

## BOR VE HAYVAN SAĞLIĞINDAKİ KULLANIMI

Meral Bulut<sup>1,2,3a\*</sup>

<sup>1</sup>*Dollvet Biyoteknoloji A.Ş., Şanlıurfa, Türkiye*


<sup>2</sup>*İÜC Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Üniversite Mahallesi Bağlarıçi Caddesi No:7, 34320 Avcılar/İstanbul, Türkiye*

<sup>3</sup>*İÜC Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D., Büyükçekmece Yerleşkesi, İstanbul, Türkiye*

*\*Sorumlu Yazar:*

*E-mail: vetmeral79@yahoo.com*

(Received 25<sup>th</sup> September 2023; accepted 27<sup>th</sup> November 2023)

a:  ORCID 0000-0002-5930-8048

**ÖZET.** Bor, sanayide (nükleer ve savunma, cam, seramik, deterjan, sabun), enerji, tarım ve sağlık sektörlerinde yaygın kullanım alanına sahip olan bir elementtir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli biyolojik proseslerde önemli role sahip olduğu yapılan araştırmalarla anlaşılan Bor'un, sağlık alanında Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT) ile kanser sağaltımında, yaraların iyileştirilmesinde, beslenme bozukluklarının giderilmesinde, kandaki antioksidan enzim aktivitelerinin artırılmasında, ağır metal zehirlenmelerinin önlenmesinde, immünitinin geliştirilmesi ve bağışıklık sisteminin aktive edilmesinde olumlu etkileri saptanmıştır. Bu derleme ile daha sonra yapılacak çalışmalar için temel oluşturması, Bor'un sağlık alanında kullanımına dikkat çekilmesi, immünomodülatör etkinliği değerlendirilecek benzer nitelikteki bileşiklerin araştırılmasına öncülük etmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Bor, İmmünomodülatör etki, İmmün sistem, Sitokin*

## BORON AND ITS USE IN ANIMAL HEALTH

**ABSTRACT.** Boron is an element widely used in industry (nuclear and defense, glass, ceramics, detergents, soap), energy, agriculture and health sectors. Boron, which has been found to have an important role in various biological processes in humans and animals, has been found to have positive effects on cancer treatment with Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the field of health, healing wounds, eliminating nutritional disorders, increasing antioxidant enzyme activities in the blood, preventing heavy metal poisoning, improving immunity and activating the immune system. With this review, it is aimed to provide a basis for future studies, to draw attention to the use of Boron in the field of health, and to pioneer the research of similar compounds whose immunomodulatory activity will be evaluated.

**Key words:** *Boron, Immunomodulatory effect, Immune system, Cytokin*

## GİRİŞ

Bir yarı metal olan Bor, toprakta, kayalarda ve suda her yerde bulunan, atom numarası 5 ve kimyasal sembolü “B” olan kimyasal bir elementtir [1]. Farklı izotopları vardır ve bunlar arasında  $^{10}\text{B}$  ve  $^{11}\text{B}$  en kararlı olanlardır. Doğada temel bir formda bulunmayan Bor, organizmalarda fizyolojik olarak önemli formları olan sodyum ve oksijenli organoboron kompleksleri şeklinde bulunur [2].

Yeryüzü topraklarının çoğu <10 ppm Bor oranına sahip olup, deniz suyu ortalama 4.6 ppm Bor içerirken bu oran tatlı sularda normalde <0.01 ile 1.5 ppm aralığındadır. Özellikle volkanizma veya hidrotermal aktivite geçmişı olan kurak alanlarda Bor’a rastlanır [1].

Özellikle sert kabuklu meyvelerde ve elma suyunda, posadan zengin sebzelerde, kuru baklagillerde, şarap ve birada bulunmaktadır [3].

## TARİHÇESİ

4000 yıl önce Babillilerin, Uzak Doğu’dan boraks (borik asit tuzu (sodyumla bağlı formu)) ithal ettikleri ve altını eritmek için kullandıkları saptanmıştır. Bor’un tıbbî ve metalurjik uygulamalarının, mumyalamada kullanımının eski Mısır dönemine uzandığı bilinmektedir [1].

Ülkemizde 1865 yılında kalsiyum borat pandemitinin madencilıği ile borat endüstrisi başlamıştır. Türkiye bugün dünyadaki en büyük borat ürünleri üreticisidir ve çeşitli Bor bileşiklerini (tinkal, kolemanit, uleksit, rafine boraks dekahidrat, boraks pentahidrat, susuz boraks ve borik asit) ihraç etmektedir [1]. Bazı Bor bileşiklerinin kimyasal ve fiziksel özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir [4].

