

**SIÇAN PANKREAS DOKUSU ÜZERİNE BORİK ASİT
UYGULAMASININ HİSTOLOJİK ve BİYOKİMYASAL
ETKİLERİ**

Ahmet TOPAL

Y. Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

2006

Her Hakkı Saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Y. LİSANS TEZİ

**SIÇAN PANKREAS DOKUSU ÜZERİNE BORİK ASİT
UYGULAMASININ HİSTOLOJİK ve BİYOKİMYASAL
ETKİLERİ**

Ahmet TOPAL

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2006**

Her Hakkı Saklıdır

Doç. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında, Ahmet TOPAL tarafından hazırlanan bu çalışma,/...../..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: *İmza* :

Üye : *İmza* :

Üye : *İmza* :

Üye : *İmza* :

Üye : *İmza* :

Yukarıdaki sonucu onaylarım

(imza)

.....
Enstitü Müdürü

ÖZET

Y. Lisans Tezi

SIÇAN PANKREAS DOKUSU ÜZERİNE BORİK ASİT UYGULAMASININ HİSTOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Ahmet TOPAL

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Bu çalışmada, sıçan pankreas dokusu üzerine artan borik asit dozlarının (0, 82,5, 175, 350, 500, 700 mg/kg BA) histolojik ve biyokimyasal etkileri araştırıldı.

BA 7 gün boyunca gavajlama ile sıçanlara verildi. BA uygulaması sırasında günlük kilo kaybı ölçüldü. BA maruziyetinden yedi gün sonra, hayvanların pankreası diseksiyonla çıkarıldı. Ayrıca, hayvanlardan biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. Pankreas dokularının ağırlıkları ölçüldükten sonra doku örnekleri ışık mikroskobu için %10'luk formalinde tesbit edildi. Dokulara rutin histolojik prosedür uygulandı ve bunlar parafin içine gömüldü. Parafin kesitlere Hematoksilin-Eozin (Hem-Eo) ve Periodic Acid Schiff (PAS) boya metodları uygulandı.

BA in düşük dozları pankreas dokusu üzerinde histolojik değişikliklere sebep olmadı. Ancak BA in yüksek dozu (700 mg/kg) sıçanlarda intralobuler alanda bağ doku artışına, asinüslerde dejenerasyona, artan zimojen granüllerine bağlı olarak hücrelerin koyu boyanmasına, intralobüler kanalları saran bağ dokusunda azalmaya, interlobüler kanalların genişlemesine ve epitelinin yassılaşmasına sebep oldu. BA in düşük dozları amilaz ve lipazın aktivitesini etkilemezken, 700 mg/kg BA enzim aktivitelerini belirgin bir şekilde artırdı. 500 mg/kg ve 700 mg/kg BA dozları ile vücut ağırlığı önemli bir azalma gösterdi. 350, 500, 700 mg/kg BA maruziyeti ile kandaki glukoz seviyesi önemli derecede azaldı.

Sonuç olarak, yüksek dozlarda borik asit maruziyeti ekzokrin pankreas üzerinde belirgin histolojik ve biyokimyasal değişikliklere sebep oldu.

2006, 46 sayfa

Anahtar Kelimeler: Borik asit, pankreas, histoloji, biyokimya, sıçan

ABSTRACT

Master Thesis

HISTOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF BORIC ACID EXPOSURE ON THE RAT PANCREAS TISSUE

Ahmet TOPAL

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

In this study, the histological and biochemical effects of increased boric acid doses (0, 82,5, 175, 350, 500, 700 mg/kg BA) on the rat pancreas tissue were investigated.

BA was given to rats by gavage for 7 days. Daily loss of the weight was measured during BA exposure. After 7 days of BA exposure, pancreas of animals excised by dissection. In addition, blood samples were taken from animals for biochemical analysis. After the weight of pancreas tissues were measured, tissue samples were fixed in 10% neutral formaline for light microscope. Routine histological process was applied to tissues and these were embedded in paraffin. Haematoxylen-Eosine and Perodic Acid Schiff stain methods were applied to parafin sections.

The low doses of BA did not cause histological changes on the pancreas tissue. But the high dose of BA (700 mg/kg) caused increasing in the connective tissue in intralobular area, degeneration in acinus, dark stained of cells due to increasing zymogen granules, decreasing in connective tissue that surrounding intralobular ducts, extending of interlobular ducts and flatting of epithelium. While the low doses of BA did not effect on the activities of amilase and lipase, 700 mg/kg BA significantly increased these enzyme activities. Body weight showed a significant decrease with doses 500 mg/kg and 700 mg/kg of BA. Glucose level in blood significantly decreased with 350, 500, 700 mg/kg BA exposure.

Conclusively, BA exposure at high doses caused clear histological and biochemical changes on the exocrine pancreas.

2006, 46 page

Keywords: Boric acid, pancreas, histology, biochemistry, rat

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde yapılmıştır.

Çalışmalarında her türlü desteği sağlayan çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na (Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü) en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Biyoloji Bölüm Başkanım Sayın Prof. Dr. Ö. Faruk ALGUR'a (Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü), Sayın Doç. Dr. Bünyamin ÜNAL, Sayın Arş. Gör. O. Nuri KELEŞ, Uzman Mevlüt ALBAYRAK'a (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi) teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca Sayın Arş. Gör. Turgay ŞİŞMAN, Sayın Arş. Gör. Hasan TÜRKEZ, Sayın Arş. Gör. Özkan AKSAKAL, Sayın Arş. Gör. Yahya TEPE ve bölümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, sevgili babama, anneme ve kardeşlerime destek ve teşviklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ahmet TOPAL

Haziran 2006

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	10
3. MATERYAL ve YÖNTEM	21
3.1. Biyokimyasal Çalışmalar	21
3.2. Histolojik Çalışmalar	22
3.2.1. Kesitlerin Harris'in hematoksil-eozin ile boyanması	23
3.2.2. Kesitlerin periodic acid schiff ile boyanması	24
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	25
4.1. Hem-Eo ile boyanan pankreasların histolojik bulguları	25
4.2. PAS ile boyanan pankreasların histolojik bulguları	25
4.3. Biyokimyasal Bulgular	32
4.4. Vücut ve Pankreas Ağırlıkları	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35
KAYNAKLAR	39
EKLER	44
EK 1	44
EK 2	45
EK 3	46

SİMGELER DİZİNİ

ATP	: Adenozintrifosfat
BA	: Borik Asit
°C	: Santigrad Derece
DNA	: Deoksiribonükleikasit
gr	: Gram
Hem-Eo	: Hematoksilen Eozin
kg	: Kilogram
L	: Litre
μ	: Mikron
μg	: Mikrogram
μm	: Mikrometre
mg	: Miligram
PAS	: Periodik Asit Schiff
ppm	: Milyonda bir kısım
%	: Yüzde konsantrasyon
U.I	: Vitaminler için kullanılan uluslar arası birim

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kontrol grubu sıçan pankreasının genel yapısı.....	26
Şekil 4.2. Kontrol grubu sıçan pankreasının genel asinüs yapısı.....	26
Şekil 4.3. Deney grubu sıçan pankreasında birbirinden ayrılan asinüsler.....	27
Şekil 4.4. Deney grubu sıçan pankreasında asinüslerin homojen olmayan boyanmaları.....	27
Şekil 4.5. Kontrol grubu interlobüler kanal.....	28
Şekil 4.6. Deney grubu genişlemiş interlobüler kanal.....	28
Şekil 4.7. Kontrol grubu pankreas asinüsleri.....	29
Şekil 4.8. Deney grubu pankreasında asinüsler arasında artan bağ dokusu.....	29
Şekil 4.9. Kontrol grubu sıçan pankreasında bağ dokusuyla çevrili intralobüler kanallar.....	30
Şekil 4.10. Deney grubu sıçan pankreasında intralobüler kanallar etrafında azalan bağ dokusu.....	30
Şekil 4.11. Deney grubu pankreasında dejenere olmuş asinüs yapısı.....	31
Şekil 4.12A Kontrol grubu pankreasında zimojen granülleri ve açık boyanma.....	31
Şekil 4.12B Deney grubu pankreasında zimojen granülleri ve koyu boyanma.....	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.3.1. BA ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda serum amilaz düzeyleri.....	32
Çizelge 4.3.2. BA ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda serum lipaz düzeyleri.....	32
Çizelge 4.3.3. BA ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda kan glukoz değerleri.....	33
Çizelge 4.4.1. BA ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda vücut ağırlıkları.....	33
Çizelge 4.4.2. BA ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda pankreas ağırlıkları.....	34

1-GİRİŞ

Bor, periyodik tabloda B sembolüyle gösterilen, atom numarası 5, atom ağırlığı 10.81, yoğunluğu 2.84gr/cm^3 , erime noktası 2300°C ve kaynama noktası 2550°C olan metalle ametal arası yarı iletken özelliklere sahip bir elementtir (Yılmaz 2002). Genellikle doğada tek başına değil başka elementlerle bileşikler halinde bulunur. Tabiatta yaklaşık 230 çeşit bor minareli vardır. Oksijenle bağ yapmaya yatkın olması nedeniyle pek çok değişik bor-oksijen bileşimi bulunmaktadır (Yılmaz 2002). Bor bileşiklerinin en basitleri bor oksit (B_2O_3) ve BA iken kalsiyumla birlikte bulunana kolemanit, kalsiyum-sodyumla bulunana üleksit ve sodyumla bağlı olana boraks adı verilir. BA protein ve karbonhidratlarla da birleşebilir (Şaylı 2000). Bor bileşikleri, boraks, BA şeklinde volkanik kayalarda, kaynak sularında, deniz suyunda, içme sularında ve toprakta değişen yoğunluklarda bulunur (Dieter 1994; Culver *et al.* 1994). Amerika Birleşik Devletleri'nin Kaliforniya eyaleti, Rusya, Arjantin, Çin ve Şili'de zengin bor yataklarının yer aldığı bildirilmektedir (Fail *et al.* 1991; Barr *et al.* 1993; Woods 1994). Türkiyedeki bor yatakları Bursa, Balıkesir, Kütahya ve Eskişehir il sınırları içerisinde olup, bu bölge dünya bor rezervlerinin %60-70'ine sahiptir. Türkiye'de başlıca bor elementi Kütahya ile Balıkesir il merkezleri arasında, yaklaşık 200 km uzunluğunda ve 70-120 km genişliğindeki bir kuşak boyunca yer alan Bigadiç, Kemalpaşa, Emet ve Kırka yörelerinde çıkarılmaktadır (Özkurt 2000). En kaliteli kolemanit çeşidinin ülkemizde olması ayrı bir önem taşımaktadır. Borun yerini alabilecek başka bir maden henüz yoktur. Günümüzde fibreglas camlardan özel çeliklere, deterjanlar, diş macunları, gübreler, tenis raketleri, golf sopaları, zararlı bitki ve böcek öldürücülerine ve hatta füze yakıtlarına kadar kullanım alanı bulunan borlu bileşikler, borun nötron emici özelliğinden dolayı nükleer santrallerde kaza riskini azaltıcı bir panzehir olarak da değerlendirilebilmektedir (Heindel 1992; Price 1996; Çalık 2002). Aynı zamanda denizler, yer altı-yer üstü suları da bor içermektedir. Sebze ve meyve türleri dahil bitkilerin çoğu bor elementini toprak ve sudan alırlar ve bu yolla da insan ve hayvanlara geçer (Rainey and Nyquist 1998). Bitkiler için esansiyel bir mikroelement olan bor, optimum gelişim için gerekli bulunmuştur (Woods 1994; Shorocks 1997). Toprağın üst tabakalarındaki borun çoğunluğu çürümüş bitki dokularından kaynaklanmaktadır. Bor,

bitkilerde şekerin hormon faaliyeti üzerindeki etkisini, fotosentez miktarını, köklerin büyümesini ve havadan emilen karbondioksit miktarını artırır. Borun bir diğer işlevi hücre büyümesi ve yapısı üzerine olup, bor eksikliği hücre duvarlarını inceltici etki yapmaktadır (Garrett 1998). Ancak çok yaygın bir durum olmamakla birlikte fazla bora bağlı toksisite söz konusudur (Nable 1997). Bor madenlerinde tozlara maruziyet dışında, bor alımının temel kaynağı diyet ve içme suları olup, özellikle meyve, sebze ve fındık bor bakımından zengindir (Murray 1998).

Borik asitin yarı ömrünün yaklaşık 24 saat olduğu bildirilmektedir (Moseman 1994). BA sindirim sistemi yoluyla absorbe edilir ve vücut sıvıları ile dağılıma uğrar (Moseman 1994). BA ayrıca açık yaralar ve mükoz membranlardan da absorpsiyona uğrayabilir (Ishii *et al.* 1993; Moseman 1994). Akut alımlarda BA in %50 si ilk 12 saatte, %90 ı ise 96 saatte vücuttan atılır. Kronik alımlarda tamamının ancak 3 haftada vücuttan atılabildiği kaydedilmiştir (Job 1973; Okudan ve Seçkin 1996). Ancak oluşan bor-oksijen bağının kırılması için fazla miktarda enerjiye ihtiyaç duyulduğu ve bu yüzden de insan ve hayvanlarda metabolize edilemeyeceği belirtilmiştir (Woods 1994). Diyetle bor alımı sonucu, insan dokuları ve vücut sıvılarında bor birikmektedir (Naghii and Saman 1993; Moseman 1994). Bor vücuda alındıktan sonra böbrekler tarafından yüksek konsantrasyonlarda atılmaktadır (Naghii and Saman 1993). Bor böbrekler tarafından atılincaya kadar beyin, kemik, böbrek, testis ve karaciğer dokusunda birikmektedir (Jansen *et al.* 1984; Heindel *et al.* 1992; Dieter 1994; Moseman 1994). Bu durumda bor düşük konsantrasyonlarda tüm organlara dağılmış durumdadır ve ortalama konsantrasyonu 3-20 mg arasında olduğu tahmin edilmektedir (Jansen *et al.* 1984; Naghii and Saman 1993). Fransa'da yetişkin sağlıklı bir insanın günde 7 mg kadar bor aldığı saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü insanın günlük aldığı bor miktarını uzun yıllar 1-3 mg ile sınırlamıştı, ama son yıllardaki çalışmalara dayanarak 1996'da bu miktar 1-13 mg/gün olarak yükseltilmiştir (Şaylı 2000).

Yapılan çalışmalara göre bor en çok kemik dokuda birikmektedir. Yağ dokusu, kas, kalp, akciğer ve barsak diğer dokulara göre daha az bor içermektedir (Naghii and Saman 1993; Moseman 1994). Borik asit zehirlenmeleri oral yolla alımların yanı sıra, lezyonlu

geniş cilt bölgelerine veya yara yada vücut kavitelere uygulanmaları ile meydana gelir. BA oral yolla alındığında, mide-barsak sisteminden kolayca emilmektedir. Tüm mukozalardan ve lezyonlu cilt bölgelerinden emilimi de hızlıdır. Vücut sıvılarına dağılarak beyin, karaciğer ile böbrekte tutulurlar. Toksik etkileri gastrointestinal sistem, cilt, santral sinir sistemi, böbrek ve karaciğerde görülür (Okudan 1996). Tüm organlarda konjesyon, beyin ödemi, karaciğerde yağlı dejenerasyon, böbreklerde akut tubuler nekroz ile gastroenterit saptanmıştır (Okudan 1996). Akut BA zehirlenmesi durumunda beyin ve karaciğer dokusundaki BA miktarının 2000 ppm kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir (Moseman 1994). Borun akut etkisi 15-30 gr boraks veya 2-5 gr BA doğrudan alınırsa ortaya çıkmaktadır. Kronik etkisi açısından günde 3 gr BA veya 5 gr boraksın etkisinin olmadığı, 5-10 gr boraksın sadece protein metabolizmasını etkilediği ve idrardaki azot miktarını artırdığı gözlenmiştir (Moseman 1994). Borun toksik etkisi yetişkinlerde baş ağrısı, kusma, ishal, heyecan veya depresyon, çocuklarda ise daha çok havale, koma gibi beyin zarı tahribi etkileri şeklinde görülmektedir. Parmak uçlarında görülen pembe renk, bor ile zehirlenmeye işaret eden karakteristik görünüşlerdir (Mc Kee and Wolf 1963). Yapılan bir başka araştırmada bor tozlarıyla temas eden işçilerin sperm sayısında düşüklük, cinsel hayatlarında gerileme olduğu iddia edilmiştir. Ama ülkemizde ve dünyada yapılan pek çok araştırma ile borun kısırlığa yol açmadığı sonucuna varılmıştır (Şaylı 2003).

