

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA ORAL VE LOKAL OLARAK UYGULANAN  
BORUN YARA İYİLEŞMESİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE  
ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**MERAL KONCA**  
Veteriner Hekim

**CERRAHİ ANABİLİM DALI**  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
Doç. Dr. Musa KORKMAZ

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon  
Birimi tarafından 16. SAĞ.BİL.25 proje numarası ile desteklenmiştir.**

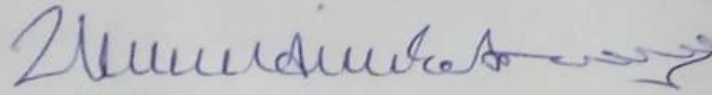
**Tez no: 2018-018**

**2018- AFYONKARAHİSAR**

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

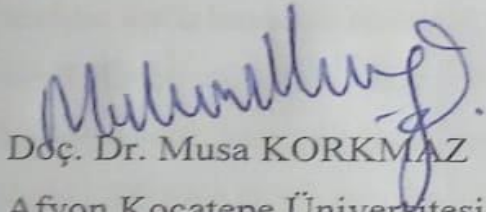
Tez Savunma Tarihi: 30.11.2018



Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

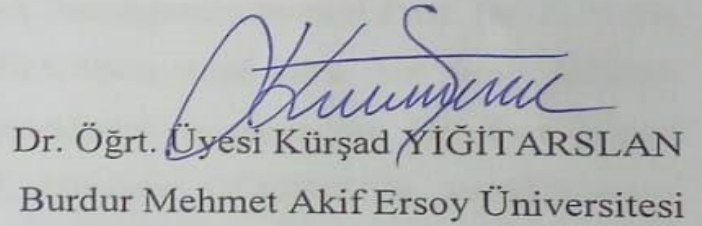
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Musa KORKMAZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye



Dr. Öğrt. Üyesi Kürşad YİĞİTARSLAN

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Üye

Cerrahi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Meral KONCA'nın "Ratlarda Oral ve Lokal Olarak Uygulanan Borun Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması" başlıklı tezi ...../...../2018 günü saat ..... 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Yara iyileşmesi, birbiriyle bağlantılı dönemleri içeren ve bir çok nedene bağlı olarak gelişen karmaşık bir süreçtir. Özellikle Veteriner Hekimler açısından daha kısa sürede ve komplikasyonsuz yara iyileşmesinin sağlanması; hayvanın tedavi sürecinin kısaltılması ve yarının düzgün bir şekilde onarılması açısından oldukça önemlidir. Bu bakımdan yara iyileşmesi geçmişten bugüne oldukça popüler olan bir çalışma alanı olmuştur. Yara iyileşmesi alanında birçok çalışma yapılmış olup; hala yapılmaya devam edilmekte ve yapılan her yeni çalışmada, yara iyileşmesi üzerine yeni stratejiler geliştirilmeye devam edilmektedir.

Bu tezin planlanması, projelendirilmesi ve bilimsel bir çalışma haline getirilmesinde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Doç. Dr. Musa KORKMAZ'a sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Aynı zamanda tezime katkılarından dolayı Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Z. Kadir SARITAŞ ve Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Laboratuvar analizlerinin yapılmasında desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ruhi TÜRKMEN ve Dr. Öğr. Üyesi H. Hüseyin DEMİREL'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında sonsuz sabır gösteren ve manevi katkılarını esirgemeyen eşime teşekkürlerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER**

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Çizelgeler Dizini	vii
Şekiller Dizini,	viii
Resimler Dizini	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Yara ve Yara İyileşmesi	1
1.1.1. Yara İyileşmenin Dönemleri	2
1.1.1.1. Hemostaz ve Koagülasyon Dönemi	4
1.1.1.2. Yangı Dönemi	6
1.1.1.3. Proliferasyon Dönemi	7
1.1.1.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Dönemi	8
1.2.Yara ve Oksidatif Stres İlişkisi	9
1.3. Antioksidanlar	10
1.4. Bor	12
1.4.1. Dünya Bor Kaynakları	13
1.4.2. Bor'un Metabolizması	16
1.4.3. Bor Toksisitesi	17
1.4.4. Bor'un Çeşitli Kullanım Alanları	20
1.4.5. Bor'un Sağlıkta Kullanımı ve Biyolojik Önemi	22
1.4.6. Bor ve Yara İyileşmesi	24
1.4.7. Bor ve Oksidatif Stres	25
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>28</b>
2.1. Anestezi Prosedürü	28
2.2. Cerrahi İşlem	28
2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması	30

2.4. Eritrositlerin Hazırlanması	31
2.5. Deri Dokusu Homojenatının Hazırlanması	31
2.6. Tam Kan ve Doku Homojenatlarında Malondialdehid Ölçümü	31
2.7. Tam Kan ve Doku Homojenatlarında Glutatyon Ölçümü	32
2.8. Eritrosit Lizatında ve Doku Homojenatında Süperoksit Dizmutaz Aktivitesinin Ölçümü	32
2.9. Eritrosit Lizatında ve Doku Homojenatında Katalaz Aktivitesinin Ölçümü	32
2.10. Hemoglobın (Hb) ve Protein Konsantrasyonları Ölçümü	33
2.11. Spektrofotometrik Ölçümler	33
2.12. Histopatolojik İnceleme	33
2.13. İstatistiksel Analiz	35
<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>55</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>62</b>
<b>ÖZET</b>	<b>63</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>65</b>
<b>Özgeçmiş</b>	<b>74</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
Ca	Kalsiyum
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
GSH	Glutasyon
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
ICP-MS	İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma-Kütle Spektrometresi
IL-1	İnterlöykin-bir
LD <sub>50</sub>	Letal doz elli
LB	Lokal bor
Mg	Magnezyum
MDA	Malondialdehit
Na	Sodyum
NABC1	Sodyum bağımlı borat taşıyıcı bir
NaCl	Sodyum klorür
NADPH	Nikotinamid adenin dinüleotit fosfat
NBT	Nitroblue tetrazolyum
OB	Oral bor
OLB	Oral+Lokal bor
OF	Organo fosfat
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG <sub>2</sub> - $\alpha$	Prostaglandin F <sub>2</sub> -alfa
ROS	Serbest oksijen radikalleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TBA	Tiyobarbitürik asit
TGF- $\beta$	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör -alfa
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

Çizelge 1.1. Yara iyileşmesinin evreleri	3
Çizelge 1.2. İntraselüler reaksiyona giren antioksidanlar	11
Çizelge 1.3. Bor'un genel özellikleri	12
Çizelge 1.4. Dünyadaki bor rezervleri	15
Çizelge 1.5. Bor mineralleri ve bulunduğu bölgeler	15
Çizelge 1.6. Bazı yenilebilir maddelerdeki bor miktarları	16
Çizelge 1.7. Bor'un farklı türler üzerine toksik etkileri	20
Çizelge 1.8. Bor türevleri ve kullanım alanları	21
Çizelge 2.1. Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri	34
Çizelge 3.1. Kontrol, lokal bor (LB), oral bor (OB) ve oral+lokal bor (OLB) gruplarında yara skorları	37
Çizelge 3.2. Kontrol, lokal bor (LB), oral bor (OB) ve oral+lokal bor (OLB) gruplarında yara alanlarının günlere göre değişimi	40
Çizelge 3.3. Kontrol, lokal bor (LB), oral bor (OB) ve oral+lokal bor (OLB) tam kan GSH ve MDA ile eritrositlerde SOD ve CAT aktiviteleri	46
Çizelge 3.4. Kontrol, lokal bor (LB), oral bor (OB) ve oral+lokal bor (OLB) gruplarında deri dokusu GSH ve MDA düzeyleri ile SOD ve CAT aktiviteleri	51

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1.1. Yaranın iyileşme evreleri	5
Şekil 1.2. Boraks (Tinkal) kristalleri	13
Şekil 1.3. Kernit (Razorit) minerali	13
Şekil 1.4. Dünya bor rezerv haritası	14
Şekil 1.5. Bor'un dünyadaki dağılımı	14
Şekil 3.1. Kontrol, lokal bor (LB), oral bor (OB) ve oral+lokal bor (OLB) gruplarında yara skorları	39
Şekil 3.2. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan GSH düzeyleri	47
Şekil 3.3. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan MDA düzeyleri	48
Şekil 3.4. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan SOD düzeyleri	49
Şekil 3.5. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan katalaz düzeyleri	50
Şekil 3.6. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında deri dokusu GSH düzeyleri	52
Şekil 3.7. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında deri dokusu MDA düzeyleri	53
Şekil 3.8. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında deri dokusu SOD düzeyleri	54
Şekil 3.9. Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında deri dokusu katalaz düzeyleri	54



**RESİMLER DİZİNİ**

Resim 2.1 (A-B) Ratların sırtına oluşturulan yara defektleri	29
Resim 2.2. Yara alanlarının asetat kağıdına çizilerek takip edilmesi	30
Resim. 3.1. Kontrol (A), oral bor (B), lokal bor (C) ve oral+lokal bor gruplarında histopatolojik kesitler	36
Resim 3.2. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 1. günde yaraların görünümleri	41
Resim 3.3. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 3. günde yaraların görünümleri	41
Resim 3.4. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 5. günde yaraların görünümleri	42
Resim 3.5. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 7. günde yaraların görünümleri	42
Resim 3.6. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 9. günde yaraların görünümleri	43
Resim 3.7. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 11. günde yaraların görünümleri	43
Resim 3.8. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 13. günde yaraların görünümleri	44
Resim 3.9. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 15. günde yaraların görünümleri	44
Resim 3.10. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 17. günde yaraların görünümleri	45
Resim 3.11. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 19. günde yaraların görünümleri	45
Resim 3.12. Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında 21. günde yaraların görünümleri	46

## 1.GİRİŞ

Yara iyileşmesi, birbiriyle ilişkili dönemleri içeren ve birçok faktöre bağlı olarak şekillenen, karmaşık fizyolojik bir süreçtir. Yara iyileşmesinin temel prensiplerini anlamak için; hemostaz, yangı, proliferasyon ve yeniden şekillenme evrelerini içeren normal yara iyileşmesinin fizyolojisinin iyi bilinmesi ve anlaşılması gerekir (Flanagan, 2000; Beckert ve ark., 2007; Orsted ve ark., 2011). Yara iyileşmesinin daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlamak ve ideal bir skar oluşumu için temel yaklaşım; bu süreçte rol oynayan başta yangı hücreleri, trombositler ve bazı yangı mediyatörlerini, kollajen sentezini, anjiyogenezi ve hücre dışı matriks oluşumu gibi yara iyileşme sürecinde etkili olan faktörleri etkilemektir (Werrner ve Grose, 2003; Özler ve ark., 2010; Kapan ve ark., 2008). Yara iyileşmesi sürecini kısaltmak ve düzgün bir skar oluşumu sağlamak için birçok çalışma yapılmış ve hala yapılmaya da devam edilmektedir.

### 1.1. Yara ve Yara İyileşmesi

Yara; özellikle travma ve operasyon sırasında dokunun anatomik yapısının ve fonksiyonunun bozulması olarak tanımlanmaktadır (Robson ve ark., 2001; Diegelmann ve Evans, 2004). Diğer bir anlatımla, yumuşak dokuları oluşturan ögelerin kesici, yaralayıcı veya bunlara benzer araç ve gereçlerle birbirinden ayrılması olarak adlandırılmıştır (Samsar ve Akın, 2012). Yaralar, derinin epitel bütünlüğünde basit bir bozulma şeklinde yüzeysel olabileceği gibi; tendonlar, kaslar, damarlar, sinirler ve hatta kemik gibi deri altı dokuları kapsayacak kadar daha derin dokuları da içerebilir (Alonso ve ark.,1996; Diegelmann ve Evans, 2004).

Yara iyileşme sürecinde çeşitli mediyatörler (büyüme faktörleri, kemotaktik faktörler, vazoaktif aminler), parankimal hücreler (fibroblastlar, makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri), ekstraselüler matriks elemanları (kollajen, elastin, glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar) ve kanın şekilli elemanları (trombositler,

nötrofiller, monositler) görev yapmaktadır (Clark, 1996; Diegelmann ve Evans, 2004).

Yara iyileşmesi klinik olarak akut veya kronik şeklinde sınıflandırılmıştır (Bischoff ve ark., 1999).

### **a) Akut Yaralar**

Normal yara iyileşmesi süresi içinde, düzenli ve zamanında iyileşen yaralar, akut yaralar olarak sınıflandırılır. Bu tür yaraların iyileşmesi için geçen süre genellikle 5, 10 veya 30 gün arasında değişmektedir. Akut yaralar, travmatik veya operatif olarak oluşmuş yara tipleridir (Robson ve ark., 2001).

### **b) Kronik Yaralar**

Kronik yaralarda, normal yara iyileşmesi sürecinde aksaklıklar meydana gelmektedir. Bu tür yaralarda yara düzgün bir şekilde ve zamanında onarılamamaktadır (Robson ve ark., 2001). Hemostaz, hücre proliferasyonu veya yeniden şekillenme aşamalarından bir ya da bir kaçında çeşitli nedenlerden dolayı iyileşme süreci tam anlamıyla tamamlanamaz. Kronik yaraların oluşmasının nedenleri arasında; enfeksiyon, dokuda hipoksi, nekroz, eksudasyon veya yangısal sitokin seviyelerinin artması sayılabilir (Vanwijck, 2001).

#### **1.1.1. Yara İyileşmenin Dönemleri**

Yara iyileşmesi hemostaz ve yangı ile başlayıp; hücre proliferasyonu, anjiogenez, ekstra sellüler matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu ve reepitelizasyon gibi çeşitli hücresel ve moleküler evreleri içeren kompleks bir süreçtir. (Flanagan, 2000; Orsted ve ark., 2011; Seyrek-İntaş, 2017). Yara iyileşme süreci; hemostaz, yangı, proliferasyon ve yeniden şekillenme evrelerini içerir ((Diegelmann ve Evans, 2004; Seyrek İntaş, 2017) (Çizelge 1.1). Yaralı dokunun bir araya gelebilmesi için fiziksel, kimyasal ve

hücrel olarak birçok faktör görev almaktadır. Yara iyileşmesi uzun bir süreç olup hızlı gelişir ve birkaç dönemi eş zamanlı olarak bir arada şekillenir (Broughton ve ark., 2006).

**Çizelge 1.1.**Yara iyileşmesinin evreleri (Orsted ve ark., 2011)

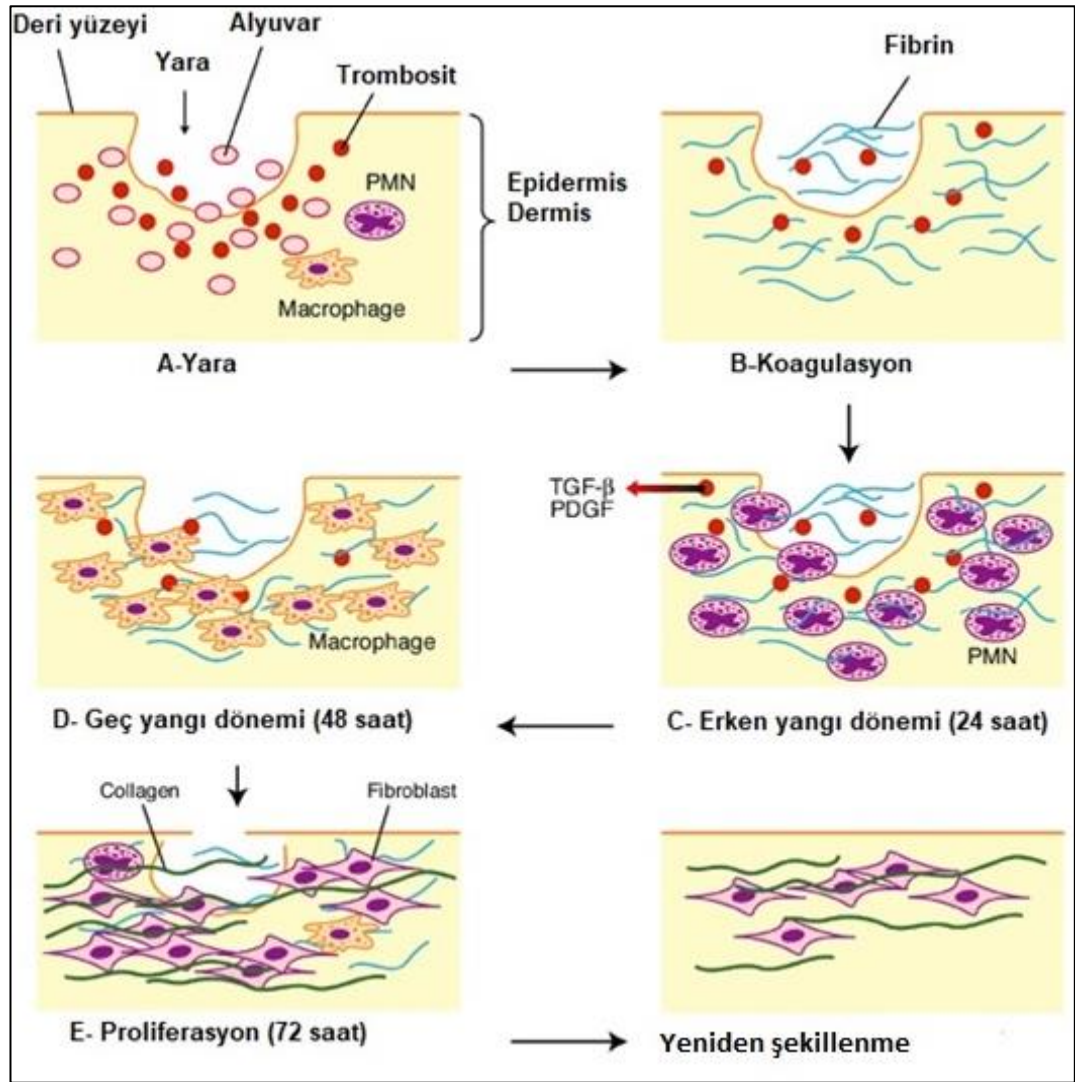
<b>Yara iyileşmesinin evreleri</b>	<b>Yaralanmadan sonra geçen süre</b>	<b>Yara bölgesinde bulunan hücreler</b>	<b>Yara bölgesinde bulunan hücrelerin fonksiyon veya aktiviteleri</b>
Hemostaz	Yaralanmadan hemen sonra	Trombositler	Pıhtılaşma
Yangı dönemi	1-4 gün	Nötrofiller Makrofajlar	Fagositozis
Proliferasyon dönemi	4-21 gün	Makrofajlar Lenfositler Anjiyositler Fibroblastlar Keratonisitler	Yara defektinin doldurulması, deri fonksiyonunun geri kazandırılması ve kapatılması
Yeniden şekillenme dönemi	21 gün-2 yıl	Fibrositler	Yaranın dayanma gücünün geliştirilmesi

Yara iyileşme süreci immunolojik ve biyolojik sistemlerin koordineli çalışması ile gerçekleşir (Broughton ve ark., 2006). Doku hasarına bağlı olarak başlayan süreç birbirini takip eden dört dönemi içerir. Bunlar;

- Yaralanmadan hemen sonra başlayan hemostaz ve koagülasyon,
- Kısa bir süre sonra başlayan yangı,
- Günler içerisinde başlayan ve yara onarımının büyük bir bölümünü içeren hücre proliferasyonu
- Bir yıl veya daha fazla süren sonuçta skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan yeniden şekillenme evreleridir (Diegelman ve Evans, 2004; Seyrek-İntaş 2017).

### 1.1.1.1. Hemostaz ve Koagülasyon Dönemi

Yara bölgesinde, dokunun hasar görmesi ile hemostaz ve koagülasyon mekanizmaları hızlı bir şekilde görev yapmaya başlar (Robson ve ark., 2001). Kanamanın başlaması ile süregelen hemostazisle, yara iyileşmesinin de ilk safhası başlamış olur (Singer ve Clark, 1999; Theoret, 2004; Li ve ark., 2007). Yara oluştuktan hemen sonra hücre membranları, tromboksan A2 ve prostaglandin F2- $\alpha$  (PGF2- $\alpha$ ) gibi vazoaktif kimyasallar salgılamaya başlarlar (Broughton ve ark., 2006) ve hasar görmüş olan damarlarda 5-10 dakika süresince geçici bir vazokonstriksiyon şekillenir (Swaim ve Henderson, 1990; Theoret, 2004; Broughton ve ark., 2006). Oluşan bu vazokonstriksiyon neticesinde kanama azalır veya vazokonstriksiyon kanamanın durmasına katkıda bulunur (Mutsaers ve ark., 1997; Seyrek İntaş, 2017). Endotelial hasar sonrası subendotelial ekstraselüler matriks açığa çıkar. Bu da trombositlerin yapışmasına, aktive olmasına ve agregasyonuna yol açar. Trombosit agregasyonu yaralanma sonucunda oluşan vasküler defekt alanını doldurur. Bu olay birincil hemostatik tıkaç olarak adlandırılır (Kenneth, 2012) (Şekil 1.1). Fibrin tıkaç oluşumu için hemostatik mekanizma tek başına yeterli değildir (Strecker, 2007).



**Şekil 1.1.** Yaranın iyileşme evreleri (Anonim 2018a).

Hemostatik olaylar ile beraber, kan kaybını önlemek için trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu aktive edilir (Baum ve ark., 2005). Kan yara bölgesine sızarken kan hücreleri ekstraselüler matriks bileşenleri ve kollajenle temasa geçer. Bu etkileşim sonucunda fibronektin, fibrin, vitronektin ve trombospondinler kan pıhtısının oluşumunu aktive eder. Bu sayede ikincil hemostatik tıkaç oluşumu meydana gelir (Robson ve ark., 2001). Kan pıhtısı ve trombositler sadece hemostaz için değil aynı zamanda hemostatik ve yangısal evrelerin sonraki dönemlerinde hücre migrasyonu için geçici bir matriks sağlamış olurlar. İlk olarak nötrofiller, daha sonra da makrofajlar, endotel hücreler ve fibroblastlar yara bölgesine doğru harekete geçer

(Broughton ve ark., 2006). Ayrıca trombositler serotonin gibi vasküler geçirgenliği yüksek vazoaaktif aminler ile yangı sırasında sıvının daha kolay bir şekilde damar dışına çıkmasını sağlarlar (Richardson, 2004).

### 1.1.1.2. Yangı Dönemi

Yangı sürecinin asıl görevi; enfeksiyonu önlemek ve nötrofillerin ve diğer yangı hücrelerinin yara bölgesine ulaşmasını sağlamaktır (Hart, 2002; Brouhgton ve ark., 2006;). Yangı; organizmanın kan kaybetmesinin önlenmesi, yabancı maddelerin invazyonunun önlenmesi, yaradan uzaklaştırılması ve yaranın düzgün bir şekilde iyileşmesi için organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücrel bir reaksiyondur. Yangı, vazodilatasyon ve permeabilite artışı ile sonuçlanmaktadır (Stashak, 1991; Singer ve Clark, 1999). Bu evrede salgılanan, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), trombosit faktör IV, fibronektin, serotonin, tromboksan-A2, fibrinojen, von Willebrand faktör ve trombospondin gibi faktörler ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler, yara iyileşmesinde önemli role sahiptirler (Kirsner ve Eaglsterin, 1993; Li ve ark., 2007).