**Tablo 1. Bor bileşiklerinin kimyasal ve fiziksel özellikleri**

Materyal	Orijin	Kimyasal kompozisyon							Partikül büyüklüğu $\mu\text{m}$		Erime noktası	Spesifik gravite	1000°C’de rezidüel içerik	
		Kimyasal formül	% $\text{B}_2\text{O}_3$	% $\text{SiO}_2$	% $\text{Na}_2\text{O}$	% $\text{CaO}$	% $\text{SO}_3$	$\text{As}_2\text{O}_3$ ppm	$P_{100}$	$P_{80}$	°C	-	%	
Kolemanite	Türkiye	$\text{Ca}_2\text{B}_6\text{O}_{11} \cdot 5(\text{H}_2\text{O})$	43.00	<6.50	-	28.00	0	0.50	<50	176.00	54.67	986	1.95	97.31
Tinkal	Türkiye	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	36.47	-	16.24	-	-	-	<50	-	-	62	1.71	-
Boraks pentahidrat	Türkiye	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	47.76	-	21.25	-	-	-	<50	-	-	200	1.81	67.89
Borik asit	Türkiye	$\text{H}_3\text{BO}_3$	56.00	-	-	-	-	-	-	-	-	236	1.435	-

## KULLANIM AMAÇLARI

Bor cam sanayinde (Cam elyaf yalıtımı, tekstil cam elyafı, emayeler ve sırlar), deterjanlarda ve çamaşır ağartıcılarında, metal sanayinde, tarımda, diğer kimyasal üretimlerinde ve sağlık alanı\* gibi pek çok alanda kullanılmaktadır [1].

Memelilerde düşük toksisiteye sahip oluşu ve organik böcek öldürücülere kıyasla böcek direncinin olmayışı insektisidal olarak kullanım bulmasını sağlamıştır. Hamamböceği kontrolünde borik asit kullanımı oldukça başarılıdır. Borik asit, kovucu olarak işlev görmez. Topaklanma

önleyici bir maddeyle toz haline getirilmiş borik asit birleştirildiğinde, hamamböceği kimyasalla temas eder ve kütüküler emilim ve oral yolla alımla ölür [1].

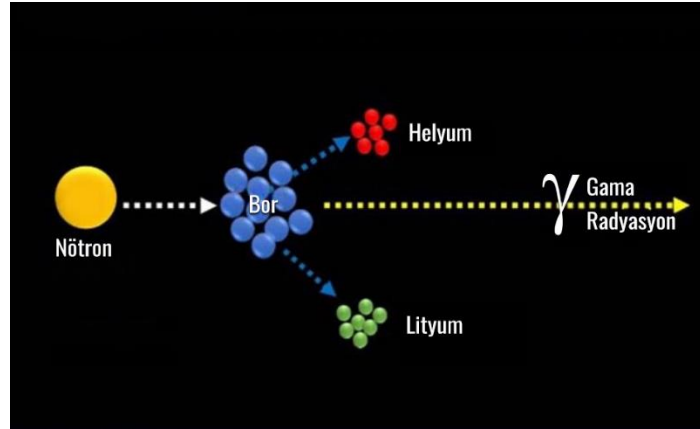
**\*Sağlık Alanında Bor Kullanımı**

- a) **Bor'un Beşeride Kullanımı**
- b) **Bor'un Hayvan Sağlığında Kullanımı**
  - b1- **Bor'un Hayvan Sağlığındaki Rolü**
  - b2- **Bor'un Biyotransformasyonu**
  - b3- **Etki Mekanizması**
  - b4- **Etkileri**

**a) Bor'un Beşeride Kullanımı**

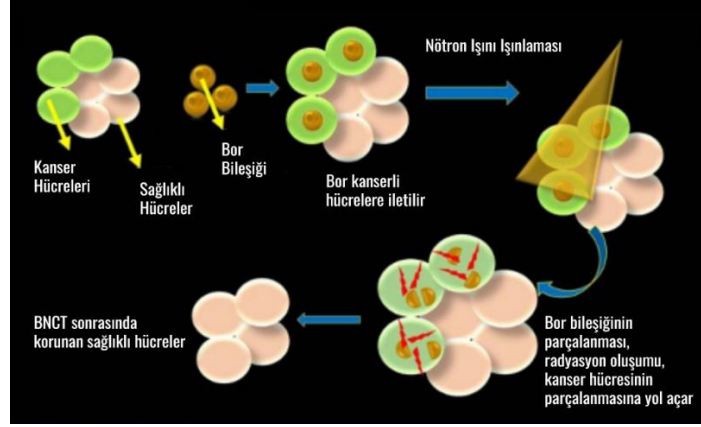
Diyetle verilen Bor'un menopoza giren kadınlarda serum 17 $\beta$ -östradiol ve testosteron konsantrasyonlarını arttırdığı, magnezyum ve kalsiyumun üriner atılımını düşürdüğü, menopoza bağlı şekillenen kemik kaybını azaltabileceği, steroid yapılara hidroksil grubunun ilavesini kolaylaştırarak bu hormonların sentezinde etkili olabileceği ileri sürölmüştür [5].

Kanser tedavisine yönelik "Bor Nötron Yakalama Terapisi (BNCT)" olarak adlandırılan, Bor bileşiği kullanılarak normal hücelere zarar veren tümör hücelerinin seçici olarak tedavi edilmesinin amaçlandığı teknikte, 1936 yılında BNCT'nin ilkesini ilk öneren kişi olan Gordon Locher, Bor'un bir tümör kitlesinde seçici bir şekilde konsantre edilmesiyle tümöre bitişik normal dokulara göre daha yüksek bir radyasyon dozu olacağı varsayımında bulunmuştur. Bu hipoteze göre *Şekil 1*'de gösterilmiş olan radyoaktif olmayan izotop  $^{10}\text{B}$  atomlarının düşük enerjili (<0,5 eV) termal nötronları emdiği ve ardından bir  $\alpha$  parçacığına (Helyum-4) ve geri tepen bir lityum çekirdeğine (7 Li) ayrıldığı varsayılmıştır [6].