Ağız yoluyla kg vücut ağırlığına 3000–4000 mg gibi pek yüksek dozlar sıçanlarda kısa sürede depresyon ve titremeler yaratmakta ve hayvanı ölüme götürmektedir. Ayrıca farelerde ishal, köpeklerde kusma gibi belirtiler de gözlenmiştir (Mastromatteo and Sullivan 1994). Laboratuvar hayvanlarında ortaya çıkan iki önemli sonuç, gelişimsel ve reproduktif etkilerle ilgilidir (Murray 1996). Fare, sıçan ve köpeklerde reproduktivite üzerine toksik etkiler belirlenirken; fare, sıçan ve tavşanlarda toksik gelişimsel etkiler ortaya konmuştur. Ancak hayvan deneyleriyle ortaya konan etkiler için gerekli dozlar değerlendirildiğinde, insanda olumsuz bir etkinin görülebilmesi için bor alımının çok yüksek olması gerektiği belirlenmiştir (Hubbard 1998). BA in toksik düzeyi depresyon ve diyareye sebep olmakta ve tüm hücreler için sitotoksiste oluşturmaktadır (Kiesch and Hooser 1990). Sıçanlarda BA toksisitesi 3,5–4 g/kg düzeyindedir. Erkek Sprague-

Dawley sıçanlarda 3.45 gr/kg, dişi sıçanlarda ise 4.08 gr/kg BA varlığında toksisite meydana gelmektedir (Pheiffer *et al.* 1945; Weir and Fisher 1972). BA toksisitesi sonucunda, dokular histopatolojik olarak incelendiğinde, germ hücre kaybı, spermiyogenez inhibisyonu, sertoli hücre kaybı ve testikular atrofi meydana gelmektedir (Chapin and Ku 1994; Hall *et al.* 1994; Moseman 1994). Hamile sıçanlar ve fetuslarında kanın bor konsantrasyonları diyetteki BA miktarı ile pozitif bir ilişki göstermiştir (Price 1997). Düşük bor diyetleri, kemirgen embriyolarında gelişmeyi azaltmıştır (Lanoue *et al.* 1998). Yüksek konsantrasyonlardaki BA in ise ergin sıçanlarda testis lezyonlarına (Warren *et al.* 1993a) hamile tavşan fetuslarında kardio- vasküler bozukluklara ve ciddi gelişim bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (Price 1996). Testis lezyonlarının muameleden 8 hafta sonra bile düzelmediği (Warren *et al.* 1993b), diğer taraftan hamilelik boyunca BA ile beslenmiş sıçanlarda oluşan lezyonların doğum sonrasında azaldığı ve iyileşmenin olduğu kaydedilmiş veriler arasındadır (Price *et al.* 1996b). Bor elementinin aşırı alımına bağlı olarak sığırlarda tırnak etrafındaki deri ve bacaklarda ödem ve yangı, riboflavinuri, diyare ve zayıflamanın görüldüğü, yem tüketimi ve büyümenin baskılandığı, hematokrit, hemoglobin ve plazma fosfor düzeylerinin düştüğü, domuzlarda paratiroid aktivitesinde düşüşle birlikte osteoporozisin şekillendiği bildirilmiştir (Eren 2004). Naghii and Samman (1997) sıçanlarda bor ilavesinin plazma 1,25-dihidroksivitamin D ve testesteron konsantrasyonlarını artırdığını belirlemişlerdir (Naghii and Samman 1997). Menapozla giren kadınlarda diyete bor ilavesinin serum 17 β -östradiol ve testesteron konsantrasyonlarını yükselttiği, kalsiyum ve magnezyumun üriner atılımını düşürdüğü, ovaryum fonksiyonlarının yok olması ve menopozla birlikte oluşan kemik kaybını azaltabileceği ileri sürülmüştür (Nielsen *et al.* 1987). Bor aynı zamanda hidroksil grupların artışını sağlayarak steroid hormonların sentezini artırıcı rol oynamaktadır (Nielsen *et al.* 1987). Borun kalsiyum ve vitamin D olmak üzere vücut minarellerinin düzenlenmesinde rol oynadığı, kalsiyum ve magnezyumun azalmasını önleyerek kemik yapısını koruduğu belirlenmiştir (Hunt *et al.* 1997; Hunt 2002; Devirian and Volpe 2003). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada diyete eklenen borun, vitamin D eksikliği sonucu ortaya çıkan hipokalsemiye karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir (Dupre *et al.* 1994).

Bor hidroksil grupları içeren organik bileşiklerle kompleks kurduğu için, piridin nükleotid, dehidroaskorbik asit, riboflavin, adenozin-5-fosfat, piridoksin, polisakkarit ve şekerler ile etkileşime girebilmektedir (Zittle 1951). 45 yaş üstü erkek ve postmenapozal kadınlar 63 gün boyunca düşük bor diyetiyle beslenmeleri sonucunda plazma bakır, serum enzimatik seruloplazmin, eritrosit superoksit dismutaz aktiviteleri artmıştır (Nielsen 1994). Yine yapılan bir çalışmada borun kalsiyum metabolizmasını üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Nielsen 1987). Armstrong ve ark. (2000) domuzlarda borun plazma kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri ile alkalın fosfataz aktivitesini etkilemediğini bildirmişlerdir. Fakat yapılan bir başka araştırmada protein kısıtlaması yapılmayan ördeklerde serum alkali fosfataz aktivitesinin, protein kısıtlaması yapıldığında plazma kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarının bor ilavesiyle azaldığı belirlenmiştir (Hunt and Herbel 1991, 1992).

Balıklar üzerinde yapılan çalışmada BA fazla toksisiteye sahip değildir. Bazı larva ve böceklerin imhasında BA uzun süreden beri kullanılmaktadır. Balıkların daha yüksek konsantrasyonları tolera edebileceği, örneğin 500 mg/lt BA in alabalıkta sadece derinin koyulaşmasına neden olduğu veya küçük tatlısu balıklarında hiçbir etki yapmadığı gözlenmiştir. Bor süt ineğine 40 gün boyunca 16-20 gr/gün BA olarak verilmiş ve herhangi bir etki gözlenmemiştir (EPA 1986). Fitoplanktonlarla yapılan çalışmada 30 mg/lt bor konsantrasyonun test edilen türün %50 sinde fotosentezi azalttığı sonucuna varılmıştır. 50 mg/lt bor ise alg türünde büyüme hızını azaltmıştır. Yapılan sucul toksisite çalışmalarında bütün türler ve yaşam dereceleri arasında, bora en hassas olan organizmanın erken yaşam devresindeki gökkuşacağı alabalığı olduğu görülmüştür (Özkurt 2000).

Yapılan çalışmalar sonucunda BA in karsinojen olmadığı belirtilmektedir. Sadece verilen doza bağlı olarak vücut ağırlığında azalma ve bazı patolojik bulgulara yol açtığı kaydedilmiştir (Weir and Fisher 1972).

2. Pankreasın Histolojik Yapısı

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin ögelere sahiptir ve bu ögeler bezin tamamına yakını oluşturur. Ekzokrin pankreas çok sayıda küçük lopçuklar biçiminde düzenlenmiş ve yakın olarak yerleşik salgılayıcı seröz asinüslerden oluşmuştur. Seröz asinus toplulukları arasında izole olmuş biçimde langerhans adacıkları bulunmaktadır. Bu adacıklar pankreasın endokrin kısmını temsil etmektedir (Willams *et al.* 1995; Cormach and Lappincott 1987; Leeson *et al.* 1985). Pankreası koruyacak belirgin bir bağ doku kapsülü yoktur. Kapsülden organ içine giren ince bağ dokusu septumları pankreası lob ve lobüllere ayırır (Carlos *et al.* 1998; Sternberg 1992). Organ desteği kapsülden çok, pankreasın gövdesi ve başına doğru uzanan büyük interlobüler kanalları çevreleyen yoğun bağ dokusuyla sarılır (Leeson *et al.* 1985).

Bir pankreas asinusunu oluşturan hücrelerin nükleusları yuvarlak ve bazale yakındır. Ayrıca küçük bir merkezi lümeni çevreleyen, piramit şekilli ve protein salgılayan zimojenik hücrelerden oluşmaktadır. Zimojen granülleri hücrenin luminal bölgesinde yer alır. Hücrenin bazal tarafı kuvvetli bazofil boyanır. Bu kısımda granüller endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlar bol miktarda bulunur (Kelly *et al.* 1984; Clara and Maskar 1970; Kalaycı 1986). Asinüs kaynaklı salgı ürünleri; lopçuk içi, dar interkalar kanallar tarafından boşaltılırlar. Bu kanallar küçük lümenli ve alçak kübik epitellidirler. Sentroasiner hücreler interkalar kanalların epiteliyle devam ederler. İnterkalar kanallar daha sonra lopçuklar arasında uzanan bağ dokusu septumunda bulunan lopçuklar arası kanallara boşalır. Küçük kanallar daha geniş kanallara açılmaktadır ve bu kanallar daha yüksek ve sırası artan basit kübik epitel ile döşelidirler (Willams *et al.* 1995; Cormach and Lappincott 1987; Ekholm and Edlund 1959). Ekzokrin asinusün dokudan ince retiküler lif tabakası ile ayrılmış ve bir bazal membran üzerine oturmuş, çeşitli boyutlardaki yuvarlak ekzokrin hücre kitleleri olduğu bildirilmiştir (Ekholm and Edlund 1959; Ekholm *et al.* 1962). Diğer ekzokrin bezlerde görülen ve çoğunlukla bez hücresi ile bazal membran arasına oturan yassı myoepitel hücreleri pankreasta bulunmaz (Willams *et al.* 1995; Leeson *et al.* 1985).

2 . 1. Ekzokrin Pankreas

Pankreasın görevleri, çeşitli hücre grupları tarafından yerine getirilmektedir. Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin bir organ olduğundan çok sayıda ve çeşitlilikte sindirim enzimleri üretir. Pankreas tarafından yapılan ekzokrin salgı içerisinde tripsin, kimotripsin, amilaz, lipaz, elestaz, karboksipeptidaz, fosfolipaz ve ribonükleaz gibi enzimler yer alır. Bu salgı bir kanal vasıtası ile duodenuma boşaltılır. Bu salgı maddeleri 3 temel gıda maddesi olan protein, yağ ve karbonhidratların sindiriminde önemli bir rol oynar (Slack 1995; Masanori *et al.* 1993). Tripsin ve kimotripsin peptidleri parçalar, nükleazlar nükleik asitleri parçalar, amilaz karbonhidratları hidrolize ederek disakkaritleri oluşturur, lipazın ise yağların sindirimini sağladığı bildirilmiştir (Guyton 1988). Pankreasın salgıları hem hormonlar hem de vagal (parasempatik nervus vagus uyarısı) uyarılarla düzenlenmektedir (Kelly *et al.* 1984; Arıncı ve Erhan 1997). Duodenal mukozanın enteroendokrin hücreleri tarafından kan dolaşımına salgılanan bağırsak hormonları sekretin ve kolesistokinin, pankreas salgılarını düzenlemektedir. (Eroschenko 2001). İnce bağırsakta asidik “şim” chyme oluşmasına yanıt olarak sekretin salgılanması; pankreas hücrelerini çok miktarda, sodyum bikarbonat iyonları açısından zengin su benzeri sıvı salgılamak için harekete geçirir. Hiç ya da çok az enzim özelliği olan bu sıvı, başta sentroasiner hücreler ve daha küçük duktus interkalarisi oluşturan hücreler tarafından üretilir. Bu sıvının işlevi asidik “şim” i nötrleştirmek ve pankreas enzimlerinin görevlerini yapabilecekleri en iyi ortamı sağlamaktır (Eroschenko 2001).

2. 2. Endokrin Pankreas

Endokrin pankreas, ekzokrin parankima içinde dağılmış rutin boyamalarda açık renkte görülmeleri ile ayırt edilebilen hücre topluluklarından ibarettir (Carlos *et al.* 1998; Sternberg 1992). Pankreasın endokrin bölümü olan langerhans adacıkları organın her tarafına düzensiz olarak dağılmıştır (Williams *et al.* 1995; Leeson *et al.* 1985). Adacıklar yüksek bir kapiller desteğe sahiptir. Asiner kısım ise aksine kan desteği yönünden fakirdir (Cormach and Lappincott 1987). Adacıklarda 4 tip hücre ayırt edilmiştir. Bu

hücre tipleri alfa hücreleri, beta hücreleri, delta hücreleri ve pankreatik polipeptid(PP) dir. İmmunohistokimyasal olarak bu hücrelerin salgıladığı hormonlar tesbit edilmiştir. Alfa hücreleri glukagon hormonu, beta hücreleri insülin hormonu, delta hücreleri somatostatin, PP hücreleri pankreatik polipeptid sentezler (Slack 1995; Clara and Maskar 1970). Alfa hücreleri polipeptid şekillidirler ve diğer hücrelerden daha büyüktürler. Genellikle langerhans adacığının periferik kısımlarında ve kan kapillerinin etrafında yerleşmişlerdir. Gomoriyle kırmızıya boyanırlar. Aldehit fuksin ile boyanmazlar (Willams *et al.* 1995). Beta hücreleri ise adacıkta en fazla bulunan hücre tipleridir. Çoğunlukla adacığın merkezine yerleşirler. Çok miktarda olduklarından birbirleri üzerine sıkışmış durumdadırlar. Aldehit fuksin ile parlak kırmızıya, Gomori ile maviye boyanırlar (Carlos *et al.* 1998; Sternberg 1992).

Pankreas kan glukoz seviyesinde ve metabolizmasında önemli etkileri olan hormonlar salgılamaktadır. Vücuttaki düşük glikoz oranına yanıt olarak pankreas adacığı glukagon salgılamaktadır. Glukagonun ana görevi, kandaki glikoz oranını artırmaktır. Bu görev genelde karaciğerde bulunan yağ asitlerinin, amino asitlerin ve glikojenin glukozla dönüştürülmesini hızlandırarak yerine getirilmektedir; bu dönüşümler kandaki şeker seviyesini artırmaktadır (Eroschenko 2001).

Pankreas patolojisi üzerinde yapılan çalışmalarda pankreatit, pankreasın akut inflamasyonu sonucu geliştiği rapor edilmiştir. Pankreas patolojisinin oluşmasında pankreasın proteolitik enzimlerinin rol oynadığı bildirilmiştir. Fakat bu enzimlerin pankreas dokusu içinde hangi mekanizmalarla aktive oldukları tartışma konusudur. Pankreasın patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalar pankreas kanal tıkanıklığı, aktif pankreas enzimlerinin artışı ve kanal permeabilitesinin artışıdır (Pekmezci 2002). Bor ile yapılan çalışmalarda borun pankreasta insülin salgılanmasını azalttığı, asiner hücrelerde intrasitoplazmik inklüzyonların oluşumuna yol açtığı rapor edilmiştir (Okudan 1996; Sanusi 1975, Bakken and Hunt 2003). Borun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Canlılar üzerindeki etkisi ATP sentezini azaltmasına bağlanmaktadır. Borun atılma hızı organizmada, emilme hızından çok daha yavaş bir tempoyla seyretmektedir. Eliminasyonda idrar ve safra birinci derece rol

oynamaktadır. Karaciğerden safraya gelen bor bileşikleri, bağırsaklara geldiğinde buradan tekrar geri emilerek kana geçmektedir. Bu durum bor'un vücutta kalma süresini uzatmaktadır (Şanlı ve Kaya 1991).

