

MINE BÜŞRA AYKAL

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

YEM KATKISI
OLARAK BORİK ASİTİN FARELERDE GEBELİK
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

MİNE BÜŞRA AYKAL

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALİ CİHAN TAŞKIN

LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ ANABİLİM DALI

DENEY HAYVANLARI BİYOLOJİSİ VE BİYOMEDİKAL
UYGULAMA TEKNİKLERİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2023

İTHAF

Vazgeçmeme izin vermeyen, her işin başında bir günü gece ve gündüz olarak iki gün sayan kıymetli Annem'e ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana sağladığı akademik desteği ve tüm emekleri için danışman hocam sayın Doç. Dr. Ali Cihan TAŞKIN'a teşekkür ederim.

Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Başkanı sayın Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇEVİK yem tedariki aşamasında katkıları için ve sayın Doç Dr. Rivaze KALAYCI hocama öğrenim sürecinde ki katkıları için teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarım boyunca teknik desteğini esirgemeyen ve işini severek yapıp mesleğine ve bilimsel çalışmalara olan saygısını takdir ettiğim Vet. Tek. Ümit GÜNEY'e ve uygulamalar sırasında desteğini esirgemeyen Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı teknik personeline teşekkür ederim.

Yem tedarikinde yardımlarını sonuna kadar esirgemeyen meslektaşım ve fakülteden kıymetli sınıf arkadaşım olan Veteriner Hekim Aşkın Nur DERİNÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Attığım her adımda bana destek ve yardımcı olan, canım ablam Merve ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Ve bu eğitim sürecinde sürekli yanımda olan, her engeli beraber kolayca çözüme ulaştırabildiğim, sevgili eşim Mehmet AYKAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Mine Büşra AYKAL

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİ
GRAFİK LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1.GENEL BİLGİLER	1
2.1 Bor.....	4
2.1.1 Ortamda ki Bor.....	4
2.1.2 Bor Besin Kaynakları.....	5
2.1.3 Bor ve Türevlerinin Başlıca Kullanım Alanları.....	6
2.1.4 Deneylerde Kullanılan Bor Bileşikleri Ve Özellikleri.....	7
2.1.4.1 Susuz Boraks ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$).....	7
2.1.4.2 Sodyum Perborat (NaBO_3).....	7
2.1.4.3 Potasyum Perborat ($\text{K}_2\text{B}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	7
2.1.5 Borun Emilim ve Atılımı	7
2.1.6 Bor Farmakokinetiği	8
2.1.7 Borun Metabolizma Üzerine Olan Etkileri	8
2.1.8 Bor Toksisitesi	9
2.1.9 Borik Asit ve Üreme	10
2.1.10 Bor ve Embriyo Gelişimi	11
2.1.11 Borik Asitin Antioksidan Etkisi.....	12
2.2 Antioksidanlar.....	13
2.2.1 Antioksidanların etki mekanizmaları.....	14
2.2.2 Diyetsetel Antioksidanların Sınıflandırılması, Etki Mekanizmaları ve Biyo Yararlılıkları.....	14

2.5.1 Dişi Farelerde Seksüel Olgunluk	20
2.5.2 Dişi Farelerde Östrus Siklusu	21
2.6.2 Deneş Hayvanlarının Beslenmesinde Dikkat Edilmesi Gerekenler	24
2.6.3 Laboratuvar Hayvanları Üretimi için Yemin Önemi	24
3.1 GEREÇ	27
3.1.1 Deneş Hayvanı.....	27
3.1.2 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	27
3.1.3 Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.2 YÖNTEM	28
3.2.1 Deneş Hayvanlarının Seçilmesi ve Hazırlanması.....	28
3.2.3 Yem Yapılışı ve Ham Madde İçeriği	28
3.2.4 Borik Asit ilaveli Yem İle Beslenme	29
3.2.5 Çiftleşme ve Gebelik Dönemi.....	30
3.2.6 Doğum Sonrası Gelişim Dönemi	30
3.3 UYGULAMA	30
3.3.1 Borik Asit ilaveli Yem ile Beslenme Süresi	30
3.3.2 Çiftleştirme ve Gebelik Dönemi	30
3.3.3 Doğum Sonrası Dönem.....	31
3.4.1 Biyokimyasal Değerlendirme	34
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA	45
KAYNAKÇA.....	50
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	62

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Borik Asit Katkılı Yemler ile Beslenen Farelerin Doğum Sayılarının Karşılaştırılması	38
Tablo 2: 21. Gün Vücut Ağırlığı Değişimi	38
Tablo 3: Organ Ağırlığı Oranı Hesaplaması	39
Tablo 4: Doğan Yavruların Cinsiyet Dağılımı Oranları	41
Tablo 5: Gruplardan Alınan Organ Örneklerinin Toplam Antioksidan Düzeyi.....	43
Tablo 6: Gruplardan Alınan Organ Örneklerinin Toplam Oksidan Düzeyi	43
Tablo 7: Gruplardan Alınan Organ Örneklerinin Malondialdehit Düzeyi.....	44

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: 21 Günlük Farelerin Vücut Ağırlığı.....	39
Grafik 2: Kalp Ağırlığı.....	40
Grafik 3: Böbrek Ağırlığı.....	40
Grafik 4: Dalak Ağırlığı.....	41
Grafik5: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	42

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 1: Bazı Besin Grupları ve İçeceklerin Bor İçerikleri.....	5
Çizelge 2: İnsanlarda Organ ve Sıvıların Normal Bor Konsantrasyonu.....	8
Çizelge 3: Yem Yapılısında Kullanılan Ham maddeler.....	28
Çizelge 4: Yem İçeriği Kimyasal Analiz.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Borik Asidin Olası Antioksidatif Etkinliğinin Şematik Gösterimi	12
Şekil 2: Ağırlık Alınması	30
Şekil 3: Gruplandırma yapılması.....	31
Şekil 4: Gebe Farelerin Bireysel Kafeslere Konulması.....	31
Şekil 5: Yavru Ağırlıklarının Alınması	32
Şekil 6: Kafes İçinde Sağ Kalan Yavru Sayısı Tespit Edilmesi.....	32
Şekil 7: 21. Gün Dişi ve Erkek Ayrımı Yapılması.....	33
Şekil 8: Ağırlık Ölçüleri Alınması	33
Şekil 9: Edta'lı Tüplere Aktarılması	35
Şekil 10: Kanların Serum Eldesi İçin Santrifüj Cihazına Konulması	35
Şekil 11: Serum Eldesi	36
Şekil 12: Organların Alınması.....	36
Şekil 13: Sıvı Azot İçine Dokuların Konulması.....	37

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

%	:Yüzde
±	:Artı-Eksi
AO	:Antioksidan
B	:Bor
BA	:Borik Asit
BHA	:Bütillenmiş Hidroksianizol
BHT	:Bütillenmiş Hidroksitoluen
Ca	:Kalsiyum
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
H	:Hidrojen
Kg	:Kilogram
L	:Litre
LD50	:Lethal Doz50
LH	:Lüteinleştirici Hormon
MDA	:Malendioldehitin
Mg	:Magnezyum
mg	:Miligram
ml	:Mililitre
mm	:Milimetre
MS	:Milattan Sonra
Na	:Sodyum
PG	:Propil Gallat
PGP	:Protein Gen Product
PH	: Hidrojenin Gücü
PPM	:Milyon da Bir
SR	:Süper Radikaller
STZ	:Streptozotosin
TDI	:Tolere edilebilir günlük miktar
YY	:Yüzyıl
µg	:Mikrogram

ÖZET

Aykal, M.B. (2023). Yem Katkısı Olarak Borik Asitin Fare Gebelik Üzerine Etkilerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Deney Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Boron (B) bitkiler, hayvanlar ve insanların metabolizmalarının işleyişi için gerekli bir eser elementtir. Çalışmamızda üreme üzerine olumlu etkileri olan borik asitin, deney hayvanı gelişimi ve yetiştirmede model olarak uygulanması için yem katkısı ile birlikte verilmesi hedeflenmiştir. Borik asit (BA) katkılı yem (0, 250 ve 500 ppm) ile beslenen farelerin gebelik performansı, doğan yavruların gelişimi ve biyokimyasal etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda, 18 adet Balb-C ırkı dişi fare gebelik için kullanıldı. BA katkılı yem (0, 250 ve 500 ppm) 3 hafta gebelik dönemi ve 3 hafta emzirme dönemi beslenen farelerin, 19-21. gün doğum olan kafeslerde doğan yavru sayıları ve ağırlıkları belirlendi. Borik asit ile beslenen ratlardan doğan yavruların 3. haftasında kan ve doku örnekleri alınmıştır. Kan örneklerinden ise malondialdehit (MDA), total antioksidan seviyesi (TAS) ve total oksidan seviyesi (TOS) seviyeleri belirlenmiştir.

BA grubundan beslenen gruplarda doğan yavrularda dişi yavru artışı kontrole göre anlamlı fark görülmüştür. Organ ağırlıkları 250 ppm BA grubunda olumlu gelişim gözlenmiştir. 250 ppm grubu ve 500ppm TAS, kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit edilirken, TOS ve MDA düzeylerinde düşüş gözlenmiştir.

Özellikle 250 BA'nın deney hayvanı üretimi dişi cinsiyet olumlu yönde, organ gelişimi ve anti-oksidan düzeylerinde olumlu etkileri gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Borik Asit, Üreme, Antioksidan, Deney Hayvanı Yetiştiriciliği

ABSTRACT

Aykal, M.B. (2023). Investigation of the Effects of Boric Acid as a Feed Additive on Mice Pregnancy. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Laboratory Animals, Experimental Animal Biology and Biomedical Application Techniques. Master Thesis. Istanbul

Boron (B) is an essential trace element for the metabolism of plants, animals and humans. In our study, it is aimed to give boric acid, which has positive effects on reproduction, together with feed additives for application as a model in experimental animal development and breeding. Pregnancy performance, development of offspring and biochemical effects of mice fed with boric acid (BA) supplemented feed (0, 250 and 500 ppm) were investigated.

In our study, 18 Balb-C female mice were used for pregnancy. Mice fed BA supplemented feed (0, 250 and 500 ppm) for 3 weeks of gestation and 3 weeks of lactation, 19-21. The number and weight of puppies born in cages with day birth were determined. Blood and tissue samples were taken at the 3rd week of pups born from rats fed with boric acid. Malondialdehyde (MDA), total antioxidant level (TAS) and total oxidant level (TOS) levels were determined from blood samples.

There was a significant difference in the increase of female offspring in the offspring born in the groups fed from the BA group compared to the control. A positive improvement was observed in the organ weights in the 250 ppm BA group. g. While a significant increase was detected in the 250 ppm group and 500ppm TAS compared to the control group, a decrease was observed in TOS and MDA levels.

Particularly, positive effects of 250 BA on experimental animal production, female sex, organ development and antioxidant levels were observed.

Keywords: Boric Asid, Reproduction, Antioxidant, Experimental Animal Breeding

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bor periyodik tablonun 3. grubunda yer alan metal olmayan elementtir. Borun atom numarası beş ve ağırlığı ise 10'81 dir (1). Bor kelime kökenleri ve yapıları incelendiğinde ise Arapça "Buraq/Baurach" ve Farsça "Burah" dir (2). Elde edilmesi ile ilgili tarihçesinde ise 1808 yılında %50 saflıkta ve 1909 yılında ise %99 saflıkta elde edilmiştir (3).

Antik dönemde Bor, Mısırdaki mumyalama yapmak için kullanılmış, Roma ve eski Yunan dönemlerde ise temizlik için kimyasal madde olarak kullanılmıştır. Ayrıca Çinliler porselenlerin cilalanması işleminde kullanmıştır (4).

Borun endüstriyel alanda ilk kullanımları 13. yy'da başlamıştır. Böylece boraks mineralinden borik asit üretimi ilk kez 1702 tarihinde yapılmıştır (5). Avrupa'da 1771'de sassolit bileşiğinin tespit edilmesiyle doğal bor kaynaklarının bulunduğu anlaşılmıştır. 1808 yılında bor elementinin izolasyon ve tanımlanmasını gerçekleştirmiştir (6,7).

Doğada bulunan bir element olup, bor bileşiklerinin birçok farklı kullanım alanı vardır. Borun endüstriyel alanda kullanımı yaygındır. Örneğin, cam, seramik ve porselen üretiminde, tarım sektöründe gübrelerin yapımında, çimento ve beton üretiminde, deterjanlar boya ve pigmentlerin yapımında, plastiklerin ve kauçukların üretiminde, refrakter malzemelerin yapımında, metalurjide ve enerji depolama alanında kullanılır. Ayrıca, bor bileşikleri mikro besin elementi olarak da önemlidir. Bor, kemik sağlığı, enerji metabolizması sinir sistemi ve hormon düzenlemesi gibi önemli bir rol oynar. Bor kullanımının ve atıklarının düzenlenmesi ve kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesi önemlidir. Çünkü yüksek oranlarda kullanıldığında toksik etki yaratıp önemli sağlık problemlerine yol açabilir (8).

Araştırmalar bitkiler için borun temel mikro besin maddesi olduğunu belirtmiştir 1994 ve 1996'da Hunt ve Nielsen borun insanlar için elzem olduğunu ortaya koymuşlardır. WHO'nun 1996'da yayınlanan raporuna göre borun iz element olabileceğini belirtmiştir (9,10).

Temel bir besin maddesi olduğu ile ilgili yapılan bir çalışmada, sınırlı bor alımının (42-73 gün kadar) nispeten kısa süreleri beyin fonksiyonlarını ve bilişsel performansı farklı sağlık problemi olmayan yaşlı iki kişiyi etkileyebileceğine dair bulgular sunulmuştur. Günlük 3,25 mg miktarında besinsel bor alınmasında beynin motor becerilerinde, hatırlamada karşılık verme süresinde, ilerlemeye neden olduğu belirlenmiştir. Çalışma, borun insan beyni

işlevinde ve bilgiyi işleme hatırlama gibi bilişsel performansda rol oynayabileceğini gösteriyor (11).

Bor, bitkiler için elzem bir mikro besin elementi olmanın yanında, gerekli tüm besin elementleri içerisinde, eksikliğinde belirti gösterilmesine neden olan miktarı ile zehirleyici etki gösteren düzeyleri yakın olan tek elementtir (12).

Besinsel borun düşük dozlarda alınması insan sağlığına olumlu etkiler gösterdiği yapılan çalışmalar ile anlaşılmıştır. Yeni yapılan çalışmalarda ise diyetle ki borun bağışıklık veya inflamatuvar yanıtta yer alan kan hücrelerinin popülasyonlarını da etkilediği gözlenmiştir. Perimenopozal kadınlara ortalama diyetle olarak 1,1-3,0 mg bor/gün, plasebo ve bor takviyesi olarak yapıldığında akyuvarlarında artışına neden olmuştur. Bor takviyesi döneminde artan polimorfonükleer nötrofil yüzdesi ve azalan lenfosit yüzdesi dikkat çekmiştir (13). Osteoporoz önlenmesi, endokrin fonksiyonu, kemik metabolizması, enerji metabolizması da borun düzenleyici rolü vardır (14).

Besinsel olarak alınan bor bileşiğinin farklı düzeylerde alınmasının canlıların üzerindeki etkilerini aydınlatmak önemlidir. Bu bağlamda, borik asidin farklı dozlarda uygulanmasıyla canlı ağırlık, fertilité ve çeşitli organ dokularının oksidan ve antioksidan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, bilimsel verilere katkı sağlayarak, bor bileşiğinin sağlık üzerine olan yararlı etkilerinin ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir.

1.GENEL BİLGİLER

2.1 Bor

Bor, koyu, parlak bir metaloid; amorf formunda kahverengi bir tozudur. İnorganik formları borik asit, boraks halinde bulunmaktadır. Temel kaynağı yiyecekler ve içme suyudur. Alınan gıdalar arasında bor yüksekliği en çok olan meyveler, lifli sebzeler, yağlı tohumlar ve kuru yemişlerdir. Bor ile oksijen bağının ayrılması için yüksek miktarda enerji ihtiyacı vardır. Bu sebep ile borik asit, insan ve hayvanlarda metabolize olmamaktadır. Borik asitin eliminasyon kinetiği de kemirgenler ve insanlar için benzer görünmektedir. BA değişmeden idrarla atılır. Gönüllü bireyler ile ve sıçanlarda yapılan bir çalışmada borik asit oral ve intravenöz yolla verildiğinde her iki durum içinde ortalama 21 saatlik yarılanma ömrü ölçülmüştür. Sıçanlarda ise 14-19 saatlik yarılanma ömrü ölçülmüştür. Bu düşük miktarda ki fark sıçanlarda glomerular filtrasyonun insanlardan biraz daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer hayvanlarda incelendiğinde borik asitin oral yoldan uygulaması yapıldığında tavşanlardada, sıçanlar ve insanlar gibi gastrointestinal sistem tarafından tamamen emilmekte ve idrar yolu ile atılmaktadır (15).

Bor, doğada 230 çeşit minerali bulunmaktadır. Diğer elementlerin oksitleri ile birlikte B_2O_3 halinde bulunur (16). Bunun nedeni oksijenle bağ yapmaya yatkın olması nedeniyle pek çok çeşit bor-oksijen bileşiği bulunmaktadır. Borat, metal-bor oksijen bileşiklerine verilen isimdir. Bor mineralleri genellikle metallerle bileşik halinde bulunurlar. Bunlar; Na, Ca, Mg'dir. Ca boratlar (Kolemanit), Na boratlar (Tinkal), Na-Ca boratlar (Uleksit) en önemlileridir (17).

2.1.1 Ortamda ki Bor

Borat, doğada serbest element haliyle bulunmayan borun, oksijen ile yapmış olduğu bileşikler halinde bulunması ve bu tür bileşiklere verilen tanımdır. Bor, dünyada yaygın olarak fakat düşük miktarda bulunmaktadır. Bor, kayaların ayrışması ile doğal olarak ve antropojenik sanayiden, tarımdan gelen atık sular olarak çevreye salınır. Yeryüzünde denizler, toprak kayalar, kömür ve suda düşük konsantrasyonlarda fakat yaygın olarak bulunur. Ayrıca ticari faaliyetlerin birçok dalında yararlı bir bileşendir. Fiziksel işleme tabi tutularak çeşitli bor kimyasallarına dönüştürülür. Cam, seramik, deterjan ve gübre endüstrileri gibi ticari

uygulamalar da bor kullanılması çevreye büyük miktarda bor salınımına yol açmaktadır (18).

2.1.2 Bor Besin Kaynakları

İçme suyu ve gıda ile alınan borun vücuda alınması temel iki yolla gerçekleşir. Bitkiler için mikro besin maddesidir ve en yoğun olarak meyve ve sebzelerde bulunur (19). Kahve, çay, soda gibi gıdalar ise düşük miktarda bor içermektedir. Toprak ve su kaynaklarından ya da sanayi kuruluşlarının atıklarının içme suyuna bulaşmasıyla içme sularında bor yoğunluğu gözlemlenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre besinlerde bulunan borik asit değeri Avrupa'da 0,01–2 mg/L düzeyinde, Türkiye'de 0,1–7 mg/L'dir (20). Bor elementinin çevresinde bulunan su kaynaklarında normalin üzerinde görülebilmektedir (21). Bazı besinlerde ki bor miktarı Çizelge 1'de gösterildi.