Vazokontstriksiyondan ortalama 15-20 dk sonra histamin, serotonin, prostaglandin E1, prostaglandin E2 salgılanarak damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışı şekillenir. Böylece, kan hücrelerinin diapedezisi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı meydana gelir (Regan ve Barbül, 1994; Govindarajan ve ark., 1995; Harrari, 1996). Daha sonra yara bölgesinde oluşan pıhtı geçici bir matriks oluşturur ve yangının yara bölgesinde sınırlı kalmasını sağlar (Swaim ve Henderson, 1990; Stashak, 1991).

Yara bölgesine, mast hücrelerinden, mezenşimal hücrelerden, fibrinojen ve fibrin yıkılma ürünlerinden salgılanan çeşitli vazoaaktif mediatörler ve kemotaksik ajanlar sayesinde kandan hasarlı dokuya ilk olarak lökositler ulaşırlar. Yaranın oluşmasından sonra ilk 24 saat içerisinde yara bölgesinde predominant olan hücreler nötrofillerdir, sayıları da kısa sürede artar (Pascoe, 1991; Kirsner ve Eaglsterin, 1993; Harrari, 1996). Nötrofillerin temel fonksiyonu; yara bölgesinden yabancı materyallerin, bakterilerin ve fonksiyonu olmayan hücrelerin ve hasarlı matriks bileşiklerinin

uzaklaştırılmasıdır (Hart, 2002; Diegelmann ve Evans, 2004). Mast hücreleri, yara iyileşmesinde dikkati çeken diğer hücrelerdir. Mast hücreleri; enzimler, histamin ve diğer aktif aminler ile doldurulmuş granülleri serbest bırakırlar ve bu mediyatörler yara bölgesindeki yangı bulgularının (şişkinlik, kızarıklık, ağrı ve sıcaklık) karakteristik belirtilerinden sorumludur (Artuç ve ark., 1999). Yaralanmadan 48 saat sonra doku monositleri, yara bölgesindeki makrofajları aktive eder. Bu özelleşmiş yara makrofajları normal iyileşme sürecinde, en önemli yangı hücreleridir (Diegelmann ve Evans, 2004). Aynı zamanda, yara makrofajları aktive edildiğinde PDGF ve TGF- $\beta$  salgırlarlar, bu da yara bölgesine fibroblastları ve düz kas hücrelerini daha fazla çeker (Pascoe, 1991; Kirsner ve Eaglsterin, 1993; Anderson, 1996; Diegelmann ve Evans, 2004.). Ayrıca makrofajlar nitrik oksit sentezleyerek ve reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla dokudaki patojenleri yok ederler. Aynı zamanda aktive olan makrofajlar, yara iyileşmesinin yangı evresi ile proliferasyon arasında geçiş görevi üstlenirler ve epitelizeasyon, anjiogenezis, fibroplaziyi tetiklerler (Regan ve Barbül, 1994; Gregory, 2007).

### **1.1.1.3. Proliferasyon Dönemi**

Bu evre, yangı oluşmasını takiben yaralanmadan sonraki 3–5. günlerde yaradaki kan pıhtısı, doku artıkları, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler ortadan kalktıktan sonra başlar. Bu dönem, fibroblastların bölgeye hakim olmasıyla, yaradaki granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizeasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir (Stashak, 1991). Bu dönemde bölgede baskın olarak bulunan hücreler fibroblastlardır (Diegelmann ve Evans, 2004; Seyrek İntaş, 2017).

Proliferasyonun ilk günlerinde, bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) aktive olur ve proteaz sentezini uyararak, endotel hücrelerinin yara bölgesine ulaşmasını destekler. Yara bölgesindeki keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, trombositler ve diğer endotel hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanarak ekstrasellüler matriks bileşiklerinin birbirine kolay bağlanması sağlanmış olur. Böylece yaralanmadan sonra ikinci günde kapillar damarların ucunda bulunan endotel hücreleri yara içine doğru hareket ederek kapillar ağı şekillendirirler (Swaim ve Henderson, 1990).



Bu dönemde bölgede yoğun olarak bulunan fibroblastlar, hasarlı dokuyu restore eder ve yaralı dokuya fonksiyon vermek için gerekli olan yeni matriksi şekillendirir. Fibroblastlar, aynı zamanda geçici fibrin matriksine tutunur ve kollajen üretmeye başlar (Clark, 1996). Ekstraselüler ortamda önemli bir enzim olan lizil oksidaz, kollajen üzerine etki ederek çapraz bağlar oluşturur. Kollajen olgunlaştıkça, moleküller arası daha fazla çapraz bağlar oluşur. Bu da kollajenin zamanla gücünün ve stabilitesinin artmasına olanak sağlar (Diegelmann ve Evans, 2004; Schafer ve Werner, 2008).

#### **1.1.1.4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Dönemi**

Yara iyileşmesinin son dönemi olan yeniden şekillenme evresi, yeni epitel ve skar doku oluşması ile ekstraselüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan yara iyileşmesinin en uzun evresidir (Heinze ve Clem, 1998). Bu aşama 1-2 yıl veya daha uzun süre alabilir (Ramasastry, 2005).

Bu aşamada, başlangıçta aşırı kalınlaşmış olan epidermis, keratinositlerin tekrar farklılaşmasıyla normal kalınlığına geri döner (Martin, 1997; Schafer ve Werner, 2008). Yara bölgesindeki granülasyon dokusu içinde bulunan endotelial hücreler, miyofibroblastlar ve yangı hücreleri apoptozise uğrayarak hücrelerde aşırı bir azalma şekillenir (Greenhalgh, 1998). Zamanla kapillar damarların büyümesi durur ve yara bölgesinde kan akışı ve metabolik aktivite azalır. Ek olarak, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi gerçekleşir ve granülasyon dokusu için karakteristik olan kollajen tip-III, yerini skar dokusundaki kollajen tip-I'e bırakır. Bu olaylar sonucunda, dermis tam olarak onarılmasa da yaranın gerilim gücü oldukça fazladır (Martin, 1997; Schafer ve Werner, 2008). Skar dokusundaki kollajen liflerin yeniden düzenlenmesi, kollajen fibrillerdeki çapraz bağların artması ve iyi organize olmaları sonucunda skar dokusunun gerilim gücü zamanla artarak, orijinal dokunun gerilim gücüne %80 oranında yaklaşır (Hanna, 1997; Yazar ve Karaca, 2016).

## 1.2.Yara ve Oksidatif Stres İlişkisi

Yara iyileşmesine etki eden faktörlerden biri olan serbest oksijen radikalleri (ROS), normal metabolik olaylar sırasında enzim kompleksi olan Nikotinamid adenin dinüleotit fosfat (NADPH) oksidaz tarafından üretilir. Hidrojen peroksidaz bir radikal olmamasına karşın doku hasarına yol açabilir (Hensley ve ark., 2000). Hidrojen peroksidaz bakır ve demir varlığında özellikle hidroksil radikali oluşturarak ciddi hücre hasarına yol açar. Makrofajlar ve nötrofiller oksidasyon sonucu ROS'ni oluştururlar ve oluşan ROS'nin yabancı organizmaların ortadan kaldırılmasında önemli görevleri vardır. ROS'i işgalci patojenlere karşı savunma için gereklidir (Clark, 1996) ve aynı zamanda düşük düzeyde ROS intrasellüler sinyalizasyonun temel mediyatörleridir (Blokhina ve ark., 2003; D'Autreaux ve Toledano, 2007). Düşük düzeyde hidrojen peroksit yarada damarlaşma için oldukça etkilidir ve bu yönüyle ROS yara iyileşmesini pozitif yönde etkilerler (Roy ve ark., 2006). Çeşitli hücrelerden salınan ROS aynı zamanda doku hasarına da neden olur ve çevre dokularda da hasara yol açabilir (Bayir, 2005). Bu nedenle özellikle hidroksil radikalleri ve O<sup>-</sup> anyonu, kollajenin yapısını bozarak fibroblastların adezyonunu, proliferasyonu ve canlılığını değiştirebilirler. Diğer taraftan ROS'nin yara bölgesinde aşırı miktarda bulunması yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (Schafer ve Werner 2008). Özellikle kronik yaralarda ROS'nin aşırı üretilmesi oksidatif strese yol açarak, sitotoksiditeye neden olur ve yaranın iyileşmesini geciktirir. Yara bölgesinde aşırı miktarda hidrojen peroksit bulunması keratonosit göçünü inhibe etmekte ve fibroblastlarda hasara neden olmaktadır (Yager ve ark., 2007). Yara iyileşmesinde ROS miktarının yangı fazında en yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle kronik yaralarda güçlü bir yangı infiltrasyonunun ve ROS'nin yüksek olması oksidatif stresin olduğunu göstermektedir. Bu yüzden kronik yaralarda yara bölgesindeki ROS'nin elimine edilmesi oldukça önemlidir (Dissemond ve ark., 2002).

Diyabetli hastalarda yara iyileşmesi normal şekillenmediğinden dolayı oksidatif stres farklılık gösterebilir. Bu hastaların artan oksidatif stres seviyesinin glikozun otoksidasyonu, ileri glikasyon ve anormal mitokondriyal fonksiyonlarından kaynaklı olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, büyüme faktörü ve trombosit

kaynaklı büyüme faktörü seviyelerinin normale göre diyabetli hastalarda düşük olduğu bildirilmiştir (Doxey ve ark.,1995; Aksoy ve Bingöl Özakpınar, 2014). Diyabetik farelerde oluşturulan yaralarda, sentetik bir E vitamini analogu raxofelast uygulamasının reepitelizasyonu, neovaskülarizasyonu, fibroblastların proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını uyardığı belirtilmektedir (Galeano ve ark., 2001). Benzer şekilde antioksidan olarak uygulanan taurin-kitosan jel formülasyonunun, yaralarda reepitelizasyonu, gerilme kuvvetini ve kollagen yapımını arttırdığı (Değim ve ark., 2002), çinko ve askorbik asitin yara iyileşmesini olumlu etkilediği bildirilmektedir (Martin, 1996; Rostan ve ark., 2002; Jagetia ve ark., 2003). Musalmah ve ark. (2005), diyabetik ratlarda oluşturdukları yaralarda, vitamin E ve  $\alpha$ -toksiferol uygulamasının yara iyileşmesinde etkili olduğunu aktarmaktadırlar.

### **1.3. Antioksidanlar**

Oksijenli yaşama geçiş ile birlikte organizmaların anaerobik yaşam formları, ya adapte olmuşlar, ya ölmüşler, ya da oksijensiz yerlere göç etmişlerdir. Adapte olabilenler (aerobik organizmalar), antioksidan savunma mekanizmaları geliştirerek, kendilerini oksijenin zararlı etkilerinden koruyabilmişlerdir (Gutteridge ve ark., 1994).

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olup, serbest radikalleri nötralize etmek için karşılıklı etkileşim halindeki bileşiklerdir. Bu bileşikler besinlerle alınan antioksidanlar (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, lipoik asit gibi), antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH) peroksidaz, GSH redüktaz gibi), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, albümin, laktoferrin, serüloplazmin gibi) (Çizelge1.2) ve bitkilerde daha yaygın şekilde bulunan antioksidan fitonutrientlerdir. Antioksidan savunma sistemleri ve antioksidanlar; doku hasarı şekillenmeden serbest radikal oluşumunu önlerler, oksidatif hasarı giderir, hasara uğramış molekülleri bölgeden uzaklaştırır ve dokunun daha ciddi zarar görmesini engellerler (Karabulut ve Gülay, 2016; Süleyman ve ark., 2018). Enzimsel savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, düşük molekül ağırlığına sahip antioksidanlar, lipit radikalleri ile reaksiyona girerler ve oksidatif hasarın

ilerlemesini engel olmaya çalışırlar. En önemli antioksidanlar arasında E vitamini, C vitamini ve glutatyon bulunur (Dünder ve Arslan, 2000).

**Çizelge 1.2.** İntraselüler reaksiyona giren antioksidanlar (Dünder ve Arslan, 2000)

<b>Antioksidan</b>	<b>Reaksiyonu</b>
Katalaz	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin yüksek konsantrasyonun giderilmesi
Stokrom oksidaz	O <sub>2</sub> indirgenmesi ve ROS'nin oluşmasının önlenmesi
Süperoksid dismutaz	Süperoksidin giderilmesi
Glutatyon peroksidaz	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin düşük konsantrasyonlarının giderilmesi

#### 1.4. BOR

Bor doğada element halinde bulunmakta olup periyodik cetvelin 3A grubunda yer almaktadır ve "B" simgesiyle gösterilmektedir (Kuru ve ark., 2018). Bor gurubun diğer üyelerinden farklı olarak metal ametal arası yarı iletken özelliklere sahip sayılmaktadır (Yılmaz, 2002). Üç adet metal olmayan dış elektronu vardır. Bor madeni; beyaz bir kaya görünümünde, çok sert yapıdadır ve ısıya dayanıklıdır (Yeşilbağ, 2008). Toz halindeki bor madeninin rengi koyu kahverengi, kristal halinin rengi ise sarımsı kahverengidir. Borun kristal şeklinin yapısı çok gevrek ve çok kolay parçalanabilir. Borun, oksijenle yaptığı bileşikler, bor tuzları ve bor silikatları şeklindedir. Doğada 200'e yakın bor türevi bulunmaktadır. Bu türevlerin başında borik asit ve boraks gelmektedir (Saygıdeğer, 2005). Ticari öneme sahip olan borun, oksijen ile bileşiklerin genel adı borattır ve boratların başlıcaları; tinkal, kolemanit, kernitüleksit, pandemit, borasit, szaybelit ve hidroborasittir. Türkiye'de yaygın olarak bulunan bor mineralleri ise; sodyum bazlı tinkal, kalsiyum bazlı kolemanit ve sodyum-kalsiyum bazlı üleksit'dir (Şekil 1.2., Şekil 1.3). Bor, mineral türleri genellikle Mg, Na, Ca gibi metaller ile bileşik oluşturmaktadırlar (Boncukoğlu ve ark., 2003) (Çizelge 1.3).

**Çizelge 1.3.** Bor'un genel özellikleri (Türkez, 2007)

Özellik	Değeri
Atom numarası	5
Atom çapı	1.78 Å
İyonlaşma enerjisi	191 kcal/g atom
Atom Ağırlığı	10.811 ± 0.005 g/mol
Yoğunluğu	2.84 g/m <sup>3</sup>
Kaynama Noktası	3660 °C
Ergime noktası	2300 °C
Isıl Genleşme	5x10 <sup>6</sup> – 7x10 <sup>6</sup>
Mohs sertliği	11
Oksidasyon sayısı	3



**Şekil 1.2.** Boraks (Tinkal) kristalleri (Anonim 2018b)



**Şekil 1.3.** Kernit (Razorit) minerali (Anonim, 2017c)

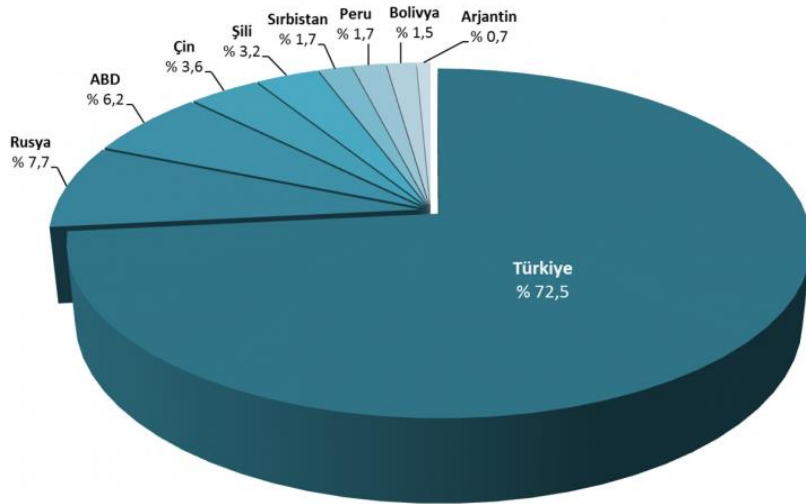
#### **1.4.1. Dünya Bor Kaynakları**

Dünyadaki bor mineral kaynakları başlıca üç bölgede yer almaktadır. Birincisi, Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Güneybatısında bulunan, Mojave Çölü bölgesindedir. ABD'nin bu bölgesi şu anda dünyanın en büyük bor üreticilerinden birisidir. İkinci bölge Türkiye'nin de içinde bulunduğu Güney Orta Asya Alp kuşağı bölgesidir. Üçüncüsü ise Güney Amerika kuşağı kaynak bölgesidir (Şekil 1.4). Dünyada en büyük bor rezervleri Türkiye'de Emet, Kırka, Bigadiç bölgelerinde ve ABD'de Kaliforniya'da bulunmaktadır. Dünya bor rezervi açısından, %72'lik pay ile Türkiye ilk sıradadır (Şekli 1.5, Çizelge 1.4). Dünya toplam bor rezervi ve bugünkü

tüketim değerleri dikkate alındığında, uzun yıllar dünyada bor cevheri sıkıntısı yaşanmayacağı öngörülmektedir (TMMOB, 2016). Dünyadaki çeşitli bor mineralleri ve bulunduğu bölgeler Çizelge 1.5’de verilmiştir.



Şekil 1.4. Dünya bor rezerv haritası (Anonim, 2018d).



Şekil 1.5. Bor’un dünyadaki dağılımı (Kaya 2017).

**Çizelge 1.4.** Dünyadaki bor rezervleri (TMMOB, 2016)

Ülke	Total Rezerv (Milyon ton)	Dünyadaki yüzde payı
Arjantin	09	01
Bolivya	19	02
Şili	41	05
Çin	36	04
Kazakistan	15	02
Peru	22	02
Rusya	100	11
Türkiye	563	72
ABD	80	09

**Çizelge 1.5.** Bor mineralleri ve bulunduğu bölgeler (TMMOB, 2016).

Mineral Formülü	Bulunduğu Yer
Propertit	Emet, ABD, Kestelek,
Kolemanit	ABD, Emet, Bigadiç
Borasit	Almanya
Boraks(Tinkal)	Kırka, Emet, Bigadiç, ABD
Kernit(Razorit)	ABD, Arjantin, Kırka
Üleksit	Kırka, Emet, Bigadiç, Arjantin
Pandermit	Bigadiç, Sultançayır

Borun biyolojik birikimi besin zinciri yoluyla mümkün değildir (Boncukoğu ve ark., 2003). Borun diyet kaynakları çoğunlukla bitki kökenlidir. Bunlar arasında; yeşil sebzeler, mantarlar, meyveler, baklagiller ve kabuklu gıdalar bor bakımından zengin iken, et ve süt ürünleri, balık, ise bor bakımından fakir besinler grubunda yer almaktadır (Boncukoğu ve ark., 2003) (Çizelge1.6). Mesleki ve tüketici olarak kozmetik, ilaç, insektisit gibi ürünlerde olası bir bor kaynağıdır. Çünkü bu ürünleri kullanan veya maruz kalan bireyler veya hayvanlar dolaylı olarak bor almış olurlar (Demirtaş, 2010; EPA, 2004). Denizlerden, yanardağlardan, kaplıcalardan,



topraklardan, yer altı ve üstü sularından, çevreye bor yayılmaktadır. Bu çevrede yaşayan hayvanlar veya insanlar, borla temas etmiş suları ve bu ortamda yetişen bitki veya meyveleri tüketerek dolaylı olarak bor almış olurlar (Demirtaş, 2010; Uçkun 2013; Çakır ve Eren, 2016).

**Çizelge 1.6.** Bazı yenilebilir maddelerdeki bor miktarları (Hunt 1991; Uygan ve Çetin, 2004; Khaliq ve ark., 2018).

Kaynak	100 gr'daki Bor Miktarı	Kaynak	100 gr'daki Bor Miktarı
Badem	2,82	Üzüm	2,72
Elma	2,73	Fındık	2,77
Kayısı	2,11	Bal	0,72
Avokado	1,66	Mercimek	0,74
Muz	2,06	Süt	0,23
Fasulye	1,56	Soğan	0,20
Ekmek	0,48	Portakal	0,25
Brokoli	2,19	Şeftali	0,52
Havuç	1,39	Fıstık	1,92
Kaju	1,15	Yerfıstığı	1,80
Ketçap	1,39	Armut	0,32
Kereviz	2,47	Patates	0,18
Peynir	0,19	Kuru erik	1,18
Kiraz	1,47	Kuru üzüm	4,51
Nohut	0,71	Soya Unu	2,80
Hurma	1,08	Domates	2,72
Yumurta	0,37	Ceviz	1,63
Un	0,28	Buğday	2,41

#### 1.4.2. Bor'un Metabolizması

Bor bileşikleri oral yolla alındığında, gastrointestinal sistemde hızlı bir şekilde borik asite çevrilirler. Daha sonra hemen hemen tamamının borik asit şeklinde emilerek kan aracılığıyla dokulara dağılım gösterdiği belirtilmektedir (Karadağ, 2014). Borun hücreye alınmasında pasif difüzyonun etkili olduğu düşünülmektedir (Park ve ark., 2005). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, sodyum bağımlı borat taşıyıcı 1'in (NABC1) izole edilmesinden sonra, borun hücreye alınmasında hem pasif

difüzyonun hem de NABC1'in etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Murray ve ark.,1998; Park ve ark., 2005; Kuru ve Yarat, 2017). Yapılan bir çalışmada; insanlarda kemik, saç, böbrek, karaciğer ve beyin dokusu, eklem sıvısı, kan, salya, beyin omurilik sıvısında bor varlığı tespit edilmiştir (Sutherland ve ark., 1998). Bor dağılımı ile ilgili olarak yapılan bir diğer çalışmada; borik asit verilen ratlarda, çalışma sonunda en yüksek bor düzeyinin kemikte, en düşük bor konsantrasyonu ise adipoz dokuda olduğu belirlenmiştir (Ku ve ark.,1991; Kuru ve Yarat, 2017).

Yiyeceklerle alınan borun büyük çoğunluğu, idrar yolu ile vücuttan atılır. Yapılan çalışmalarda, oral yol ile alınan borun yarısı 24 saat sonra, diğer kalanının ise 4 gün içinde idrarla atıldığı ve idrar analizlerinde bor tespit edilebildiği bildirilmektedir. Hatta 23 günün sonunda dahi idrarda fazla miktarda bor bileşiklerine rastlanmıştır. Borik asidin kemiklerden eliminasyonu oldukça yavaştır (Çakır ve Eren, 2016). Sodyum borat ve borik asit formunda alınan borun % 90'dan fazlası idrar, yaklaşık % 2 kadarı dışkı, daha az miktar da safra, ter ve solunum yolu ile vücuttan atılmaktadır (Moseman, 1994; WHO, 1998; EPA, 2004).

Bor, solunum yoluyla da absorbe edilmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, bireyler solunum yolu ile bora maruz bırakılıp, borun solunum ile organizmaya alındığı belirtilmiştir. Farklı deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda boraksın ve borik asitin akut etki gösterebilmesi için hayvan çeşitlerine göre oral olarak borik asit, boraks, sodyum perborat veya sodyum metaborat almaları gerektiği bildirilmektedir (Baykut ve ark.,1987).

