

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

**BORİK ASİT UYGULAMASININ SIÇAN BÖBREK VE TESTİS
DOKUSUNDA OLUŞTURDUĞU HASAR VE BU HASARA KARŞI
OMEGE-3 YAĞ ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Yasin SELÇUK

Danışman
Doç. Dr. Ahmet NACAR

HATAY / 2013

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

**BORİK ASİT UYGULAMASININ SIÇAN BÖBREK VE TESTİS
DOKUSUNDA OLUŞTURDUĞU HASAR VE BU HASARA KARŞI
OMEGE-3 YAĞ ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasin SELÇUK

Danışman

Doç. Dr. Ahmet NACAR

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
9340 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

HATAY / 2013

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

**BORİK ASİT UYGULAMASININ SIÇAN BÖBREK VE TESTİS
DOKUSUNDA OLUŞTURDUĞU HASAR VE BU HASARA KARŞI
OMEGE-3 YAĞ ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi
Yasin SELÇUK

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 19.08.2013 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi Jüri başkanı: Doç. Dr. Ahmet NACAR
 Üye: Doç. Dr. Ayşe YILDIRIM.....
 Üye: Yrd. Doç.Dr. Erkan YULA.....

Bu tez, Enstitümüz Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.
19.08.2013

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren desteğini her zaman yanımda hissettiğim, akademik bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarına büyük bir özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım aynı zamanda anabilim dalı başkanımız değerli hocam sayın Doç.Dr. Ahmet NACAR'a

Anabilim dalı içerisinde verimli bir çalışma ortamı oluşturmada önemli katkıları olan değerli hocam sayın Doç.Dr. Ayşe YILDIRIM'a

Deneylerin gerçekleştirilmesinde ve laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli Uzm. Dr. Nebihat KAPLAN SEFİL ve Öğr. Gör. Hamza Malik OKUYAN'a

Büyük bir fedakârlık ve anlayışla her konuda olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca da beni destekleyen sevgili eşim ve aileme de teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ.....	2
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Bor Elementi ve Özellikleri	5
2.1.1 Borun Tarihçesi.....	6
2.1.2 Borun kullanım alanları	6
2.1.3 İnsan hayatında borun yeri ve önemi	8
2.1.4 Borun insan dokuları üzerine dağılımı.....	9
2.1.5 Bora maruziyet.....	10
2.1.6 Bor metabolizması ve absorpsiyonu	10
2.1.7 Borun insan ve hayvan metabolizmaları üzerine etkileri.....	10
2.1.8 İnsanlarda ve deney hayvanlarında bor toksisitesi	12
2.2. Böbreğin gelişimi.....	16
2.2.1.Böbreğin yükselişi	18
2.2.2.Böbreğin anatomisi	18
2.2.3.Böbreğin histolojisi.....	19
2.3.Testisin gelişimi	21
2.3.1. Testisin histolojisi	23
2.4.Omega-3 yağ asitleri ve metabolizma üzerine etkileri	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Deney hayvanları ve gruplar	29
3.2.İlaçlar ve uygulama yolları	29
3.3.Dokuların alınması.....	30
3.4.Histolojik tekniklerin uygulanması.....	30
3.5.Verilerin değerlendirilmesi	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Bor elementi.....	5
Şekil 2.2. Böbrek yapısı	16
Şekil 2.3. Testis yapısı	21
Şekil 4.1. Kontrol grubu, yakın büyütme, normal glomerül yapısı.....	34
Şekil 4.2. Ok: glomerül, çift ok: distal tübül, üç ok: proksimal tübül, (*): arter yapısı.....	34
Şekil 4.3. Normal glomerül yapısı	35
Şekil 4.4. Omega-3 grubu, genel doku görünümü (HE)	35
Şekil 4.5. Konjesyon, hiperselülerite, vakuolizasyon bu grupta izlendi	36
Şekil 4.6. Genel yapının korunduğu izleniyor	36
Şekil 4.7. Ok: glomerülde büzüşme,(*) glomerül nekrozu,	37
Şekil 4.8. Çift ok: glomerülde şişme, ok: kanama,(*) nekroz.....	38
Şekil 4.9. Ok: kanama ve inflamasyon, çift ok: tübül içi hyalin madde birikimi	38
Şekil 4.10. Ok: glomerül nekrozu, (*) kanama, çift ok: glomerül konjesyonu, şişme.....	39
Şekil 4.11. Doku bütünlüğünde bozulma, kanama, glomerül ve tübül dejenerasyonu	39
Şekil 4.12. Borik asit + omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller (HE)	40
Şekil 4.13. Borik asit + omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller (HE).....	40
Şekil 4.14. Kontrol grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)	41
Şekil 4.15. Kontrol grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)	42
Şekil 4.16. Kontrol grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (H-E)	42
Şekil 4.17. Omega grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli(↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (H-E).....	43
Şekil 4.18. Omega grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli(↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (H-E).....	43
Şekil 4.19. Omega grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli(↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (H-E).....	44
Şekil 4.20. Borik asit grubu, interstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopma(↔) (HE).....	45
Şekil 4.21. Borik asit grubu, interstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopma(↔) (HE).....	45
Şekil 4.22. Borik asit grubu, interstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopma(↔) (HE).....	46
Şekil 4.23. Borik asit grubu+ omega grubu, interstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopma(↔) (HE).....	47

Şekil 4.24. Borik asit grubu+ omega grubu, interstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) görülüyor (HE)	47
Şekil 4.20. Borik asit +omega grubu testis dokusu görüntüsü (H-E).....	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Bazı bor mineralleri ve kullanım alanları.....	7
Çizelge 2.2. Günlük diyetle alınan besin türlerinin bor içerikleri.....	9
Çizelge 2.3. İnsan dokuları üzerine bor minerallerinin dağılımı.....	9
Çizelge 2.4. Deneysel patolojik klinik ve laboratuvar bulgularına göre borik asit zehirlenmesinin sonuçları.....	14
Çizelge 2.5. Bazı balık türlerindeki yağ ve yağ asitlerinin miktarları.....	27
Çizelge 3.1. Deney grupları ve ilaç uygulama yolları.....	29
Çizelge 3.2. Histolojik takip aşamaları ve kesit alma	31
Çizelge 3.3. Hematoksilen-Eozin boyama	31
Çizelge 4.1. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması	49
Çizelge 4.2. Testis dokusunda histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

B	: bor
FSH	: folikül uyarıcı hormon
DHA	: dokozaheksanoik asit
DNA	: deoksiribonükleik asit
EPA	: eikozapentaenoik asit
ER	: endoplazmik retikulum
EM	: elektron mikroskobu
EYA	: esansiyel yağ asidi
HDL	: iyi kolesterol
LDL	: kötü kolesterol
LH	: luteinleştirici hormon
LTB5	: lökotrien B5
MÖ	: milattan önce
MS	: milattan sonra
SRX	: sex-determining region Y
SPSS	: statistical package for the social sciences
PAS	: peryodik asit shift
PGI3	: prostoglandin I3
Mg	: miligram
Mol	: molekül ağırlığı
Kj	: kilojul
µm	: mikrometre
±	: standart sapma

ÖZET

Borik Asit Uygulamasının Sıçan Böbrek Ve Testis Dokusunda Oluşturduğu Hasar ve Bu Hasara Karşı Omega-3 Yağ Asitlerinin Koruyucu Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Bu çalışmada borik asitin böbrek ve testis dokularına üzerine toksik etkilerine karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkileri araştırıldı. Çalışmada 32 adet Wistar albino rat kullanılarak 4 grup oluşturuldu. Kontrol, Omega-3 (10 gün süreyle 400 mg/kg/gün), Borik asit (1000 mg/kg/gün, 10 gün), Borik asit+Omega-3. Böbrek ve testis dokuları belirli histopatolojik bulguların yaygınlığına göre puanlandı. Histopatolojik analizde, borik asit testis ve böbrekte anlamlı derecede hasar oluşturdu. En belirgin bulgular böbrekte glomerüllerde büzülme, nekroz, kanama ve tübüler hücrelerde dejenerasyon; testiste ise seminifer tübülde hücre kaybı, hücrelerin bazal laminadan kopması ve epitel hücrelerin dejenerasyonu şeklindeydi. Omega-3 uygulaması bu hasarı belirgin bir biçimde hafifletti. Literatür analizimize göre bu çalışma borik asitin indüklediği böbrek ve testis hasarına karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkilerinin gösterildiği ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Borik asit, Omega-3 yağ asidi, Böbrek,

ABSTRACT

The Investigate of Histopathologic of Protective Effect of Omega-3 Fatty Acids Against Boric acid Induced Injury in Kidney and testis Tissue

In this study, it was aimed to evaluate the effects of boric acid on rat kidney and testis tissues histopathologically. Secondly, the protective effects of omega-3 fatty acid against boric acid-induced renal and testicular toxicity were investigated. 32 wistar albino rats were divided into 4 groups as follows: Control, Omega-3 (400 mg/kg/day for 10 days), Boric acid (1000 mg/kg/day for 10 days) and Boric acid+omega-3 (both drugs same dosage for same day). Kidney and testis tissues were evaluated using a scoring system based on the extent of certain histopathological changes. In histopathological examination, boric acid caused significant degeneration in both testis and kidney tissues. Most evident findings were glomerular shrinkage and necrosis, hemorrhagi and tubular cell degeneration in kidneys, and exfoliation of seminiferous tubule cells, detachment of epithelium from basement membrane, decreased cellularity and degeneration in epithelial cells in testis tissues. Omega-3 administration significantly attenuated these changes. To our literature search, this is the first study reporting protective effects of omega-3 fatty acid against boric-acid-induced testicular and renal injury.

Key words: Boric acid, Omega-3 fatty acid, kidney,

1. GİRİŞ

Bor insanda diyetle birlikte alınan eser bir elementtir. Diyetle alımın normal sonucu olarak insan dokuları ve sıvılarında bulunmaktadır. Bor, insanda düşük konsantrasyonlarda tüm organlara dağılmış durumdadır ve tahmin edilen ortalama konsantrasyonu 0.04 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir (Jansen ve ark. 1984, Naghii ve Saman 1993). Organizmaya alınan bor, çok hızlı bir şekilde böbrekler tarafından atılır. Atılana dek beyin, kemik, böbrek, testis ve karaciğer dokusu başta olmak üzere kas, prostat, adrenaller ve plazma, semen, süt, tükürük gibi vücut sıvıları ile dışkıda tutulmaktadır (Jansen ve ark. 1984, Fail ve ark. 1991, Heindel ve ark. 1992, Ishii ve ark. 1993, Dieter 1994, Moseman 1994).

İnsan organizması üzerinde bor ve bileşiklerinin etkileri bugün hala tartışılmaktadır. Ancak borun etkilerinin bilinmesi Türkiye açısından ayrı bir önemi taşımaktadır. Çünkü dünya bor rezervinin üçte ikisine yakın bir kısmı Türkiye’de bulunmaktadır. Bu nedenle ülkemizin gerek yöre halkının su ve topraktan borlu bileşiklere maruziyeti gerekse bor ve borik endüstrisinde geniş kitlelerin çalışıyor olması, bu konunun bilimsel olarak incelenmesini zorunlu kılmaktadır (Şaylı ve ark. 1996, Kavas ve ark. 1997).

Borun metabolizma üzerindeki olumlu etkilerini özetleyecek olursak ağrı ve ödemi azaltma, kırık iyileşmesini hızlandırma, dikkati ve beceri arttırma ve antiproliferatif etkisi nedeniyle bazı kanserlerde koruyucu etkisi sayılabilir.

Toprak ve su ile insan vücuduna kolayca girmesi ve bor sanayinin ülkemizde hızla gelişmesi nedeniyle borun akut ve kronik toksisitesi de görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda borik asidin özellikle üreme sistemini olumsuz etkilediği görülmüştür. Histopatolojik incelemeler sonucunda, ilk etki olarak spermiyogenezde durma, ardından eşey hücresi kaybı, bunu izleyen evrede Sertoli hücre kaybı ve 10-14 gün gibi kısa sürede ise testiküler atrofiye (doku küçülmesi) varan sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Ku ve ark. 1991, Treinen ve Chapin 1991, Chapin ve Ku 1994, Hall ve ark. 1994, Moseman 1994).

Borik asidin sindirim sistemi yoluyla, solunum yollarından ve zedelenmiş deriden kolay emilimi toksisite için zemin oluşturmaktadır (Heindel ve ark. 1992, Culver ve ark. 1994, Mastromatteo ve Sullivan 1994). Bor gibi borlu bileşiklerin de aynı toksisiteye sebep olduğu görülmüştür (Culver ve ark. 1994). Bebeklerde zehirlenme daha çok borik asit içeren ilaçların kronik kullanımına bağlı olmakta ve bildirilen olguların % 50’si ölümle sonuçlanmaktadır.

Yapılan araştırmalar sonucunda bora maruziyetin akut solunum yollarında tahrişe yol açtığı tespit edilmiştir. Örneğin ağız, burun ve boğaz kuruluğu, kuru öksürük, burun kanamaları, boğaz ağrısı, prodüktif (balgamlı) ksrk, solunum sresinde kısıalma ve göğüs ağrısı gibi semptomlar sayılabilir (Mastromatteo ve Sullivan 1994, Wegman ve ark. 1994).

Histolojik alışmalar genellikle toksik madde birikiminin fazla olması nedeniyle karaciğer, böbrek, dalak, ince bağırsak ve kan gibi yumuşak dokulu organlar üzerinde yoğunlaşmıştır (Chisolm 1971, Goyer ve Krall 1969, Kazancı ve Ayvalı 1995, Martinez ve ark. 1993, Tian ve Lawrence 1995, Tomczok ve ark. 1988, 1991 a.b, Tomczok ve Tomczok 1990, Yagminas ve ark. 1990). Böbrekte glomerül ve tübüllerde dejenerasyon, karaciğerde konjesyon ve parankimal dejenerasyon yaptığı bildirilmiştir.

Bu nedenlerle çalışmamızın ilk aşamasında ağız yolu ile verilen borik asit uygulamasından sonra sıçan böbrek ve testis dokusunda histopatolojik değişiklikleri mikroskopik düzeyde inceledik. Bugüne dek yapılan incelemelerden farklı olarak bu dokular üzerindeki etkiyi özel histolojik boyalar ve kantitatif yöntemler kullanarak göstermeye çalıştık.

İkinci amacımız ise dokular üzerindeki toksik etkiye karşın Omega-3 yağ asitlerinin koruyuculuğu olup olmadığını araştırmaktır. Omega-3 yağ asitleri vücut için gerekli olan fakat vücutta üretilmediğinden hazır olarak alınması gereken çoklu doymamış yağ asitleridir. Dokozaheksanoik asit (*DHA*, 22: 6*n*-3), eikozapentaenoik asit (*EPA*, 20:5*n*-3) insan beslenmesinde önem arz eden omega-3 yağ asitleridir.

Literatürde balıkyaağı ile ilgili çalışmaların özellikle başta renal ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere inflammatuar, otoimmün, hiperlipidemi, respiratuar, onkolojik, nörolojik hastalıklar (Alzheimer hastalığı), psöriazis ve endokrinolojik bozukluklar (diabetes mellitus) zerinde yoğunlaştığı görülmektedir (Penny ve ark. 2002).

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, anne karnından başlayarak çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılık boyunca insan vücudundaki hücrelerin önemli yapı taşlarını oluştururlar. Hücre membranlarının vazgeçilmez unsurları olan bu çoklu doymamış yağ asitleri zarlardaki fosfolipidlerin komponentidirler. Bunlara ek olarak omega-3 yağ asitleri membranla ilişkili enzim sistemlerinin fonksiyonlarını, sinyal iletimini ve reseptör fonksiyonlarını modifiye eder (Koch ve Heller 2005). EYA eksikliğine bağlı olarak gelişen membran sertliği transport fonksiyonlarını, reseptör etkileşimini ve sayısını olumsuz yönde etkiler. Buna rnek olarak membran akışkanlığındaki artış insülin reseptörlerini artırırken,

membranın katılaşması reseptör sayısındaki azalmaya yol açarak insülin direncine sebep olabilir (Bonaa ve ark. 1992, Riserus 2008).

Omega-3 yağ asitleri, PGI3 ve LTB5 eikozanoidleri sentezleyerek anti-inflamatuar, analjezik, anti-trombotik, vazodilatatör, antimitojenik etki göstermelerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklar, kanser, ülseratif kolit, romatoid artrit, lupus eritramatos, multipl skleroz, migren, kistik fibroz, psoriasis, görme bozuklukları, artrit ateroskleroz, diabet, alzheimer, alerji, akne ve depresyonun önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. (Granström 1990, Simopoulus 2002).

Bu nedenlerle çalışmamızın bu aşamasında da birçok hastalığın tedavisinde kullanılan omega-3 yağ asitlerinin borik asitin toksik etkilerine karşı olası koyucu etkilerini histopatolojik düzeyde inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bor Elementi ve Özellikleri

Periyodik çizelgede (B) harfi ile simgelenen bor, bir iz elementtir. Bor, atom numarası 5, atom ağırlığı 10.81 ve erime noktası 2190 ± 20 C olup, bulunduğu III A grubu içerisinde tek yarı metal olan elementtir (Naghii ve Samman 1993). Doğada kristal ya da amorf yapıda bulunmaktadır. Bor kristal yapıda iken siyah renkli ve katı haldedir. Amorf yapıda iken genellikle toz halde olup, siyah veya kahverengi renktedir.



Şekil 2.1 Bor elementi

Bor doğada serbest halde bulunmayıp 150'den fazla mineralin yapısı içerisinde bileşik oluşturmuş bir yapıda bulunmaktadır. Endüstride yüksek saflıkta bor minerali elde etmek oldukça zordur. Çünkü bor karbon ve diğer birçok elementle bileşik oluşturmaktadır. Bor elementi doğada en çok kalsiyum, magnezyum ve sodyum elementleri ile hidrat bileşikleri yapmış halde bulunur. Ekonomik açıdan değerli olan bor mineralleri şunlardır; tinkal(Boraks), kolemanit, üleksit, borik asit, pandemit, szyabolit, hidroborasit ve karnittir (<http://www.etimaden.gov.tr>).

Bor vücudumuza diyetle alınan eser bir elementtir. İnsan için fizyolojik açıdan öneme sahip olan bor hücre membran fonksiyonu, mineral ve hormonal metabolizma ve enzim reaksiyonlarında rol oynayan önemli bir iz elementtir (Şayli ve ark. 1996, Kavas ve ark. 1997).

2.1.1. Borun Tarihçesi

Bor, köken olarak Arapça “burag/baurach ve Farsçada “ burah” kelimelerinden türemiş bir iz elementtir. Bor madeni tarihte birçok uygarlık tarafından çok çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Tarihte ilk olarak Babilliler M.Ö 2000 yıllarında uzak doğudan bor ithal ederek bu gizemli elementi altın işletmeciliğinde kullanmışlardır. Aynı dönemde Mısırlılar ise boru mumyalama, tıp alanında ve çeşitli maden, ahşap işlemlerinde kullanmışlardır. Roma İmparatorluğunda cam yapımında bor kullanıldığı bilinmektedir. Eski Yunan Medeniyetlerinin ise bu madeni şehirlerinin temizliğinde kullandıkları çeşitli tarihi dokümanlarda geçmektedir. M.S 875 yılında ise Arap Medeniyetlerinin bor tuzlarından ilaç yaptıkları bilinmektedir (Hildebrand 1982). Bor madeninin kullanımı ile ilgili ilk yazılı metinler M.S. 762 yılında Arabistan Yarımadasının çeşitli yerleşim yerlerinde keşfedilmiştir.

Bor elementi 1808 yılında İngiliz kimyacı Sir Humpry Davy ve Fransız kimyacı Gay-Lussac tarafından bulunmuştur (Woods 1994). Uzun çalışmaların sonucunda %99 saflıktaki bor 1909 yılında üretilmiştir (Aftalion 1991).

İlk kez çeşitli bor bileşikleri İran ve Çin tarafından Avrupa'ya tanıtılmıştır. Avrupalılar 13.yüzyıldan itibaren dünya bor ticaretine önemli ölçüde sahip olmuşlardır (Moseman 1994,Woods 1994). 1852 yılında endüstriyel bor madenciliği Şili’de başlamıştır. Aynı zamanda Amerika zengin bor yataklarını keşfedip işlemeye başlamasıyla dünya bor gereksinimini karşılayan birinci ülke haline gelmiştir (Barger ve Sahurf 1944). Dünyada bor madeninin kullanım alanlarının artmasıyla günümüzde özellikle Türkiye Rusya, Amerika, Arjantin ve Çin bor üretiminde etkin rol oynamaktadır.

2.1.2. Borun Kullanım Alanları

Çok çeşitli sektörlerde kullanılan bor minerallerinin gün geçtikçe yeni özelliklerinin keşfedilmesiyle kullanım alanları artmaktadır. Özellikle sağlık sektöründe ve endüstride birçok üründe etken madde olarak kullanılan bor önemli bir yer almaktadır. Örneğin; havacılık sanayisi, cam sanayisi, elektronik parçalar, ilaç sanayisinde, spor malzemeleri üretiminde, seramik sanayisinde, fotoğrafçılık kimyasalları, tekstil, deterjan, atık temizleme ve temizlik malzemeleri, otomotiv sanayisinde, yangın söndürücüler, zirai ilaç ve gübre, kaplama solüsyonlarında, özel kimyasalları şaftlaştırmada, kâğıt hamuru beyazlaştırmada, metal yüzeylerin temizlenmesinde, nükleer uygulamalarda,enerji depolamada ve akaryakıt sektöründe kullanılmaktadır. Görüldüğü üzere borik asit çok

geniş bir kullanım alanına sahiptir. Yeni bor madenlerinin keşfedilmesiyle kullanım alanlarının artacağına hiç şüphe yoktur (Hawthorne ve ark.1996, Ersoy ve Helvacı 2007, Palmer ve ark. 2004, Treinen ve Chapin 1991, Heindel ve ark. 1992, İshii ve ark.1993,Mastromatteo ve Sullivan 1994,Wegman ve ark.1994,Woods 1994).