Çizelge 1: Bazı besin grupları ve içeceklerin bor içerikleri ($\mu\text{g}/100\text{g}$) (22)

Besinler	Bor içeriği ($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Avakodo	1212
Yağlı Tohumlar	1214
Süt	18
Çiğ Elma	360
Çiğ Muz	135
Patates, kızartılmamış	62
Patates, kızartılmış	147
Şeftali ve Nektarin	352
Kuru Baklagil	400
Üzüm	490
Brokoli	250
Domates	63
Havuç	230
Soğan	190
Pirinç	32
Beyaz ekmek	46
İçecekler	

Kahve	34
Şarap	566
Çay	9
Soda	6

2.1.3 Bor ve Türevlerinin Başlıca Kullanım Alanları

Bor ve türevleri sanayi teknolojisinde çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bunlar cam sanayi de camı yapımı, seramik sanayi de seramik işleri, beyazlatma sanayi, materyal üretim teknolojisinde, yanmayı geciktirici maddeler, ahşapta alevlenmeyi geciktirici üretimi ve diğer kullanım alanlarıyla oldukça çeşitli alanlarda kullanılır (23-24).

Borik asit, kimya endüstrisinde yaygın olarak kullanılan rafine bir bor ürünüdür. Sodyum borohidritin üretiminde rol oynar. Yenilenebilir temiz ve verimliliği yüksek enerji kaynakları hakkında araştırmalar sürdürülmektedir. Hidrojen ise tüm bu özellikleri taşıyan enerji kaynağı olarak görülmektedir. Sodyum borohidritin ise, hidrojenden enerji üretim prosesinde, gerektiğinde kolayca hidrojen elde edilebilmesinde kolaylık sağlar (25).

Bor bileşikleri, gübrelerde mikro besin olarak kullanıldığında bitkilerin beslenme ihtiyaçlarını karşılamaya yardımcı olur. Gıda koruyucusu olarak kullanıldığında ise, besinlerin kalitesini koruyarak bozulmayı ve mikroorganizma üremesini engeller. Turunçgillerde mantar kontrolünde ve insektisit olarak kullanıldığında zararlı mantarları ve böcekleri kontrol etmede etkili olabilir. Bor bileşikleri ayrıca kozmetik endüstrisinde de yaygın olarak kullanılır. Ve orta derecedeki antiseptik özellikleri nedeniyle merhem ve göz banyolarında da kullanılabilir. Ancak, her bir kullanımın özellikleri ve gereklilikleri göz önünde bulundurularak uygun dozlarda ve uygun şekillerde kullanılması önemlidir (26).

Polialkollerle reaksiyona giren BA'nın, yakıt tanklarında jet mikrobiyositi olarak kullanıldığı bir çalışmada, Cladosporium resinae mantarı ve Pseudomonas aeruginosa gibi fırsatçı türlerin oluşturduğu biyofilm oluşumunu önlediği belirtilmiştir (27). Başka bir araştırmada ise elma meyvelerine uygulanan yüksek konsantrasyonlardaki borik asidin fitotoksik etkilerini göstermediği ve bu nedenle tarımda patojen mücadelesi için kullanılabilceği ortaya konulmuştur (28).

2.1.4 Deneylerde Kullanılan Bor Bileşikleri Ve Özellikleri

2.1.4.1 Susuz Boraks ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$)

Bor madeni, uzay teknolojisi, metalurji ve emaye/sır kaplama sanayisi, tarım, enerji ve tıp gibi birçok gibi alanlarda kullanılmaktadır (29). Sanayi atıklarından ağır metallerin eliminasyon işleminde yararlanır. Ayrıca sodyum borohidrit (NaBH_4), sentezlenmektedir. Ve tükenmeyen enerji kaynağı olan hidrojenin depolanmasında kullanılır (30).

2.1.4.2 Sodyum Perborat (NaBO_3)

Monohidrat ve tetrahidrat formları ticari olarak öneme taşır (31). İmmunoserolojik yöntemlerde, bazı antikor çalışmalarında kullanılır (32). Tarımda böcek öldürücü ilaç olarak sodyum perborat kullanılmaktadır (33).

2.1.4.3 Potasyum Perborat ($\text{K}_2\text{B}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

Potasyum perborat, antiseptik çözelti olarak insanlarda görülen enfeksiyon hastalığı amebiyazisin tedavisinde kullanılır (34). Yapılan bir çalışmada iğne yapraklı ağaçlardan elde edilen kâğıt hamurlarının ağartılması üzerine sodyum ve potasyum perborat kullanıldığında, hidrojen peroksitin parlatma, direnç gösterme durumunda potasyum perborata göre daha etkin olduğu görülmüştür (35).

2.1.5 Borun Emilim ve Atılımı

Bor, tüm canlılar için erişilebilirdir (36). İnsanlarda ve hayvanlarda epitel ve genelinde ağız, gözler gibi mukoza zarlarından ve gastrointestinal sistemden kolayca emilir. (37) Bor esas olarak idrarla atılır. Dışkı, safra, ter ve nefeste ile de atımı gerçekleşir (38,39). 11 kişinin 167 günlük bir metabolik çalışmasında menopoz sonrası kadınların, bor alımı 0,36 mg/gün'den 3,22 mg/gün'e yükseldiğinde idrarda bor hızlı bir artış göstermiştir (40). Bor desteğinin sağlıklı erkek deneklerde idrarla atılım üzerindeki etkisini incelendiğinde 18 sağlıklı erkek alışılmış bir diyetle devam ettiğinde, iki ayrı durumda ölçülen idrar ile bor atılımı 0.3 ile 3.53 mg/gün arasında değiştiği görülmüştür. Bazı denekler arasında hafif farklılıklar, günlük bor tüketiminde farklılıklar olduğunu düşündürmüştür (41).

Çizelge 2: İnsanlarda Organ ve Sıvıların Normal Bor Kontrasyonu (42)

Doku	Bor Kontrasyonu
Beyin	0,87 µg/g ^a
Kalp	0,59 µg/g ^a
Böbrek	1,27 µg/g ^a
Karaciğer	2,25 µg/g ^a
Pankreas	0,51 µg/g ^a
Dalak	3,95 µg/g ^a
Kemik	1,60 µg/ ^b
Saç	1,05 µg/ ^b
Tırnak	15 µg/ ^b
Serebrospinal sıvı	1,15 µg/g ^b
Sinovyal sıvı	30 µg/ ^b
Tükürük	4,4 µg/ ^b
^a Kuru Ağırlık	^b Yaş Ağırlık

2.1.6 Bor Farmakokinetiği

Düşük konsantrasyonlar da ve fizyolojik pH'da, inorganik boratlar genellikle borik aside dönüştürülür. Borik asit, vücut sıvıları üzerinden pasif difüzyonla yayılır ve dağılır (43). Borik asitin yüksek miktarlarda ve uzun süreli kullanımının zararlı olabileceği bilinmektedir. Bir sağlık uzmanı ile görüşmek ve doğru dozaj ve kullanım talimatlarına uymak her zaman için önemlidir (44). Alınan borun çoğu, kanda %98'den fazlası şeklinde borik asit olarak bulunur ve ilk 24 saat içinde neredeyse tamamı idrarla atılır (45). Az miktarda bor, kemik, tırnak kıllar, karaciğer ve dalak gibi organlarda birikebilir (46). Borik asitin absorpsiyonu, dağılımı ve metabolizması açısından, insanlarla sıçanlar arasında benzerlikler gösterir. Bu nedenle sıçanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar, insanlar üzerindeki etkileri hakkında bilgi sağlamada kullanılabilir (47).

2.1.7 Borun Metabolizma Üzerine Olan Etkileri

Bor, farklı dokularda farklı kontrasyonlarda bulunabilir. Borun hücrelere girişiyle ilgili olarak önceden pasif difüzyonun ana mekanizma olduğu düşünülürken, sodyum bağımlı borat taşıyıcı 1 (NABC1) adında bir proteinin keşfi ile bu düşünce değişmiştir. NABC1, borun hücre içerisine alınmasında aktif bir rol oynar ve pasif difüzyon mekanizmasının yanı sıra

etkili bir taşıyıcı olarak işlev görür. NABC1, sodyumun hücre içine aktif olarak taşınmasını sağlayan bir taşıyıcı protein olarak görev yapar ve bu süreçte bor da sodyum ile birlikte taşınır. Yani borun hücre içine girişi için nötral veya zayıf asidik bir ortamda bile sodyum iyonlarına bağımlıdır. Borun hücre içine alınması ve dağılımı hakkındaki araştırmalar hala devam etmektedir ve borun detaylı taşıma mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır. Bilim insanları, borun biyolojik sistemlerdeki rolünü ve etkilerini daha iyi anlamak için çalışmalarına devam etmektedir. Farelerde, rasyona 8 mg/kg/gün bor ilavesinin kanda inorganik kalsiyum, fosfor, hidroksiprolin yoğunluğunu yükselttiği, ancak idrarda azalttığı görülmüştür (48). Bor, kalsiyumun kırık ve kemiğe girişi artırdığı için eklem hareket kabiliyetini artırır. Romatoid artritli kişiler için yapılan çalışmada bor eklenmesi ile başarılı biçimde tedavi edildiği görülmüştür (49).

Bor elementi D vitamini ve osteoblastların sentezini gen ekspresyonunu artırarak kemikte kırık iyileşmesinde de etkin olduğu bulunmuştur (50). Son yıllardaki çalışmalar, borun piliç rasyonlarında yemden yararlanma oranını artırmak için önemli bir besin kaynağı olduğunu göstermiştir. Etlik piliçler ile yapılan çalışmada borik takviyeli diyetle beslenen grupta karkas verimi anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (51).

Yine yapılan bir çalışmada, 25 ve 50 mg/kg gibi farklı dozlarda bor takviyesinin yumurta kalitesini iyileştirdiği görülmüştür (52). Rasyonda 1000, 4500 ve 9000 ppm'de borik aside maruz bırakılan farelerin kullanıldığı üreme değerlendirme çalışmasında, tüm maruz kalma seviyelerinde sperm hareketliliğinde azalmalar ve yüksek ve orta doz grubu erkeklerde testis atrofi gözlemlenmiştir (53).

2.1.8 Bor Toksisitesi

Yetişkinler de 18 ila 20 mg bor dozunun ölümcül olduğu gösterilmiş olsa da bazı yetişkinler 80 ila 297g tolere etmiştir. Bor toksisitesinden ölüm alışılmadık bir durumdur (54).

Borun toksik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, hayvanlarda bazı olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Fareler ve sığırcılar üzerinde yapılan çalışmalarda, doğum öncesi ölümler, göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve iskelet sistemi gibi organ sistemi anormallikleri gözlemlenmiştir. Bu etkiler, bora maruz kalma düzeyine, süresine ve organizmanın hassasiyetine bağlı olarak değişebilir. LD50, bir maddenin yarı ölümcül dozunu ifade eden bir ölçümdür. Farelerde akut oral toksisite için LD50 değeri 3450 mg/kg vücut

ağırlığı olarak belirlenirken, sıçanlarda ise 2660 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirtilmiştir. İnsanlar için ise belirlenen akut toksisite verileri, 1,4 ile 70 mg/kg vücut ağırlığı arasında değişmektedir. Bu, insanların borun toksik etkilerine karşı hayvanlara kıyasla daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. TDI (Tolerable Daily Intake) ise bir maddenin günlük olarak toleranslı şekilde alınabilecek maksimum miktarını ifade eder. 70 kg'lık bir insan için borun tolere edilebilir günlük alımı ortalama 28 mg/gün olarak tespit edilmiştir. Bu değer, sağlığımızı korumak için alınan önerilen bir sınırdır ve bu miktarın üzerindeki bor alımları potansiyel sağlık riskleri taşıyabilir. Bu tür çalışmalardan elde edilen verilerin yorumlanması ve insan sağlığı üzerindeki etkilerin belirlenmesi uzun yıllar alabilecek süreçlerdir (55).

2 yıl boyunca 1170 ila 2000 ppm bor ile beslenen köpekler ve sıçanlar bodur büyüme göstermiştir. Deri döküntüleri ve testis atrofisi ve sperm hareketlerinde yavaşlama gibi gonadal bozulma görülmüştür. Bor bileşiklerine karşı çocuklar daha duyarlı olup bebekler ve çocuklarda yüksek ölüm oranlarına yol açabilir (56). Borun toksik dozunda yutulması gastrointestinal sitemde çeşitli semptomlara neden olabilir. Kusmuk ve dışkı ayrıca mavi-yeşil renkte görülebilir ve böbrek hasarı, hipotermi, deride kızarıklık, depresyon meydana gelebilir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, beslenmelerindeki borik asit miktarının 4.000 mg/kg'ı aşması durumunda hücre hasarı ve organ gelişiminde gerileme gibi etkilerin görüldüğü rapor edilmiştir. Ancak, toksikoloji çalışmalarının sonuçları genellikle türler arasında ve dozaj aralıklarında farklılık gösterebilir. Aynı zamanda, insanlarda bu dozajların ne tür etkilere neden olabileceğinin belirlenmesi gerekmektedir. İnsanlar ve fareler arasındaki biyolojik farklılıklar göz önüne alındığında, fareler üzerinde yapılan çalışmaların doğrudan insanlar üzerindeki etkileri genellikle net bir şekilde yansıtmadığı bilinmektedir (57).

2.1.9 Borik Asit ve Üreme

İnce ve arkadaşları, boron ile 14 gün boyunca gavaj sonda (0.04 ve 2.05 g) ile beslenen ratların gebe kaldıktan sonraki erken embriyonik dönemde gen ekspresyonlarını geliştirdiğini ve sıçanların fetal gelişimini iyileştirdiğini tespit etmişlerdir (58). Dölleniş alabalık yumurtaları, 2.2 ve 90.6 mmol/L aralığında boron ile beslenmiş ve boron doza bağımlı bir şekilde gelişimi desteklediği görülmüştür (59). Yetişkin *Xenopus laevis*, 45, 310, 1850 µg /kg bor içeriği olan bir diyet ile beslenmiş ve 120 gün sonunda yüksek doz gruplarında (310 ve 1850 µg/kg) anormal gelişim bozuklukları görülürken, düşük doz grubu (45 µg)'da normal

reproduksiyon gelişimi görülmüştür (60). Borik asitin antioksidan özelliği üzerine son yıllarda çalışmalar yoğunlaşmıştır. *Galleria mellonella* larvalarına destekleyici diyet olarak borik asitin çeşitli dozları uygulanan çalışmada, 156 ve 620 ppm dozlarda SOD aktivitesi artmıştır. Fakat 1250 ve 2500 ppm gibi yüksek dozlarında ise hem antioksidan seviyeleri düşmüş hem de larval ve pupal mortalitesi artmıştır (61).

İnsan kanında borik asitin aflatoksin b1 toksisitesine karşı koruyuculuğunun araştırıldığı bir çalışmada da 2 ppm borik asitin aflatoksinden kaynaklanan oksidatif stresi antioksidanların seviyelerini artırarak azalttığı bulunmuştur (62). Düşük dozlarda yumurtaya enjeksiyonu yapılan borik asitin (1000 ppm) bursa fabriciusun involüsyonuna ve dolaylı olarak dalaktaki plazma hücre sayısında artışa sebep olduğunu bulunmuştur (63). Bunlara ek olarak yeterli Ca içeren ve içermeyen diyetlerle beslenen kuzuların borik asit desteği ile bağışıklık ve antioksidan durumu ve büyüme performansı üzerine yapılan bir çalışma da 40ppm borik asitin total antioksidan aktiviteyi ve SOD1 gen ekspresyonunun artırdığı gösterilmiştir (64). Son zamanlarda borik asitin potansiyel yararlı etkileri sıçan sertoli hücresi, fare leydig hücresi ve fetal embriyo gelişimi üzerine yoğunlaşmıştır (65).

2.1.10 Bor ve Embriyo Gelişimi

Canlının gebelik sürecinde ki gelişimini etkileyen ve normal embriyonik gelişim sürecini hasara uğratan hastalıklar veya maruz kalınan maddeler gibi birçok farklı faktör bulunmaktadır. Son yapılan çalışmalarda ise, borun erken evrelerde embriyo gelişimi için önemli olduğu belirtilmiştir (66). Embriyo gelişiminde borun olumlu anlamda etkilediğini ilk defa gösteren çalışmayı 1985'te yapmıştır (67). *Xenopus Laevis*de borun embriyonik gelişim üzerine etkisini incelemek üzere araştırmalar, 1999 yılında düşük düzeyde bor ile beslenen Güney Afrika kurbağasının (*Xenopus Laevis*de), gelişmesinin ve çoğalmasında kötü etkilere neden olduğunu belirtilmiştir. Bu çalışmada, bor içeren rasyonla beslenen hayvanlardan alınan embriyoların morfolojik olarak 10-13.günde embriyonel gelişim parametrelerinin değerlendirilebileceği ve sağlıklı bir gelişim gösterdiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bor eksik rasyonla beslenen hayvanların embriyonik gelişiminde hasar olduğu ve anormal organogenez, anormal gastrolasyon, kanama ve artmış embriyo ölümleri gibi etkilerin gözlemlendiği de bildirilmiştir (63). Bu araştırmalar sonucu rasyonlarına bor eklenmesinin *Xenopus Laevis*de embriyonel gelişimi üzerinde ki olumlu etkenlerden biri olduğu gösterilmiş

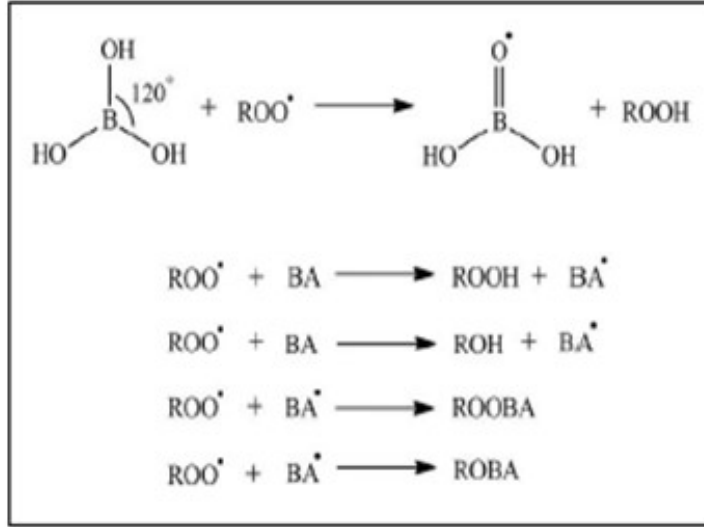
ve özellikle canlılar için temel bir madde olan borun rasyonda bulunmasının gebelik sürecinin devamı için gerekli olduğunu göstermektedir (52-54). Yapılan bir çalışmada, sudaki bor miktarı 2 $\mu\text{m/L}$ 'den 11 $\mu\text{m/L}$ 'ye çıkarıldığında büyümede %8 artış görülmüştür. Ayrıca bor miktarı 2 $\mu\text{m/L}$ 'den 4 $\mu\text{m/L}$ 'ye çıkardıklarında ise büyüme, embriyonik dönemde %6,5 oranda artmıştır (61). 1998'de zebra balıklar üzerinde yapılan araştırmada erken post fertilizasyon periyodu sırasında, bordan fakir rasyon alan balıkların %45' inin embriyoları ölmüştür (52-54).

Lannove 1999'daki çalışmasında, çift hücre embriyosunun gelişimini izlemek amacıyla bordan sınırlı ve bor taksviyesi bulunan rasyondan verilen iki deney grubu oluşturmuştur. Bordan sınırlı rasyon verilen deney grubunun embriyolarında diğer grubun embriyolarına göre daha fazla dejenere embriyo olduğu saptanmıştır. Bordan sınırlı rasyon alan deney grubu embriyolarının %57'sinin, bor taksviyesi ile desteklenen gruptaki embriyoların %20 oranında dejenere olduğu belirlenmiştir (52-54).