### **1.4.3. Bor Toksisitesi**

Mikro düzeyde vücuda alınan elementler; doza maruz kalma süresine ve uygulama metoduna bağlı olarak toksik etki gösterebilir (Blevins ve Lukaszewski, 1994). Borat bileşiklerinin toksisitesi hem laboratuvar hayvanlarında hem de diğer hayvanlarda yoğun olarak çalışılmıştır. Borik asit ve boraks, bor toksisitesi için hayvanlarda en sık test edilen bor formlarıdır. Borik asit ve boraks, uygulandıkları hayvanlarda toksikolojik olarak benzer sonuçlar göstermiştir (WHO, 1998). Fizyolojik pH'da,

borat tuzları neredeyse tamamen non-iyonize borik asite dönüşürler. Bu nedenle borik asit ve borat tuzları benzer toksikolojik özelliklere sahiptir (USDA Forest Service, 2006). İnsanlar için borik asidin en düşük tolere edilebilir dozu ağız yoluyla 640 mg/kg, deri yolu ile 8600 mg/kg, enjeksiyon yoluyla alındığında 29 mg/kg'dır. Bor, yiyeceklerle, su ve hava yoluyla, borat ise hava yoluyla deriyle temas sonucunda veya defektli dokulardan vücuda girebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilebilir bor tüketimi 1-13 mg/gün olarak kabul edilmiştir (Nielsen, 2008). Bazı kaynaklarda insanların günlük alması gereken bor miktarı 0,5-1,0 mg olarak kabul edilmesine karşın, bazı kaynaklarda ise kesin bir değerin belirlenemediği dikkat çekmektedir. Bor alımı bireyler arasında ve cinsiyet-yaş grubuna göre büyük ölçüde değişiklik göstermektedir (Uygan ve Çetin, 2004).

Fazla miktarda alındığında görülen zehirlenme belirtileri; halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma, kas kasılması, şok, sindirim ve merkezi sinir sistemi bozuklukları, salgı bezleri fonksiyonlarının bozulması ve deri lezyonlarıdır (Hunt, 1981; Nielsen, 2004; Kuru ve Yarat, 2017).

Ratlarda boraksın LD<sub>50</sub> oluşturması için gerekli olan akut oral dozu 4,50 g/kg, gavaj yoluyla uygulanan borik asitin LD<sub>50</sub> değeri ise 3,45 g/kg'dır. Doz aşımından sonra ratlarda ataksi, depresyon, konvulsiyonlar ve ölüm gözlenmiştir (Weir ve Fisher, 1972). Sabuncuoğlu ve ark. (2006), ratlarda subakut 400 mg/kg/gün dozunda oral olarak uygulanan borun, böbrek dokusunda histopatolojik değişimlere yol açtığını bildirmektedirler. Köpeklere, tek bir oral doz boraks kapsülü (1,54-6,51 g/kg boraks) veya borik asit kapsülü (1,0-3,98 g/kg borik asit) verilmesinin hayvanlarda ölüme sebebiyet vermediği aktarılmaktadır (Weir ve Fisher, 1972). Dani ve ark. (1971), ratlarda 1-3 hafta süre ile 1g/kg boraks ve borik asidin oral olarak verilmesinin, 3. haftadan sonra ratlarda vücut ağırlığında azalmaya, DNA sentezinde inhibisyona ve klinik toksisite semptomlarına neden olduğunu bildirmektedirler.

Borun farklı türler üzerine olan toksik etkileri Çizelge 1.7 de verilmiştir. Paynter (1963), köpeklerin diyetine 90 gün süreyle % 0, % 0,0154, % 0,154, ve % 1,54 konsantrasyonlarına boraks eklemiş, çalışma sonunda erkek köpeklerin kan ve idrar değerlerinde boraks uygulamasına bağlı bir değişim gözlenmediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada, dişi köpeklerde % 1,54 oranında uygulanan boraksın ise hematokrit ve hemoglobinde azalmaya, erkeklerde testis ağırlıklarında azalmaya, testiküler atrofiye ve seminifer tübüllerde patolojik değişimlere neden olduğu gözlenmiştir.

Borun dermal etkilerini araştırmak için Yeni Zelanda tavşanlarının derilerine tıraş edildikten sonra tek doz 2 g/kg (LD50 > 2,0 g/kg) boraks (Sodyum tetraborat dekahidrat) yapıştırılmış ve materyal 2 saat boyunca yerinde bırakılmıştır (Reagan, 1985a). Uygulamadan sonra tavşanlarda; anoreksi, diyare, aktivitede azalma, yumuşak dışkılama ve nazal akıntı gibi semptomlar gözlenmiştir (Reagan, 1985a). Başka bir çalışmada, deriye tıraş edilerek 0,5 g/kg dozunda boraks (Sodyum tetraborat dekahidrat) uygulanmış ve bu uygulama deride iritasyona neden olmamıştır (Reagan, 1985b). Yeni Zelanda tavşanlarının gözlerine 0,1 g dozunda boraks damlatılmış; uygulama sonrasında hayvanlarda ileri derecede iris iritasyonu, korneal opasite, konjunktival kızarıklık, akıntı ve şemosis gözlenmiştir (Reagan, 1985c). Başka bir çalışmada ise, sıçanlara inhalasyon yoluyla günlük 4 saat süre ile 2,0 mg/L boraks 14 gün süre ile uygulanmış ve herhangi bir mortalite görülmemiştir (Wnorowski, 1994).

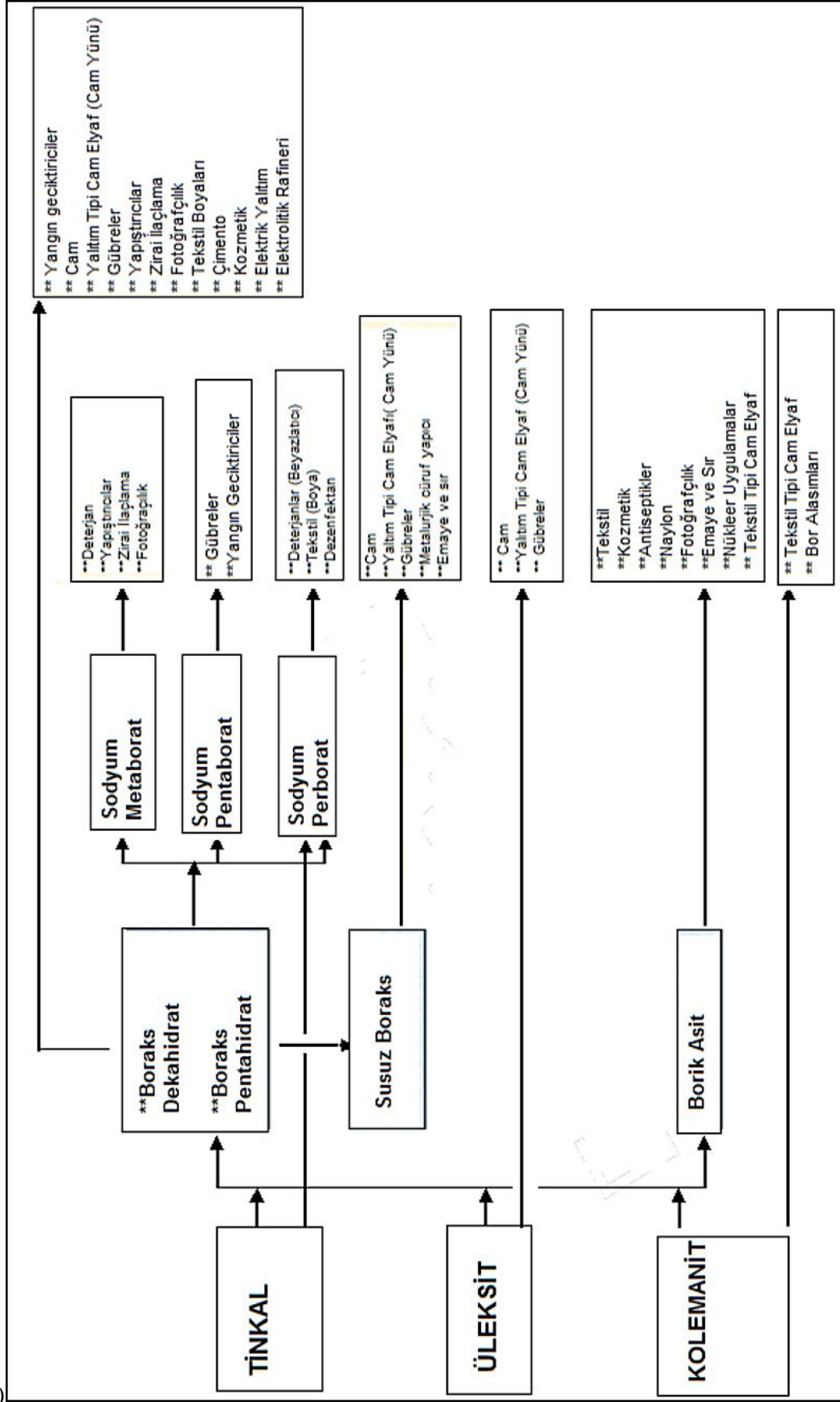
**Çizelge 1.7.** Borun farklı türler üzerine toksik etkileri (Ku ve ark.,1993; Cheng ve ark., 2011; Tang ve ark., 2016; Khaliq ve ark., 2018).

<b>Türler</b>	<b>Doz (mg/kg)</b>	<b>Yan Etkileri</b>
Fare	79	Gelişimin yavaşlaması
Sıçan	26	Sperm inhibisyonu
	52	Testiküler atrofi
	50	Germinal aplazi
	25	Gelişimsel problemler
	13,3	Fötuslarda büyüme geriliği
	58,5	Testiküler atrofi ve testis ağırlığında azalma
Tavşan	43,8	Fötal deformiteler
Köpek	29	Testiküler atrofi
Deve kuşu	640 mg /L	İntestinal apoptozda artış
	320-640 mg/L	Dalakta yapısal değişim / toksisite, beyin yapısında bozukluk
	400 mg/L	Kemik üzerine negatif etki

#### **1.4.4. Borun Çeşitli Kullanım Alanları**

Bor ve türevleri; seramik sanayi, spor malzemeleri, cam, kozmetik, kimya, makine sanayi, askeri ve zırhlı araçlar, otomobil sanayi, tarım sektörü, tekstil sektörü, fotoğrafçılık ve görüş sistemleri, elektronik ve bilgisayar sanayi, uzay ve havacılık sanayi, inşaat sektörü, kağıt sanayi, ilaç sanayi, iletişim araçları, enerji sektörü, kauçuk ve plastik sanayi, koruyucu, metalürji, nükleer sanayi, patlayıcı maddeler ve tıp alanında kullanılmaktadır (Woods, 1994; Yılmaz ve ark., 2016) (Çizelge 1.8).

Çizelge 1.8. Bor türevleri ve kullanım alanları (Turkez, 2007)



### 1.4.5. Borun Sağlıkta Kullanımı ve Biyolojik Önemi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, borun biyolojik önemi ve sağlık üzerinde olumlu etkilerinden bahsedilmektedir. Borun mineral ve hormon metabolizmasında, kemik gelişiminde, antioksidan savunma sisteminde, yara iyileşmesinde, enerji metabolizmasında ve immün sistemde çok önemli görevlerinin olduğu bildirilmektedir (Kuru ve Yarat, 2018).

Borun, proton verici olarak görev yaparak organizmaya katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Hidroksil grubu taşıyan bor, çeşitli bileşiklerle kompleks yapı oluşturarak, şeker türevleri (mannoz, riboz, galaktoz ve fruktoz), adenozin-5-fosfat ve riboflavin gibi enzimlerle tepkimeye girer. Bor, birçok metabolitler de reaksiyona girebilmektedir. Bu yönden hayvanlarda mineral ve enerji metabolizmasında da etkili role sahiptir (Saygıdeğer, 2005; Mızrak, 2006).

Bor insan vücudunda özellikle kemiklerdeki magnezyum, fosfor, kalsiyumun dengesi ve miktarının korunması için gerekli olan bir elementtir (Wilson ve Ruszler, 1996). Bu minerallerin insan vücudunda yeterli düzeyde kullanılmasını ve korunmasını da sağlamaktadır. Bor, magnezyum (Mg), D vitamini, fosfor ve kalsiyum (Ca) mineralleri arasında düzenleyici bir etki göstererek kemik iyileşmesini de pozitif yönde etkiler (Nielsen, 1990; Devirian ve Volpe, 2003; Kabu ve Akosman, 2013). Bor eksikliğinde, Ca, Mg ve fosfor arasındaki plazma konsantrasyonu dengesi bozulur (Hegsted ve ark., 1991). Borun; beyin fonksiyonlarında, steroid, lipid, enerji metabolizmasında, kan hücrelerinin miktarında, kemik gelişimi ve immün sistemde görev aldığı belirtilmektedir. Ayrıca üreme sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, borun embriyo gelişiminde de rol aldığı belirtilmektedir (Hunt, 1981; Nielsen, 2004; Doğan ve ark., 2015).

Hayvanlarda bor alımının etkilerini araştırmak için bazı çalışmalar mevcuttur. Araştırmacılar, sığırlarda sodyum borat uygulamasının karaciğer yağlanmasının ilerlemesini engellediği veya yavaşlattığını düşünmektedir (Başoğlu ve ark., 2002; Bobe ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada, oral yolla uygulanan sodyum boratın serum trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı aktarılmaktadır (Başoğlu ve ark., 2002). Kabu ve Civelek (2012), periparturient dönemde olan sığırlarda, 28 gün boyunca 30g/gün oral yolla sodyum borat uygulamasının, periparturient dönemdeki hayvanlarda metabolik durumu geliştirdiği ve aynı zamanda karaciğer yağlanması riskini azalttığı belirtmektedirler.

Bor, organizmada çeşitli hücrelerden sentezlenemediği için besinlerle dışarıdan alınması gereken önemli bir mineraldir. Bor, bazı ülkelerde tabletler şeklinde üreilmeye başlanmış, diğer mineraller ve vitaminlere de ilave edilmiştir. Afrika'da yapılan araştırmalar doğrultusunda, bor alan kişilerde arthritisi oranı bor almayan kişilere göre daha azalmıştır (Sapmaz ve ark., 2006). Sağlık alanında bor bileşikleri merhemler, gargaralar, göz damlaları ve lens solusyonları gibi ilaçların içeriğinde bulunmaktadır. Aynı zamanda osteoporoz ve osteoartrit tedavilerinde, antigenotoksik olarak, yara iyileşmesinde, alerjik hastalıklarda, menopoza tedavisinde, yanık tedavilerinde, multiple myelom tedavisinde, lenfomalar, prostat, akciğer, meme ve serviks, beyin tümörlerinin ve benign prostat hiperplazilerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Kuru ve ark., 2018). Ayrıca kesinleşmiş bir tedavi olmamakla beraber Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) ile sağlıklı hücrelere herhangi bir zarar vermeden kanserli hücrelerin imha edilmesinde görev üstlenen bor, kanser tedavisinde bir umut kaynağı olarak yerini almıştır (Barth ve ark., 2005). BNCT, özellikle de beyin kanserinin tedavisinde hasta hücrelerin seçilip imha edilmesini mümkün kılan ve sağlıklı hücrelere zararının minimum seviyede olması sebebiyle kullanılmaktadır (Nedunchezian ve ark., 2016).

Borun vücutta bazı kan pıhtılaşma faktörlerini de etkidiği düşünölmektedir. Bor konjestif kalp yetmezliği durumlarında kullanıldığında hastalığı belirgin bir şekilde hafifletmektedir. Bor, lipidlerin bir araya toplanmasını



azaltarak kolesterolün çeşitli yollarla uzaklaştırılmasına yardımcı olmakta ve bu sayede damar içerisinde kan pıhtısı oluşumu, arteriosklerosis gibi tehlikeleri minimize ederek kalp krizi ve beyin felcine karşı vücudu korumaktadır (Moustafa, 2015).

Borun yangısal yanıtın düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Bor takviyesinin plazma östradiol ve testosteron seviyelerini arttırdığı bilinmektedir. Fakat etki mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (Khaliq ve ark., 2018). Bor eksikliği, mantar türlerinden *Dothiorellasp.*'nin büyümesini önemli ölçüde engellemektedir. Yapılan çalışmada mantar türlerinin bor takviyesine fizyolojik yanıt verdikleri tespit edilmiştir (Hunt, 2003).

Civcivlerde D vitamini eksikliğinde bütün kemik anormalliklerinin düşük bor takviyesiyle azaldığı belirlenmiştir (Khaliq ve ark., 2018). Borik asitin birçok böcek türü için toksik etkisinin olduğu belirlenmiştir (Mızrak, 2006). Borun fertilité üzerinde bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Şaylı, 2000).

#### **1.4.6. Bor ve Yara İyileşmesi**

Bor iyi bir yara iyileşme materyalidir ve %3'lük borik asit solüsyonunun derin yaraları tedavi edebildiği bildirilmiştir (Blech ve ark., 1990). Günümüzde ise boratlar yara tedavisinde oldukça düşük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Borun yara iyileşmesine etki mekanizması kesin olarak bilinmemek ile beraber bazı deneyler bunun protein, kollajen ve proteogliklan sentezine ile ilişkili olduğunu açığa çıkartmıştır (Benderdour ve ark., 1998; Nzietchueng ve ark., 2002). Borun yara iyileşmesinde protein, kollajen ve proteoglikanların ortama verilmesinde önemli rolü olan ekstraselüler matriksin üretimini regüle ettiği anlaşılmıştır. Borun, keratinosit göçünü arttırarak vasıtası ile yara iyileşmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Borik asitin de DNA çift zincirli kırıp formasyonunu etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Yanıkların iyileşmesinde de bor hidrojel formülasyonun

başarılı sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur. Bu borat formülasyonu, hücre göçünün uyarılması, immün yanıt, vaskülarizasyon ve büyüme faktörü ekspresyonlarının artması gibi karmaşık mekanizmalar aracılığı ile yanıkların iyileşmesini olumlu etkilediği düşünülmektedir (Demirci ve ark., 2015). Buna ilaveten bir çalışmada; radyolojik, klinik ve histolojik bulgular borik asitin lokal olarak uygulanmasının kırık iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (Gölge ve ark., 2015).

#### **1.4.7. Bor ve Oksidatif Stres**

Organofosfat (OP) bileşenleri oksidatif strese neden olur ve organizmadaki antioksidan durumunu değiştirir. OP bileşikleri çeşitli hücre zarı bileşenlerine zarar vererek başta ROS üretiminde olmak üzere toksik etkiler doğururlar (El-Demerhads, 2011). Bor uygulaması ile OP tarafından indüklenen oksidatif stres ve enzim aktivitesinde azalma şekillenmiştir. Buna ek olarak bor, farelerde savunma mekanizmasını geliştirmiş ve vücudun farklı organlarında yenilenme sağlanmıştır (Snow ve ark., 1995). Bor uygulamasının oksidanları nötralize etmek ile görevli glutatyonun vücuttaki rezervlerini arttırarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (Bolanos ve ark., 2004; Cao ve ark., 2008). Buna ek olarak, bor malathionun toksik etkilerine karşı glutatyon (GSH) seviyelerini arttırarak koruma sağlamaktadır (Snow ve ark., 1995).

Borun, oksidatif stres parametrelerini baskılayarak karaciğerin maruz kaldığı zararlı etkileri dengelediği ve karaciğerin normal fonksiyonuna dönmesi yönünde pozitif etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Pawa ve Ali, 2006). Yeni Zelanda tavşanları üzerinde yapılan çalışmada, borun karaciğer yağlanmasına etkileri incelenmiştir (Başoğlu ve ark., 2010). Çalışmada tavşanlara 96 saat arayla 10, 30 ve 50 mg/kg dozlarında oral bor (Boraks dekahidrat  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) uygulaması yapılmıştır. Bu doz seviyeleri tavşanlarda hematolojik parametrelere etki etmemiştir. 50 mg/kg dozda bor uygulamasının stabilize edici bir etki görülmemesine rağmen borun karaciğer yağlanması ve visseral yağlanma

üzerine oksidatif stresi azaltıp lipid profilini etkilemek yoluyla pozitif bir etkisinin olduğunu bildirilmektedir (Başoğlu ve ark., 2010; Başoğlu ve ark., 2011).

Scorei ve ark. (2011), insan keratinosit kültürlerinde kalsiyum fruktoborat'ın antioksidan etki göstererek koruyucu etkisinin olabileceğini aktarmaktadırlar. Benzer şekilde insan hücre kültürlerinde sodyum boratın (40 mg/L'ye kadar) düşük düzeylerde antioksidan etkilerinin olduğu belirtilmektedir (Çelikezen ve ark., 2015). Türkez ve ark. (2007), periferik kan kültürlerinde farklı bor bileşiklerinin düşük dozlarda antioksidan enzim aktivitesini arttırdığı ve hatta artan dozlarda genotoksik etki oluşturmadığını bildirmektedirler. Diğer bir çalışmada, hamsterlarda akciğer fibroblast V79 hücre hattında oksidatif DNA hasarı üzerinde boruk asitin koruyucu etkisini araştırılmış, borik asitin V79 hücrelerinde hidrojen peroksidin neden olduğu DNA hasarını önemli düzeyde azalttığı aktarılmaktadır (Yılmaz ve ark., 2016).

Korkmaz ve ark. (2018), osteokondral defekt oluşturulan ratlarda eklem içine lokal olarak uygulanan borun, hem kan hem de kıkırdak dokusu malondialdehit (MDA) düzeylerini azalttığı ve GSH düzeylerini arttırdığı ve dolayısıyla borun oksidatif hasara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu belirtmektedirler. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada; borik asit uygulamasının, hem seminal plazmada hem de kan plazmasında MDA düzeylerini düşürdüğü, buna karşılık total antioksidan kapasite düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Elkomy ve ark., 2015).

İnce ve ark. (2010), 100 mg/kg diyetle ilave olarak borik ve boraks uyguladıkları ratlarda, kan GSH konsantrasyonunun ve plazma C vitamini düzeyinin arttığını bildirmektedirler. Aynı çalışmada diyetle bor takviyesinin lipid peroksidasyonu azalttığı ve antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirdiği belirtilmektedir. Çoban ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada; malationa bağlı oksidatif stres oluşturulan ratlarda borun karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda MDA düzeylerini önemli derecede düşürdüğünü aktarmaktadırlar. Küçük Kurt ve ark. (2015), arsenikle oksidatif stres oluşturulan erkek ve dişi ratlarda, borun karaciğer,

böbrek, kalp ve beyin dokusu MDA düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğünü belirtmektedirler.

Bu çalışmanın amacı, oral ve lokal olarak uygulanan farklı bor bileşiklerinin yara iyileşmesi ve hem kan hem de yara dokusunda bazı oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 07.09.2016 tarih ve 49533702-117 sayılı izni ile başlandı. Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi.

Çalışmanın materyalini ağırlıkları ortalama 200-250 gr arasında değişen toplam 32 adet erişkin erkek Wistar ratı oluşturdu. Hayvanlar kontrol grubu (n=8), lokal bor (LB) grubu (n=8), oral bor (OB) grubu (n=8) ve oral bor+lokal bor (OLB) grubu (n=8) olmak üzere rastgele dört eşit gruba ayrıldı.

Deney süresince ratlar her kafeste tek rat olacak şekilde barındırıldı. Bütün hayvanlar standart rat yemi ile beslendi sıvı ve besin kısıtlaması yapılmadı. Aynı zamanda bütün hayvanlara içme suyu olarak Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi bünyesinde mevcut olan arıtılmış su verildi. Zhou ve ark. (2017), tarafından bildirilen yöntemine göre, ICP-MS'in operasyonel kurulum ve düzenlemesi yapılarak içme suyunun bor miktarı ölçüldü.

