücut sıvılarındaki düzeyi hesaplanmak istenmiştir. Toplam 204 işçinin katıldığı çalışmada kan, semen ve idrar örnekleri toplanmıştır. Tesis işçilerinden elde edilen serum örneklerinde ICP-MS ile belirlenen bor konsantrasyonları düşük $72,94 \pm 15,43$ (48,46–99,91) ng/g ve yüksek $223,89 \pm 60,49$ (152,82–454,02) ng/g olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki önemli farklılıkların en net serum bor konsantrasyonuyla belirlendiği ve kanın bu konuda iyi bir biyobelirteç olabileceğini düşünülmüştür (Duydu ve ark., 2012).

Watson ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada bor maruziyetinden kaynaklı gelişimsel toksisitenin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda hem gebe annelere hem de doğum sonrası yavrulara farklı dozlarda (5,10 ve 20 mg B/kg/gün) bor gavaj yolu ile uygulanmıştır. Sonuçta plazma bor konsantrasyonunun dozla doğru

orantılı olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca gebelikteki uygulamalar içerisinde 20 mg B/kg/gün dozunda kullanılan borun doğum sonrası kilo alımını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Çalışmada özellikle erken yaşam evrelerinde bor gibi ajanların potansiyel toksisitesinin değerlendirilmesinin önemi belirtilmiştir. Lopez-Garcia ve ark. (2009)'na göre bazı hayvan çalışmaları bora gebelikte maruz kalma sonucunda fetal ağırlıktaki azalışın en hassas toksikolojik etkidir. Özellikle içme suyunda yüksek bor bulunan bölgelerdeki gebe ve yenidoğanların bora, oral referans dozunu aşan seviyelerde maruz kalma riski vardır. Bu gelişimsel pencere düşünüldüğünde bor risk değerlendirmesi hakkında bilgi sağlayacak verilerin oluşturulması amacıyla gelişimsel toksisite çalışmaları yapılması oldukça önemlidir.

Etlik piliç diyetlerinde kalsiyum ve fosforun yeterli veya yetersiz varlığının, çeşitli takviyelerin büyüme performansı ve mineral profilinin incelendiği araştırmada bor bir takviye olarak denenmiştir. Araştırmada 42 gün boyunca 0, 20, 40 ve 60 mg/kg bor diyete eklenmiştir. Hayvanların tükettiği diyetteki bor miktarındaki artış ile doğru orantılı olarak serum bor konsantrasyonlarının da arttığı belirlenmiştir (Çınar ve ark., 2015). Yumurtacı tavuklarda yapılan bir çalışmada ise rasyonlarına yumurtlamamanın son döneminde 0, 50, 75 ve 150 mg/kg B seviyelerinde bor ilave edilmiştir. Çalışma sonunda en düşük serum B düzeyi 3,88 mg/kg ile yalnızca bazal yem ile beslenen grupta, en yüksek serum B düzeyi ise 6,02 mg/kg ile 150 mg/kg B ilave edilmiş rasyonla beslenen grupta olmuştur. Bazal rasyona B ilavesiyle serum B düzeyi doğrusal olarak yükselerek önemli derecede arttırdığı bildirilmiştir ($P<0.01$) (Arslan-Kaya ve Macit, 2018). Çakır ve ark. (2018)'nin yaptıkları araştırmada ise borun glikozun yapısındaki hidroksil grup ile oluşturabileceği kompleksin kan glikoz seviyelerini baskılayacağı düşünülmüştür. Streptozotosin ile oluşturulan diyabet hastası sığırlara 5 ve 10 mg/kg B dozlarında bor verilmiştir. Sığırların serum bor konsantrasyonları ICP-MS ile ölçüldüğünde, verilen doz miktarının artışına bağlı olarak serum bor konsantrasyonlarında artış gözlemlenmiştir. Bu araştırmada bor elementinin metabolizma üzerindeki etkilerinin borun çeşitli doz ve bileşiklerinde yapılması önerilmiştir. Bor maruziyetinin mesleki ve çevresel olarak yüksek olduğu düşünülen Balıkesir'in Bandırma ve Bigadiç ilçelerinde tasarlanan bir araştırmada oksidatif stres ve bazı bağışıklık biyobelirteçlerinin bor maruziyetiyle ilgisi araştırılmak istenmiştir. Çalışma gruplarının bor konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla erkek ve kadınlardan kan alınmıştır. Analizlerde bor konsantrasyonunun

kadınlarda yaklaşık 100 ile 200 ng B/g serum seviyelerinde olduğu belirlenmiştir. Ancak erkeklerde en yüksek bor konsantrasyon grubu >450 ng B/g serum olarak oluşturulmuştur. Çalışmadaki kadınlar için yalnızca çevresel maruziyet söz konusu iken, erkekler için hem çevre hem meslek bor maruziyetinin ana yoludur. Bu durum maruziyetin artması durumunda kan bor düzeyinin bu artış gösterebilecek bir parametre olduğunu düşündürmüştür (Başaran ve ark., 2020).

Çelebi ve ark. (2024)'nin yaptıkları çalışmada bor maden sahasına olan mesafenin çeşitli materyallerdeki bor konsantrasyonuna etkileri araştırılmıştır. Bigadiç'te bulunan maden sahası odak kabul edilerek 3 farklı çalışma alanı (0-5, 5-15 ve 15-30 km) işaretlenerek bu alanlardaki ineklerden kan ile idrar örnekleri toplanmıştır. Ayrıca bu hayvanların tüketimine sunulan su (genellikle kuyu suyu) ve yem (silaj) örnekleri de alınarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda bor maden sahasına 0-5 km uzaklıktaki çalışma alanından toplanan tüm örneklerin bor konsantrasyonları diğer alanlara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum bora olan maruziyetin kan, idrar veya su, yem gibi birçok faktöre etki ettiğini göstermektedir. İncelenen bu çalışmalarda dozun artmasına bağlı olarak görülen doğrusal serum bor konsantrasyonu artışı, araştırmamızdaki sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda 1250, 2500 ve 5000 mg/kg/gün dozlarında bor uygulandığında verilen bor miktarının artmasına bağlı olarak serum bor konsantrasyonunda doğrusal bir artış gözlemlenmiştir. Çalışmamızda 7, 15, 30, 45 ve 60 gün olmak üzere artan sürelerde bor uygulanmıştır. Maruz kalınan sürenin artması da serum bor konsantrasyonu üzerinde doğrusal bir artış göstermiştir. Çalışmanın bu aşaması da diğer araştırmalarla aynı doğrultuda sonuçlanmıştır. Bu durum borun süre ve doza bağlı olarak serumda daha fazla miktarda bulunabileceğini göstermekte ve serumun bor konsantrasyonunun belirlenmesinde iyi bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