2.1.11 Borik Asitin Antioksidan Etkisi

İskemi-reperfüzyon hasarı bir organın perfüzyonunda belirli bir süre bozulma olduktan sonra kan dolaşımının tekrar sağlanması ve bu süreçte organ dokularında hasar meydana gelmesidir. Borik asitin doza bağımlı koruyucu etkisini araştırmak için 35 adet sıçanda yapılan bir çalışmada (68) birbirinden farklı dozlarda intraperitoneal borik asit uygulaması ile sonrası artan oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozisin azaldığı gözlemlenmiştir. Yüksek doz borik asit uygulamasının anti-apoptotik, antinflamatuar ve antioksidan etkileri düşük doz gruplarına göre daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Ayrıca çalışmada antioksidan özellik gösterdiğini belirtmişlerdir (**Şekil 1**).

Şekil 1: Borik asidin olası antioksidatif etkinliğinin şematik gösterimi (68)



Farklı borik asit dozları ile yapılan bir çalışmada insan eritrositlerinde borik asidin 20 mg/L kadar olan yoğunlukta olduğu grupların, antioksidan enzimlerin düzeylerinde artış göstermişlerdir. Ayrıca genotoksik parametrelerle çalışmak için 0,5 mL heparinize kan alikotu, 5 µg/mL fitohemaglutinin (Biochrom) içeren 6 mL kültür ortamında kültürlemişlerdir. Kültür tüplerine farklı dozlarda bor bileşikleri ilave edimştir. Borik asidin oksidatif stresin azalttığı endojen antioksidan sistem üzerinde etkili olduğunu gösterilmiştir (69). Lipid peroksidasyon, son yıllarda önemi artan bir konudur. Erkek farelerde yapılan bir çalışmada hayvanların günlük rasyonuna ilave olarak borik asit ve boraks eklemiştir. MDA düzeylerinin, borik asit ve boraks ilavesinin olduğu gruplarda anlamlı bir şekilde düşmüş olduğunu gözlemlemişlerdir (70). Enerji üretim metabolizmasında oluşan hücresel atık maddelerin ve serbest oksijen radikallerinin etkisiz hale getirilmesinde görev alan önemli bazı vücudun az miktar kendi ürettiği endojen antioksidan mekanizmaların üzerinde etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir (69). Farklı bir çalışmada ise, 30 adet sıçan kullanılarak sıçanların, sinaptozomlarında etanol kaynaklı oksidatif stres belirteçleri, ölçülmüş olup borik asidin MDA seviyelerini düşürdüğünü ve etanol kaynaklı katalaz yükselmesini ise yeniden kontrol grubu düzeylerine kadar düşüğünü ortaya koymuşlardır (71).

2.2 Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikal türlerinin oluşumunu engelleyerek veya onları nötralize ederek oksidatif hasarın ilerlemesini önlemeye yardımcı olur (72). Antioksidanların endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki ana türü vardır.

Endojen antioksidanlar, yani vücutta üretilenler, çeşitli enzimatik ve moleküler mekanizmalar aracılığıyla serbest radikal oluşumunu engellerler. Bunlara örnek olarak, superoksit dismutaz, glutation peroksidaz ve katalaz gibi enzimler verilebilir. Eksojen antioksidanlar ise, birçok meyve, sebze ve bitkinin içinde bulunan doğal antioksidanlardır. Ayrıca bazı besin takviyeleri, vitaminler ve mineraller de eksojen antioksidanlar olarak kullanılabilir. Örneğin, C vitamini, E vitamini, beta-karoten, selenyum ve çinko gibi antioksidanlar, serbest radikal türlerini nötralize ederek hücrelere koruma sağlayabilirler. Antioksidanların sağlık üzerine faydaları arasında hücre hasarını önlemek, yaşlanma sürecini yavaşlatmak, kalp hastalığı, kanser ve diğer kronik hastalıkların riskini azaltmak da sayılabilir (73). Ancak, bazı araştırmalar antioksidan takviyelerinin fazla alınmasıyla ilgili sorunlar da ortaya koymuştur, bu nedenle eksojen antioksidanların dikkatli kullanılması gerekmektedir (74).

2.2.1 Antioksidanların etki mekanizmaları

1. Toplayıcı Etki Mekaniması
2. Bastırıcı Etki Mekaniması
3. Zincir Kırıcı Etki Mekaniması
4. Onarıcı Etki Mekaniması
5. Hücresel Kinaz Kayıplarını Önleme
6. Enzimatik Etki Mekaniması

2.2.2 Diyetel Antioksidanların Sınıflandırılması, Etki Mekanizmaları ve Biyo Yararlılıkları

Doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Doğal antioksidanlar, birçok meyve ve sebzede bulunan vitamin, mineral, peptitler, fenolik bileşikler ve karotenoidler gibi bileşiklerdir. Kırmızı, sarı ve turuncu tonlamanın nedeni olan karotenoidler, A, C, selenyum, glutatyon, alfa lipoik asit ve bakır gibi vitamin ve minerallerle birlikte çalışarak doğal antioksidanları oluştururlar. Ayrıca, sindirim sistemi tarafından üretilen antioksidan enzimler ve melatonin gibi hormonlar da süper radikalleri indirger, bu da doğal biyokimyasal antioksidanlardır. Bazı mineraller ise gıdalardan gelen antioksidan enzimlerin katalizörü ve aktivatörü olarak işlev görerek dolaylı bir antioksidan etkisi yaparlar. Sentetik antioksidanlar genellikle gıdaların oksidasyona karşı daha uzun bir raf ömrüne sahip olmasını sağlamak için kullanılır. Bunlar tokoferolün sentetik türevleri (BHA, BHT), gallatlar, propil gallat, butil gallat ve PG- poligliceril-3-diizostearat gibi, yağda çözünenlerdir. Sentetik antioksidanlar

hakkında bazı çalışmalar, insan sağlığına olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sentetik ve doğal antioksidanların etkileri ve güvenliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (75, 76).

Antioksidanlar, vücudun total antioksidan kapasitesini artırmak için iki temel şekilde kendilerine göre spesifik olan etki mekanizmasıyla yaparlar ve serbest radikal oluşumunu ve etkilerini azaltmak için kullanılan önleyici ve doğrudan müdahale edici stratejilerdir. Önleyici mekanizmalar, serbest radikal oluşumunu engelleme veya azaltma amacıyla tasarlanmıştır. Örneğin, hidrojen peroksit gibi başlatıcı reaktif bileşiklerin ve serbest demir gibi radikal üreten metallerin uzaklaştırılması, oksidatif stresin etkilerini azaltır. Aynı zamanda, oksijen konsantrasyonunun azaltılması da serbest radikal oluşumunu kontrol etmede önemli bir önleyici mekanizmadır. Doğrudan müdahale edici mekanizmalar ise serbest radikalleri etkisiz hale getirme veya etkilerini azaltma amacıyla kullanılır. Bu mekanizmalar arasında serbest radikalleri toplama (örneğin, antioksidanlar tarafından yapılan), radikallerin etkinliklerini baskılamak için proton eklenmesi, radikalleşmiş antioksidanların veya biyomoleküllerin onarımı ve yenilenmesi, oksidasyon reaksiyonlarının kırılması gibi yöntemler bulunur. Bu mekanizmalar, serbest radikallerin biyolojik sistemlerde zararlı etkilerini sınırlamaya yardımcı olabilir. Ancak, serbest radikallerin doğal bir yan ürün olarak oluştuğunu ve bazı durumlarda biyolojik süreçlerde rol oynadığını unutmamak önemlidir. Serbest radikal dengelemesi ve oksidatif stresin kontrolü hakkındaki çalışmalar halen devam etmekte olup, sağlığımızı korumak için bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve optimize edilmesi önemlidir (75).

Gıdalar ile gelen sindirim sistemindeki AO enzimleri (antioksidan enzimler), serbest radikalleri indirgeyerek sindirim sisteminde faydalı olabilirler. Ancak, diyetsel AO bileşiklerin diğer vücut sistemlerinde faydalı olabilmesi için absorbe edilmesi gerekmektedir. Örneğin, askorbik asit (C vitamini) düşük dozlarda biyoyararlanım oranı %15'e kadar düşebilir. Ancak, yüksek dozlar alındığında bu oran daha da azalabilir. E vitamini etkisi gösteren tokoferoller ise biyoyararlanım oranı açısından daha etkili olup %95'e kadar çıkabilir. Karotenoidlerin ise tam olarak bilinmemekle birlikte, %15'in altına kadar inebildiği bilinmektedir. Bu bilgiler, vücuttaki AO bileşiklerinin ve enzimlerinin farklı biyoyararlanım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, her biyoyararlanım oranı, bileşiğe özgüdür ve farklı faktörler tarafından etkilenebilir.

Flavonoidler, bitkilerde doğal olarak bulunan organik bileşiklerdir ve genellikle sarı, turuncu ve kırmızı renklerinin yanı sıra mavi ve mor renkler de dahil olmak üzere farklı renklerde görünebilirler. Antioksidan özellikleri nedeniyle, flavonoidlerin sağlık için birçok faydası olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, cevizlerin melatonin içerdikleri ve yapılan çalışmaların, ceviz tüketen deney hayvanlarının sindirim sistemlerinden bu bileşiğin emilerek kanlarındaki melatonin seviyelerinin arttığını ve buna bağlı olarak da antioksidan kapasitelerinin yükseldiğini ortaya koyduğu bilinmektedir. Melatonin, insanlarda uyku düzenlemesine yardımcı olan bir hormondur. Ayrıca, melatonin de antioksidan özelliğe de sahiptir ve serbest radikallerle savaşarak hücre hasarını önlemeye yardımcı olur. Bu neden ile, cevizlerin flavonoid ve melatonin bakımından zengin olmaları, sağlık açısından birçok fayda sağlayabilir (77).

2.3 Yem Katkı Maddelerinin Hayvan Üreme ve Verim Performansı Üzerine Etkileri

Sağlıklı hayvan üretimi ve bu hayvanlardan elde edilen hayvansal gıda üretimi için hayvan sağlığı ve bakımı en önemli konudur. Ketosiz, asidosiz, hipokalsemi gibi metabolik hastalıklar besleme ve besin maddeleri ile doğrudan alakalıdır. Hatalı veya eksik besleme bir dizi metabolik hastalığı beraberinde getireceği gibi immün sistemin zayıflamasına yol açarak patojenlere karşı organizmanın savunmasında sorunlara neden olabilir (78). Besleme ile hayvan sağlığı arasında denge vücudun besinleri absorbe edememesi, besinlerin fazla tüketilmesi yetersiz gıda alımı veya belirli besin maddelerinin yol açtığı bozukluklardan dolayı bozulmaması gereken bir ilişkidir.

Hayvanların sağlıklı bir şekilde büyümesi ve yüksek verim düzeyine sahip olması için temel besin unsurlarının düzgün ve dengeli bir şekilde tüketilmesi önemlidir. Bu unsurlar arasında enerji, protein, mineraller ve vitaminler bulunur. Yem katkı maddeleri arasında antioksidanlar, emülgatörler, stabilizatörler, silaj katkıları, asitlik düzenleyiciler, aromatikler ve iştah artırıcılar gibi çeşitli maddeler bulunabilir. Bu maddelerin işlevleri, yemlerin kalitesini artırmak, sindirimi kolaylaştırmak ve hayvanların besinleri daha iyi kullanmalarını sağlamaktır. Bu temel unsurların yanında, çiftlik hayvanlarını beslenme ve yetiştirmede gereksinim duyulmayan, fakat rasyona katıldıkları zaman yemlerdeki besin maddelerinin hayvanlara bozulmadan ulaşmasını, hayvan tarafından daha kolay sindirilmesini sağlayan, ekonomik açıdan önemli olan yemden yararlanma, ürün miktarı ve kalitesini artırması gibi unsurları etkileyen yem katkı maddeleri, araştırma yapılan konuların başında gelmektedir.

Ayrıca gıdalarda antimikrobiyel ajanlar olarak kullanılabilirler. Örneğin bazı bitki hidrosollerinin incelen tüm bakterilere karşı etkin bulunmuştur (79).

Antibiyotiklerin yem katkı maddesi olarak kullanılması hayvancılık sektöründe yaygın bir uygulamaydı. Bunun nedeni, antibiyotiklerin hayvanların büyümesini teşvik etmesi ve zararlı bakterilere karşı koruyucu bir etkiye sahip olmasıdır. Ancak, zamanla bu uygulamanın tartışılabilir hale gelmesi ve antibiyotik direnci problemi ortaya çıkması nedeniyle birçok ülke antibiyotik kökenli büyüme uyarıcıların kullanımını sınırlamış veya yasaklamıştır. Bu durum, sürdürülebilir ve güvenli alternatif yem katkı maddelerinin keşfi için araştırmalara ivme kazandırmıştır. Araştırmacılar, hayvanlar için etkili büyüme uyarıcılar sağlarken antibiyotiklere bağımlılığı azaltacak veya tamamen ortadan kaldıracak yeni yöntemler ve maddeler araştırmaktadırlar. Bu araştırmalar, probiyotikler, prebiyotikler, bitkisel ekstraktlar, enzimler, organik asitler, doğal büyüme faktörleri ve immünostimülanlar gibi çeşitli potansiyel yem katkı maddelerinin keşfedilmesine yol açmıştır (80). Gıda ve kozmetikte doğal katkı maddelerinin kullanımına yönelik dünya çapındaki eğilim nedeniyle, bitkilerde bulunan doğal antioksidanlara artan ilgiyle beraber, otlar ve baharatlar, güvenlik açısından doğal antioksidan arayışında en önemli hedeflerden biridir.

Verimi yüksek hayvanların birden fazla besin maddesine duydukları gereksinimlerin rasyona katılan yetersiz hammadde ile karşılanmasının olanaksız olduğu, yem katkı maddeleri arasındaki oranın dikkate alınması çok büyük önem arz etmektedir. İnokulum olarak meyve suyundan santrifüjleme ile ayrıştırılan rumen mikroorganizmalarının kullanıldığı in vitro bazı araştırmalarda (81) vücuttaki karbonhidrat, protein ve yağ gibi normal makro besin öğeleri metabolizmasına katkıda bulunan B kompleks vitamin takviyesi, vücuttaki karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına katkıda bulunarak rumende selülozu sindiren bakterilerin desteklenmesine yardımcı olur. Bu da kaba yemden yararlanım oranının artmasına neden olur.

Ayrıca son yıllarda, antiseptik etkiye sahip esansiyel yağlar, gıda koruyucusu olarak ve antibakteriyel, antifungal ile antikoksidiyal etkileri nedeniyle yem katkı maddesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Kekik esansiyel yağı da bu esansiyel yağlardan biridir ve içerisinde timol, carvacrol, p-cymene, α -pinene ve camphene gibi maddeler bulunur. Biotin takviyesi, vücuttaki karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına katkıda bulunarak rumende selülozu sindiren bakterilerin desteklenmesine yardımcı olur. Bu da kaba yemden yararlanım oranının artmasına neden olur (82,83).

Hayvan besleme üzerine yapılan çalışmalarda, fetal (intrauterin) dönem ve cinsi olgunluk dönemine odaklanılarak bazı kritik aşamalar belirlenmiştir (84). Geviş getiren hayvanlarda yapılan bir çalışmada, yağsız doku içeriğinin iyileştirilmesi için fetal yaşam sırasında yeterli miktarda besin almanın önemli olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen önemli bir sonuç, canlıların fetal yaşam sırasında maksimum iskelet kası lifi sayısını elde etmek için uygun beslenme koşullarına ihtiyaç duyduğudur. Bu durum, kas lifi sayısının fetal dönemde belirlendiğini göstermektedir. İskelet kası, genellikle hayvanların hareket kabiliyetinden sorumlu olan ve yağsız doku olarak adlandırılan kaslardır. Bu çalışma, hayvan yetiştiriciliği ve beslenme programlarının, yüksek kaliteli ve düşük yağlı et üretimi için doğru beslenme süreçlerine odaklanması gerektiğini vurgulamaktadır. Fazla kas lifi sayısı, yağsız doku içeriği ve daha kaliteli et üretimini destekleyebilir (85).

Gebe hayvanların yemden yararlanma oranı, embriyonik ve fetal dönemlerde fetüsün büyüme ve gelişmesinde büyük bir etkiye sahiptir. Yüksek kaliteli bir beslenme programıyla desteklenmesi, fetüsün sağlıklı bir şekilde büyümesini ve gelişmesini sağlar. Bu süreçte, anne hayvanın alması gereken protein, vitamin ve mineral gibi temel besin öğelerinin miktarı ve dengesi son derece önemlidir. Bu, yavrunun hayatı boyunca verimli olması ve hayvan yetiştiriciliğindeki verimlilik açısından oldukça önemlidir (86). Embriyonik dönemde besin gereksinimleri önemsiz gibi görünebilir; ancak, embriyo gelişimi ve büyümesi, gebe hayvanın yem tüketimiyle ilişkilidir ve çeşitli faktörlere duyarlıdır. Plasenta, anneye ait dolaşım sisteminden besin maddelerini alarak ve fetüse taşıyarak embriyonun beslenmesini sağlar. Plasentanın büyüklüğü, besin madde transferi için yüzey alanını etkileyerek fetüsün büyüme özelliklerini belirler. Dolayısıyla, plasentanın büyük ve sağlıklı olması, fetüsün yeterli beslenme ve büyüme potansiyeline sahip olmasını sağlar. Buzağı veya kuzunun doğum ağırlığı, yaşama gücü ve sonraki performansı da plasentanın büyüklüğü ve besin madde transfer kapasitesiyle ilişkilidir. Yeterli beslenmeyi sağlayan bir plasentaya sahip olmak, doğum ağırlığının ve dolayısıyla doğumdan sonraki büyüme ve gelişmenin sağlıklı şekilde ilerlemesini destekler (87,88,89) Sonuç olarak, embriyonik dönemde besin gereksinimleri belki de göz ardı edilebilir görünse de gebe hayvanın yem tüketimi ve plasentanın büyüklüğü ve fonksiyonu embriyo gelişimi açısından önemlidir. Bu faktörler, buzağı veya kuzunun doğum ağırlığı, sağlık durumu ve ileriki performansını etkileyen önemli faktörlerdir (90).

2.4 Laboratuvar Hayvanlari Refahi

Farklı deneysel ve bilimsel testlerde biyomedikal amaçlar için kullanılan hayvanlara “Deney Hayvanı” denmektedir. Biyomedikal araştırmalarda doğru sonuca ulaşmak için kullanılacak olan hayvanın, türünün biyolojik özellikleri bilinmesi önem taşır (91).

Yüksek verim elde etmek, araştırmada gerçeğe en yakın modeli ve en doğru sonuç eldesi için için hayvan sağlığını korumak ve yemden yararlanma yeteneğini, hayvanlarda büyüme hızı ve verim gücünü artırmak amacıyla üst düzeye çıkarmak gerekir. Ülkemizde laboratuvar hayvanlarına yönelik farklı özelliklerde diyet sağlanmasında yem tehsislerinin eksikliği daha çok çiftlik hayvan yemi üretimine yönelmeleri, bu alanda çalışan yetişmiş personel yetersizliği, çalışmalarda kullanılacak özel hayvan modelleri konusunda dezavantaj oluşturmaktadır.