### 2.1. Anestezi Prosedürü

Bütün gruptaki ratların genel anestezisi, 10 mg/kg ksilazin (Alfazine % 2, Egevet) ve 100 mg/kg ketamin hidroklorür'ün (Alfamine % 10, Egevet) intramuskuler uygulaması ile gerçekleştirildi.

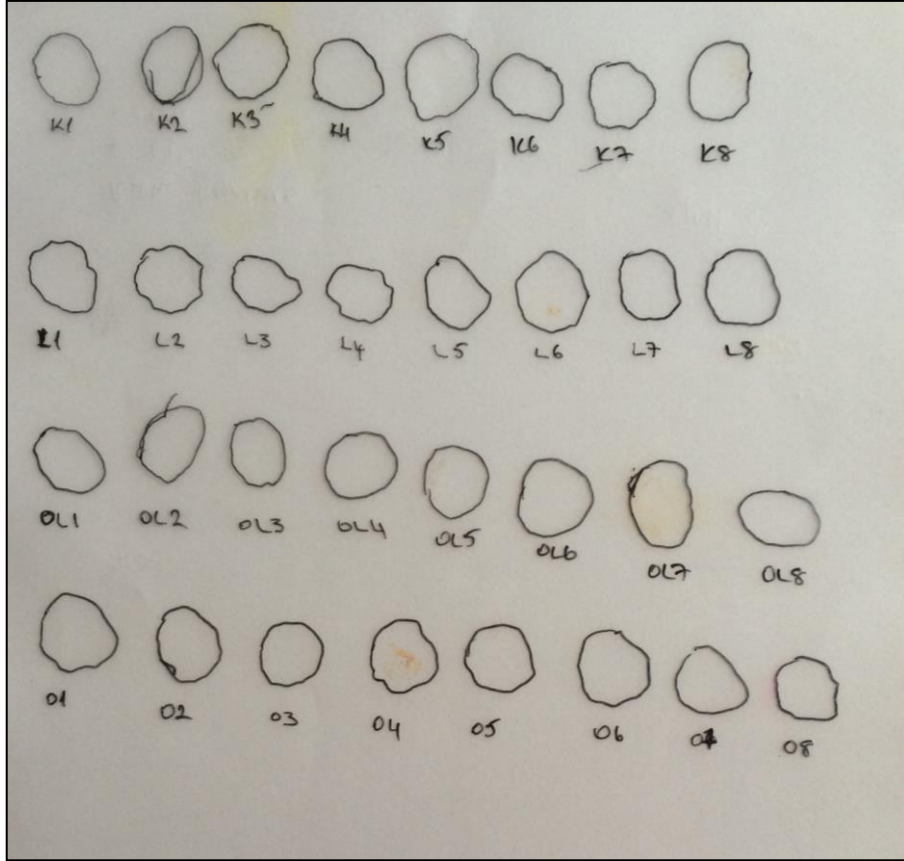
### 2.2. Cerrahi İşlem

Çalışmada, ratların sırt bölgesindeki tüyleri tıraş bıçağı ile deriye hasar vermemeye özen gösterilerek tıraşlandıktan sonra, bölge cerrahi tekniklere uygun olarak povidon iodin ile temizlendi. Genel anestezi altında ve asepsi-antisepsi kurallarına bağlı kalarak ratların sırt bölgesinde 1,5 cm çapında dairesel tam kat iki adet deri defekti

oluşturuldu (Resim 2.1). Deri defekti oluşturulduktan sonra yaralar sadece serum fizyolojik ile temizlendi. Kontrol grubunda bulunan hayvanların yaralarına, çalışma periyodu suresince herhangi bir ilaç uygulanmadı. OB grubunda bulunan ratlara oral olarak gavajla 10 mg/kg boraks dekahidrat ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , Eti Maden Enstitüsü, Kırka, Eskişehir), LB grubunda bulunan ratlara lokal % 3'lk borik asit ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ , Eti Maden Enstitüsü, Kırka, Eskişehir) oral+lokal bor grubunda bulunan ratlara oral yolla 10 mg/kg boraks dekahidrat ve aynı zamanda lokal olarak % 3'lk borik asit püskürtülerek uygulandı. Bütün hayvanlarda, yara iyileşmesinin seyri, 0, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 ve 21. günlerde yara boyutlarının asetat kağıdına çizilmesi ile takip edildi (Resim 2.2). Belirtilen günlerde asetat kğıdına çizilen yaraların alanları hesaplandı ve kaydedildi.



**Resim 2.1 (A-B)** Ratların sırtına oluşturulan yara defektleri



**Resim 2.2.** Yara alanlarının asetat kağıdına çizilerek takip edilmesi (1.gün)

### 2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Bütün hayvanlara 21. günün sonunda genel anestezi uygulanarak MDA, GSH, SOD ve katalaz ölçümlerinin yapılabilmesi için kalp punksiyonu ile kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Alınan EDTA'lı kan örneklerinin 1 ml'si MDA ve GSH düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmak üzere hiçbir işleme tabi tutulmadan tam kan olarak ayrıldı ve aynı gün içerisinde ölçümler gerçekleştirildi.

Kan örnekleri alındıktan sonra hayvanlara yüksek doz anestezik ile ötenazi uygulandı. Aynı zamanda yara dokusu MDA, GSH, SOD ve katalaz düzeylerinin belirlenebilmesi için ratların yara oluşturulan deri bölgesinden yara dokusu alındı. Daha sonra ratların sırt bölgesinden yara defektini de içine alacak şekilde tam kat

deri parçası çıkartıldı ve histopatolojik inceleme için % 10'luk formaldehit içine konuldu.

#### **2.4. Eritrositlerin Hazırlanması**

SOD ve katalaz ölçümleri için alınan kan örneklerinde 30 dakika içinde eritrositler 4°C de 15 dk 3500 rpm'de santrifüj edilerek çöktürüldü. Daha sonra plazma ve serum kaldırıldı. Eritrositler izotonik tuzlu su ile 3 kez yıkandı ve üstteki süpernatant atıldı. Daha sonra viallerin içine aynı hacimde izotonik tuzlu su ve eritrosit eklendi ve -20°C' de saklandı. Bu eritrosit süspansiyonu, 5 katı miktarında soğuk su kullanılarak osmotik basınç ile yıkımlandı. Bu eritrosit lizatı 3 gün içinde ölçülünceye kadar + 4°C de saklandı (Winterbourn et al., 1975).

#### **2.5. Deri Dokusu Homojenatının Hazırlanması**

Genel anestezi altında ratların yara oluşturulan bölgelerinden 1 g yaralı deri dokusu alındı. Alınan örnek 0.15 M Tris-HCl buffer (pH 7,4) çözeltisi ile 1/10 oranında sulandırılarak doku homojenizasyon cihazı ile parçalandı ve daha sonra dokular 3500 rpm'de + 4°C de 10 dk santrifüj edildi. Üstte kalan doku süpernatantları analiz yapılmaya kadar -70°C'de derin dondurucuda saklandı (Bolcal ve ark., 2007).

#### **2.6. Tam Kan ve Doku Homojenatlarında Malondialdehid Ölçümü**

Lipid peroksidasyonun önemli bir göstergesi olan MDA, tam kanda Draper ve Hardley (1990), doku homojenatlarında ise Ohkawa ve ark.'ın (1979) tanımladığı yöntemle belirlendi. Yöntemlerin prensibi MDA ile tiyobarbitürik asit (TBA)'in reaksiyonu sonucu ortaya çıkan rengin spektrofotometrik ölçümüne dayanır ve bu rengin absorbansı spektrofotometrik olarak 532 nm dalga boyunda ölçüldü. MDA konsantrasyonu, MDA-TBA kompleksinin absorbans katsayısıyla hesaplandı ve kanda nmol/ml veya ıslak dokuda nmol/g olarak ifade edildi.



## **2.7. Tam Kan ve Doku Homojenatlarında Glutatyon Ölçümü**

GSH konsantrasyonu tam kan ve doku homojenatlarında Beutler ve ark. (1993) tarafından tanımlanan metot kullanılarak ölçüldü. Kısaca, 0,2 ml numune üzerine 1.8 ml distile su eklendi. 3 ml çöktürücü solüsyon (1,67 g metafosforik asit, 0,2 g EDTA ve 30 g NaCl, 100 ml distile suda hazırlandı) numune ile karıştırıldı. Bu karışımın yaklaşık 5 dakika bekletilmesine izin verildi ve sonra filtre (Whatman No.42) edildi. 2 ml filtrat alınarak başka bir tüpe aktarıldı. Bunun üzerine 8 ml fosfat solüsyonu (0.3 M disodyum hidrojen fosfat) ve 1 ml 5, 5'-dithiobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) eklendi. 8 ml fosfat solüsyonu, 2 ml sulandırılmış çöktürme solüsyonu ve 1 ml DTNB ayırıcı ile bir kör hazırlandı. Ayrıca bir tane GSH standart solüsyonu (40 mg/100 ml) hazırlandı. Optik dansite spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar kanda nmol/ml veya ıslak dokuda nmol/g olarak ifade edildi.

## **2.8. Eritrosit Lizatında ve Doku Homojenatında Süperoksit Dizmutaz Aktivitesinin Ölçümü**

Eritrosit lizatında ve doku homojenatında SOD'ın antioksidan enzim aktivitesi Sun ve ark.'nın (1988) tanımladığı metoda göre ölçüldü. Bu metot, Süperoksit radikallerinin ortamda bulunan nitroblue tetrazolyumu (NBT) mavi renkli formazona indirgemesi prensibine dayanır. Oluşan absorbans spektrofotometrik olarak 560 nm dalga boyunda belirlendi. SOD aktivitesi eritrosit için U/mgHb veya dokuda U/ $\mu$ g protein olarak ifade edildi.

## **2.9. Eritrosit Lizatında ve Doku Homojenatında Katalaz Aktivitesinin Ölçümü**

Eritrosit lizatında ve doku homojenatında katalaz aktivitesi sırasıyla Luck (1955) ve Aebi (1974)'nin metoduna göre belirlendi. Bu metotlar, katalaz tarafından  $H_2O_2$ 'in parçalanması prensibine dayanır. Reaksiyon karışımı; pH (7.0)'da 50 mM fosfat buffer, 10 mM  $H_2O_2$  ve numune ile oluşturuldu. Oda sıcaklığında, 240 nm dalga

boyunda, 45 saniye boyunca  $H_2O_2$ 'in indirgenme oranı takip edildi. Bir birim katalaz miktarı,  $25^\circ C$ 'de pH (4.5)'da her bir dakikada 1  $\mu mol$   $H_2O_2$ 'i parçalayan katalaz miktarıdır. Katalaz aktivitesi ( $k$ ; nmol/min) eritrosit için  $k/mgHb$  veya dokuda  $k/\mu g$  protein olarak ifade edildi.

## 2.10. Hemoglobin (Hb) ve Protein Konsantrasyonları Ölçümü

SOD ve katalazın eritrosit hemolizatındaki hesaplamalarında kullanılmak üzere Hemoglobin (Hb) Drabkin ve Austin (1935)'e göre siyanomethemoglobin metoduyla kolorimetrik olarak belirlendi. Dokudaki SOD ve katalaz hesaplamalarında kullanılmak üzere protein içeriği Lowry ve ark. (1951)'nin kolorimetrik metoduna göre test edildi.

## 2.11. Spektrofotometrik Ölçümler

Spektrofotometrik ölçümler Shimadzu 1601 UV-VIS (Tokyo, Japonya) spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirildi.

## 2.12. Histopatolojik İnceleme

Kan ve yara dokusu örnekleri alındıktan sonra hayvanlara yüksek doz anestezik verilerek ötenazi uygulandı. Ratların yara bölgesini içine alacak şekilde deri örnekleri alındı ve histopatolojik inceleme için % 10'luk formaldehit içine konuldu. Histopatolojik değerlendirmeler için alınan deri örnekleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Bayat Meslek Yüksekokulu Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü laboratuvarına gönderildi. Doku %10'luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süre ile fikse edildi. Deri dokusu örnekleri akan çeşme suyunda yıkama işlemini takiben, artan derecelerdeki etanol serilerinden (% 50-% 99) ve ksilen serilerinden geçirildikten sonra  $62^\circ C$ 'de erimiş parafin infiltrasyonunu takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2245 ile 5-7  $\mu m$  kalınlığındaki

kesitler lamalar üzerine alındı. Bu kesitler hematoxilen-eosin boyama yöntemiyle boyanıp yara iyileşme skalasına göre değerlendirmeleri yapıldı (Çizelge 2.1). Boyanmış olan kesitler, Nikon Ci-S ışık mikroskop, Nikon DS-Fi3 kamera ve NIS-Elements D görüntü analiz sisteminde (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) incelenerek fotoğraflar alındı.

**Çizelge 2.1.** Yara iyileşme skoru değerlendirme kriterleri

Skor	Reepitelizasyon	Granulasyon dokusu	Kollagen birikimi	Yangısal hücre varlığı	Neovasküleri zasyon	Ülser
0	Yok	Yok veya immatür	Yok	Yok	Yok	Geniş derin ülser, apse
1	Kısmi	Az	Az	Az	5'ten az damar	Geniş ülser
2	Tamamlanmış fakat ince veya immatür	Orta derecede maturasyon	Orta derecede	Orta derecede	6-10 damar	Yok veya çok küçük
3	Tamamlanmış ve matür	Mature	Bol miktarda	Bol miktarda	10'dan fazla damar	Yok

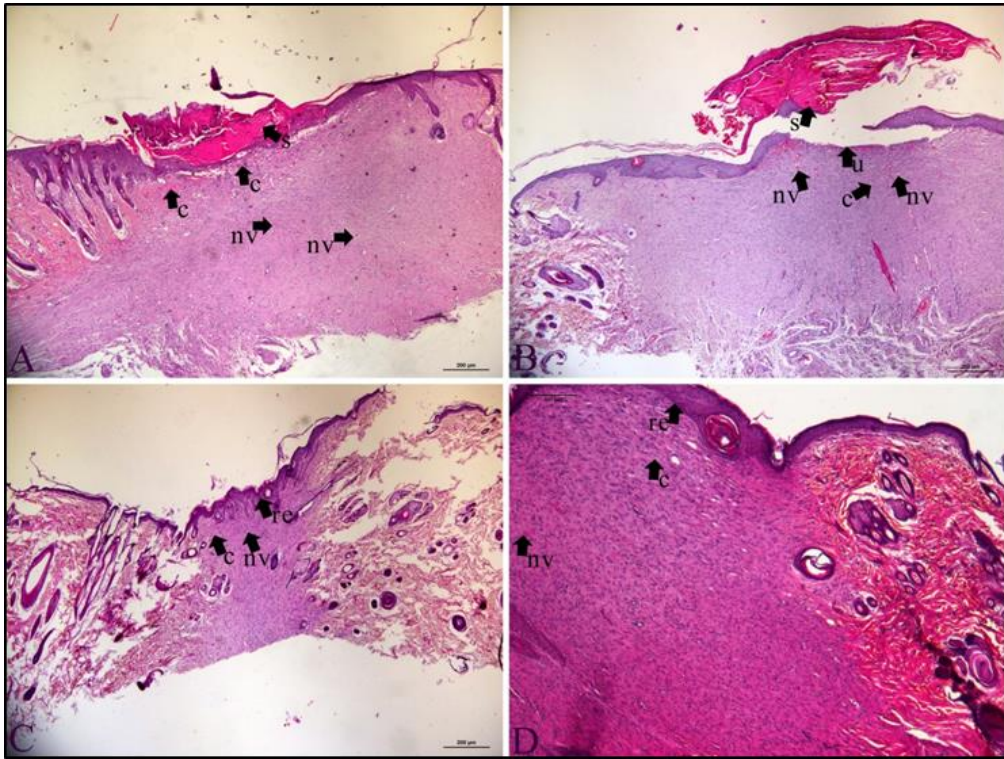
### 2.13. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc, for Windows) programı ile analiz edildi. Gruplar arasında, kan ve yara dokusu MDA, GSH, SOD ve katalaz konsantrasyonları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde ANOVA testi uygulandı. Gruplar arası yara iyileşme skorları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Kruskal Wallis testi uygulandı. Grup içinde yara alanları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde tekrarlayan ölçümler ANAVO testi yapıldı. Veriler ortalama±standard sapma olarak ifade edildi. Önemlilik derecesi  $p<0,05$  olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Deney hayvanları ünitesinde ratların içme suyu olarak kullanılan suda bor miktarı 0,324 ppb olarak ölçüldü.

Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarından elde edilen histopatolojik kesitler Resim 3.1 de verildi.



**Resim. 3.1.** Kontrol (A), oral bor (B), lokal bor (C) ve oral+lokal bor gruplarında histopatolojik kesitler (H&E boyama). c: kollajen, nv: neovaskülarizasyon, re: reepitelizasyon, s: skar dokusu, u: ülser

Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında yara iyileşme skorları Çizelge 3.1’de verilmiştir. Histopatolojik olarak; reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kollagen formasyonu, yangısal hücre oluşumu ve neovaskülarizasyonun LB ve OLB gruplarında kontrol ve OB grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna ek olarak OLB grubunda hiçbir hayvanda ülser oluşumu gözlenmezken ( $p<0,05$ ), LB grubunda da ülser oluşumunun kontrol ve OB grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi.

**Çizelge 3.1.** Kontrol (n=8), lokal bor (LB) (n=8), oral bor (OB) (n=8) ve oral+lokal bor (OLB) (n=8) gruplarında yara iyileşme skorları (ortalama  $\pm$ SD)

	Reepitelizasyon	Granülasyon Dokusu	Kollagen formasyonu	Yangısal hücre	Neovaskülarizasyon	Ülser oluşumu
<b>Kontrol grubu</b>	0,37+0,5 <sup>b</sup>	0,37+0,5 <sup>d</sup>	0,50+0,5 <sup>b</sup>	0,62+0,5 <sup>c</sup>	0,62+0,5 <sup>c</sup>	0,62+0,5 <sup>a</sup>
<b>LB grubu</b>	1,61+0,5 <sup>a</sup>	1,62+0,5 <sup>ab</sup>	1,50+0,5 <sup>a</sup>	1,5+0,5 <sup>ab</sup>	1,62+0,5 <sup>b</sup>	0,12+0,3 <sup>ab</sup>
<b>OB grubu</b>	0,5+0,5 <sup>b</sup>	1,37+0,5 <sup>c</sup>	1,25+0,4 <sup>a</sup>	1,25+0,4 <sup>b</sup>	1,12+0,6 <sup>b</sup>	0,37+0,5 <sup>ab</sup>
<b>OLB grubu</b>	2,0+0 <sup>a</sup>	2,0+0 <sup>a</sup>	1,0+0 <sup>ab</sup>	2,0+0 <sup>a</sup>	2,0+0 <sup>a</sup>	0 <sup>c</sup>
<b>P</b>	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,02

<sup>abc</sup> Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

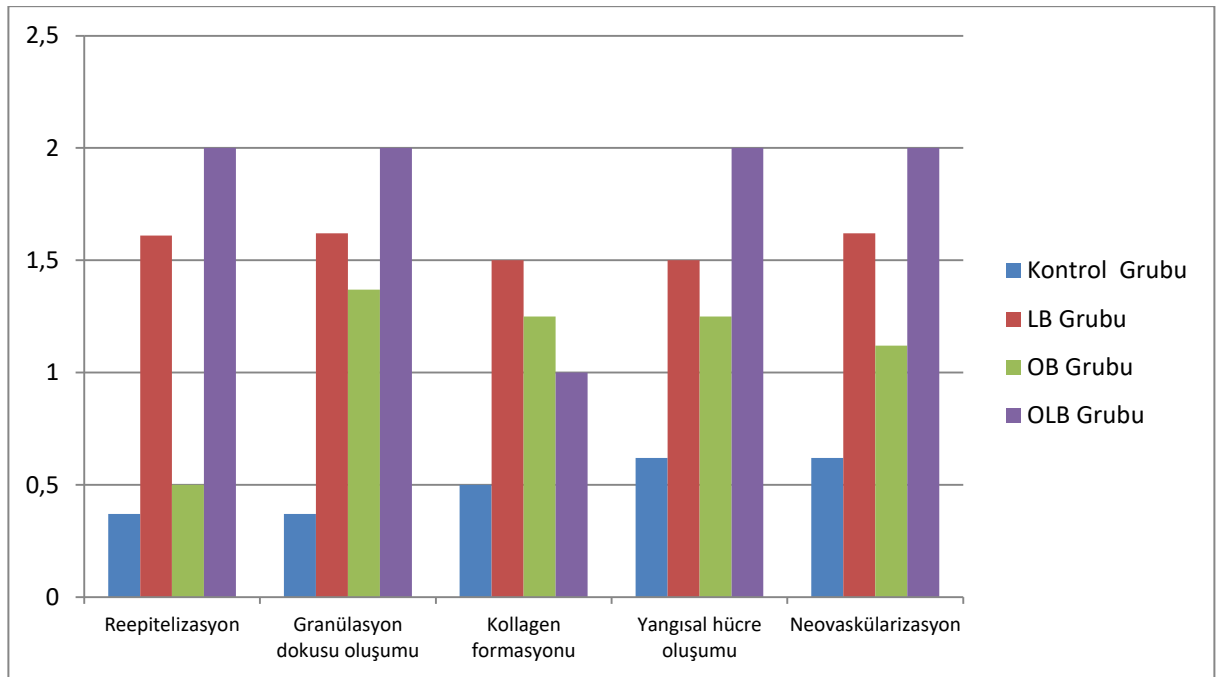
Histopatolojik olarak, reepitelizasyon skorunun kontrol ve OB grubunda oldukça düşük olduğu gözlemlendi. LB ve OLB grubunda reepitelizasyon skorunun kontrol ve OB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 3.1).

Granülasyon dokusu oluşumunun LB, OB ve OLB gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Granülasyon dokusu oluşumu açısından kontrol grubu ile diğer LB, OB ve OLB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Kontrol grubunda en az düzeyde kollajen oluşumu gözlenirken, LB grubunda en yüksek seviyede kollajen oluşumu gözlemlendi. Kollajen formasyonunun LB, OB ve OLB gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ).

Yangısal hücre varlığı ve neovaskülarizasyon skorunun LB, OB ve OLB gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). OLB grubunda hiçbir hayvanda ülser oluşumu gözlenmezken en fazla ülser gözlenen grup kontrol grubu olarak belirlendi. Ülser oluşumu bakımından kontrol grubu ile OLB grubu arasında, LB ve OB grubu ile OLB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Bütün yara iyileşme skorları göz önünde bulundurulduğunda, OLB ve LB grubunda reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kollagen formasyonu, yangısal hücre formasyonu ve neovaskülarizasyon skorlarının kontrol ve OB gruplarına göre daha üstün olduğu tespit edildi (Şekil 3.1). Özellikle OLB grubunda reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, yangısal hücre formasyonu ve neovaskülarizasyon skorlarının en yüksek seviyede olduğu gözlemlendi.



**Şekil 3.1.** Kontrol, lokal bor (LB), oral bor (OB) ve oral+lokal bor (OLB) gruplarında yara iyileşme skorları



Yara alanları karşılaştırıldığında özellikle LB ve OLB grubunda yara alanlarının kontrol grubuna göre daha hızlı küçüldüğü belirlendi. LB grubunda ise yaraların daha hızlı küçüldüğü hatta 7. günde yara alanının yarısından fazlasının küçüldüğü belirlendi. Yara alanı açısından 7. günde, LB grubu ile kontrol ve OLB grubu arasında istatistik olarak önemli fark olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Gruplar arası karşılaştırmada, 7, 9, 11, 13, 17, 19 ve 21. günlerde yara alanlarının LB, OB ve OLB gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ )(Çizelge 3.2).