Bor mineral ve bileşiklerinin kullanım alanları günlük yaşamımıza ve sanayinin her alanına girmiş olup gün geçtikçe daha da artmaktadır. Bor rezervlerinin önemli bir bölümüne sahip olan ülkemizde bor yataklarında çalışan insanlar bu madenlere mesleki uğraş sonucu maruz kalmaktadır. Bununla beraber borun hemen her yerde bulunduğu düşünülür ve ülkemiz için taşıdığı önem göz önünde bulundurulursa bu konuda yapılacak bilimsel çalışmaların önemi daha iyi anlaşılacaktır. Ülkemizde olduğu gibi BA ile ilgili endüstriyel alanlarda pek çok kişi çalışmakta ve büyük populasyonlar bor kaynaklarından zengin bölgelerde yaşamaktadır. Bu yüzden bor maruziyeti ile ilgili dünya üzerinde epidemiyolojik ve deneysel araştırmalar başlatılmıştır. İnsan organizması üzerinde bor ve bileşiklerinin etkileri bugün hala tartışmalıdır. Bu durum BA in insan ve hayvan dokuları üzerindeki etkilerinin ayrıntılı bir şekilde ele alınmasını gerektirmektedir. Denek olarak insanın doku düzeyinde incelenmesinin getirdiği güçlükler bor etkileri konusunda henüz yeterli bilgiye ulaşmasını engellemektedir. Bor ve borlu bileşiklerin etkilerinin deneysel olarak hayvanlarda irdelenmesi insan organizması üzerindeki etkileri için yol gösterici olabilir. Biz de sıçanlarda deneysel bir bor çalışması yaparak literatürde eksik olduğunu gördüğümüz pankreas üzerine BA in doza bağlı etkileri konusunu histolojik ve biyokimyasal metodlar yardımıyla aydınlatmayı amaçlıyoruz.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Weir ve Fisher(1972) yaptıkları çalışmada, Sprague-Dawley sıçanları 0, 117, 35, 1170 ppm BA ile 2 yıl boyunca beslediler. 1170 ppm BA ile 13 hafta boyunca yem tüketimi ve büyümede azalmalar olduğu, toksisite belirtileri olarak da şişme, tırnaklarda deskuamasyon, gözlerde iltihaplanma meydana geldiği bu çalışmanın sonuçları arasındadır. Testikuler atrofi yüksek dozlarda meydana gelmiş, 117 ppm BA verilen sıçanlarda hiçbir etki görülmezken, beyin, tiroid, bağırsal, kalp, karaciğer, dalak, böbrek, adrenal bez, pankreas, testis, ovaryum ve kemiğin histopatolojik incelenmesinde hiçbir dokuda kanser belirtilerinin görülmediği tesbit edilmiştir.

Sanusi *et al.* (1975), pankreatik inklüzyonların BA zehirlenmesi durumunda teşhis için önemli olduğunu belirtmektedirler. Inklüzyon cisimlerinin doğası ışık ve elektron mikroskopuyla incelenmiş ve sonuçta BA zehirlenmesi durumunda toksikolojik analizler ve pankreatik inklüzyonların sınırlandırılmış değerleri, bir teşhis aracı olarak değerlendirilmiştir.

Jansen *et al.* (1984), 8 gönüllü yetişkin insanda yaptıkları bir çalışmada 562 ve 611 mg BA uygulamasından sonra plazma BA konsantrasyonunun 0.10 ve 0.46 mg/l den daha az olduğunu tesbit etmişlerdir.

Bockman *et al.* (1985) yaptıkları araştırmada, alkolün pankreatik parankimanın tamamını etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Pankreas yaralanmaları pankreatik patolojiyi gösterir. Parankimal değişimin bir tipi asinar hücrelerin kaybıdır.Sürekli alkol alımı parankimal hücrelerde lipid damlacıklarının birikimine neden olabileceğini ve epitel hücrelerinin mukoz metaplaziye maruz kalabileceğini bildirmişlerdir.

Nielsen *et al.* (1987), yaptıkları çalışmada postmenapozal kadınlarda mineral metabolizması üzerine borun, alüminyumun ve magnezyumun etkisini incelemişlerdir. 48 ve 82 yaşları arasında 12 kadın üzerinde araştırma yapılmıştır. Kadınlar 119 gün

boyunca 0.25 mg bor/gün diyeti tükettikten sonra üriner kalsiyum ve magnezyum atılımı azalmıştır. Bor ilavesi serum testosteron ve 17 β -östradiol konsantrasyonunu yükselttiği ve borun kemiklerde kalsiyumun kaybını önlediğini tesbit etmişlerdir.

Kiesche and Hooser (1990)'e göre BA in toksik düzeyi kusmaya, depresyona ve diareye sebep olmaktadır. BA bütün hücreler için sitotoksiktir. Yüksek düzeyde alındığında, felç, renal tübüler nekroz ve hepatotoksisite meydana geldiğini belirtmektedirler.

Hoffman *et al.* (1991) yaptıkları çalışmada, ördek yavrularını %22 protein diyeti, 60 ppm selenyum ve 1.000 ppm BA ile beslemişlerdir. 4 hafta sonra histolojik ve biyokimyasal incelemeler için kan ve doku örnekleri alınmış, %22 protein ve 60 ppm selenyum diyetiyle ördek yavrularında ölüm meydana gelmediği, fakat büyümenin azaldığı ve karaciğerde histopatolojik lezyonların meydana geldiğini belirlemişlerdir. Plazma protein konsantrasyonu, hemoglobin, hematokrit, plazma glutatyon redüktaz aktivitesindeki artış, büyümede azalma dahil bor ve selenyum arasında etkileşim meydana gelebileceğini tesbit etmişlerdir.

Hunt and Herbel (1991-92) yaptıkları çalışmada, sıçanlarda bor ve streptozotocin(STZ) ilavesiyle plazma kalsiyum konsantrasyonunun düştüğünü, STZ uygulanmayan grupta ise kalsiyum üriner atılımının arttığı ama dalak, böbrek, bağırsak, beyinde kalsiyum konsantrasyonu ve alkalın konsantrasyonunun etkilenmediğini tesbit etmişlerdir. Sonuçta borun mineral metabolizması üzerinde düzenleyici bir rolü olduğunu rapor etmişlerdir.

Hunt and Herbel (1991-92) yaptıkları çalışmada, borun insanların diyetinde yer aldığını mineral ve enerji metabolizmasını etkilediğini bildirmişlerdir. Yavru sıçanları yüksek protein diyetine ilaveten 2.4 mg/kg bor diyetiyle beslediler. Sonra deney grubunun yarısına streptozotocin (STZ) ilave edilmiş ve STZ uygulanan grupta bor, kreatin kinaz, plazma pruvat konsantrasyonunu ve plazma insülini azaltırken, plazma tripsin

konsantrasyonunu artırdığını tesbit etmişlerdir. Ayrıca borun karaciğer metabolizması üzerinde koruyucu bir etkisi olabileceğini belirtmektedirler.

Fail *et al.* (1991), İsviçre farelerinde BA in reproduktif toksisitesini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Yapılan araştırmada erkek ve dişi fareler 27 hafta boyunca 0, 1000, 4500, 9000 ppm konsantrasyonları ile beslendi. Tahmin edilen doz gıda tüketimine ve vücut ağırlığına dayanmaktaydı. 4500 ppm de fertilitate ve vücut ağırlığının azaldığını, ölüm meydana gelmediğini, 27 hafta sonunda doz gruplarında vücut ağırlığında ve üreme organları ağırlıklarında değişen derecelerde azalmalar olduğunu, seminifer tübüllerde dejenerasyonlar meydana geldiğini belirlemişlerdir. Ayrıca karaciğer, böbrek ve adrenal bezlerde azalmalar meydana gelmiştir. Bu sonuçlara dayanarak BA in üreme sistemi üzerinde toksik etkisi olduğunu tesbit etmişlerdir.

Heindel *et al.* (1992), hamile İsviçre fareleri ve Sprague-Dawley sıçanlarda BA in gelişim üzerine toksik etkisini araştırmışlardır. Prenatal gelişim boyunca dozlar mümkün olduğunca erken vermeye çalışılmıştır. Ortalama doz farelerde 248, 452, 1003 mg/kg, sıçanlarda ise 78, 163, 330 mg/kg dır. Hamilelik boyunca deneklerde meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir. Farelerde renal lezyonlar meydana geldiğini, su alımı ve böbrek ağırlığının arttığını, vücut ağırlığının ise azaldığını belirlemişlerdir. Sonuçta bütün dozlarda vücut ağırlığında azalışlar olduğu, fare ve sıçanlarda maternal toksisiteye ek olarak, gelişim toksisitesinin sıçanlarda toksik düzeyin altında olduğunu tesbit etmişlerdir.

Ishii *et al.* (1993) yaptıkları çalışmada, 77 yaşındaki bir kişinin kazara 30 gr BA alımı sonrası meydana gelen klinik bulguları araştırmışlardır. Belirtilerin hıçkırık, kusma ve diyare ile başladığı ve sonunda ölüm olgusu meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Ku *et al.* (1993) yaptıkları çalışmada, yüksek doz BA in testiküler lezyonlara sebep olduğunu belirtmişlerdir. BA in testisler üzerindeki en önemli etkisinin atrofi ve

hormonal etki olduğunu, ayrıca BA in karaciğer ve testislerde nükleik asit sentezine zarar verdiğini rapor etmişlerdir.

Barr *et al.* (1993) yaptıkları çalışmada, kan lityum düzeyinin genetik ve çevresel olarak regüle edilebileceğini açıklamaktadırlar. 7 farklı bölgeden su ve kan örnekleri toplanmış ve ^{6}Li ve ^{10}B reaksiyonlarını teşvik etmek için nötron ışınlarını kullanarak spektrofotometrik ölçüm yapmışlardır. Sonuçta suda ve kandaki lityum ve bor konsantrasyonlarının lineer bir ilişki gösterdiğini tesbit etmişlerdir.

Naghii and Samman (1993) yaptıkları çalışmada, bor'un kalsiyum ve kemik metabolizması gibi mineral metabolizmasının düzenlenmesinde düzenleyici bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Borun etki mekanizması tanımlanmamasına rağmen, testesteron, β -östradiol gibi steroid hormonların konsantrasyonunu artırarak etkili olabileceğini tahmin etmektedirler. Ayrıca bazı klinik durumlarda borun gerekli olabileceğini tesbit etmişlerdir.

Rossi *et al.* (1993) yaptıkları çalışmada, yumurta tavuklarında yeme 240 mg/kg'a kadar bor ilavesinin canlı ağırlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Ku and Chapin (1994) yaptıkları çalışmada, BA in yetişkin sıçanlarda hormonal etkisi olduğunu ve testiküler lezyonlara sebep olduğunu ve testislerdeki bor konsantrasyonunun 1-2 m M arasında olduğunu tesbit etmişlerdir.

Chapin and Ku (1994) yaptıkları çalışmada, sıçanlar 1000, 4500, 9000 ppm BA ile beslediler. Sperm motilitesi bütün doz gruplarında incelenmiş, testiküler atrofi yüksek ve orta doz gruplarında meydana gelmiştir. 9000 ppm de sıçanlarda sperm inhibisyonu olduğunu, daha yüksek dozlarda atrofi ve ölüm meydana geldiğini tesbit etmişlerdir.

Hall *et al.* (1994) yaptıkları çalışmada, amin-karboksiboran türevlerinin anti-neoplastik ve sitotoksik ajanlar ile lenfoma, sarkoma ve karsinomaya karşı etkisini incelemişlerdir.

Bu ajanların DNA ve RNA sentezini inhibe ettiğini belirtmektedirler. Kemirgenlerde amin-karboksiboranlar hipolipidemik ajanlardır ve serum kolesterol, trigliserid konsantrasyonunu, buna ek olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonların düşmesine sebep olduğunu rapor etmişlerdir. Aminkarboksiboranlar 2.5-8 mg/kg da kronik artrit ödem ve şoka karşı anti-inflamasyon etkisi olduğunu ve bu ajanların prostoglandin siklooksigenaz ve 5-lipoksigenaz aktivitelerinin inhibitörleri olduğunu belirlemişlerdir. Sonuçta amin-karboksiboran kalsiyum emilimini azaltan anti-osteoporotik ajanlar olduğunu tesbit etmişlerdir.

Nielsen (1994) yaptığı çalışmada, bor ilavesinin plazma kalsiyum konsantrasyonunu, serum testosteron ve 17β östradiol konsantrasyonunu artırdığını belirlemiştir. Bu çalışmada 45 yaş üzerinde 5 erkek ve 5 postmenapozal kadın düşük bor diyetiyle 63 gün boyunca beslenmiş, daha sonra yine aynı diyetle 3 mg bor 49 gün boyunca verilmiştir. Deneysel sonunda bor'a bağlı olarak eritrosit süperoksit dismutaz, serum enzimatik seruloplazmin ve plazma bakır konsantrasyonu arttığını tesbit etmiştir.

Dupre *et al.* (1994) yaptıkları çalışmada, bor ilavesiyle vitamin D eksik olan sıçanlarda kalsiyum, magnezyum ve fosfor düzeylerinin yükseldiğini belirtmektedirler.

Woods (1994) yaptığı araştırmada, bor'un kayalarda, toprakta ve suda değişen yoğunluklarda bulunduğunu belirtmiştir. Bor'un biyolojik sistemlerde hidroksile edilen gruplar ile kompleks kurabileceğini, enzim ve koenzim sistemlerini etkileyebileceğini açıklamıştır. BA 3 haftada dışarı atılabileceğini belirtmiş, ancak oluşan bor-oksijen bağının kırılması için fazla miktarda enerjiye ihtiyaç duyulduğunu bu yüzden insanlarda ve hayvanlarda metabolize edilemeyeceğini rapor etmiştir.

Culver *et al.* (1994) yaptıkları çalışmada, işçilerde üriner bor konsantrasyonunu ve kan bor konsantrasyonunu karşılaştırmışlardır. Bor'a maruz kalan 14 işçi seçilmiş, bunlar düşük, orta ve yüksek bor alımına göre değerlendirilmiştir. Havadaki bor

konsantrasyonu 3.3 mg/m³ ve 18 mg/m³ olarak ölçmüşlerdir. Kan bor konsantrasyonu 0.11 den 0.26 mikrogram/mg 'a kadar değiştiği, üriner bor konsantrasyonu ise 3.16 dan 10.72 mikrogram/mg arasında olduğunu tesbit etmişlerdir.

Dieter (1994) yaptığı çalışmada, BA in toksisitesini ve karsinojenik etkisini araştırmıştır. Fareler 14 gün, 13 hafta ve 2 yıl boyunca BA ile beslenmiştir. Fareler 0, 0.62, 1.25, 2.5 ve 5 mg/kg BA ile 14 gün boyunca beslenmiş, diğer grup 0, 0.12, 0.25, 0.50 ve 1 mg/kg BA ile 13 hafta beslenmiştir. Bir başka grup 0, 0.25 ve 0.50 mg/kg BA ile 2 yıl beslenmiştir. Deney sonunda ölüm, klinik toksisite, vücut ağırlığı ve histopatolojik incelemeler yapılmış, ölümün her bir grupta zamana ve artan doza bağlı olduğunu tesbit etmiştir. Aynı zamanda BA in toksik etkisi olduğu ama karsinojen olmadığını belirlemiştir.

Moseman (1994), bor'un pek çok bitkinin büyümesinde gerekli olduğu, insan ve hayvanlarda düşük konsantrasyonlarda bulunduğunu rapor etmiştir. Bor BA olarak absorbe edildiğini, üriner yolla atıldığını ve BA in yarı ömrünün yaklaşık 1 gün olduğunu belirlemiştir. Yumuşak dokularda, üriner ve kandaki bor düzeyi 0.05 ppm den az, 10 ppm den çok olduğunu, ayrıca, BA in beyin ve karaciğerdeki miktarının 2000 ppm kadar yüksek olduğunu rapor etmiştir.

Price *et al.* (1996a), BA in laboratuvar hayvanlarında gelişim toksisitesi ve üreme toksisitesini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 0, 62.5, 125, 250 mg/kg BA hamile tavşanlara hamileliğin 6 ve 19 günlerinde verilmiş, maternal vücut ağırlığı, gıda tüketimi, klinik durumlar hamilelik boyunca belirli aralıklarla incelemişlerdir. Yaşayan ve ölen fetuslar tesbit edilmiştir. Sonuçta maternal gıda tüketimi 250 mg/kg da azaldığını, ama diğer dozlarda arttığını belirlemişlerdir. Ayrıca maternal karaciğer ağırlığının etkilenmediğini, böbrek ağırlığının ise arttığını tesbit etmişlerdir.

Price *et al.* (1996b) yaptıkları çalışmada, sıçanlar 0, 19, 36, 55, 76, 143 mgBA/kg dozları ile beslenmiştir. Maternal klinik işaret olarak vücut ağırlığı, gıda ve su alımı hamilelik boyunca düzenli aralıklarla ölçülmüş, fetal büyüme dahil, iskelet morfolojisinin değişebileceğini, böbrek ağırlığının ise arttığını tesbit etmişlerdir.

Wilson and Ruszler (1997) yaptıkları çalışmada 50 ve 100 mg/kg ile diyeteye eklenen borun femur ve tibia'nın güçlenmesini önemli bir şekilde artırdığını bildirmişlerdir.

Hunt *et al.* (1997) yaptıkları çalışmada, borun mineral metabolizmasını etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca borun kalsiyum dengesini bozan metabolik mineral hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceğini belirtmektedirler.