**Şekil 1. Nükleer reaksiyon**

Şekil 2'te gösterildiği üzere termal nötron ışınlamasını müteakip sadece  $^{10}\text{B}$ 'li neoplastik hücelerin tahrip edileceği, böylece kanser hücelerine bitişik normal hücelerin, 4 He ve 7 Li parçacıkları ile yüksek LET (linear enerji transferi) ışınlamasından kurtarılacağı varsayılmıştır [6].



**Şekil 2.** BNCT'nin tümör hücrelerini eliminasyonu

### **b) Bor'un Hayvan Sağlığında Kullanımı**

Bor'un hayvanlar için biyolojik, metabolik ve fizyolojik süreçlerde birçok faydalı fonksiyonunun bulunduğu, hayvan sağlığının korunmasında, beslenme bozukluklarının giderilmesinde hayati bir role sahip olduğu belirtilmiştir [7].

Bor'un dinamik bir iz element olduğu, inorganik boratların düşük fizyolojik pH seviyelerinde bile, borik asitlere dönüştürülerek mukozal yüzeylerden emildiği saptanmıştır [8]. Bor eksikliğinin immün fonksiyonları azalttığı, mortalite riskini artıran yüksek osteoporoz insidansı ile ilişkili olduğu, aşırı miktarda bulunmasının ise insan ve farklı hayvan türlerinde hücre hasarına ve toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir [7].

#### **b1- Bor'un Hayvan Sağlığındaki Rolü**

Bor'un immün yanıtın aktive edilmesinde [7], antioksidan - detoksifikasyon faaliyetlerinde, kemik metabolizmasında, hayvan performansının artırılmasında, sıcak stresine karşı, çeşitli vücut sistemlerinin modüle edilmesinde, kolesterolün ve trigliserit seviyelerinin azaltılmasında [8], yaraların iyileştirilmesinde [9], enzim ve enerji metabolizmasında işleve sahip olduğu anlaşılmıştır [7, 8, 9].

Süt ineklerinin erken laktasyonu sırasında diyetle verilen Bor'un yağlı karaciğer insidansını azaltabileceği, oksidatif stres parametrelerini değiştirerek karaciğer yetmezliğinde görülen olumsuz etkilerin hafifleyebileceği şekilde karaciğer metabolizmasının önemli değişiklikler gösterdiği, hayvan yemlerine Bor ilavesinin kemik yoğunluğunu, yara iyileşmesini ve embriyonik gelişimi arttırdığı öne sürülmüştür [7, 8]. Özellikle lipid metabolizmaları üzerine olan etkilerinin yanı sıra, D vitamini aktivitesini etkileyebileceği ve D vitamini eksikliğine bağlı mineral metabolizmasındaki bozuklukları azaltabileceği saptanmıştır [8, 10]. Bazı çalışmalarda hayvanlarda canlı ağırlık, yem tüketimi, yemden yararlanma ve yumurta kalitesi üzerine Bor'un etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür:

- 5 ve 15 mg sodyum borat olarak Bor ilave edilen domuz rasyonlarında hayvanların performansının etkilenmediği ancak semipürifiye (0.98 mg Bor/kg) rasyona aynı miktardaki Bor ilavesinin yemden yararlanmayı iyileştirdiği belirtilmiştir [5].
- Yeterli ve yetersiz D3 vitamini içeren rasyona 5 ve 25 mg/kg Bor ilavesinin broylerde performansı arttırdığı gözlenmiştir [10]. Broiler ve yumurta tavuklarında yeme 240

mg/kg'a kadar Bor ilavesinin canlı ağırlık üzerine olumlu etkisinin olduğu, yumurta tavuklarında rasyona 400 mg/kg'a kadar Bor ilavesinin canlı ağırlığı etkilemediği, broylerlerde 320 ve 300 mg/kg Bor ilavesinin, yumurta tavuklarında 400 mg/kg Bor'un canlı ağırlık, yem tüketime ve yumurta verimini baskılama, yumurta i ve dış kalitesinde değişikliklere neden olma gibi olumsuz etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür [5].

- Bor ilavesinin broylerlerde plazma glikoz, köpeklerde serum glikoz, ratlarda plazma glikoz, insülin ve pirüvat konsantrasyonlarını azalttığı, bunun olasılıkla Bor'un glikozun yapısında yer alan hidroksil grubu ile kompleks oluşturmasından ileri gelebileceği belirtilmiştir [5].
- Ratların yemine ilave edilen Bor'un serum kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit düzeylerini azalttığı, domuzlarda ise 15 mg/kg düzeyinde Bor ilavesinin plazma trigliserit düzeylerini arttırdığı saptanmıştır [5].
- Ratlarda Bor ilavesinin testosteron ve plazma 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonlarını arttırdığı gözlenmiştir [11].