**Çizelge 3.2.** Kontrol (n=8), lokal bor (LB) (n=8), oral bor (OB) (n=8) ve oral+lokal bor (OLB) (n=8) gruplarında yara alanlarının günlere göre değişimi (ortalama  $\pm$ SD)

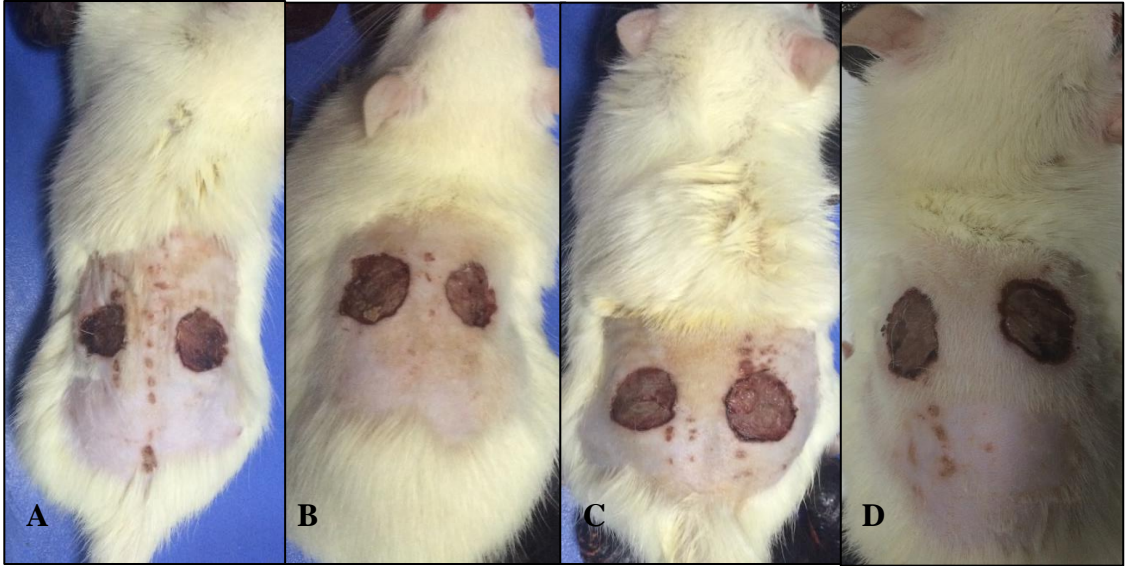
Gün	Kontrol grubu	LB grubu	OB grubu	OLB grubu
0	1,77 $\pm$ 0	1,77 $\pm$ 0	1,77 $\pm$ 0	1,77 $\pm$ 0
1	1,77 $\pm$ 0	1,68 $\pm$ 0,12	1,74 $\pm$ 0,08	1,71 $\pm$ 0,11
3	1,68 $\pm$ 0,12	1,41 $\pm$ 0,22	1,55 $\pm$ 0,27	1,65 $\pm$ 0,17
5	1,44 $\pm$ 0,22	1,22 $\pm$ 0,3	1,32 $\pm$ 0,28	1,41 $\pm$ 0,25
7	1,11 $\pm$ 0,35 <sup>a</sup>	0,72 $\pm$ 0,29 <sup>b</sup>	1,07 $\pm$ 0,19 <sup>ab</sup>	1,12 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>
9	0,72 $\pm$ 0,30 <sup>a</sup>	0,35 $\pm$ 0,23 <sup>b</sup>	0,59 $\pm$ 0,17 <sup>ab</sup>	0,70 $\pm$ 0,3 <sup>ab</sup>
11	0,39 $\pm$ 0,12 <sup>a</sup>	0,18 $\pm$ 0,08 <sup>b</sup>	0,33 $\pm$ 0,11 <sup>ab</sup>	0,36 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup>
13	0,31 $\pm$ 0,09 <sup>a</sup>	0,16 $\pm$ 0,07 <sup>b</sup>	0,20 $\pm$ 0,07 <sup>b</sup>	0,24 $\pm$ 0,05 <sup>ab</sup>
15	0,16 $\pm$ 0,07	0,10 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,03
17	0,19 $\pm$ 0,10 <sup>a</sup>	0,08 $\pm$ 0,03 <sup>b</sup>	0,09 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup>	0,11 $\pm$ 0,04 <sup>ab</sup>
19	0,14 $\pm$ 0,04 <sup>a</sup>	0,02 $\pm$ 0,02 <sup>c</sup>	0,08 $\pm$ 0,05 <sup>b</sup>	0,05 $\pm$ 0,03 <sup>cb</sup>
21	0,06 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>	0,003 $\pm$ 0,004 <sup>c</sup>	0,03 $\pm$ 0,03 <sup>b</sup>	0,008 $\pm$ 0,01 <sup>cb</sup>

<sup>abc</sup>Ay

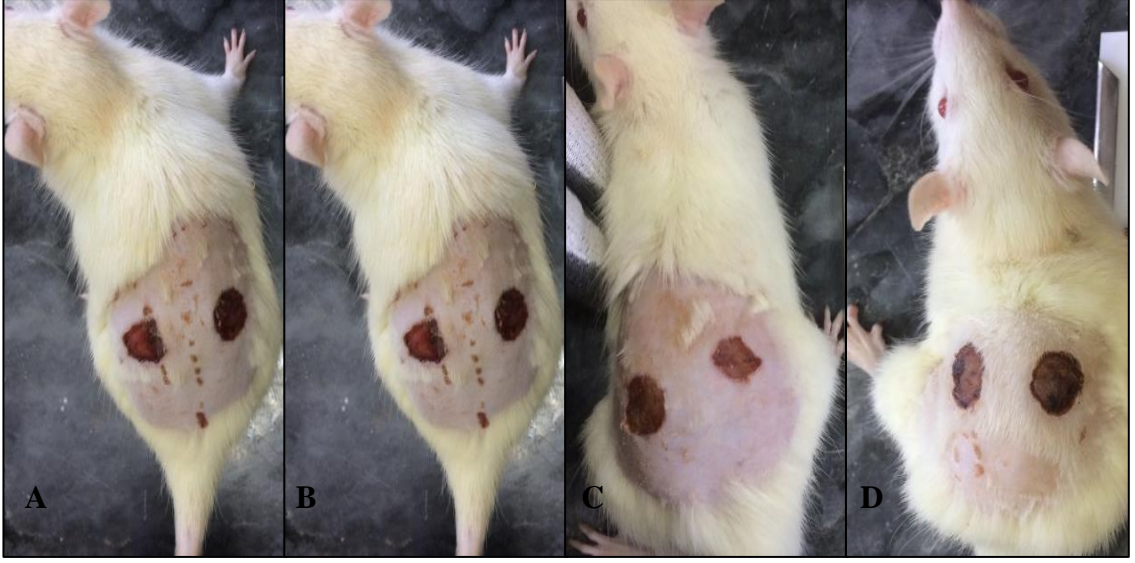
mı satırda farklı harf taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak önemli fark vardır.



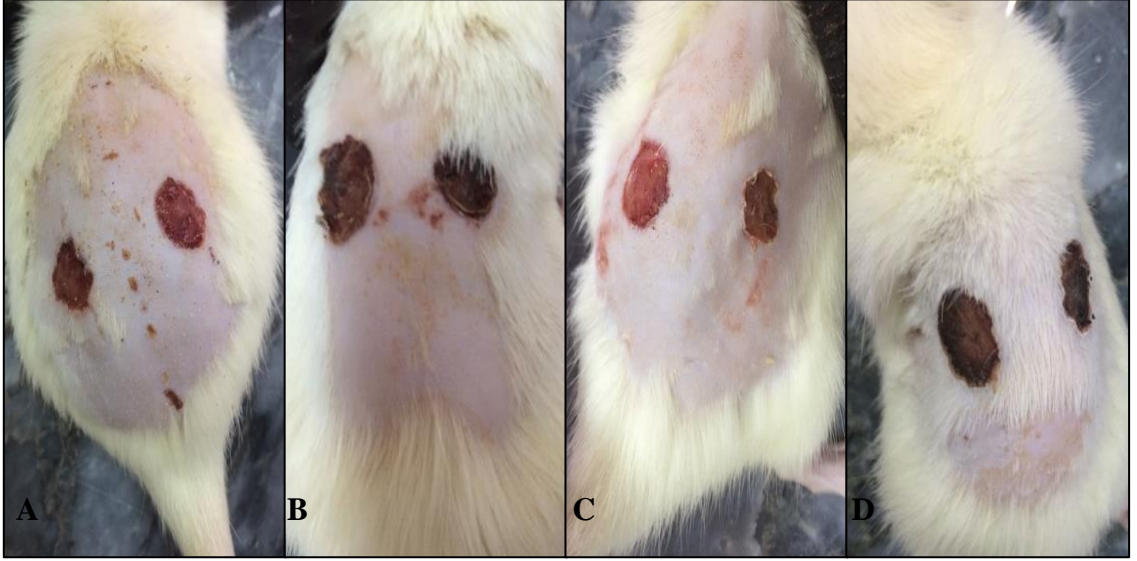
**Resim 3.2.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 1. günde görünüşleri



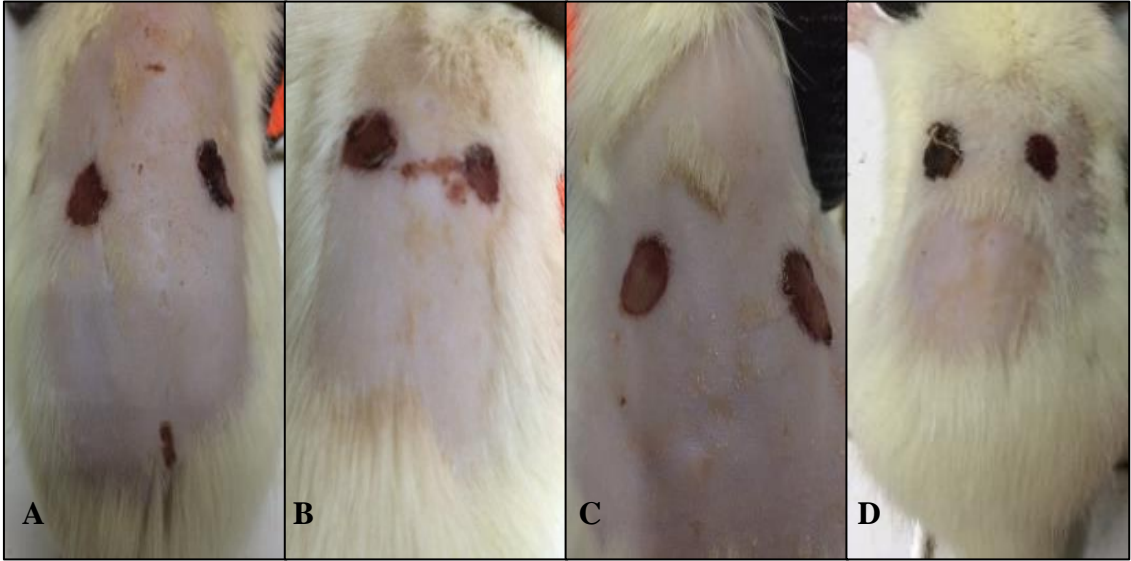
**Resim 3.3.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 3. günde görünüşleri



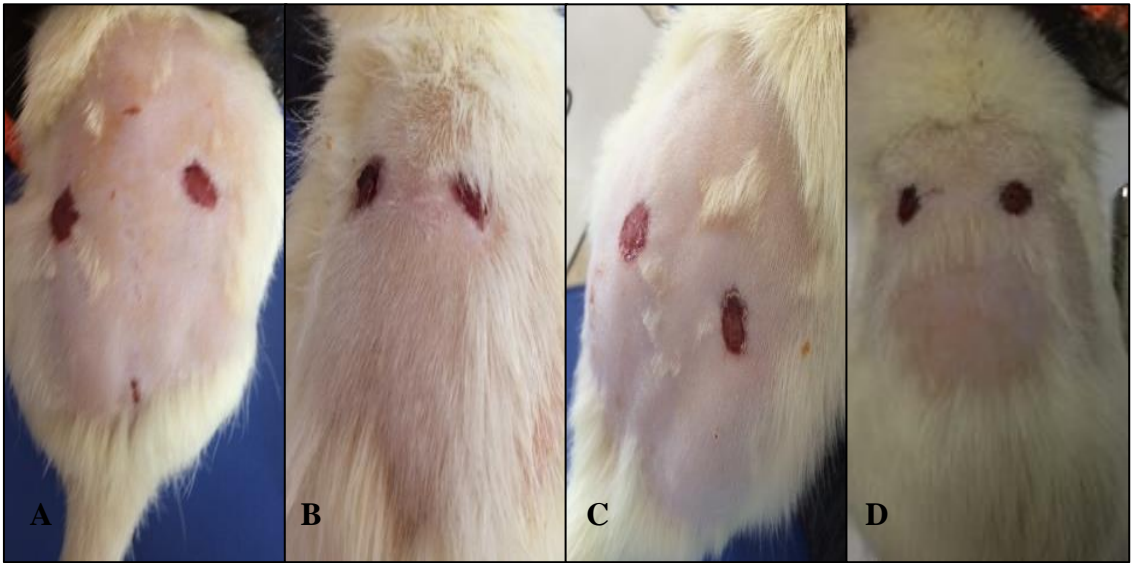
**Resim 3.4.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 5. günde görünüşleri



**Resim 3.5.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 7. günde görünüşleri

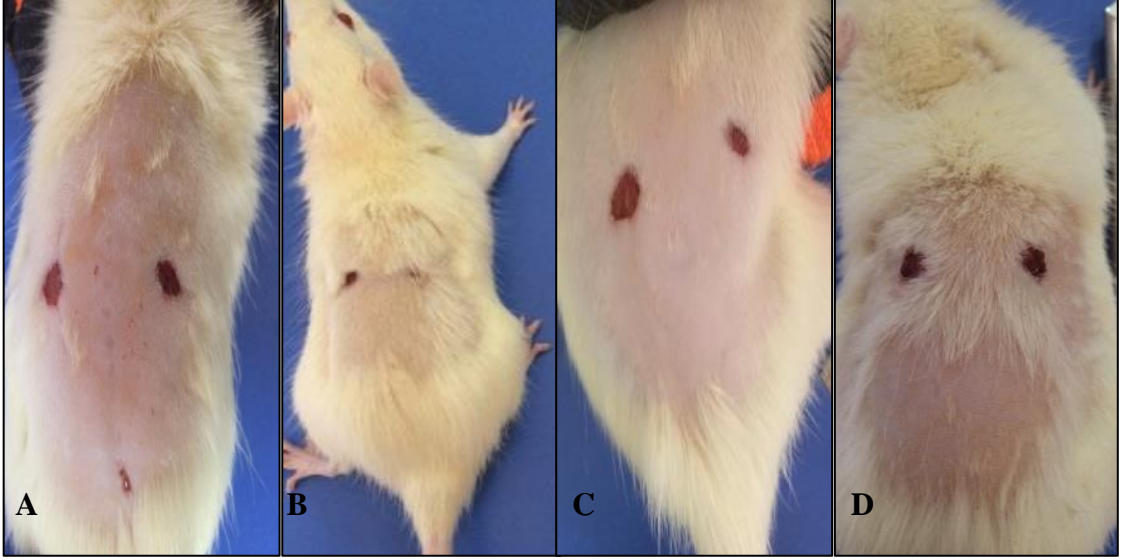


**Resim 3.6.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 9. günde görünümü

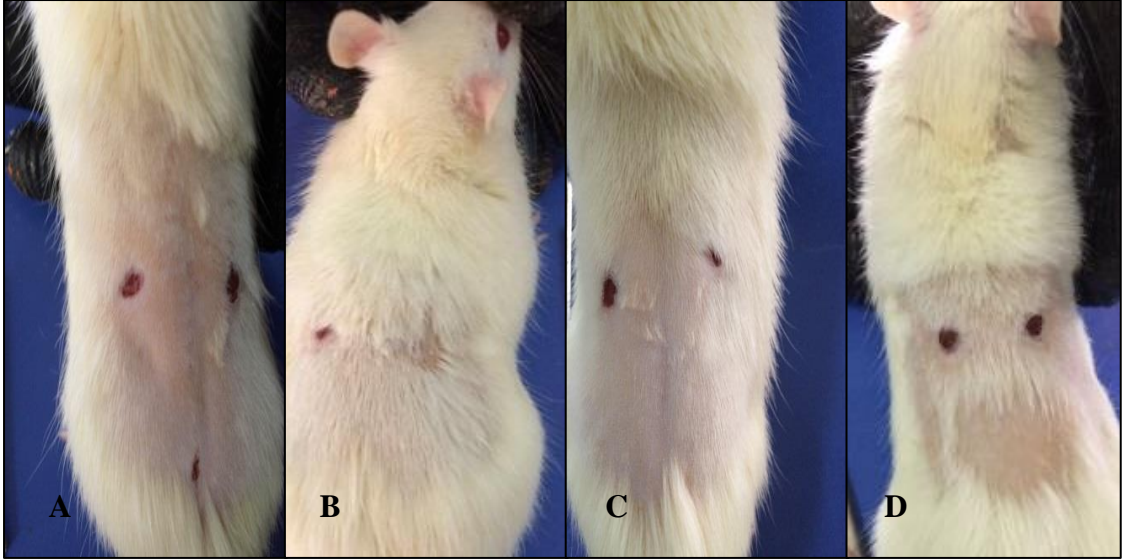


**Resim 3.7.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 11. günde görünümü

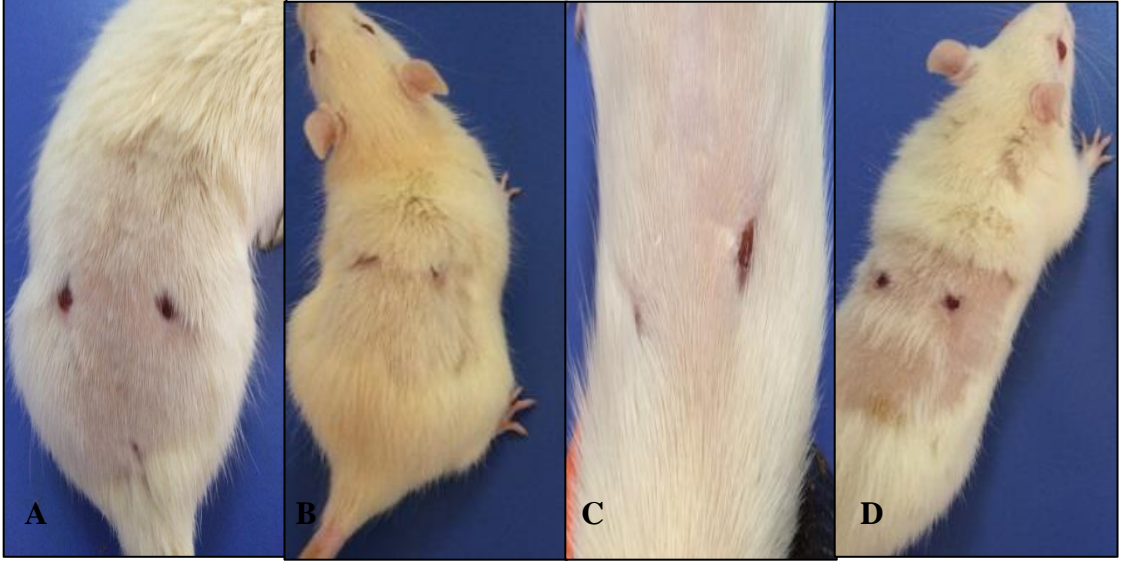




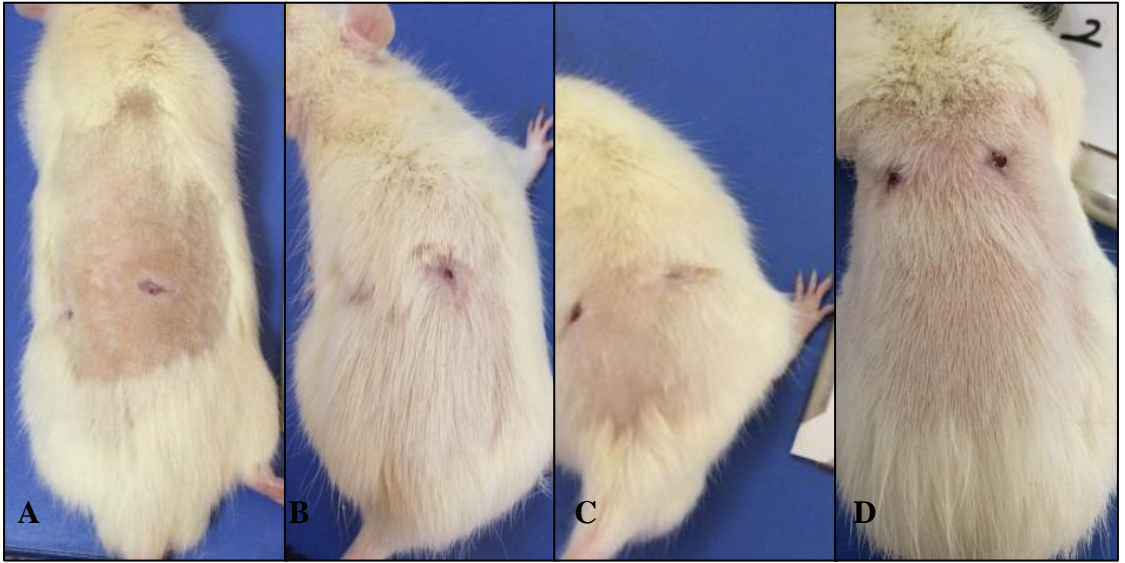
**Resim 3.8.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 13. günde görünüşleri



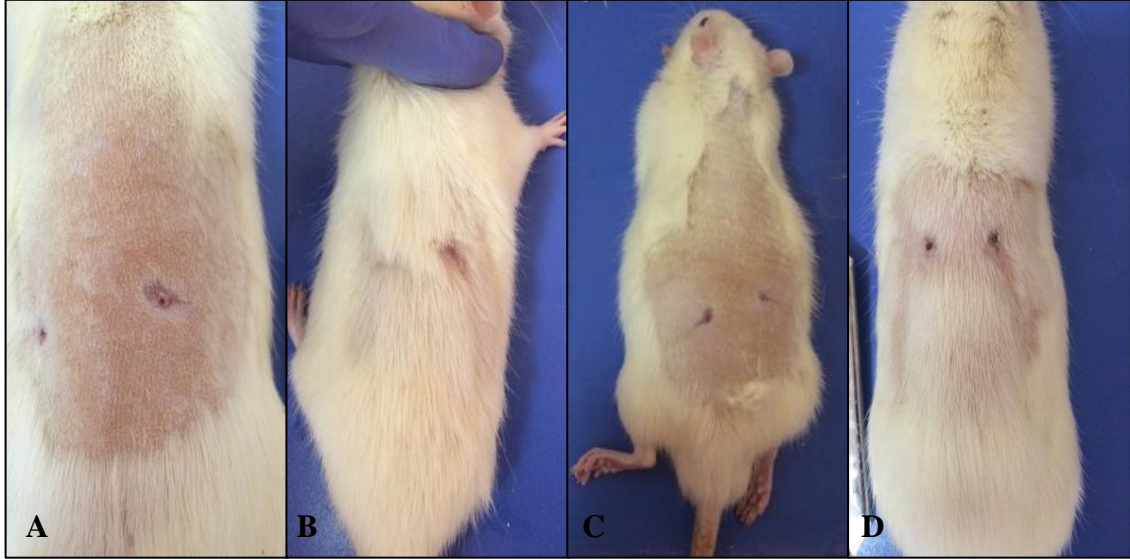
**Resim 3.9.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 15. günde görünüşleri