Price *et al.* (1997) yaptıkları çalışmada, sıçanlarda gelişim toksisitesini incelemişlerdir. Hamile Sprague-Dawley sıçanlar 0, 3, 6, 10, 13, 25 mg/kg dozlarında BA'e maruz bırakılmıştır. Fetüslerde gelişim ve maternal toksisitenin yükseldiğini belirlemişlerdir. Kanlar spektrofotometrede ölçüm için heperinize edilmiş tüplere alınmış, maternal kan bor konsantrasyonu 13 ve 25 mg/kg BA dozları ile embriyo toksisitesi için pozitif olduğunu, diğer dozlarda olumsuz bir etkinin görülmediğini rapor etmişlerdir.

Hubbard (1998) yaptığı çalışmada, BA dahil inorganik boratlar, Na, K, Zn boratların düşük toksisite gösterdiğini bildirmişlerdir. En önemli etkilerinin üreme ve gelişim toksisitesi üzerine olduğunu, ayrıca BA ve boraksın farklı türler üzerinde benzer toksisite etkileri olabileceğini rapor etmişlerdir.

Lanoue *et al.* (1998) yaptıkları ilk çalışmada, sıçanlar hamile olmadan önce 0.04 mikrogram/gr ve 2.00 mikrogram/gr bor ile düşük dozlarda 6 hafta beslemişlerdir. Düşük bor diyeti kan, karaciğer ve kemik bor konsantrasyonunu düşürmesine rağmen, gelişim ve fetal büyüme üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını tesbit etmişlerdir. Yaptıkları diğer çalışmada ise postimplantasyon embriyoların in vitro gelişimi üzerine borun etkisini araştırmışlardır. Embriyolar düşük bor diyetiyle beslendikten sonra

implantasyon sayısı azalmıştır. Buna rağmen in vitro embriyo gelişiminin bor uygulanmasıyla etkilenmediği belirlenmiştir.

Rainey and Nyquist (1998) yaptıkları çalışmada, borun insan diyetinde yer alan bir eser element olduğunu bildirmişlerdir. Bor diyetinin alımının tahmin edilmesi popülasyon sağlığı açısından yararlı bilgiler sağladığını bildirmişlerdir. İnceleme verileri ABD ve Almanya'dan sağlanmıştır. Ayrıca Çin, Japonya, İtalya, Finlandiya, Ukrayna'da değişik kaynaklardan analitik veriler birleştirilmiş, her bir kişinin ortalama bor tüketimi tahmin edilmiştir. Yetişkinler için tahmin edilen değer 1.11, 1.72, 2.12, ve 1.95 mgB/d, dişiler için ise 0.89, 1.62, 1.75, 1.80 mgB/d olduğunu tesbit etmişlerdir.

Murray (1998) yaptığı çalışmada, BA in insanlar ve hayvanlar üzerindeki farmakokinetik etkisini incelemiştir. İnsan ve hayvanlarda BA in pasif difüzyon yoluyla absorbe edildiğini, kemikteki bor konsantrasyonunun diğer dokulardan fazla olduğunu, BA in cis-hidroksil grupları için bir afiniteye sahip olabileceğini rapor etmiştir. BA in toksisite düzeyi LOEAL (lowest Observed Adverse Effect Level) ve NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) olarak 2 grupta incelemiştir. 55 ve 76 mgBA/kg in LOAEL olduğunu, hamile sıçanlarda hamilelik boyunca kan bor düzeyinin NOAEL ve LOAEL de 1.25 ve 1.53 mcg olduğunu belirlemiştir. İnsanlarda kan bor konsantrasyonu bu düzeyin altındadır. Genel popülasyonda kan bor düzeyi 0.03 ve 0.09 mcgB/ml arasında olduğunu rapor etmişlerdir.

Özkurt (2000) yaptığı çalışmada, bir yıl boyunca her ay araziye gidilerek su, dip çamuru, plankton ve balık numuneleri alınmış ve içerdikleri bor miktarlarını belirlemişlerdir. Çatören ve Kunduzlar baraj göletlerinde bor, su dip çamuru planktonda artarak birikmekte; baraj göletlerine besin zinciri yoluyla taşınarak, balık (*Cyprinus carpio*) dokularında yığılmaktadır. Çatören barajında balık dokularında bor kas-beyin-karaciğer yönünde, Kunduzlar barajında ise kas-karaciğer-beyin yönünde artarak biriktiğini, Çatören barajında bor kirliliği Kunduzlara göre daha fazla olup, balık büyümesini engellediğini tesbit etmiştir.

Armstrong *et al.* (2000) yaptıkları çalışmada, borun mineral ve metabolitler üzerine etkisini araştırmışlardır. İlk deneyde 24 dişi 24 erkek domuz kullanılmıştır. 3 gruba ayrıldı 1) Kontrol+6.7 mg/kg diet 2) Kontrol+5 mg/kg 3) Kontrol+15 mg/kg sodyum borat olarak diyetlerine ilave edilmiştir. İkinci deneyde ise domuzların diyetlerine 0.98 mg/kg bor ilave edilmiştir. Plazma mineral ve metabolit konsantrasyonunu belirlemek için kan örnekleri alınmış, 1 deneyde borun performansı, plazma mineral, metabolitler ve kemik karakterizasyonu etkilemediğini, 2 deneyde ise plazma trigliserid ve kolesterolü arttırdığını tesbit etmişlerdir.

Hunt (2002) yaptığı çalışmada, NAD⁺-, NADP⁻-, veya FAD⁻ için gerekli oksidoredüktaz enzimleri in vitroda borat tarafından inhibe edildiği belirtmiştir. Borun proksimal hidroksil gruplarla borester oluşturduğunu, sonuçta bor inflamasyon boyunca spesifik enzim aktivitelerini düzenlediğini ve spesifik reaktif bileşenlerin stabilizasyonunu etkilediğini rapor etmişlerdir.

Saidalikhodzhaeva *et al.* (2002) yaptıkları çalışmada, kloretil ile sıçanlarda pankreatitis oluşturduktan sonra alfa-amilaz, lipaz, fosfolipaz A₂ enzim aktivitelerini ölçmüşlerdir. Pankreasta lipid spektrumunun değiştiğini gözlemişlerdir. Ayrıca kalsiyum iyonlarının bütün enzimler için aktivasyon rolü olduğunu belirtmişlerdir.

Nigar ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada; uzun süreli alkol alımının, sıçanlarda pankreas langerhas adacıkları üzerine olası histolojik etkilerinin araştırılmasını amaçlamışlardır. Çalışmada 17 Wister albino sıçan kullanılmış, deney grubu 6 ay boyunca %7.2 alkol içeren modifiye sıvı diyet ile beslenmiştir. Deney sonunda sıçanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, pankreasları alınmıştır. Dokulara rutin histolojik prosedürler uygulandıktan sonra kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alkol grubunda langerhans adacığında kanal oluşumları ve genişlemiş kapiller damarlar olduğunu tesbit etmişlerdir.

Pekmezci (2002) yaptığı çalışmada, akut pankreatit pankreasın akut inflamasyonu olduğunu belirtmektedir. Pankreatik inflamasyonun oluşmasında proteolitik enzimlerin rol oynadığını rapor etmiştir. Pankreasın asiner hücrelerinde yer alan inaktif tripsinojenin değişik mekanizmalarla aktif form olan tripsine dönüşmesi pankreasın diğer proteolitik enzimlerini aktifleştirerek hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan lokal ve sistematik bulguların oluşmasına neden olduğunu, ayrıca uzun süreli ve ileri dercede bir hiperkalseminin pankreatite neden olabileceğini belirtmektedir.

Saylı (2003) yaptığı çalışmada, içme suyundaki bor miktarının 0.10 ve 0.82 ppm arasında olduğunu belirtmektedir. Bora maruz kalan işçiler üzerinde yaptıkları çalışmada borun insanlarda üremeyi etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Bakken and Hunt (2003) yaptıkları çalışmada, vitamin D eksik olan sıçanlarda bor eksikliğinin hiperinsülini teşvik edebileceğini açıklamışlardır. Bazal diyetle 0,2 ve 2,0 mg/kg bor, 360–400 mg/kg magnezyum ile 2.5 mikrogram/kg vitamin D ilave edilmiştir. Sıçanlarda borun, vitamin D ve magnezyuma rağmen plazma insülin miktarını azaltırken, glikoz konsantrasyonunu etkilemediğini belirlemişlerdir. Cıvcivler ise yüksek protein diyetine ilaveten 0.3 ve 1.65 mg/kg BA, 3.13, 15.60 mikrogram/kg vitamin D ile beslenmiştir. Sonuçta cıvciv modellerinde borun pankreatik insülin miktarını azalttığını tesbit etmişlerdir.

Devirian and Volpe (2003) yaptıkları çalışmada, borun insanlarda ve hayvanlarda besleyici bir element olabileceği belirtmektedirler. Bor vitamin D, magnezyum, kalsiyum dahil, birkaç mikrobeseleyici ve steroid hormonların metabolizmasına ek olarak pek çok metabolik enzimlerin aktivitesini etkilediğini, bor ilavesinin sıçanlarda ve cıvcivlerde kemiklerin güçlenmesine sebep olabileceğini rapor etmişlerdir.

Çöl ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada, bor maruziyeti olan kadınların doğurganlık ve genel sağlık durumlarının saptanmasını amaçlamışlardır. Yerleşim bölgesinde bir açık bor ocağı olan Balıkesir-Bigadiç'e bağlı iskele beldesindeki 50 yaş üzeri 109 kadın

üzerinde yürütölmüş kesitsel bir araştırmadır. Bu grubun seçilme nedenleri; bölgenin özellikleri yanısıra, bu yaş grubu kadınların doğurganlıklarını tamamlamış olmaları, büyük kısmının önceden bor madeninde çalışmış olmaları ve özellikle kronik hastalıkların incelenmesi açısından uygun yaşta olmalarıdır. Kadınlara anket formu uygulanmış, kan basıncı, boy, vücut ağırlığı, kemik minarel yoğunluğu ölçümleri alınmıştır. Sonuçta doğurganlık özelliklerinde bir farklılık bulunmamış, kronik hastalıklar yaygın olmakla birlikte, diğer bölgelerden çok farklı olmadığı görölmüş, genel olarak çeşitli sağlık sorunları ile bor madeninde çalışmış olmaları arasında istatistiksel bir ilişki saptamamışlardır.

3.MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma merkezinden temin edilen, yaklaşık 220 gr ağırlığında, 8 haftalık, 60 adet Sprague-Dawley tipi erişkin sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar deneye başlamadan önce ortama adaptasyonlarının sağlanması açısından, aynı bakım koşullarında çeşme suyu ve standart fabrikasyon palet yem ile beslenmişlerdir. Çalışmalar için Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi Etik Kurulundan izin alınmış ve deneyler süresince Etik Kurul koşullarının sağlanmasına özen gösterilmiştir.

Deney hayvanları 6 gruba ayrılmıştır;

Grup I: Kontrol

Grup II: 82,5 mg/kg BA

Grup III: 175 mg/kg BA

Grup IV: 350 mg/kg BA

Grup V: 500 mg/kg BA

Grup VI: 700 mg/kg BA

BA dozları literatüre bağlı olarak, sıçanlara 7 gün boyunca gavajlama ile verilmiştir (Kocatürk 1998; Dieter 1994) Gavajlama bir enjektör yardımı ile uygulanacak dozun doğrudan mideye verilmesidir. Bu işlemler her sabah aynı saatte yenilenmiştir. Günlük BA uygulaması sırasında deney hayvan gruplarında meydana gelen günlük kilo kaybı hesaba katılmıştır. Belirtilen sürenin sonunda kontrol ve deney grubuna dahil edilen sıçanların eter anestezisi altında kan örnekleri (5cc) alınmış ve daha sonra pankreas izolasyonları yapılmıştır. Alınan pankreas dokularının ağırlıkları ölçülmüş ve daha sonra histolojik değerlendirilmeleri yapılmıştır.

3.1. Biyokimyasal Çalışmalar

Araştırmamızın biyokimyasal analizleri Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Alınan kan örnekleri 4000xG 'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Amilaz düzeyleri amilaz kiti (Roche Diagnostic GmbH, Germany) kullanılarak, lipaz düzeyleri ise Olympus Diagnostica GmbH (Ireland) kiti kullanılarak Abbott Aeroset (IL, USA) cihazında ölçülmüştür.

Kan örneklerinde glukoz düzeyleri otomatik analizör (ADVIA 1650) kullanılarak ölçülmüştür. İstatistikler SPSS 11,5 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.2. Histolojik Çalışmalar

Sıçan pankreasları formalin tesbit sıvısından geçirilmiştir. Sonra alkolle dehidrate edilen ve ksilol ile temizlenen parçalar parafinle bloklandıktan sonra, bu bloklardan 5–6 μ m kalınlığında kesitler alınmıştır, sırasıyla Hematoksilen-Eosin (Hem-Eo), Periodic Acid Schiff (PAS) boyalarıyla boyanmıştır. Kesitler kanada balzamu ile kapatıldıktan sonra ışık mikroskobu ile incelenmiştir (Bancroft and Stevens 1982).

Formalin fiksatifinde 48 saat bekletilen sıçan pankreasları aşağıdaki işlemlerden geçirilmiştir;

1. Çeşme suyunda 3-4 saat süreyle yıkandı.
2. %70'lik Alkolde 2 saat bekletildi.
3. %80'lik Alkolde 2,5-3 saat bekletildi.
4. %96'lik Alkolde 1 gece, %96, %100, %100'lük alkol serilerinde 1'er saat bekletildi.
5. Ksilol I, Ksilol II ve Ksilol III 10'ar dakika bekletildi.
6. Ksilol:Parafin(1:1) karışımında 10 dakika (56⁰C'deki etüvde) bekletildi.
7. 3 ayrı parafin bünyesinde 1'er saat (56⁰C'deki etüvde) bekletildi.

Parafin III banyosundan sonra parçalar parafin kalıplara konulmuş ve bu kalıplardan mikrotom için bloklar hazırlanmıştır. Parafin bloklardan mikrotomla 5-6 mikron

kalınlığında enine kesitler alınmıştır. Kesitler jelatinli sıcak su banyosuna konularak açılmaları sağlanmış ve lamlara alınan kesitler iyice kuruduktan sonra Hem-Eo, ve PAS boya solüsyonlarından geçirilmiştir (Bancroft and Stevens 1982).

Kesitlerin genel histolojik yapısını incelemek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyaması yapılmıştır (Bancroft and Stevens 1982).

3.2.1.Kesitlerin Harris'in hematoksilen-eozin ile boyanması:

1. Ksilol I'de (20 dak.) bekletildi.
2. Ksilol II ve Ksilol III'de (10 dak.) bekletildi.
3. %80'lik Alkolde (10 dak.) bekletildi.
4. İki ayrı %96'lık Alkol serisinde (5 dak.) bekletildi.
5. Kesitler çeşme suyunda yıkandı.
6. Hematoksilen boyasında 1 dak. bekletildi.
7. Asit-Alkol karışımına batırılıp çıkarıldı.
8. Eozin solüsyonunda (1 dak.) bekletildi.
9. Suda (1 dak.) yıkandı.
10. %80'lik Alkolde (10 dak.) bekletildi.
11. İki ayrı %96'lık Alkol serisinde (10 dak.) bekletildi.
12. Ksilol I, Ksilol II ve Ksilol III serilerinde (20 dak.) bekletildi.
13. Kanada balzamu ile kapatıldı.

Sonuç; Hücrelerin çekirdekleri menekşe, sitoplazmaları pembe renge boyanmıştır. Pankreasın zimojen granül içeriğini gösterebilmek için PAS boyaması yapılmıştır (Bancroft and Stevens 1982).

3.2.2.Kesitlerin Periodic Acid Schiff (PAS) ile boyanması

1. Ksilol I'de (10 dak.) bekletildi.
2. Ksilol II'de (10 dak.) bekletildi.
3. %96'lık Alkolde (10 dak.) bekletildi.
4. %96'lık Alkolde (10 dak.) bekletildi.
5. Kesitler çeşme suyunda 10 dak. yıkandı
6. Periodic Asit'te 5 dak. tutuldu.
7. Saf suda birkaç defa yıkandı.
8. Schiff reaktifinde (15 dak.) bekletildi.
9. Çeşme suyunda 5-10 dak. yıkandı.
10. Hematoksilen boyaması (en az 1 dak.) yapıldı.
11. Çeşme suyunda yıkandı.
12. Asit Alkolde 3-4 saniye diferansiye edildi.
13. Suda yıkandı.
14. İki ayrı %96'lık Alkol serisinde (10 dak.) bekletildi.
15. Ksilol I ve Ksilol II'de (10 dak.) bekletildi.
16. Kanada balzamu ile kapatıldı.