Güncel bir çalışmada aflatoksin B1'e maruz bırakılan sıçanlarda oral yolla verilen Bor'un karaciğer hasarına karşı antioksidan, anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik etkilerle birlikte hepatoprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir [12]. Bor eksikliğine ilişkin olarak, kemikteki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını önemli şekilde etkilemediği; ancak osteoblast ve osteoklast aktivitesini, farklılaşma ve kemik formasyonu ile ilişkili minerallerin (magnezyum, potasyum, bakır ve çinko vb.) konsantrasyonunu etkilediği bildirilmiştir [3].

### ***b2) Bor'un Biyotransformasyonu***

a) Absorpsiyon: Hasarsız deriden emiliminin zayıf olduğu, hasarlı, yanmış deriden ve mukozal yüzeylerden emildiği belirtilmiştir [13]. Oral alımı takiben bazı memeli türlerinin kan ve vücut dokularında hızlı ortaya çıktığı saptanmıştır [14].

b) Dağılım: Bor'un dağılımının memelilerde vücut sıvıları boyunca pasif difüzyonla gerçekleştiği, kemik dokuda bor alımının seçici olduğu (serumdan >4 kat daha yüksek) ve önemli ölçüde daha uzun retensiyon süreleri gösterdiği belirtilmiştir [14].

c) Metabolizma: İnorganik boratların metabolizması Bor-Oksijen bağının kırılması için aşırı enerji (523 kJ/mol) gerektirdiğinden biyolojik sistemler tarafından mümkün olamayacağı raporlanmıştır. İnorganik boratların, düşük konsantrasyonlarda, absorpsiyondan önce mukozal yüzeylerin üstündeki sulu tabakadaki fizyolojik pH'ta borik aside dönüştüğü saptanmış ve bu durum, uygulanan borat dozunun %90'dan fazlasının borik asit olarak atıldığını hem insan hem de hayvan çalışmalarındaki kanıtlarla desteklemiştir. Hem in-vitro hem de in-vivo sistemlerde borik asidin cis-hidroksil grupları için bir afiniteye sahip olduğuna dair kanıtlara ulaşılmış ve bunun bor asidinin biyolojik etkilerini açıklayan mekanizma olabileceği belirtilmiştir. Öte yandan bu bağın klirens mekanizmalarına cevap olarak geri dönüşümlü ve konsantrasyona bağlı olduğu açıklanmıştır [14].

d) Eliminasyon: İdrar, dışkı, tükürük, süt ve terleme yolu ile atıldığı belirtilmiştir [13].

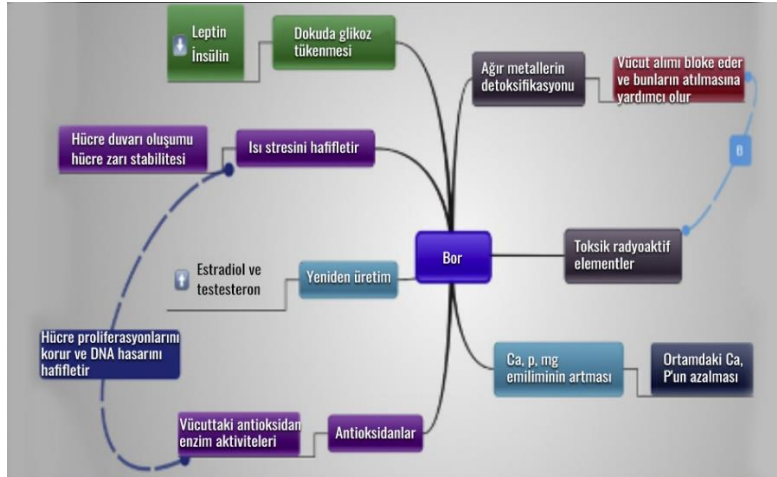
### ***b3) Etki Mekanizması***

Bor'un insan ve hayvan dokularındaki biyokimyasal etki mekanizmasının tam olarak bilinmediği, şeker, polisakkarit gibi cis-hidroksil grupları içeren bileşenlerle reaksiyona girdiği, böylelikle hücre zarı fonksiyonları ve stabilitesinde rol alabileceği; hormon reseptörleri ve hücre

membranları arası impulsların iletiminde etkili olabileceği varsayılmıştır. Başta kemik ve mineral metabolizması olmak üzere lipid ve enerji metabolizmalarında, immün sistem, endokrin sistem ve beyinde önemli fonksiyonlara sahip olduğu, performansla olumlu etkisinin bulunduğu, osteoporoz, osteoartrit ve artrit önlenmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir [15]