Çizelge 2.1. Bazı bor mineralleri ve kullanım alanları

ÜRÜN	KULLANIM ALANLARI
Kalsiyum Bor Cevheri (Kolemanit)	Tekstil kalite cam elyafı, bor alaşımları, metalürjik cüruf yapıcı, nükleer atık depolama
Sodyum bor cevheri(Üleksit ve Probertit)	Yalıtım cam elyafı, borosilikat camlar, gübre
Tinkal	Rafine borların üretimi (deka-penta), sodyum perborat, susuz boraks, disodyum okta borat, pentaborat, meta borat
Borik Asit	Antiseptikler, bor alaşımları, nükleer uygulamalar, yangın geciktiriciler, naylon, fotoğrafçılık, tekstil, gübre, katalistler, cam, cam elyaf, emaye, sır, antiseptikler, kozmetik
Susuz Boraks	Gübreler, cam elyaf, cam, metalürjik cüruf yapıcı, emaye- sır, yangın geciktirici, kaynak-lehimcilik
Sodyum Per borat	Deterjan ve beyazlatıcılar, tekstil, dezenfektan ve bazı diş macunları
Disodyum Meta borat	Yapıştırıcı, deterjanlar, zirai ilaçlama, fotoğrafçılık, tekstil
Sodyum Pentabora	Yangın geciktiriciler, gübreler
Rafine Boraks Dekahidrat	Yapıştırıcılar
Rafine Boraks Pentahidrat	Çimento, ilaç ve kozmetikleri, korozyon önleyici, böcek ve mantar zehirleri, elektrolitik rafinasyon, gübreler, yangın geciktiriciler, cam, cam elyafı, böcek ve bitki öldürücü, deri ve tekstil
Disodyum Okta borat Tetrahidrat	Yangın söndürücüler, gübreler, tarım ilaçları ve ağaç koruyucular

2.1.3. İnsan Hayatında Borun Yeri ve Önemi

Pek çok canlıda olduğu gibi insan için de bor minerallerine maruziyet beslenme yoluyla olmaktadır. Günlük tükettiğimiz sebze ve meyve sayesinde vücudumuza 1-2 mg arasında bor minerali alınmaktadır. İnsanın beslenme alışkanlığına bağlı olarak bor alımı değişkenlik göstermektedir (Naghii ve saman 1996, E.G.V. M 2002 ve 2003). Sebze ve meyveler bor bakımından oldukça zengin iken et ve süt ürünleri bor bakımından oldukça fakirdir (Hunt ve ark.1991,Anderson ve ark. 1994, Meacham ve Hunt 1998). Günlük diyetle alınan bazı besinlerin bor içerikleri çizelgede gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Günlük diyetle alınan besin türlerinin bor içerikleri

Bor Konsantrasyonu($\mu\text{g/g}$)		
Besin Türleri	Hunt et al.(1991)	Anderson et al.(1994)
Elma	2.73	2.38
Muz		3.72
Kiraz	1.47	0.92
Şeftali	1.87	
Armut	1.22	
Elma suyu	1.88	1.41
Üzüm suyu	2.02	2.06
Portkal suyu	0.41	1.59
Kuru erik	27	21.5
Kuru üzüm	25	19
Taze fasulye	0.46	1.56
Brokoli	1.85	
Salatalık	0.015	
Havuç	0.75	
Fındık	16	
Fıstık	18	13.8
Badem	23	
Sığır eti	≤ 0.015	< 0.05
Tavuk eti	≤ 0.015	0.09
Hindi eti	≤ 0.015	
Peynir	≤ 0.015	0.19
Süt	≤ 0.015	0.23
Ekmek	0.20	0.48
Mısır	0.31	0.92

Un	0.28	
Şehriye	0.37	
Pirinç	≤ 0.015	
Makarna	≤ 0.015	
Ketçap	0.85	1.39
Yumurta	≤ 0.015	0.12
Bal	7.2	6.07
şeker	≤ 0.015	0.29

2.1.4. Borun İnsan Dokularındaki Dağılımı

İnsan diyetinin bir sonucu olarak bor insan dokularında ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Bor vücut sıvılarında dağılmaya meyilli olup yaklaşık %95'i böbrekler tarafından süzülmemektedir. Özellikle bor mineralleri kemiklerde birikim yapıp, kas, kalp, akciğer ve barsak dokularında da az miktarlarda bulunmaktadır (Naghii ve saman 1996, Kocatürk 1998). Bunun yanında bor mineralleri beyin, kan, karaciğer ve böbrek dokularında yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Biyolojik olarak borun yarılanma ömrü 24 saatten azdır (Tıbbitts ve ark. 2000, W.H.O 1998). Çizelgeye göre insan dokuları üzerine bor minerallerinin dağılımı görülmektedir (Forbes ve ark.1954,Naghii ve Samman 1993,Moseman 1994).

Çizelge 2.3. İnsan dokuları üzerine bor minerallerinin dağılımı

DOKU	BOR(ppm)
Deri	0.12
Kemik	0.90
Kas	0.07
Sinir sistemi	0.11
Karaciğer	0.11
Kalp	0.04
Akciğer	0.07
Böbrek	0.25
Bağırsak	0.08
Yağ	0.07
Kan	0.14
Seminal plazma	1
Dışkı	0.18

2.1.5. Bora Maruziyet

Bora maruziyetin pek çok şeklinin olabileceği araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır. En büyük maruziyetin içme suları, hava ve beslenme yoluyla olduğu ortaya konulmuştur.

Bunun yanında günlük hayatımızı kolaylaştıran birçok ürün sebebiylede insan bora maruz kalmaktadır. Örneğin hemen hemen her gün kullandığımız sabun, deterjan, cilt ve sa bakım ürünleri, deodorantlar ve çeşitli kremler sonucunda insan bora maruz kalmaktadır. U.S.F.D.A.(U.S.Food and Drug Administration 1981). Bunun yanında son yıllarda yapılan çalışmaların sonucunda bor endüstrisinde çalışan işçilerde de mesleki olarak bora maruz kalabilecekleri ortaya konulmuştur. Buradaki maruziyette yaklaşık 0.38 mg/kg/gün veya yaklaşık 1,9 mg/kg/gün borik asite eşdeğerdir (Culver ve ark.1994).

W.H.O.(1998) verilerine göre insanlar içme sularıyla 0,2-0,6 mg, hava yoluyla 0.44 g ve beslenme yoluyla 1,2 mg bora maruz kalmaktadırlar. E.G.V. M (U.K Expert Group on Vitamins and Minerals 2003) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise insanın besinlerden (2 mg/gün) , içme sularıyla (0,2-0,6 mg/gün) kozmetik ve tkretim ürünleri (0.47 mg/gün) bora maruz kaldıkları tespit edilmiştir.

2.1.6. Bor Metabolizması ve Absorbsiyonu

Borun metabolize edilmesi için bor–oksijen bileşiği arasındaki bağın kırılması gerekmektedir. Bu işlem yüksek miktarlarda enerji gerektirdiği için (523kj/mol) borlu bileşikler biyolojik sistemlerde metabolize edilemezler (Emsley 1989). Yapılan alışmalar sonucunda organizmaya alınan boratların %90’dan fazlasının borik asit olarak tamamına yakınının organizmadan uzaklaştırıldığı ortaya konulmuştur (W.H.O 1998,U.S.E.P.A 2004). Borun organizmanın sindirim sistemi tarafından borik asit olarak hızlıca emildiği çeşitli çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır (Jansen ve ark.1984).

2.1.7. Borun İnsan ve Hayvan Metabolizmalarına Etkileri

Organizmadaki çeşitli biyolojik yapılar bor ile birlikte reversible reaksiyonlar oluşturmaktadırlar (Ku ve ark.1991). Bor minerallerinin biyokimyasal işlevinin yapılan birçok çalışma sonucunda hala tam olarak bilinmemesi borun insanda esansiyel olabileceğini göstermektedir (Devirian ve Volpe 2003).

Bununla birlikte insan vücudunda yapılan çalışmalarda borun azot, kalsiyum, bakır, magnezyum, glukoz ve trigiliseritler gibi önemli yapılarla bir araya gelmeleri sonucu çeşitli bileşikler oluşturması metabolizma üzerinde etkili olduklarını göstermektedirler (W.H.O 1998). Borik asitin organizmada hidroksilasyon hızını yükselterek steroid hormon ve vitamin D sentezinde artırıcı rol aldığı belirlenmiştir (Nielsen ve ark. 1987).

Araştırmaların sonucunda borun enerji ve reaktif oksijen metabolizmalarında görevli olduğu, bazı hormon (kalsitonin, 17 µg –estradiol), bazı enzim (glutasyon peroksidaz, ksantin oksidaz, aldehit dehidrogenaz, katalaz, laktaz dehidrogenaz) yapılarına katıldığı ve eritrosit ve trombosit yapımında etkili oldukları anlaşılmıştır (Nielsen ve ark. 1987 ve 1991, Hunt ve Harbel 1993).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda insan metabolizmasına yakın değerlerde bor minerallerinin etkili olduğu görülmüştür. Ratlarda günlük diyetlerine bor ilave edilmesiyle LDL kolesterol, serum kolesterol, trigiliserit, düzeyinin azaldığı HDL kolesterol düzeylerinin N.N-dimethyl –noctadealamine borane ile arttığı gözlenmiştir. (Hall ve ark. 1989). Ayrıca bor metilasyon hızını durdurarak hormonların yıkım hızını yavaşlatmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki borun steroid hormonların aktivitesi için hidroksil gruplarında önemli ölçüde artış sağladığı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Beattie ve Peace 1993).

Bor ilavesinin sıçanlarda testosteron konsantrasyonu' nu ve plazma 1.25-dihidroksi vitamin D'yi arttırdığı belirlenmiştir (Naghii ve saman 1997). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise borun vitamin D eksikliğine bağlı hipokalsemiye karşı koruyucu etkisinin olduğu anlaşılmıştır (Naghii ve saman 1993, Dupre ve ark.1994,Hunt 1994, Mastromatteo ve Sullivan 1994).

Borik asitin sıçanların içme sularına ilave edilmesi sonucunda ise hayvanların vücut ağırlıklarında belirgin bir şekilde azalmanın görülmesi borun ciddi bir toksisite oluşturduğunu düşündürmüştür. Bu deneyde yine kontrol grubuna göre böbrek dokusunda 10 kat, testis dokusunda 6 kat, karaciğer dokusunda 5,5-6 kat fazla bor konsantrasyonunun olduğu görülmüştür (Kavas ve ark. 1998).

Borun molibden, hemoglobin, kalsiyum, kolekosterol, plazma alkalen fosfataz, fosfor ve magnezyum gibi yapılarla olan ilişkilerinin hücre zarındaki etkili yapılar sayesinde gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Nielsen 1990, Naghii ve Saman 1993, Rossi ve ark. 1993, Hunt 1994). Borun ratlarda kronik arttritte iltihaplanmayı azaltıcı etkisinin yanında ağrı ve ödemi azaltıcı etkisinin olduğu da belirlenmiştir.

İnsan üzerinde yapılan incelemelerde ise borun 6 mg /gün dozunda şişme ve sertliği azaltıcı etkisinin yanında artritik ağrıyı azalttığı ve bunu da siklik adenzin monofosfat seviyelerinin arttırmasına bağlı lizozom aktivitelerini durdurarak yaptıkları belirlenmiştir.

Sağlıklı yaşlı kadın ve erkek bireylerde düşük miktarda bor alımının algılama gücü ve beyin fonksiyonlarını etkilediği görülmüştür (Penland 1994). İnsanlarda ve deney hayvanlarında oral yolla verilen borik asit ve boraks'ın kan, idrar ve doku düzeylerinin arttığı ve en yüksek bor birikiminin böbrek, karaciğer, beyin ve kanda olduğu görülmüştür (Sander ve ark.1991,W.H.O 1998).

Yapılan çalışmalar sonucunda borun birçok biyolojik yapı üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Araştırmacılar borun bu etkisini iki farklı hipotezle açıklamaya çalışmışlardır. Birinci hipotezde borun anahtar enzim reaksiyonlarında yarışmalı inhibisyon yolunu etkileyen negatif bir düzenleyici olduğu savunulmaktadır (Hunt 1994). Ortaya atılan ikinci hipotezde ise borun hücre zarı fonksiyonu, yapısı ve stabilitesinde önem rollerinin olduğu savunulmaktadır (Parr ve Lougman 1983, Blevis ve Lukaszewski 1994).

2.1.8 İnsanlarda ve deney hayvanlarında bor toksisitesi

Ratlarda yapılan araştırmalar sonucunda borik asit toksisitesine bağlı olarak vücut ısısının düşmesi, konvülziyon, deri ve mukoz membranlarda kırmızı menekşe renk, depresyon ve ataksi görülmüştür.

Bunun yanında yine bor toksisitesine bağlı olarak ovaryum gelişiminde bozukluk, serum hematokrit ve hemoglobin değerlerinde düşüş, sperma yapımında inhibisyon, testiküler atrofi belirlenmiştir (King ve ark. 1993,Treinen ve Chapin 1991,W.H.O 1998).

Genel itibariyle yapılan araştırmalar sonucunda bor toksisitesi çocuklarda daha çok konvülziyon veya koma, yetişkinlerde ise depresyon, baş ağrısı, kusma, ishal, şeklinde kendini göstermiştir (Mckee ve Wolf 1963).

Yetişkinlere nazaran çocukların bor bileşiklerine karşı daha duyarlı oldukları anlaşılmıştır. Borik asitin öldürücü dozunun çocuklarda genellikle 3-6 gr yetişkinlerde ise 15 - 20 gr olduğu belirlenmiştir (Litovitz ve ark.1988).Bu değerlerle ötüşen bir başka çalışmada ise borik sitin öldürücü dozunun deri yoluyla maruziyette 8600 mg/kg, ağız yoluyla maruziyette 640 mg/kg ve intravenöz enjeksiyon yoluyla maruziyette ise 29 mg/kg olduğu belirtilmiştir (Stokinger 1981).

Bor endüstrisinde çalışan işçiler üzerinde yapılan birçok araştırma sonucunda ise bor toksisitesine bağlı olarak boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, göz ve burun bölgelerinde yanma ve kaşınma belirlenmiştir (Birmingham ve Key 1963,Garabrent ve ark.1984 ve 1985,Wegman ve ark.1994).

Bu alışmalar göstermiştir ki borik asitin solunum ve sindirim yollarıyla ve zedelenmiş deriden emilimi toksisite için önemli bir ortam oluşturmaktadır (Heindel ve ark. 1992, Culver ve ark. 1994, Mastromatteo ve Sullivan 1994). Deneysel patolojik klinik ve labarotuar bulgularına göre borik asit zehirlenmesinin sonuçları çizelgede gösterilmiştir (Goldbloom ve Goldbloom 1953).

Çizelge 2.4. Deneysel patolojik klinik ve labarotuar bulgularına göre borik asit zehirlenmesinin sonuçları

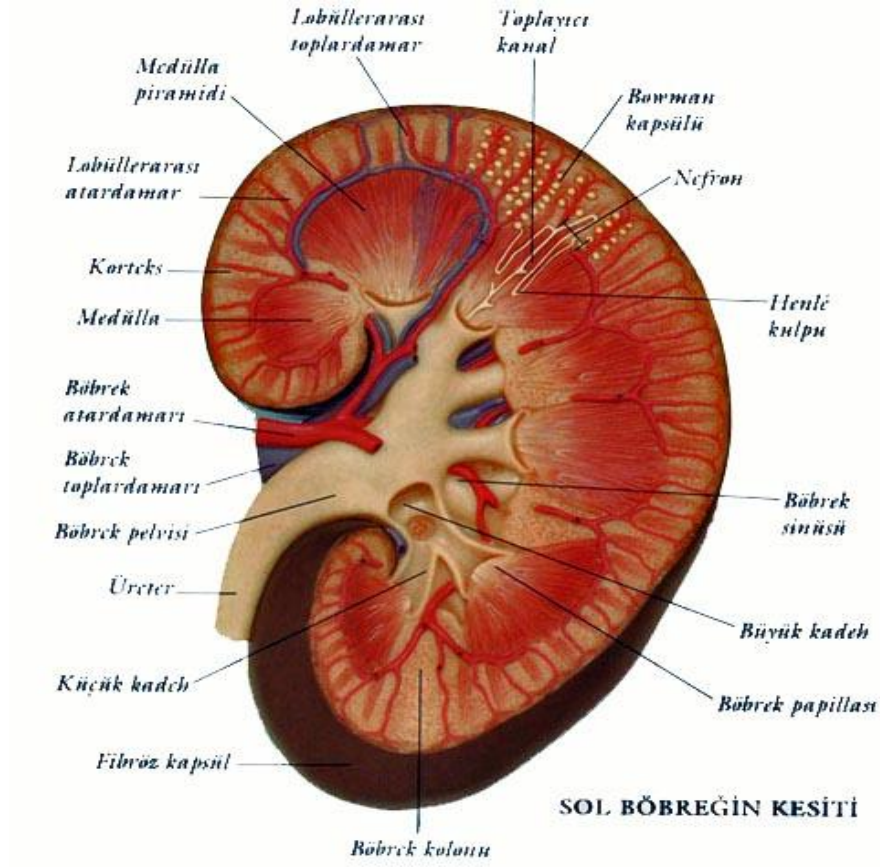
Tutulan organ veya sistem	Deneysel bulgular	İnsanda histopatolojik değişiklikler	Belirtiler ve semptomla	Labaratuvar bulguları
Santral sinir sistemi	En yüksek konsantrasyonda bulunduğu ortam nöronofajya,yuvarlak hücre infiltrasyonu ve hiperkomatozis	Beyin ve meningeslerde konjesyon ve ödem, perivasküler hemoroji	Eksitasyon veya depresyon başağrısı halsizlik meningeslerde beyin irritasyonu bulguları koma veya deliryum konvülziyon kollap,siyanoz	Serebrospial sıvıda bor
Gastrointestinal sistem	Gastrointestinal yol ile küçük miktarda atılır	Vasküler kojesyon genişlemiş mezenterik nodlar eksofoliyatif gastroenterokolit	Kusma diyare bazen kramplı abdominal ağrı	Dışkıda az miktarda bor
Üriner sistem	%80-90 oranında idrar ile atılır. Glomerüller ve tübüler drenajda hücre dejenerasyonu ve debriler olur	Tübüler hücrelerde şişme ve granüler dejenerasyon seyrek kortikal dejenerasyon hemorojik sistit	İdrar çıkışında azalma ve seyrek anüri	İdrarda bor bazen kırmızı ve beyaz kan hücreleri ve idrarda albümin
Karaciğer	Vücutta yüksek konsantrasyona ulaştığı bölgelerde minimal histopatolojik değişiklikler meydana gelir	Konjesyon seyrek parenkimatoz dejenerasyon	Seyrek olarak sarılık	
Deri	Küçük miktarda ter ve tükürük ile atılır	Keratin tabakasının kaybı ile eksofoliyatif dermatit		
Reprodüktif sistem	Vücutta yüksek konsantrasyona ulaştığı bölgelerden spermiyogenez inhibisyonu	Sperm sayısında ve molitesinde azalma	Skortumda küçülme ve over ağırlığında azalma ovülasyon	Semde bor

Dişilerde yapılan çalışmalarda bor ve bileşiklerinin yumurta laminasının azalmasına neden olduğu görülmüştür (Siegel ve Wason 1986,Heindel ve ark.1992). Ayrıca ilaç kullanımı sonucu veya doğal faktörlerden dolayı (İçme suyu, hava ve toprakla etlileşim) uzun süre bora maruziyet sonucunda sperm sayısının ve erkek eşey fonksiyonlarının azaldığı ve bu azalmanın kalıcı hal aldığı görülmüştür (Beyer ve ark.1983,Fail ve ark.1991).

Yapılan bir başka deneyde ise dişi Sprague Dawley sıçanlarında 4.08 g/ kg iken erkek bireylerde 3.45 g/kg borik asitin akut oral toksisite oluşturduğu görülmüştür. (Pheiffar ve ark.1945,Weir ve Fisher 1972).

Deney hayvanlarının bor ve borlu bileşiklere ağız yoluyla kronik veya subkronik maruz kalmaları sonucunda bu hayvanların ürogenital sistemlerinin zarar gördüğü açığa çıkmıştır. Yine içme sularına bor ve bileşikleri ilave edilen köpek, sıçan ve fare gibi canlılarda ise testiküler lezyonlar olduğu görülmüştür (Truhaut ve ark.1964,Weir ve Fisher 1972,Gren ve ark.1973, N.T.P 1987,Ku ve ark.1993).

2.2. Böbreğin gelişimi



Şekil 2.2 Böbrek yapısı

Üriner sistem genital sistemden önce gelişmeye başlar. Peşi sıra üç böbrek sistemi gelişir: Pronefroz, Mezonefroz, Metanefroz.

Pronefroz:

Dördüncü hafta başında ara mezodermin kraniyal ucunda gelişir. Servikal bölgede 7-10 adet segmental hücre topluluğu tarafından temsil edilir. Dördüncü hafta içinde pronefroza ait yapılar büyük oranda geriler. Geriye kalan tek önemli yapı, pronefrik ya da nefrik kanaldır. Bu kanal mezonefrik kanalın kraniyal ucunu yapar.

Mezonefroz:

Dördüncü hafta sonunda, rudimenter pronefrozların kaudalinde ortaya çıkarlar. Üst torasik ve üst lumbar segmentlerin ara mezoderminden gelişir. Pronefrik sistem gerilerken, mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri görülür. Bu tübüller zamanla S şeklini alır ve medialde genişleyip Bowman kapsülünü yaparak kapiller bir yumak çevresinde sonlanırlar.

Mezonefrik túbüller dorsaldeki mezonefrik duktusa (Wolffian kanalı) açılırlar. Mezonefrik duktus da kaudale uzanır ve kloakaya açılır.

İkinci ay sonunda mezonefroz, orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığında, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıntı denir. Kaudaldeki túbüller farklanmaya devam ederken, kraniyaller 2. ay sonuna doğru dejenere olurlar. Kaudaldeki túbüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere sebat ederse de, kızlarda tümüyle kaybolur.

Metanefroz:

Gelişimi 5. haftada başlar. Kalıcı böbreği yapar. İki yapıdan oluşur:

- Metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu)
- Ara mezodermin metanefrik kitlesi (metanefrojenik blastem)

Üreter tomurcuğu, mezonefrik duktusun kloakaya giriş yerine yakın dışa doğru yapmış olduğu bir çıkıntıdır. Metanefrik blastemde nefrojenik kordonunun kaudal kısmından köken alır. Bu iki yapı arasındaki indüktif etkileşimler, kalıcı böbreği oluşturan olaylar zinciriyle sonuçlanır. Üreterik tomurcuk çevresindeki mezodermi, kendisini saran metanefrik blastemi oluşturması için uyarır. Metanefrik başlık da üreterik tomurcuğu dallanması için uyarır.