Beş temel hak ve özgürlük çiftçilikten köken alan ve tüm evcilleştirilmiş hayvanların refahını kapsayan bir sistemdir. Bunlardan biri olan dengeli beslenme özgürlüğüdür. Deney hayvanlarının sağlıklı ve etik bir şekilde kullanılması için beslenme yönetimine dikkat etmek çok önemlidir. Araştırma sürecinde, deney hayvanlarının düzenli olarak temiz içme suyu ve besin alması gerekmektedir. Bazı durumlarda, deneyin amacına bağlı olarak kısa süreli açlık ve susuzluk uygulamaları gerekebilir, örneğin anestezi için kısa süreli açlık ve susuz bırakma gibi. Ancak, uzun süreli açlık ve susuz bırakma durumunda, bu kısıtlamaların gerekçesi etik kurullara sunulmalıdır. Bu tür kısıtlamalar, hayvanların sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir, bu nedenle gerekçelerin iyi belirlenmesi ve hayvanların refahını korumak için önlemlerin alınması önemlidir. Sıçanlar ve fareler gibi kemirgenlerde kusma refleksi yoktur. Bu nedenle, anestezi öncesi aç bırakılmasına ihtiyaç duyulmayabilir. Ancak su ve gıda kısıtlamasının uzun süreli olması durumunda, kemirgenler hızla dehidrasyona girebilirler. Bu nedenle, açlık ve susuzluk süreleri dikkatli bir şekilde planlanmalı ve hayvanların sağlıklı bir şekilde beslenmeleri sağlanmalıdır (92).

2.5 Farelerde Reprodüksiyon

Deneylerde kullanılan en yaygın türü ‘Mus musculus domesticus’ adlandırılmaktadır. İnsanlarla yüksek seviyede (%75-%90) DNA dizilim benzerliği olması gen fonksiyonunu incelemek ve hastalık modelini oluşturmak kolay ve organların işleyişi insana çok yakın olması, östrus ve gebelik sürelerinin kısa oluşu ve işletim maliyelerinin düşük olması temin edilmesinden dolayı en yaygın kullanılan deney hayvanıdır (93). Üremede kullanım süresi ortalama 12-18 ay kadardır. Yetişkin erkeklerde 20-40 g, yetişkin

dişilerde ise 25-40 g kadar olmaktadır. Yaşam süreleri ortalama 1,5-3 yıl kadardır (94, 95).

Tüm yıl boyunca üreyebilen poliöstrik hayvanlardır. Fareler de şartlar uygun olduğunda tüm yıl boyunca üreyebilirler. Spontan ovulasyon gösterirler ve ovulasyon östrusun herhangi bir zamanında oluşabilmektedir. Fareler, çiftleştiklerinde anne karnında fetusun gelişim sürecinde kalıtsal olarak gerçekleşen hastalıkları daha kolay tolere edebildikleri için, insan genetik hastalıklarında hayvan modeli olarak kullanılır ve böylelikle oluşan bazı mutasyonların anlaşılmasında oldukça büyük katkı sağlamışlardır. Etil nitrozo üre (ENU) adı verilen mutagenizasyon programları ile birçok çalışma yapılması sağlanmıştır. Çalışılmakta olan fare ENU mutagenizasyon deneyleri, tek bir genin, bir kromozomal bölgenin veya bir biyolojik sistemin derinlemesine incelenmesine olanak sağlamak için yeni mutasyonlardan oluşan bir hazine üretiyor (96). Önümüzdeki yıllarda, silmeler, kopyalar, dengeleyici kromozomlar, hedeflenen bozulmalar, gen tuzağı, retroviral veya transgenik eklemeler ve nokta mutasyonları taşıyan fareleri içerecek çok sayıda mutant fare stoğu üretilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

2.5.1 Dişi Farelerde Seksüel Olgunluk

Bilimsel çalışmaların devamlılığını sağlamak amacıyla dişi farede üreme, türün neslinin devamını sağlamak için yeni bireylerin çoğaltılmasıdır. Üreme hormonları, hipofiz bezinden salgılanan plasental ve gonadal hormonlardan kaynaklanır. FSH, hipofiz ön lobunda üretilen bir hormondur ve her iki cinsiyette de gametogenezi uyarır. FSH, dişi ve erkeklerde yer alan folikül hücrelerinin büyümesi ve yumurtanın olgunlaşması gibi çeşitli üreme süreçlerini etkiler. LH, dişilerde ovulasyon için oldukça önemlidir. Erkek hayvanlarda ise spermatogenez için gereklidir (97).

İnsanlarda olduğu gibi, farelerde de ön hipofizden üretilen prolaktin hormonu bulunur. Bu hormon, süt üretimi ve meme bezlerinin gelişimi gibi önemli roller üstlenir. Cinsiyete bağlı olarak hem erkeklerde hem de dişilerde salgılanır. Ancak dişilerde, özellikle gebelik sırasında östrojen ve progesteron seviyeleriyle birlikte artar ve süt üretimini artırarak meme bezlerinin gelişimini teşvik eder. Farelerin cinsel olgunluğa ulaşma süresi bireysel farklılıklar gösterebilir. Genellikle erkek fareler, 6 ila 7 hafta arasında cinsel olgunluğa ulaşırken, dişi fareler 5 haftadan itibaren östrus döngüsüne girmeye başlarlar. Ancak üretim amacıyla kullanılan farelerde, daha erken yaşlarda cinsel olgunluğa erişmeleri tercih edilir.

Üreme hormonları, vücudumuzdaki doğal düzenleyiciler olarak kabul edilir ve üreme sisteminin sağlıklı işleyişi için önemli bir role sahiptir. Bu süreçlerin karmaşıklığı ve çeşitliliği, bilim insanları için de ilginç bir araştırma konusu olmuştur (98).

2.5.2 Dişi Farelerde Östrus Siklusu

Östrus siklusunun belirlenmesi, gebeliğin başlangıcını tam olarak bilinmesinde ve gebe kalma oranlarının artırılmasında önemlidir. Östrus siklusu dört evrede oluşmaktadır. Bunlar proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus evreleridir ve ortalama 4-5 gün sürmektedir. Döngünün bilinmesi gebeliğin oluşturulması açısından önemlidir. Evreler arasında belirgin fark oluşmasada nötrofiller, çekirdeksiz keratinize ve çekirdekli epitelyal hücrelerin hangi dönemlerde ve yoğunluğunun hangi oranda var olduğu ile anlaşılabilir (99).

Genital kanalın değişiklikleri takip etmek için kullanılan vajinal sitoloji yöntemi, kolay ve pratik olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen, non-invaziv bir yöntemdir. Bu yöntemde siklusun evresini anlamak için öncelikle nötrofillerin oranı değerlendirilmektedir. Farelerden elde edilen vaginal smear örneğinde nötrofiller yoğun bir oranda varsa, dişi fare metöstrus ya da diöstrustedir. Nötrofiller ender olarak gözlemleniyorsa, dişi fare ya proöstrus ya da östrustadır denebilmektedir. Proöstrusta çoğunluk olarak düzenli şekli olan küçük, yuvarlak, çekirdekli epitel hücreler bulunmaktadır (100).

Östrüs, farelerde 1-2 gün aralığında gerçekleşmektedir (101). Östrus sırasında vajinal epitelyumda önemli değişiklikler oluşur. Bu evrede çoğunlukla çekirdeksiz keratinize epitel hücreleri ve sıklıkla olmamakla beraber çekirdekli epitel hücreler bulunmaktadır. Çok sayıda bakteri hücrelere yapışmış veya serbest olarak görülebilmektedir. Nötrofiller bu evre görülmez fakat bazen geç östrusta görülebilir. Kızgınlığın birinci ve ikinci yarısında, çekirdeksiz keratinize epitel hücreler çoğunlukla oluşurken, görünüşlerinde sıçanlar ve fareler arasında belirgin farklılıklara sahiptir. Siklusun safhalarının tespitinde vaginal smear belirleyicidir (102).

Östrus, erken ve geç östrüs olarak iki evreden oluşan bir siklus ile tamamlanır. İlk evre olan erken östrusta proöstrususa benzer kümelenmiş halde daha küçük çekirdekli epitel hücreleri görülebilmektedir. İkinci evre geç östrusta ise, çekirdeksiz epitel hücreleri genel olarak büyük, eşit oranda dağılmış ve miktarı daha fazladır (100).

Farelerde ovulasyon, östrus sırasında spontan olarak gerçekleşmektedir. Folikül uyarıcı hormonun (FSH) artması sonucu folikülerde gelişim başlamakta, sonrasında folikülerdeki granuloza hücrelerinden östrojen salınmaya başlanmaktadır. Östrojenin en yüksek seviyeye çıkması ile hipofizden salınan FSH ile negative feed-back ilişkisi olan FSH-inhibin salgılanmakta ve bununla beraber lüteinleştirici hormon (LH) seviyeleri yükselmeye başlanmaktadır. Böylelikle ovulasyon oluşmaktadır. Her östrüste ovulasyon gerçekleşme şartı yoktur, özellikle henüz hiç çiftleşmemiş genç farelerde ovulasyon gerçekleşmeyebilir (97).

Vajinal plak oluşumu çiftleşmenin bir göstergesidir. Vajinal tıkaç erkek veziküler ve koagulat bezlerinin sekresyonlarından oluşmuştur. 11. günden itibaren abdominal palpasyonla fötusların hissedilmesi ile gebelik tanısı koyulur. Bu tıkaçın şekillenmesi, dişinin plasantasyon oluşana kadar aktif korpus luteum sekresyonunu sağlar. Plak yüzeysel veya derine yerleşmiş olabilir. Derindeki plak vulva açılarak görülebilir. Plak oluşumunun görüldüğü günü 0. gün kabul edilir (102).

Farelerde metaöstrüs evresi yaklaşık bir günde (24 saate yakın) tamamlanmaktadır. LH dalgası ve ovulasyonun ardından östrojen düzeyinde azalma olur. Corpus luteum bu dönemde şekillenir. Vulvadaki şişkinlik kaybolur. Dişi fareler bu dönemde çiftleşme isteği göstermez. Metöstrüs evresinde uterusu ki kan damarları küçülmüş ve daralmıştır. Çekirdeksiz keratinize epitel hücreleri ve nötrofil yoğunlaşması ile karakterizedir. Ayrıca erken metöstrüste, nötrofiller epitelyal hücreler arasında yada hücrelerin çevresinde yoğunlaşma gösterir. Bu evrede çoğunlukla epitel hücreleri yoğunluktadır ve nötrofillerle eşit oranda gözlemlenmektedir. Metöstrüs evresi tamamlanırken nötrofillerin sayısı hızla artmaktadır. Metöstrüs bitişini ve diöstrüs başlangıcını ayırt etmek büyük ölçüde zorlayıcıdır. Bunun sebebi metöstrüsün bittiği ve diöstrüsün başladığı zamanda yapılan vajinal smear örneklerinde aynı hücre tip bulmasıdır. Ayrıca özellikle östrus fazında smear alımını artırmak, yalancı gebeliği indüklemeklemlenmesine de neden olabilir (99).

Diöstrüs, farelerde ve ratlarda ortalama 2-3 gün süren östrüs siklusunun en uzun evresidir (103). Meteöstrüstan diöstrüsa geçiş döneminde (bu geçiş aşaması net bir şekilde tanımlanmamıştır), nükleussuz keratinize epitel hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma meydana gelir. Bu dönemde, az sayıda nötrofil, küçük ve büyük çekirdekli epitelyal hücreler ve yine az sayıda nükleussuz keratinize epitelyal hücreler bulunur. Nötrofil sayıları değişkenlik gösterebilir, ancak genellikle epitelyal hücrelerden daha fazla sayıda bulunurlar. Östrojen konsantrasyonu düşük seviyededir. Çiftleşme olmadığı zaman corpus luteus aktif olmaz ve progesteron üretimi az düzeydedir. Gruplar halinde yaşayan dişiler, anöstrus dönemine

girebilirler ve bu durum, feromonlar aracılığıyla engellenebilir. Farelerde, özellikle diğere farelerle iletişim kurarak bazı doğal davranışlar sergileyerek, reproduktif feromonlar üretirler ve bu feromonlar, diğere hayvanların üreme davranışlarını etkileyebilir. Dişi farelerin üreme davranışları ve yumurtlama yetenekleri, erkek farelerin idrarlarındaki feromonlara bağlıdır. Erkek farelerin idrarındaki feromonlar, özellikle prolaktin seviyelerini düzenleyerek dişi farelerin üreme yeteneklerini etkileyebilir. Bruce etkisi olarak bilinen bu durumda, dişi fareler bir erkek fareye maruz kaldıktan sonra gebeliği sonlandırabilir veya engelleyebilirler. Bunun nedeni, erkek fare idrarındaki feromonların, dişi faredeki prolaktin seviyelerini düşürerek embriyonik implantasyonu önlemesidir. Diğere yandan, Whitten etkisi olarak adlandırılan feromonal etkinin diğere bir şekli, dişi farelerin östrus sikluslarının erkek feromonlarına bağlı olarak senkronize olmasıdır. Bu etki, dişi farelerin hormonal düzenini değiştirerek, yumurtlama sürecini indukleyebilir veya inhibitor etki edebilir (104).

2.6 Deney Hayvanlarının Beslenmesi

Hayvanlar, deney protokolü aksini gerektirmedikçe, günlük olarak veya kendi özel temiz ve yeterli yiyeceklerle beslenmelidir. Laboratuvar hayvanı diyetinin seçimi, ihtiyaca ve deneysel hedeflere bağlı olacaktır. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte hayvan modeli kullanılan çalışmalarda sonucu etkileyebilen en önemli etkenlerden biri de beslemede kullanılan rasyondur (105).

Rasyon çeşitliği ve beslenme uygulamaları, deney hayvanlarının sağlık durumunu, performansını ve metabolizmasını etkileyebilir. Rasyonda ki değişiklikler ve bunların etkileri, beslenme çalışmalarının amacıdır. Diğere hayvan deneylerinin sonuçları, rasyon bileşiminden istenmeden etkilenebilir. Yem kaybını azaltmak amacıyla fare yemleri pelet formunda olmalıdır. Rasyonlar ihtiyaca göre belirlenen besin maddesi, yaşama payı, üreme ve büyüme dönemleri ve enerji oranlarına dikkate alınarak hazırlanır. Gece aktif olan farelerde yem yeme aktivitesi de gece en yüksektir. Farelerin BM (besin madde) ihtiyaçları genetik yapı, gebelik, hastalıklar ve çevre koşullarına göre değişebilir. Fareler yem ve su içimin serbest bırakıldığı (ad libitum) beslenme biçimiyle beslenir. Standart olarak hazırlanan rasyonlar her çalışmada kullanılmadığı gibi araştırmanın sonucunun güvenilirliği açısından beslenme önem taşımaktadır. Yeterli bireysel ve çevre şartlarına ait veri olmadan rasyon hazırlamak doğru değildir (106).

Protein oranı %12 olarak sabit tutulan bir çalışmada, hazırlanan 3 farklı rasyonda farklı yoğunluklarda kullanılan ham maddeler ile, istenen ham protein düzeyine sahip rasyon

hazırlanmıştır. Amino asit ve yağ asit yoğunluğu farklı olduğu için hayvanların beslenecekleri yemlerden biyolojik yararlanım açısından eşit olmadığı görülmüştür (107).

2.6.2 Deney Hayvanlarının Beslenmesinde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Pelet, içerisinde tahıl bulunan sıkılaştırılmış yemlerdir. Kemirgenlerin dişleri sürekli olarak büyür ve aşındırma gerektirir. Pelet yemlerinin sert bir yapıya sahip olduğunu ve kemirgenlerin dişlerinin aşınmasına ve dişlerinin sağlıklı bir şekilde uzunluklarını korumalarına yardımcı olur yardımcı olur. Kemirgenlerin beslenmesi karmaşık bir konudur ve sadece pelet yemlerine güvenmek yeterli olmayabilir. Kemirgenlerin diyetleri ayrıca taze meyve, sebze ve çeşitli diğer doğal gıdalarla da desteklenmelidir. Bu şekilde, kemirgenlerin fiziksel ve beslenme ihtiyaçlarını tam olarak karşılamış olmaktadır (108,109,110,111). Farelerin günlük diyetinin %50'sini çekal dışkı oluşturur (112).

2.6.3 Laboratuvar Hayvanları Üretimi için Yemin Önemi

Deneyisel hayvan modelleri kullanmak, insan hastalıklarının doğasını anlamada ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmede bize büyük fayda sağlar. Ancak, hayvanları kullanmadan önce, "3R kuralı" olarak adlandırılan bir prensibi göz önünde bulundurmak önemlidir.

"3R kuralı", Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından belirlenen bir ilkedir. Bu kural, hayvanların kullanılmasını en aza indirmeyi, hayvanlar yerine alternatif yöntemler bulunmasını teşvik etmeyi ve hayvanların refahını iyileştirmeyi amaçlar. "Yerine koyma" ilkesi, hayvanları kullanmadan yapılabilecek alternatif yöntemleri bulmaya odaklanır. Bilimsel ilerlemeler ve teknolojik gelişmeler, bazı durumlarda hayvanları kullanmadan da bilgi elde etmemizi sağlar. "Azaltma" ilkesi, yoğunlukla kullanılan hayvan sayısını en aza indirmeyi hedefler. Özellikle benzer sonuçlar elde edebilecek daha etkili istatistiksel analizler ve tasarımlar kullanılarak hayvan sayısı azaltılabilir. Son olarak, "iyileştirme" ilkesi, hayvanların refahını iyileştirmek için kullanılır. Hayvanlar üzerindeki olumsuz etkileri minimize etmek, uygun bakım koşulları sağlamak ve acıyı azaltmak bu ilkenin altında yer alır. Bu prensipler, deney hayvanları kullanılarak yapılan araştırmaların etik ve güvenilir olmasını sağlamak için büyük önem taşır (113). Deney hayvanı modellerinde, araştırmalarda istenilen doğru sonuca ulaşılabilmesi barınma ortamı ve bakım koşulları; beslenme, altlık, fotoperiyot (ışığa maruz kalma süresi), gürültü, nem, ısı ve hayvan bakıcısı ile hayvanın etkileşimi gibi faktörlere bağlı olarak değişir (114). Çalışma sonlandırılıncaya kadar kullanılan modellerin uygun özellikte kalabilmesi için çalışma öncesi ve devamında belirtilen (nem, ısı, beslenme vb) faktörler arasında metabolik olarak önemli değişikliklere sebep olan beslenme hususudur.

Araştırmalarda elde edilmek istenen sonuçlar için hayvan beslemede uygun diyetin seçimi önemlidir. Bu gereksinim özellikle ülkemizde yeterli sayıda gerçekleştirilemeyen metabolik çalışmalarda ön plana çıkmaktadır. Araştırmaların güvenilirlik ölçütlerinden biri olan tekrarlanabilirlik özelliği için deneylerde kullanılan hayvanların türe özgü olarak beslenme gereksinimlerinin en uygun düzeyde sağlanması gereklidir (115).

Teknolojinin gelişmesi ile birlikte hayvan modeli kullanılan çalışmalarda sonucu etkileyebilen en önemli etkenlerden biri de deney modeli olarak seçilen hayvanın beslenmesidir (116). Gelişmiş seviyedeki ülkelerde biyoteknolojik çalışmalarda kullanılan tüm laboratuvar hayvanlarının beslenmesi, türe özgü ihtiyaçları giderebilecek bir anlayışla yürütülmektedir. Ülkemizde ise ekonomik açıdan önem taşıdığı için daha çok çiftlik hayvanlarına yönelik besleme araştırmalarının yapılmıştır. Laboratuvar hayvanları yem teknolojisine dair çalışmalar gelişmiş ülkelere karşı geri kaldığı görülmektedir. Deneylerde süre açısından uygun hayvan modeli ile çalışıldığında kısa sürede tamamlanabilmektedir. Bu sebep ile deneylerde, kimyasal bir reaksiyon olan metabolizma, teknik geliştirme, hayvanlar için elde edilecek özel rasyonlar, biyoteknoloji alanındaki çalışmalarda önem arz etmektedir. Standart yemlerin elde edilme zorluğu hayvan besleme yemin niteliği ve niceliğinde yapılacak olan çalışmalarla daha rahat aşılabilir. Genetik özellikleri iyi bilinen bir hayvan modeliyle çalışmak risk faktörü olarak belirlenen bir değişkeni diğer tüm faktörleri elimine ederek çalışılabilir. Hayvan modeli ile gerçekleştirilen birçok araştırmada üretimlerinin ve yaşam koşullarının kolaylığı, sağlık alanında çok geniş bir alanda kullanılabilinmeleri nedeniyle tercih edilmektedirler. Hayvan modellerinde birden fazla risk faktörü veya patolojiyi çalışmak, planlanan deney konusuna bağlı olarak üretilen hayvan modelleri ile mümkündür. Araştırma alanına göre biyogüvenlik, dermatoloji nöroloji, cerrahi, temel bilimler, farmakoloji, toksikoloji ve moleküler bilim onkoloji, iç hastalıklar, gibi alanlarda kullanılmak üzere üretilirler (117).