Etki şekline ilişkin olarak organik bileşenlerin -OH kısmı ile birleşerek ester kompleksleri meydana getirdiği, böylelikle birkaç şekere sahip kompleks yapıların olduğu ve bu şekerlerin Adenosinin bir parçası olan Ribozu kapsadığı ifade edilmiştir. Güncel araştırmalara göre Adenosin kapsayan biyomoleküllerin bozulmasıyla Bor'un yararlı etkilerinin ağığa çıktığı belirtilmiştir. Adenosin fosfatlar (ADP) ve Sadenosilmetionin (SAM-e) hayvan hücrelerinde daha fazla Bor bağına sahip olan biyomoleküller olduğu, ADP'nin pek çok hayvan dokusunda bulunduğu ve indikatif nükleotidler olarak nöronal yanıtta katıldığı saptanmıştır. Vücuttaki enzim substratlarından olan SAM-e'nin DNA, RNA, proteinler, fosfolipidler ve hormonal aktivitelere işaret eden hücrelerdeki metilasyon yanıtlarıyla ilgili olduğu gösterilmiştir. Sıčanlarda yapılan deneyler, Bor eksikliğinin plazma homosisteinini arttırdığını ve SAM-e'yi azalttığını göstermiş, bunun da hipotez edildiği üzere Bor biyolojik yararlılığının SAM-e oluşumu üzerindeki etkisiyle olduğu belirtilmiştir. Bor'un besinsel kullanımına bağlı şekillenen artrit, osteoporoz, ürolitiyazis ve diyabet gibi sendromlarda SAM-e'de azalma tespit edilmiştir [7].

Bor'un biyoaktivitesinin beyin aktivitesini, kemik oluşumunu, immün yanıtı, embriyonik gelişimi, karaciğer fonksiyonunu, ağır metallerin etkilerinin engellenmesi gibi çeşitli proseslerde önemli olan, siklik NAD<sup>+</sup> ve ADP Riboz bağlanma ve kalsiyum iyonunun serbest bırakılmasının bastırılması yoluyla şekillendiği varsayılmıştır (şekil 3). Bor'un hücre çoğalmasını koruma, DNA hasarını hafifletme ve yüksek sıcaklık koşulları sırasında hücre zarı stabilitesinin korunmasına katkıda bulunma yeteneğine sahip olduğu ifade edilmiştir [7].



**şekil 3.** Bor'un etki mekanizması

Beslenme araştırmasına yönelik yoksunluk deneylerinde, Bor'un, membran seviyesinde makro-mineral ve hücresel metabolizmaya, yaşam süreçlerinde yer alan kalsiyum, bakır, magnezyum, azot, glikoz, trigliserit, reaktif oksijen ve östrojen gibi maddelerin metabolizmasına veya kullanımına etki edebileceği, bu etkilerin kan, beyin ve iskelet gibi çeşitli vücut sistemlerinin bileşimini etkileyebileceği belirtilmiştir. Enflamatuvar yanıtta bazı anahtar düzenleyici enzim, diyete ilave edilen Bor'un fizyolojik miktarları tarafından inhibe edildiği için Bor'un enflamatuvar

hastalıkları önleyebileceği ifade edilmiştir [16]. Bor'un enflamatuvar proseslerdeki etkisine ilişkin olarak yapılan bir çalışmada Bor takviyesinin (5 mg/kg) domuzlarda fitohemaglutinin intradermal enjeksiyonlarına karşı enflamatuvar cevabı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [8].

#### **b4) Etkileri**

Kemik gelişimine ilişkin olarak Ca, P ve D vitamini ile etkileşerek kemik gelişiminde role sahip olduğu [17], uzun kemiklerin gelişim bölgesinde olgunlaşmayı sağladığı [15], kemik yoğunluğunu arttırdığı [7], kemik yapısı bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu [8]; beyinde elektriksel aktiviteye etki ettiği için beyin fonksiyonlarına katkıda bulunduğu; Ca, Mg, P gibi minerallerin emilimi ve plazma konsantrasyonlarına etkide olduğu; karaciğerde glikolitik mekanizmayı etkilediği için bunun neticesinde enerji metabolizması üzerinde etkili olduğu, glikoz düzeyini düşürerek insülin sekresyonunu etkilediği, steroid hormonlarda artışa yol açtığı; lipid metabolizmasına etkiyerek serum LDL, kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürdüğu; kan hücrelerinin miktarı ve kompozisyonu ile ilişkili olduğu [15]; enflamatuvar yanıtındaki enzimleri inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği; Bor içerikli ilk doğal biyomolekül, *Streptomyces antibioticus*'un bir suşundan elde edilen 'boromisin' adlı antibiyotiğin gram (+) bakteriler, bazı mantarlar ve protozalara karşı etki göstererek antimikrobiyal etkisinin bulunduğu [3]; immünolojik fonksiyonların\* değerlendirilmesine ilişkin yapılan çalışmalarda Bor'un immün sistem ve yangısal olaylarda etkili olduğu, Bor yetersizliğinde ratların bakteriyel antijenlere karşı oluşturdukları immün cevabın baskılandığı, Bor kaynağı olan boraksın anti-artritlik etkisinin olduğu, ratlarda serum antikor konsantrasyonunu artırarak immün sistemi etkilediği [15], enflamatuvar hastalıkların tedavisine yönelik önemli etkilerinin olduğu [7], yaraların iyileşmesini hızlandırdığı ortaya koyulmuştur [9, 17].