Üreterik tomurcuk üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların öncülüdür. Metanefrik blastem de nefronu (boşaltım yollarını) yapar. Beşinci ve altıncı haftalar arası, üreterik tomurcuk distali bir seri dallanma yapar. Bu ilk dallardan 2 veya 3 tane major kaliks oluşur. Her kaliks yaklaşık 12 jenerasyon dallanma yaparak önce minör kaliksleri sonra da toplayıcı kanalları yapar. Toplayıcı duktusların uç kısımları metanefrik blastemi uyarır ve nefron gelişimi başlar. Yeni oluşan her toplayıcı túbül, distal uçtan bir metanefrik doku şapkası ile örtülüdür. Bu örtüdeki hücreler, túbüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikleri oluşturur. İlk oluşan yapı Bowman kapsülüdür. Kapsülün kuşattığı glomerül ise lateral plak mezoderminden (dorsal aortadan gelen dal) gelişir. Sonra Bowman kapsülünden sonraki boşaltım sistemi proximalden distale doğru gelişir. Sonuçta gelişen toplayıcı sistem ve boşaltım sistemi birleşir. Bu birleşme 10. hafta boyunca gerçekleşir ve sonucunda böbrek işlevsel hale gelir.

Doğumda böbrekler lobüllü görünümündedir. Lobüllenme ilk yılda kaybolur. Nedeni boşaltım sisteminin uç kısımlarında biriken metanefrik doku yoğunlaşmalarıdır. Doğumda 800 bin-1 milyon nefron bulunur. Doğum sonrasında sayı artmaz, maturasyon devam eder (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992).

2.2.1 Böbreğin yükselişi

Pelviste yerleşik olan böbreğin erişkin konumuna yükselişi, karın ve pelvisin büyümesiyle birlikte gerçekleşir. Dokuzuncu haftada asıl konumuna ulaşır. Yükseliş sırasında aynı zamanda 90 °C lik bir dönüş de gerçekleşir. Bu dönüşle hilus anteromediale bakar. Yükselirken besleyen arterlerde de değişiklik olur. Başlangıçta common iliyaktan beslenirken, yükseldikçe aorttan beslenir. Her yükseliş basamağında aorttan yeni bir dal alır, önceki dal geriler.

Anomalileri: Konjenital polikistik böbrek, renal agenezi, ureter duplikasyonu, pelvik böbrek, atnalı böbrek, aksesuar renal arter (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992)

2.2.2 Böbreğin anatomisi

Üriner sistem organları genel itibariyle idrarın üretildiği böbrekler, idrarı ileten bir çift ureter, idrarın depolandığı mesane ve mesanedeki idrarın dışarı atılmasında kanal görevi gören uretradan oluşmaktadır (Demirsoy 1993, Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003,Ovale ve Nahirney 2009).

Karın boşluğunun üst ve arka kısmında yer alan böbrekler 12. göğüs ve 1.-2. bel omurlarına yapışık halde bulunmaktadırlar. Karaciğerin vücuttaki yerleşiminden dolayı sağ böbrek sol böbreğe nazaran 1-2 cm daha aşağıda konumlanmıştır. Şekil olarak fasulyeye benzetilen böbrekler yetişkin bayanlarda 115-155 gr iken yetişkin erkek bireylerde 125-170 gr arasında değişkenlik göstermektedir. Böbrek renk itibariyle genellikle koyu kahverengi olup uzunluğu 10 cm, genişliği 5 cm ve kalınlığı 2,5 cm olarak belirlenmiştir.

Böbreklerin margo medialis ve margo lateralis diye iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior diye iki ucu ve facies anterior ve facies posterior diye iki yüzü bulunmaktadır (Mcewen 1959,Kuru 1999,Standrind 2005,Gövsa Gökmen 2003,Ovale ve Nahirney 2009).

Sağlıklı bir böbrek dikey bir kesitle ikiye ayrıldığında iki farklı renkte kendini belli eden iki farklı bölümden oluştuğu görülmektedir. Dıştaki kısma korteks adı verilirken içteki kısma ise medulla denir. Medullada sayıları 10-12 arasında değişen pyramis renalis olarak bilinen koni şekilli yapılar mevcuttur. Bu piramidal yapıların taban kısmı böbreğin dış kısmına tepe kısmı ise sinus renalis'e bakmaktadır. Bu piramidal yapılar sinus renalis etrafında birbirine değmeyecek şekilde sıralanmıştır. Böbreklerde esas işi yapan bölüm nefronlar olup yetişkin bir bireyde her bir böbrek yaklaşık olarak 1-4 milyon arasında nefron içermektedir. Böbrekte fonksiyonel olarak idrarın oluşturulduğu kısım cortex renalis olarak adlandırılmaktadır. Bu yapı içersisinde yer alan damar yumağına glomerulus, bu yapıyı koruyup saran kısma ise Bowman kapsülü adı verilir (Jungueria ve ark. 1998, Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009). Böbrekler filtrasyon, rebsorbsiyon ve sekresyon gibi fonksiyonları sayesinde organizmadaki görevlerini yerine getirmektedirler. Bu sayede vücudun homeostazını korumuş olurlar (Guyton ve Hall 2001, Aktümsek 2006).

2.2.3 Böbreğin histolojisi

Böbreğin kapsül kısmı kolayca sayulabilen ve gerilmeye karşı oldukça dirençli bir yapıdadır. Bu kapsül yapı ince, sert ve sıkı fibröz bağ okusundan meydana gelmiştir. Sahip olduğu ürinifer tübüller ve böbrek cisimciklerinden dolayı koyu renklidir. Böbrek cisimciği renal tübül ile birlikte nefron olarak adlandırılır (Ovale ve Nahirney 2009, Eroschenko 2000).

Böbrek cisimcikleri yalnızca kortekste bulunup aynı zamanda malpighi ve renal korküskül olarakta adlandırılmaktadır (Abraham ve Kierszen 2006, Eroschenko 2000). Böbrek cisimciği glomerül adı verilen ve bu glomerül yapıyı saran glomerül kapsülden oluşmaktadır (Tekelioğlu 2002). Kapsülün dış kısmı pariyetal yaprağı iyi ayırt edilmeyen bir bazal membran üzerine yerleşmiş tek katlı epitel hücrelerden meydana gelmiştir. Nefronun başlangıç kısmını böbrek cisimcikleri oluşturmaktadır.

Böbrek cisimciklerinde bulunan glomerüler kapiller endotel, glomerül kapsülün visseral tabakası ve arada bulunan bazal membran kısımları kanın glomerül yumaktan bowman boşluğuna süzüldüğü üçlü kompleks filtre kısmıdır (Ovale ve Nahirney 2009, Abraham ve Kierszen 2006).

Glomerül kapilleri pencereli incelmış endotel hücreler döşer. Endotel altında ise glomerüler kapiller endotel hücreleri ve podosit hücreler tarafından yapılan bir bazal membran bulunmaktadır. Bowman kapsülün visseral tabakasını podositler oluşturmaktadır (Ovale ve Nahirney 2009).

Proksimal tübül nefronun en uzun ve en geniş parçasıdır. Bu yapı böbrek cisimciğinin idrar kutbundan başlar (Tekelioğlu 2002, Esrefoğlu 2009). Bu tübül yapının genellikle enine kesitlerinde 6-12 adet epitel hücre bulunmaktadır. Epitel hücrelerin alt kısmında ise bazal membran bulunmaktadır. Bu hücrelerin orta kısmında belirgin bir çekirdek ve çekirdekçik yer almaktadır (Ovale ve Nahirney 2009).

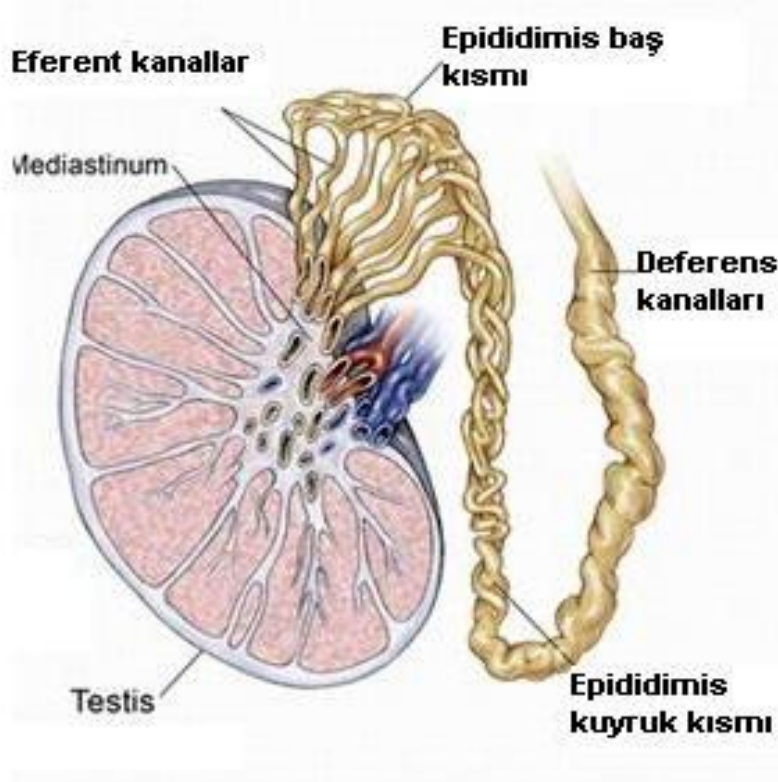
Proksimal tübüller sahip oldukları mikrovilluslar nedeniyle fırçamsı bir kenar olarak gözlenirler. Fırçamsı kenarı oluşturan glikokaliksten dolayı PAS pozitif boyanır. Bu sayede tübüllerden proksimal tübüller kolaylıkla ayırt edilebilir (Tekelioğlu 2002, Esrefoğlu 2009). Proksimal tübülün düz ve kıvrımlı kısımları birbirine benzemektedir. Fakat düz kısımdaki hücreler daha kısa ve fırçamsı kenar daha az gelişmiştir (Tekelioğlu 2002).

Distal ve proksimal tübüller arasındaki kısma henle kulpu adı verilir. Henle kulpu kortekste başlar ve medullanın derinliklerine doğru devam etmektedir. Henle kulpunun uzunluğu nefronun tipine göre değişir. Kortikol nefronlarda kısa iken, jukstamedüller nefronlarda uzundur (Tekelioğlu 2002, Esrefoğlu 2009). Proksimal tübülden daha kısa olan distal tübül üç kısımdan oluşur. Bunlar maküle densa, henlenin yapısına katılan distal tübülün düz kısmı ve kıvrımlı parçadan oluşur. Proksimal tübüle göre distal tübülün lümeni daha geniştir. Henle kulpuna çıkan kalın kolu distal tübülün düz kısmı oluşturur. Distal tübülün arteriyole değdiği kısma maküle densa adı verilir. Bu hücreler diğer tübül hücrelerine göre daha dar ve uzundur (Ovale ve Nahirney 2009, Abraham ve Kierszen 2006, Roose 1995).

Distal tübüller toplayıcı tübül ve kanal olarak devam etmektedir. Toplayıcı tübüller interkalar hücreler ve esas hücreler olmak üzere 2 tip hücreden oluşmaktadır. Soluk boyanan hücreler esas hücrelerdir. İnterkalar hücrelerin bazal membran katlantıları olmayıp apikal bölgelerinde mikrovilluslar ve mikroplikalar bulunur. Tübüllerin arasındaki yerleri böbrek ara dokusu doldurmaktadır.

Böbrek ara bağ dokusu medulladan fazla olup fibroblastlar, tübüller ve kapiller çevresinde bulunmaktadır (Tekelioğlu 2002, Esrefoğlu 2009, Roose 1995). Böbrekler vücut homeostazını sağlayabilmek için 3 temel görevi vardır. Bunlar sekresyon, filtrasyon ve reabsorbsiyondur. Sekresyon metabolizma artışı olan çeşitli maddelerin kandan filtrata geçirilip bu sayede atık maddelerin uzaklaştırılmasına denir. Filtrasyon ise kanın süzülmesi olayına denir. Reabsorbsiyon ise kandan süzülen filtratın boşa akıp gitmesini önleyen mekanizmaya denir. Böbreklerin homeostazı koruma işini üre, kreatinin ve ürik asit gibi organik maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayarak gerçekleştirmektedir (Guyton ve Hall 2001, Aktümsek 2006).

2.3. Testisin gelişimi



Şekil 2.3. Testis yapısı

Dişi ya da erkek yönünde 7. haftaya kadar karakteristik bir gelişme olmaz. Bu dönem farklılaşmamış gonad evresidir.

Y kromozomdaki SRY geninin etkisiyle erkeğe farklanma ya da bunun yokluğunda dişiye farklanma gerçekleşir. Gonadlar başlangıçta gonadal kabarıklık denilen ve nefrojenik kordonun medialinde yer alan bir çift şişkinlik şeklinde belirir. Bu kabarıklıklar çöломik epitelin proliferasyonu ve altındaki epitelin yoğunlaşmasıyla oluşur.

Primordiyal germ hücreleri epiblasttan köken alır. Dördüncü haftada vitellus kesesi endodermide allantoise komşu bölgede görülürler. Daha sonra dorsal mezenter boyunca göç ederek gonadlara 6. haftada yerleşirler. Germ hücreleri ulaşmadan hemen önce ve hücrelerin ulaşması sırasında, epitel hücreleri mezenşim içine sokulurlar. Bu yapılara primitif cinsiyet kordonları denir. Hem dişi hem de erkekte kordonlar yüzey epiteline bağlıdır ve erkek ya da dişi yönünde bir farklanma söz konusu değildir.

Erkekse SRY geninin etkisiyle primitif seks kordonları gelişmeye devam eder. Medullanın iç kesimlerine kadar ilerlerler. Bu kordonlar tarafından sarılan germ hücreleri spermatogonyumları oluşturur. Spermatogonyumlar, puberteye dek proliferasyona ara verirler. Gelişimin ileri evrelerinde, testis kordonları yüzey epiteliyle olan ilişkilerini yitirirler. Tunika albuginea adlı yoğun fibröz bağ dokusuyla, kordonlar epitelden ayrılır. Söлом epiteli içindeki germ hücreleri de ölür ve epitel periton örtüsüne dönüşür.

Kordonlar, bezin hilusuna doğru, önce tubuli rekti ve sonra rete testise farklanırlar. Dördüncü ayda, testis kordonları atnalı şeklindedir. Kordonlar primitif germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden köken alan Sertoli hücrelerinden oluşmaktadır. Atnalı ya da kangal şeklindeki her kordon, bir testis lobülünün seminifer tübülünü yapar.

Seminifer tübüller, puberteye kadar solid halde kalırlar. Pubertede lümen gelişir. Tübül duvarında iki tip hücre bulunur: Sertoli hücreleri ve spermatogonya. Rete testisle devam eden tüpler, 15-20 adet mezonefrik tübül türevi olan duktuli eferentislere bağlanırlar. Bu duktuliler, duktus epididimisi yapan mezonefrik duktus ile bağlanırlar.

Leydig hücreleri, gonadal kabarıklığın mezenşiminden kaynaklanır. Sekizinci haftadan itibaren testosteron üretir. Bundan sonra genital kanallar ve dış genitaler, testis tarafından etkilenmektedir.

Testosterona ilaveten fötal testisler, antimüllerian hormon da salgılar. Sertoli hücrelerince salgılanan bu hormonun salınımı puberteye dek devam eder. Bu hormon paramezonefrik kanal gelişimini baskılar (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992)

2.3.1. Testisin histolojisi

Erkek üreme sistemi genel yapısı itibariyle spermin üretildiği testis, spermin geçişini olgunlaşmasını ve depolanmasını sağlayan epididimis ve semen sıvısının salgılanmasını sağlayan bezlerden, son olarak dış genital organ olan penisten oluşmaktadır (Creasy ve Foster 2002). Testisler skortum adı verilen ve testisleri karın içinden daha düşük ısılarda muhafaza edilmesini sağlayan bir yapıyla korunmaktadır (Jungeria ve ark. 1992).

Periton uzantısı olan Tunika Vajinalis, testisi ön ve yanlarından sarar. Tunika dışta paryetal içte ise visseral tabaka olmak üzere iki tabakalıdır. Bunun hemen altında Tunika Albuginea adı verilen sıkı bağ dokusundan bir kapsül bulunur. Tunika Albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Buradan organ içine uzanan septumlar, organı yaklaşık 200-250 adet lobüle ayırır. Bu septumlar tam değildir ve lobüller arasında iletişim vardır. Her lobülde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 seminifer tübül yer alır. Seminifer tübüller spermleri üretirken, bağ dokusunda yer alan Leydig hücreleri de androjen hormonu üretirler.

Her bir Seminifer tübül, yaklaşık 200 mikron çapında ve 30-70 cm uzunluktadır. Bir testisteki tübüllerin toplam uzunluğu 250 metre civarındadır. Seminifer tübüller, belirgin bir bazal lamina ve onun dışında bir bağ dokusu kılıfı (lamina propria) ile çevrili karmaşık bir epitelden oluşan borucuklardır. Bunlar puberteye kadar lümensizdir. Bazal laminanın dışında kasılma özelliği olan miyoid hücreler yer alır. Bu hücreler, henüz hareketsiz olan spermiyumların ilerletilmesini sağlar. Lamina propriada ise birkaç fibroblast katmanı bulunur.

Seminifer tübül epiteli iki hücre tipinden meydana gelir. Sertoli hücreleri ve spermatogenetik hücreler:

Spermatogenetik hücreler:

Bazal lamina ve tübül lümeni arasını dolduracak şekilde 4-8 tabaka halinde düzenlenmişlerdir. Başlıca şu hücreler bulunur: Primordial germ hücresi (Spermatogonium) $2n$; Primer spermatosit, $4n$; Sekonder spermatosit, $2n$; Spermatid, n ; Spermatozoa (Spermium) n .

Bu hücreler, belirli sayıda bölünmeden sonra farklılaşır ve spermatozoayı oluştururlar.

Spermatogenezis olarak adlandırılan bu süreç 3 faza ayrılabilir:

- a) Spermatositogenezis: Spermatogoniumlardan spermatositlerin meydana gelmesidir.
- b) Mayoz bölünme evresi: Spermatositlerin ardı ardına iki bölünme geçirerek kromozom sayısı ve DNA miktarının her hücrede yarıya indiği ve spermatidlerin oluştuğu evredir.
- c) Spermiogenezis: Spermatidlerin farklılaşma sonrasında spermatozoonları oluşturduğu safhadır.

Puberteden önce, seminifer tübül epitelinde, az sayıda primordial germ hücresi (ilkel cins hücresi); buna karşın çok sayıda Sertoli hücresi bulunur. Pubertede salgılanmaya başlayan Follikül Stimule edici Hormon (FSH) etkisiyle spermatositogenezis başlar. Spermatositogenezis, bazal laminanın hemen üstüne yerleşmiş bir germ hücresi olan spermatogonium ile başlar. Bunlar, nispeten küçük, yaklaşık 12 mikron çapında ve çekirdeği soluk boyanan hücrelerdir. Spermatogoniumlar, bir seri mitoz bölünmeden sonra iki tip hücre oluştururlar: Tip A ve Tip B spermatogonia. Tip A hücreler, rezerv hücrelerdir. Gerektiğinde çoğalmak üzere beklerler. Tip B spermatogoniumlar ise gelişmeye devam ederek primer spermatositleri oluştururlar. Primer spermatositler de mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri meydana getirirler. Bu mayoz bölünme, uzun sürdüğü için kesitlerde izlenen hücrelerin çoğunluğunu primer spermatositler oluşturur. Spermatogenetik seride en büyük hücre primer spermatositlerdir. Bunlar, çekirdeklerinde değişik aşamadaki kromozomlarıyla tanınırlar. Sekonder spermatositler çabucak ikinci mayoz bölünmeye girdiklerinden testis kesitlerinde bu hücrelerin gözlenmesi zordur. İkinci mayoz ile spermatidler meydana gelir. (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992)

Spermatidler, küçük boyutları (7-8 mikron çapında), yoğunlaşmış kromatin içeren çekirdekleri ve lümen yakınında yerleşimleri ile tanınırlar. Spermatidler, spermiogenezis denen karmaşık bir farklılaşma ile spermatozoonları meydana getirirler. Bu farklılaşma sırasında çekirdek yoğunlaşır ve uzar, akrozom ve kuyruk meydana gelir ve sitoplazmanın çoğu kaybolur. Spermiogenezis, Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma girintilerinde gerçekleşir. Lümene atılan ve serbest kalan spermiumlar, yavaş yavaş genital boşaltma yollarına geçerler.

Ergin spermium, hareketli olup baş ve kuyruktan oluşur. Baş, babadan çocuğa geçecek olan tüm genetik özellikleri taşıırken, kuyruk spermiuma hareketlilik sağlar. Spermium başı yandan bakıldığında armut biçimindedir.

Büyük kısmını çekirdek oluşturur. Çekirdeğin ön kısmında bulunan akrozom, başlık biçimindedir ve zar ile sarılı bir organeldir. Sperm kuyruğu 55 mikron uzunluğundadır. Kuyruk içinde, 1 çift santral, 9 çift perifer mikrotubulus düzenine sahip bir aksonem yer alır.

Spermler, seminifer tübüllerde hareketli değildirler. Ancak, epididimiste hareket kazanırlar. Spermatogenezis 64 gün sürer. Spermatogenezis eş zamanlı olarak her tübülde aynı anda gerçekleşmez, dalgalanma biçiminde olur. Bu durum, değişik bölgelerde spermatogenezisin farklı safhalarda görülmesini açıklar (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992)

Sertoli hücreleri:

Spermatogenetik serideki hücreleri kısmi olarak saran 10-12 mikron boyunda prizmatik hücrelerdir. Tabanları bazal laminaya, apikal uçları lümene bakar. Sitoplazmalarına birçok spermatogenetik hücre gömülmüş olduğundan IM'da zor seçilirler. EM'da, hücrelerin bol düz ER, ve çok sayıda mitokondri ve lizozom içerdiği gösterilmiştir. Üçgen biçiminde uzamış bir çekirdek içerirler. Bitişik Sertoli hücreleri, spermatogoniumlar seviyesinde birbirlerine sıkı bağlantılarla bağlanmışlardır. Bu yapılar kan-testis bariyerini oluşturarak spermleri her türlü dış etkiden ve otoimmüniteden korurlar. Cinsel olgunlaşma, bağışık sistemin gelişmesinden çok sonra pubertede olaylandığından, farklılaşan spermatogenetik hücreler, yabancı olarak tanınırlar ve kan-testis bariyeri bozulduğunda immun cevabı harekete geçirerek spermatogenetik hücrelerin ölümüne neden olan antikorların oluşmasına yol açarlar.