**Resim 3.10.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 17. günde görünüşleri



**Resim 3.11.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 19. günde görünüşleri



**Resim 3.12.** Kontrol (A), LB (B), OB (C) ve OLB (D) gruplarında yaraların 21. günde görünümleri

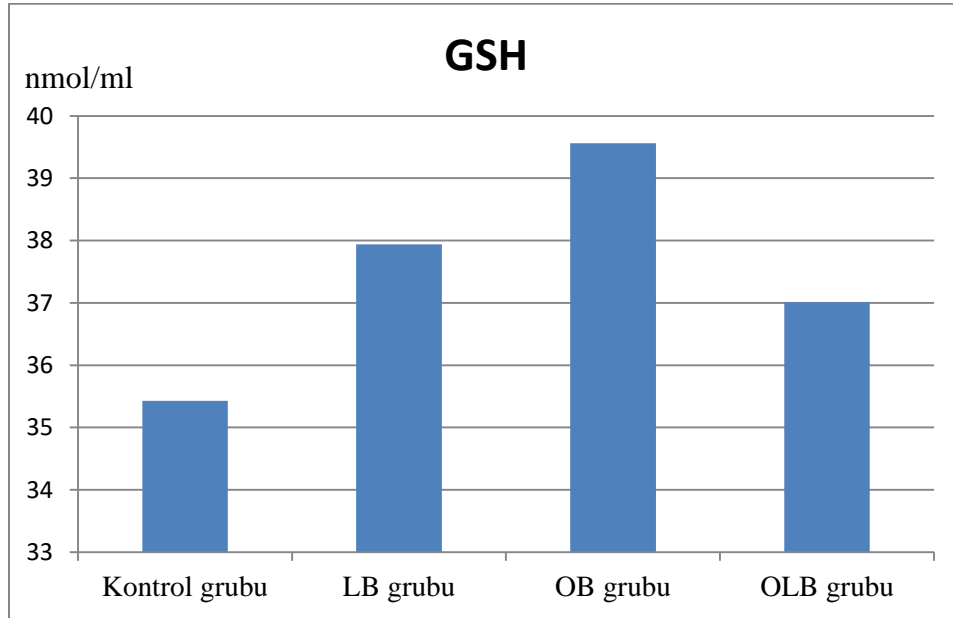
Bütün gruplarda kan GSH, MDA, SOD ve katalaz düzeylerindeki değişimler Çizelge 3.3 de verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Kontrol (n=8), lokal bor (LB) (n=8), oral bor (OB) (n=8) ve oral+lokal bor (OLB) (n=8) tam kan GSH ve MDA ile eritrositlerde SOD ve katalaz aktiviteleri (ort±SD)

GRUPLAR	GSH (nmol/ml)	MDA (nmol/ml)	SOD (U/mgHb)	KATALAZ (k/mgHb)
Kontrol Grubu	35,43±4,80	12,25±1,93 <sup>a</sup>	18,41±2,61 <sup>b</sup>	762,11±184,33 <sup>b</sup>
LB Grubu	37,94±6,39	9,97±1,73 <sup>ab</sup>	26,31±6,38 <sup>a</sup>	1393,33±556,68 <sup>a</sup>
OB Grubu	39,56±6,08	6,87±2,80 <sup>b</sup>	19,38±1,94 <sup>b</sup>	849,56±143,24 <sup>b</sup>
OLB Grubu	37,01±4,97	10,69±2,75 <sup>a</sup>	21,10±5,30 <sup>ab</sup>	964,93±219,17 <sup>ab</sup>
<i>P</i>	0,524	0,001	0,009	0,003

<sup>abc</sup> Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

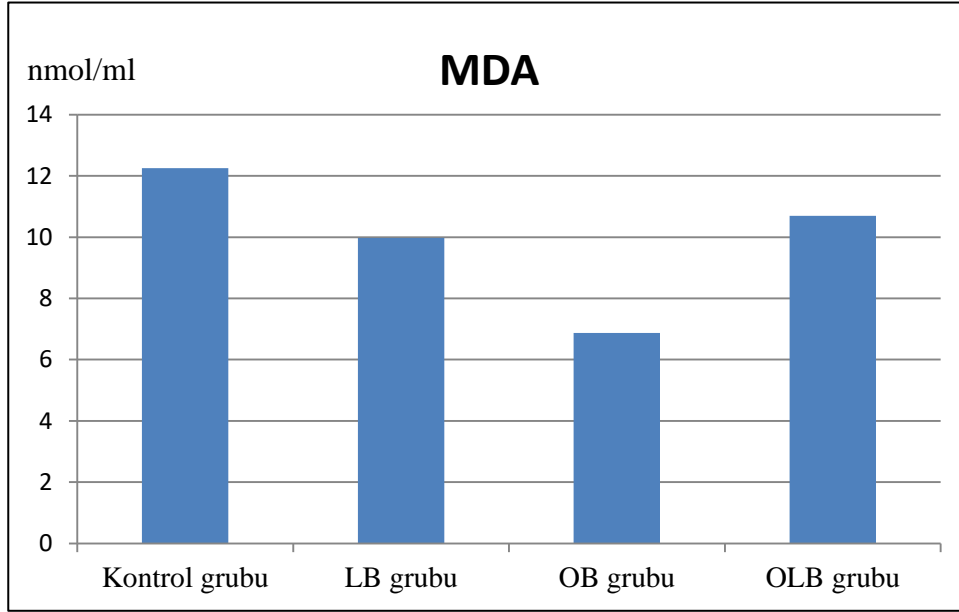
OB grubunda kan GSH düzeyinin diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlenirken, en düşük kan GSH düzeyinin kontrol grubunda olduğu gözlemlendi (Şekil 3.2). Gruplar arasında kan GSH düzeyinde gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak önemli olmadığı izlendi ( $p>0,05$ ).



**Şekil 3.2.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan GSH düzeyleri

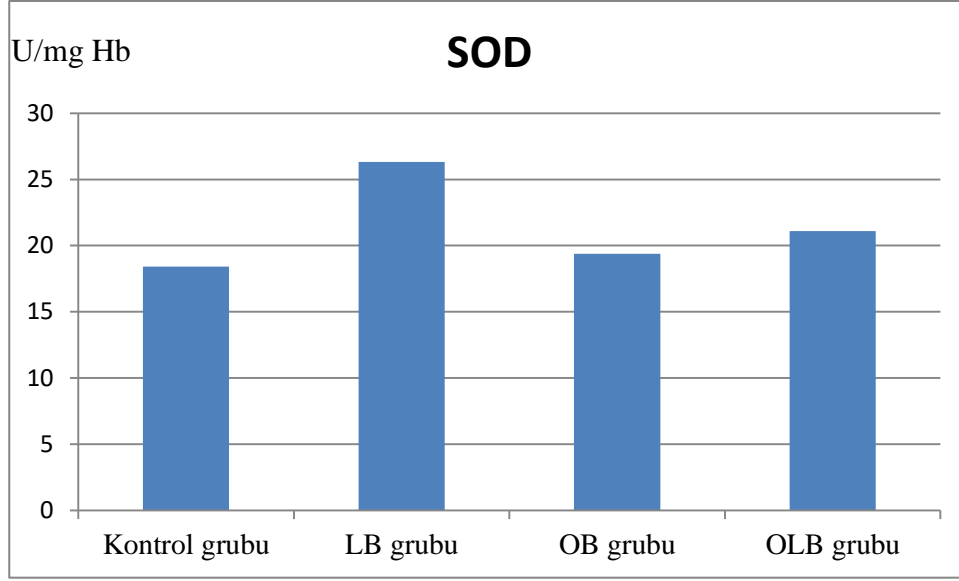


OB ve OLB gruplarında kan ve doku MDA düzeylerinin kontrol ve LB grubuna göre düşük olduğu belirlendi. OB grubunda kan MDA düzeylerinin kontrol, OB ve OLB gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Şekil 3.3).



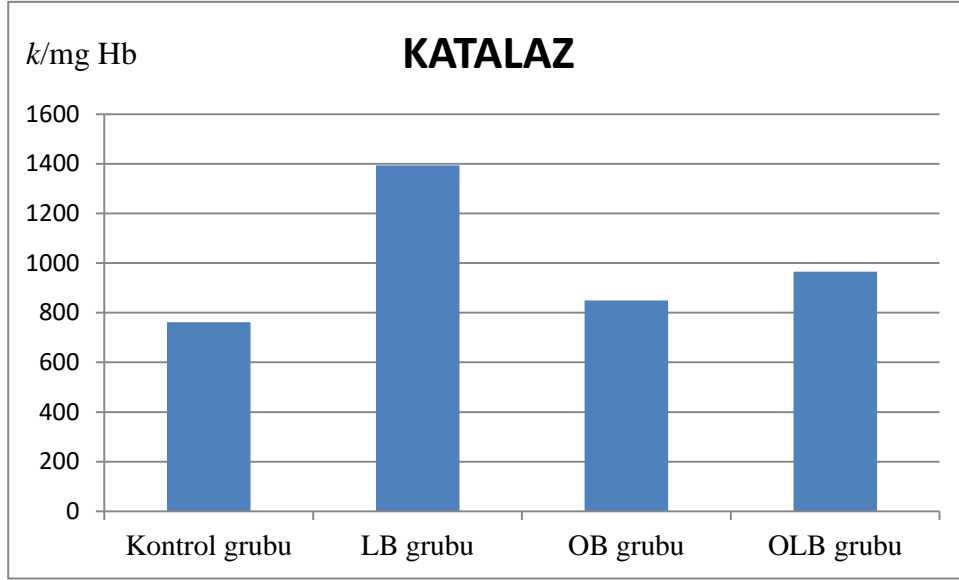
**Şekil 3.3.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan MDA düzeyleri

Kan SOD düzeylerinin LB, OB ve OLB gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Özellikle LB grubunda kan SOD seviyesinin diğer gruplara göre en yüksek seviyede olduğu belirlendi. Kan SOD düzeyi bakımından kontrol ve LB grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu belirlendi ( $p < 0,05$ ) (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan SOD düzeyleri

Kan katalaz düzeyinin kontrol grubunda diğer gruplara göre daha düşük olduğu görüldü. En yüksek kan katalaz düzeyi LB grubunda belirlenirken, kontrol grubu ile LB grupları arasında kan katalaz düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli fark olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Şekil 3.5).



**Şekil 3.5.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında kan katalaz düzeyleri

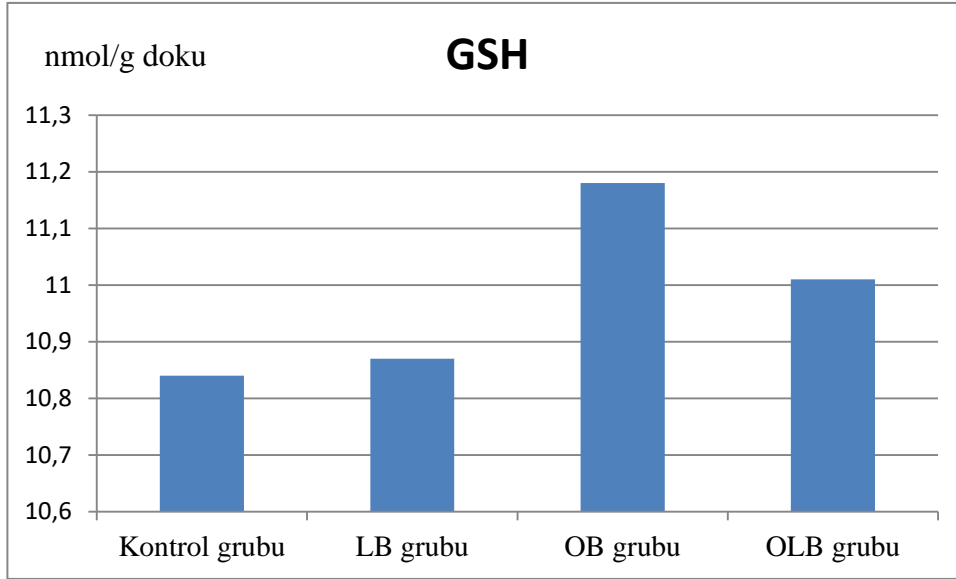
Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında yara dokusu GSH, MDA, SOD ve katalaz düzeyleri Çizelge 3.4. de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.4.** Kontrol (n=8), lokal bor (LB) (n=8), oral bor (OB) (n=8) ve oral+lokal bor (OLB) (n=8) gruplarında yara dokusu GSH ve MDA düzeyleri ile SOD ve katalaz aktiviteleri (ort±SD)

<b>GRUPLAR</b>	<b>GSH</b> (nmol/gr doku)	<b>MDA</b> (nmol/gr doku)	<b>SOD</b> (U/μg protein)	<b>KATALAZ</b> (k/μg protein)
Kontrol Grubu	10,84±0,52	3,34±0,28 <sup>a</sup>	1,68±0,34 <sup>b</sup>	0,02±0,007
LB Grubu	10,87±0,77	3,16±0,13 <sup>ab</sup>	3,41±0,97 <sup>a</sup>	0,03±0,01
OB Grubu	11,18±2,56	3,08±0,15 <sup>b</sup>	2,53±0,49 <sup>ab</sup>	0,02±0,004
OLB Grubu	11,01±1,42	3,09±0,17 <sup>b</sup>	3,41±0,98 <sup>a</sup>	0,04±0,05
<i>P</i>	<i>0,848</i>	<i>0,044</i>	<i>0,0001</i>	<i>0,386</i>

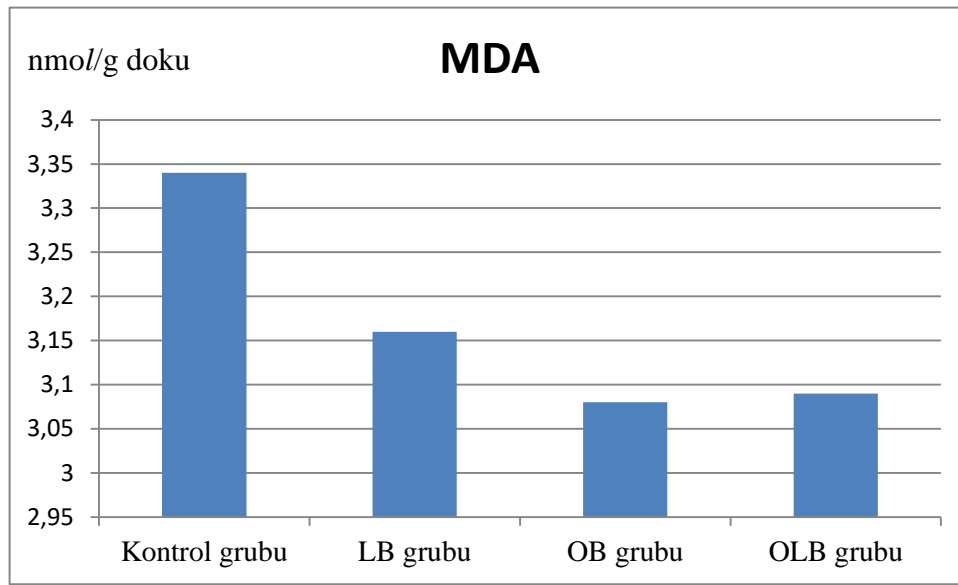
<sup>abc</sup> Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Yara dokusu GSH düzeyinin en yüksek OB grubunda olduğu belirlenirken, gruplar arasından yara dokusu GSH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ) (Şekil 3.6).



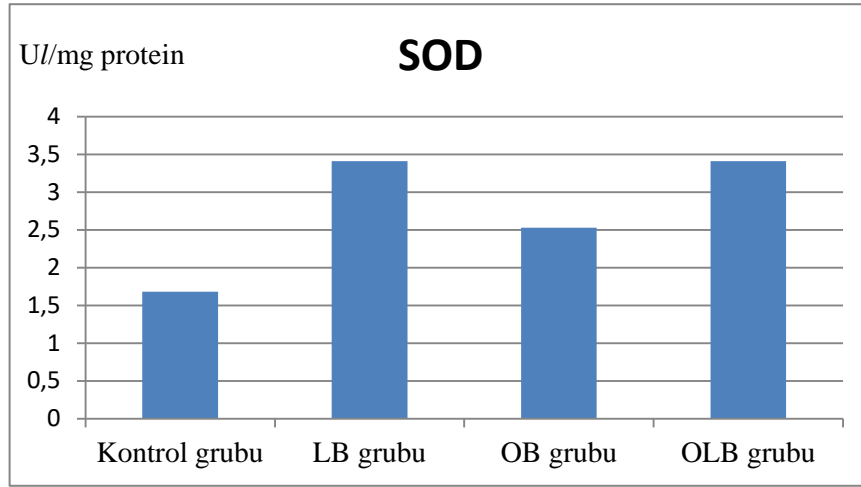
**Şekil 3.6.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında yara dokusu GSH düzeyleri

Yara dokusu MDA düzeylerinin OB ve OLB gruplarında, kontrol ve LB grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 3.7). OB grubu ile kontrol grubu arasında ve yine OB grubu ile LB grubu arasında yara dokusu MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli fark olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Aynı şekilde OLB grubu ile kontrol grubu ve OLB grubu ile LB grupları arasında yara dokusu MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

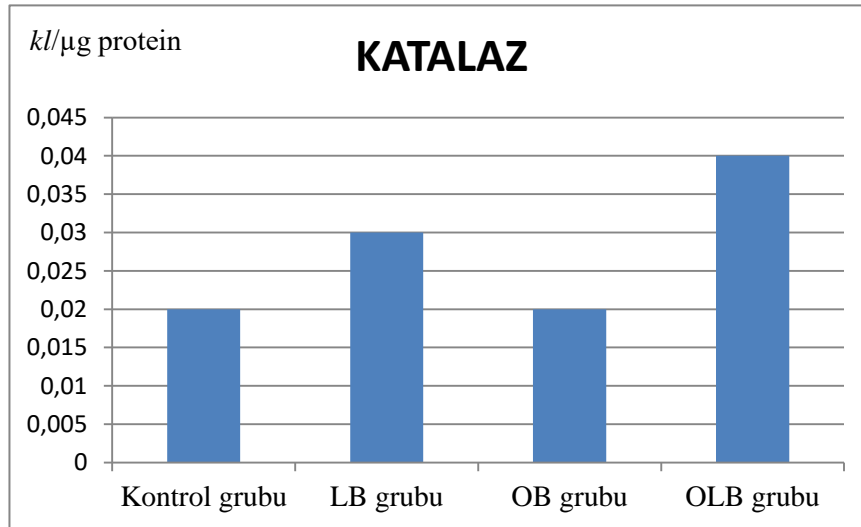


**Şekil 3.7.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında yara dokusu MDA düzeyleri

Yara dokusu en düşük SOD düzeyinin kontrol grubunda olduğu gözlenirken en yüksek SOD seviyesinin OLB ve LB grubunda olduğu tespit edildi (Şekil 3.8). Yara dokusu SOD düzeyleri açısından kontrol grubu ile LB grubu ve kontrol grubu ile OLB grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Gruplar arasında yara dokusu katalaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 3.9).



**Şekil 3.8.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında yara dokusu SOD düzeyleri



**Şekil 3.9.** Kontrol, LB, OB ve OLB gruplarında yara dokusu katalaz düzeyleri

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ratlarda lokal ve oral olarak uygulanan farklı bor bileşiklerinin yara iyileşmesi ile kan ve yara dokusu GSH, MDA, SOD ve katalaz düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bor; toprakta, havada ve okyanusların yüzey suyunda bol bulunan bir mineraldir (Woods, 1994). En önemli bor bileşikleri borik asit ve borakstır. Borun ana kaynağı diyettir ve yapılan çalışmalarda, borun hayvanlar ve insanlarda, besinlerle alınması gereken önemli bir mineral olduğu belirtilmektedir (Hunt, 1998; Rainey ve Nyquist, 1998; Yeşilbağ, 2008; Gorustovich ve ark., 2008). Hunt (1998), borun bir besin maddesi olarak gerekli kriterlerinin çoğunu karşıladığını iddia etmektedir. Wilson ve Ruszler (1998), diyetle 3,23 mg/gün dozunda bor alımının kemik mineral metabolizmasına etki ederek kemik doku oluşumunu attırdığını bildirmektedir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda, % 3'lük borik asit uygulamasının özellikle derin yaraların iyileşmesini hızlandırdığı ve yoğun bakımda geçmesi gereken sürenin üçte ikisini azalttığı vurgulanmaktadır (Blech ve ark., 1990a; Blech ve ark., 1990b). Aynı zamanda borun, TNF- $\alpha$ 'yı uyararak anjiyogenezini arttırdığı ve proteoglikanların, kollajen ve proteinlerin salınımını arttıran ekstrasellüler matriks sentezini etkileyerek yara onarım sürecinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Benderdourve ark., 1997; Benderdour ve ark., 1998). Demirci ve ark., (2015), ratlarda oluşturdukları yanık yaralarında, bor içeren hidrojel uygulamasının; epitelizasyon, hücre migrasyonu ve anjiyogenezisi uyararak yarayı daha hızlı iyileştirdiğini bildirmektedirler. Bir *in vitro* çalışmada, borik asit ve sodyum pentaborat pentahidratın dermal hücrelerin proliferasyonunu, migrasyonunu, vital büyüme faktörü ve gen ekspresyon seviyelerini bakteri, maya ve mantarlara karşı belirgin bir antimikrobiyal etki göstererek arttırdığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada, *in vivo* olarak diyabetik ratlarda oluşturulan yaralara, bor içeren hidrojel uygulamasının yara iyileşmesine katkı sağladığı ortaya konulmuştur (Demirci ve ark., 2016)



Sunulan bu çalışmada, ratlara bor bileşiklerinden % 3'lük borik asit lokal olarak, boraks dekahidrat ise 10 mg/kg dozunda 21 gün süreyle oral olarak uygulandı. LB ve OLB gruplarında, reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kollagen formasyonu, yangısal hücre formasyonu ve neovaskülarizasyon gibi yara iyileşmesi skorlarının, kontrol ve OB grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. OLB grubunda diğer gruplara göre yara iyileşme skorlarının en yüksek seviyede olduğu tespit edildi. Bu çalışmada da, borun antibakteriyel özelliği (Blech ve ark., 1990a ) ile birlikte literatürde bildirildiği gibi (Benderdour ve ark., 1998; Nzietcheung ve ark., 2002; Demirci ve ark., 2016) TNF- $\alpha$  salınımını etkileyerek anjiyogenesizi ve epitelizasyonu uyararak, proteoglikanların, kollajen ve proteinlerin salınımını arttıran ekstrasellüler matriks sentezini etkileyerek yara onarım sürecine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Demirci ve ark. (2016), diyabetik ratlarda oluşturulan yaralara, bor içeren hidrojel uygulamışlar ve yara iyileşmesinin 8. gününde bor içeren hidrojel uygulamasının kontrol grubuna göre yara alanlarını daha hızlı küçülttüğünü belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada, ratlarda diyete ilave edilen vitamin E ve toksiferalün, kontrol grubuna göre yara bölgesinin daha hızlı bir şekilde kapandığı aktarılmaktadır (Musalmah ve ark., 2005). Uyar ve ark. (2017), ratlarda oluşturdukları yaralara medacassol ve civanperçemi kremi uygulamışlar, her iki uygulamada kontrol grubuna göre yara alanlarının daha hızlı küçüldüğünü bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, özellikle LB ve OLB grubunda yara alanlarının kontrol grubuna göre daha hızlı küçüldüğü belirlendi. LB grubunda yaraların 7. günde, kontrol, OB ve OLB gruplarına göre istatistik olarak önemli düzeyde küçük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Buna ek olarak, 7, 9, 11, 13, 17, 19 ve 21. günlerde yara alanlarının LB, OB ve OLB gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Bu bakımdan antioksidan özellikleri ile öne çıkan borun, makroskopik olarak yara iyileşmesini hızlandırdığı söylenebilir.