Sonuç: Zimojen granülleri pembe kırmızısı boyanmıştır.

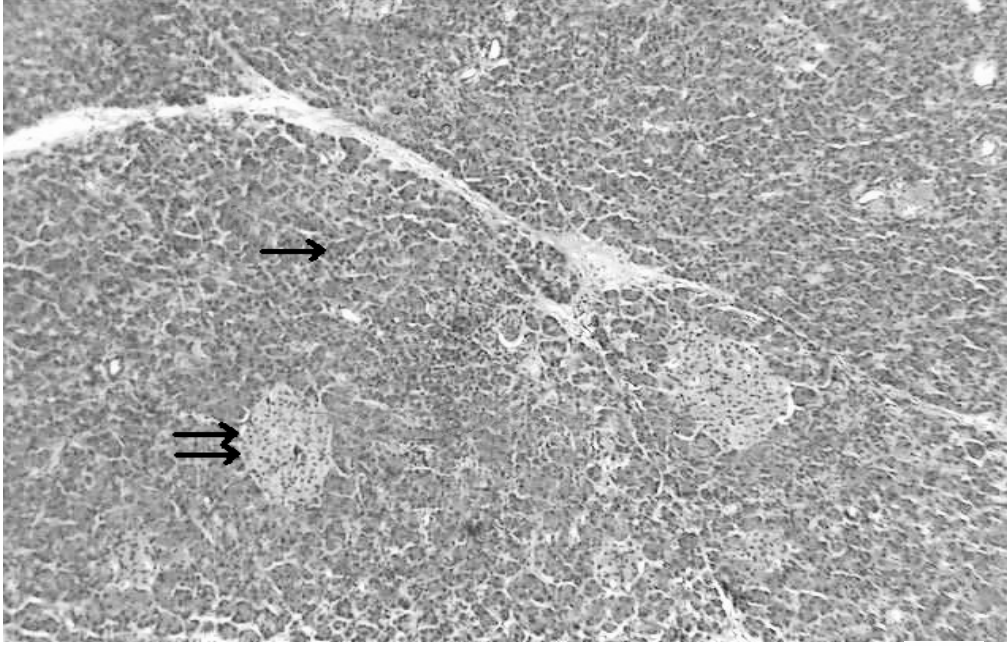
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Hem-Eo ile boyanan pankreasların histolojik bulguları

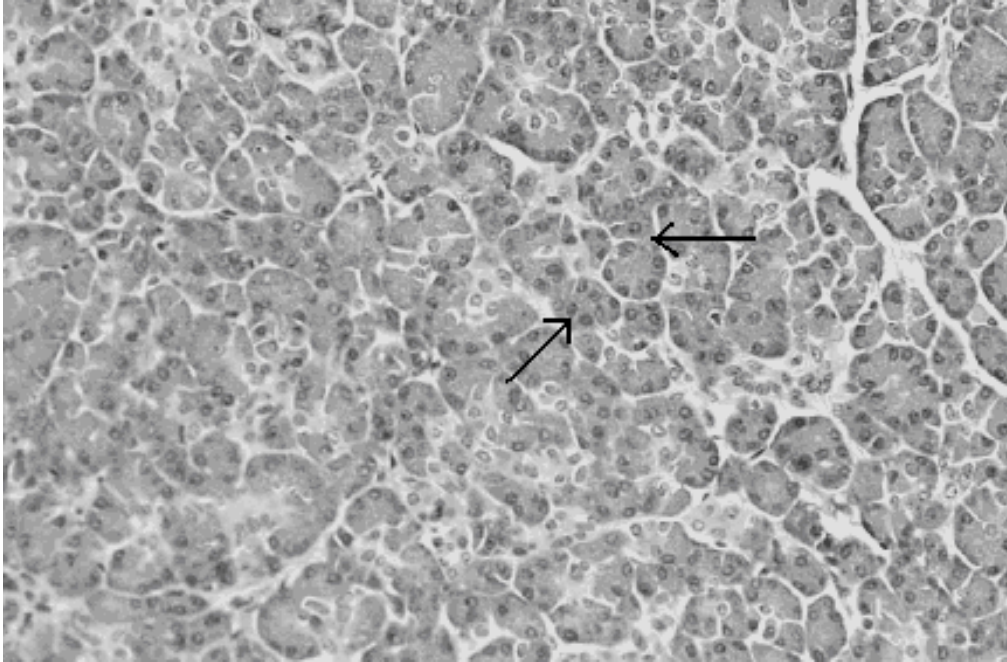
Kontrol grubu pankreaslar Hem-Eo boyama yöntemi ile bilinen yapıda görülmüştür. Pankreasın büyük bölümünü ekzokrin kısım oluşturmuştur. Asinüs hücreleri sıkı tertiplenmiş ve hematoksilen renginde boyanmıştır. Langerhans adacıkları ise Hem-Eo boyama yöntemi ile sitoplazmada belirgin bir boyanma özelliği göstermeden uniform, hafifçe bazofil bir şekilde boyanmıştır (Şekil 4.1). BA in düşük dozları pankreasın histolojik yapısını etkilemezken, yüksek dozdaki BA (700 mg/kg) ile asinüs yapılarının birbirlerinden uzaklaştığı görülmüştür (Şekil 4.2., Şekil 4.3). Aynı zamanda ekzokrin parankima hücrelerinin bir kısmı koyu bir boyanma göstermiştir (Şekil 4.4). Diğer taraftan kontrol grubu hayvanların pankreasında silindirik epitelle döşeli olduğu görülen interlobüler kanalların yüksek dozdaki BA ile genişlediği ve epitellerinin yassılaştığı gözlenmiştir (Şekil 4.5., Şekil 4.6). Ayrıca kontrol kesitlerle karşılaştırıldığında 700 mg/kg BA in etkisiyle asinüslerin arasındaki bağ dokusunun arttığı tesbit edilmiştir (Şekil 4.7., Şekil 4.8). Ancak intralobüler kanalları çevreleyen bağ dokusu belirgin olmayan bir şekilde azalmıştır (Şekil 4.9., Şekil 4.10). Üstelik yer yer dejenere olmuş asinüsler dikkat çekici olmuştur (Şekil 4.11).

4.2. PAS ile boyanan pankreasların histolojik bulguları

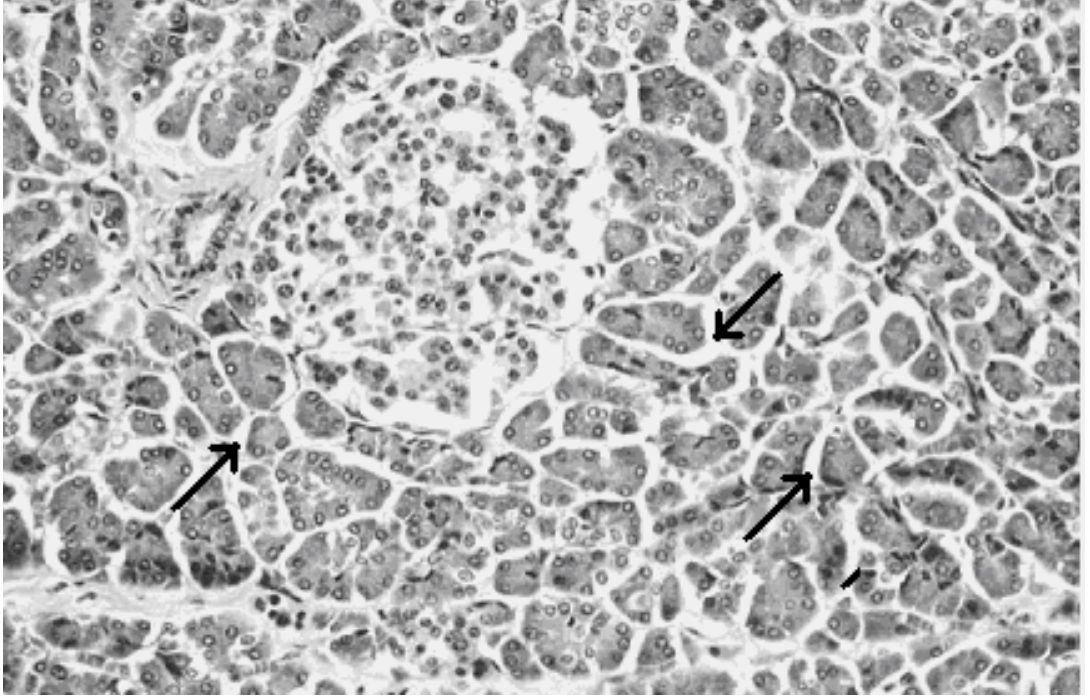
PAS boyama yöntemi ile kontrol hayvanların ekzokrin pankreasında asinüslerin PAS pozitif reaksiyon verdiği görülmüştür. Aynı zamanda pankreas daha açık boyanmıştır. BA in düşük dozları ile pankreas kontrollerdekine benzer histolojik yapı gösterirken 700 mg/kg BA in etkisiyle artan zimojen granüllerine bağlı olarak kuvvetli PAS pozitif reaksiyonlar vermiş ve daha koyu boyanmıştır (Şekil 4.12 A., Şekil 4.12 B).



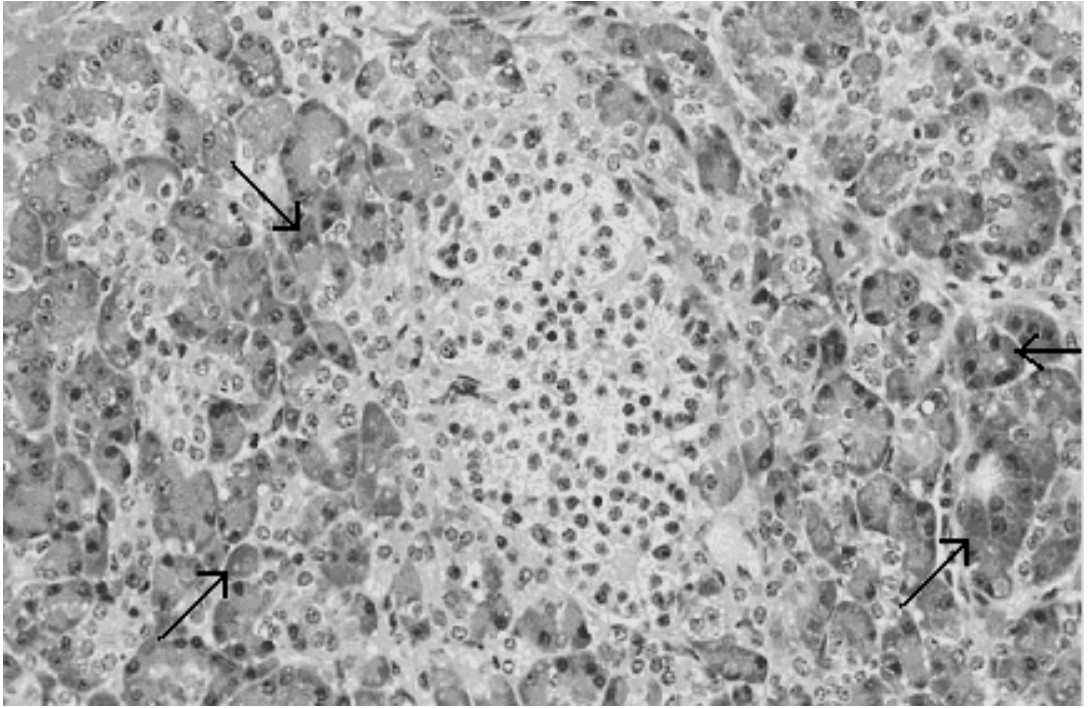
Şekil 4.1. Kontrol grubu sıçan pankreası. Langerhans adacığı (\Rightarrow), Ekzokrin pankreas asinüsü (\rightarrow). Boya. Hem-EoX100



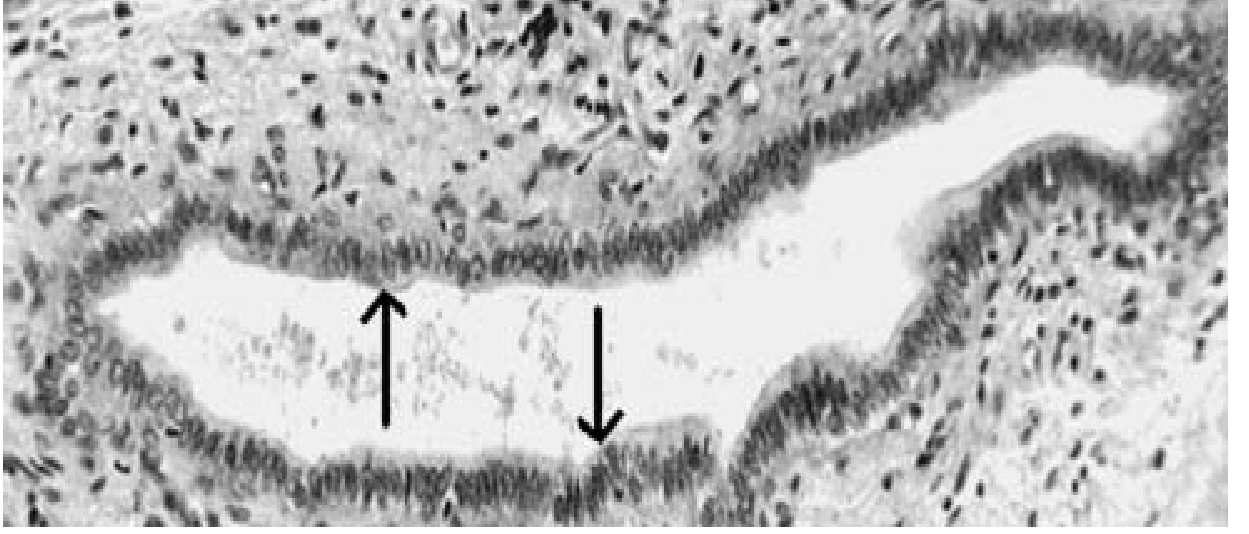
Şekil 4.2. Kontrol grubu sıçan pankreasının genel asinüs yapısı (\rightarrow). Boya. Hem-EoX250



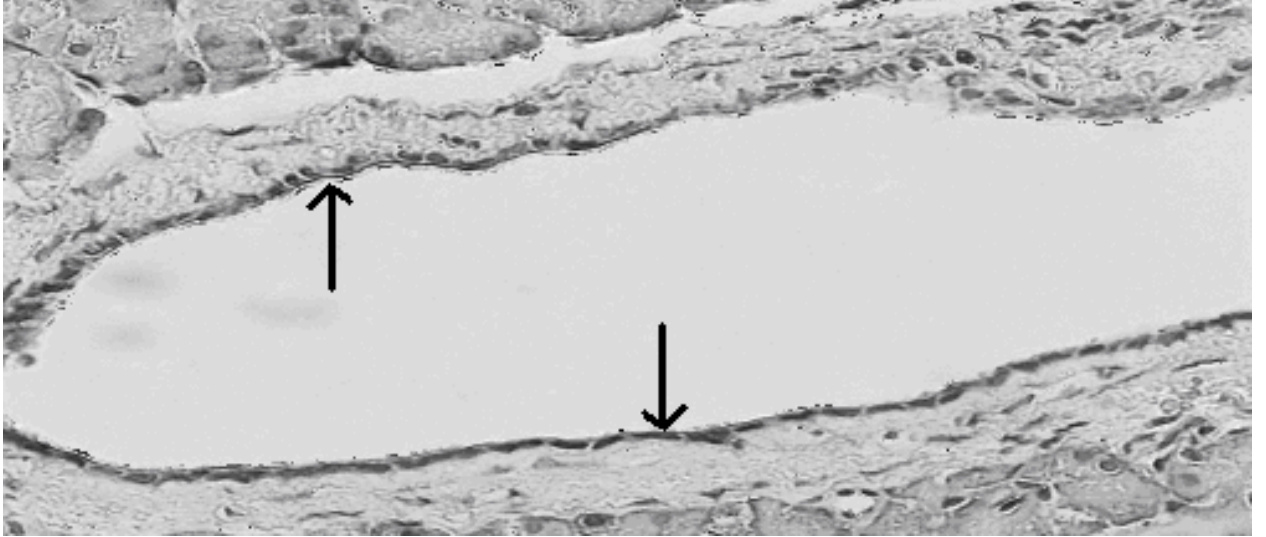
Şekil 4.3. Deney grubu sıçan pankreası. Birbirlerinden ayrılan asinüsler (→).
Boya. Hem-EoX250