Bor maruziyeti sonucu oluşabilen histopatolojik değişikliklerin araştırıldığı farklı çalışmalar mevcuttur. Kabu ve ark. (2015) farklı kaynaklardan elde edilen boraksın sıçanların çeşitli organlarındaki etkilerini histopatolojik olarak incelemişlerdir. Sıçanlara 3 farklı dozda (1000, 5000 mg/kg/gün ve 10.000 mg/kg) gavaj yoluyla 21 gün süreyle 2 farklı boraks türü uygulanmıştır. 1000 mg/kg uygulama yapılan sıçanların karaciğer ve böbreklerinde herhangi bir patolojik bulguya

rastlanmamıştır. 5000 mg/kg/gün boraks verildiğinde böbreklerde bir bulguya rastlanmamışken karaciğerde inflamatuvar hücre göçü oluşmuştur. 10.000 mg/kg boraksın karaciğer histopatolojisinde ise şiddetli bulgular varken, böbreklerde bir bulguya rastlanmadığı görülmüştür. Emeksiz-Ayrancı ve ark. (2021)'nin yaptıkları çalışmada sıçanların içme suyuna 7 gün boyunca 1000 mg/kg/gün bor katılmıştır. Çalışma sonunda sıçanlardan karaciğer ve böbrek dokuları alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Böbrek dokusunda kısmen saptanan akut tübüler nekroz haricinde tübüler atrofi veya glomerüler patolojik bir bulgu saptanmamıştır. Karaciğer dokularındaki incelemede de tıkanıklık, hepatositlerde dejenerasyon, sinüzoidal dilatasyon, fokal veya difüz nekroz gibi patolojik herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Hafif düzeydeki portal alan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu araştırma sonuçları çalışmamızdaki veriler ile kısmen uyumludur. Kaynak araştırması sonucu elde edilen veriler ile çalışmamızdaki 7 gün 1250 mg/kg doz grubuna ait böbrek ve karaciğer histopatoloji analizinde çoğunlukla gözlemlenen normal histolojik görünüm bulguları paraleldir. Ayrıca Emeksiz-Ayrancı ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada bor uygulanan deney grubunun kontrol grubuna göre önemli ölçüde vücut ağırlığı kaybettiği ifade etmiştir. Elde edilen bu bulgu da bizim çalışmamızdaki doza bağlı ağırlık kayıplarıyla örtüşmektedir. Araştırmamızda 15 ve 30 gün 5000 mg/kg/gün gruplarında görülen farklılıklar, farklı boraks türü kullanımı ile ilişkilendirildi.

Karatekeli ve ark. (2023) Aflatoksin B1 (AFB1)'e maruz bırakılan sıçanlarda 21 gün süre ile 5, 10 ve 20 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında gavaj ile uygulanan borun etkinliğini araştırmışlardır. Çeşitli parametrelere ek olarak yapılan karaciğer histopatolojik analizinde AFB1 toksisitesine bağlı oluşan histopatolojik bulguların (hepatositlerde dejeneratif, mononükleer hücre infiltrasyon alanları, binükleer hepatosit oluşumları ve reseptör kordon yapısındaki bozulmalar vb.) bor uygulamasına bağlı olarak iyileştiği bildirilmiştir. Bu iyileşme borun artan dozlarıyla doğru orantılı olarak ifade edilmiştir. Benzer şekilde gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı borun koruyucu etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada sıçanlara 14 gün boyunca farklı dozlarda (5, 10 ve 20 mg/kg B) bor intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Gentamisin böbreklerde interstisyel alanlarda hemoraji, tübülüs lümeninde hiyalin silindirleri, tübüler epitel hücrelerinde nekroz, epitel hücrelerinin patlaması ve böbreklerin tübül lümeninde hiyalin silindirleri gibi histopatolojik değişikliklere neden olurken

uygulanan bor böbreklerde kısmen iyileşme sağladığı bildirilmiştir (İnce ve ark., 2020). Bu çalışmalardaki uygulama süresi ile araştırmamızdaki 15 gün uygulama grupları arasında kısmen uyumluluk mevcuttur. Çalışmamızda 15 ve 30 günlük uygulama gruplarında çoğunlukla hasar gözlemlenmemiştir. Olası farklılıklar ise mevcut çalışmalarla olan doz farklılığından kaynaklanabilir.