Yara iyileşme süreci birçok farklı ve çeşitli büyüme faktörü, sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenmektedir (Werner ve Grose, 2003; Schafer ve Werner, 2007). ROS'i işgalci patojenlere karşı savunma için gereklidir (Clark, 1996) ve aynı zamanda düşük düzeyde ROS intrasellüler sinyalizasyonun temel mediyatörleridir (D'Autreaux ve Toledano, 2007). Düşük düzeyde hidrojen peroksit, yarada damarlaşma için oldukça etkilidir ve bu yönüyle ROS'leri yara iyileşmesini pozitif yönde etkilerler (Roy ve ark., 2006). Diğer taraftan ROS'nin yara bölgesinde aşırı miktarda bulunması yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (Schafer ve Werner 2008). Özellikle kronik yaralarda ROS'nin aşırı üretilmesi oksidatif strese yol açarak, sitotoksiditeye neden olur ve yaranın iyileşmesini geciktirir. Yara bölgesinde aşırı miktarda hidrojen peroksit bulunması keratinosit göçünü inhibe etmekte ve fibroblastlarda hasara neden olmaktadır (Yager ve ark., 2007). Bu yüzden kronik yaralarda yara bölgesindeki ROS'nin elimine edilmesi oldukça önemlidir (Dissemond ve ark., 2002). Diyabetik farelerde oluşturulan yaralarda, bir E vitamini analogu olan raxofelast uygulamasının reepitelizasyonu, neovaskülarizasyonu, fibroblastların proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını uyardığı belirtilmektedir (Galeano ve ark., 2001). Benzer şekilde antioksidan olarak uygulanan taurin-kitosan jel formülasyonunun, yaralarda reepitelizasyonu, gerilme kuvvetini ve kollagen yapımını arttırdığı (Değim ve ark., 2002), çinko ve aksorbik asitin yara iyileşmesini olumlu etkilediği aktarılmaktadır (Martin 1996; Rostan ve ark., 2002; Jagitea ve ark., 2003). Diyabetik ratlarda, vitamin E ve  $\alpha$ -toksiferol uygulamasının, antioksidan etki göstererek yara iyileşmesine olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Musalmah ve ark., 2002; Musalmah ve ark., 2005).

Sunulan bu çalışmada, oral ve lokal olarak uygulanan borun antioksidan özelliği sayesinde lipid peroksidasyonu azaltarak yara iyileşmesine katkı sağladığı belirlendi. Bu çalışmada, borun antioksidan özelliği sayesinde, dokuya daha fazla hasar veren serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştırarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

Lipid peroksidasyonun en önemli göstergelerinden birisi MDA'dır. Diyabetik farelerde oluşturulan yaralarda, sentetik bir E vitamini analogu ve güçlü bir antioksidan olan raxofelast uygulamasının yara dokusunda lipid peroksidasyonunu önleyerek oksidatif stresi azalttığı ve ödemi hafiflettiği bildirilmektedir. Aynı zamanda taurinin doğrudan etkili bir antioksidan olarak, lipid peroksidasyonu önemli ölçüde azalttığı ve indirekt antioksidant olarak da plazma membranını stabilize ettiği bildirilmektedir (Değim ve ark., 2002). Buna ek olarak, diyabetik ratlarda 200 mg/kg vitamin E ve 200 mg/kg toksiferol ilavesinin, yara dokusu MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşürdüğü rapor edilmektedir (Musalmah ve ark., 2005). Ratlarda oluşturulan yaralara madecassol ve civanperçeminden hazırlanan krem uygulamasının, yara dokusu MDA düzeylerini kontrol grubuna göre düşürdüğü aktarılmaktadır (Uyar ve ark., 2017). Yapılan diğer bir çalışmada, ratlarda antioksidan olan curcumin uygulamasının yara dokusu MDA seviyelerini önemli düzeyde azalttığı bildirilmektedir (Panchatcharam ve ark., 2002). Korkmaz ve ark. (2018), osteokondral defekt oluşturdukları ratlarda, intraartiküler olarak uygulanan boraks dekahidratın, eklem kıkırdağı MDA düzeylerini azalttığını belirtmektedirler.

Borun çeşitli dokularda (kıkırdak dokusu, karaciğer, böbrek, beyin ve kalp gibi) bazı antioksidan veya oksidan parametreler üzerine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (İnce ve ark., 2010; İnce ve ark., 2014; Coban ve ark., 2014; Küçükkurt ve ark., 2015; Korkmaz ve ark., 2018). Ancak borun yara dokusu antioksidan veya oksidan parametreler üzerine etkilerini araştıran çalışmaya rastlanılmamıştır. Coban ve ark., (2014) malationa bağlı oksidatif stres oluşturulan ratlarda borun karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda MDA düzeylerini önemli derecede düşürdüğünü vurgulamaktadırlar. Benzer şekilde ratlarda diyetle ilave edilen borik asit ve borun (100 mg/kg) karaciğer ve kalpte MDA seviyelerini düşürdüğü bildirilmektedir (İnce ve ark., 2010). Küçükkurt ve ark., (2015), ratlarda arsenikle oksidatif stres oluşturulan erkek ve dişi ratlarda, borun karaciğer, böbrek, kalp ve beyin dokusu MDA düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğünü belirtmektedirler.

Sunulan bu çalışmada, bor bileşiklerinden borik asit lokal olarak, boraks dekahidrat ise oral olarak uygulandı. Özellikle OB ve OLB gruplarında yara dokusu MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. Bu bulgular yukarıdaki literatür verileri (Korkmaz ve ark., 2018; İnce ve ark., 2010; Çoban ve ark., 2014) ile benzerlik göstermekte olup hem oral hem de lokal olarak uygulanan borun, yara dokusunda direkt olarak lipid peroksidasyonu engellediğini göstermektedir.

Bir çalışmada, ratlarda yara dokusu örneklerinde belirli aralıklarla GSH düzeyleri ölçülmüş, 2, 4, 7 ve 14 .günlerde yara dokusu GSH düzeylerinin normal deriye daha düşük olduğu bildirilmiştir (Shukla ve ark., 1997). Diğer taraftan curcumin uygulanan ratlarda ise yara dokusu GSH peroksidaz düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Benzer şekilde Musalmah ve ark., (2005) diyabetik ratlarda vitamin E ve tokoferolün, yara dokusu GSH peroksidaz enzim düzeylerini yükselttiği aktarılmaktadır. Ostokondral defekt oluşturulan ratlarda eklem içi bor uygulamasının kıkırdak dokusu GSH düzeyini istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttırdığı belirtilmektedir (Korkmaz ve ark., 2018).

İnce ve ark., (2010) yemine bor ve borik ilave ettikleri ratlarda, borun ve borik asitin karaciğer GSH düzeyini düşürdüğünü, böbrek GSH düzeyini ise yükselttiğini bildirmektedirler. Çoban ve ark. (2014), malationla oksidatif stres oluşturdukları ratlarda, borun doza bağımlı olarak karaciğer ve böbrek GSH düzeylerini yükselttiğini belirtmektedirler.

Bu çalışmada, özellikle OB ve OLB gruplarında GSH seviyesinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Bu çalışmada, muhtemelen borun hasarlı dokuda serbest oksijen radikallerin temizlenmesine yardımcı olarak GSH'ın tükenmesini engellediği ve bunun sonucunda yara dokusunda hücrel membranların bütünlüğünü korumaya yardımcı olduğu söylenebilir.

SOD ve katalaz, serbest oksijen radikallerinin vücuttan atılmasında ve detoksifiye edilmesinde görevli başlıca antioksidan hücrel savunma sistemi enzimleridir. SOD süperoksidi hidrojen perokside dönüştürür ve bu sayede süperoksit radikallerinin toksik etkilerinin ortadan kaldırılmasında ana savunma sistemine katkı sağlar. Katalaz da hidrojen peroksiti su ve oksijene dekompeze ederek yüksek reaktif hidroksil radikallerinden dokuyu korur (İnce ve ark., 2010). Ratlarda yapılan bir çalışmada, yara dokusu SOD ve katalaz düzeylerinin normal deri dokusuna göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Shukla, 1997). Ratlarda vitamin E uygulamasının yara dokusu SOD düzeyini (Musalmah ve ark., 2005), curcumin uygulamasının ise yara dokusu hem SOD ve hem de katalaz düzeylerini arttırdığı belirtilmektedir (Panchatcharam ve ark., 2002). Korkmaz ve ark. (2018), osteokondral defekt oluşturdukları ratlarda, eklem içi bor uygulamasının kıkırdak dokusu SOD ve katalaz düzeylerini, kontrol grubuna göre daha fazla yükselttiğini rapor etmektedirler.

Sunulan bu çalışmada, yara dokusu en düşük SOD düzeyinin kontrol grubunda olduğu gözlenirken en yüksek SOD seviyesinin OLB ve LB grubunda olduğu tespit edildi. Yara dokusu SOD düzeyleri açısından kontrol grubu ile LB grubu ve kontrol grubu ile OLB grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Yine LB, OB ve OLB gruplarında yara dokusu katalaz düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Bu bakımdan borun kıkırdak dokusunda antioksidan enzimler olan SOD ve katalaz düzeylerini arttırması bu iki ajanın antioksidan savunma sistemine katkı sağladığını göstermektedir.

Korkmaz ve ark. (2018), osteokondral defekt oluşturdukları ratlarda, eklem içi boraks dekahidrat uygulamasının, kan MDA seviyelerini azalttığını, antioksidan parametreler olan GSH, SOD ve katalaz düzeylerini arttırdığını bildirmektedir. İnce ve ark. (2010), rat diyetine ilave edilen 100 mg/kg borik asit ve boraksın kan MDA seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü, diğer taraftan kan GSH düzeyini arttırdığını

belirtmektedirler. Arseniğe bağlı oksidatif stres oluşturulan ratlarda, bor uygulamasının kan MDA düzeyini dūřürdüęü, kan GSH, SOD ve katalaz düzeylerini ise arttırdığı aktarılmaktadır (Küçük Kurt ve ark., 2015).

Bu çalışmada, ratlarda oral olarak boraks dekahidrat ve lokal olarak yara bölgesine borik asit uygulandı. LB, OB ve OLB gruplarında lipid peroksidasyonun önemli bir göstergesi olan kan MDA seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi. Özellikle OB grubunda kan MDA seviyesinde gözlenen düşüşün istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlendi ( $p < 0,05$ ). Diğer taraftan LB, OB ve OLB gruplarında kan GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi. Bununla birlikte LB, OB ve OLB gruplarında eritrosit SOD ve katalaz düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Bu çalışmada, kan MDA, GSH, SOD ve katalaz düzeylerinde gözlenen değişimler literatür verileri (İnce ve ark., 2010; Küçük Kurt ve ark., 2015; Korkmaz ve ark., 2018) ile benzerlik göstermektedir.

Bütün bunlara ek olarak bu çalışma, ratlarda oral ve lokal olarak uygulanan borun hem kan hem de yara dokusu MDA, GSH, SOD ve katalaz düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ışığında;

- a) Özellikle OLB ve LB grubunda yara iyileşme skorlarının OB ve kontrol grubuna göre daha üstün olduğu ve OLB grubunun en yüksek yara skoruna sahip olduğu,
- b) Hem lokal hem de oral olarak uygulanan borun lipid peroksidasyonun önemli bir göstergesi olan MDA'yı önemli seviyede düşürdüğü, antioksidan parametreler olan kan ve yara dokusu GSH, SOD ve katalaz düzeylerini arttırdığı,
- c) Borun güçlü antioksidan özelliklerinin olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; yara sağaltımında, lokal olarak uygulanan borik asitin etkili olduğu, bununla birlikte lokal borik asit kullanıma ek olarak antioksidan özelliklerinden yararlanılarak oral bor kullanımının yara iyileşmesine önemli ölçüde katkı sağladığı söylenebilir.

## ÖZET

### **Ratlarda Oral ve Lokal Olarak Uygulanan Borun Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması**

Bu çalışmanın amacı, borun yara iyileşmesi ve aynı zamanda hem deri dokusu hem de kanda bazı antioksidan ve oksidan parametreler üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmada, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen toplam 32 adet erişkin erkek Wistar ratı kullanıldı. Hayvanlar kontrol grubu (n=8), lokal bor (LB) grubu (n=8), oral bor (OB) grubu ve oral+lokal bor (OLB) grubu (n=8) olmak üzere rastgele gruplara ayrıldı. Genel anestezi altında, ratların sırt bölgesinde 1,5 cm çapında dairesel tam kat bir deri defekti oluşturuldu. OB grubunda bulunan ratlara oral olarak 10 mg/kg bor, LB grubunda bulunan ratlara lokal % 3'lük borik asit, OLB grubunda bulunan ratlara oral 10 mg/kg bor ile birlikte lokal olarak % 3'lük borik asit püskürtülerek uygulandı. Kontrol grubuna ise herhangi bir ilaç uygulanmadı. Yirmi birinci günün sonunda hayvanlara ötenazi uygulandı, kan ve yara dokusu MDA, GSH, SOD ve katalaz düzeyleri ölçüldü. Aynı zamanda histopatolojik inceleme için yara oluşturulan deri bölgeleri yarayı içine alacak şekilde çıkartıldı. Histopatolojik olarak; repitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, kollagen formasyonu, yangısal hücre oluşumu ve neovaskülarizasyonun LB ve OLB gruplarında; kontrol ve OB grubuna göre daha iyi olduğu belirlendi. Aynı zamanda OLB grubunda hiçbir hayvanda ülser oluşumuna rastlanılmadı (p<0,05). OB grubunda kan ve yara dokusu GSH düzeylerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu gözlemlendi. OB ve OLB gruplarında kan ve yara dokusu MDA düzeylerinin kontrol ve LB grubuna göre düşük olduğu belirlendi (p<0,05).

Sonuç olarak; yara sağaltımında, lokal olarak borik asit kullanıma ek olarak antioksidan özelliklerinden yararlanılarak oral bor kullanımının yara iyileşmesine katkı sağladığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, bor, malondialdehit, rat, yara iyileşmesi



## SUMMARY

### **Comparison of The Effect of Oral and Local Application of Boron on The Wound Healing and Oxidative Stress in Rats**

The aim of this study was to investigate the effect of boron on wound healing and on some antioxidant and oxidant parameters measured in both skin tissue and blood.

A total of 32 adult male Wistar rats weighing between 200 and 250 g were used in the study. Animals were randomly divided into local boric acid (LB) (n=8), oral boron (OB) and oral+local boron (OLB) (n=8) and control groups (n=8). A cylindrical full-thickness lumbar skin defect 1.5 mm in diameter was formed under general anaesthesia. Locally % 3 boric acid in LB group, orally 10 mg/kg boron in OB group, locally % 3 boric acid+ orally 10 mg/kg boron in OLB groups were administered and no treatment was given in control group. The animals were euthanized after 21 days and blood and wound tissue samples were collected to measure the malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) and catalase levels. Moreover, damaged skin of the rats was removed for histopathological examination. Histopathology revealed that reepithelization, formation of granulation tissue, collagen formation, inflammatory cell formation and neovascularization were higher in the LB and OLB groups as compared to the control and OB groups. However, no ulcer formation was found in OLB group ( $p < 0.05$ ). Blood and wound tissue GSH levels were higher in the OB group than those detected in other groups, whereas MDA levels in OB and OLB groups were lower as compared to the control and LB groups ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, it has been suggested that the treatment of wound healing by local boric acid together with oral boron due to its antioxidant activity is improved the healing process.

**Keywords:** Antioxidant, boron, malondialdehyde, rat, wound healing

## KAYNAKLAR

- AEBI, H. (1974). Catalase in vitro. In: Bergmeyer HU, editor. Methods of enzymatic analysis. New York: *Academic Press*, pp 673-677.
- AKSOY, H., ÖZAKPINAR, B. (2014). Yara iyileşmesi ve oksidatif stres. *Marmara Pharmaceutical Journal*. **18**:153-158.
- ALONSO, J.E., LEE, J., BURGESS, A.R. (1996). The management of complex orthopaedic injuries. *Surg Clin North Am*. **76**:879-903.
- ANDERSON, D. (1996). Wound management in small animal practice, *In Pract*, **18**:115-128.
- ANONİM (2018a) <https://bound-oxygen.com/2018/02/08/oxygen-is-a-significant-factor-in-wound-healing/> Erişim tarihi: 15.08.2018.
- ANONİM (2018b). Şekil : <https://www.kiyemetlitaslar.com/boraks-tinkal-borax-tincal/> Erişim tarihi: 15.09.2018
- ANONİM (2018c). Kaynak: [www.asahi-net.or.jp/~ug7s-ktu/e\\_kernit.htm](http://www.asahi-net.or.jp/~ug7s-ktu/e_kernit.htm). Erişim Tarihi: 15.09.2018
- ANONİM (2018d) A. Şekil harita: <https://www.cografyaegitimi.biz/konu/dunya-bor-rezervi-haritasi.1166/#lg=thread-1166&slide=0> Erişim tarihi: 15.09.2018
- ARTUC, M., HERMES, B., STECKELİNGS, U.M., GRUTZKAU, A., HENZ, B.M. (1999). Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing-active participants or innocent bystanders, *Exp Dermatol*, **8**.1.
- BARTH, R.F, CODERRE, J.A, VICENTE, M.G, BLUE, T.E.(2005). Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects. *Clin Cancer Res*. **11**:3987-4002.
- BASOGLU, A., BASPINAR, N., OZTURK, A.S, AKALIN, P.P. (2011). Effects of long-term boron administration on high-energy diet-induced obesity in rabbits: NMR-based metabonomic evaluation. *J Anim and Veterinary Adv* **10(12)**:1512-1515.
- BASOGLU, A., BASPINAR, N., OZTURK, A.S., AKALIN, P.P. (2010). Effects of boron administration on hepatic steatosis, hematological and biochemical profiles in obese rabbits. *Trace Elements and Electrolytes* **27**:225-231.
- BASOGLU, A., SEVINC, M., BIRDANE, F.M., BOYDAK, M. (2002). Efficiency of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J Vet Intern Med* **16**:732-735.
- BAUM, C.L., ARPEY, C.J. (2005). Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* **31**:674-86.
- BAYKUT, F., AYDIN, A., BAYKUT, S. (1987). Çevre Sorunları ve Koruma. *İTU Yayını*, No:3449, Sy 419.
- BECKERT, S., KÖNIGSRAINER, A., COERPER, S. (2007). The physiology of wound healing. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, **64(9)**: 467-472.
- BENDERDOUR, M., HESS, K., DZONDO-GADET, M., NABET, P., BELLEVILLE, F., DOUSSET, B.(1998). Boron modulates extracellular matrix and TNF alpha synthesis in human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **246(3)**:746-751.
- BENDERDOUR, M., HESS, K., GADET, M.D., DOUSSET, B., NABET, P., BELLEVILLE, F. (1997). Effect of boric acid solution on cartilage metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* **234(1)**:263-268.
- BAYIR, H.(2005). Reactive oxygen species. *Crit Care Med* **33**:498-501.
- BEUTLER, E., DURON, O., KELLY, B.M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* **61(5)**:882-8.

- BISCHOFF, M., KIZIL L., SCHMELZ A. (1999). The complicated wound. *Unfallchirurg* **102**: 797-804.
- BLECH, M.F., MARTIN, C., BORRELLY, J., HARTEMANN, P. (1990). Traitement des plaques profondes avec perte de substance; Interet d'une solution d'acide borique 3 %. *Presse Medicale* **19**:1050-1052.
- BLECH, M.F., MARTIN, C., PICHON, C., BORRELLY, J., HARTEMANN, P. (1990). The clinical and bacteriologic outcome of wounds using different local antiseptics. *J Orthop Surg B* **4**:123-129.
- BLEVINS, D.G, LUKASZEWSKI, K.M. (1994). Proposed physiologic functions of boron in plants pertinent to animal and human metabolism. *Environ Health Perspect* **102**:31-33
- BLOKHINA, O., VIROLAINEN, E., FAGERSTEDT, K.V. (2003). Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress. *Ann Bot* **91**:179-94.
- BOBE, G., YOUNG, J.W., BEITZ, D.C. (2004). Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci* **87**:3105-3124.
- BOLANOS, L., LUKASZEWSKI, K., BONILLA, I., BLEVINS, D. (2004). Why boron? *Plant Physiol Biochem* **42(11)**:907-912.
- BOLCAL, C., YILDIRIM, V., DOGANCI, S., SARGIN, M., AYDIN, A., EKEN, A.(2007). Protective Effects of Antioxidant Medications on Limb Ischemia Reperfusion Injury. *J Surg Res* **139(2)**:274-9
- BONCUKOĞLU, R., KOCAKERİM, M., YILMAZ, E.A., YILMAZ, T.M. (2003). Bor elementinin çevresel acıdan değerlendirilmesi, Atatürk Üniversitesi Mühendislik Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü.
- BROUGHTON, G., JANIS, J.E., ATTINGER, C.E. (2006). The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* **117(7 suppl)**: 12-34.
- CAO, J., JIANG, L., ZHANG, X., YAO, X., GENG, C., XUE, X., ZHONG, L. (2008). Boric acid inhibits LPS induced TNF-alpha formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells. *J Trace Elem Med Biol* **22(3)**:189-195.
- CELİKEZEN, F. C., TURKEZ, H., AYDİN, E. (2015). The antioxidant and geno toxic activities of Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. 10H<sub>2</sub>O In Vitro. *Fresenius Environ Bull*, **24**:947-953.
- CHENG, J., PENG, K.M., JIN, E., ZHANG, Y., LIU, Y., ZHANG, N., SONG, H., LIU, H., TANG, Z. (2011). Effect of additional boron on tibias of African ostrich chicks. *Biol Trace Elem Res*. **144(1-3)**:538-549.
- CLARK, R.A.F. (1996). Wound repair: overview and general considerations. *Plenum Press*; p. 3-50.
- COBAN, F.K., INCE, S., KUCUKKURT, I., DEMIREL, H.H., HAZMAN, O. (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol* **38(4)**:391-9.
- ÇAKIR, S., EREN, M. (2016). Bor'un Oksidatif Stes ve DNA Hasarı Üzerine Etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. **25 (2)**:88-91.
- D'AUTREAUX B., TOLEDANO, M.B.(2007). Ros as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ros homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* **8**:813-24.
- DANI, H.M, SAINI, H.S, ALLAG, I.S, SINGH, B, SAREEN, K. (1971). EFFECT of boron toxicity on protein and nucleic acid contents of rat tissues. *Res Bull Panjab Univ Sci* **22(1-2)**:229-235.
- DEGİM, Z., ÇELEBİ, N., SAYAN, H., BABÜL, A., ERDOĞAN, D. (2002). An investigation on skin wound healing in mice with a taurine-chitosan gel formulation. *Amino Acids*, **22**:187-198.