Sertoli hücrelerinin 4 önemli fonksiyonu vardır:

- a) Gelişen spermatozoanın desteklenmesi, korunması ve beslenmesi,
- b) Fagositozis: Spermatogenesis sırasında spermatidlerden ayrılan sitoplazma parçalarını fagosit ederler,
- c) Sekresyon: Sertoli hücreleri, seminifer tübül lümenine sürekli bir sıvı salgılayarak sperm transportunu kolaylaştırırlar. Ayrıca Androjen bağlayıcı protein ve inhibin adı verilen maddeleri sentezlerler. Tüp lümenine verilen Androjen bağlayıcı protein FSH etkisi altındadır ve Leydig hücrelerinden salgılanan androjeni bağlayarak spermatogenesisin devamını sağlar. İnhibin ise kana verilerek FSH sentezini baskılar. Ayrıca, Sertoli hücrelerince salgılanan Anti-Müllerian hormon, embriyonik gelişme sırasında erkek fetusta Müller kanalının gerilemesini sağlar.

d) Hareket sağlama: Sertoli hücre sitoplazmalarında bulunan filament ve mikrotubuluslar, spermatogenetik hücrelerin hareket etmelerini ve lümene salınmalarını sağlar (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992)

Leydig (interstisiyel) hücreleri:

Seminifer tübüller arasındaki bağ dokusunda yer alırlar. Bu hücreler sekonder seks karakterlerinin gelişmesini sağlayan testosteronu (androjen) salgırlar. IM'da şekilleri yuvarlak veya poligonal olabilir. Merkezi yerleşimli bir çekirdeğe sahiptir. Sitoplazma eozinofiliktir ve lipid taneciklerinden zengindir. EM'da steroid salgılayan hücrelerin özelliklerini gösterir (Roose 1995, Jungeria ve ark. 1992)

Testisin en temel görevi erkek eşey hücrelerinin yapımıdır. Bu olayın gerçekleşmesi ekzokrin bir sistem gerektirse de çevresel faktörlerde bu olayın gerçekleşmesinde etkili olmaktadır. Örneğin en basiti itibariyle skortum içerisindeki insülin yeterli olmaması halinde spermatogenez gerçekleşirilemez.

Spermatogenez mekanizmasının gerçekleşmesinde iki temel hormon etkilidir. Bunlardan LH testosteron sperm yapımında etkiliyken, FSH spermatogenez mekanizmasını etkilemektedir. Her iki hormonda hipofiz bezinin salgı ürünüdür (Erbengi 1990).

2.4. Omega-3 yağ asitleri ve metabolizma üzerine etkileri

Karbon, hidrojen ve oksijenden oluşan yağlar organik yapıda olup içerdikleri yağ asitleri ile birbirinden ayrılırlar. Yapılarında çift bağ içeren yağ asitlerine doymamış, çift bağ içermeyen yağ asitlerine doymuş yağ asitleri denir. Bir yağ asidinde karboksil ve metil karbon olmak üzere iki uç nokta bulunur.

İnsanın vücudunda üretilmediği ve dışarıdan hazır halde aldığı esansiyel yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. İnsanda iki tip esansiyel yağ asidi vardır. Bunlar omega-3 ve omega-6 yağ asitleridir. Bu yağ asitleri genel itibariyle immün sistemin, üreme ve sindirim sistemlerinin düzenlenmesinde çok önemli roller üstlenirler (Das 2006, Haris ve ark. 2007). Omega-3 yağ asitleride insan vücudunda üretilmediği için dışarıdan hazır halde alınmak zorundadır. Balık yağlarında bol miktarda bulunduğundan halk arasında balık yağı olarakta bilinmektedir (Mantzioris ve ark. 2000, Norday 1991).

Omega -3 yağ asitleri somon, sardalye ve ton balığı gibi derin deniz balığı türlerinde zengin iken kültür balıklarında omega-3 miktarı oldukça düşük seviyelerdedir (Danoneenstitü. org, Besler ve Olcay 2011). Bununla birlikte ceviz, kanola yağı, keten tohumu yağı, soya fasulyesi yağı, bal kabağı çekirdeği, kenevir tohumu yağı, semizotu gibi yeşil bitkiler ve kuru bakliyatların büyük bir kısmı omega-3 bakımından zengindir (Meyer ve ark.2003, Sanders 1988). Balıklarda ki yağ oranları türlere ve çevresel faktörlere göre farklılık göstermektedir. Çizelgede bazı balık türlerindeki yağ ve yağ asitlerinin miktarı gösterilmektedir (Danoneenstitü.org, Besler ve Olcay 2011).

Çizelge 2.5. Bazı balık türlerindeki yağ ve yağ asitlerinin miktarları

Balık türü	Yağ (g/100g)	Doymuş (g/100g)	Tekli doymamış (g/100g)	Çoklu doymamış (g/100g)	EPA (g/100g)	DHA (g/100g)
Sazan	4.8	1.3	1.2	1.6	0.5	0.9
Yayın	4.3	1.0	1.6	1.0	0.1	0.2
Morina	0.7	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2
Berlam	1.6	0.3	0.3	0.6	0.2	0.2
Ringa	9.0	2.0	3.7	2.1	0.7	0.9
Uskumru	13.0	2.5	5.9	3.2	1.0	1.2
Gökkuşluğu	3.4	0.6	1.0	1.2	0.1	0.4
Kefal	8.4	1.5	1.2	1.6	0.6	0.5
Pollak	1.0	0.1	0.1	0.5	0.1	0.4
Orkinoz	6.6	1.7	2.2	2.0	0.4	1.2
Yengeç	1.3	0.2	0.1	0.5	0.2	0.2
Karides	1.1	0.2	0.1	0.4	0.2	0.1
Hamsi	4.8	1.3	1.2	1.6	0.2	0.9
İstiridye	2.5	0.6	0.2	0.7	0.2	0.2

İnsan vücudundaki hücrelerin en önemli yapı taşlarının başında omega-3 ve omega-6 yağ asitleri gelmektedir. Fosfoliplerin komponenti olarak hücre zarında görev alan bu çoklu doymamış yağ asitleri hücre zarında fosfolipid yapılarına katılarak omega-6 ile yer değiştirmektedirler. Bunun anında omega-3 yağ asitleri hücre zarında ki enzim sistemlerinin fonksiyonlarını, sinyal iletimini ve reseptör fonksiyonlarını modifiye edmektedir (Koch ve Heller 2005).

Esansiyel yağ asitleri olarak tabir edilen omega-3 ve Omega-6 yağ asitleri insan açısından oldukça önemlidir. Doğada her şey bir denge çerçevesinde olduğunu için bu yağ asitlerinin de belirli bir oran ve denge çerçevesinde insan vücuduna alınması gerekmektedir. Bu yağ asitlerinin hangi oranda insan vücuduna alınması gerektiği hala tartışma konusudur. Dünya sağlık örgütü verilerine göre bu oranın 5:1-10:1 olduğu belirtilmektedir. Asıl sağlıklı oranın ise 1:1-4:1 olduğu araştırmacılar tarafında bildirilmiştir (Simopoulos ve ark. 2000).Omega-3 yağ asitlerinin vücut kinetiği açısından parenteral ve oral uygulamaları farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Örneğin parenteral olarak alımı takip eden birkaç günün sonunda hücre zarlarına dâhil olurken oral yolla alımı talip eden birkaç hafta sonucunda hücre zarlarına dâhil olduğu görülmüştür. Bu sebeble hala bu iki uygulama tartışılmaktadır (Grimminger ve ark. 1993).

Bununla birlikte omega -3 yağ asitlerince zengin diyetlerin HDL kolesterolde ideal seviyeyi koruduğu LDL kolesterol oranını düşürdüğü belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda omega-3 yağ asitlerince zengin diyetlerin kalp krizinde etkili olan trigiliserit seviyesini belirgin bir şekilde düşürdüğü araştırmacılar tarafından kanıtlanmıştır. Bunun sonucunda aterosklezu azalttığı görülmüştür (Donzel ve ark.1993,Aguilera ve ark.2002,Balk ve ark. 2006). Yine PG13 ve LTB5 eikozanoidleri sentezleyen omega-3 yağ asitleri insan vücudunda anti-inflamatuvar, analjezik, anti-tombik, vazodilatatör etki gösterdiği için birçok hastalığın tedavisinde etkin rol almaktadır. Örneğin kanser, Alzheimer, depresyon, görme bozuklukları, migren ve kardiovasküler hastalıklarda etkili olduğu belirtilmiştir (Grantröm 1990,Simopoulos 2002).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (MKUHDEK) tarafından etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmıştır. Hayvan deneyleeri, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (MKUDAM) yapıldı. Dokuların histolojik takip, fotoğraflama ve incelenme aşamaları ise Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada, 32 adet 250 ± 20 ağırlığında wistar albino erkek erişkin sıçan kullanıldı. Deneyleerde kullanılacak hayvanlar MKUDAM'a getirildikten sonra hayvanların ortama adaptasyonu için 5 gün süreyle bekletildi. Bu beş günün sonunda hayvanlar sekizerli olarak dört gruba ayrıldı. Deney süresince hayvanlar, ışık düzeni 12 saat gündüz 12 saat gece (07.00–19.00 saatleri arası aydınlık, 19.00–07.00 saatleri arası karanlık), ortam sıcaklığı 21 C ve her kafeste 7 hayvan olacak şekilde barındırıldı. Deney hayvanlarının tamamının ticari yem ve şehir şebeke suyu ile ad libitum beslenmesi sağlandı.

Deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu;

1. Kontrol grubu (n=8)
2. Omega-3 grubu (n=8)
3. Borik asit grubu (n=8)
4. Borik asit + omega-3 grubu (n=8)

3.2. İlaçlar ve Uygulama Yolları

Çizelge 3.1. Deney grupları ve ilaç uygulama yolları

Gruplar	Uygulanan madde	Uygulama yolu	Uygulama dozu
Kontrol	Serum fizyolojik	Orogastrik	2.3 ml
Omega-3	Omega-3 yağ asiti	Orogastrik	400 mg/kg/gün
Borik asit	Borik asit	Orogastrik	3,75 g/kg/gün
Borik asit + omega-3	Borikasit + Omega-3 yağ asiti	Orogastrik	3,75 g/kg/gün 400 mg/kg/gün

3.3. Dokuların Alınması

Deneylerin sonunda ketamin (90 mg/kg)- xylazin (10 mg/kg) anestezisi altında hayvanlar ön orta hattan açılarak dokular hassas bir şekilde alındı. Alınan dokuların daha iyi tespit edilebilmesi için orta hattan sagittal ve transvers şekilde kesilerek dört parçaya ayrıldı. Doku örnekleri önce serum fizyolojikte yıkandı ardından formaldehite alındı. Hayvanlarda ötenazi, aort kesilerek ani kan kaybı sonucu gerçekleştirildi.

3.4. Histolojik Tekniklerin Uygulanması

Alınan doku örnekleri % 10' luk nötral formalin solüsyonunda 48 saat süreyle tespit edildi. Bu süre sonunda her grup için alınan dokular 1 gece boyunca çeşme suyu altında bekletildi. Ardından dokular sırasıyla alkol ve ksilol serilerinden geçirildi. Bundan sonraki aşamada dokular sıvı parafine alındı ve vakumlu etüvde 2 saat süreyle vakumlama işlemine tabi tutuldu. Vakumlama işleminin ardından dokular bloklandı.

Sonrasında değerlendirme aşamasında aynı glomerülü tekrar incelemek için 200 mikron arayla 5 mikronluk kesitler alındı ve ardından etüvde 3 saat süreyle bekletildi.

Alınan bu kesitler tekrar ksilol ve alkol serilerinden geçirilip Hematoksilen-Eozin boyama yapıldı. Boyama sonunda lamalar entellan kullanılarak kapatıldı. Elde edilen preparatlar kamera ataçmanlı ışık mikroskopunda (Olympus CX41) değerlendirilerek resimleri çekildi.

Bu çalışmada kullanılan temel doku takip protokolü aşağıdaki çizelgelerde ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Çizelge 3.2 ve 3.3).

Çizelge 3.2. Histolojik takip aşamaları ve kesit alma

Aşama	Uygulama	Süre
1	Formaldehit	48 saat
2	Çeşme suyu altında	12-16 saat
3	% 70'lik alkol	1 saat
4	% 80'lik alkol	1 saat
5	% 90'lık alkol	1 saat
6	% 96'lık alkol	1 saat
7	absolü alkol	1/2 saat
8	absolü alkol	1/2 saat
9	Ksilol I	1 saat
10	Ksilol II	1 saat
11	Ksilol + Parafin	1 saat
12	Sıvı parafin	2 saat
13	Katı parafin	
14	Bloklama ve kesit alma	
15	Kesitleri etüvde bekletme	5 saat

Çizelge 3.3. Hematoksilen-Eozin boyama

Aşama	Uygulama	Süre
1	Ksilol I	5 dakika
2	Ksilol I	5 dakika
3	Kurutma	1 dakika
4	Absolü alkol	3 dakika
5	Absolü alkol	3 dakika
6	% 96'lık alkol	3 dakika
7	% 80'lik alkol	3 dakika
8	% 70'lik alkol	3 dakika
9	Çeşme suyu	2 dakika
10	Mayer's hematoksilen	15 dakika
11	Çeşme suyu	2 dakika
12	Eozin	75 saniye
13	% 96'lık alkol	30 saniye
14	Absolü alkol	30 saniye
15	Kurutma	1 dakika
16	Ksilol	30 dakika

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Histolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyama yapılan böbrek preparatlarında, konjesyon, tübül hasarı, hiperselüerite, vakuolizasyon, glomerül hasarı ve bulguları değerlendirildi.

Elde edilen kesitlerden sistematik rastgele örnekleme yapıldıktan sonra her hayvandan 200 mikron arayla alınmış 4 farklı her gruptan ise 28 farklı preparat incelendi. Bu uygulama ile daha objektif sonuç elde etme adına örneklem sayısı artırılmıştır. Tüm gruplardaki konjesyon, tübül hasarı, hiperselüerite, vakuolizasyon ve glomerül hasarı bulguları skorlama yapılarak değerlendirildi.

Skorlamaya konu olan histopatolojik değişiklikler aşağıdaki tanımlamalara uygun olarak değerlendirildi.

Konjesyon: Kanama alanları

Tübül hasarı: tübül bütünlüğünde bozulma, epitel hücre dökülmesi, tübülde dilatasyon ve nekroz

Hiperselüerite: enflamatuvar, mezangiyal ve glomerüler hücre artışı

Vakuolizasyon: hücre sitoplazmalarındaki vakuolleşme

Glomerül hasarı: glomerüler bozulma, nekroz, kanama, hücre artışı

Skorlama yapılırken histolojik değişiklikler ise aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Derece 0: histopatolojik değişiklik yok

Derece 1: tüm alanın %25'den daha az bir alanda hafif histopatolojik değişiklikler

Derece 2: tüm alanın %25 ile %50'si arasındaki alanda meydana gelen orta derecede histopatolojik değişiklikler

Derece 3: tüm alanın %50'den daha fazla bir alanda meydana gelen ağır histopatolojik değişiklikler

Gruplar arasında histolojik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

Testis dokularının kantitatif analizi için her gruptan en az 10 adet olacak şekilde kesit incelendi. Kesitler hemoraji, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, seminifer tübül dejenerasyonu, tübüler atrofi ve nekroz esas alınarak aşağıdaki şekilde skorlandı:

Grade 0= bulgu yok, Grade 1=hafif hasar (kesit alanının %25'inden azında), Grade 2=orta derecede hasarlı e (kesit alanının %25-50'sinde hasar varlığı, Grade 3=ağır hasarlı (kesit alanının %50'sinden fazla alanda hasar).

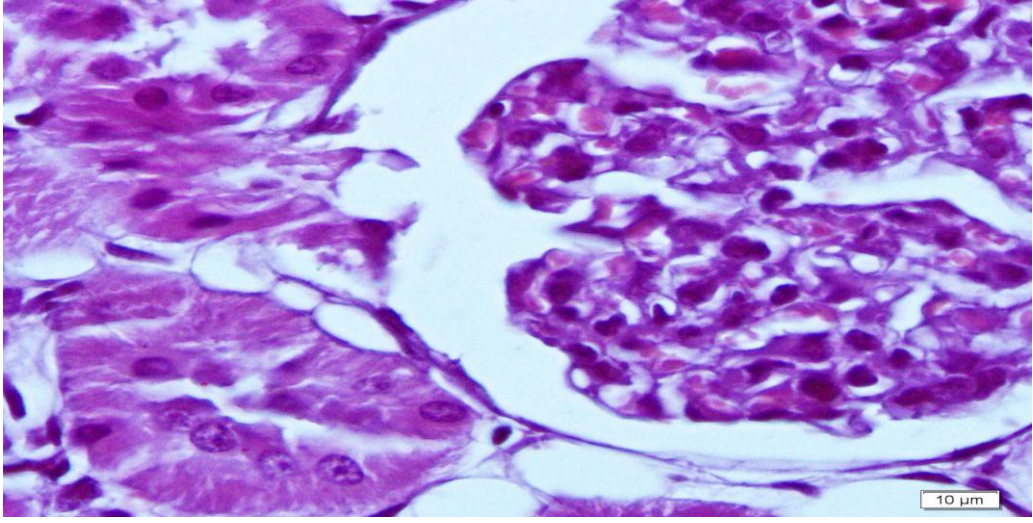
İstatistiksel analizlerde SPSS paket programı (Version 11.5.0; SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

Böbrek dokusu bulguları

I. Kontrol Grubu

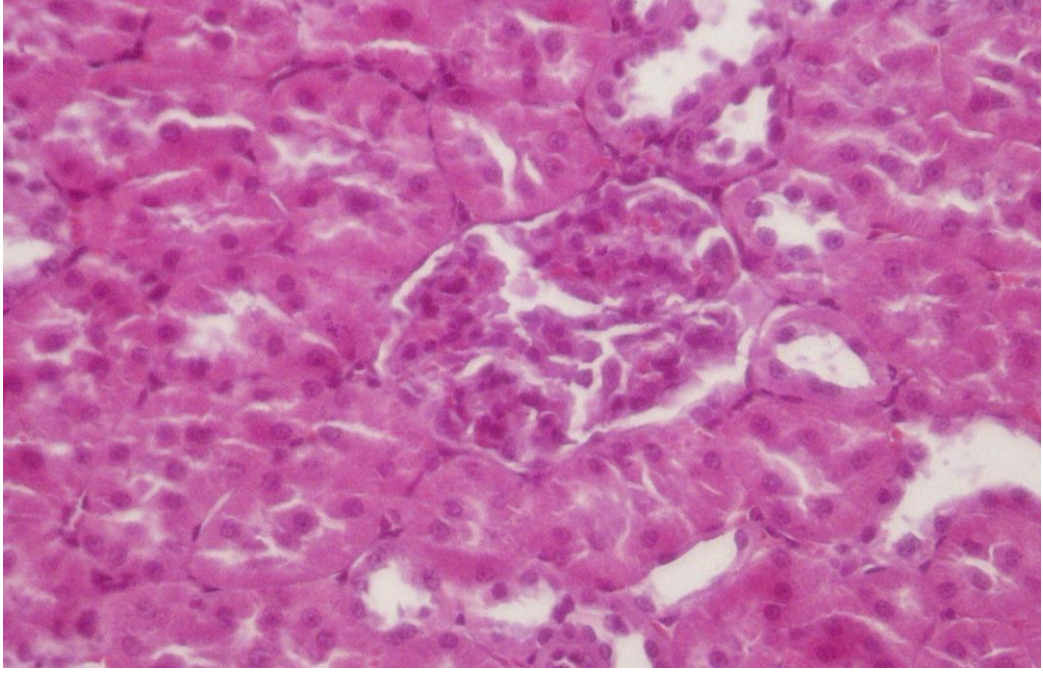
Bu grupta böbrek dokusunun genel yapısı normaldi. Genel doku yapısı incelendiğinde glomerüller normal görünümdeydi. Tübül yapıları da normal görünümdeydi. Bu grupta konjesyon, hiperselülerite ve vokuolizasyon gibi patolojiler gözlenmedi.