Faza ve ark. (2020) sıçanlara 50, 150 ve 300 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında boraksı gavaj olarak 60 gün uygulamıştır. Bu araştırmada emilmeden önce bora ilk maruz kalan organ mide histopatolojik olarak incelenmiştir. En çok hücre deskuamasyonu ve epitel erozyon bulunan histopatolojik bulgularda; 50 ve 150 mg/kg vücut ağırlığı boraks gruplarında gastrik mukozanın dökülmüş olduğu, 300 mg/kg vücut ağırlığı grubunda ise oldukça derin ve iltihaplı aşınmış bir gastrik mukoza olduğu bildirilmiştir. Tosun ve ark., (2018) ise boraksın 3 farklı dozunu (1000, 5000 ve 10.000 mg/kg) oral yoldan uygulayarak kan-testis bariyerindeki değişiklikleri analiz etmiştir. Bu çalışmada da bulguların çoğunda artan doza bağlı olarak değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir. Bahsi geçen çalışmalardaki şiddetli bulguların araştırmamız ile paralellik göstermediği tespit edildi. Aradaki farklılığın çalışma için tercih edilen organ/dokulardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Acaröz ve ark. (2019)'nın yaptığı araştırmada Bisfenol-A'nın neden olduğu histopatolojik hasara karşı borun 5, 10 ve 20 mg/kg/gün dozlarının koruyucu etkinliği araştırılmıştır. 30 gün boyunca gavaj ile uygulama yapıldığında Bisfenol-A'dan kaynaklanan böbrek glomeruluslarındaki fokal mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler epitel hücrelerindeki dejeneratif değişikliklerin artan bor dozlarıyla doğru orantılı olarak kontrole yakınlığı bildirildi. Ayrıca farklı bir araştırmalarında da borun akrilamid kaynaklı değişikliklere karşı iyileştirici etkinliği için 60 gün boyunca 5, 10 ve 20 mg/kg/gün dozunda bor gavaj yoluyla sıçanlara verilmiştir. Çalışma böbrek dokularındaki akrilamid kaynaklı Bowman boşluğu genişlemesi, tübüler epitel hücre dejenerasyonları, glomerulusta hiperemi ile karaciğerdeki sinüzoidal dilatasyon, hiperemi, Kupffer hücre aktivasyonu ve Kupffer hücrelerinde azalmanın bor uygulaması ile azaldığı ifade edilmiştir (Acaröz ve ark., 2018). Bu çalışmalarda görülen etkilerde çalışma kapsamında kullanılan hasar verici maddelerin önemi oldukça fazladır. Ayrıca çalışmamız ile aradaki farklılıklar kullanılan dozların düşüklüğünden kaynaklanabilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada farklı doz ve sürelerde uygulanan borun vücut ağırlık değişim yüzdeleri, serum bor konsantrasyonu ile böbrek ve karaciğer dokularındaki histopatolojik yönden etkileri araştırılmıştır.

Bor önerilen miktarda alındığında olumlu etkileri olduğu bildirilen ancak artan maruziyet durumlarında bilinmezlik taşıyan değerli bir mineraldir. Bu araştırmanın bulgularından yola çıkıldığında bor; vücut ağırlık değişim yüzdeleri üzerine etkilidir. Bu etki doza ve süreye bağlı olarak ters ilişkilidir. Serum bor konsantrasyonlardaki değişim de buna benzer niteliktedir. Artan doz ve uygulama süresi boyunca serum bor konsantrasyonlarının anlamlı ölçüde arttığı belirlenmiştir. Ancak histopatolojik inceleme için tercih edilen böbrek ve karaciğer dokularında görülen dejenerasyon veya deskuamasyonların kısmen süre veya dozla ilişkisi net olarak belirlenmemiştir. Görülen değişiklikler artan süre veya dozla doğru veya ters orantılı değildir. Bu nedenle daha ayrıntılı çalışmalar yapılması ve değişikliklerin özellikle gen düzeyinde tespit edilmesi gerekmektedir.

Borun canlılarda birçok fizyolojik sürece katılan önemli bir elementtir. Ancak bor maruziyeti yalnızca canlının bilinçli tüketimiyle şekillenmemektedir. Özellikle yaşanılan çevrede veya tüketilen gıdalarda değişen oranlarda bulunması canlılar için farklı etkiler oluşturabilir. Alınan miktarla doğru orantılı olarak artan serum bor konsantrasyonunun canlı vücudunda dolaştığı tüm noktalar önemlidir. Bu riskin belirlenebilmesi için çeşitli canlı türlerinde maruziyetin değerlendirilmesi, daha farklı dozlarda ve daha uzun sürelerdeki etkilerini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır. Bora sık olarak oral yol ile maruz kalırsa da dermal veya inhalasyon yol ile maruziyet hakkında oldukça az veri vardır. Bu sebeple dünyada söz sahibi olduğumuz bor minerali ve canlılar üzerindeki etkileri hakkında daha kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Acaröz, U., İnce, S., Arslan-Acaroz, D., Gürler, Z., Demirel, H. H., Küçükkurt, İ., Eryavuz, A., Kara, R., Varol, N. and Zhu, K. (2019). Bisphenol-A induced oxidative stress, inflammatory gene expression, and metabolic and histopathological changes in male Wistar albino rats: protective role of boron. *Toxicology Research*, 8(2), 262-269.
- Acaröz, U., İnce, S., Arslan-Acaroz, D., Gürler, Z., Küçükkurt, İ., Demirel, H. H., Arslan, H. O., Varol, N. and Zhu, K. (2018). The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 745-752.
- Ali, F., S Hosmane, N. and Zhu, Y. (2020). Boron chemistry for medical applications. *Molecules*, 25(4), 828.
- Alma, H. M. ve Acemioğlu, B. (2001). Türkiye'nin Bor Kaynakları, Kullanım Yerleri ve Orman Ürünleri Endüstrisi. *Fen ve Mühendislik Dergisi*, 4(2), 62-72.
- Appel, P. W. and Na-Oy, L. (2012). The borax method of gold extraction for small-scale miners. *Journal of Health and Pollution*, 2(3), 5-10.
- Arslan-Kaya, H. ve Macit, M. (2018). Yumurtlamanın Son Dönemindeki Yumurtacı Tavukların Rasyonlarına Bor (Orthoborik Asit) İlavesinin Serum Lipid ve Protein Profili Üzerine Etkisi. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 17(1), 66-76.
- Aydın, N., Türkez, H., Tozlu-Özdemir, Ö., Arslan, M. E., Yavuz, M., Sönmez, E., Özpolat, Ö. F., Cacciatore, I., Di Stefano, A. and Mardinoglu, A. (2022). Ameliorative Effects by Hexagonal Boron Nitride Nanoparticles against Beta Amyloid Induced Neurotoxicity. *Nanomaterials*, 12(15), 2690.
- Aydın, T., Gönen, B. ve Eseceli, H. (2018). Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi. *SdÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 119-122
- Bakkalcı, A. ve Öz, E. (2007). Borun Önemi ve Türkiye'de Bor. *TİSK Akademi*.
- Banuelos, G. S., Mackey, B., Cook, C., Akohoue, S., Zambruski, S. and Samra, P. (1996). Response of Cotton and Kenaf to Boron-Amended Water and Soil. *Crop Science*, 36(1), 158-164.
- Barranco, W. T. and Eckert, C. D. (2004). Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Letters*, 216, 21-29.
- Başaran, N., Duydu, Y., Bacanlı, M., Anlar, H. G., Aydın-Dilsiz, S., Üstündağ, A., Yalçın, C. Ö., Schwerdtle, T. and Bolt, H. M. (2020). Evaluation of oxidative stress and immune parameters of boron exposed males and females. *Food and Chemical Toxicology*, 142, 111488.
- Başkan, S., Kanak, E. K. ve Yılmaz, S. Ö. (2022). Borun Antimikrobiyel Etkileri Ve Gıdalarda Koruyucu Olarak Kullanım Olanaklarının Değerlendirilmesi. *Gıda*, 47(3), 399-407.
- Bayça, S. U., Köseoğlu, K. ve Batar, T. (2004). Bor Mineral ve Bileşiklerinin Endüstride Başlıca Kullanım Alanları. *Soma Meslek Yüksekokulu Teknik Bilimler Dergisi*, 2(2).
- Bilgiç, M. ve Dayık, M. (2013). Borun Özellikleri ve Tekstil Endüstrisinde Kullanımıyla Sağladığı Avantajlar. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 7(2), 27-37.
- Bolt, H. M., Başaran, N. and Duydu, Y. (2020). Effects of boron compounds on human reproduction. *Archives of Toxicology*, 94, 717-724.
- Brown, T. F., McCormick, M. E., Morris, D. R. and Zeringue, K. L. (1989). Effects of Dietary Boron on Mineral Balance in Sheep. *Nutrition Research*, 9, 503-512.
- Buluttekin, B. M. (2008, Şubat, 20-22). *Bor Madeni Ekonomisi: Türkiye'nin Dünya Bor Piyasasındaki Yeri* [Sözlü Sunum]. 2.Ulusal İktisat Kongresi, İzmir, Türkiye.
- Çakır, S., Eren, M., Şentürk, M. and Sarica, Z. S. (2018). The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 184, 165-172.