Hayvan modelleri oluşturma yöntemleri oldukça çeşitlidir (117). Bunlar arasında:

1. Genetiği değiştirilmiş hayvanlar: Bu yöntemde, belirli genleri hedefleyerek, transgenik hayvanlar oluşturulur. Bu transgenik hayvanlar, insan hastalıklarını taklit edebilirler ve bu nedenle araştırmacılar tarafından hastalık mekanizmalarını anlama ve tedavi yöntemleri geliştirme amacıyla kullanılırlar.

2. Kimyasal ajan ya da ilaç uygulamaları: Bu yöntemde, belirli bir ajan ya da ilaç hayvana uygulanır ve sonuçları gözlemlenir. Bu yöntem, hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların keşfedilmesi için önemlidir.

3. Virus ile enfeksiyon: Bu yöntemde, belirli bir virüs hayvana enjekte edilir ve hastalık semptomları gözlemlenir. Bu yöntem, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilmesinde ve aşılama çalışmalarında kullanılır.

4. Cerrahi girişim: Bu yöntemde, hayvanın vücudu ameliyatla açılır ve hastalığın veya yaralanmanın neden olduğu hasar incelenir. Bu yöntem, travmatik yaralanma veya kanser gibi durumlar için kullanılır.

Bu yöntemlerin hepsi, hayvan modelleri oluşturmak için kullanılacak farklı yöntemlerdir. Ancak, bu yöntemlerin her biri, hayvanların zorlu koşullar ve potansiyel olarak acı verici işlemlerden geçmesi gerektiğini unutmamalıyız. Bu nedenle, araştırmacılar hayvan modelleri oluştururken, hayvan refahına ve etik kurallara uygunluk sağlamak önemlidir. Bunlardan metabolizma alanında Tip 1 diyabetin etiyolojisinin araştırılmasında fare genetik özellikleri diğerlerinden daha iyi bilindiği için en çok kullanılan türler arasındadır. Böylelikle hastalık gelişmeden prelinik çalışmalar yapılabilmektedir. Metabolik çalışmalarda farklı modelleme yöntemleri kullanılmaktadır. Fruktoz, sükröz veya yüksek karbonhidrat içeren diyetler kullanarak metabolik çalışmalar yapılabilir. Bu tür diyetler, vücutta metabolik değişikliklere neden olabilir ve obezite, diyabet veya diğer metabolik sendromlar üzerindeki etkileri değerlendirmeye yardımcı olabilir. Yüksek yağlı diyetle indüklenen genetik modeller, yüksek yağlı diyetler, obezite ve metabolik sendrom gibi durumları taklit etmek için kullanılabilir. Bu tanımlayıcı genetik modellerde, hayvanlar genetik olarak belirli gen mutasyonlarına sahip olabilir ve yüksek yağlı bir diyetle beslendiklerinde metabolik bozukluklar geliştirirler. Obezite ve metabolik sendromun mekanizmalarını anlamak için fareler veya sıçanlar gibi laboratuvar hayvanları kullanılır. Bu hayvanlar, obezite ve metabolik sendromun gelişimine yatkın olabilir ve bu durumların moleküler düzeyde nasıl etkilediğini anlamak için kullanılabilir. Beslenme ile ilişki çalışmaları arasında, PGP eksikliği, genetik hipertansiyon, ateroskleroz, hiperfaji, hiperkolesterolemi, endokrin defekt, biyoyararlanım, açlık hiperglisemisi, leptin seviyesi, STZ indüksiyonlu diyabet, obezite, glukoz intoleransı, hormonal yetersizlikler, osteoporoz, hiperinsülinemi, insülin direnci, lipid metabolizma hastalıkları çalışmaları için oluşturulacak olan modellerde rasyon özellikleri ve beslenme prosedürleri büyük önem taşımaktadır (118).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Deney Hayvanı

Bu araştırma, 2022/24 karar no ile İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ilkelerine uygun bulunmuştur. Deney hayvanları, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalıdan temin edildi ve tüm bakımları Anabilim dalına ait laboratuvarında yapıldı.

3.1.2 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

CİHAZ	MARKA/MODEL
Santrifüj Cihazı	Rotina 380 R Hettich, Tuttlingen, Germany
Hassas Terazı	(Sartorius)
Fare Operasyon Masası	-
Fare Operasyon Aydınlatma	-
Homojenizatör	(Ultra Turrax T10 IKA)
-80 Derin Dondurucu	-
Kan Tüpü	-

3.1.3 Kullanılan Kimyasal Maddeler

KİMYASAL	MARKA/MODEL
Borik asit (Demiroğlu Bilim Üniversitesinden alındı)	-
Total antioxidant status kit	Relassay Diagnostics
Total oxidant status kit	Relassay Diagnostics
Metilaldehit	BT LAB KİT
İzofluran Anestezik madde	Abbvie
Sıvı Nitrojen	-

3.2 Yöntem

3.2.1 Deney Hayvanlarının Seçilmesi ve Hazırlanması

Bu çalışmada hayvan materyali olarak 20-25 gr canlı ağırlığa sahip 18 adet Balb-C ırkı dişi fare kullanıldı. Fareler Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma enstitüsünde Tip 1 Avrupa standardı kafeslerde, haftalık en az bir kez tüm kafes ekipmanları temiz ekipmanlar ile değişimi yapıldı. 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22 ± 2 ° C'deki ve nispi nem %45-65 aralığında olan odalarda ki standart kafeslerde barındırıldı.

3.2.2 Borik Asit ilaveli Yem Hazırlanması

Yemler, Arden Araştırma&Deney ticari yem firmasında hazırlanmıştır. Deneyde kullanılan borik asit miktarı Kontrol 250, 500 ppm (%0, %0.025, %0.05) olarak belirlendi.

3.2.3 Yem Yapılışı ve Ham Madde İçeriği

Yem içeriği, Arden Araştırma&Deney ticari yem firması tarafından belirlenen formül ile hazırlanıp tarafımıza gönderimi sağlanmıştır. Yem içerisinde, tahıllar, yağlı tohumlar, yağlar, nişasta sanayi yan ürünleri dikalsiyum fosfat, sodyum karbonat, kolin klorür, amino asitler vitamin ve mineral premiksleri, antioksidan maddeler mikotoksin bağlayıcı ve probiyotikler bulunmaktadır. Kontrol grubunda borik asit bulunmamaktadır. 250 ppm grubunda borik asit kg da 250 ppm miktardadır. 500 ppm grubunda borik asit kg da 500 ppm miktardadır. Ham maddeler karışım haline getirmek amacıyla karıştırıcıya konuldu. Homojen hale gelen karışımlar pelet makinasına konularak peletlenecek ve kuruma dolaplarına kaldırıldı. Kurutulduktan sonra tarafımıza ulaştırılan yemler günlük belirlenen miktarlarda farelere verildi ve ölçümler belirli aralıklarla yapıldı.

Yemler **Çizelge 4'** de ki analize göre üretimi yapılmıştır.

Çizelge 3: Yem Yapılışında Kullanılan Ham maddeler (134)

Ham Maddeler	
Mısır	% en az en çok 15-20
Pirinç Kepeği	% en az en çok 7-9

Melas	% en az en çok 4-5
Kalsiyum karbonat	% en az en çok 1-2
DCP	% en az en çok 1-2
Tuz	% en az en çok 0,5-1
Bitkisel Yağ	% en az en çok 0,5-1,5
Vitamin/Mineral premiksi	% en az en çok 0,2-0,5

Çizelge 4: Yem İçeriği Kimyasal Analiz (134)

Kimyasal Analiz	
Rutubet	% en çok 12,5
Ham protein	% en az 24,0
Ham Selüloz	% en çok 5
Hammaddeler: Soya Küspesi	% en az – en çok 36-40
Bonkalit	% en az en çok 30-32
Ham kül	% en çok 8,0
Ham Yağ	% en az 5
Ca	% en az-en çok 1,0 -1,5
Fosfor	% en az en çok 0,7-0,8
Sodyum	% en az 0,28
V tA IU/kg	en az 36000
Vit D3 IU/kg	en az 6500

3.2.4 Borik Asit ilaveli Yem İle Beslenme

Beslenme süresi: Deneye dahil edilen hayvanlar aynı ırk erkek fareler ile çiftleştirme yapılacaktır. Çiftleşme ve gebelik süresi boyunca (3 hafta) ve emzirme dönemini içeren (3 hafta) süreçte borik asit katkılı pelet yem ile beslendi.

3.2.5 Çiftleşme ve Gebelik Dönemi

Çiftleşme öncesi tüm dişi farelerin vücut ağırlığı alındı. Gruplandırma ve grup içi numaralandırma yapıldı. Dişi fareler, aynı ırk erkek fareler ile çiftleştirildi. 10-13. Gün gebelik tespit edilecek ve gebe fareler bireysel olarak gebelik süresinde dişiler bireysel kafeslere konuldu. 19-21. gün doğum olan kafeslerde doğum yavru sayıları ve tarih belirlendi (119).

3.2.6 Doğum Sonrası Gelişim Dönemi

Doğum sonrası 0-1 gün gün yavru sayısı ve doğan yavruların doğum ağırlıkları alındı. Doğum sonrası 7. ve 14. gün kafes içinde canlı kalan yavru sayısı tespit edildi. 21. gün dişi ve erkek ayrımı yapıp hayatta kalan yavru sayısı belirlendi (119).

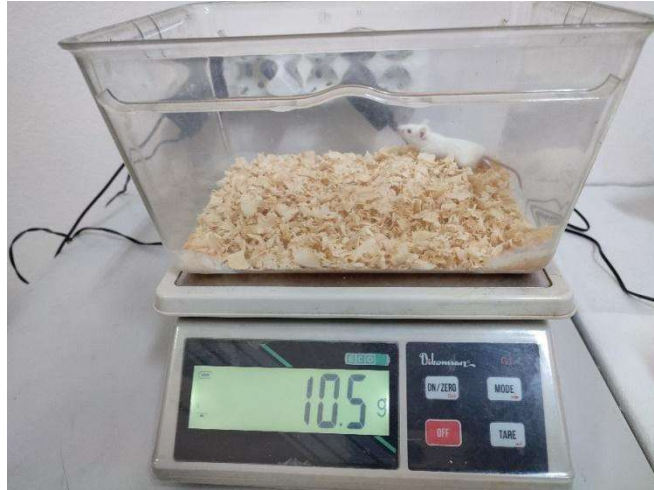
3.3 Uygulama

3.3.1 Borik Asit ilaveli Yem ile Beslenme Süresi

6 hafta boyunca borik asit ilaveli yem verilecektir.

3.3.2 Çiftleşme ve Gebelik Dönemi

Çiftleşme öncesi tüm dişi farelerin vücut ağırlığı alındı. Dişi fareler, aynı ırk erkek fareler ile çiftleştirilip gruplandırma yapıldı.



Şekil 2: Ağırlık Alınması



Şekil 3: Gruplandırma yapılması

10-13. Gün gebelik tespit edilip gebe fareler bireysel olarak gebelik süresinde dişiler bireysel kafeslere konuldu. 19-21. gün doğum olan kafeslerde doğum yavru sayıları ve tarih belirlenmiştir (119).



Şekil 4: Gebe Farelerin Bireysel Kafeslere Konulması

3.3.3 Doğum Sonrası Dönem

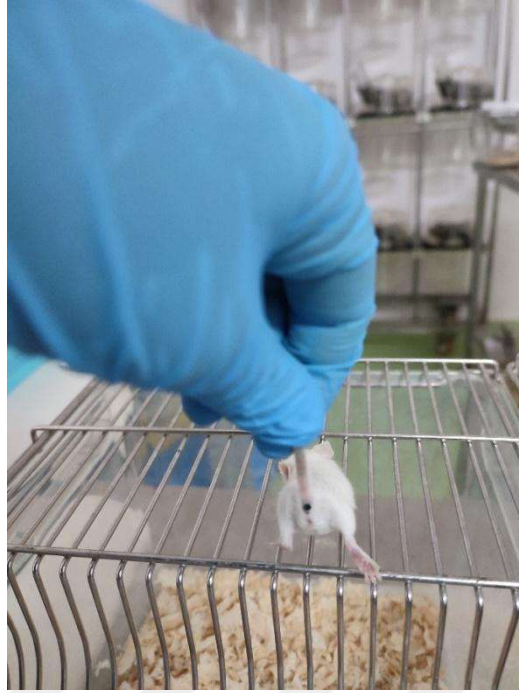
Doğum sonrası 0-1 gün gün yavru sayısı ve doğan yavruların doğum ağırlıkları alındı. Doğum sonrası 7. ve 14. gün kafes içinde canlı kalan yavru sayısı tespit edildi (119).



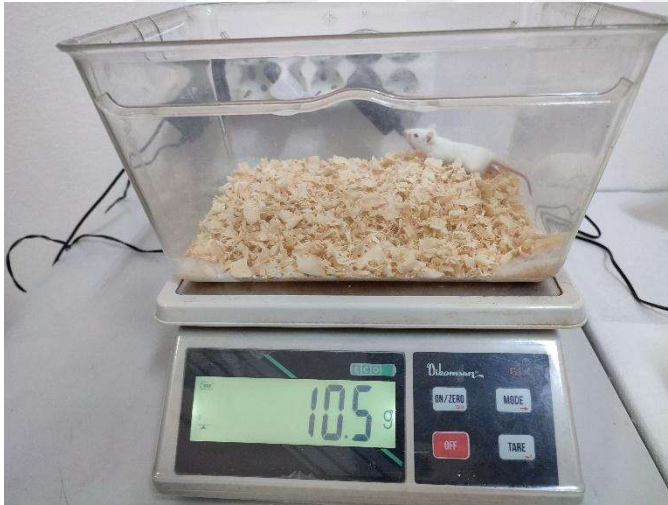
Şekil 5: Yavru Ağırlıklarının Alınması



Şekil 6: Kafes İçinde Canlı Kalan Yavru Sayısı Tespit Edilmesi



Şekil 7: 21. Gün dişi ve erkek ayırımı yapılması



Şekil 8: Ağırlık ölçüleri alınması

3.4 Ötanazi

Doğan yavrulardan gelişimi değerlendirmek için her gruptan 5 dişi ve 5 erkek fare kan alınması sonrası isofluran gaz anestezi altında servikal dislokasyon ile yapıldı. Doku alımı gerçekleştirildi. Tüm yavrulara ötanazi yapılmadı.

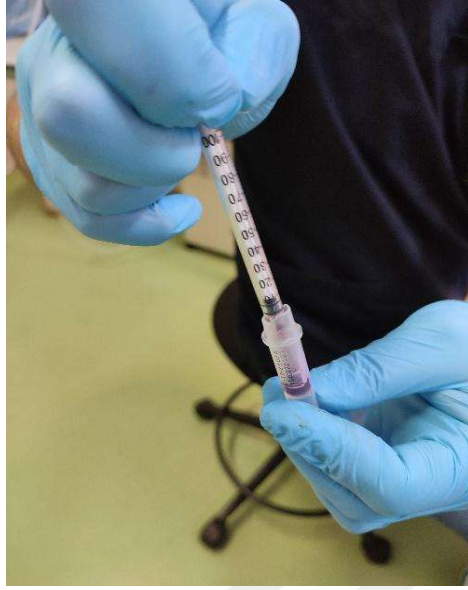
3.4.1 Biyokimyasal Değerlendirme

Farelerden gaz anestezi (RWD) altında intrakardiyak alınan kanlar godelere (1.5ml) alındı ve serum eldesi için pıhtılaşmaya izin verildi. Santrifüj edildikten sonra elde edilen serum -80°C de dolapta saklandı. Kan alınımından sonra sakrifiye edilen yavrulardan alınan her doku ilk önce -196°C sıvı azot içerisinde en az 1 saat bekletilip, daha sonra -80 °C olan dolap içerisine kaldırıldı.

Biyokimyasal inceleme için doku ve serum örnekleri soğuk zincir koşullarında (- 20°C) Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı . Dokular, ice-cold PBS (pH:7.4) içinde homojenizatör ile homojen hale getirildi. Homojenatlar 10 dakika süreyle 600xq'de (Rotina 380R Hettich, Tuttlingen, Germany) santrifüj edildi.

Süpernatant kısımlarında malondialdehit (MDA), total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) seviyeleri ölçüldü. MDA (nmol/mg protein) düzeyleri Okhawa tarafından uygulanan metoda göre yapıldı (117).

Protein seviyeleri BCA solüsyonu ile ölçüldü. TAS (mmol Trolox eq/L), TOS (μ mol H₂O₂ eq/L) ve OSI (arbitrary unit) seviyeleri ticari kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey) ile daha önce Sogut ve arkadaşlarının belirttiği gibi ölçüm yapıldı (121).

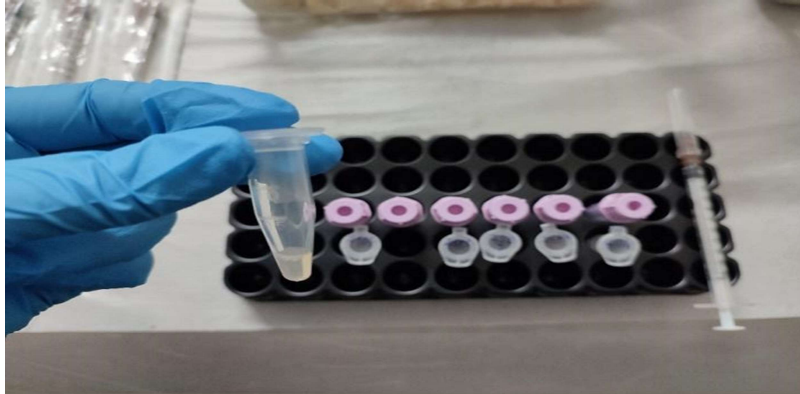


Şekil 9: EDTA'lı tüplere aktarılması



Şekil 10: Kanların Serum eldesi için santrifüj cihazına konulması

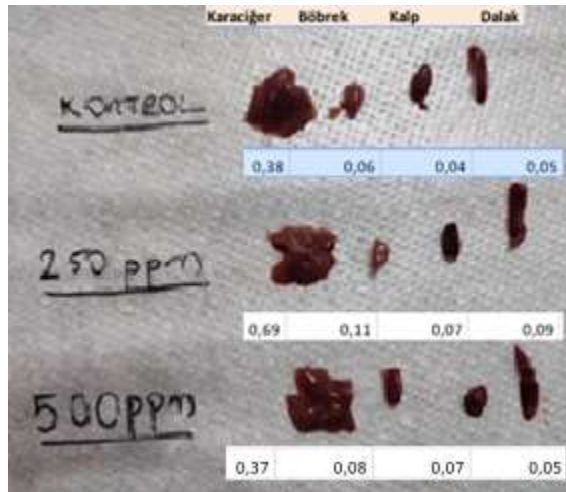
Şekil 11: Serum eldesi



3.4.2 Organların Ağırlıklarının Hesaplanması

Doğumları takiben her gruptan 3. haftada 5 adet dişi ve erkek yavruların Kontrol, 250 Ppm ve 500 Ppm grupları ötenazi sonrasında organların ağırlığı kalp, karaciğer, dalak, böbrek olmak üzere ayrı ayrı hassas terazide gelişimi değerlendirmek için hesaplanmıştır (119).