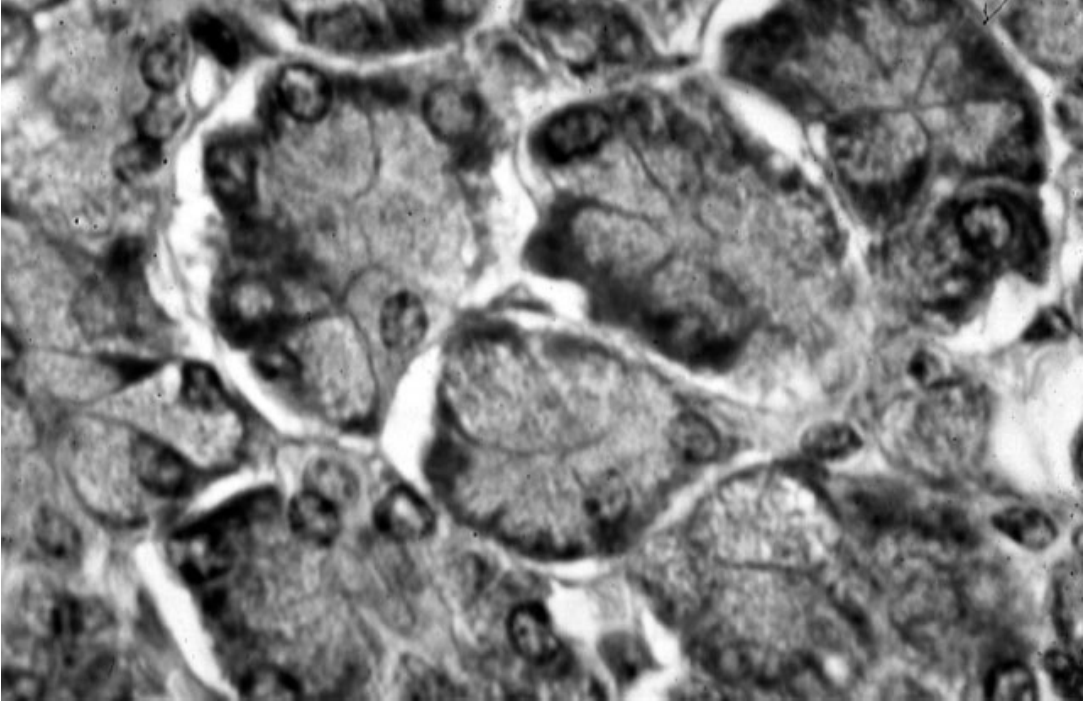
Şekil 4.4. Deney grubu sıçan pankreasında asinüslerin homojen olmayan boyanmaları (→). Boya. Hem-EoX250



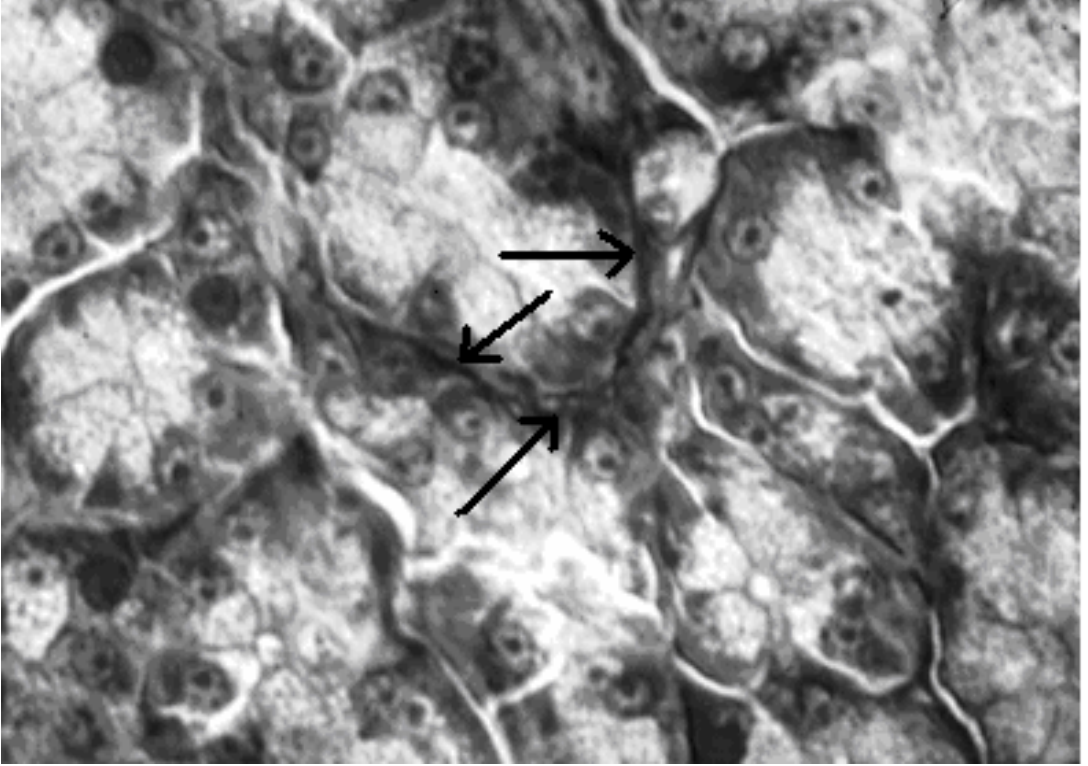
Şekil 4.5. Kontrol grubu interlobüler kanal. Silindirik epitel hücreleri (→). Boya. Hem-EoX400



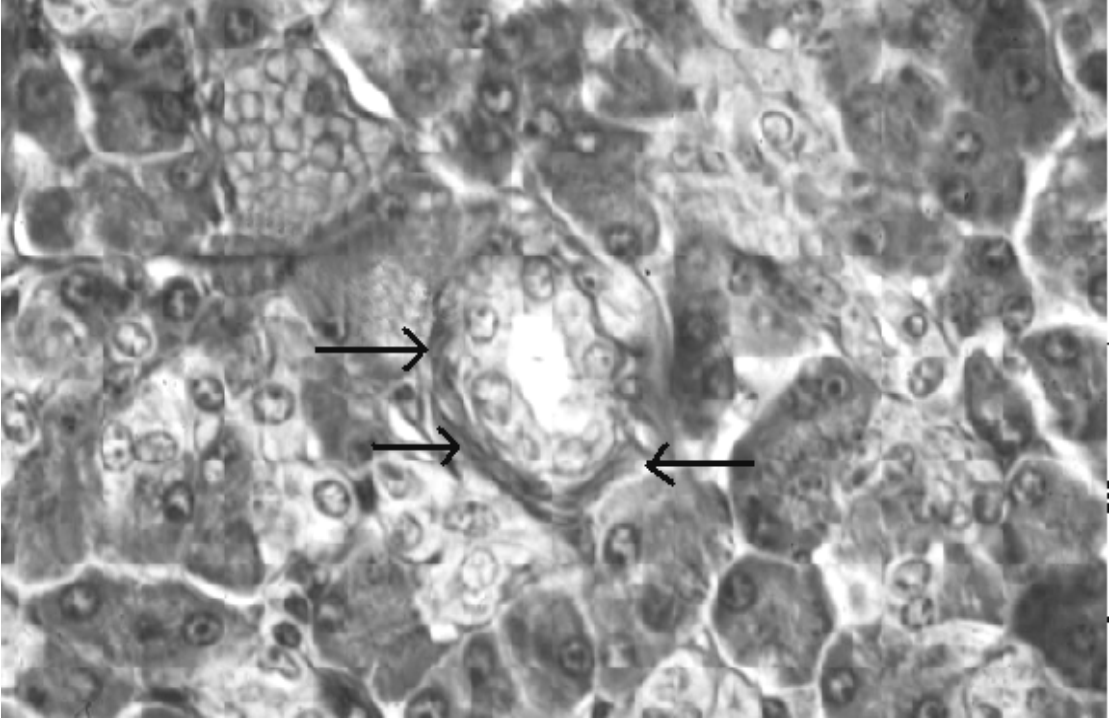
Şekil 4.6. Deney grubu genişlemiş interlobüler kanal. Yassılaştırmış epitel hücreleri (→). Boya. Hem-EoX400



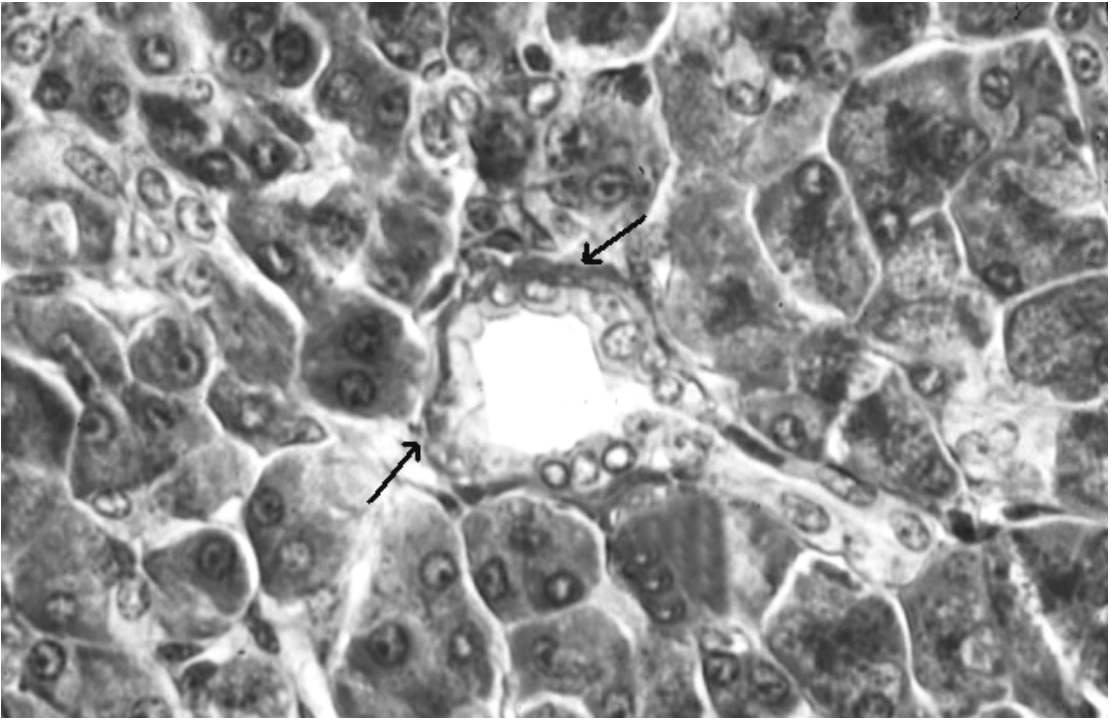
Şekil 4.7. Kontrol grubu asinüsleri. Boya. Hem-EoX500



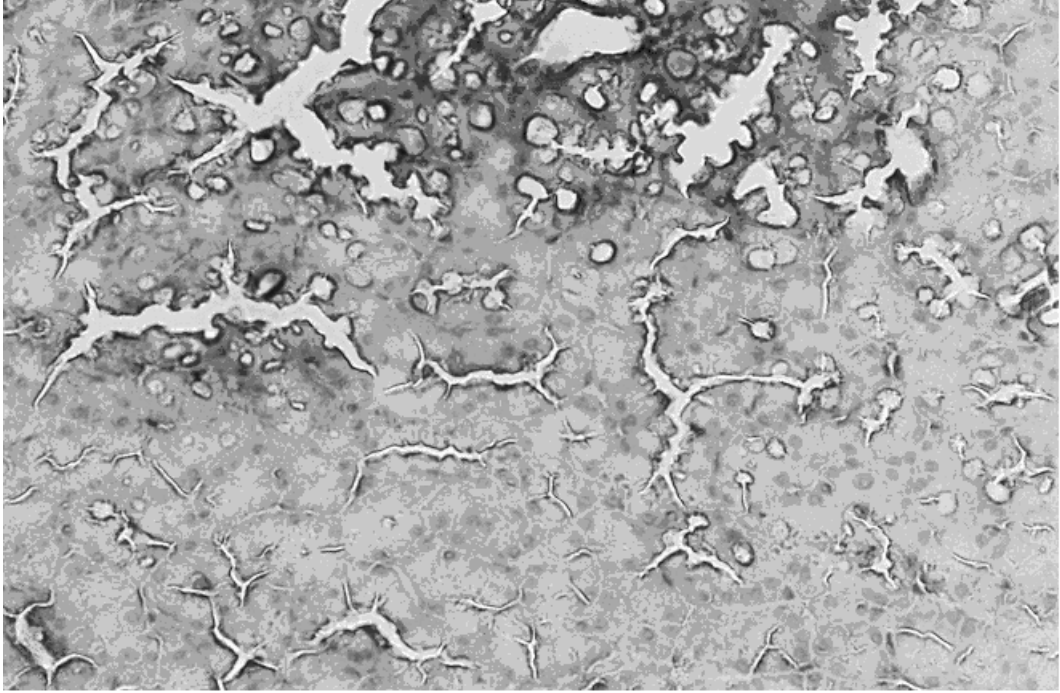
Şekil 4.8. Deney grubu asinüsler arasında artan bağ dokusu (→). Boya. Hem-EoX500



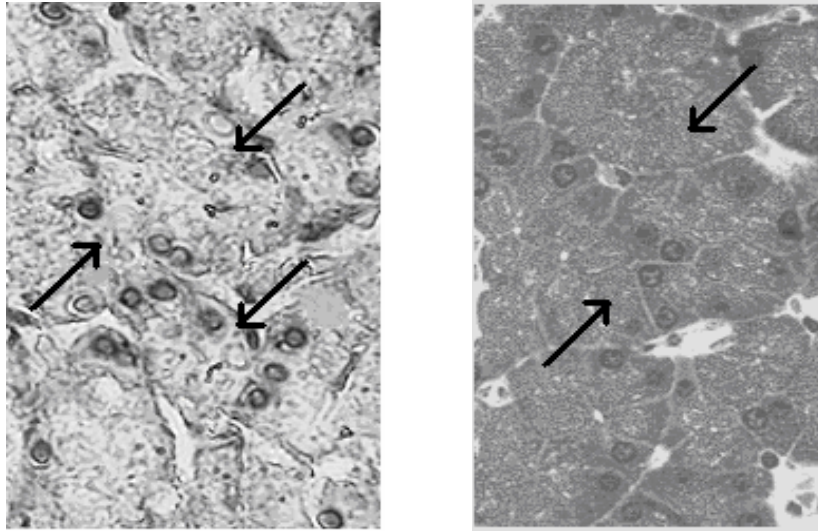
Şekil 4.9. Kontrol grubu sıçan pankresi. Bağ dokusuyla çevrili intralobüler kanallar (→). Boya. Hem-EoX400



Şekil 4.10. Deney grubu sıçan pankreasında intralobüler kanallar etrafında azalan bağ dokusu (→). Boya. Hem-EoX400



Şekil 4.11. Deney grubu pankreasında dejenere olmuş asinüs yapısı. Boya. Hem-EoX200



Şekil 4.12 A:Kontrol grubu zimojen granülleri (→) ve açık boyanma. Boya. PASX400.

B: Deney grubu zimojen granülleri (→) ve koyu boyanma. Boya. PASX400

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Amilaz ve lipaz aktiviteleri 700 mg/kg BA in etkisi ile kontrollere kıyasla belirgin bir artış göstermiştir. Uygulanan diğer BA dozlarının (82,5, 175, 350 ve 500 mg/kg) ise enzim aktiviteleri üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.3.1 ve 4.3.2).

Çizelge 4.3.1. BA in farklı dozları ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda serum amilaz düzeyleri.

Doz (mg/kg BA)	Örnek Sayısı	Serum amilaz düzeyi (U/L)
Kontrol	10	904,0 ± 176,1
82,5	10	918,7 ± 184,6
175	10	913,5 ± 174,8
350	10	920,6 ± 180,7
500	10	926,5 ± 167,9
700	10	1181,6 ± 172,4*

* P<0.05 anlam seviyesine göre istatistiki açıdan kontrollerden farklılığı göstermektedir. Değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.

Çizelge 4.3.2. BA in farklı dozları ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda serum lipaz düzeyleri.

Doz (mg/kg BA)	Örnek Sayısı	Serum lipaz düzeyi (U/L)
Kontrol	10	16,4 ± 7,4
82.5	10	17,3 ± 5,3
175	10	18,7 ± 3,1
350	10	17,9 ± 4,4
500	10	19,1 ± 5,2
700	10	28,5 ± 3,5 *

* P<0.05 anlam seviyesine göre istatistiki açıdan kontrollerden farklılığı göstermektedir. Değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.