- Çınar, M., Küçükylmaz, K., Bozkurt, M., Çatlı, A. U., Bintaş, E., Akşit, H., Konak, R., Yamaner, Ç. and Seyrek, K. (2015). Effects of dietary boron and phytase supplementation on growth performance and mineral profile of broiler chickens fed on diets adequate or deficient in calcium and phosphorus. *British Poultry Science*, 56(5), 576-589.
- Çimrin, T. ve Demirel, M. (2012). Kanatlı Karma Yemlerinde Bor Elementinin Kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 17(1), 46-56.
- Damkier, H. H., Nielsen, S. and Praetorius, J. (2007). Molecular expression of SLC4-derived Na-dependent anion transporters in selected human tissues. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(5), 2136-2146.
- Deliboran, A. (2020). Neden Bor? Borun Çevre İle İnsan, Hayvan Ve Bitki Sağlığı Açısından Önemi. *Bahçe*, 49(2), 127-141.
- Demircan, B. ve Velioglu, Y. S. (2020). Gıda ve çevreden alınan bor bileşiklerinin toksikolojik değerlendirmesi. *Akademik Gıda*, 18(3), 312-322.
- Demirci, S., Doğan, A., Karakuş, E., Halıcı, Z., Topçu, A., Demirci, E. and Sahin, F. (2015). Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *Biological Trace Element Research*, 168, 169-180.
- Demirel, B. ve Nasıroğlu, S. (2017). Bor Mineralleri ve Atıklarının Çimentoda Kullanılma Stratejileri. *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 29(1), 95-100.
- Demirtaş, L., Gürbüz, M., Akbas, E. M., Tahirlir, H., Karatas, O. and Kemal Arslan, Y. (2023). The Effects of Sunitinib in Healthy and Cisplatin-Induced Rats. *Chemistry & Biodiversity*, 20(2).
- Demirtaş, A. (2006). Bor Bileşikleri ve Tarımda Kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 37(1), 111-115.
- Demirtaş, A. (2010). Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 41(1), 75-80.
- Devirian, T. A. and Volpe, S. L. (2003). The Physiological Effects of Dietary Boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(2), 219-231.
- Dibek, E., Babayeva, A., Kürkcü, M. S., Çöl, N. A. ve Çöl, B. (2020). Bor içeren bazı biyoaktif bileşikler. *Journal of Boron*, 5(1), 29-39.
- Doğan, G., Sabah, E. ve Erkal, T. (2005). Borun çevresel etkileri üzerine Türkiye'de yapılan bilimsel araştırmalar. *Türkiye*, 19, 9-12.
- Draize, H. J. and Kelley, E. A. (1959). The Urinary Excretion of Boric Acid Preparations Following Oral Administration and Topical Applications to Intact and Damaged Skin of Rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1, 267-276.
- Durmuş, İ., İnce, S., Salim, M. N., Eryavuz, A. and Küçükkurt, İ. (2018). Gentamisin verilen sıçanlara bor uygulamasının hematolojik parametre düzeylerine etkileri. *Kocatepe Veterinary Journal*, 11(2), 140-147.
- Duydu, Y., Başaran, N. and Bolt, H. M. (2012). Exposure assessment of boron in Bandırma boric acid production plant. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2-3), 161-164.
- Düzgün-Ergün, D. ve Soyocak, A. (2021). Borik Asidin Fibroblast Hücrelerinde Hücre Canlılığı/Sitotoksikite Etkinliğinin in vitro Olarak Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 16(2), 390-396.
- Ediz, N. ve Özdağ, H. (2001). Bor mineralleri ve ekonomisi. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, (002), 133-151.
- Emeksiz-Ayrancı, D. F., Özelmas, U. and Ayrancı, U. (2021). Histopathological changes on testes, liver, kidney and brain tissues in acute boric acid administration. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(47B), 337-346.
- Eren, M. and Uyanik, F. (2007). Influence of dietary boron supplementation on some serum metabolites and egg-yolk cholesterol in laying hens. *Acta Veterinaria Hungarica*, 55(1), 29-39.