Şekil 12: Organların Alınması



Şekil 13: Sıvı Azot İçine Dokuların Konulması



3.4.2 İstatistik Analizler

Araştırma sonuçların istatikselsel olarak değerdendirilmesinde MS Windows için geliştirilen SPSS Statistics 22.0 program versiyonu kullanılmıştır. Gruplar arası farkın kontrolü için bağımsız t-Test uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Borik asit katkılı yemler ile beslenen 18 dişi farenin doğum sonrası yavru sayıları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 54 adet yavru, 250 Ppm grubunda 51 adet, 500 ppm grubunda 52 adet yavru sayısı bulunmuştur. Kontrol grupları ile 250 ppm BA ve 500 ppm BA grupları karşılatırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). (**Tablo 1**)

Tablo 1: Borik Asit Katkılı Yemler ile Beslenen Farelerin Doğum Sayılarının Karşılaştırılması

Grup	Anne Sayısı	Doğan Yavru Sayısı	Anne Başına Yavru Sayısı
Kontrol	6	54	9,17 ^a ±1,67
250 ppm BA	6	51	8,50 ^a ±1,5
500 ppm BA	6	52	8,67 ^a ±1

^{aa} Aynı kolonda aynı harfleri taşıyan değerler arasında fark bulunmamıştır($p>0.05$)

^{ab} Aynı kolonda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$).

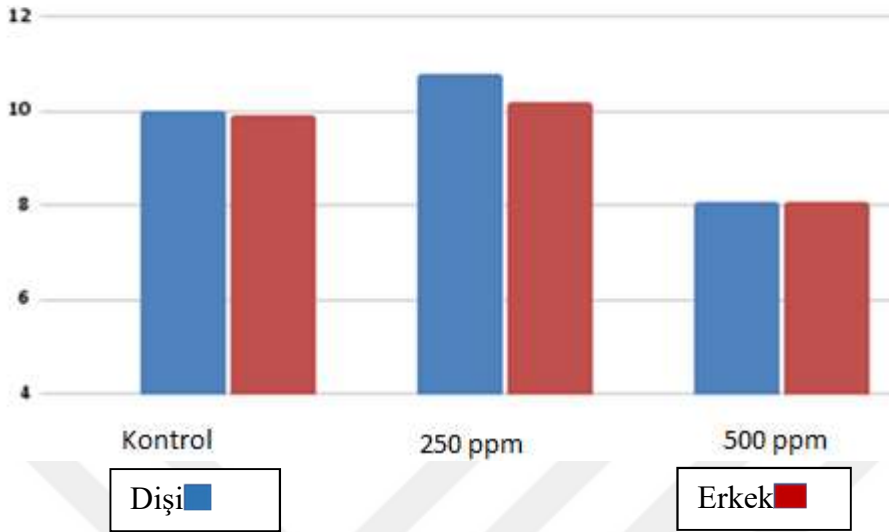
Doğan yavru bireylerin 21. Gün ağırlık ölçümleri yapıldığında kontrol gruplarında dişi (10,27 ±2,21) ve erkek (9,96 ±2,18) borik asit grupları, 250 ppm BA'da dişi (9,95 ±2,13), erkek (9,48^a ± 1,62) ve 500 ppm BA dişi (8,65 ± 0,89) ve erkek (8,83 ± 0,97) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). (**Tablo 2**)

Tablo 2: 21. Gün Vücut Ağırlığı Değişimi

Grup	Dişi Ağırlık(g)	Erkek Ağırlık(g)
Kontrol	10,27 ^a ± 2,12	9,96 ^a ± 2,18
250 ppm BA	9,95 ^a ± 2,13	9,48 ^a ± 1,62
500 ppm BA	8,65 ^a ± 0,89	8,83 ^a ± 0,97

^{ab} Aynı kolonda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$).

^{aa} Aynı kolonda aynı harfleri taşıyan değerler arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Grafik 1: 21 Günlük Farelerin Vücut Ağırlığı

Karaciğer ağırlık oranlarına bakıldığında sırasıyla, kontrol dişi ($4,54\pm 0,59$), erkek ($4,44\pm 0,31$), 250 ppm BA dişi ($5,50\pm 1,29$), erkek ($5,16\pm 0,90$) ve 500 ppm BA dişi ($5,50\pm 1,29$), erkek ($3,38\pm 0,40$) ölçümü yapılmıştır. Karaciğer ağırlık oranları karşılaştırıldığında, 250 ppm BA dişi, erkek grupları ve 500 ppm BA erkek grupları kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($P < 0,05$). 500 ppm BA erkek grubu ile kontrol erkek grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($P > 0,05$). (Tablo 3)

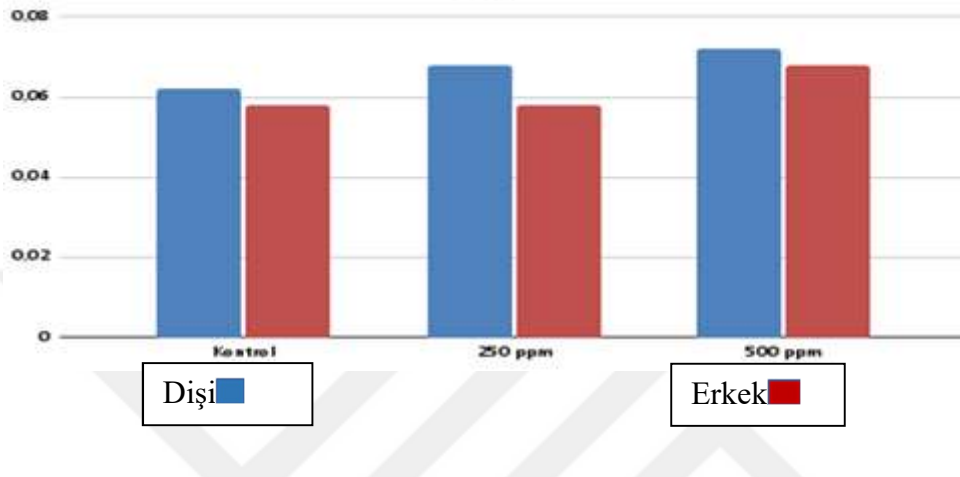
Tablo 3: Organ Ağırlığı Oranı Hesaplaması

Grup	Cinsiyet	Karaciğer (g)	Böbrek (g)	Kalp (g)	Dalak (g)
Kontrol	Dişi	$4,54^a\pm 0,59$	$0,68^a\pm 0,08^a$	$0,62^a\pm 0,13$	$0,58^a\pm 0,08$
	Erkek	$4,44^a\pm 0,31$	$0,70^a\pm 0,20$	$0,58^a\pm 0,13$	$0,82^a\pm 0,08$
250 ppm BA	Dişi	$5,50^b\pm 1,29$	$0,74^b\pm 0,34$	$0,68^a\pm 0,18$	$0,78^b\pm 0,13$
	Erkek	$5,16^b\pm 0,90$	$0,64^a\pm 0,18$	$0,58^a\pm 0,15$	$0,76^a\pm 0,38$
500 ppm BA	Dişi	$4,00^b\pm 0,73$	$0,70^a\pm 0,14$	$0,72^b\pm 0,22$	$0,82^b\pm 0,26$
	Erkek	$3,38^a\pm 0,40$	$0,68^a\pm 0,08$	$0,68^b\pm 0,08$	$0,68^a\pm 0,13$

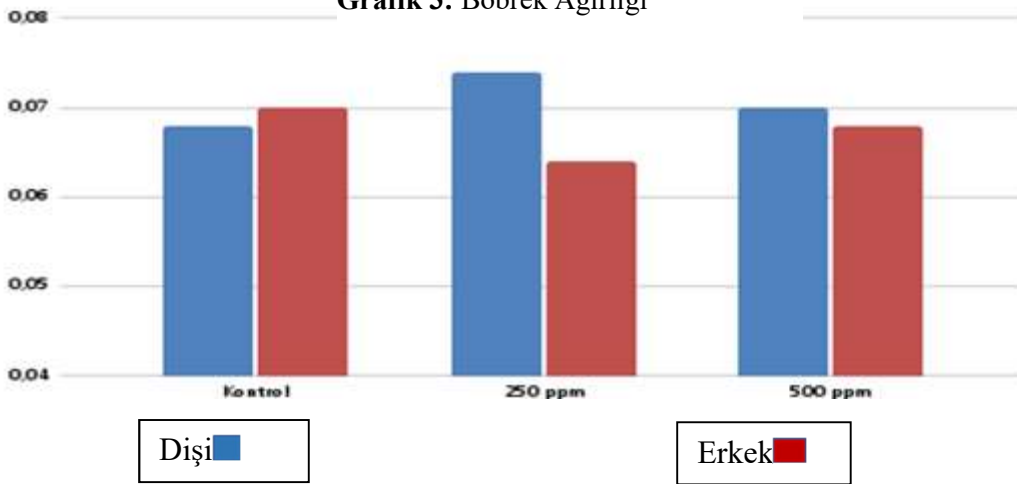
^{ab} Aynı kolonda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki farklar önemlidir ($p < 0.05$)

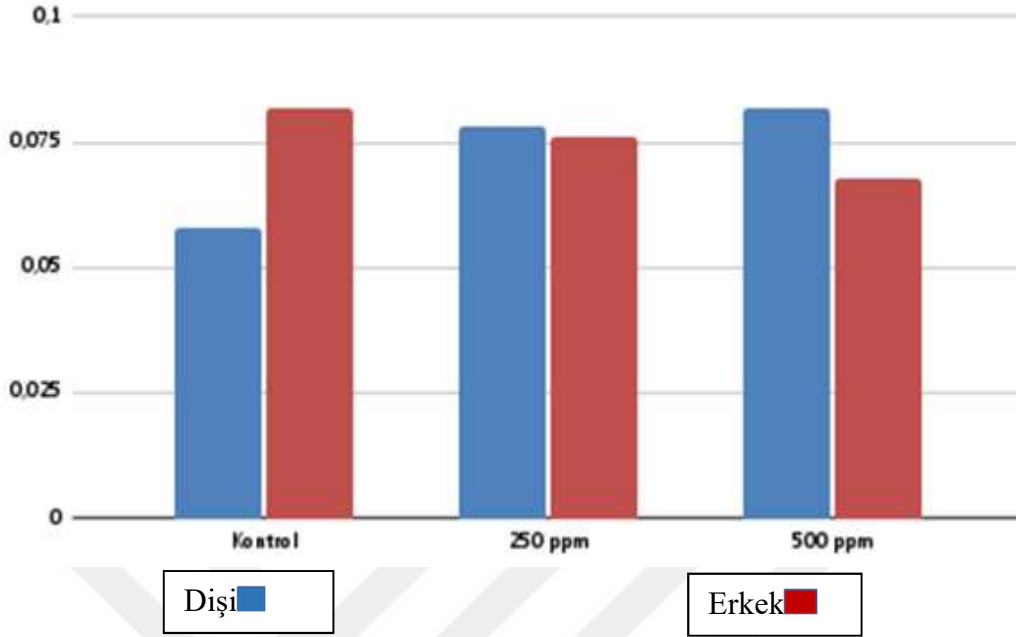
^{aa} Aynı kolonda aynı harfleri taşıyan değerler arasında fark bulunmamıştır ($p \geq 0.05$)

Grafik2 : Kalp Ağırlığı



Grafik 3: Böbrek Ağırlığı



Grafik 4: Dalak Ağırlığı

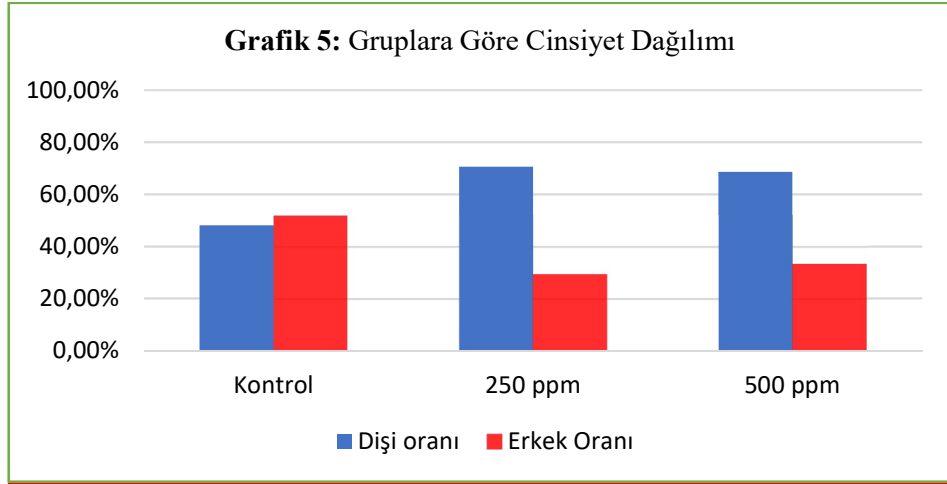
Doğan yavruların cinsiyet dağılımları kontrol, 250 ppm BA, 500 ppm BA gruplarında hesaplanmıştır. Gruplarda sırasıyla doğan dişi sayıları sırasıyla 26, 35 ve 35 iken, erkek yavru sayıları sırasıyla 29, 16 ve 17'dir. Bu doğan yavruların cinsiyet dağılım oranları ise sırasıyla dişilerde %48,15, %70,59 ve %67,31'dir iken erkek yavru doğum oranları sırasıyla %51,85, %29,41 ve %34,62'dir. 250 ppm ve 500 ppm BA grupları dişi gruplarında dişi yönlü artış istatistiksel olarak fark görülmüştür ($p < 0.05$). (**Tablo 4**)

Tablo 4: Doğan Yavruların Cinsiyet Dağılımı Oranları

Grup	Dişi Sayısı	Erkek Sayısı	Dişi Yüzde Oranı %	Erkek Yüzde Oranı %
Kontrol	26	29	48,15 ^a ± 10,55	51,85 ^a ±10,55
250 ppm BA	35	16	70,59 ^b ±13,77	29,41 ^b ±13,77
500 ppm BA	35	17	67,31 ^b ±12,51	34,62 ^b ±12,51

^{aa} Aynı kolonda aynı harfleri taşıyan değerler arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)

^{ab} Aynı kolonda farklı harfler taşıyan değerler arasındaki farklar önemlidir ($p < 0.05$)



Oksidatif moleküllerin artışı, vücudun oksidatif stres ile başa çıkmak için daha fazla antioksidan üretmesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle, sadece TOS ölçümü yaparak oksidatif hasarın varlığı veya yokluğu hakkında kesin bir sonuç çıkarılamaz. Bunun yerine, TOS/TAS oranının değişimi değerlendirilerek, oksidatif hasarın varlığını daha doğru bir şekilde belirlemek mümkündür (135).

Gruplardan alınan kan ve organ örneklerinde Toplam Antioksidatif Seviye (TAS) ölçümlerine bakılmıştır. Toplam Antioksidan Seviyesi ölçümlerinde kontrol, 250 ppm ve 500 ppm gruplarında; serum örneklerinde, sırasıyla $(2,19 \pm 0,18)$, $2,39^* \pm 0,20$ ve $(2,24 \pm 0,12)$ olarak bulunmuştur. 250 ppm grubu kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Kalp örneklerinde sırasıyla, kontrol, 250 ppm, 500 ppm gruplarında, $1,36(1,25-1,70)$, $2,40(1,96-2,61)$ ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla 250 ppm ve 500 ppm gruplarında anlamlı fark tespit edilmiştir. ($p < 0,05$) Börek örneklerinde sırasıyla, kontrol, 250 ppm, 500 ppm gruplarında, $(1,43 \pm 0,21)$, $(2,24 \pm 0,23)$, $(1,95 \pm 0,37)$ ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla 250 ppm ve 500 ppm gruplarında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Karaciğer örneklerine bakıldığında ise sırasıyla kontrol, 250 ppm, 500 ppm, $1,27(1,18-1,34)$, $1,91(1,60-2,12)$, $1,78(1,56-1,98)$ ölçümü yapılmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında 250 ppm ve 500 ppm gruplarında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). **(Tablo 5)**

Tablo 5: Gruplardan alınan organ örneklerinin Toplam Antioksidan Seviyesi

TAS SEVİYESİ	Kontrol	250 ppm BA	500 ppm BA	P
Serum	2,19 ± 0,18	2,39* ± 0,20	2,24 ± 0,12	*p<0.05 p=0.0378
Kalp	1,36 (1,25-1,70)	2,40** (1,96-2,61)	2,29* (2,18-2,40)	**p<0.01 p=0.0018 *p<0.05 p=0.0144
Böbrek	1,43 ± 0,21	2,24*** ± 0,23	1,95** ± 0,37	***p<0.001 p<0.0001 **p<0.01 p=0.0012
Karaciğer	1,27 (1,18-1,34)	1,91** (1,60-2,12)	1,78** (1,56-1,98)	**p<0.01 p=0.0013 **p<0.01 p=0.0037
Dalak	1,60 ± 0,37	1,75 ± 0,42	2,05 ± 0,46	ns

Gruplardan alınan kan serumu ve organlardan Oksidatif moleküllerin artış ölçümünü göstermek için Toplam Oksidan Seviyesi'ne (TOS) bakılmıştır. Serum örneklerinde kontrol grubu 8,4 (7,72-8,81), 250ppm BA 6,49 (5,90-7,30) ve 500 ppm BA 7,33 (6,89-7,75) değerleri ölçülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla 250 ppm BA ve 500 ppm BA gruplarında anlamlı fark tespit edilmiştir. (p<0.01) Organ ölçümlerinde dalakta kontrol (6,36 ± 0,65) ve 250 ppm BA (6,44 ± 0,76), 500 ppm BA (7,87 ± 0,58) değerleri ölçülmüştür. 500 ppm BA grubunda anlamlı fark gözlemlenmiştir (p<0.001). (**Tablo 6**)

Tablo 6: Gruplardan alınan organ örneklerinin Toplam Oksidan Durumu

TOS SEVİYESİ	Kontrol	250 ppm BA	500 ppm BA	P
Serum	8,4 (7,72-8,81)	6,49**(5,90-7,30)	7,33 (6,89-7,75)	**p<0.01 p=0.0024
Kalp	7,09 ± 1,11	7,04 ± 0,92	7,19 ± 0,84	ns
Böbrek	7,18 ± 1,11	6,40 ± 1,04	7,37 ± 0,80	ns
Karaciğer	6,89 ± 0,79	6,77 ± 1,19	6,19 ± 0,68	ns
Dalak	6,36 ± 0,65	6,44*** ± 0,76	***7,87 ± 0,58	***p<0.001 p<0.0001 ***p<0.001 p=0.0002

Gruplardan alınan kan serumu ve organ örneklerinde oksidatif hasar belirteci olan MDA düzeylerine bakıldığında serum örneklerin, kontrol 2,28 (1,95-2,69), 250 ppm BA 0,94 (0,83-1,14) ve 500ppm BA 1,21 (1,02-1,46) olarak ölçülmüştür. MDA düzeyleri 250 ppm BA ve 500ppm BA gruplarında serum düzeyleri birbirine yakınken, kontrol grubuna göre anlamlı düşüş fark edilmiştir ($p<0.001$). (**Tablo 7**)

Tablo 7: Gruplardan alınan organ örneklerinin Malondialdehit seviyesi

MDA SEVİYESİ	Kontrol	250 ppm BA	500 ppm BA	P
Serum	2,28 (1,95-2,69)	0,94 *** (0,83-1,14)	1,21** (1,02-1,46)	*** $p<0.001$ $p<0.0001$ ** $p<0.01$ $p=0.0082$
Kalp	1,36 (1,25-1,70)	2,29 * (2,18-.40)	2,4 ** (1,96-2,61)	* $p<0.05$ $p=0.0144$ ** $p<0.01$ $p=0.0018$
Böbrek	4,79 \pm 0,72	2,24*** \pm 0,23	1,952*** \pm 37	*** $p<0.001$ $p<0.0001$ *** $p<0.001$ $p<0.0001$
Karaciğer	5,64 \pm 0,74	2,71*** \pm 0,70	2,33*** \pm 0,75	*** $p<0.001$ $p<0.0001$ *** $p<0.001$ $p<0.0001$
Dalak	2,06 \pm 0,52	2,38 \pm 0,72	2,11 \pm 0,63	ns

5. TARTIŞMA

Gıdaların antioksidan bileşiklerin ve kapasitelerinin bilinmesi, işleme sırasında korunması ve artırılması, sağlıklı bir beslenme yaklaşımının önemli bir parçasıdır. Yapılan çalışmalar, çeşitli gıdalarda bulunan antioksidan bileşiklerin, sağlık üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bu bileşikler, oksidatif stresin neden olduğu hasarı önleyerek ve hücrelerin yaşlanmasını yavaşlatarak sağlığımızı koruyabilirler. Borik asit örneğinde olduğu gibi, bazı bileşiklerin özellikle endojen antioksidan enzimler üzerinden antioksidatif etkileri gözlemlenmiştir. Bu tür çalışmalar, sağlıklı bir beslenme yaklaşımı oluşturmak için önemlidir ve deney hayvanlarının sağlığı, performansı ve metabolizması üzerindeki etkileri de değerlendirilmelidir.