#### **\*İMMÜN FONKSİYONLARA OLAN ETKİLERİ**

Dünya genelinde yapılan sınırlı araştırma, Bor'un özellikle bağışıklık ve antioksidan savunma mekanizmalarının geliştirilmesi başta olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda rol oynadığını göstermiştir. Yapılan alışmalarda Bor'un çiftlik hayvanlarının diyetine eklenerek interferon-gamma (IFN-γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF-α) seviyelerini arttırdığı ve böylelikle immün sistemi güçlendirdiği, dişi domuzlarda fitohemaglutinine karşı enflamatuvar cevabı minimize ettiği, sığır uçuk virüsü tip-1 ile aşılanmış olan öküzlerde TNF-α serum konsantrasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Diyetlerinde kalsiyum kısıtlaması uygulanan sıçanlarda humoral immün yanıtta önemli ölçüde azalma, yüksek oranda süt veren ineklerde metabolik bozuklukların insidansında artışa yol açmıştır. Diyete Bor ilave edilmesiyle yüksek fizyolojik gereksinim durumunda serum Ca düzeylerini artırarak periparturi süt ineklerinde metabolik bozuklukları önlediği gözlenmiştir [7, 18].

Yapılan bir başka çalışmada değişen derecelerde Bor takviyesinin anlamlı derecede (P <0.05) mitojen enjeksiyonu alanında sitokinlerin, interlökinlerin ve makrofajların infiltrasyonuna bağlı olarak ayak tabanının kalınlığını arttırdığı saptanmıştır. Domuzlarda Bor takviyesinin serum IFN-γ ve monositlerden daha fazla tümör nekroz faktörü (TNF) oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir. Diyetle Bor alımının belirgin immüno-stimülan etkilere yol açtığı, bunun çeşitli hücrelerde T hücrelerinin çoğalması ve doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonunun arttırılması şeklinde aığa çıktığı raporlanmıştır. Devekuşunun bağışıklık sisteminin dokularında önemli işlev gören Bor içme suyunda devekuşlarına verildiğinde (80 mg/L borik asit olarak), Foxn1

ekspresyonunu teşvik ederek timüs büyümesi ve gelişimini olumlu yönde etkilediği raporlanmıştır [7].

Araştırmalarda serin proteazlar ve Bor arasında yakın bir ilişki olabileceği öne srlmştr. Serin proteazların ana proteolitik enzimler olarak kabul edildiği, yapısal proteinleri degrade ettikleri ve normal inflamasyon süreçlerinde düzenleyici işlevlerin bulunduğu belirtilmiştir [7]. Borik asit bileşiklerinin serin proteazların aktivitelerini etkileyerek ve bu enzimleri inhibe ettiği belirtilmiştir [3]. Omurgalılarda immün sistemin önemli üyelerinden olan dalağın, antikor ürettiği ve aktif olarak immün yanıtla ilgili olduğu, timsn ise hüresel bağışıklıkla ilgili olup, T lenfositlerin üremesini ve gelişmesini desteklediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda broylerlerde Bor içme suyunda (100 mg/L) verildiğinde immün organların (dalak ve timüs) gelişimi ve mikro yapısı üzerinde olumlu bir etki gösterdiği, sıçanlarda 40 mg/L'de dalak doku yapısını iyileştirdiği raporlanmıştır. Bor sıçanlara içme suyunda (20-40 mg/L) verildiğinde dalakta hücre nükleer antijen hücreleri ve CD3 + (Cluster of differentiation (yüzey farklılaşma antijenleri)), CD4 + sayısının üremesini sağlayan IgG seviyelerini, IFN-γ, IL-4 ekspresyonu arttırdığı gözlenmiştir. Düşük seviyedeki Bor takviyesinin IL-2 ekspresyonunu ve CD4 + / CD8 + hücre oranını önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir. Diyetle Bor takviyesinin dalak ve timsn fonksiyonlarını, B ve T hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını, dalakta artmış interlökin tipleri ekspresyonunu, dalakta hücre nükleer antijen hücrelerin üremesini ve CD3 +, CD4 + sayısını arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle hüresel bağışıklığın artırılması için Bor takviyesinin önemli bir işleve sahip olduğu öne srlmştr [7].

Yapılan bir çalışmada farelere oral yolla boraks uygulanmış ve yapılan incelemelerde lenfosit proliferasyonunun başladığı, LPS-primed makrofajlar tarafından INOS'un ekspresyonunda olduğu gibi pro-enflamatuvar mediatörlerin, sitokinlerin (TNF-α, IL-6, IL-1β) ve nitrik oksitin (NO) sentezinin ve salgılanmasının arttığı gözlenmiştir. Yine aynı çalışma verilerine göre Bor'un CD19 (B) ve CD4 (T) hücre alt gruplarında anlamlı (p<0.05) ve doza bağlı bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (Tablo 2). Bor'un makromoleküler komplekslerin yapısını stabilize ettiği bildirilmiş, lenfosit proliferasyonunda görevli antijen-reseptör komplekslerinin yapılarının stabilize edilmesi ve makrofajların inflamatr mediatörleri majör bir mekanizma olarak salgılaması için uyarılması ile etki gösterdiği, hücrenin antioksidan potansiyelini artırarak lenfositlerin çoğalmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir [19].