- Eren, M., Uyanık, F., Guclu, B., and Atasever, A. (2012). The influence of dietary boron supplementation on performance, some biochemical parameters and organs in broilers. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(11).
- Etimaden. (2024). 2023 Yılı Bor Sektör Raporu. www.etimaden.gov.tr
- Farfán-García, E. D., Rosales-Hernández, M. C., Castillo-García, E. L., Abad-García, A., Ruiz-Maciel, O., Velasco-Silveyra, L. M., Gonzalez-Muniz, A. Y., Andrade-Jorge, E. and Soriano-Ursúa, M. A. (2022). Identification and evaluation of boronic compounds ameliorating cognitive deficit in orchietomized rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 72, 126979.
- Fassani, É. J., Bertechini, A. G., Brito, J. A. G. D., Kato, R. K., Fialho, E. T. and Geraldo, A. (2004). Boron supplementation in broiler diets. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 6, 213-217.
- Faza, A. S., Dewanti, L. and Qurnianingsih, E. (2020). Effects of low dose exposure of Borax for 8 weeks on gastric ulcer formation. *Majalah Biomorfologi*, 30(1), 7-13.
- Günen, E. (2003). Bor ve Bor Tuzları. *Mavi Gezen*. 13-18
- Helvacı, C. (2015). Bor yataklarının genel değerlendirilmesi ve gelecek öngörüsü. *Madencilik ve Yerbilimleri Dergisi*, 47, 66-78.
- Hilal, N., Kim, G. J. and Somerfield, C. (2011). Boron removal from saline water: A comprehensive review. *Desalination*, 273, 23–35.
- Hubbard, S. A. (1998). Comparative toxicology of borates. *Biological Trace Element Research*, 66, 343-357.
- Hunter, J. M., Nemzer, B. V., Rangavajla, N., Biță, A., Rogoveanu, O. C., Neamțu, J., Scorei, I. R., Bejenaru, L. E., Rau, G., Bejenaru, C. and Mogoșanu, G. D. (2019). The fructoborates: Part of a family of naturally occurring sugar–borate complexes—Biochemistry, physiology, and impact on human health: A review. *Biological Trace Element Research*, 188, 11-25.
- İçten, O., Hosmane, N. S., Kose, D. A. and Zumreoglu-Karan, B. (2016). Production of Magnetic Nano-bioconjugates via Ball Milling of Commercial Boron Powder with Biomolecules. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 642(14), 828-832.
- İnce, S., Keles, H., Erdogan, M., Hazman, O. and Küçük Kurt, İ. (2012). Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride–induced hepatotoxicity in mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 35(3), 285-292.
- İnce, S., Küçük Kurt, İ., Cigerci, I. H., Fidan, A. F. and Eryavuz, A. (2010). The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 161-164.
- İnce, S., Küçük Kurt, İ., Demirel, H. H., Arslan-Acaroz, D. and Varol, N. (2020). Boron, a trace mineral, alleviates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biological Trace Element Research*, 195(2), 515-524.
- Jagodić, J., Rovčanin, B., Krstić, Đ., Paunović, I., Živaljević, V., Manojlović, D. and Stojsavljević, A. (2021). Elemental profiling of adrenal adenomas in solid tissue and blood samples by ICP-MS and ICP-OES. *Microchemical Journal*, 165, 106194.
- Kabu, M. and Akosman, M. S. (2013). Biological Effects of Boron. *In Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 57–75
- Kabu, M., Tosun, M., Elitok, B. and Sirri Akosman, M. (2015). Histological evaluation of the effects of borax obtained from various sources in different rat organs. *International Journal of Morphology*, 33(1).
- Kabu, M., Uyarlar, C., Zarczynska, K., Milewska, W. and Sobiech, P. (2015). The role of boron in animal health. *Journal of Elementology*, 20(2).0
- Kalafatoğlu, İ. E. ve Örs, S. N. (2003). 21. yüzyılda bor teknolojileri ve uygulamaları. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(1), 59-71.
- Karabağ-Çoban, F., Liman, R., Cigerci, I. H., İnce, S., Hazman, O. And Bozkurt, M. F. (2015). The Antioxidant Effect Of Boron On Oxidative Stress and Dna Damage In Diabetic Rats. *Fresenius Environmental Bulletin*, 24(11b), 4059.