Yem katkı maddeleri son yıllarda araştırma yapılan konuların başında gelmiştir. Hayvanlarının yaşamlarının hemen her döneminde; üreme ve verim performansı ile hastalıklara karşı direnç olaylarının tamamı yetiştirme koşullarının yeterliliği yanında besleme koşullarının da yeterliliği ve dengesine bağlıdır.

Ülkemizde ise daha çok ekonomik anlamda önem ifade eden çiftlik hayvanlarına yönelik besleme araştırmalarının gerçekleştirildiği ancak biyomedikal çalışmalarda önem arz eden bir alana olan laboratuvar hayvanları beslenmesine ve yem teknolojisine dair çalışmaların oldukça geri kaldığı görülmektedir.

Ekonomik açıdan verimli hayvanlar rasyonda farklı besin maddelerine ihtiyaç duyar. Ve bu besin ihtiyacı birkaç yemle karşılanamayacağı bir gerçektir. Geleneksel besleme yöntemlerinde kullanılan besin maddeleri, hayvanın türe özgü verim artışı için yeterli olmayabilir. Bunlar arasındaki oran mutlaka dikkate alınması gerektiği günümüzün tartışmasız önemli bir gerçeğidir.

Bu çalışmada diyet ile alınan borik asit katkılı yem (0, 250 ve 500 ppm) ile beslenen farelerin gebelik performansı ve doğan yavruların gelişimi ve biyokimyasal etkileri araştırılmıştır. Elde edilen değerler standart pelet yem ile beslenen kontrol grubu fareler ile kıyaslandı. Borik asit grupları kontrol grupları arasında istatistiksel olarak doğan yavru birey sayıları istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bir araştırmada, 40 haftalık yumurta tavuklarına 120 gün boyunca farklı bor içeriklerine sahip yemler verilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, canlı ağırlık, yem tüketimi, yem değerlendirme oranı, yumurta verimi, yumurta ağırlığı ve özgül ağırlık açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($P>0.05$) (126). Borik asit grupları kontrol grupları arasında istatistiksel olarak doğan yavru bireylerin 21. gün ağırlıkları istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bir çalışmada 1000 ppm borik asit dozunun toksik etki gösterdiği ve bu dozda farelerde, ratlarda ve tavşanlarda ftal ağırlığında dş olduğu belirlenmiştir. Yan etki gözlenmeyen doz, 750 ppm olarak tespit edilmiştir. Bu alışmalar dikkate alındığında ise 500 ppm borik asidin, yem tüketimini ve ağırlık artışını azalttığı gözlemlenmiştir (127,128).

MDA seviyelerinin lipid peroksidasyon tespitinde kullanıldığı ve peroksidasyon derecesiyle güçlü bir ilişki gösterdiği bilinmektedir (129). Ancak, bahsettiğiniz çalışmada, eritrosit MDA değeri üzerine borik asidin etkilerinin incelendiği ve dş dozlarda (5-50 mg/L) eklenen borik asidin MDA seviyesinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı, ancak 500 mg/L dozunda anlamlı bir artışa sebep olduğu belirlenmiştir (130).

İnsan kanı kullanarak in vitro yapılan bir çalışmada farklı dozlarda borik asidin antioksidan enzim sistemleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, borik asidin 20 mg/L konsantrasyonunda olduğu grupların, SOD, katalaz, GPx ve Glutasyon S transferaz gibi bir takım önemli antioksidan enzimlerin düzeylerinde artış olduğunu ve total antioksidan kapasitenin de arttığını gözlemlenmişlerdir. Bu sonuçlar, borik asidin belirli bir konsantrasyonda, enzim sistemleri üzerinde antioksidan etkiler gösterdiğini ve insan vücudu için faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu sonuçların insanlar üzerinde doğrulanması ve borik asitin insan sağlığı üzerindeki olası yan etkilerinin irdelenmesi gerekmektedir. Ayrıca genotoksik parametrelerle çalışmak için 0,5 mL heparinize kan alikotu, 5 µg/mL fitohemaglutinin (Biochrom) içeren 6 mL kültür ortamında kltrlemişlerdir. Kültür tüplerine farklı dozlarda bor bileşikleri ilave edimiştir. Ayrıca çalışmanın kontrol grubu olarak her birey için boron içermeyen lenfosit kültürleri de yaparak, borik asidin genetik hasara yol açmadığını ortaya koymuşlardır. Bu sonuçlar, borik asidin, insan hücrelerine zarar vermeden antioksidan etkiler gösterdiğini

düşündürmektedir. Eritrositler üzerinde yapılan çalışmada da, borik asidin endojen antioksidan sistemler üzerinde önemli etkilerinin olduğu ve bu etkilerle oksidatif stresin azaltılabileceği belirtilmiştir. Oksidatif stres, birçok hastalıkta önemli bir faktördür ve antioksidanlar, bu stresin etkilerini azaltmak için kullanılan önemli maddelerdir. Bu nedenle, borik asidin antioksidan etkilerinin, farklı sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılması için potansiyel bir yol olabileceği düşünülebilir (69).

30 sıçanın kullanıldığı bir çalışmada, rat yemine 100 mg/kg dozunda borik asit veya boraks eklenerek, bu maddelerin lipid peroksidasyon, bazı vitamin seviyeleri, antioksidan aktivite ve DNA hasarı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. 28 gün boyunca süren deney sonucunda, borik asit ve boraks eklenen yemlerin her ikisi de, C vitamini seviyelerini düzelttiği, lipid peroksidasyon seviyelerini azalttığı ve MDA düzeylerini anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, antioksidan savunma sistemini de güçlendirdiği gözlemlenmiştir (131).

Oksidatif moleküllerin artışı, vücudun oksidatif stres ile başa çıkmak için daha fazla antioksidan üretmesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle, sadece TOS ölçümü yaparak oksidatif hasarın varlığı veya yokluğu hakkında kesin bir sonuç çıkarılamaz. Bunun yerine, TOS/TAS oranının değişimi değerlendirilerek, oksidatif hasarın varlığını daha doğru bir şekilde belirlemek mümkündür (135). Çalışmamız sonucunda TAS Seviye ölçümlerine bakıldığında kontrol gruplarına kıyasla 250ppm BA ve 500ppm BA uygulamaları organlarda antioksidatif etkinlik göstermiştir ($p<0.05$). Ayrıca oksidatif strs belirteci olan MDA düzeyi, çalışmamızda 250 ppm ve 500ppm grubunda MDA düzeyleri birbirlerine yakinken, kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlemlendi.

Bora maruz kalan insanlar üzerinde yapılan bazı epidemiyolojik çalışmaların, yüksek oranda bor maruziyeti olan işçilerin, sahip oldukları kız çocuk oranını artırdığını gösteren bir çalışmada, bora maruziyeti ile Y:X kromozom oranı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma, bora yüksek oranda maruz kalan erkeklerin spermelerinde Y kromozomu oranının, daha çok kız çocuk sahibi olmaları yönünde farklılık yani Y kromozomunda azalma yönünde gösterdiğini iddia etmektedir. Ancak, bu çalışmada bazı metodolojik sorunlar mevcut olup, sonuçların kesinliği tartışmalıdır. Örneğin, çalışmanın küçük bir örneklem grubu üzerinde yapılmış olması, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, diğer faktörlerin (örneğin yaş, sigara içme gibi) etkisi kontrol

edilmemiş olabilir. Bununla birlikte, bora maruziyetinin insan üreme sağlığı üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (132).

Yalçın 2017 (133) Çalışmasında kontrol ve maruziyet grubundaki işçilere ait çocukların erkek ve kız sayıları da karşılaştırmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda, kontrol ve maruziyet grubunda yer alan gönüllülerin erkek ve kız çocuk sayılarının birbirinden anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuştur. Çalışmamızda doğan yavruların cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında, borik asit grupları aynı cinsiyet grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($P<0.05$).

Koyunlarda doğum sırasının yavrulardaki cinsiyet oranına etkisi üzerine yapılan araştırmalar önemlidir. Bu araştırmalar, vücut kondisyonunu iyileştirici rasyonların kullanılmasıyla cinsiyet oranının erkek yavrular lehine dönüştürülebileceğini öne sürmektedir (136).

Bazı çalışmalar, primatlar, kemirgenler ve ruminantlarda çiftleşmenin gerçekleştiği anın dişi veya erkek yavru doğurma olasılığını değiştirdiğini öne sürmektedir. Örneğin, bazı primat türlerinde, çiftleşme zamanının cinsiyet oranını etkilediği ve dişi yavru doğurma olasılığını artırdığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, tam olarak nasıl bir mekanizmanın rol oynadığı ve nasıl gerçekleştiği hala bilinmemektedir. Çiftleşme zamanının cinsiyet oranını etkileyebileceği düşünülse de, bu etkilerin nasıl gerçekleştiği, hangi faktörlerin etkili olduğu ve bu etkilerin türler arasında nasıl değiştiği gibi sorular hala cevap beklemektedir (137).

Biyoteknolojinin hayvancılık alanında hızla ilerlemesi, hayvan ıslahında önemli fırsatlar sunmuştur. Bu teknolojik yöntemler, hayvanların verim düzeylerini artırmak, hastalıklara karşı direnç sağlamak ve istenen özelliklerin daha hızlı bir şekilde elde edilmesini mümkün kılmaktadır. İslah stratejileri, genetik ilerlemenin sağlanması amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Son 10-20 yıl içinde biyoteknoloji, hayvancılıkta yoğun bir uygulama alanı bulmuştur. Hayvan yetiştiriciliğinde, doğacak yavrunun cinsiyeti çiftlik sahipleri için önemli bir faktördür. Bazı damızlık üreticileri, sürünün büyümesi ve genetik çeşitliliği sağlamak için dişi yavrulara odaklanırken, kasaplık hayvan üreticileri daha çok erkek yavruları tercih ederler. Arzu edilen cinsiyette yavru elde etmek için bazı pratik

gözlemler ve varsayımlar bulunmaktadır, ancak bunlar bilimsel olarak kanıtlanmamıştır (138,139).

Bazı gözlemlere göre, yavrunun cinsiyeti üzerinde aşım sayısı ve mevsimi, doğum sayısı ve dişinin yumurtalıklarının etkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, belirli bir aşım zamanında spermlerin dişinin olduğu bölgede daha uzun süre yaşayabilmesi, dişi yavruların oluşma ihtimalini artırabilir. Ancak, bu gözlemlerin bilimsel temeli olmadığı ve yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır. Son otuz yılda, arzu edilen cinsiyette yavru elde etme üzerine yapılan araştırmalar önemli bir hız kazanmıştır. Bilim insanları, genetik ve biyoteknolojik yöntemlerle cinsiyet kontrolünü sağlama konusunda çalışmalar yapmışlardır. Ancak, cinsiyetin kontrol altına alınması ve istenen cinsiyette yavru elde etme konusunda hala daha fazla çalışma ve araştırma yapılması gerekmektedir. Bu alanda elde edilecek bilimsel ilerlemeler, hayvancılık sektörünün verimliliğini artırdığı gibi, etik ve sosyal sorunlara da çözüm sunabilir (140,141).

Deneyden elde edilen veriler dikkate alındığında, bor mineralinin hayvanlar ve insanlar üzerinde çeşitli olumlu etkilere sahip olabileceği düşünülebilir. Borun yem tüketimiyle ilişkili olarak gözlenen canlı ağırlık artışı ve performans üzerindeki olumlu etkileri, hayvan yetiştiriciliği sektöründe faydalı olabileceğini öne sürebiliriz. Cinsiyet üzerine olan etkilerinde, bora maruziyetin Y:X kromozom oranı arasındaki ilişki için araştırmalarına yönelinmelidir.

KAYNAKÇA

1. IPCS (International Programme on Chemical Safety) (1998). Boron, Environmental Health Criteria (EHC), **204**: 1 -192.WHO, Geneva, Switzerland.
2. Abd-El-Aziz, A.S. Carraher, C.E. (2007), "Macromolecules Containing Metal and Metal- Like Elements," (Ed: Abd-El-Aziz A.S., Carraher C.E., Pitmann C.U., Zeldin M.), John Wiley- Sons Publishers, Canada, 2-3.
3. Habashi, F. (2009), "*Boron: Its History and Its Position in the Periodic Table,*" IV International Boron Symposium, 15-17 / October, Eskişehir-TURKEY
4. Moseman RF '*Chemical disposition of boron in animals and humans. Environmental Health Perspectives*'. 1994, 102(7), 113-117.
5. Solis S, Githens TS. Pharmacotherapeutics. D. Appleton and Company, 1938, 581-586.
6. Baykal, Abdulhadi, and Meral KIZILYALLI. "*Bor İhtiva Eden Apatit Yapıların Sentezi ve Karakterizasyonu.*" Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi **5.1** (2003): 153-160
7. Baykal ED. '*Hidrotermal ve mikrodalga enerjile, lityum içeren boratlı fosfatlı bileşiklerin sentezlenmesi, kristal yapı ve termokimyasal özelliklerinin incelenmesi*'. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 2003, 1-30.
8. Beattie J, Peace H. '*The influence Of A Low Boron Diet And Boron Supplementation On Bone, Major Mineral And Sex Steroid Metabolism İn Postmenopausal Women*'. BMJ, **69**:871-884, 1993.
9. Fort D, Stover E, Strong PL, Murray FJ, Keen JL.'*Chronic Feeding Of A Low Boron Diet Adversely Affect Reproduction And Development İn Xenopus Laevis*'. J Nutr.1999; **129**:2055-2060.
10. Armstrong T, Spears J, Crenshaw TD, Nielsen FH. '*Boron Supplementation Of A Semipurified Diet For Weanling Pigs İnproves Feed Efficiency And Bone Strength Characterictics And Alters Plasma Lipid Metabolites*'. J Nutr. 2000;**139**:2575-2581.
11. Penland, J.G., 1994.' *Diatary boron, brain function and congnitice performance, Environ Helath Perspect*'.
12. Başkan, M. and Atalay, N. 2013.' *Boron Contamination in Drinking- Irrigation Water and Boron Removal Methods*', Pamukkale University Journal of Engineering Sciences, 3, 78-84

13. Williams MT, Chapin RE, King PE, Moser GJ, Goldsworthy TL et al (2004) ‘*Boron Supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in human prostate adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice*’. *Toxicol Pathol* **32**:73–78.
14. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Mackey BE. Dietary docosahexaenoic acid and immunocompetence in young healthy men. *Lipids* 1998; 33:559–566.
15. Murray, F. J. (1998). A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biological Trace Element Research*, **66**: 331-341.
16. Kemp, P.H., 1956. The Chemistry of Boraks, Part 1, Borax Consolidated limited, S. W. I, London
17. Boncukoğlu, R., Kocakerim, M.M., Yılmaz E.A., Yılmaz T.M., 2003, ‘*Bor elementinin çevresel açıdan değerlendirilmesi*’. Atatürk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü, 25240, Erzurum
18. Argust, P., Distribution of boron in the environment, *Biol. Tr. Elem. Res.*, 1998; **66**: 131–143.
19. Hunt C, Herbel L, Nielsen F. Metabolic Responses Of Postmenopausal Women To Supplementation Dietary Boron And Aluminum Dring Usual An Low Magnesium Ğntake: Boron, Calcium And Magnesium Absorbtion An Retention And Blood Mineral Concentration. *Am J Clin Nutr.* **65**:803-813, 1997
20. Anonymous(2005). Foru month egeology of industrial minerals.<http://www.imf2005.itu.edu.tr/field.php>. Erişim Tarihi: 23.01.2010.
21. Uygan D ve Çetin Ö (2004), Bor'un Tarımsal ve Çevresel Etkileri: Seydi Suyu Su Toplama Havzası. II. Uluslararası Bor Sempozyumu Kitabı, Eskişehir, Türkiye, sf. 527-540.
22. Rainey C, Nyquist L, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. Daily Boron Ğntake From American Diet. *J Am Diet Assoc.* 1999; **99**:335-340.
23. Demirel, H., Taylan, İ. N. C. E., Uysal, D., & Uysal, B., “*Boric Acid Production From Sodium Metaborate With Sulfuric Acid*”, *Celal Bayar Üniv. fen bilim. derg.*, 11(3), (2015).
24. Yılmaz, A., & Şevik, S., “*Sodyum borhidrür (NaBH₄) destekli bir hidrojen/hava PEM yakıt hücresi ile elektrik üretiminin deneysel analizi*”, *Batman univ. yaşam bilim. derg.*, 7(2/2), 216-227, (2017).
25. Stefanov, A., Gisin, N., Guinnard, O., Guinnard, L., & Zbinden, H. (2000). Optical quantum random number generator. *Journal of Modern Optics*, **47**(4), 595-598.