Şekil 4.1 Kontrol grubu, yakın büyütme, normal glomerül yapısı



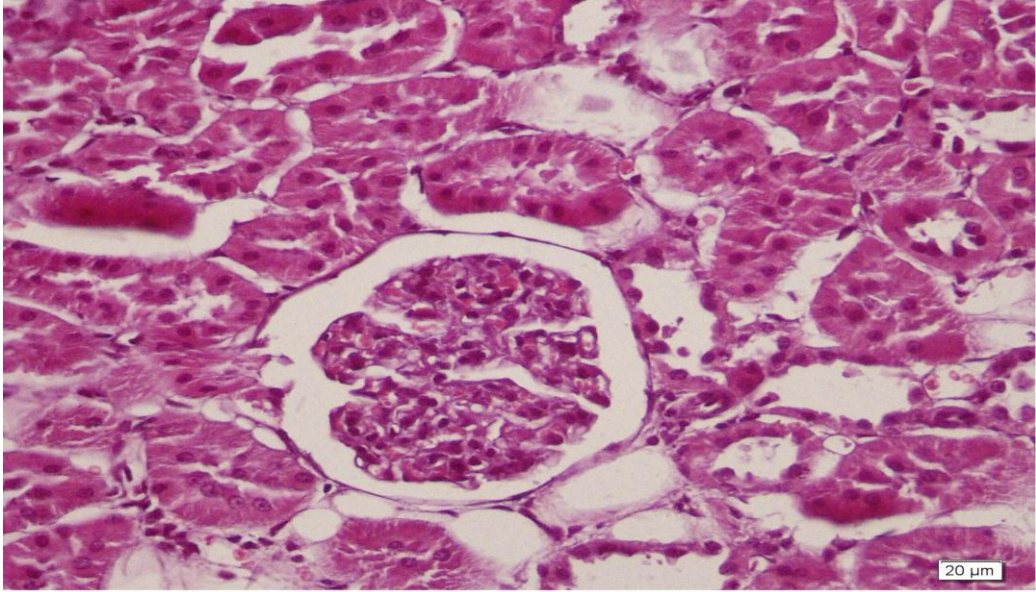
Şekil 4.2 Ok:glomerül, çift ok : distal tübül, üç ok: proksimal tübül, (*): arter



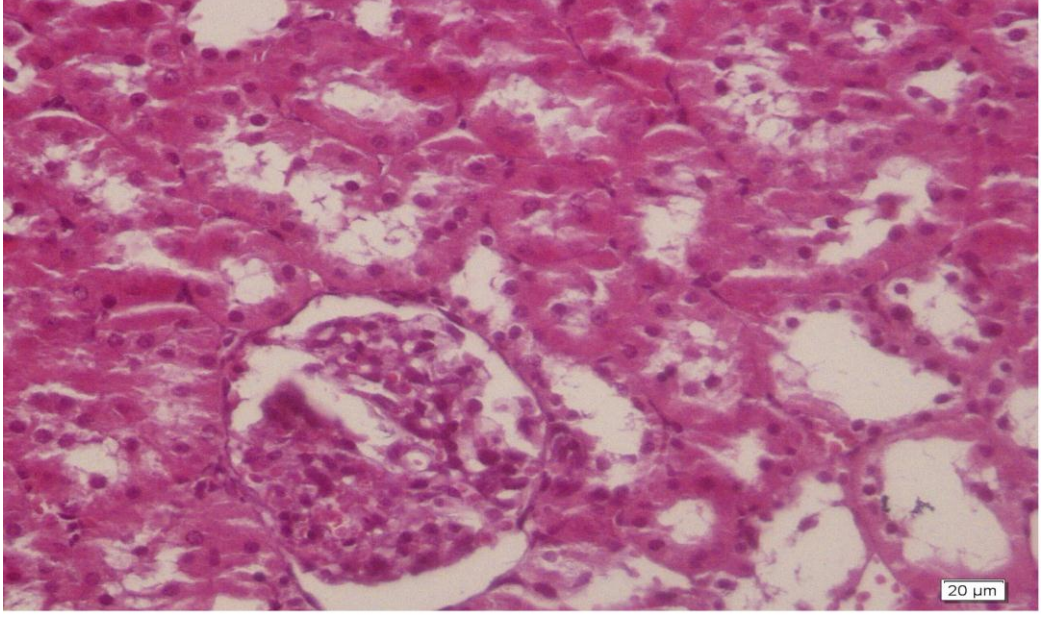
Şekil 4.3 Normal glomerül yapısı

II. Omega-3 Grubu

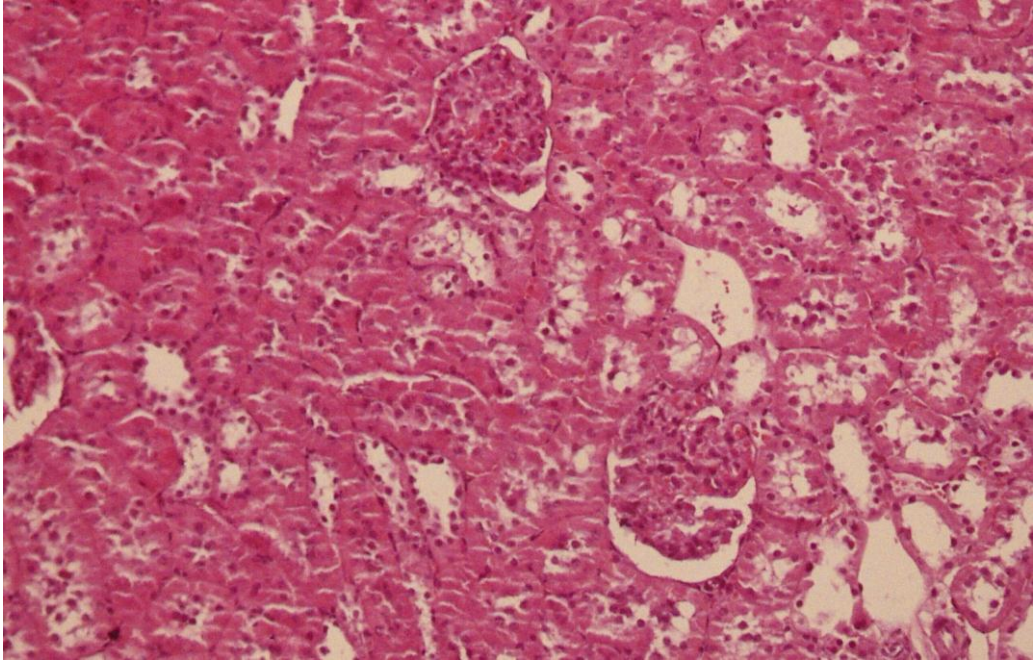
Sadece omega-3 uygulaması yapılan bu gruptaki böbrek dokusunun genel yapısı normaldi. Farklı büyütmelerde tübül yapıları düzgündü. Glomerül yapıları da normaldi.



Şekil 4.4 Omega-3 grubu, genel doku görünümü (HE)



Şekil 4.5 Konjesyon, hiperselülerite ve vakuolizasyon bu grupta izlendi

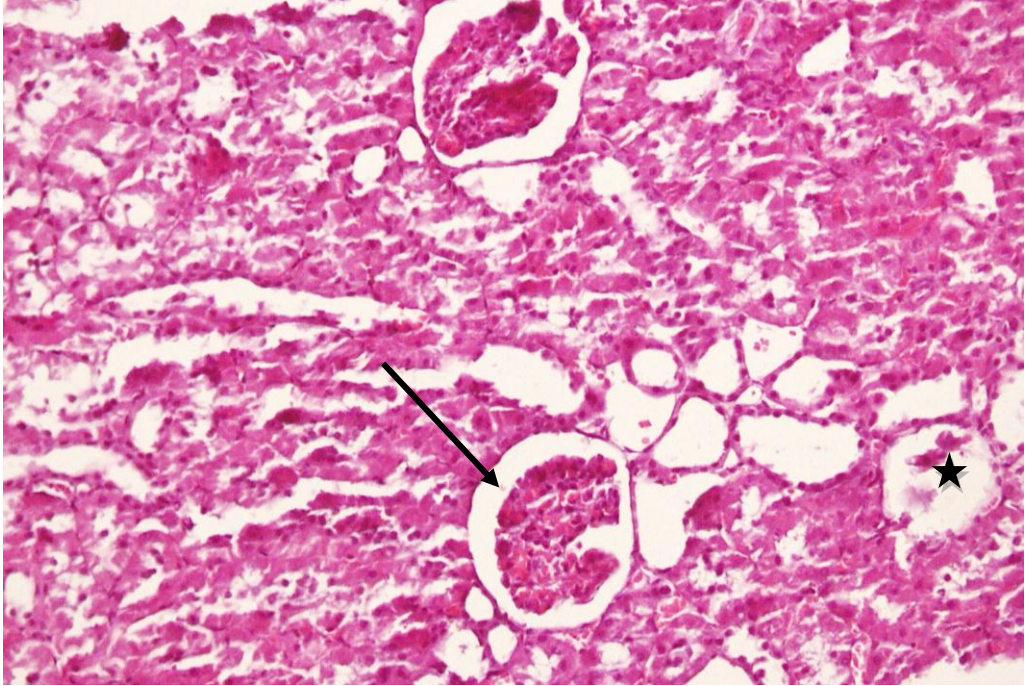


Şekil 4.6 Genel yapının korunduğu izleniyor

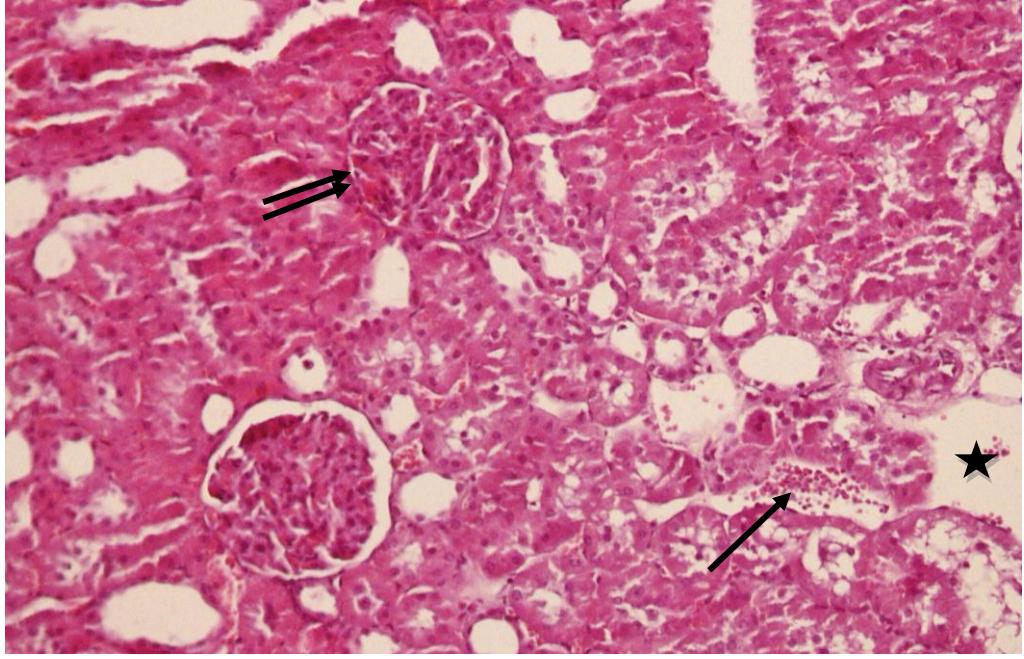
III.Borik asit Grubu

Bu grup böbrek dokuları da Hematoksilen-Eozin boyama ile gösterildi. Borik asit uygulanan bu grubun genel doku yapısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik değişiklikler tespit edildi.

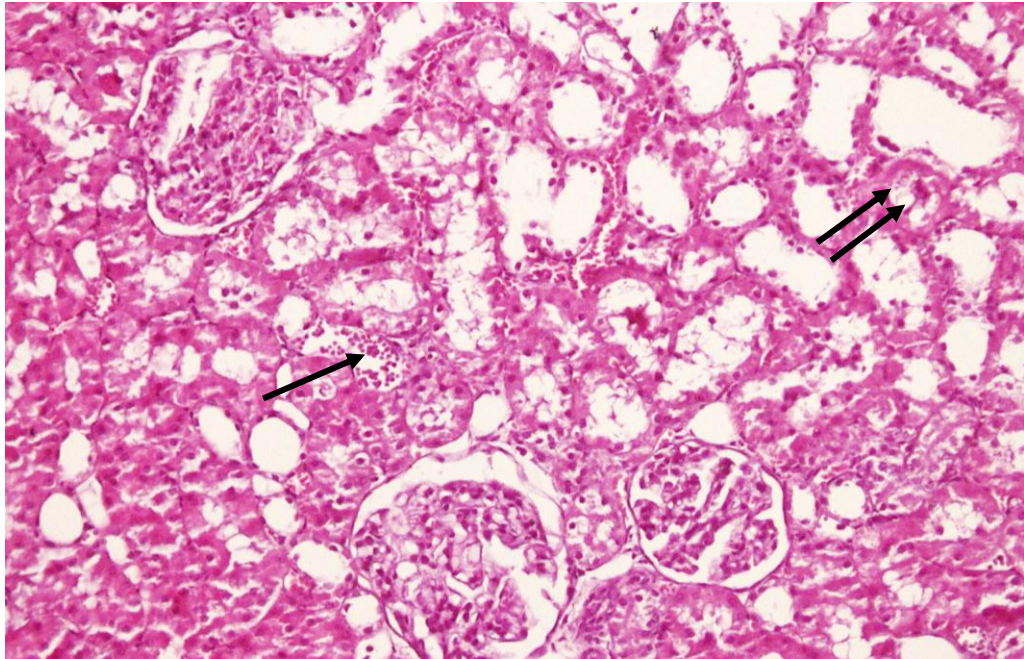
Dokunun genel yapısı incelendiğinde bazı hücrelerin ortadan kalktığı ve tübüllerin hasarlı yapısı tespit edildi. Küçük büyütmelerde tübül yapılarında yer yer dağınıklar izlendi. Genel olarak tübüller nekroz varlığı tespit edildi. Genel yapıda vakuolleşmeler belirgindi. Nekrotik alanlar, tübül yapılarında ciddi dejeneratif değişimler, konjesyon ve glomerül hasarı büyük büyütmelerde de izlendi.



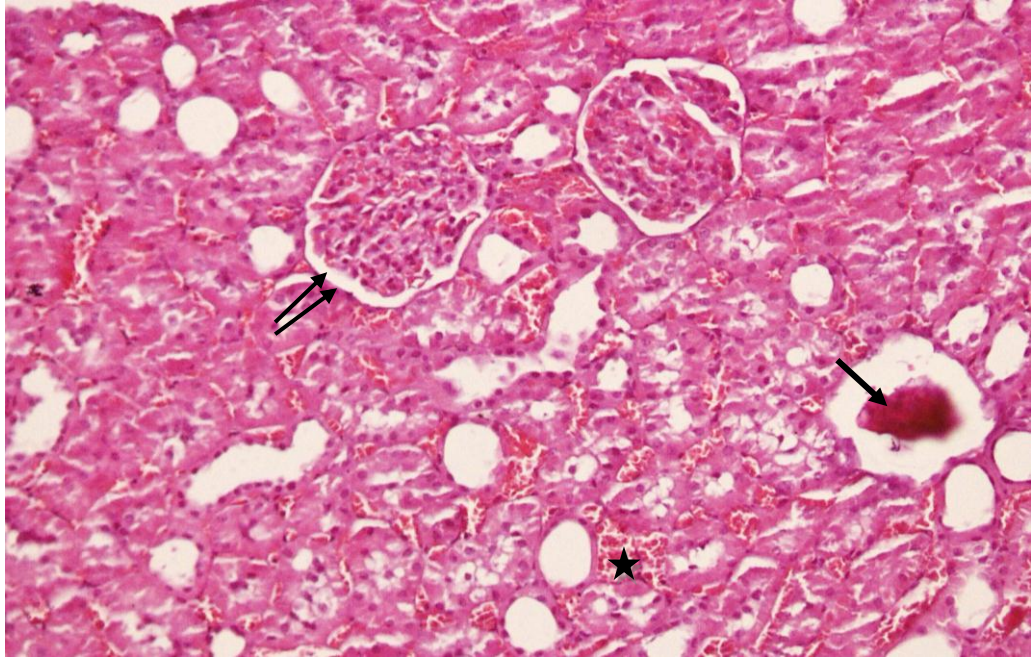
Şekil 4.7 (*) Glomerül nekrozu, ok: glomerülde **büzüşme**



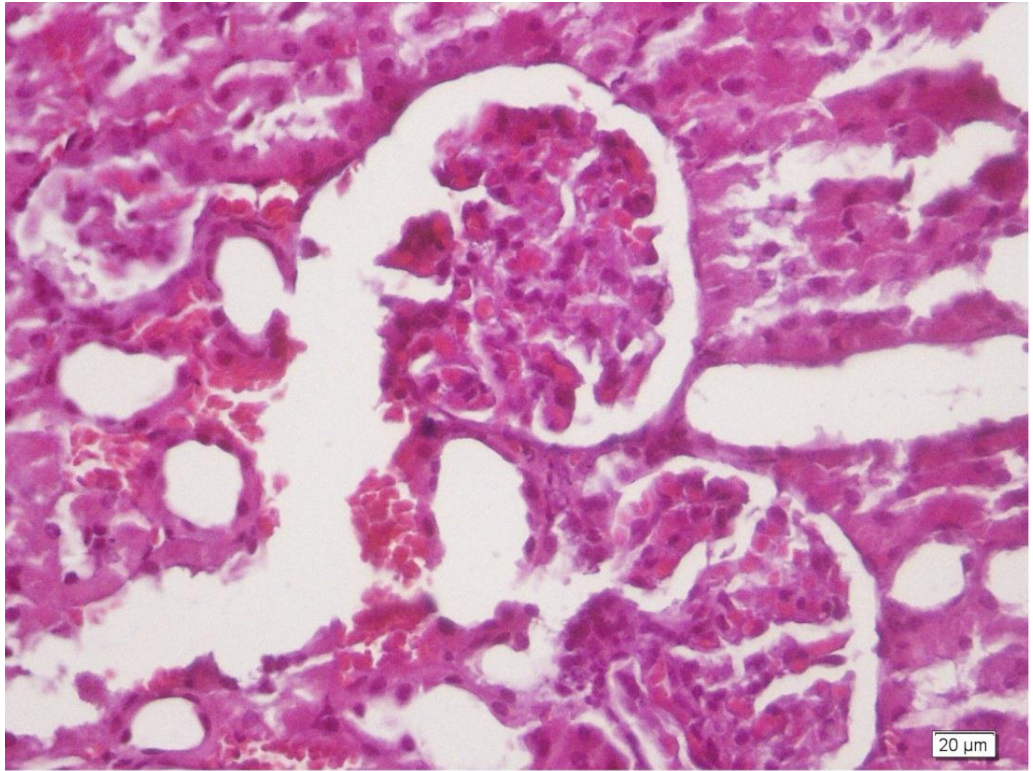
Şekil 4.8 Çift ok: glomerülde şişme, ok: kanama, (*) nekroz



Şekil 4.9 Ok: kanama ve inflamasyon, çift ok: tübül içi hyalin madde birikimi



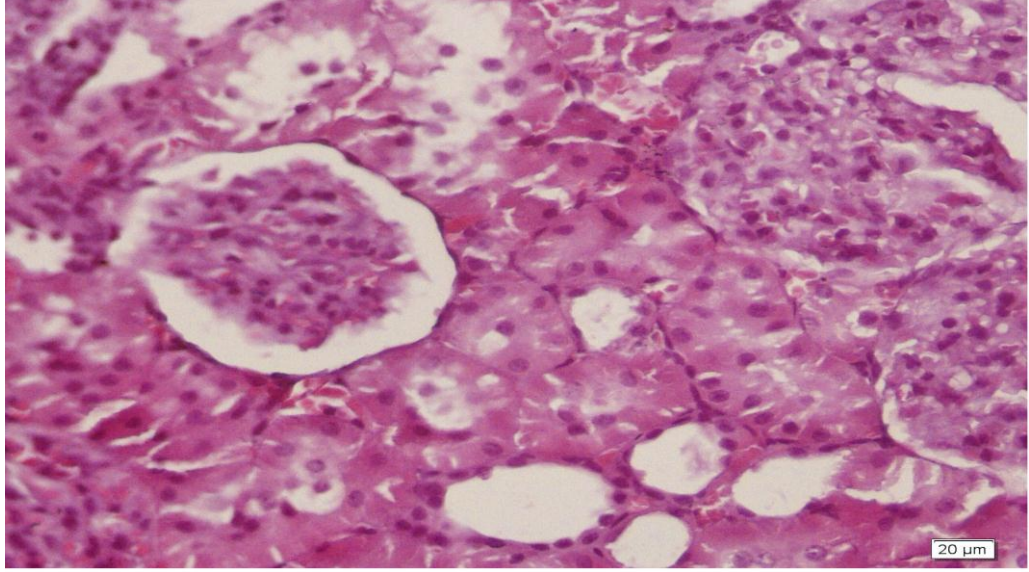
Şekil 4.10 Ok: glomerül nekrozu, (*) kanama, çift ok: glomerül konjesyonu, şişme



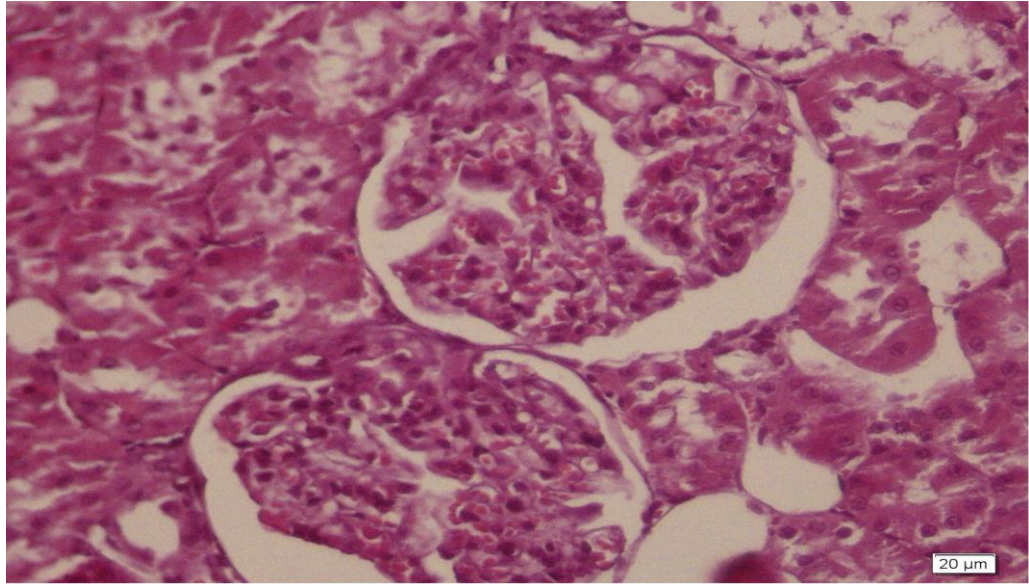
Şekil 4.11 Doku bütünlüğünde bozulma, kanama, glomerül ve tübül dejenerasyonu

IV. Borik asit + omega-3 Grubu

Bu grupta da genel doku yapısı incelendiğinde histopatolojik bulgulara rastlandı. Bu grupta görülen dejenerasyonların kronik borik asit grubuna göre daha hafif seyrettiği görüldü. III. grupta belirlenen genel yapıda vakuolizasyon, renal tübül hasarı, kanama, yer yer epitelyum hücre dökülmesi bu grupta da görülmesine rağmen daha hafif seyrettiği izlendi.