Kontrollerle karşılaştırıldığında, kandaki glukoz seviyesi 82,5 ve 175 mg/kg BA ile değişmemiş, yani istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Oysa BA in artan dozları (350, 500 ve 700 mg/kg BA) kan glukoz miktarının belirgin bir şekilde düşmesine sebep olmuştur (Çizelge 4.3.3).

Çizelge 4.3.3. BA in farklı dozları ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda kan glukoz değerleri.

Doz (mg/kg BA)	Örnek Sayısı	Kan glukoz düzeyi (mg/dl)
Kontrol	10	125,2 ± 4,72
82.5	10	118,4 ± 6,25
175	10	114,7 ± 7,21
350	10	92,24 ± 6,54*
500	10	88,72 ± 3,24*
700	10	65,54 ± 4,22*

* P<0.05 anlam seviyesine göre istatistiki açıdan kontrollerden farklılığı göstermektedir. Değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.

4.4. Vücut ve Pankreas Ağırlıkları

BA in düşük dozları (82,5, 175 ve 350 mg/kg BA) ile vücut ağırlıkları istatistiki olarak anlamlı bir fark göstermezken, 500 ve 700 mg/kg BA in etkisi ile vücut ağırlıkları belirgin bir şekilde azalmıştır (Çizelge 4.4.1).

Çizelge 4.4.1. BA in farklı dozları ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda vücut ağırlıkları.

Doz (mg/kg BA)	Örnek Sayısı	Vücut ağırlığı (gr)
Kontrol	10	222,662 ± 18,781
82.5	10	218,554 ± 19,232
175	10	211,752 ± 24,325
350	10	206,856 ± 30,456
500	10	162,752 ± 44,528*
700	10	148,963 ± 52,485*

* P<0.05 anlam seviyesine göre istatistiki açıdan kontrollerden farklılığı göstermektedir. Değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.

Diğer taraftan, çalışılan tüm BA dozlarının pankreas ağırlıklarını kontrollere kıyasla belirgin olmayan bir şekilde azalttığı tesbit edilmiştir (Çizelge 4.4.2).

Çizelge 4.4.2. BA in farklı dozları ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda pankreas ağırlıkları.

Doz (mg/kg BA)	Örnek Sayısı	Pankreas ağırlığı (gr)
Kontrol	10	1,48 ± 0,2
82.5	10	1,46 ± 0,4
175	10	1,43 ± 0,7
350	10	1,44 ± 0,6
500	10	1,45 ± 0,4
700	10	1,39 ± 0,3

*P<0.05 anlam seviyesine göre istatistiki açıdan kontrollerden farklılığı göstermektedir.
Değerler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çeşitli hayvanlarda BA in vücut ağırlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Broyler ve yumurta tavuklarında yeme 240 mg/kg'a kadar bor ilavesinin canlı ağırlık üzerinde olumlu etkileri bildirilmesine karşın (Rossi *et al.* 1990; Wilson and Ruszler 1997), yumurta tavuklarında rasyona 400 mg/kg'a kadar bor ilavesinin canlı ağırlığı etkilemediği saptanmıştır (Eren *et al.* 2002). Sıçanlarda ise artan dozdaki BA in yem tüketimini azalttığı ve böylece vücut ağırlığında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Weir and Fisher 1972). Çalışmamızda da 82,5 mg/kg, 175 mg/kg, 350 mg/kg BA dozlarının vücut ağırlığında belirgin olmayan bir düşüşe neden olduğu, ancak 500 mg/kg ve 700 mg/kg BA in sıçanlarda üçüncü günden itibaren iştah azalmasına bağlı olarak vücut ağırlığında belirgin bir azalmaya yol açtığı tesbit edilmiştir. Oysa kontrol grubu sıçanlarda, 7 gün sonunda beklenen vücut ağırlığı artışı gözlenmiştir. Borun aç kalan sıçanlarda plazma trigliserit konsantrasyonunu artırdığı muhtemelen yağ asidi oksidasyonu ve glikoneojenezin bazı basamaklarını inhibe ederek hem karbonhidrat hem de lipid metabolizmasını etkilediği kaydedilmiştir (Hunt and Herbel 1991,1992). Hunt (1989) yaptığı bir çalışmada, BA in glikozun hidroksil grupları ile kompleks yaptığı ve böylece glukoz çözünürlüğünü artırarak vücuttan daha kolay atılır hale gelmesini sağladığını rapor etmiştir (Hunt 1989). Sıçanlarda diyeteye bor ilave edildiğinde plazma glukoz, insülin ve pirüvat konsantrasyonlarının azaldığı tesbit edilmiştir (Hunt and Herbel 1991,1992). Diğer taraftan BA sertoli hücrelerinde dolaylı bir etki ile glukoz metabolizmasını bozarak, enerji substratlarının kullanımını azaltabilmiş ve germ hücre fonksiyonunu ve olgunlaşmasını etkileyebilmiştir (Ku and Chapin 1994). Çalışmamızda 350 mg/kg, 500 mg/kg, 700 mg/kg BA in etkisiyle kandaki glukoz seviyesinin belirgin bir şekilde azalması, vücut ağırlığındaki azalmanın bir nedeni olabilir. Yağ dokusunun kayba uğraması da vücut ağırlığı kaybının önemli bir başka nedeni olarak düşünülebilir (Kocatürk 1998). Bilindiği gibi amilaz ve lipaz pankreastan salgılanan en önemli sindirim enzimleridir. Pankreatik amilazın karbonhidratları hidroliz ettiği, lipazın ise yağların sindiriminde rol oynadığı rapor edilmiştir (Guyton 1988). Araştırmamızda yüksek dozdaki BA (700 mg/kg) pankreatik amilaz ve lipaz aktivitesini belirgin bir şekilde artırmıştır. Artan amilaz ve lipaz aktivitesi karbonhidrat ve yağların aşırı

sindirimine bağılı olarak vücut ağırlığında azalmaya yol açmış olabilir. Serum amilaz düzeyi tayini halen pankreas fonksiyonunun tanısında ucuz ve kolay uygulanabilir olduğu için sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Serum lipaz düzeyi ise amilazın yanısıra kullanılan bir diğere biyokimyasal parametredir (Bağ 2002). Lipazın amilaz ile birlikte değerlendirilmesi fonksiyon testlerinin duyarlılık ve özgünlüğünü artırmaktadır (Moassa 1984). Proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile pankreas hasarı gelişebilmektedir (Botton 2005). Bu çalışmada asinüslerde gözlediğimiz dejenerasyon artan enzim düzeyine bağılı olarak gelişmiş olabilir. Pankreatik hastalıklarda pankreasın proteolitik enzimlerin rol oynadığı bilinse de inaktif formdaki bu enzimlerin pankreas dokusu içinde hangi mekanizmalarla aktive oldukları halen tartışma konusudur (Pekmezci 2002). Saidalikhodzhaeva ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada sıçanlarda deneysel pankreatitis durumunda pankreas enzimlerinin aktivitelerini ölçmüşler ve kalsiyum iyonlarının bütün enzimler için aktivatör rolü oynadığını belirlemişlerdir (Saidalikhodzhaeva *et al.* 2002). BA in etkisiyle kalsiyumun idrarda azaldığı ancak kanda yükseldiği belirtilmiştir (Hall *et al.* 1994; Newnham 1994). Kanda uzun süreli ve ileri derecede bir hiperkalsemi pankreatite neden olabilmektedir. Böyle bir durumda iyonize yada serbest kalsiyum seviyelerindeki oynamalar hücre büyümesi, gelişmesi ve ölümüne yol açabilmektedir. Üstelik hücre ve mitokondri membran bütünlüğü de hiperkalsemiden zarar görebilmektedir. Sonuçta, aralarında endokrin ve ekzokrin yanıtların da bulunduğu hücresel fonksiyonların bazıları BA in etkisiyle bozulabilmektedir (Pekmezci 2002).

BA in gastrointestinal yoldan absorbe edildiği ve vücut sıvıları ile organlara dağıldığı rapor edilmiştir. Buna bağılı olarak organ ağırlıklarının azaldığı görülmüştür (Fail *et al.* 1991). Yapılan bir çalışmada 700 mg/kg BA in erkek sıçanlarda sperm toksisitesine sebep olduğu, dişilerde ise ovulasyonun azalmasına yol açtığı bildirilmiştir. Ancak bu dozun altındaki değerlerin reproduktif toksisiteye sebep olmadığı ve toksisitenin doza ve zamana bağılı olarak arttığı rapor edilmiştir (Dieter 1994). Çalışmamızda pankreasın ağırlığı yüksek dozdaki BA ile (700 mg/kg) belirgin olmayan bir biçimde azalmış ve histolojik yapısı değişiklikler göstermiştir. Deneylerimizde, borik asit ekzokrin parankima hücrelerinin Hem-Eo ve PAS ile koyu boyanmasına yol açmıştır. Oysa pankreasın zimojen granülleri içindeki salgı genellikle serözdür. Hematoksilen-Eosin ile

pembe renkte boyanmaktadır (Bockman *et al.* 1985, Kakizaki *et al.* 1987). Deneysel sıçanların pankreasında zimojen granüllerinin artmasına bağlı olarak hücrelerin koyu renkte boyandığı görülmüştür. Bu durum, ekzokrin parankimanın hipersekresyonunu göstermektedir (Sarles 1985; Vardı ve Öztürk 2002). Zimojen granüllerindeki azalmalara bağlı olarak pankreas ağırlığının azalacağı kaydedilmiştir (Vardı vd. 2002). Araştırmamızda artan zimojen granüllerinin pankreasın ağırlığını artırması beklenirken, asinüslerin birbirlerinden uzaklaşması ve bilhassa ekzokrin parankimada tesbit edilen hasarlar nedeni ile belirgin olmayan bir şekilde ağırlık azalışı söz konusu olmuştur. Nitekim Vardı ve ark.(2002) da deneysel sıçanların pankreaslarında asinüslerin ayrılmalarına bağlı olarak ağırlığın azalabileceğini rapor etmişlerdir (Vardı vd. 2002). Ayrıca intralobüler kanalları saran bağ dokusunun kontrollere kıyasla yüksek dozdaki BA ile (700 mg/kg) azalması da bulgularımızı destekler niteliktedir. Aksine asinüslerin etrafındaki bağ dokusunun belirgin olmayan bir artışı pankreas ağırlığının önemli bir şekilde azalmasını önlemiş olabilir. Aynı zamanda karaciğer üzerinde yapılmış bir çalışmada, bağ dokusundaki artışın karaciğer hasarını yansıtabileceği belirtilmiştir (Çınar vd. 1999). Nitekim pankreas asinüslerindeki bozulmalar da bağ dokusunun artmasına bağlı olarak asinüslerin birbirlerinden uzaklaşması ve asiner organizasyonun bozulması gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Koko *et al.* 1984).

Üstelik BA uyguladığımız sıçanlarda pankreasın interlobüler kanalları genişlemiş ve kanal epitelleri yassılaştırmıştır. Oysa, interlobüler kanalların silindirik epitelle döşeli olduğu bilinmektedir (Cormach and Lappincott 1987; Leeson *et al.* 1985). Artmış olan salgının kanallarda birikmesine bağlı olarak kanal duvarlarına basınç yapabileceği kaydedilmiştir (Vardı ve Öztürk 2002). Araştırmamızda da artan ekzokrin salgıya bağlı olarak oluşan basınç kanallarda genişlemeye ve epitelinde değişikliğe yol açmış olabilir. Nitekim pankreas salgısındaki tripsin miktarının azalması ve bikarbonat tuzlarının yapısı ve salgılanmasındaki farklılıkların sıçan pankreasının kanal epitelindeki sıkı bağlantılarda bozulmaya sebep olabileceği belirtilmiştir (Sato 1994). Bilindiği gibi bikarbonat tuzları pankreatik kanallardan salgılanır ve mideden bağırsağa gelen asidik içeriği nötrleştirir (Botton 2005). Çalışmamızda kullanılan madde (BA) asidik özellikte olduğundan dolayı mideden bağırsağa gelen asidik içerik artacağından interkalar

kanallardan salgılanan bikarbonat miktarının artabileceği ve dolayısıyla da interlobüler kanalların genişleyip epitellerinin değişebileceği düşünülebilir. BA in hücre membranının bütünlüğünü ve geçirgenliğini etkileyebileceği çeşitli çalışmalarla da gösterilmiştir (Nielsen 1994). Ayrıca BA in sitotoksik etkisi ile testislerde DNA sentezinin değiştiği ve dolayısıyla da epitelin bozulmasına bağlı olarak atrofiye sebep olabileceği kaydedilmiş bulgular arasındadır (Ku *et al.* 1994).

Sonuç olarak, BA in pankreas üzerindeki etkilerini araştırmak için yaptığımız bu çalışmada; 82,5 mg/kg, 175 mg/kg, 350 mg/kg, 500 mg/kg BA dozlarının pankreas dokusu üzerinde herhangi bir histolojik değişikliğe yol açmadığı, ancak yüksek dozdaki BA in (700 mg/kg) intralobüler alanlarda bağ doku artışına ve intralobüler kanalların etrafında ise bağ doku azalışına, asinüslerde dejenerasyona, zimojen granüllerindeki artışa bağlı olarak hücrelerin koyu boyanmasına, interlobüler kanalların genişlemesine ve epitelinin yassılaşmasına sebep olduğu görülmüştür. Amilaz ve lipaz aktiviteleri BA in düşük dozları ile etkilenmezken, kandaki glukoz seviyesi ve vücut ağırlığı belirgin olmayan bir biçimde azalmıştır. Aynı zamanda yüksek dozdaki BA (700 mg/kg) pankreasta belirgin olmayan bir ağırlık azalışına sebep olmuştur. Ancak 500 mg/kg, 700 mg/kg BA dozları ile vücut ağırlığı ve 350 mg/kg, 500 mg/kg ve 700 mg/kg BA ile de kandaki glukoz seviyesi önemli derecede azalma göstermiştir. Aksine, 700 mg/kg BA ile amilaz ve lipaz aktiviteleri artmıştır. Sonuçta sunulan çalışmanın bulguları, BA uygulamasının yüksek doza bağlı olarak ekzokrin parankima üzerinde belirgin histolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Vücut ağırlığı ve kan glukoz seviyeleri ise artan BA dozları ile etkilenmektedir.

KAYNAKLAR

- Arıncı, K., Erhan, A., 1997. Anatomi. Ankara. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 2. Baskı 330-5.
- Armstrong, T. A., Spears, J. W., Crenshaw, T. D., Nielsen, F. H., 2000. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J Nutr*, 139: 2575-2581.
- Bağ, M., 2002. Deneysel olarak oluşturulan akut pankreatit tanısında, erken ve geç dönem, serum elastaz-1 düzeyi ile amilaz ve lipaz düzeylerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı.
- Bakken, N. A., Hunt, C. D., 2003. Dietary boron decreases peak pancreatic insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *Nutr Sci*, 133, 3577-83.
- Bancroft, S. D., Stevens, A., 1982. *Theory and Practice of Histological Techniques* Churchill Livingstone, Edinburgh, 395-400 pp.
- Barr, R. D., Clarke, W. B., Clarke, D. M., Venturelli, J., Norman, G. R., Downing, R.G., 1993. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: Environmental and Genetic Considerations, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 21, 614-619.
- Bockman, D. E., Singh, M., Lugier, R., Sarles, H., 1985. Alcohol and integrity of the pancreas. *Scand J Gastroenterol*, 20(112), 106-113.
- Botton, A. G., 2005. Ductal cells of the pancreas. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37: 504-510.
- Carlos, J., Jose, C., Robert, O., Kelley, A., 1998. *Lange Medical Book*. Tercüme: Aytekin Y. *Temel Histoloji*. İstanbul. Barış Kitapevi. 346-7.
- Cormach, D. H., Lappincott, J. B., 1987. *Ham's Histology*. Ninth Edition Philadelphia Company, USA, pp: 645-660.
- Chapin, R. E., Ku, W. W., 1994. The reproductive toxicity of boric acid. *Environmental Health Perspectives*, 102, 87-91.
- Clara, M., Maskar, Ü., 1970. *Histoloji 2*. İstanbul. Sermet Matbaası. 353-8.
- Culver, B. D., Shen, P. T., Taylor, T. H., Lee-Feldstein, A., Anton-Culver, H., Strong, P. L., 1994. The relationship of blood and urine-boron to boron exposure in borax-workers and the usefulness of urine-boron as an exposure marker. *Environmental Health Perspectives*, 102: 133-137.
- Çalık, A., 2002, Türkiye'nin bor madenleri ve özellikleri. *Mühendislik ve Makine.*, S.508.
- Çınar, A., Yörük, M., Meral, İ., Kılıçalp, D., Koç, A., Ertekin, A., 1999. Karbon Tetraklorür ile Tavşanlarda Deneysel olarak Oluşturulan Akut ve Kronik İntoksikasyonun Karaciğerin Histolojik Yapısına, Bazı Hematolojik Değerlere ve Elektrokardiyogram Üzerine Etkileri. *T. J. Of Veterinary and Animal Sciences*, 23, 235-242.
- Çöl, M., Genç, Y., Ocaktan, M. E., 2003. Bor Minerali Bölgesi Bigadiç İskele Beldesinde 50 Yaş Üstü Kadınlarda Doğurganlık ve Genel Sağlık Durumuyla İlgili Özellikler. *Klinik Araştırmalar* 5-12.
- Devirian, T. A., Volpe, S. L., 2003. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rew Food Sci Nutr*, 43(2), 219-31.