26. Yavuz H., ve Denizli A., “*Bor ve Bor Bileşikleri*”, Kimya ve Sanayi Dergisi, Ocak 2007, 33,34,35, (2007)
27. Woods, W. G., “*An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry*”, Environ. Health Perspect., 102(suppl 7), 5-11, (1994).
28. YILDIRIM, Elif, et al. “*Elmada mavi küfe neden olan Penicillium expansum’a karşı borik asitin antifungal etkisi*”. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi **24.1** (2020): 64-72.
29. Stefanov, A., Gisin, N., Guinnard, O., Guinnard, L., & Zbinden, H. (2000). Optical quantum random number generator. *Journal of Modern Optics*, 47(4), 595-598.
30. Alibeyli, R., Arslan, S., Özdemir, E. (2011), “*Single stage production and hydrolysis of sodium borohydride*,” International Journal of Hydrogen Energy, 1-6.
31. İpekoğlu, Ü., Polat, M. (1987), “*Bor Endüstrisine Genel Bakış, A General View to Boron Industry*,” Madencilik Dergisi (Mart sayısı), 26, Sayı 1, 5-16.
32. Sheng, M.H., Taper, L.J., Veit, H., Qian, H., Ritchey, S.J., Lau, K.H. (2001), “*Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats*,” Biological Trace Element Research, **82**:109-123.
33. David, M.D., Seiber, J.N. (1999), “*Accelerated hydrolysis of industrial organophosphates in water and soil using sodium perborate*,” Environmental Pollution, 105, 121-128.
34. Laso, F. (1981), “*Methods of Combating Amebiasis in Humans*,” United States Patent, Patent No: 4296102, Patent Date: Oct. 20, 1981
35. Kalın, V. (2005), “*Tekstil atıkları ve pamuk linterinden, kağıt hamuru ve kağıt üretim koşullarının belirlenmesi*,” Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.
36. Vanderpool, R.A. and Johnson, P.E., ‘*Boron isotope ratios in commercial produce and boron-10 foliar and hydroponic enriched plants*, ‘*J. Agric. Food Chem.*,1992; **40**: 462–466.
37. Fung, H., Wibowo, C., Ng, K.M. (2007), “*Product-centered Process Synthesis and Development: Detergents*,” Chemical Product Design: Toward a Perspective through Case Studies (Chapter 8), Computer Aided Chemical Engineering, **23**: 239-274

38. Samman, S., Naghii, M.R., Lyons Wall, P.M., Verus, A.P., 'The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals,' *Biol. Tr. Elem. Res.*, 1998; **66**:227–235
39. Clark, W.B., Koekebakker, M., Barr, R.D., Dowining, R.G., and Fleming, R.F., Analysis of ultratrace lithium and boron by neutron activation and mass-spectrometric measurement of ³He and ⁴He, *Appl. Radiat. Isot.*, 1987; **38**: 735–734.
40. Hunt, C.D., Herbel, J.L., and Nielsen, F.H., 'Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations,' *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; **65**: 803–813.(29)
41. Naghii, M.R. and Samman, S., 'The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects,' *Biol. Tr. Elem. Res.*, 1997a; **56**: 273–286. (30)
42. SHULER, Terrence R., et al. Effect of thalassemia/hemoglobin E disease on macro, trace, and ultratrace element concentrations in human tissue. 1990.
43. EVGM (*Expert Group on Vitamins and Minerals*) (2002). Revised review of boron. EVGM/99/23/P.REVISED/DAU2002. Erişim: [<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/oron.pdf>]. Erişim tarihi: 16.02.2006
44. EFSA (*European Food Safety Authority*). (2004). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (sodium borate and boric acid). (Request No EFSA-Q -2003 - 018). (2004). The Efsa Journal. **80**: 1 -22./Panel on dietetic products, nutrition and allergies. Erişim: [http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/529/opinion_nda08_ej80_boron_v2_en1.pdf]. Erişim tarihi: 16.02.2006
45. WOODS, W.G. (1996). 'Review of possible boron speciation relating to its essentiality'. *The Journal of Trace Elements*. **9**: 153 -163.
46. IPCS (*International Programme on Chemical Safety*) (1998). Boron, Environmental Health Criteria (EHC), **204**: 1 -192. WHO, Geneva, Switzerland
47. Dourson, M., Maier, A., Meek, B., Renwick, A., Ohanian, E., Poirier, K. (1998). 'Boron tolerable intake: re -evaluation of toxicokinetics for data -derived uncertainty factors'. *Biological Trace Element Research*. **66(1-3)**: 453 -463.
48. Park M, Li Q, Shcheynikov N, Muallem S, Zeng W. 'Borate transport and cell growth and proliferation. Not only in plants'. *Cell Cycle* 2005; **4**: 24-6

49. Naghii, M.R., Saman, S., 1993, 'The role of boron in nutrition and metabolism, *Progress in Food and Nutrition Science*', **17**: 331-349.
50. Chapin, R.E., Ku, W.W., 1994, 'The reproductive toxicity of boric acid, *Environmental Health Perspectives*', **102** (supplement 7), 87-91.
51. Yıldız, Gültekin, Bekir Hakan Köksal, and Özge Sızmaz. "Influence of dietary boric acid and liquid humate inclusion on bone characteristics, growth performance and carcass traits in broiler chickens." *Arch Geflügelk* **77** (2013): 260-265. Price, C.J., Strong, P.L., Marr, M.C.,
52. Mızrak, C., et al. "Effects of dietary boron on performance, egg production, egg quality and some bone parameters in layer hens." *South African Journal of Animal Science* **40.3** (2010): 257-264.
53. Von Burg, R., Toksikoloji güncellemesi, *J. Appl. Tox.*, 1992; **12**: 149–152.
54. Nielsen, F.H. (1997). Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil*, 193(1-2), 199-208.
55. Ince S, Erdogan M, Demierel HS, Agca Y, Dal G, Uguz C (2018) 'Boron enhances early embryonic gene expressions and improves fetal development of rats'. *J Trace Elem in Med Biol* **50**:34-46.
56. Fort D, Stover E, Strong PL, Murray FJ, Keen JL (1999) 'Chronic feeding of a low boron diet adversely affect reproduction and development in xenopus laevis'. *J Nutr* **129**:2055-2060.
57. Pavel H, Büyükgüzel E, Büyükgüzel K (2007) 'The effects of boric acid-induced oxidative stress on antioxidant enzymes and survivorship in Galleria mellonella'. *Arch Insect Biochem Physiol* **66(1)**:23-31
58. Turkez H, Geyikoglu F (2010) *Boric acid: a potential chemoprotective agent against aflatoxin b(1) toxicity in human blood. Cytotechnology* **62(2)**:157-65.
59. Aktas A, Esener OB, Yigit F, Bozkurt HH, Ulkay MB, Gulipek GI, Akyazi I, Eraslan E (2017) Effects of Different Doses of Boric Acid Injected into Chicken Egg on Bursa of Fabricius and Spleen: A Histological and Stereological Study. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **23 (2)**: 185-193
60. Bhasker TV, Gowda NK, Pal DT, Bhat SK, Krishnamoorthy P, Mondal S, Pattanaik AK, Verma AK (2017)'Influence of boron supplementation on performance, immunity and antioxidant status of lambs fed diets with or without adequate level of calcium'. *PloS one* **12** (11): e0187203

61. Ince, Sinan, et al. "*Boron, a trace mineral, alleviates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.*" *Biological trace element research* **195.2** (2020): 515-524.
62. Başalan, Mehmet, and Ş. E. N. Gökhan. "*Süt İneklerinde Beslenmenin Döl Verimine Etkisi.*" *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi* **58.3** (2018): 7-14.
63. Dupre, J.N., Keenan. M.J., Hegsted, M., and Brudevold, A. M., 1994, *Environmental Health Perspectives*, **102** (supplement 7): 55-58
64. Nielsen F. '*The Emergence Of Boron As Nutritionally Important Throughout The Life Cycle. Nutrition*'. 2000;**16**:521-514.Eckhert C. Boron Stimulates Embryonic Trout Growth. *J Nutr.* 1998;**128**:2488-2493.
65. Kar, F., Hacıoğlu, C., Sentürk, H., Donmez Burukoglu, D., & Kanbak, G. (2019). '*The role of oxidative stress, renal inflammation, and apoptosis in post ischemic reperfusion injury of kidney tissue: The protective effect of dose-dependent boric acid administration. Biological Trace Element Research*', 1-9.
66. Türkez, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keleş, S., & Özkan, A. (2014). Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Zeitschrift für Naturforschung C*, **62**: 889-896.
67. Ince, S., Keles, H., Erdogan, M., Hazman, O., & Kucukkurt, I. (2011) '*Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice*'. *Drug and Chemical Toxicology*, 285-292.
68. Kar, F., Hacıoğlu, C., Özkoç, M., Üstünişik, N., Bütün, A., Uslu, S., & Kanbak, G. (2018). '*The new perspective neuroprotective effect of boric acid against ethanolinduced oxidative damage on synaptosom*'. *Journal of Applied Biological Sciences*, 12(2), 28-33
69. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2010; **3(1)**: 91-100.
70. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009; **22**:5-13.
71. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi*. 1999; **2(2)**: 134-142.
72. Benzie IFF. 2003. Evolution of dietary antioxidants. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*, **136**:113-126.

73. Serteser A, Gök V. 2003. Doğal Antioksidanların Biyoyarlılığı. 3. Gıda Mühendisliği Kongresi, 83-98 s, 2-4 Ekim 2003, Ankara.
74. Reiter RJ, Manchester LC, Tan D. 2005. 'Melatonin in walnuts influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood'. Nutrition, **21**:920-924
75. Anonymous. 2006b. Feed and animal health. Ani. Feed Sci. and Tech. **126**:173-174
76. Kutlu, H.R. ve Çelik, L. 2005. Yemler Bilgisi ve Yem Teknolojisi. Ç.Ü. Ziraat Fak. Genel Yayın No:266, Ders Kitapları Yayın No:A-86, Adana.
77. Ziggers, D. 2006. Feed additives, what they were and what they have become. Feed Tech. **10 (1)**:16-19.
78. Bentley, O., G., Johnson, R. R., Venecko, S., Hunt, C. J. (1954). Studies on factors needed by rumen microorganisms for cellulose digestion. Journal of Animal Science, 13 (3), 581-593. <https://doi.org/10.2527/jas1954.133581x>
79. Oral N, Vatansever L, Güven A, Gülmez M (2008): Antibacterial activity of some Turkish plant hydrosols. Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. **14(2)**: 205-209
80. Yanishlieva NV, Marinova E, Pokorny J (2006): *Natural antioxidants from herbs and spices*. Eur. J. Lipid Sci. Techno. **108(9)**: 776-793.
81. Lawrence, T.L.J., Fowler, V.R. 2002. Prenatal and postnatal growth. Growth of farm animals, CAB International, 2nd Edition
82. Du, M., Huang, Y., Das, A.K., Yang, Q., Duarte, M.S., Dodson, M.V., Zhu, M.J. 2013. Manipulating mesenchymal progenitor cell differentiation to optimize performance and carcass value of beef cattle. J. Anim. Sci. **91**: 1419-1427.
83. Redmer, D.A., Wallace, D., Reynolds, L. P. 2004. *Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. Domestic Anim. Endocr.*, **27**: 199- 217
84. Baker HJ, Lindsey RJ, Weisbroth SH (1979) The laboratory rat. Vol. 1-2. New York: Academic Press Inc
85. Fahey, A. J., Brameld, J.M., Parr, T., Buttery, P. J. 2005. 'The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb'. J. Anim. Sci., **83** :2564–2571.
86. Zhu, Wei-Xing, Noah D. Dillard, and Nancy B. Grimm. "Urban nitrogen biogeochemistry: status and processes in green retention basins." *Biogeochemistry* **71** (2004): 177-196.

87. Wallace, J.M., Aitken, R.P., Cheyne, M.A. 1996. '*Nutrient partitioning and fetal growth in rapidly growing adolescent ewes*'. J. of Reprod. and Fertility, **107**: 183-190.
88. İde, T. (2003) Hayvan Modelleri. In: Translation ed. Ide T, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri Türkçe Çeviri, Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Chap 10. Ankara: Medipres Yayınları/Ozkan Matbaacılık.
89. Morton DB, Hau J. Welfare Assessment and Humane Endpoints. In: Hau J, Van Hoosier Jr GL, eds. Handbook of Laboratory Animal Science. Volume I Essential Principles and Practices 2nd edition. USA CRC PRESS; 2003. p. 457-486.
90. Spencer G, 2002. International Team of Researchers Assembles Draft Sequence of Mouse Genome. <https://www.genome.gov/10002983/2002-release-draft-sequence-of-mouse-genome>, Erişim Tarihi: 03.01.2020
91. Fox RR, Laird JW (1970) *Sexual Cycles*. In: Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Ed: E.S.E. Hafez. Lea &Febiger, Philadelphia. Chapter 5.
92. Hafez ESE (1970'a) *Female Reproductive Organs*. In: Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Ed: E.S.E. Hafez. Lea & Febiger, Philadelphia. Chapter 4
93. Justice, Monica J., et al. "*Mouse ENU mutagenesis.*" *Human molecular genetics* 8.10 (1999): 1955-1963.
94. Snell GD, 1941. Biology of the laboratory Mouse
95. Flurkey K, Curren JM, 2009. The Jackson Laboratory handbook on genetically standardized mice, Jackson Laboratory, p
96. Goldman JM, Murr AS, Cooper RL, 2007. The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 80, 2, 84-97.
97. Byers SL, Wiles MV, Dunn SL, Taft RA, 2012. Mouse estrous cycle identification tool and images. PLoS One, 7, 4, e35538
98. Allen E, 1922. The oestrous cycle in the mouse. American journal of anatomy, 30, 3, 297-371
99. Bennet JP, Vickery BH (1970) *Rats and Mice*. In: Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Ed: E.S.E. Hafez. Lea & Febiger, Philadelphia. Chapter 17.

100. Grasso P, Rozhavskaya M, Reichert Jr LE, 1998. In Vivo Effects of Human Follicle-Stimulating Hormone-Related Synthetic Peptide hFSH-, β -(81–95) and Its Subdomain hFSH- β -(90–95) on the Mouse Estrous Cycle. *Biology of reproduction*, 58, 3, 821-5
101. Kovacic NMI (1970) *Endocrinology of Reproduction*. In: *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. Ed: E.S.E.Hafez. Lea & Febiger, Philadelphia. Chapter 1
102. Bollard ME, Stanley EG, Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E (2005): NMR-based metabolomic approaches for evaluating physiological influences on biofluid composition. *NMR Biomed* **18**:143–162
103. American Institute of Nutrition ad hoc Committee on Standards for Nutritional Studies. 1977. Report of the Committee. *J Nutr* **107**:1340–1348.
104. Barnard DE, Lewis SM, Teter BB, Thigpen JE (2009): Open- and Closed-Formula Laboratory Animal Diets and Their Importance to Research. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. Vol 48, No 6 November 2009 Pages 709–713
108. İde, T. (2003) Hayvan Modelleri. In: Translation ed. İde T, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri Türkçe Çeviri, Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Chap 10. Ankara: Medipres Yayınları-Ozkan Matbaacılık.
109. Baker HJ, Lindsey RJ, Weisbroth SH (1979) *The Laboratory Rat*. Vol. 1-2. New York: Academic Press Inc.
110. Beynen, A.C. (1987) Laboratory animal nutrition and experimental results. *Scand J Lab Anim Sci* **14**: 89-97
111. National Research Council (1995). *Nutrient requirements of laboratory animals*. Washington: National Academy of Sciences
112. Suckow, M. A., Dannenman, P., Brayton, C. (2001) *The Laboratory Mouse*, CRC Press, New York.
113. Genç B, Aksoy A (2014): ‘*The ethical issues in experimental animal researches. P:57. Science based assessment of laboratory animal welfare*’. Abstract book, 17-19 November 2014. St. Petersburg.

114. Faith R, Hessler JR (2006): Housing and environment, p 303–337. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The laboratory rat*. San Diego (CA): Academic Press
115. Barnard DE, Lewis SM, Teter BB, Thigpen JE (2009): Open- and Closed-Formula Laboratory Animal Diets and Their Importance to Research. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. Vol 48, No 6 November 2009 Pages 709–713
116. Bollard ME, Stanley EG, Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E (2005): ‘*NMR-based metabonomic approaches for evaluating physiological influences on biofluid composition*’. *NMR Biomed* **18**:143–162.
117. Genç B, Aksoy B (2015): Laboratuvar hayvanları model seçiminde soyların önemi. *Türkiye Klinikleri J Lab Anim* doi: 10.5336/jlabanim.2016-50700
118. İrer SV, Gülinnaz A (2004): Experimental Models of Diabetes Mellitus. *Türk Klinik Biyokimya Derg*; **2(3)**: 127-136
119. Kocabaş, N. (2008). ‘*Rat ve farelerde doğumda yavru sayısı ve doğumda ana ağırlığının erken dönem büyüme üzerine etkisi*’ (Master’s thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
120. Fort D, Stover E, Strong PL, Murray FJ, Keen JL (1999) Chronic feeding of a low boron diet adversely affect reproduction and development in *xenopus laevis*. *J Nutr* **129**:2055-2060.
121. Pavel H, Büyükgüzel E, Büyükgüzel K (2007) ‘*The effects of boric acid-induced oxidative stress on antioxidant enzymes and survivorship in Galleria mellonella*’. *Arch Insect Biochem Physiol* **66(1)**:23-31
122. Institute of Laboratory Animal Research (ILAR) (2011): *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). Washington, D.C.: The National Academies Press.
123. Johnston PV, Fritsche KL (1989): Nutritional methodology in dietary fat and cancer research. Pp. 9–25 in *Carcinogenesis and Dietary Fat*, S. Abraham, ed. Boston: Kluwer Academic.
124. NRC (1995): *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*, Fourth Revised Edition, National Academies Press Washington D.C. S:13

125. Fullerton FR, Greenman DL, Kendall DC (1982): '*Effects of storage conditions on nutritional qualities of semipurified (AIN-76) and naturalingredient (NIH-07) diets*'. *J. Nutr.* **112**:567–573
126. Kurtoglu, V., et al. "*Effects of boron supplementation on performance and some serum biochemical parameters in laying hens. Y.*" *Revue de médecine vétérinaire* **153.12** (2002): 823-828.
127. Heindel JJ, Price CJ, Schwetz BA (1994). '*The developmental toxicity of boric acid in mice, rats and rabbits*' *Environmental Health Perspectives*, 107-112.
128. Price CJ, Strong PL, Marr MC, Myers CB, Murray FJ (1996). '*Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. Fundamental and applied toxicology*', **32**, 179–193.
129. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, Romá J (1998). '*Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. Environ Health Perspect*', **106**, 1229-1234.
130. Türkez H (2007). Diyetteki borun vücuttaki oksidatif metabolizma üzerine etkileri değerlendirmek amacıyla Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Erzurum
131. İnce S, Küçük Kurt İ, Çiğerci İH, Fidan AF, 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**, 161-164.
132. ROBBINS WA, WEI F, ELASHOFF DA, WU G, XUN L, JIA J (2008). Y:X sperm ratio in boron-exposed men. *J Androl*, **29**: 115-121
133. Yaçın, Can Özgür(2017) Bor maruziyetinin insanların üreme fonksiyonları üzerindeki toksik etkilerinin incelenmesi amacıyla Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara
134. Arden Research and Experiment (Ankara, Turkey)
135. Sırmatel Ö, Sert C, Sırmatel F, Selek Ş. Yokus B. Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1.5 T static magnetic field. *Gen. Physiol. Biophys.* 2007; **26**: 86–90.

136. Emsen, E., Yaprak, M. 2006. *Effect of controlled breeding on the fertility of Awassi and Red Karaman ewes and the performance of the offspring. Small Rum. Res.66 (1-3): 230-235.*
137. Emsen, H., 2001. *Hayvan Yetiştirme İlkeleri, Atatürk Üniv. Zir Fak. Yayınları, Ders Kitapları Serisi, Erzurum*
138. King, W.A., Yadav, B.R., Xu, K.P., Picard, L., Sirard, M.A., Vernini Supplizi, A., Betteridge, K.J. 1991. *The sex ratios of bovine embryos produced in vivo and in vitro. Theriogenology 36, 779-788*
139. Hornig, L.E., McClintock, M.K., 1996. *Male sexual rest affects litter sex ratio of newborn Norway rats. Anim. Behav. 51, 991-1005.*
140. Paul, A., Kuester, J. 1987. *Sex ratio adjustment in a seasonally breeding primate species: evidence from a Barbary macaque population at Affenberg Salem. Ethology 74, 117- 32.*
141. Wehner, G.R., Wood, C., Tague, A., Barker, D., Hubert, H., 1997. *Efficiency of the ovatec unit for estrus detection and calf sex control in beef cows. Anim. Reprod. Sci. 46: 27- 34*

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

YEM KATKISI OLARAK BORİK ASİTİN FARE GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI-2

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 15	% 5	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	paperzz.com İnternet Kaynağı	% 1
5	zoofed.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	earsiv.anadolu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	www.gidadernegi.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	docplayer.net İnternet Kaynağı	<% 1
9	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1