**Tablo 2.** Bor ile tedavi edilmiş ve edilmemiş gruplarda CD19, CD4 ve CD8 %'si.

Grup	CD19	CD4	CD8
Tedavi edilmemiş kontrol	50.40 ± 1.9	9.80 ± 1.65	8.40 ± 0.65
Boraks (2 mM)	60.65 ± 1.2 <sup>a</sup>	15.2 ± 1.21 <sup>a</sup>	9.80 ± 0.45
Boraks (2.5 mM)	63.20 ± 2.4 <sup>b</sup>	18.3 ± 0.85 <sup>b</sup>	9.90 ± 0.83
Boraks (3 mM)	66.10 ± 1.2 <sup>c</sup>	20.1 ± 1.11 <sup>c</sup>	10.2 ± 0.68

Bor, akış sitometrisi ile ölçüldüğü üzere CD19 (B) ve CD4 (T) hücre popülasyonlarında anlamlı (<sup>a</sup> p<0.05, <sup>b</sup> p<0.01 ve <sup>c</sup> p<0.001) ve doza bağlı bir artışa neden olmuştur. T hresi alt kümesi CD8, tedavi edilen grupların hiçbirinde fazla değişiklik göstermemiştir.

Güncel bir başka çalışmada Bor'un erkek keçilerde büyüme, immünite ve bazı mineraller üzerine etkisi değerlendirilmiş bu amaçla keçiler Bor verilen ve verilmeyen iki gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak kalp çevresi, vücut uzunluğu, n ve arka bacak uzunlukları ve testis çevreleri gibi büyüme göstergeleri açısından iki grup arasında önemli bir fark bulunmamış, serum gama globulin yoğunlukları eşdeğer bulunmuş, çalışmada kullanılan Bor dozunun diyetle verildiğinde erkek keçilerin büyüme ve immünitesi üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı raporlanmıştır [20].

Bor ve bileşiklerinin özellikle immün sisteme yönelik etkilerinin incelendiği birçok güncel araştırmada bileşiğe ve kullanılan doza bağlı değişen nitelikte immünostimulan ve immünosupresif etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Diyetle uygun miktarda verilen Bor'un immün regülatör olarak kullanılabilceği, T3, T4 ve antikor seviyelerini arttırdığı, LPS-kaynaklı pro-enflamatuvar sitokin TNF- $\alpha$  salımını suprese ettiği, yüksek dozda verildiğinde ise inhibitör ve hatta toksik etki göstererek belirgin yapısal defektlerle immün organların gelişimini bozduğu, mortalite oranını arttırdığı belirlenmiştir [21, 22].

## **BOR'UN TOKSİSİTESİ**

Oral ve parantral toksisitesi düşük olan borik asitin akut oral LD<sub>50</sub> değerinin sıçanlarda 3 g/kg canlı ağırlıktan fazla olduğu, IV uygulamayı takiben LD<sub>50</sub> değerinin sıçanlarda 1.3 g/kg canlı ağırlık, tavşanlarda 800-900 mg/kg canlı ağırlık olduğu, toksisite belirtilerine depresyon, ataksi, konvülzyon ve ölümün dahil olduğu raporlanmıştır. Kronik oral toksisite çalışmalarında sıçan ve köpeklerde (yaklaşık olarak sırasıyla 668.6 mg/kg/gün, 501.4 mg/kg/gün borik asit) testis atrofisi görölürken, köpeklerde başka toksisite belirtisinin olmadığı, sıçanlarda ise duruş bozuklukları, taban şişlikleri, enflamasyonlu göz kapakları, yem tüketiminde azalma, büyümede gerilik ve hematolojik bozukluklar görüldüğu belirtilmiştir. Çalışmaya göre NOEL sıçanlarda 100 mg/kg/c.a./gün, köpeklerde 50 mg/kg/c.a./gün olarak belirlenmiştir. Prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde yapılmış çeşitli genotoksik çalışmalarda borik asitin mutajenik olmadığı, farelerde yapılan iki yıllık saha çalışmasında borik asit 2500 ve 5000 ppm dozda karsinojenik olmadığı raporlanmıştır. Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında 1700 ppm dozda üremeyi engellediği, 350 ppm dozda ise fertilitte, laktasyon, yavru büyüklüğu, ağırlığı veya görünümü üzerinde istenmeyen etkilerin görölmediği belirtilmiştir [13].

## **SONUÇ**

Bor gerek beşeri gerekse veteriner sağlık alanında son yıllarda kullanılmaya başlanmış bir elementtir ve olumlu etkileriyle karşılaşılmıştır. Dünyadaki en zengin Bor rezervine sahip olan ölkemiz veteriner tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan ham maddelerin temininde yurt dışına bağımlıdır. Son yıllarda sağlık alanında Bor ile yapılan çalışmaların umut verici olması dolayısıyla Bor kullanılarak gerek yurt içinde geliştirilecek ilaçlar gerekse Bor'un ilaç ham maddesi olarak kullanımına yönelik yapılacak ham madde ihracatları ölk ekonomisine katkı sağlayabilir. Dünya genelinde sağlık alanında yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmakta, alternatif ilaç araşışları ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemin aktive edilmesine yönelik Bor elementinin kullanımıyla, Bor'un sağlık alanındaki kullanımı yaygınlaştırılabilir, hayvanlarda özellikle immün sistemin baskılandığı hastalıklarda yapılan antibakteriyel uygulama, sıvı sağaltımı gibi uygulamaların yanı sıra immün sistemi güçlendirici etkilerinden ötürü alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Bu yazıda Bor'un biyolojik sistemler için önemine değinilmiş ve yararlarından bahsedilmiştir. Bu bağlamda Bor'un medikal alanda kullanımının önemine dikkat çekilmesi, daha sonraki çalışmalarda alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini sağlayabilir.