- Karakoç, K. (2004, Eylül, 23-25). *Osmanlı'dan Günümüze Maden Mevzuatı ve Bor Madenciliği Özelleştirme ve Bor Politikaları Üzerine Düşünceler* [Sözlü Sunum]. II. Uluslararası Bor Sempozyumu, Eskişehir, Türkiye.
- Karakurt, E., Kuru, M., Dağ, S., Beytut, E., Nuhoğlu, H., Demir, M. C., Kaçar, C., Karataş, Ö. and Yıldız, A. (2020). Expression of PCNA, MMP-9, p53, Bax and Bcl-2 in canine transmissible venereal tumors. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*, 4(1), 13-20.
- Karatekeli, S., Demirel, H. H., Zemheri-Navruz, F. and İnce, S. (2023). Boron exhibits hepatoprotective effect together with antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic pathways in rats exposed to aflatoxin B1. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 77, 127127.
- Kaya, H. ve Macit, M. (2018). Yumurtlamanın Son Dönemindeki Yumurtacı Tavukların Rasyonlarına Bor (Ortoborik Asit) İlavesinin Yumurta Kabuk Kalitesi ve Tibia Biyomekaniği Parametreleri ile Serum, Kabuk ve Tibia Mineral Konsantrasyonları Üzerine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 42-53.
- Kaya, H. ve Macit, M. (2020). Yumurtlamanın Son Dönemindeki Yumurtacı Tavukların Rasyonlarına Bor (Orthoborik Asit) İlavesinin Serum Lipid ve Protein Profili Üzerine Etkisi. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 17(1), 66-76.
- Kök, M. ve Yakıncı, Z. D. (2016). Borun Sağlık Alanında Kullanımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 4(1), 36-44.
- 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 Fischer Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111, 145-151.
- Kurtoglu, V., Kurtoglu, F. and Akalin, P. P. (2018). The effects of various levels of boron supplementation on live weight, plasma lipid peroxidation, several biochemical and tissue antioxidant parameters of male mice effects of boron on performance, antioxidant and some metabolites of mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 49, 146-150.
- Kuru, R. ve Yarat, A. (2017). Bor ve Sağlığımıza Olan Etkilerine Güncel Bir Bakış. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(3), 107-114.
- Kuru, R., Yılmaz, S., Tasli, P. N., Yarat, A. and Sahin, F. (2019). Boron content of some foods consumed in Istanbul, Turkey. *Biological Trace Element Research*, 187, 1-8.
- Kusaka, S., Morizane, Y., Tokumaru, Y., Tamaki, S., Maemunah, I. R., Akiyama, Y., Sato, F. and Murata, I. (2022). Cerebrospinal fluid-based boron delivery system may help increase the uptake boron for boron neutron capture therapy in veterinary medicine: A preliminary study with normal rat brain cells. *Research in Veterinary Science*, 148, 1-6.
- Liao, S. F., Monegue, J. S., Lindemann, M. D., Crownwell, G. L. and Matthews, J. C. (2011). Dietary supplementation of boron differentially alters expression of borate transporter (NABC1) mRNA by jejunum and kidney of growing pigs. *Biological Trace Element Research*, 143.
- López-García, I., Vinas, P., Romero-Romero, R. and Hernández-Córdoba, M. (2009). Preconcentration and determination of boron in milk, infant formula, and honey samples by solid phase extraction-electrothermal atomic absorption spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 64(2), 179-183.
- Luan, Q., Desta, T., Chehab, L., Sanders, V. J., Plattner, J. And Graves, D. T. (2008). Inhibition of Experimental Periodontitis by a Topical Boron-based Antimicrobial. *Journal of Dental Research*, 87(2), 148-152.
- Mahabir, S., Spitz, M. R., Barrera, S. L., Dong, Y. Q., Eastham, C. And Forman, M. R. (2008). Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *American Journal of Epidemiology*, 167(9), 1070-1080.
- Mogoşanu, G. D., Bită, A., Bejenaru, L. E., Bejenaru, C., Croitoru, O., Rau, G., Rogoveanu, O. C., Florescu, D. N., Neamtu, J., Scorei, R. I. and Scorei, I. D. (2016). Calcium Fructoborate for Bone and Cardiovascular Health. *Biological Trace Element Research*, 172, 277-281.
- Murray, J. F. (1998). A Comparative Review of the Pharmacokinetics of Boric Acid in Rodents and Humans. *Biological Trace Element Research*, 66, 331-341.

- Mutlu, M. ve Çalıcıoğlu, M. (2021). Borun İnsan ve Hayvan Sağlığı Üzerine Etkileri, Antimikrobiyel Özellikleri ve Gıdalarda Kullanım Potansiyelleri. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 35(1).
- Naghii, M. R. and Samman, S. (1997). The Effect of Boron Supplementation on Its Urinary Excretion and Selected Cardiovascular Risk Factors in Healthy Male Subjects. *Biological Trace Element Research*, 56, 273–287.
- Naghii, M. R., Mofid, M., Asgari, A. R., Hedayati, M. and Daneshpour, M.-S. (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 5, 54–58.
- Nagoba, B. and Davane, M. (2018). Boric acid-could it be a potential topical antiseptic agent. *Wound Care Management*, 1(1), 1–2.
- Nielsen, F. H. (1970). Percutaneous Absorption of Boric Acid from Boron-Containing Preparations in Rats. *Acta Pharmacologica*, 28(6), 413–424.
- Nielsen, F. H. (1988). Boro an overlooked element of potential nutritional importance. *Nutrition Today*, 4–7.
- Nielsen, F. H. (2000). The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle. *Nutrition*, 16(7-8), 512-514.
- Nielsen, F. H. and Meacham, S. L. (2011). Growing evidence for human health benefits of boron. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 16(3), 169-180.
- 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 1. *The FASEB Journal*, 1(5), 394-397.
- Onrat, S. T. ve Konuk, M. (2004, Eylül, 23-25). *BNCT ile Kanser Tedavisi* [Sözlü Sunum]. II. Uluslararası Bor Sempozyumu, Eskişehir, Türkiye.
- Owen, E. C. (1944). The Excretion of Borate By The Dairy Cow. *Journal of Dairy Research*, 13(3), 243–248.
- Pan, H. B., Zhao, X. L., Zhang, X., Zhang, K. B., Li, L. C., Li, Z. Y., Lam, W. M., Lu, W. W., Wang, D. P., Huang, W. H., Lin, K. L. and Chang, J. (2010). Strontium borate glass Potential biomaterial for bone regeneration. *Journal of The Royal Society Interface*, 7, 1025–1031.
- Park, M., Li, Q., Shcheynikov, N., Muallem, S. and Zeng, W. (2005). Borate Transport and Cell Growth and Proliferation Not Only in Plants. *Cell Cycle*, 4(1), 24–26.
- Pawa, S. and Ali, S. (2006). Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 89–98.
- Pehlivanoğlu, E. H., Davraz, M. ve Kılınçarslan, Ş. (2013). Bor Bileşiklerinin Çimento Priz Süresine Etkisi ve Denetlenebilirliği. *SDU International Journal of Technologic Sciences*, 5(3), 39–48.
- Pizzorno, L. (2015). Nothing boring about boron. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 14(4), 35.
- Rossi, A. F., Miles, R. D., Damron, B. L. and Flunker, L. K. (1993). Effects of dietary boron supplementation on broilers. *Poultry science*, 72(11), 2124-2130.
- Sağlam, M., Köseoğlu, S. ve Enhoş, Ş. (2013). Periodontolojide Bor. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(1), 70–75.
- Schwint, A. E., Monti-Hughes, A., Garabalino, M. A., Santa-Cruz, G. A., González, S. J., Longhino, J., Provenzano, L., Ona, P., Rao, M., Cantarelli, M. A. Leiras, A., Olivera, M. S., Trivillin, V. A., Alessandrini, P., Brollo, F., Boggio, E., Costa, H., Ventimiglia, R., Binia, Sergio, Pozzi, E. C. C., Nievas, S., I. and Santa Cruz, I. S., (2020). Clinical veterinary boron neutron capture therapy (BNCT) studies in dogs with head and neck cancer: Bridging the gap between translational and clinical studies. *Biology*, 9(10), 327.
- Smoum, R., Rubinstein, A., Dembitsky, V. M. and Srebnik, M. (2012). Boron Containing Compounds as Protease Inhibitors. *American Chemical Society*, 112(7), 4156–4220.