- Dieter, M. P., 1994. Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 102: 93-97.
- Dupre, J. N., Kenan, M. J., Hegsted, M., Brudevold, A., M., 1994. Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet. *Environmental Health Perspectives*, 102:55-58.
- Ekholm, R., Edlund, Y., 1959. Ultrastructure of the human exocrine pancreas. *Ultrastructure Research*, 2: 453-487.
- Ekholm, R., Zelander, T., Edlund, Y., 1962. The Ultrastructural organization of rat exocrine pancreas. I. Aciner Cells. *J Ultrastructure Research*, 7: 61-72.
- Eren, M., Uyanık, F., Küçükersan, S., 2002. Yumurta tavuğu yemlerine bor ilavesinin yumurta kalitesi ile serum Ca,P ve Mg düzeylerine etkisi.1. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi. Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi-Ankara, 21-22 Haziran., P16.
- Eren, M., 2004. Bor'un Biyolojik Önemi ve Metabolizma Üzerine Etkileri. *Erciyes Üniv. Vet Fak Derg*, 1(1), 55-59.
- Eroschenko, V. P., 2001. *Di Fiore Histoloji Atlası*. 9. Baskı Palme Yayıncılık Ankara.
- Fail, P. A., George, J. D., Seely, J. C., Grizzle, T. B., Heindel, J. J., 1991. Reproductive toxicity of boric acid in swiss mice: assessment using the continuous breeding protocol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17: 225-239.
- Garrett, D., 1998. "Borates Handbook of Deposits, Processing, Properties and Use". San Drego Academic Pres, 1998.
- Guyton 1988. *Textbook of Medical Physiology*. Tercüme: Gökhan, N., Çavuşoğlu, H. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul Merk. Yayıncılık 1119-22.
- Hall, I. H., Chen, S. Y., Rajendran, K. G., Sood, A., Spielvogel, B. F., Shih, J., 1994. Hypolipidemic, anti-obesity, anti-inflammatory, anti-osteoporotic, and anti-neoplastic properties of amine carboxyboranes. *Environmental Health Perspectives*, 102: 133-137.
- Heindel, J. J., Price, C. J., Fields, E. A., Marr, M. C., Myers, C. B., Morrissey, R. E and Schwets, B. A., 1992. Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol*, 18(2), 266-77.
- Hoffman, D. J., Sanderson, C. J., Lecoptain, L. J., Cromatie, E., Pendleton, G. W., 1991. Interactive effects of boron, selenium, and dietary protein on survival, growth, and physiology in mallard ducklings. *Arch Environ Contom Toxicol.*, 1991; 20: 288-294.
- Hubbard, S. A., 1998. Comparative toxicology of borates. *Biol Trace Elem Res*, 66:343-57.
- Hunt, C. D, 1989. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. *Biol Trace Elem Res*, 22: 201- 220.
- Hunt, C. D., Herbel, J. L., 1991, 1992. Effects of dietary boron on calcium and mineral metabolism in the streptozotocin-injected, vitamin D₃ –deprived rat. *Magnes Trace Elem*, 10: 387-408.
- Hunt, C. D., Herbel, J. L., 1991, 1992. Boron effects energy metabolism in the streptozotocin- injected, vitamin D₃ –deprived rat. *Magnes Trace Elem*, 10: 374-386.

- Hunt, C. D., Herber, J. L. and Nielsen, F. H., 1997. Metabolic response of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake boron, calcium and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *Am J Clin Nutr*, 65, 803-13.
- Hunt, C. D., 2002. Boron-binding biomolecules: a key to understanding the beneficial physiologic effects of dietary boron from prokaryotes to humans In: Goldbach H. E., Rerkasem, B., Winner, M. A., Brown, P. H., Thellier, M., and Bell, R. W. (eds) *Boron in plant and Animal Nutrition*. Kluwer Academic Publishers, New York pp.21-36.
- Ishii, Y., Fujizuka, N., Takahashi, T., Shimizu, K., Tachida, A., Yano, S., Noruse, T., Chishiro, T., 1993. A fatal case of acute boric acid poisoning. *Clinical Toxicology*, 31: 345-352.
- Jansen, J. A., Andersen, J., Schov, J. S., 1984. Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. *Toxicology*, 55: 64-67.
- Job, C., 1973. Resorption and excretion of orally administered boron. *Z Angew B-Klimahelk*, 20, 137-42.
- Kakizaki, G., Sasahara, Y., Aikawa, T., Matsuo, M., Sugawara, Y., Nakamura, K., Endo, Y., 1987. On the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis from the viewpoint of experimental results in rats. *International Journal of Pancreatolgy*, 98:101-116.
- Kalaycı, Ş., 1986. *Histoloji*. Uludağ Üniv. Basımevi Bursa. 374-7.
- Kelly, E. D., Wood, L. R., 1984. *Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy*. Londra. Williams- Enders. 18. Baskı. 582-90.
- Kiesch, N. A., Hooser, S. B. 1990. Toxicology of selected pesticides, drugs, and chemicals. Boric acid. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, Mar; 20(2), 369-73.
- Kocatürk, P. A., 1998. Rat testis dokusu üzerine akut borik asit uygulamasının fizyopatolojik ve histopatolojik etkileri. Doktora tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniv.
- Koko, V., Loban, A., Radovanovic, J., Milasov, R. D., 1984. A stereological investigation of the rat exocrine pancreas after long-term alcohol consumption. *Acta Sterol*, 3(1), 101-108.
- Ku, W. W., Chapin, R. E., 1994. Mechanism of the testicular toxicity of boric acid in rats: in vivo and in vitro studies. *Environmental Health Perspectives*, 102: 99-105.
- Lanoue, L., Taubeneck, M. V., Muniz, J., Hana, L. A., Strong, P. L., Murray Nielsen, F. H., Hunt, C. D. and Keen, C. L., 1998. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems. *Biol Trace Elem Res*, 66(1-3), 271-98.
- Leeson, T., Leeson, R., Paparo, A. A., 1985. *Textbook of Histology*, Fifth Edition. Philadelphia Company, USA, pp: 357-364.
- Masanori, H., Joji, H., Hiroşi, H., 1993. Pancreatic morphogenesis and extracellular matrix organization during rat development. *Differentiation*, 53: 163-72.
- Mastromatteo, E., Sullivan, F., 1994. Summary: International symposium on the health effect on boron and its compounds. *Environmental Health Perspectives*, 102: 139-141.
- Moassa, A. R., 1984. Diagnostic test and acute pancreatitis. *N. Engl J Med*, 311: 639-43.

- Moseman, R. F., 1994. Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environmental Health Perspectives*, 102: 113-117.
- Murray, F. J., 1996. Issues in boron risk assesment ; pivotal study, uncertainly factors, and ADIS. *J Trace Element Exp Med*, 9: 231-43.
- Mc Kee, J. E., and H. W, Wolf. 1963. *Water Quality Criteria*. The Resource Agency of California, 2nd ed. State Water Quality Control Board, Publication No.3A. 548pp.
- Murray, J. F., 1998. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biol Trace Elem Res*, 66: 331-41.
- Nable, R. O., Banuelos, G. S., Paul, J. G., 1997. Boron toxicity. *Plant Soil*, 193: 181-98.
- Naghii, M. R., Samman, S., 1993. The role of boron in nutrition and metabolism. *Progress in Food and Nutrition Science*, 17: 331-349.
- Naghii, M. R., Samman, S., 1997. The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats. *Nutr Res*, 17: 523-531.
- Newnham, R. E., 1994. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Enviromental Health Perspectives*, 102: 83-85.
- Nielsen, F. H., Hunt, C. D., Mu, L. M., Hunt, J. R., 1987. Effect of boron on mineral,estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J*, 1: 394-397.
- Nielsen, F. H., 1988. Ultratrace minerals: Boron. In: Shils ME, Young UR. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Le&Febier, Philadelphia, :281-283.
- Nielsen, F. H., 1994. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ Health Perspect*, 102: 59-63.
- Okudan, M., Seçkin, C., 1996. İntihar amacıyla boraks alımına bağlı intoksikasyon sonucu meydana gelen bir ölüm olgusu-olgu bildirisi. 2.Adli Bilimler Kongresi.Bursa.
- Özkurt, Ş., 2000. Çatören ve Kunduzlar Baraj Göletlerindeki Sazanların Dokularında Bor Birikimi. *Turk. J. Biol. Tübitak*, 24: 663-676.
- Pekmezci, S., 2002. Akut pankreatite yaklaşım ve tedavi. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum dizisi, 239-262.
- Pheiffer, C. C., Hallman, L. F., Gersh, L., 1945. Boric acid ointment: A study of possible intoxication in the treatment of burns. *Journal of American Medical Association*, 128: 266-274.
- Price, C. J., Marr, M. C., Myers, C. B., Seeley, J. C., Heindel, J. J. and Schwets, B. A., 1996a. The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*, 34(2), 176-87.
- Price, C. J., Strong, P. L., Marr, M. C., Myers, C. B. and Murray, F. J., 1996b. Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundam. Appl Toxicol.*, 32(2), 179-93.
- Price, J. P., Strong, P. L., Murray, F. J. and Goldberd, M. M., 1997. Blood boron concentrations in pregnant rats fed boric acid throughout gestation. *Reproduc Toxicol.*, 11(6), 833-42.
- Rainey, C., Nyquist, L., 1998. Multicountry estimation of dietary boron intake. *Biol Trace Elem Res*, 66, 79-86.
- Rossi, A. F., Bootwalla, S. M., Miles, R. D., 1990. Boron and riboflavin addition to broiler diets. *Poultry Sci*, 69: 186(Abstr).

- Saidalikhodzhaeva, O. Z., Iuldashev, N. M., Daniyarov, A. N., Muratova, U. Z., 2002. Pancreatic enzyme activity in early phases of acute experimental pancreatitis in rats. *Russ Fiziol Zh IM Sechenova*, 88(4): 526-9.
- Sanusi, I. D., Tio. F. O., Manno, J. E., 1975. Pancreatic inclusions and its relation to boric acid poisoning:review of the literature and report of case.*Forensic Sci.*, 6(3), 165-174.
- Sarles, H., 1985. Alcohol and the pancreas. *Acta Med Scand*, 703: 235-49.
- Sato, T., 1994. Changes in the gap junction of rat exocrine pancreatic cells induced by long term ethanol ingestion. *Tohoku J Exp Med*, 172: 39-49.
- Shorocks, V. M.,1997. The occurrence and correction of boron deficiency. *Plant Soil*, 193-121.
- Şanlı, Y., Kaya, S., 1991. Veteriner Farmakoloji ve İlaçta Sağıtım Seçenekleri. MedisanYayımları. Yayın No: 4, Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Şaylı, B. S., 2003, Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. *Biol Trace Elem Res.*, 93(1-3), 19-30.
- Şaylı, B. S., 2000. İnsan Sağılığı ve Bor Minareleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eti Holding Araştırma Projeleri.
- Slack, J. M. W., 1995. Developmental biology of the pancreas. *Development*. 121: 1569-80.
- Stenberg, S., Stephen, 1992. *Histoloji for Pathologist*. New York. Raven Pres. Ltd. 657-68.
- U. S. Environmental Protection Agency (U. S. EPA) 1986. Quality Criteria for water.
- Vardı, N., Otlu, A., Uçar, M., Öztürk, F., 2002. Alkolün Endokrin Pankreas Üzerine Histolojik Etkisileri. *İnön Ünv Tıp Fak Derg*, 9(3) 163-168.
- Vardı, N., Öztürk, F., 2002. Uzun Süreli Alkol Tüketiminin Sıçan Pankreasında Oluşturduğu Histolojik Değişiklikler. *T Klin Tıp Bilimleri*, 22: 271-275.
- Yılmaz , A., 2002. “ Her Derde Deva Hazinemiz Bor” *Tübitak-Bilim ve Teknik Dergisi*, Ankara, Mayıs.
- Zittle, C. A., 1951. Reaction of borate with substances of biological interest. *Adv Enzymol*, 12: 493-527.
- Warren, W. K., Mason Shih, L., Chapin, R. E., 1993a. The effects of boric acid on testicular cells in culture. *Reprod Toxicol*, 7(4), 321-33.
- Warren, W. K., Chapin, R. E., Wine, R. N., Gleden, B. C., 1993b. Testicular toxicity of boric acid: Relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reproduc Toxicol*, 7(4), 305-19.
- Weir, R. J., Fisher, R. S., 1972. Toxicology studies on borax and boric acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23: 351-364.
- Williams, P. L., Bannister, L. H., Bery, M. M., Collins, P., Dyson, M., Dussek, J. E., Ferguson, M., 1995. *Gray’s Anatomy*. Thirty eight edition. Great Britain, pp: 1380-1384.
- Wilson, J. H., Ruzsler, P. L., 1997. Effects of boron on growing pullets. *Biol Trace Elem Res*, 56: 287-294.
- Woods, W. G., 1994. An introduction to boron: History, sources, uses and chemistry, *Environmental Health Perspectives*, 102:5-11.

EKLER**EK 1: Formalin tesbit sıvısının hazırlanışı**

25 cm³ %40'lık Formaldehit 75cm³ saf su ilave edilir ve iyice karışması sağlanır.

EK 2: Harris Hematoksilen boyasının hazırlanışı

Hematoxylin, crystal	5 gr
%95'lik Alkol	5 cc
Ammonium Potassium Alum(Şap)	100 gr
Saf su	1000 cc
Mercuric oxide	2,5 gr

Hematoksilen alkolde, şap suda ısıtılarak eritildikten sonra bu iki solüsyon bir beher içinde iyice karıştırılır. Karışımın mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde kaynaması sağlanır. Kaynadıktan sonra ateşten alınarak 2,5 gr Mercuric oxide ilave edilir ve karışım koyu renk alıncaya kadar tekrar ısıtılır. Menekşe rengi oluşunca ateşten indirilip soğuk su dolu bir kabın içerisine konularak ısıtılır.

Asit alkol solüsyonunun hazırlanışı

%70'lik 1000 cc'lik Alkol'e 10 cc kesif HCl ilave edilerek iyice karıştırılır.

Eozin boyası'nın hazırlanışı

Bir beher içine %3'lük Eozin solüsyonundan 100 cc, %95'lik Alkolden 125 cc ve saf sudan 375 cc ilave edilip iyice karıştırılır.

EK 3: Periodic Acid Schiff Boyası'nın Hazırlanışı**a. Periodik Asit Solüsyonunun Hazırlanışı**

0,5 gr periodik asit crystals bir beher içine konulup üzerine 100 cc saf su ilave edilir. Bir baget ile iyice karıştırılıp eritilir.

Schiff Reaktifinin Hazırlanışı

1 gr bazik fuksin ve 200 cc saf su beher içinde bir baget yardımıyla iyice karıştırılarak eritilir. Bu karışım kaynatılıp, 50⁰C'ye kadar soğutulur. Filtre edildikten sonra 20 cc 1N HCl ilave edilerek tamamen soğutulur. Solüsyon iyice soğuduktan sonra 1 gr potasyum bisülfid eklenir. Solüsyon cam kapta ağzı kapalı olarak karanlıkta muhafaza edilir. 2 gün içinde saman rengini aldıktan sonra kullanılır. Boya buz dolabında muhafaza edilir.

ÖZGEÇMİŐ

Erzurum'da 1981 yılında doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Erzurum'da tamamladı. 1999 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'den 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl yüksek lisans sınavlarını kazandı ve 2006 yılında yüksek lisansını tamamladı.