Şekil 4.12 Borik asit + omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller (HE)

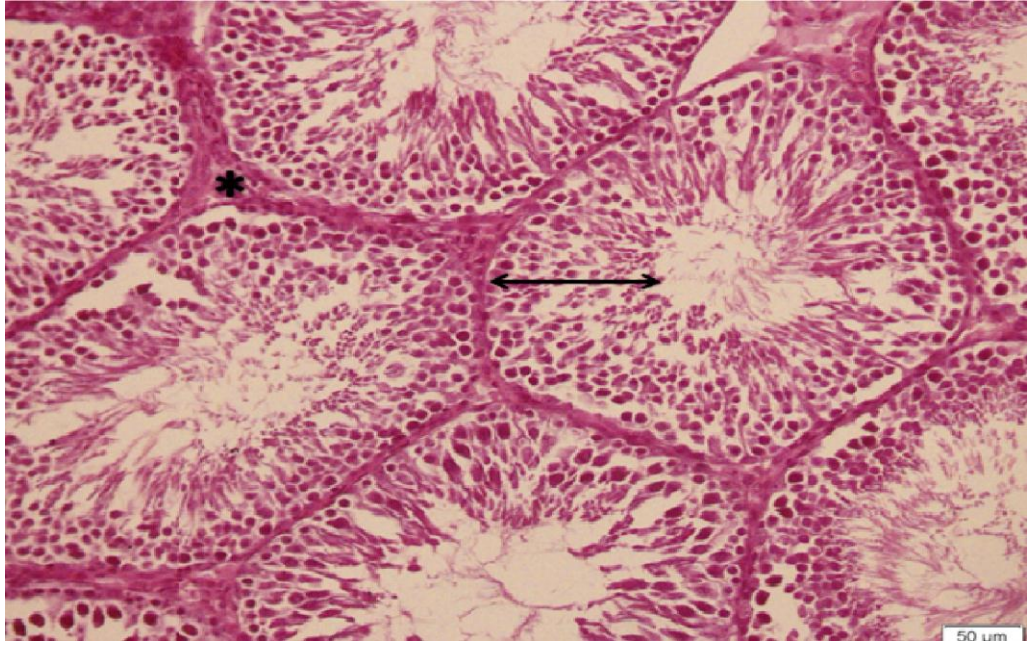


Şekil 4.13 Borik asit + omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller (HE)

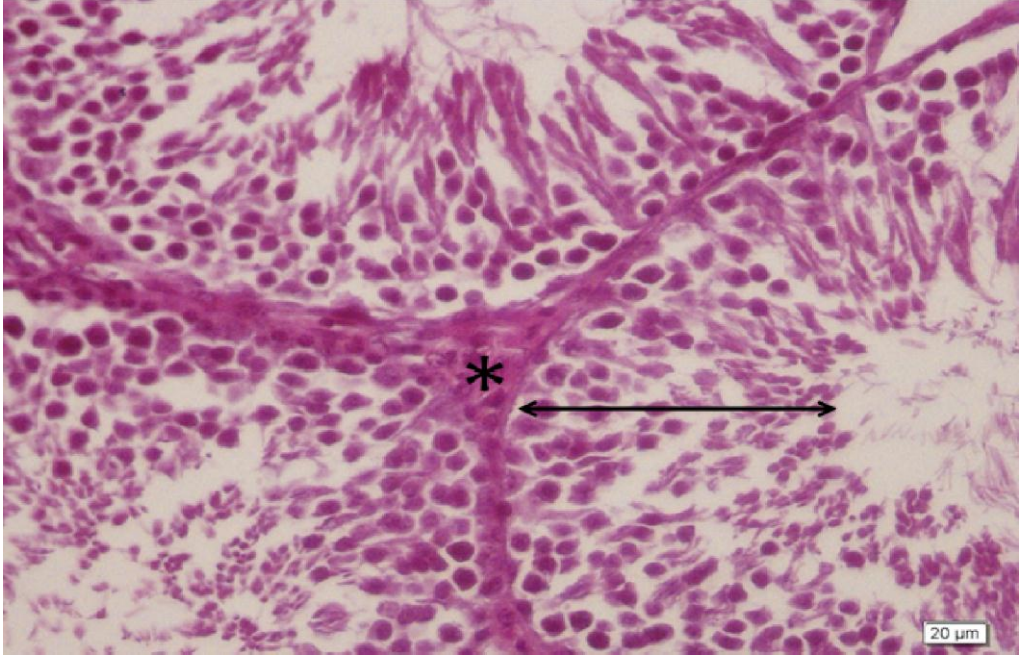
Testis Dokusu Bulguları

V. Kontrol grubu

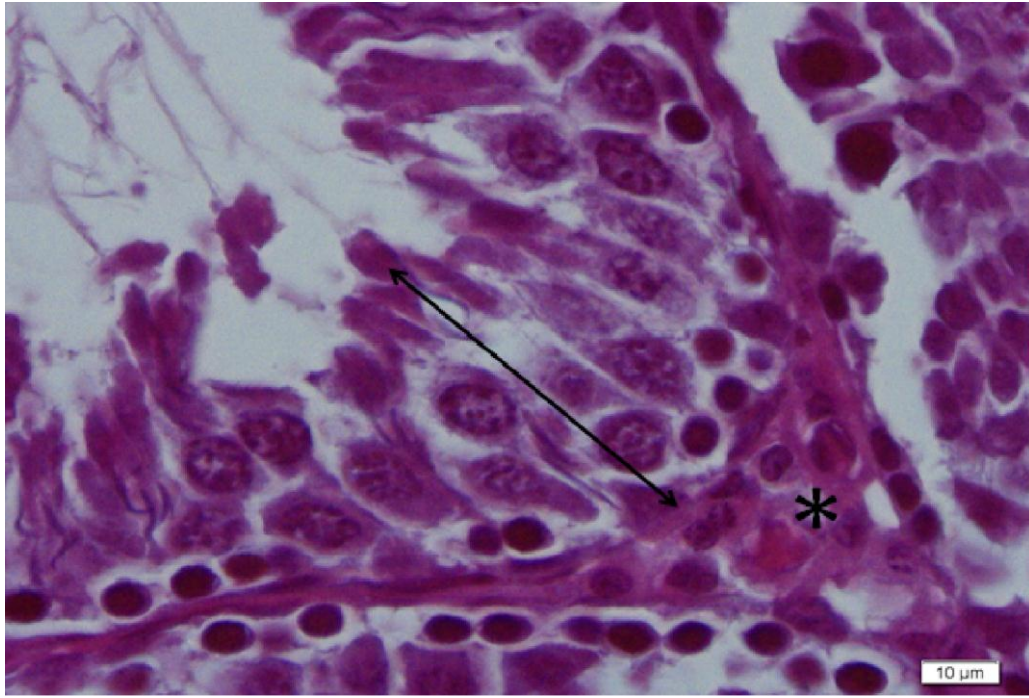
Bu grupta testis dokusunun genel görüntüsü Hematoksilen-Eozin boyama ile gösterildi. Seminifer tübüller, tübül epiteli ve interstisyum genel yapısı düzenliydi. Büyük büyütmelede testis dokusunun genel yapısında herhangi bir kanama, inflamasyon ve seminifer tübüllerde hasarla uyumlu bulgu görülmedi.



Şekil 4.14 Kontrol grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)



Şekil 4.15 Kontrol grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)



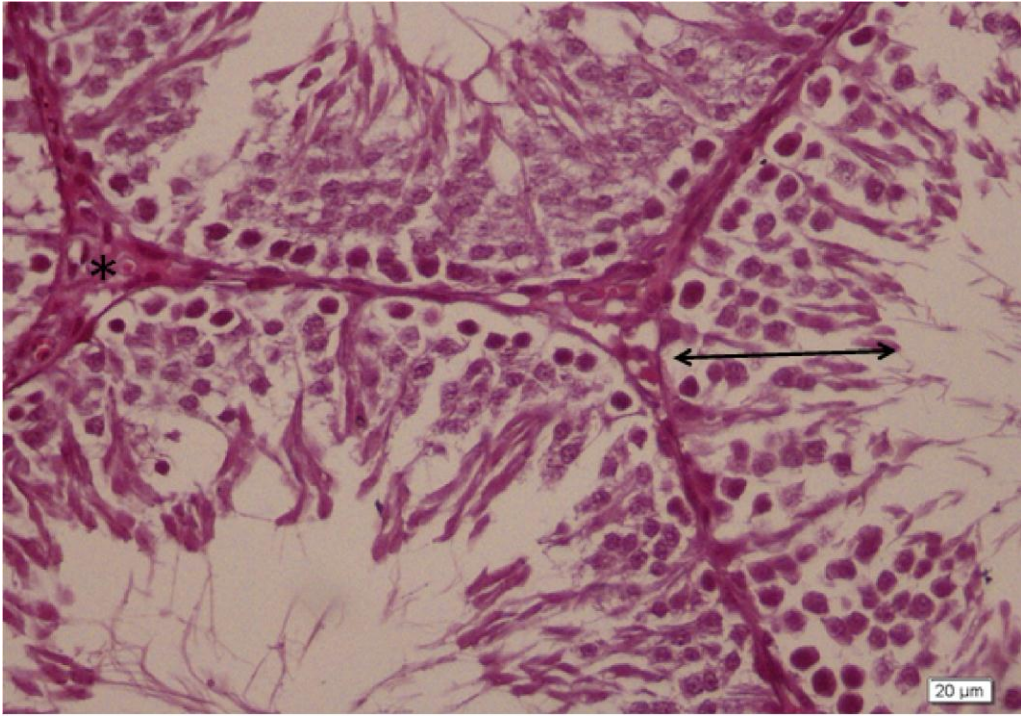
Şekil 4.16 Kontrol grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)

VI. Omega Grubu

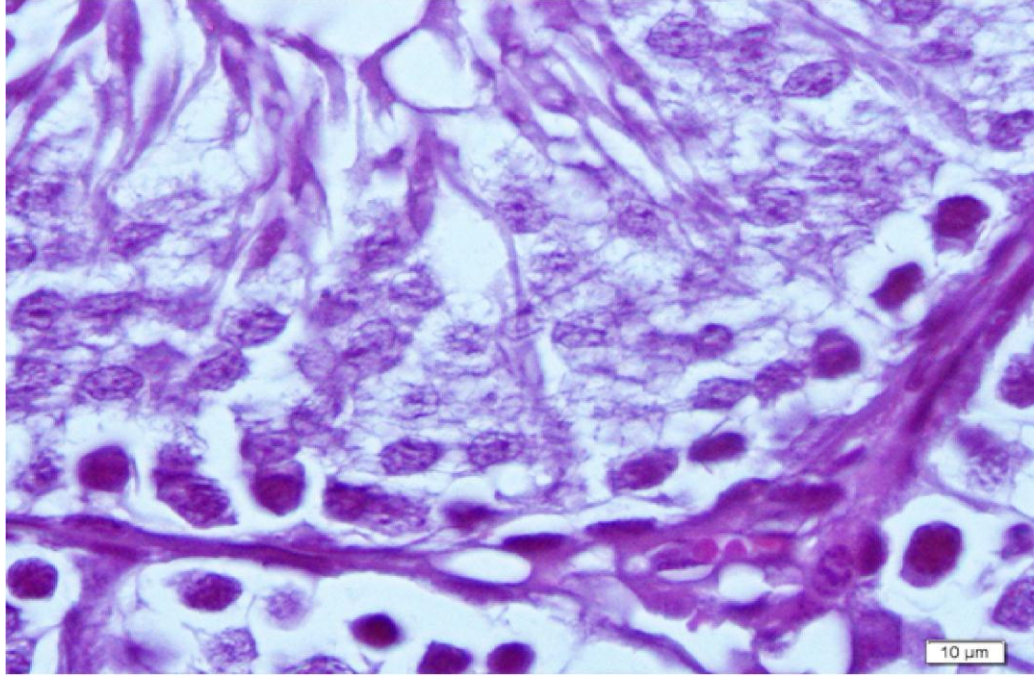
Bu grupta testis dokusunun genel görüntüsü normaldi. Küçük büyütmelelerde seminifer tübüller ve interstisyum normal görünümdeydi. Seminifer tübül epiteli normal görünümdeydi. Büyük büyütmelelerde kontrol kontrol grubuna benzer şekilde tübül epiteline hasar izlenmedi. Genel yapıda kanama, iflamasyon ve tübüler hasar izlenmedi.



Şekil 4.17 Omega grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)



Şekil 4.18 Omega grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)

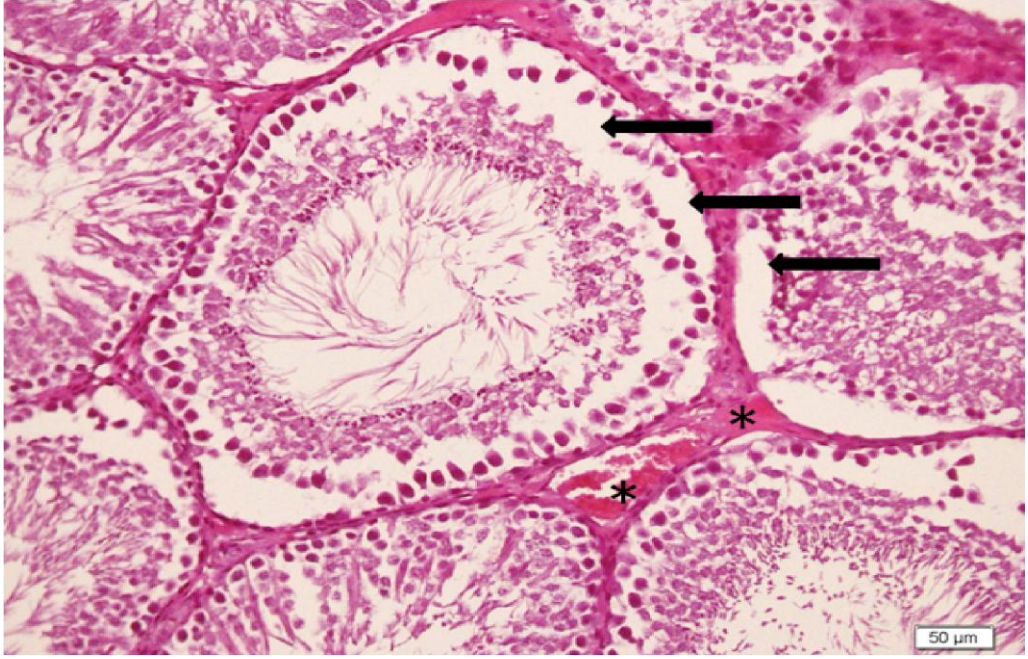


Şekil 4.19 Omega grubu testis dokusu seminifer tübül epiteli (↔) ve interstisyum (*) görüntüsü (HE)

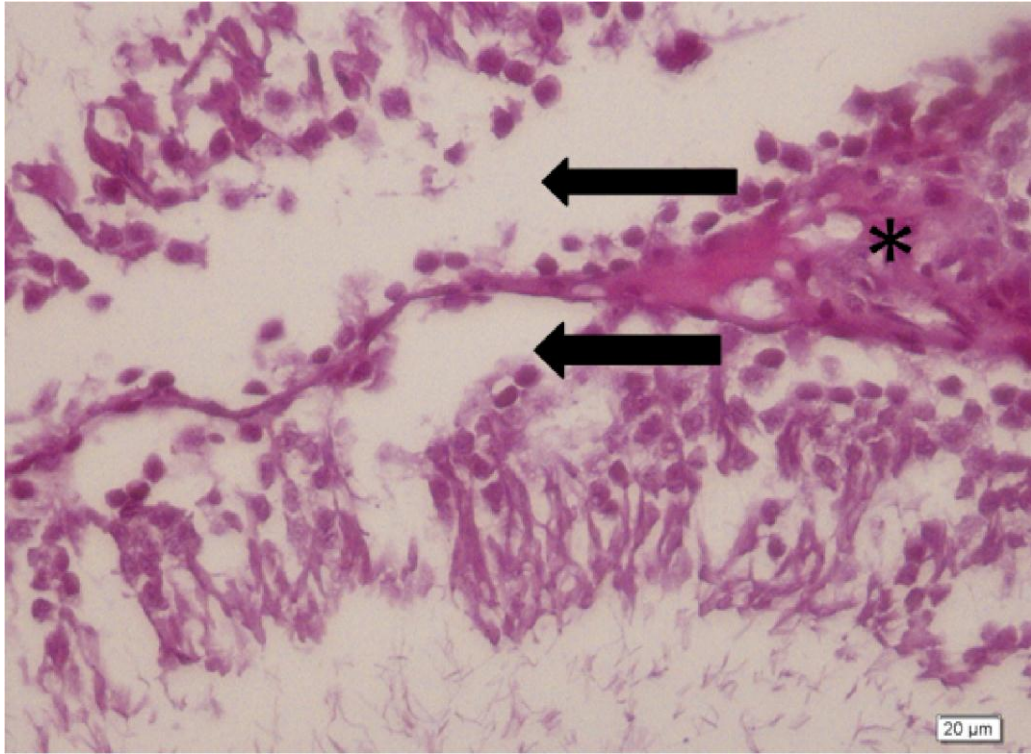
VII. Borik Asit Grubu

Bu grup testis dokuları Hematoksilin-Eozin boyama ile gösterildi. Borik asit uygulanan bu grubun genel doku yapısı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında histopatolojik değişiklikler tespit edildi.

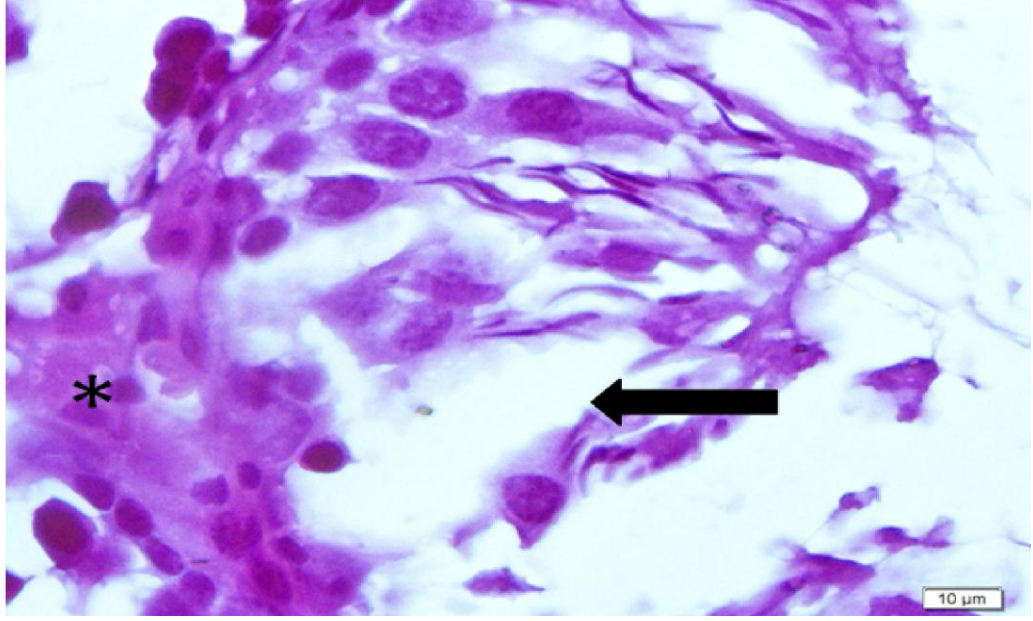
Dokunun genel yapısı incelendiğinde interstisyumda kanama odakları ve hyalinöz materyal izlendi. Seminifer tübül epitelinde yer yer kopmalar ve epitel kalınlığında azalma dikkati çekti. Tübüllerdeki hasar, kanama odakları ve hyalinöz materyal büyük büyütmelemlerde de izlendi.



Şekil 4.20 Borik asit grubu testis dokusu görüntüsü. İnterstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopmalar (←→) görülüyor (HE).



Şekil 4.21 Borik asit grubu testis dokusu görüntüsü. İnterstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopmalar (←→) görülüyor (HE).

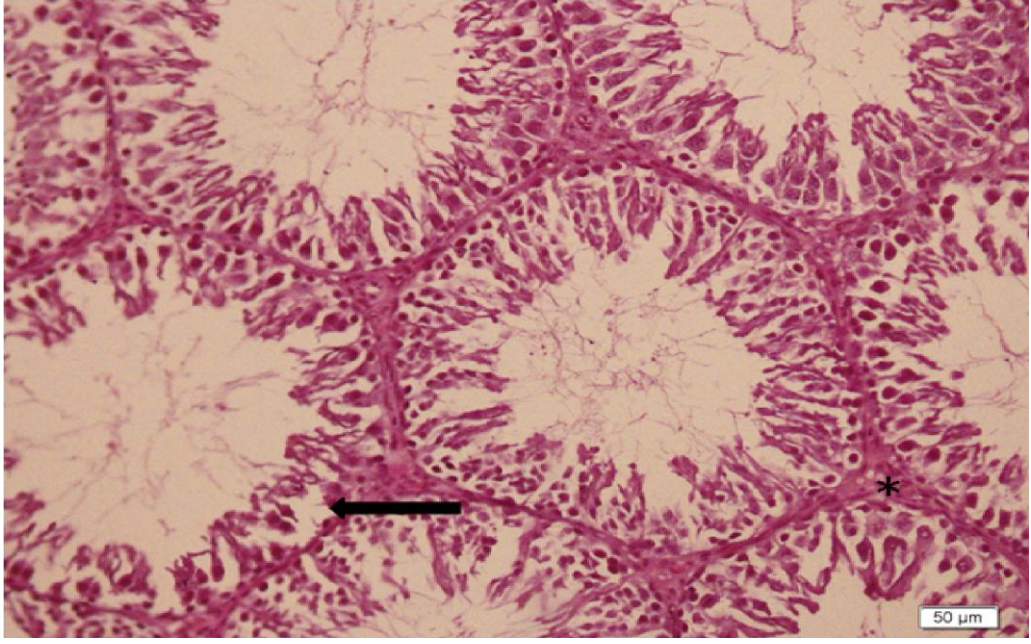


Şekil 4.22 Borik asit grubu testis dokusu görüntüsü. İnterstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopmalar (←→) görülüyor (HE).