- DEMİRCİ, S., DOĞAN, A., KARAKUŞ, E., HALICI, Z., TOPÇU, A., DEMİRCİ, E., SAHİN, F.(2015). Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *Biol Trace Elem Res* **168**:169-80.
- DEMİRCİ, S., DOĞAN, A., AYDIN, S., DÜLGER, E. Ç., ŞAHİN, F. (2016). Boron promotes streptozotocin-induced diabetic wound healing: roles in cell proliferation and migration, growth factor expression, and inflammation. *Molecular and cellular biochemistry*, **417(1-2)**:119-133.
- DEMİRTAŞ, A. (2006). Bor bileşikleri ve tarımda kullanım alanları. *Atatürk Üniv Ziraat Fak Derg* **37**:111-5.
- DEVİRİAN, T.A, VOLPE, S.L. (2003). The physiological effects of dietary boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **43**: 219-231.
- DİEGELMANN, R.F., EVANS, M.C. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* **1**:283-9.
- DISSEMOND, J., GOOS, M., WAGNER, S. N. (2002). The role of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of chronic wounds. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, **53(11)**:718-723.
- DOXEY, D.L., NG, M.C, DILL, R.E., IACOPINO, A.M. (1995). Platelet-derived growth factor levels in wounds of diabetic rats. *Life Sci* **57**:1111-23.
- DRABKIN, D.L., AUSTIN, J.H. (1935). Spectrophotometric studies. II. Preparations from washed blood cells; nitric oxide, hemoglobin and sulfhemoglobin. *J Biol Chem* **112(1)**:51.
- DRAPER, H.H., HADLEY, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. *Methods Enzymol* **186**:421-31.
- DÜNDAR VE ASLAN R. (2000). Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. AFYON.
- EPA. (2004). Toxicological Review of Boron and Compounds. *Washington DC*, 1-131.
- EL-DEMERDASH, F.M., NASR, H.M. (2014). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *J Trace Elem Med Biol* **28(1)**:89-93.
- ELKOMY, A. E., EL-HADY, A. A., ELGHALİD, O. A. (2015). Dietary boron supplementation and its impact on semen characteristics and physiological status of adult male rabbits. *Asian J Poult Sci*, **9(2)**:85-96.
- EPA. (2004). Toxicological Review of Boron and Compounds. *Washington DC*, 1-131.
- FLANAGAN, M. (2000). The physiology of wound healing. *Journal of wound care*, **9(6)**: 299-300.
- GALEANO, M., TORRE, V., DEODATO, B., CAMPO, G.M., COLONNA, M., STURIALE, A., SQUADRITO, F., CAVALLARI, V., CUCINOTTA, D., BUEMI, M., ALTAVILLA, D.(2001). Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* **129**:467-77.
- GORUSTOVICH, AA., STEİMETZ, T., NIELSEN, FH., GUGLIÈLMOTTI, M.B. (2008). Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed aboron-deficient diet. *Anat Rec (Hoboken)* **291**:441-447.
- GOVINDARAJAN, R., VIJAYAKUMAR, M., RAO, C.V., SHIRWAIKAR, A., GÖNÜL, B., ERDOĞAN, D., ÖZOĞUL, C., KOZ, M., BABÜL, A., ÇELEBİ, N. (1995). Effects of EGF dosage forms on alkali burned corneal wound healing of mice, *Burns*, **21(1)**; 7-10.

- GÖLGE, U. H., KAYMAZ, B., ARPACI, R., KÖMÜRÇÜ, E., GÖKSEL, F., GÜVEN, M., ... & CEVİZCİ, S. (2015). Effects of boric acid on fracture healing: an experimental study. *Biological trace element research*, **167**(2):264-271.
- GREENHALGH, D.G. (1998). The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* **30**:1019-30.
- GREGORY, S.S. (2007). The physiology of wound bed preparation, Surgical Wound- Healing and Management, Granick, MS, Ed. GAMELLI, RL, *Informa*, USA, p:1:16.
- GUTTERIDGE, J., HALLIWELL, B. (1994). Antioxidants in nutrition, health, and disease. Oxford University Press.
- HANNA, J.R., GIACOPELLIJA, A. (1997). Review of Wound Healing and Wound Dressing Products. *J Foot Ankle Surg* **36**: 2-14.
- HARRARI, J.(1996).Wound healing, Ed. J Harrari, *Small Animal Surgery*, USA, p:33-37.
- HART J. (2002). Inflammation. 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* **11**: 205-9.
- HEGSTED, M., KEENAN, M.J., SIVER, F., WOZNIAK, P. (1991). Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biol Trace Elem Res* **28**:243-256.
- HEINZE, C.D., CLEM, M.F .(1998). Wound healing and tissue repair, 2. Baskı, Oehme, F.W, Textbook of *Large Animal Surgery*, USA, p:**141**:153.
- HENSLEY, K., ROBINSON, K.A., GABBİTA, S.P., SALSMAN, S., FLOYD, R.A.(2000). Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* **28**:1456-62.
- HUNT, C. D., SHULER, T. R., MULLEN, L. M.( 1991). Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. *J Am Diet Assoc*, **91**:558-568.
- HUNT, CD. (1998). Regulation of enzymatic activity: one possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biol Trace Elem Res* **66**:205-225.
- HUNT, C.D. (2003). Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function *J. Trace Elem Exp Med* **16**:291–306.
- HUNT, C.D., NIELSEN, F.H.(1981). Interaction Between Boron and Chholecalciferol in the Chicks. *Australian Academy of Science*. **97**: 600.
- INCE, S., KUCUKKURT, I., CIGERCI, I.H., FATİH, FİDAN, A., ERYAVUZ, A. (2010). The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol* **24**(3):161-4.
- INCE, S., KUCUKKURT, I., DEMIREL, H.H., ACAROZ, D.A., AKBEL, E., CIGERCI, I.H. (2014). Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere* **108**:197-204.
- JAGETIA, G.C., RAJANIKANT, G.K., RAO, S.K.(2003). Evaluation of the effect of ascorbic acid treatment on wound healing in mice exposed to different doses of fractionated gamma radiation. *Radiat Res*, **159**:371-380.
- KABU, M., CİVELEK, T. (2012). Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Revue Med Vet* **163**(8–9):419-430.
- KABU, M.(2013). Akosman MS. Biological effects of boron. *Rev Environ Contam Toxicol* **225**: 57-75.
- KAPAN, M., MEHMET, S., ERDAL, S. A. K., ÖNGÖREN, A. U. (2008). Lokal Fenitoin ve Üre Uygulamasının Yara iyileşmesi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi*, **25**(4):209.
- KARABULUT, H., GÜLAY, M.Ş. (2016). Antioksidanlar MAE Vet Fak Derg, **1**(1): 64-76.

- KARADAĞ, M., TÜRKÖZÜ, D. (2014). Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi. Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi, *Gümüşhane Üni Sağlık Bil Derg* **3(2)**:770-785.
- KAYA, A. (2017). Türkiye’de Bor Çıkarılan Yerler. <https://www.tech-worm.com/turkiyede-bor-cikarilan-yerler/> Erişim tarihi: 15.09.2018
- KENNETH, J.C. (2012). Platelets and Primary Haemostasis. *Thrombosisresearch*; Volume 129, Issue 3, Pages 220–4.
- KHALİQ, H., JUMİNG, Z., KE-MEİ, P. (2018). The physiological role of boron on health. *Biological trace element research*, **1**-21.
- KIRSNER, R.S., EAGLSTERİN, W.H. (1993). The wound healing process, *Dermatol. Clin*, **11(4)**; 629-640.
- KORKMAZ, M., TURKMEN, R., DEMİREL, H. H., SARİTAS, Z. K. (2018). Effect of Boron on the Repair of Osteochondral Defect and Oxidative Stress in Rats: an Experimental Study. *Biological trace element research*, **1**-9.
- KU, W.W., CHAPIN, R.E., MOSEMAN, R.F., BRİNK, R.E., PIERCE, K.D., ADAMS, K.Y. (1991). Tissue disposition of boron in male Fischer rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **111**: 145-51
- KU, W. W., CHAPİN, R. E., WİNE, R. N., GLADEN, B. C. (1993). Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reproductive toxicology*, **7(4)**:305-319.
- KUCUKKURT, I., INCE, S., DEMİREL, H. H., TURKMEN, R., AKBEL, E., CELİK, Y. (2015). The Effects of Boron on Arsenic-Induced Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Male and Female Rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, **29(12)**, 564-571
- KURU, R., YARAT, A. (2017). Bor ve Sağlığımıza Olan Etkilerine Güncel Bir Bakış. *Clin Exp Health Sci* **7**:104-114.
- KURU, R., YILMAZ, S., TASLI, P. N., YARAT, A., SAHİN, F. (2018). Boron Content of Some Foods Consumed in Istanbul, Turkey. *Biological trace element research*, **1**-8.
- LI, J., CHEN, J., KIRSNER, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing, *Clin. Dermatol*, **25**:9-18.
- LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, AL., RANDALL, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* **193(1)**:265-75
- LUCK, H. (1955). Catalase. In: Bergmeyer HU (ed). *Methods in analysis*. London: Academy Press.
- MARTIN, A. (1996). The use of antioxidants in healing. *Dermatol Surg*, **22**:156–160.
- MARTIN, P. (1997). Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* **276**:75–81.
- MIZRAK, C. (2006). Damızlık yumurta tavuğu yemlerine farklı seviye ve formda bor ilavesinin performans, kemik gelişimi, yumurta kalitesi ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Zooteknoloji Anabilim Dalı, Ankara
- MOSEMAN, RF. (1994). Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environ Health Perspect* **102**:113-117.
- MOUSTAFA, S.R. (2015). Clinical association between alterations of boron, cesium, rhenium and rubidium with the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Clin Exp Med* **3(5)**:247-254.
- MURRAY, F.J.(1998). A Comparative Review of the Pharmacokinetics of Boric Acid in Rodent and Humans. *Biol. Trace Elem.Res.* **66**:331-41.

- MUSALMAH, M.I., FAIRUZ, A.H., GAPOR, M.T., NGAH, W.Z. (2002). Effect of E vitamin on plasma malondialdehyde, antioxidant enzyme levels and the rates of wound closures during wound healing in normal and diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr* **11**:448-51.
- MUSALMAH, M., NIZRANA, M. Y., FAIRUZ, A. H., NOORAINI, A. H., AZIAN, A. L., GAPOR, M. T., NGAH, W. W. (2005). Comparative effects of palm vitamin E and  $\alpha$ -tocopherol on healing and wound tissue antioxidant enzyme levels in diabetic rats. *Lipids*, **40(6)**:575-580.
- MUTSAERS, S.E., BISHOP, J.E., MCGROUTHER, G., LAURENT, G.J. (1997). Mechanisms-of tissue repair: from wound healing to fibrosis, *Int. J. Biochem. Cell Biol*, **29 (1)**:5-17.
- NEDUNCHEZHIAN, K., ASWATH, N., THIRUPATHY, M., THIRUGNANAMURTHY, S. (2016). Boron neutron capture therapy-a literature review. *Journal of clinical and diagnostic research: J Clin Diagn Res.* **10(12)**:1-4.
- NIELSEN, F.H. (1990). Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones. *Magnes Trace Elem* **9**:61-69
- NIELSEN, F.H. (2008). Is boron nutritionally relevant? *Nutrition Reviews* **66**: 183-91.
- NIELSEN, F.H., (2004). Dietary Fat Composition Modifies the Effect of Boron on Bone Characteristics and Plasma Lipids in Rats. *Biofactors*. **20**:161-171.
- NZIETCHUENG, R. M., DOUSSET, B., FRANCK, P., BENDERDOUR, M., NABET, P., HESS, K. (2002). Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing. *Journal of trace elements in medicine and biology*, **16(4)**: 239-244.
- OHKAWA, H., OHISHI, N., YAGI, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* **95(2)**:351-8
- ORSTED, H. L., KEAST, D., FOREST-LALANDE, L., MEGIE, M. F. (2011). Basic principles of wound healing. *Wound Care Canada*, **9(2)**:4-12.
- ÖZLER, M., ŞİMŞEK, K., TOPAL, T., ÖTER, Ş., KORKMAZ, A., HEKİMLİĞİ, G. S. (2010). Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gulhane Med J*, **52**:181-184.
- PANCHATCHARAM, M., MIRIYALA, S., GAYATHRI, V.S., SUGUNA, L. (2006). Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. *Molecular and cellular biochemistry*, **290(1-2)**, 87-96.
- PARK, M., LI, Q., SHCHEYNIKOV, N., MUALLEM, S., ZENG, W. (2005). Borate transport and cell growth and proliferation. Not only in plants. *Cell Cycle* **4**: 24-6.
- PASCOE, J.R. (1991). Wound healing, Gourley, I.M, Ed. CR GREGORY, *Atlas of Small-Animal Surgery*, New York, p:2-13.
- PAWA, S., ALÍ, S., (2006). Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress, *Chemico-Biological Interactions*, **160**:89-98.
- PAYNTER, O.E. (1963). 90-Day dietary feeding - Dogs with 20 MULE TEAM® Borax (Sodium tetraborate decahydrate). MRID 406923-07
- RAINEY, C., NYQUIST, L. (1998). Multicountry estimation of dietary boron intake. *Biol Trace ELEM RES* **66**:79-86.
- RAMASASTRY, S.S. (2005). Acute wounds. *Clin Plast Surg* **32**: 195-208.
- RASIK, AM., SHUKLA, A. (2000). Antioxidant status in delayed healing type of repair. *Biochem J* **326**:579-85.
- REAGAN, E. (1985a). Acute dermal toxicity study of 20 MULE TEAM sodium tetraboratedecahydrate in New Zealand white rabbits: lab project number: 8403A. Unpublished study prepared by Food & Drug Research Labs, Inc. 9 p. MRID 43553200
- REAGAN, E. (1985b). Primary dermal irritation study of 20 MULE TEAM sodium tetraboratedecahydrate in New Zealand white rabbits: lab project number: 8403B. Unpublished study prepared by Food & Drug Research Labs, Inc. 8 p. MRID 43553201



- REAGAN, E. (1985c). Primary eye irritation study of 20 MULE TEAM sodium tetraborate decahydrate in New Zealand white rabbits: lab project number: 8403B. Unpublished study prepared by Food & Drug Research Labs, Inc. 21 p. MRID 43553202
- REGAN, M.C., BARBUL, A. (1994). The cellular biology of wound healing, Schlag, G, Ed. H REDL, *Wound Healing*, Germany, 1:3-17.
- RICHARDSON, M. (2004). Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nurs Times* **100**:50-3.
- ROBSON, M.C., STEED, D.L., FRANZS, M.G. (2001). Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg* **38**:72-140.
- ROSTAN, E.F., DEBUYS, H.V., MADEY, D.L., PINNELL, S.R.(2002). Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol*, **41**: 606-611.
- ROY, S., KHANNA, S., NALLU, K., HUNT, TK., SEN, CK. (2006). Dermal wound healing is subject to redox control. *Mol Ther* **13**:211–20.
- SABUNCUOĞLU, B.T, KOCATÜRK, P.A, YAMAN, Ö, KAVAS, G.O, TEKELİOĞLU, M. (2006). Effects of subacute boric acid administration on rat kidney tissue. *Clin Toxicol (Phila)* **44(3)**:249-253
- SAMSAR, E., AKIN F. (2012) Veteriner Genel Cerrahi, Mebipres, MALATYA.
- SAPMAZ, A., AYGÖREN, E., BİLİCİ, U., İBİŞOĞLU, G. (2006). Dokuzuncu Kalkınma Planı (2007-2013), Kimya Sanayii Özel ihtisas Komisyonu, Bor Çalışma Grubu Raporu, Ankara.
- SAYGIDEGER, DB. (2005). Borun İnsan ve Bitki için Önemi ve Bazı Üzüm Çeşitlerinde Bor tayini. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Adana.
- SCHAFER, M., WERNER, S.(2007). Transcriptional control of wound repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* **23**:69-92.
- SCOREI, R.I, ROTARU, P. (2011). Calcium fructoborate potential antiinflammatory agent. *Biol Trace Elem Res* **143(3)**:1223-1238.
- SEYREK İNTAŞ, D. (2017). Küçük Hayvan Cerrahisi (Fossum TW, Small Animal Surgery Çeviri), Medipress, MALATYA. SINGER AJ, CLARK RAF (1999) Cutaneous wound healing, *N. Engl. J. Med*, **10**:738-746.
- SHUKLA, A., RASIK, A. M., PATNAİK, G. K. (1997). Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defence enzymes in a healing cutaneous wound. *Free Radical Research*, **26(2)**:93-101.
- SNOW, E. T., SYKORA, P., DURHAM, T. R. AND KLEIN, C. B.(2005). Arsenic, mode of action at biologically plausible low doses: What are the implications for low dose cancer risk?. *Toxicol Appl Pharmacol*, **207 (2S)**:557-564.
- STASHAK, T.S. (1991). Principles of wound healing, Equine Wound Management Pennsylvania, p:1-15.
- STRECKER-MCGRAW, M.K., JONES, T.R., BAER, D. (2007). Soft tissue wounds and principles of healing. *Emerg Med Clin North Am* **25**:1-22.
- SUN, Y., OBERLEY, L.W., LI, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* **34(3)**:497-500
- SUTHERLAND, B., STRONG, P., KING, J.C. (1998). Determining human dietary requirements for boron. *Biol Tr Elem Res* **66**:193-204.
- SÜLEYMAN, H., GÜL, V., ERHAN, Ö. Ü. E. (2018) Oksidatif Stres ve Doku Hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi*, **1(1)**:1-4.
- SWAIM, S.F., HENDERSON, R.A. (1990). Wound healing, Small Animal Wound-Management, Pennsylvania, p:1-8.



- ŞAYLI, B. S. (2000). İnsan Sağlığı ve Bor Mineralleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi ve A.U.Tıp Fakültesi - Eti Holding Projeleri Yürücütüsü.
- TANG, J., ZHENG, X.T., XIAO, K., WANG, K.L., WANG, J., WANG, Y.X., WANG, K., WANGW., LU, S., YANG, K.L., SUN, P.P., KHALIQ, H., ZHONG, J., PENG, K.M. (2016). Effect of boric acid supplementation on the expression of BDNF in African ostrich chick brain. *Biol Trace Elem Res* **170(1)**: 208-215.
- THEORET, C.L.(2004). Update on wound repair, *Clin. Tech. Equin. Pract*, **3**:110-122.
- TMMOB.(2016). Bor Raporu, Türk Mühendis ve Mimar Odaları Birliği Eflal Ajans & Matbaacılık San., ANKARA
- TÜRKEZ, H. (2007). Bazı Bor Bileşiklerinin in vitro Şartlarda Periferal İnsan Kanı Üzerine Genetik ve Biyokimyasal Etkileri. Doktora Tezi, Atatürk Üni Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- TÜRKEZ, H. (2007). Bazı Bor Bileşiklerinin *In Vitro* Şartlarda Periferal İnsan Kanı Üzerine Genetik Ve Biyokimyasal Etkileri. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- UÇKUN, Z. (2013). Esansiyel bir komponent: bor-borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri. *J Turkish Sci Rev* **6**: 119-23.
- USDA Forest Service.(2006). Human health and ecological risk assessment for borax (Sporax®) fi nal report
- UYAR, A., AKYOL, T., YAMAN, T., KELEŞ, Ö. F.(2017). Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde Civanperçemi (*Achillea millefolium*) Bitkisinin Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. *Van Veterinary Journal*, **28(3)**:157-163.
- UYGAN, D., ÇETİN, O. (2004). Borun Tarımsal ve Çevresel Etkileri: Seydisuyu Toplama Havzası Hizmetleri Araştırma Enstitüsü, Su Yönetimi Bölümü, Eskişehir.
- VANWIJCK, R. (2001). Surgical biology of wound healing *Bull Mem Acad R Med Belg* **115**: 175 - 84.
- WEIR, R.J, FISHER, R.S.(1972). Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol* **23**:351-364.
- WERNER, S., GROSE, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* **83**:835–70.
- WHO.(1998). Boron. International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria* 204. Ohio, USA. 1-201.
- WILSON, J.H, RUSZLER, P.L. (1996). Effects of dietary boron supplementation on laying hens. *Br Poul Sci* **37**:723-729.
- WILSON, J.H., RUSZLER, P.L. (1998). Long term effects of boron on layer bone strength and production parameters. *Br Poult Sci* **39**:11–15.
- WINTERBOURN, C.C., HAWKINS, R.E., BRIAN, M., CARRELL, R.W. (1975). The estimation of red cell superoxide dismutase activity. *J Lab Clin Med* **85**:337–41
- WNOROWSKI, G. (1994). Sodium tetraborate decahydrate: acute inhalation toxicity limit test (in rats). Lab project number: 3309. Unpublished study prepared by Product Safety Labs. 24p. MRID 43500800
- WOODS, W.G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environ Health Perspect* **102**:5-11
- YAGER, D.R., KULINA, R.A., GILMAN, L.A.(2007). Wound fluids: a window into the wound environment? *Int J Low Extrem Wounds* **6**:262-72.
- YAZAR, H., KARACA, İ.R. (2015). Yumuşak Dokuda Yara İyileşmesi, Etkileyen Faktörler Ve Skar Revizyonu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **25(1)**: 152-161.

- YESİLBAG, D., EREN, M., (2008). Effects of Dietary Boric Acid Supplementation on Performance, Eggshell Quality and Some Serum Parameters in Aged Laying Hens. *Turkish J. of Vet. And Anim. Sci.* **32 (2)**:113-119.
- YILMAZ, A., (2002). Her Derde Deva Hazinemiz Bor. TUBİTAK-Bilim ve Teknik Dergisi, Ankara.
- YILMAZ, S., USTUNDAG, A., ULKER, OC., DUYDU, Y. (2016). Protec-tive effect of boric acid on oxidative DNA damage in Chinese hamster lung fibroblast V79 cell lines. *Cell J* **17(4)**:748-754.
- YİĞİTBAŞIOĞLU, H. (2004). Türkiye için önemli bir maden: Bor. *Ankara Üniversitesi Coğrafi Bilimler Dergisi*, **2**:13-25.
- ZHOU, X., QU, X., ZHAO, S., WANG, J., LI, S., ZHENG, N. (2017). Analysis of 22 elements in milk, feed, and water of dairy cow, goat, and buffalo from different regions of China. *Biol Trace Elem Res* **176**:120-129.

## ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Meral KONCA, 1989 yılında Şanlıurfa'nın Siverek ilçesinde doğdu. İlkokul ve ortaokul eğitiminden sonra lise eğitimini Siverek Mustafa Kemal Lisesi'nde 2009 yılında tamamladı. Lise öğreniminden sonra 2010 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde üniversite eğitimine başladı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesinden Veteriner Hekim ünvanı ile 2015 yılında mezun oldu. Aynı zamanda AKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Veteriner Fakültesinden mezun olduktan sonra 2016 yılında Asya Veteriner Kliğini kurdu ve çalışma hayatına başladı.