- Soriano-Ursúa, M. A., Farfán-García, E. D., López-Cabrera, Y., Querejeta, E. and Trujillo-Ferrara, J. G. (2014). Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology*, 40, 8-15.
- Sutherland, B., Woodhouse, L. R., Strong, P. and King, J. C. (1999). Boron Balance in Humans. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 12, 271–284.
- Tokay, F. and Bağdat, S. (2022). A novel and simple approach to element fractionation analysis: Single step fractionation of milk. *Food Chemistry*, 379, 132162.
- Tokcan, S. ve Gülmez, A. (2021). Türkiye'nin Petrol Bağımlılığı Doğrultusunda Borun Petrol İkamesi Olarak Kullanılabilirliğinin İncelenmesi. *Uluslararası Ekonomik Araştırmalar Dergisi*, 7(1), 59-84.
- Toker, H., Özdemir, H., Yüce-Balcı, H. and Goze, F. (2016). The effect of boron on alveolar bone loss in osteoporotic rats. *Journal of Dental Sciences*, 11, 331–337.
- Tosun, M., Aladağ, T., Gökalp, E. ve Gökçe, G. (2018). Boraks Kullanımına Bağlı Kan-Testis Bariyerinde Görülen Değişikliklerin Histolojik Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 19(4).
- Usuda, K., Kono, K., Orita, Y., Dote, T., Iguchi, K., Nishiura, H., Tominaga, M., Tagawa, T., Goto, E. and Shirai, Y. (1998). Serum and urinary boron levels in rats after single administration of sodium tetraborate. *Archives of Toxicology*, 72(8), 468–474.
- Uygan, D. ve Çetin, Ö. (2004, Eylül, 23-25). *Bor'un Tarımsal ve Çevresel Etkileri: Seydisuyu Su Toplama Havzası* [Sözlü Sunum]. II. Uluslararası Bor Sempozyumu, Eskişehir, Türkiye.
- Uysal, T., Üstüdal, A., Sönmez, M. F. and Öztürk, F. (2009). Stimulation of Bone Formation by Dietary Boron in an Orthopedically Expanded Suture in Rabbits. *Angle Orthodontist*, 79(5).
- Vanderpool, R. A., Hoff, D. and Johnson, P. E. (1994). Use of Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry in Boron-10 Stable Isotope Experiments with Plants, Rats, and Humans. *Environmental Health Perspectives*, 102(7), 13–20.
- Wang, S., Zhou, Y. and Gao, C. (2018). Novel high boron removal polyamide reverse osmosis membranes. *Journal of Membrane Science*, 554, 244–252.
- Wang, W., Xiao, K., Zheng, X., Zhu, D., Yang, Z., Tang, J., Sun, P., Wang, J. and Peng, K. (2014). Effects of supplemental boron on growth performance and meat quality in African ostrich chicks. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(46), 11024-11029.
- Watson, A. T., Sutherland, V. L., Cunney, H., Miller-Pinsler, L., Furr, J., Hebert, C., Collins, B., Waidyanatha, S., Smith, L., Vinke, T., Aillon, K., Xie, G., Shockley, K. R. and McIntyre, B. S. (2020). Postnatal effects of gestational and lactational gavage exposure to boric acid in the developing Sprague Dawley rat. *Toxicological Sciences*, 176(1), 65-73.
- Weir, R. J. and Fisher, R. S. (1972). Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23(3), 351-364.
- Wolska, J. and Bryjak, M. (2013). Methods for boron removal from aqueous solutions – A review. *Desalination*, 310, 18-24.
- World Health Organization (WHO). (1998). Boron (204.) Environmental Health Criteria.
- Yeşilbağ, D. (2008). Hayvan Besleme'de Bor Elementinin Kullanımı. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 27(1–2), 61–68.
- Yıldırım, C., Yar-Sağlam, A. S., Güney, S., Turan, B., Ebeğil, M., Coşkun-Cevher, S. and Balabanlı, B. (2023). Investigation covering the effect of boron plus taurine application on protein carbonyl and advanced oxidation protein products levels in experimental Alzheimer model. *Biological Trace Element Research*, 201(4), 1905-1912.
- Yıldırım, Ö. Ç., Arslan, M. E., Öner, S., Cacciatore, I., Di Stefano, A., Mardinoglu, A. and Turkez, H. (2022). Boron nitride nanoparticles loaded with a boron-based hybrid as a promising drug carrier system for Alzheimer's disease treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8249.
- Yılmaz, A. (2002). Her Derde Deva Hazinemiz Bor. *Bilim ve Teknik*, 414, 38–48.
- Yiğitbaşıoğlu, H. (2004). Türkiye İçin Önemli Bir Maden: Bor. *Coğrafi Bilimler Dergisi*, 2, 13–25

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Çağla ÇELEBİ
Eğitim	
Lise	Vezirköprü Anadolu Öğretmen Lisesi (2008-2012)
Lisans	Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2012-2017)
Doktora	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı (2019-2025)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derecede (Yökdil: 62,5)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

EKLER

Ek.1 Etik Kurul İzin Belgesi

T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Farklı Dozlarda Oluşturulan Akut ve Kronik Bor Maruziyetinin Etkilerinin Araştırılması"		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. İzzet KARAHAN BAÜN Veteriner Fakültesi Veterinerlik Farmakolojisi ve Toksikolojisi AD.		
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dr. Öğr. Üyesi Özhan KARATAŞ Sivas Cumhuriyet Üni. Veteriner Fak. Öğr. Gör. Murat ÇELEBİ Balıkesir Üniversitesi Savaştepe MYO Arş. Gör. Hasan SUSAR Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doktora Öğr. Çağla ÇELEBİ Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doktora Öğr. Hüseyin ŞEN Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi		
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Doktora		
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01/05/2023 – 01/05/2025		
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	SIÇAN – 119 ADET		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı		Tarihi	
	HADYEK BAŞVURU FORMU		21/03/2023	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2023/2-5		Tarih :30/03/2023	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Prof. Dr. Erdoğan UZLU Başkan	Veterinerlik İç Hastalıkları	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sinan SARAÇLI Başkan Vekili	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