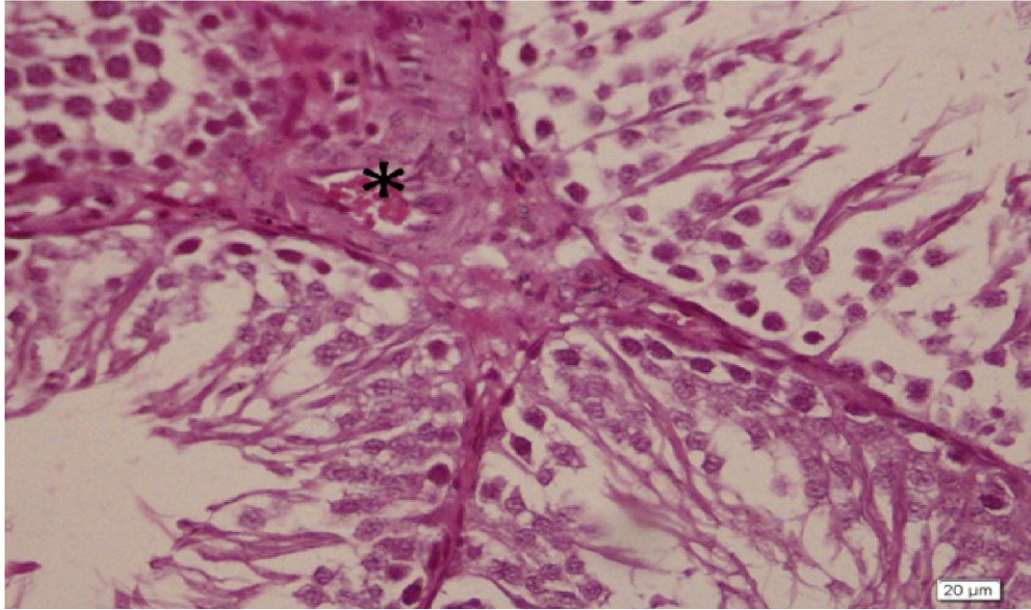
VIII. Borik asit + Omega Grubu

Bu grup testis dokuları Hematoksilen-Eozin boyama ile gösterildi. Bu grupta genel doku yapısı incelendiğinde histopatolojik bulgulara rastlandı. Ancak bu grupta görülen dejenerasyonların borik asit grubuna göre daha hafif seyrettiği görüldü

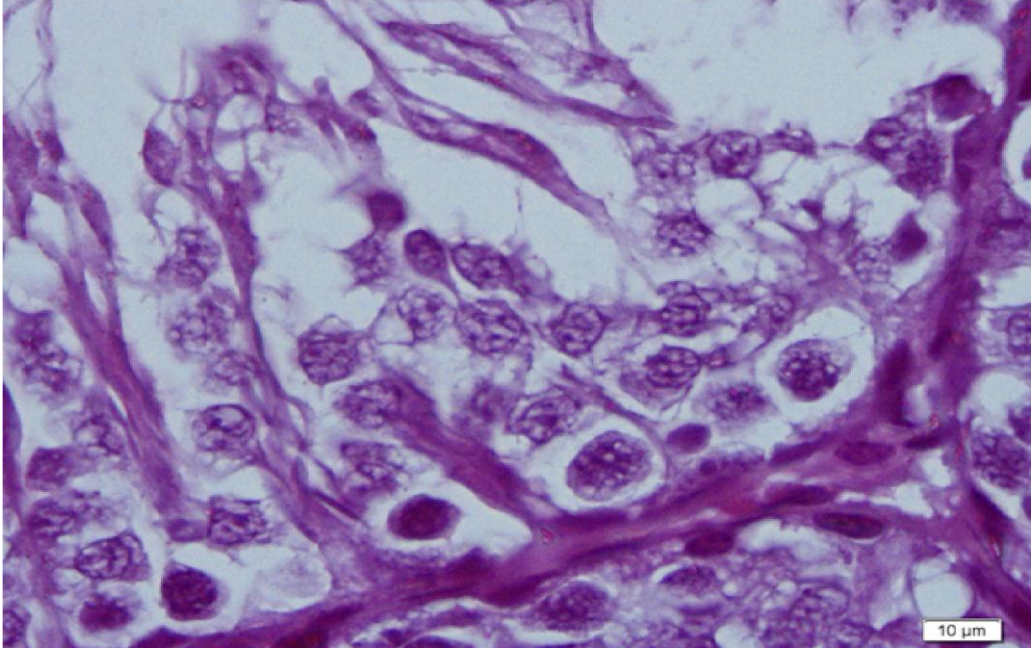
Borik asit grubunda görülen seminifer tübül epitelinde kopma, kanama odakları ve hyalinöz materyal bu grupta da görülmesine rağmen daha az alanda izlendi



Şekil 4.23 Borik asit +omega grubu testis dokusu görüntüsü. İnterstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) ve seminifer tübül epitelinde kopmalar (↔) görülüyor (HE).



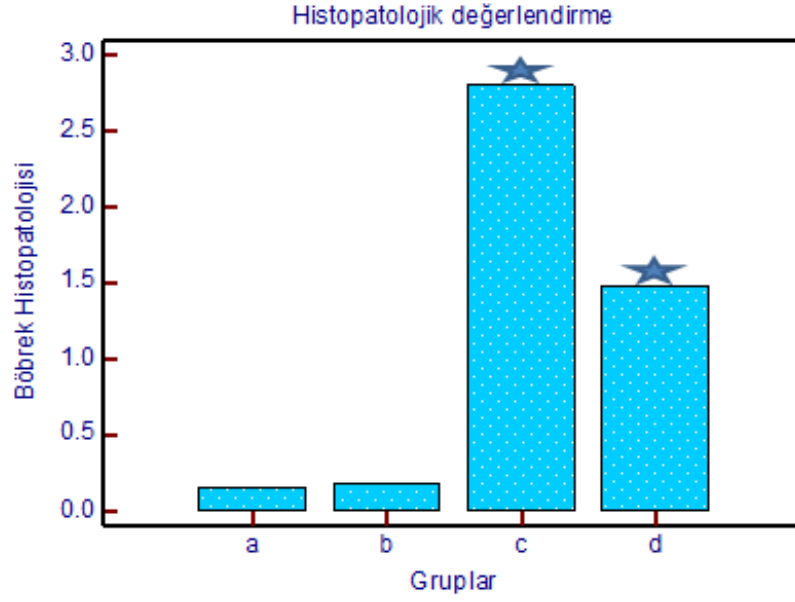
Şekil 4.24 Borik asit + omega grubu testis dokusu görüntüsü. İnterstisyumda kanama ve hyalinöz materyal (*) görülüyor (HE).



Şekil 4.25 Borik asit + omega grubu testis dokusu görüntüsü (HE).

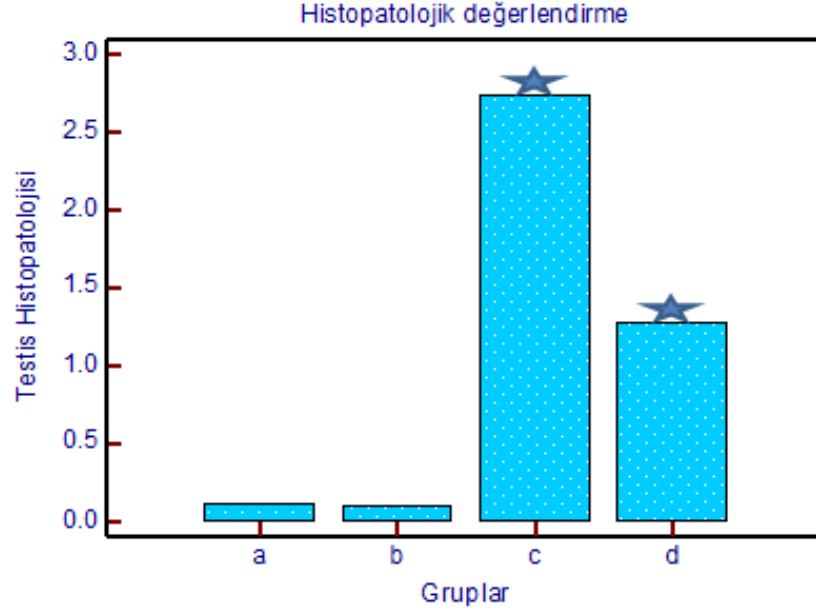
Testis ve böbrek dokusu istatiksels verileri

Çizelge 4.1. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması.



Gruplar (böbrek dokusu)	N	P<0.05
(1) Kontrol grubu	50	(3)(4)
(2) Omega-3 grubu	50	(3)(4)
(3) Borik asit grubu	50	(1)(2)(4)
(4) Borik asit + omega-3 grubu	50	(1)(2)(3)

Çizelge 4.2. Testis dokusunda histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması.



Gruplar (testis dokusu)	N	P<0.05
(1) Kontrol grubu	50	(3)(4)
(2) Omega-3 grubu	50	(3)(4)
(3) Borik asit grubu	50	(1)(2)(4)
(4) Borik asit + omega-3 grubu	50	(1)(2)(3)

5. TARTIŞMA

Bor, doğada tüm canlıların yaşantısını devam ettirmesi için vazgeçilmez elementlerden birisidir. Doğada en çok borat ve borik asit olarak bulunmaktadır. İnsanlar sebze ve meyve gibi yiyecekler yoluyla günlük yaklaşık 1 mg bor tüketmektedirler. Bor ve bileşenleri tüm vücut sıvılarına yayılmaya eğilimlidirler. Borun biyolojik yarı-ömrü yaklaşık 21 saattir ve %95'i böbrekler tarafından süzülür. Günümüzde bor kozmetik, farmakoloji ve endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır. Endüstriyel kullanım alanları arasında cam, kimya ve deterjan, seramik ve polimerik maddeler, metalurji ve inşaat, gıda ve tarım gibi alanlara ek olarak uzay ve hava araçları, askeri araçlar, füzeler, radarlar, iletişim teknolojileri, nano teknolojiler ve enerji alanları sayılabilir. Bor bütün bu kullanım alanlarının ötesinde hammadde olarak değerlendirilmektedir (Şaylı ve ark. 1998, Weir ve Fisher 1972).

Pek çok canlıda olduğu gibi insan içinde bor minerallerine maruziyet beslenme yoluyla olmaktadır. Günlük tükettiğimiz sebze ve meyve sayesinde vücudumuza 1-2 mg arasında bor minerali alınmaktadır. İnsanın beslenme alışkanlığına bağlı olarak bor alımı değişkenlik göstermektedir (Naghii ve saman 1996,E.G.V. M 2002 ve 2003). Sebze ve meyveler bor bakımından oldukça zengin iken et ve süt ürünleri bor bakımından oldukça fakirdir (Hunt ve ark.1991,Anderson ve ark. 1994,Meacham ve Hunt 1998).

İnsan diyetinin bir sonucu olarak bor insan dokularında ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Bor vücut sıvılarında dağılmaya eğilimli olup yaklaşık %95'i böbrekler tarafından süzülmemektedir. Özellikle bor mineralleri kemiklerde birikim yapıp, kas, kalp, akciğer ve barsak dokularında da az miktarlarda bulunmaktadır (Naghii ve saman 1996, Kocatürk 1998).

Bunun yanında bor mineralleri beyin, kan, karaciğer ve böbrek dokularında yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Biyolojik olarak borun yarılanma ömrü 24 saatten azdır (Tıbbıts ve ark.2000,W.H.O 1998). Çizelgeye göre insan dokuları üzerine bor minerallerinin dağılımı görülmektedir (Forbes ve ark.1954,Naghii ve Samman 1993,Moseman 1994).

Bor'a maruziyetin pek çok şeklinin olabileceği araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır. En büyük maruziyetin içme suları, hava ve beslenme yoluyla olduğu ortaya konulmuştur.

Bunun yanında günlük hayatımızı kolaylaştıran birçok ürün sebebiyle de insan bora maruz kalmaktadır. Örneğın hemen hemen her gün kullandığımız sabun, deterjan, cilt ve saç bakım ürünleri, deodorantlar ve çeşitli kremler sonucunda insan bora maruz kalmaktadır. U.S.F.D.A.(U.S.Food and Drug Administration 1981). Bunun yanında son yıllarda yapılan çalışmaların sonucunda da bor endüstrisinde çalışan işçilerde de mesleki olarak bora maruz kalabilecekleri ortaya konulmuştur. Buradaki maruziyette yaklaşık 0.38 mg/kg/gün veya yaklaşık 1,9 mg/kg/gün borik asite eşdeğerdır (Culver ve ark.1994).

Bu iz element, hücre membran fonksiyonu, hücre sel sinyal transdüksiyonu, membran bütünlüğü, mineral ve hormonal metabolizma ve enzim reaksiyonlarında rol oynar. Bu nedenle bor; osteoporoz, artrit, kalp rahatsızlığı, felç, diyabet, yaşlanmada, akut respiratör irritasyon ve özellikle üreme sistemindeki bazı değışiklikler ile de ilişkilidir (King ve ark. 1991, Ku ve ark. 1991, Ku ve ark. 1993, Seal ve Weeth 1980, Silaev ve ark. 1977, Şaylı ve ark 1998). Testisler B'dan en fazla etkilenen organlardandır. Yüksek dozdaki bor, testis atrofisi ve dejenerasyonu sonucu infertiliteye neden olurken aşırı bor yoğunluğu gebeliğı bozmakta ve fötüse zarar verebilmektedir (Treinen ve Chapin 1991).

Borun başta üreme sistemi olmak üzere, deri ve merkezi sinir sisteminde akut toksik etkilerinin bulunduğı ve ayrıca büyümeyi durdurucu etkisi ile büyüme ve gelişmeyi olumsuz şekilde etkilediğı Weir ve Fisher tarafından da ilk kez 1972 yılında ileri sürülmüştür. Ratlarda yapılan araştırmalar sonucunda borik asit toksisitesine bağılı olarak vücut ısısının düşmesi, konvülziyon, deri ve mukoz membranlarda kırmızı menekşe renk, depresyon ataksi görülmüştür.

Bunun yanında yine bor toksisitesine bağılı olarak ovaryum gelişiminde bozukluk, serum hematokrit ve hemoglobin değerlerinde düşüş, sperma yapımında inhibisyon, testiküler atrofi belirlenmiştir (Treinen ve Chapin 1991, W.H.O 1998).

Genel itibariyle yapılan araştırmalar sonucunda bor toksisitesinin çocuklarda daha çok havale veya koma, yetişkinlerde ise heyecan depresyon, baş ağrısı, kusma, ishal, şeklinde kendini göstermiştir (Mckee ve Wolf 1963). Yetişkinlere nazaran çocukların ise bor bileşiklerine karşı çok daha fazla duyarlı oldukları anlaşılmıştır. Borik asitin öldürücü dozunun çocuklarda genellikle 3-6 gr yetişkinlerde ise bu rakamın 15 - 20 gr olduğı belirlenmiştir (Litovitz ve ark.1988).

Bu değerlerle ötüşen bir başka çalışmada ise borik sitin öldürücü dozunun deri yoluyla maruziyette 8600 mg/kg, ağız yoluyla maruziyette 640 mg/kg ve intravenöz enjeksiyon yoluyla maruziyette ise 29 mg/kg olduğu belirtilmiştir (Stokinger 1981).

Bor endüstrisinde çalışan işçiler üzerinde yapılan birçok araştırma sonucunda ise bor toksisitesine bağlı olarak boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, göz ve burun bölgelerinde yanma ve kaşınma belirlenmiştir (Birmingham ve Key 1963, Garabrent ve ark.1984 ve 1985, Wegman ve ark.1994). Bu alışmalar göstermiştir ki borik asitin solunum ve sindirim yollarıyla ve zedelenmiş deriden emilimi toksisite için önemli bir ortam oluşturmaktadır (Heindel ve ark. 1992, Culver ve ark. 1994, Mastromatteo ve Sullivan 1994). Deneysel patolojik klinik ve labarotuar bulgularına göre borik asit zehirlenmesinin sonuçları çizelgede gösterilmiştir (Goldbloom ve Goldbloom 1953).

Dişi bireylerde yapılan çalışmalarda bor ve bileşiklerinin yumurta laminasının azalmasına neden olduğu görölmüştür (Siegel ve Wason 1986, Heindel ve ark.1992). Ayrıca ilaç kullanımı sonucu veya doğal faktörlerden dolayı (İçme suyu, hava ve toprakla etlileşim) uzun süre bora maruziyet sonucunda spermin azaldığı ve erkek eşey fonksiyonlarının azaldığı ve giderek azalmanın kalıcı hal aldığı görölmüştür (Beyer ve ark.1983, Fail ve ark.1991). Uzun yıllardır yapılan çalışmalar göstermiştir ki borik asitin bir üreme sistemi toksikani olduğunu göstermiştir. Yapılan bir başka deneyde ise dişi Sprague Dawley şıanlarında 4.08 g/ kg iken erkek bireylerde 3.45 g/kg borik asitin akut oral toksisite oluşturduğu görölmüştür (Pheiffar ve ark.1945, Weir ve Fisher 1972).

Deney hayvanlarının bor ve borlu bileşiklere ağız yoluyla kronik veya subkronik maruz kalmaları sonucunda bu hayvanların ürogenital sistemlerinin zarar gördüğü açığa ıkmiştir. Yine içme sularına bor ve bileşikleri ilave edilen köpek, şıan ve fare gibi canlılarda ise testiküler lezyonlar oluştuğu görölmüştür (Truhaut ve ark.1964, Weir ve fisher 1972, Gren ve ark.1973, N.T.P 1987, Ku ve ark.1993).

Çalışmamız borun testis ve böbrek dokuları üzerine toksik etkilerine karşı omega-3 yağ asidinin koruyucu etkilerinin gösterildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Literatürde borun çeşitli doku ve organlar üzerine olumsuz etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrancı ve ark.'nın çalışmasında borik asitin karaciğer, böbrek ve beyin dokuları üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Çalışmada 7 gün boyunca, 12 haftalık, erkek albino Sprague-Dawley ratlara içme suyu ile verilen 1 g/kg/ gün borik asit, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uygulama grubunda, ortalama vücut ağırlığında azalmaya, ortalama testis ağırlığında belirgin bir azalmaya ve testis histolojisinde spermatogenezde durmaya varan patolojik değişikliklere yol açmıştır.

Diğer bir çalışmada 8 haftalık ratlarla günlük 1g/kg dozunda oral yolla borik asit uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada testis dokusunda spermiyogenez sürecinde, spermatozoona doğru olan metamorfozun ileri derecede azalmış olduğu, özellikle yarı ince kesitlerde metamorfoza gidemeyen spermatidlerin sitoplazmalarında vakuolizasyon meydana geldiği dikkati çekmiştir. Sertoli ve Leydig hücreleri açısından dikkat çekici bir özellik gözlenmemiş, ancak testis dokusunda olağan dışı mast hücre birikimi ile genel olarak konjesyon çok ileri düzeyde bulunmuştur (Kavas ve ark. 1998).

Fukuda ve ark. 2 ve 4 hafta boyunca ratlara 300 ve 500 mg/kg/gün dozunda borik asit vermiş ve testis üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda yuvarlak spermatidlerde dökülme, seminifer tübüllerde rezidüel cisim benzeri artık cisimler ve hücre debrisisi görülmüştür. Ayrıca spermatosit nekrozu ve fokal tübül atrofi izlenmiştir.

Farklı çalışmalarda borik aside, toksik dozda maruz kalan dokuların, histopatolojik incelemesi sonucunda, ilk etki olarak spermiyogenez inhibisyonu, ardından eşey hücre kaybı, bunu izleyen evrede Sertoli hücre kaybı ve 10-14 gün gibi kısa sürede ise testiküler atrofiye varan sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Ku ve ark. 1991, Treinen ve Chapin 1991, Chapin ve Ku 1994, Hall ve ark. 1994, Moseman 1994).

Durukoğlu ve Bayçu'nun çalışmalarında sıçanlara 70 gün süreyle içme sularında 300 mg/L boraks verildi. 70. gün sonunda yapılan mikroskopik incelemelerde boraks uygulanan deney grubunda spermatogoniumlarda vakuolizasyon ve residual yapıların sayıca arttığı gözlemlendi. Leydig hücrelerinde ise herhangi bir hasara rastlanmadı.

Çalışma sonuçlarımız bu literatür bilgileriyle uyum göstermiştir. Testis dokularının histopatolojik incelemelerinde tübül epitelinde selülerite azalması, spermatogonyumların bazal laminadan ayrılması, interstisyel bölgede kanama ve ödem görülmüştür. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda tübül epitelindeki hücreler ayrı ayrı incelenmedi.

Bunun yerine genel değerlendirme yapmak amaçlandı. Tübül epitelindeki dejenerasyona özel skorlama sistemlerinin kullanılması ileriki bir çalışma için planlandı. Akut borik asit uygulamasının, testis fonksiyonları üzerindeki etkileri doğrudan olabildiği gibi merkezi bir etki ile hipofiz-hipotalamus hedef organ aksında bozukluğa yol açarak da meydana gelebilir.

Borik aside maruz kalan sıçanlarda, lüteinleştirici hormon ve folikül stimüle edici hormon düzeylerinde artış olduğu halde testosteron düzeylerinin değişmediğini bildirilmiştir. Buna karşılık bir başka çalışmada Treinen and Chapin (1991), serum testosteron düzeyinde azalma saptadıklarını ileri sürmüşlerdir. Borik asit uygulamasının serum testosteron düzeyini azaltarak, tübülobulber kompleks oluşumunun ve bu nedenle, spermiyogenezde durmaya neden olabileceği düşünülebilir.

Absorbe edilen borun % 95'inden fazlası böbrekler tarafından dışarı atılmaktadır (Heindel ve ark. 1992, Heindel ve ark. 1994, Mastromatteo ve Sullivan 1994). Dolayısıyla böbrekler de bor ve bileşiklerine ciddi oranda maruz kalırlar. Çalışmamızda borik asit toksisitesini izlediğimiz diğer organ da böbrek oldu. Histopatolojik analizde glomerüllerde nekroz, atrofi, şişme; tübüllerde kanama ve tübül epitel hücrelerinde dejenerasyon izlendi. Yaptığımız puanlama sonucunda borik asitin neden olduğu bu dejenerasyonun anlamlı olduğu anlaşıldı. Sabuncuoğlu ve ark., 100-275-400 mg/kg/gün dozunda borik asit uygulamışlar ve böbrek dokularını 10, 30 ve 45. gün çıkartıp incelemişlerdir. Özellikle proksimal tübüllerde doz ve süreye bağlı dejenerasyon görülmüştür.

Gebe kalmış sıçanlara bor verilmesi sonucu anne sıçanın böbreklerinde artmış renal tübüler dilatasyon saptanmıştır (Heindel ve ark. 1992, Heindel ve ark. 1994). Ayrancı ve ark.'nın çalışmasında ise sıçanların böbrek dokularında az bir örnekte tübülüs sitoplazmalarında asidofilik boyanmada artış ve çekirdek sayısında azalma ile karakterize akut tübüler nekroz gözlenmiş, interstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu ve ödeme rastlanmıştır. Ayrıca bazı kesitlerde lenfosit ve plazma hücreleri içeren mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Çeşitli toksik ajanların böbrek ve testis dokuları üzerine dejeneratif etkilerine karşı Omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkileri gösterilmiştir (Estienne ve ark. 2008, Khan ve ark. 2012, Tulubas ve ark. 2013). Ancak literatür incelememizde borik asit ile indüklenen testis ve böbrek hasarına karşı Omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi ilk defa tarafımızdan araştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre borik asit kontrol ve omega-3 grubuna göre anlamlı derecede böbrek ve testis hasarı oluşturmuş ve omega-3 bu hasarı anlamlı derecede azaltmıştır.