## REFERANSLAR

- [1] Woods, W. G. (1994): An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environmental health perspectives*, 102(suppl 7): 5-11.
- [2] Uluşık, I., Karakaya, H.C., Koç A. (2018): The importance of boron in biological systems, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 45 (2018): 156–162.
- [3] Sađlam, M., Kõseođlu, S., Enhoř, ř. (2013): Periodontolojide bor, *Sağlık bilimleri dergisi* 22(1): 70-75.
- [4] Sivrikaya, O., Arol, A.I. (2014): Alternative binders to bentonite for iron ore pelletizing - part I: effects on physical and mechanical properties, vol. 3, 2014, pp. 94-103.
- [5] Eren, M. (2004): Bor'un biyolojik önemi ve metabolizma üzerine etkileri, *Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakóltesi Dergisi* 1(1): 55-59.
- [6] Nedunchezian, K., Aswath, N., Thiruppathy, M., Thirugnanamurthy, S. (2016): Boron neutron capture therapy, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol-10(12): ZE01-ZE04
- [7] Abdelnour, S.A., El-Hack, M.E.A., Swelum, A.A., Perillo, A., Losacco, C. (2018): The vital roles of boron in animal health and production: A comprehensive review, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 50 (2018): 296–304
- [8] Kabu, M., Uyarlar, C., Źarczyńska, K., Milewska, W., Sobiech, P. (2015): The role of boron in animal health, *Journal of Elementology*, 20(2): 535-541
- [9] Doğan, A., Demirci, S., Çağlayan, A.B., Kılıç, E., Günal, M.Y., Uslu, Ü., Cumbul, A., şahin, F. (2014): Sodium pentaborate pentahydrate and pluronic containing hydrogel increases cutaneous wound healing in vitro and in vivo, *Biological trace element research* (2014), 162:72–79.
- [10] Kurtoğlu, F., Kurtoğlu, V., Çelik, İ., Keçeci, T., Nizamlioğlu, M. (2005): Effects of dietary boron supplementation on some biochemical parameters, peripheral blood lymphocytes, splenic plasma cells and bone characteristics of broiler chicks given diets with adequate or inadequate cholecalciferol (vitamin D3) content, *British Poultry Science* Volume 46, Number 1 (February 2005), pp. 87–96.
- [11] Naghii, M.R., Samman, S. (1997): The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats, *Nutr Res.*, 17: 523-531.
- [12] Karatekeli, S., Demirel, H.H., Navruz F.Z., İnce, S. (2023): Boron exhibits hepatoprotective effect together with antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic pathways in rats exposed to aflatoxin B1, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 77: 127127.
- [13] EMEA/CVMP/025/MRL
- [14] IPCS, Environmental health criteria 204 Boron
- [15] Yeřilbađ, D. (2008): Hayvan beslemede bor elementinin kullanımı, *Uludađ Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Dergisi* 27(1-2): 61-68
- [16] US Environmental protection agency, (2004): Toxicological review of boron and compounds
- [17] Gowda, N. K. S., Gopi, M., Pal, D. T., Dey, D. K., Bhasker, T. V. (2023): Bioactive role of dietary boron in animals: A review. *Animal Nutrition and Feed Technology*, 23(2), 437-453.
- [18] Bhasker, T. V., Gowda, N. K. S., Mondal, S., Krishnamoorthy, P., Pal, D. T., Mor, A., Karthik Bhatb, S., Pattanaik, A. K. (2016). Boron influences immune and antioxidant responses by modulating hepatic superoxide dismutase activity under calcium deficit abiotic stress in Wistar rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 36: 73-79.
- [19] Routray, I., Ali, S. (2016): Boron induces lymphocyte proliferation and modulates the priming effects of lipopolysaccharide on macrophages, *Plos One*, 11(3): e0150607.
- [20] Taha, B.I., Shawky, S.I., Ahmed, H. El-Anvar, Eid, A.M., Ahmed, A.W. (2023): Dietary boron supplementation and its impact on growth, immunity and some minerals in the blood of male goats, *Journal of Veterinary Medical Research* (2023); 30(1): 19-23.

- [21] Jin, E., Li, S., Ren, M., Hu, Q., Gu, Y., Li, K. (2017): Boron Affects Immune Function Through Modulation of Splenic T Lymphocyte Subsets, Cytokine Secretion, and Lymphocyte Proliferation and Apoptosis in Rats, *Biological Trace Element Research*, 178(2): 261-275.
- [22] Liu, T., Wang, C., Wu, X., Ren, M., Hu, Q., Jin, E., Gu, Y. (2021): Effect of Boron on Microstructure, Immune Function, Expression of Tight Junction Protein, Cell Proliferation and Apoptosis of Duodenum in Rats, *Biological Trace Element Research*, 199:205-215.