Prof. Dr. Cengiz CEYLAN Üye	Veterinerlik Cerrahisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veterinerlik Mikrobiyolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Recai KULAKSIZ Üye	Dölerme ve Suni Tohumlama	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN Üye	Veteriner Histoloji ve Embriyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Pelin PALAS KARACA Üye	Ebelik	Sağlık Bilimleri Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Muharrem EROL Üye	Veterinerlik Cerrahisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. İhsan KISADERE Üye	Veterinerlik Fizyolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Nevzat SAAT Üye	Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Doç. Dr. Özgür BULMUŞ Üye	Tıbbi Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KORKUT Üye	Tıbbi Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Dr. Vet. Hekim Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Dr. Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Vet. Hekim Hüdayi TANRIKULU Üye	Veteriner Hekim	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H
Zir. Yük.Müh. Mustafa YILDIRIM Üye	Ziraat Mühendisi	Sivil Üye	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H

(*): Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacılardan birinin Yerel Etik Kurul Üyesi veya 1. Derece Akrabası olması halinde ilgili üye proje kurul görüşmesine katılamaz.

Ek 2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi



T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2023/127

MADDE 1: Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen 2023/127 no' lu, "Farklı Dozlarda Oluşturulan Akut ve Kronik Bor Maruziyetinin Etkilerinin Araştırılması" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeler Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Cevdet AVCIKURT ile proje yürütücüsü Prof. Dr. İzzet KARAHAN arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu sözleşme imzalanmıştır.

MADDE 2: Proje yürütücüsü, projenin Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu sözleşme hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.

MADDE 3: Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, program, yardımcı araştırmacılar ve bütçesinde yapılacak değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.

MADDE 4: Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar bölüm ayniyat mutemetlerine zimmetlenir. Adı geçen demirbaş ürününün proje bitim tarihinden itibaren 1 (bir) ay içerisinde iade edilmesinden proje yürütücüsü sorumlu olup, iade işleminin belirlenen süre içerisinde yapılmamasının sonucunda proje yürütücüsü ürün bedelini karşılayacağını kabul eder.

MADDE 5: Proje yürütücüsü, aşağıdaki tarihlerde ara ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır :

- 1.Ara Rapor - 05-06-2023 - 04-12-2023
- 2.Ara Rapor - 05-12-2023 - 04-06-2024
- 3.Ara Rapor - 05-06-2024 - 04-12-2024
- Sonuç Raporu - 05-12-2024 - 04-06-2025

Ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür. Ara Raporlarının, kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu sözleşme ile belirlenen tarihlerde teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.

Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve / veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.

MADDE 6: Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan Kesin raporunu sözleşme tarihinin sona ermesinden itibaren dört ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce hazırlanmış olan "Kesin Raporu" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine vermekle yükümlüdür. Kesin Raporun kabul edilen sürede sunulmaması veya kabul edilebilir bir mazeret bildirilmemesi halinde proje iptal edilir.

Bilimsel Araştırmalar ciltlenmiş olarak sunulan "Kesin Raporu" Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılması istenebilir. Yapılan değişikliklerden sonra Kesin Raporu yeniden değerlendirilir. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Kesin Raporuda yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçemez.

MADDE 7: Proje yürütücüsünün gerçekçi gerekçeler sunması koşuluyla, projeye en fazla toplam bütçesinin %50'si kadar ek ödenek ve / veya 1 yıla kadar ek süre verilmesi konusu Komisyon tarafından değerlendirilebilir.

MADDE 8: Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

MADDE 9: Proje yürütücüsü, proje ile ilgili verileri ve bulguları, yayınladığı her türlü yazı, makale ve sunduğu bildirilerde "Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir." ibaresini belirtmek zorundadır.

MADDE 10: Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerektirdiği her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

MADDE 11: Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunca desteklenmek suretiyle ele alınan bu projenin sonucunda 17.7.1963 tarih ve 278 sayılı Kanunun 2/a maddesine göre bir ihtira meydana gelirse bu ihtira aynı kanunun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu ihtiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edeceği patenti satma yahut kiralama yolu ile elde edeceği bedel veya kiranın %30'u ihtirayı yapan veya yapanlara verilecektir.

MADDE 12: Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Balıkesir Üniversitesine aittir.

MADDE 13: Proje kapsamında alınan araç-gereç vb. Üniversitemiz Öğretim Elemanlarının kullanımına açıktır.

MADDE 14: Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı bilimsel araştırma projeleri ödeneklerinin nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 15: Lisansüstü Öğrenim Araştırma projelerinden tez basımı dışında, bir (1) yıl içinde yayın yapılmadığı takdirde, tez yürütücüsü tezi yapanında adının geçmesi koşuluyla tezden yayın hazırlamak hakkına da sahiptir.

MADDE 16- Projeler kapsamında alınan makine ve teçhizat için ayrıca oda, derslik, laboratuvar vb. gibi yerler talep edilmeyecektir.

MADDE 17- Projeyi desteklemek amacıyla Balıkesir Üniversitesi tarafından 2023 yılı için; **TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI** : 32.739,48 TL, **HİZMET ALIMLARI** : 4.750,00 TL, olmak üzere toplamda 37.489,48 TL ödenek sağlanacaktır.

MADDE 18- .../.../2020 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 24 aydır. Proje yürütücüsüne ek süre verilmesi halinde bu sözleşme ek sürede de geçerli olup, ayrı bir sözleşme imzalanmaz.

MADDE 19- Proje kapsamındaki, yazışmalar, ara rapor, sonuç raporu, harcama işlemleri ve takibinde tüm sorumluluk proje yürütücüsüne ait olup, bu işlemlerden doğabilecek hata ve zararlar proje yürütücüsü tarafından karşılanır.

MADDE 20- Sözleşme giderleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ödenir.

MADDE 21- Anlaşmazlık halinde yetkili merci Balıkesir Mahkeme ve İcra Daireleridir.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
adına

Prof. Dr. Cevdet AVCIKURT
Rektör Yardımcısı

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Öğretim Üyesi



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