Sonuç olarak ülkemiz için son derece önemli bir kaynak olan borik asitin gittikçe artan kullanımının olası toksik etkilerine karşı Omega-3 etkin bir koruyucu olabilir. Ancak bu etki farklı doz, süre ve araştırma teknikleriyle desteklenmelidir.

6. SONUÇ

Çalışmamız omega-3' ün böbrek ve testis dokusunda borik toksisitesine karşı koruyucu etkisinin gösterildiği ilk çalışmadır. Ancak bu koruyucu etki, farklı doz ve sürelerde ve ileri metotlarla güçlendirilmelidir. Histopatolojik analizimize göre; Akut borik asitin böbrek ve testis üzerine yaptığı toksik etki, Omega-3 uygulaması ise kısmen geri döndürülebilir.

Bu olumlu etkinin ne kadar ve hangi derecede süreceği daha uzun dönem çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. (<http://www.etimaden.gov.tr>).
2. **Abraham L, Kierszen Basım, MD, NAD**, Sindirim Bezleri Arbak S. (çeviri editörü Demir R.), Histoloji ve Hücre Biyolojisi 1.baskı, Ankara, PalmeYayıncılık. ,**2006**, s.366-390.
3. **Aftalion, Fred (1991)**; A History of the International Chemical Industry, University of Pennsylvania Pres, Philadelphia, ss.373.
4. **Aguilera CM, tortosa MCR, Mesa MD, Tortosa CL**, Gil A Sunflower, virgin olive and fishoils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. Atherosclerosis, s.162,335-344, **2002**.
5. **Aktümsek A**. Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi, 3. baskı, Nobel Yayınları, Ankara, **2006**,s.403-432.
6. **Anderson D. L, Cunningham W. C, and Lindstrom T. R, 1994**. Concentrations and intake of H, B, S, K, Na, Cl and NaCl in foods. J Food Compos Anal, 7, 59-82.
7. **Balk, Ethan M, Alice H. Lichtentein, MEi chung, Bruce kupelnick ve ark. 2006**, effect of omega-3 fatty acids on serum markers of kardiyovaskular disease risk: Asystematic review. Atherosclerosis 189, s.19-30.
8. **Barger, Harold and SCHURR Sam H. (1944)**; The Mining Industries, 1899-1939: A Study of Output, Employment, and Productivity, National Bureau of Economic Research, New York, ss. 452.
9. **Beattie J, Peace H.S, 1993**, The influence of a low-boron diet and boron plementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in suppostmenopausal women, British Journal of Nutrition, 69, 871-884.
10. **Besler T**, Olcay http://www.danoneenstitusu.org.tr/pdf/yeni_dogan_omega3.pdf erisim tarihi:09.02.2011.
11. **Beyer K.H, Bergfiel W.F, Berndt W.O, Boutwell R.K, Hoffman D.K ve ark. 1983**, Final report on the safety assessment of sodium borate and boric acid, jornal of american college of toxicology, 2,87-125.
12. **Birmingham D. J, and Key M. M, 1963**. Preliminary survey: U.S. Borax plant, California. Cincinnati, Ohio, Occupational Health Research and training Facility, Division of Occupational Health.
13. **Blevins D. G, and Lukaszewski K. M, 1994**. Proposed physiologic functions of boronin plants pertinent to animal and human metabolism. Environ Health Perspect, 102 (7), 31-33.
14. **Bonaa KH, Bjerve KS, Nordoy A**. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in plasmaphospholipids are divergently associated with high density lipoprotein in humans. Erteriorthromb **1992**;12.675-81.
15. **Chapin R.E, Ku W.W, 1994**, The reproductive toxicity of boric acid, EnvironmentalHealth Perspectives, 102 (supplement 7), 87-91.
16. **Chisolm J.J, 1971**, Lead Poisoning, Sci.Amer., 224 (2), 15-23.
17. **Creasy D.M and Foster P.M.D,2002**, Male reproductive system.Handbook of Toxicologic Pathology. **Haschek, W.M and Rousseaux C.G**, (eds.). Elsevier,Amserdam , Volume 2,pp 785-846.
18. **Culver B.D, Shen P.T, Taylor T.h, Lee-Feldstein A, Anton-Culver H ve ark. 1994**. The relationship of blood-and urine-boron to boronexposure inborax-workers and the usefulness of urine-boron as an exposure marker, Environmental Health Perspectives, 102 (supplement 7), 133-137.
19. **Das UN** Essential fatty acids- A review. Curr Pharm Biotechnol **2006**; 7: s.467-82.
20. **Demirsoy A, 1993**, Yaşamın Temel Kuralları Cilt III-Kısım I, Ankara, Türkiye, 205-216.
21. **Devirian T. A, and Volpe S. L, 2003**. The physiological effects of dietary boron. CritRew Food Sci Nutr., 43(2), 219-231.
22. **Dieterb M.P, 1994**, Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice, Environmental Health Perspectives, 102 (supplement 7), 93-97, 1994.
23. **Donzel JA, Lucien G, Maupoil M, Rochette L, Rocguelin G 1993** immune modulation byaltered nutrient metabolism: nutritional control of immune induced growth depression, poultryscience 72, s.1301-1305.
24. **Dupre J.N, Keenan M.J, Hegsted M, and Brudevold A. M, 1994**,Environmental Health Perspectives, 102 (supplement 7), 55-58.

25. **EGVM Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002.** Revised Review of Boron. EVM, 99/23, P.Revised a U2002.
26. **EGVM Expert Group on Vitamins and Minerals, 2003.** Report on safe upper levels for vitamins and minerals. London. **May 2003.**
27. **Emsley J, 1989.** The elements. Oxford, Clarendon Press, pp 32.
28. **Erbengi T, 1990,** Histoloji II, Güneş Kitapevi, Ankara, Türkiye, 153-190.
29. **Eroschenko VP.** Di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel Diskileriyle (10. Baskıdan Çeviri), Palme Yayıncılık, Ankara, **2008** s. 309-323
30. **Ersoy Y, And Helvacı C , (2007);** “Stratigraphy and Geochemical Features of the Early Miocene Bimodal (ultrapotassic and calc-alkaline) Volcanic Activity within the NE trending Selendi Basin, Western Anatolia, Turkey”, Turkish Journal of Earth Sciences, vol. 16, 2; s.117-139.
31. **Esrefoğlu M,** Özel Histoloji, Medipres matbaacılık yayıncılık, Malatya, **2009,** s.157-176
32. **Estienne MJ, Harper AF, Crawford RJ, 2008,** Dietary supplementation with a source of omega-3 fatty acids increases sperm number and the duration of ejaculation in boars.
33. **Fail P. A, Geoge J.D, Seely J.C, Grizzle T.B, and Heindel J.J, 1991,** Reproductive toxicity of boric acid in swiss (cd-1) mice: assessment using the continuous breeding protocol, Fundamental and Applied Toxicology, 17,225-239.
34. **Forbes R.M, Cooper A.R, Mitchell H.H, 1954,** On the occurrence of beryllium, boron, cobalt and mercury in human tissues, Journal of Biological Chemistry, 209, 857-865.
35. **Garabrant D. H, Bernstein L, Peters J. M, and Smith T. J, 1984.** Respiratory and eye irritation from boron oxide and boric acid dusts. J Occup Med., 26, 584-586.
36. **Garabrant D. H, Bernstein L, Peters J. M, Smith T. J, and Wright W. E, 1985.** Respiratory effects of borax dust. Br J Ind Med, 42, 831-837.
37. **Goldbloom R, B, Goldbloom A, 1953,** Boric acid poisoning, Journal of Pediatrics, 43, 631-643.
38. **Goyer R.A, and Krall R, 1969,** Ultrastructural Transformation in Mitochondria Isolated from Kidneys of Normal and Lead Intoxicated Rats, J.Cell Biol, 41,393-400.
39. **Gövsä Gökmen F** Sistematik Anatomi, 1. Baskı, İzmir güven kitapevi, İzmir, **2003.** S. 531-539.
40. **Granström, E** Omega-3 polyunsaturated fatty acids: biochemical actions. 46: 87-94. In: **Somogyi J.C, Huzel, D. (Ed),** Marine Foods. Bibl Nutr Dieta. Basel, Karger. **(1990).**
41. **Gren G. H, Lott M. D, and Weeth H. J, 1973.** Effects of boron water on rats. Proc West Sect Am Soc Anim Sci, 24, 254-258.
42. **Grimminger F, Walmarth D, Seeger W et al.** Parenteral omega-3 lipid treatment in inflammatory system diseases. Med Welt **1993;** 44: s.207-221.
43. **Guyton AC, Hall JE,** Tıbbi Fizyoloji, (onuncu baskıdan çeviri: ed. Çavusoğlu H.), Yüce yayımları & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, **2001.** s. 797-798.
44. **Hall I.H, Chen S. Y, Rajendran K.G, Sood A, Spielvogel B.F ve ark. 1994,** Hypolipidemic, anti-obesity, anti-inflammatory, anti-osteoporotic and antineoplastic properties of amine carboxyboranes, Environmental Health Perspectives, 102 (supplement 7), 133-137.
45. **Hall IH, Spielvogel BF, Griffin TS, Docks EL, Brotherton RJ, 1989.** The effects of boron hypolipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts. Res Com Chem Path Pharm, 65:297-317.
46. **Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ.** Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis **2007;** 197:s.12-24.
47. **Hawthorne F.C, Burns P.C, and Grice J.D , (1996);** “The Crystal Chemistry of Boron” Boron Mineralogy, Petrology and Geology içinde, (E.S. Grew and L.M. Anovitz, eds.) Vol.33, Ch.2, pp.41-116, Mineral Society American, MSA Reviews in Mineralogy.
48. **Heindel J.J, Price C.J, Field E.A, Marr M.C, Myers C.B ve ark. 1992,** Developmental Toxicity of Boric Acid in Mice and Rats, Fundamental and Applied Toxicology, 18, 266-277.
49. **Heindel JJ, Price CJ, Schwetz BA, 1994,** The developmental toxicity of boric acid in mice, rats, and rabbits.
50. **Hildebrand George H. (1982);** Borax Pioneer: Francis Marion Smith, Howell-North Books, San Diego-California, ss.318.
51. **<http://www.mumcu.com.tr> 2005.**
52. **Hunt C. D, 1994.** The biochemical effects of physiologic amount of dietary boron in animal nutrition models. Environ Health Perspect, 102 (7), 35-43.
53. **Hunt C. D, and Herbel J. L, 1993.** Trace elements in man and animals--TEMA 8. Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals, Gersdorf, Germany, Verlag Media Touristik, pp 714-718.
54. **Hunt C. D, Shuler T. R, and Mullen L. M, 1991.** Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. J Am Diet Assoc, 91, 558-568.

55. **Ishii Y, Fujizuka N, Takahashi T, Shimizu K, Tsuchida A ve ark. 1993,** A fatal case of acute boric acid poisoning, *Clinical Toxicology*, 31, 345-352.
56. **Jansen J. A, Andersen J, and Schoum J.S, 1984,** Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man, *Toxicology*, 55, 64-67.
57. **Junqueira L.C , Carneiro J , and Kelley R.O , 1998,** Temel Histoloji, Aytekin, Y., Barış Kitapevi, İstanbul, Türkiye, 359-378, 407-422.
58. **Junqueira L.C, Carniero J, Kelley R.O, 1992,** Basic Histology, Appleton & Lange Press, Norwalk, pp. 407-422.
59. **Kavas G.Ö, Kocatürk P.A, Sabuncuoğlu B.T, and Tekelioğlu M, 1998,** Sıçan testis, karaciğer ve böbrek dokuları üzerine akut boric asit uygulamasının fizyopatolojik ve histopatolojik etkileri, Proje no: 197SO18, s. 45.
60. **Kavas G.Ö, Kocatürk P.A, Sabuncuoğlu B.T, Özgüner M, Tekelioğlu M ve ark. 1997,** Boron: What is the extent of innocence? Second International Symposium on the Health Effects of Boron and Its Compounds. University of California, Irvine, October 22-24, Abstract book, p. 75.
61. **Kazancı M ve Ayvalı C, 1995.** Aynalı Sazan (*Cyprinus carpio* L. 1758) Balıklarında Karaciğer Üzerinde Kurşun Birikiminin Histopatolojik Etkisi, XII. Ulusal Biyoloji Kongresi, II, 32-38.
62. **Khan MW, Priyamvada S, Khan SA, Khan S, Naqshbandi A ve ark. 2012,** Protective effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on sodium nitroprusside-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney.
63. **King N, Odom TW, Sampson HW, Pardeu S, 1993.** In ovo administration of boron or sodium aluminosilicate alters mineralization in the turkey. *Nutr Res.*, 13:77-85.
64. **Kocatürk P. A, 1998.** Rat Testis Dokusu Üzerine Akut Borik Asit Uygulamasının 181 Fizyopatolojik ve Histopatolojik Etkileri. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.
65. **Koch T, Heller AR** Benefits of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition. *clin nutr suppl* **2005**; 1:7: s.17-24
66. **Ku W. W, Shih L. M, and Chapin R. E, 1993.** The effects of boric acid (BA) on testicular cells in culture. *Reprod Toxicol.*, 7, 321-331.
67. **Ku W.W, Chapin R.E, Moseman R.F, Brink R.E, Pierce K.D ve ark. 1991,** Tissue disposition of boron in male fisher rats, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111, 145-151.
68. **Kuru M, 1999,** Omurgalı Hayvanlar, Palme Yayıncılık, Ankara, Türkiye, 166-168. s.735.
69. **Litovitz T. L, Klein-Schwartz W, Oderda G. M, and Schmitz B. F, 1988.** Clinical manifestation of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am J Emerg Med.*, 6, 209-213
70. **Mantzioris E, Cleland L G, Gibson R A.** Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 72: s.42-48. **2000**
71. **Martinez V. N, Mercou G, Sandos S. N, and Vitalone H, 1993,** Plomo, Hallazgos Histopatológicos en Contaminación, Experimental, *Acta Gastroent, Latinoamer*, 23, 159-163.
72. **Mastromatteo E, Sullivan F, 1994, Summary:** International symposium on the health effects of boron and its compounds, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 49-53.
73. **Mc Kee J.E, and H.W Wolf, 1963.** Water Quality Criteria. The Resource Agency of California, 2nd ed. State Water Quality Control Board, Publication No.3A. pp 548.
74. **McEwen R. S, 1959,** Vertebrate Embryology, Henry Holt and Company, California, USA, 262-278.
75. **Meacham S. L, and Hunt C. D, 1998.** Dietary boron intakes of selected populations in the United States. *Biol Trace Elem Res*, 66, 65-78.
76. **Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL ve ark.** Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* **2003**; 38: s.391-8.
77. **Moseman R.F, 1994,** Chemical disposition of boron in animals and humans, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 113-117.
78. **N.T.P, 1987.** Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR No. 324).
79. **Naghii M.R, and Saman S, 1996.** The effect of boron supplementation on the distribution of boron in selected tissues and on testosterone synthesis in rats. *J Nutritional Biochemistry*, 7, 507-512.
80. **Naghii M.R, Saman S, 1993,** The role of boron in nutrition and metabolism, *Progress in Food and Nutrition Science*, 17, 331-349.
81. **Naghii MR, Samman, S 1997.** The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats. *Nutr Res.*, 17:523-531.
82. **Nielsen F. H, Mullen L. M, and Nielsen E. J, 1991.** Dietary boron affects blood cell counts and hemoglobin concentrations in humans. *J Trace Elem Exp Med.*, 4, 211-223.

83. **Nielsen F.H, Hunt C.D, Mullen L.M, and Hunt J.R, 1987**, Effect of dietary boron on mineral estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women, *Faseb Journal*, 1, 394-397.
84. **Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK, 1990**. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. *J trace Elem Exp Med.*, 3:45-54.
85. **Nordoy A** Is there a rational use for n-3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine? *Drugs*. 42:s.331-42. **1991**
86. **Ovale WK, Nahirney CP**, Netter Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P.), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, **2009**, s. 353-372
87. **Palmer M.R, Helvacı C, and Fallick A.E , (2004)**; "Sulphur, Sulphate Oxygen and Strontium Isotope Composition of Cenozoic Turkish Evaporates", *Chemical Geology*, vol. 209, s.341-256.
88. **Parr, A. J. and Loughman, P. C, 1983**. Boron and membrane function in plants. *Annu Proc Phytochem Soc Eur.*, 21, 87-107.
89. **Penland J.G, 1994**, Dietary boron, brain function, and cognitive performance, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 65-72.
90. **Penny M, Kris-Etherton, Harris WS, Appel LJ** Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* **2002**;106: s.2747-2757
91. **Pheiffer C.C, Hallman L.F, and Gersh I, 1945**, Boric acid ointment: A study of possible intoxication in the treatment of burns, *Journal of American Medical Association*, 128, 266-274. *Rat, Exp. Pathol.*, 43, 149-154.
92. **Riseus U**. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr opin clin nutr metab care* **2008**;11: s.100-5.
93. **Roose MH, Romrell LJ, Kage GI**, *Histology. A text and atlas*. Third edition, **1995**. S. 496-507.
94. **Rossi A. F, Miles R. D, Damron B. L, and Flunker L. K, 1993**. Effects of dietary boron supplementation on broilers. *Poultry Sci.*, 72 (11), 2124-2130.
95. **Sander J. E, Dufour L, Wyatt R. D, Bush P.B, and Page R. K, 1991**. Acute toxicity of boric acid and boron tissue residues after chronic exposure in broiler chickens. *35(4)*, 745-749.
96. **Sanders TAB**. Essential and trans-fatty acids in nutrition. *Nutr Res Rev* **1988**; 1: s.57.
97. **Seal BS, Weeth HJ, 1980**, Effect of boron in drinking water on the male laboratory rat.
98. **Siegel E, Wason S, 1986**, Boric acid toxicity, *Pediatric Clinics of North America*, 33, 363-367.
99. **Silaev AA, Kasparov AA, Korolev VV, 1977**, Ultrastructure of the spermatogenic epithelium in boric acid poisoning.
100. **Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N**. Statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for ω -6 and ω -3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **2000**; 63: s.119-21.
101. **Simopoulos, AP**. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, (2002) 21(6): s.495-505.
102. **Simopoulos, AP**. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, (2002) 21(6): s.495-505.
103. **Standrind S. Gray's Anatomy**, The Anatomical Basis Of Clinical Practice, Thirty-Ninth Edition, Elsevier Ltd. London, UK, **2005** s.1269-1284.
104. **Stokinger H. E, 1981**. Boron. In: Clayton GD & Clayton FE ed. *Patty's industrial hygiene and toxicology--Volume 2B: Toxicology*, 3rd ed. New York, John Wiley and Sons, pp 2978-3005.
105. **Şaylı B. S, Tüccar E, and Kavas G. Ö, 1996**, İçme ve kullanma sularındaki borun insan sağlığına etkilerinin araştırılması, (Dünya Sağlık Örgütüne Verilen Rapor Dur).
106. **Şaylı BS, Tüccar E, Elhan AH, 1998**, An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations.
107. **Tanagho E.A, McAnich J.W, 1992**, *Smith's General Urology*. Lange, Prentice Hall International Inc., 1-16, 669-675.
108. **Tekelioğlu M**. Özel Histoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, **2002**. s.191-203
109. **Tibbitts J, Sambol NC, Fike JR, Bauer WF, Stephen BK, 2000**. Plasma pharmacokinetic and tissue biodistribution of boron following administration of a boronated porphyrin in dogs. *J Pharm Sci.*, 89:469-477.
110. **Tian L, and Lawrence D. A, 1995**, Lead Inhibits Nitric Oxide Production in vitro by Murine Splenic Macrophages, *Toxicol, Appl. Pharm.*, 132 (1), 156-163.
111. **Tomczok J, Tomczok S. W, and Grzybek H, 1991 b**. The Small Intestinal Enterocytes of Rats During Lead Poisoning, The Application of the Timm Sulphide Silver Method and an Ultrastructural study., *Exp. Pathol.* 42, 107-113.
112. **Tomczok J, Grzybek H, Sliwa W, and Panz B, 1988**, Ultrastructural Aspects of the Small Intestinal Lead Toxicology, *Exp. Pathol.*, 35, 93-100.

113. **Tomczok S. W, and Tomczok J, 1990**, Electron Microscopical Localization of the Lead in Peripheral Blood Neutrophils of the Rat with Timm Sulphide Silver Method and X-Ray probe Microanalysis, *Z. Mikrosk-Anat. Forsch. Leipzig.*, 104 (3), 458-464.
114. **Tomczok S. W, Tomczok J, and Matysiak N, 1991 a.** Effect of Acute Lead Intoxication on the Ultrastructure of Neutrophils in the Peripheral Blood of the Rat, *Exp.Pathol.* 43,149-154.
115. **Treinen K. A, Chapin R. E, 1991**, Development of testicular lesions in f344 rats after treatment with boric acid, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 107, 325-335.
116. **Truhaut R, Phu-Lich N, and Loisillier F, 1964.** Effects of the repeated ingestion of small doses of boron derivatives on the reproductive functions of the rat. *C R Acad Sci (Paris).*, 258, 5099-5102.
117. **Tulubas F, Gurel A, Oran M, Topcu B, Caglar V, ve ark.2013**, The protective effects of ω -3 fatty acids on doxorubicin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats.
118. **US EPA, 1994.** Integrated risk informationsystem- on line. Cincinnati, Ohio, US Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office.
119. **US FDA, 1981.** Product formulation data. Computer printout. Washington, DC, US Food and Drug Administration.
120. **Wegman D. H, Eisen E. A, Hu X, Woskie S. R, Smith R. G ve ark. 1994**, Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposure, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 119-126.
121. **Weir R. J, Fisher R. S, 1972**, Toxicologic studies on borax and boric acid *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23, 351-364.
122. **WHO. 1998;** Boron, Environmental health criteria. A WHO Monograph.. World Health Organization. No:204, Geneva-Switzerland, 201 p.
123. **Woods W. G, 1994**, An introduction to boron: History, sources, uses, and chemistry, *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 5-11.
124. **Yagminas A. P, Franklin C. A, Villeneuve D.C, Gilman A. P, Little P. B ve ark. 1990**, Subchronic Oral Toxicity of Triethyl Lead in the Male Weanling Rat Clinical, Biochemical Hematological and Histopathological Effects, *Fund. Appl. Toxicol.*, 15, 580-596.

ÖZGEÇMİŞ

1985 Yılında MERSİN’de doğdu. 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. 2010 yılda Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı.