



Gıda ve Çevreden Alınan Bor Bileşiklerinin Toksikolojik Değerlendirmesi

Bahar Demircan¹ , Yakup Sedat Veliöglü²  ✉

Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 06830 Gölbaşı, Ankara

Geliş Tarihi (Received): 25.06.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 01.09.2020

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): velioglu@ankara.edu.tr (Y.S. Veliöglü)

🕒 0 312 203 33 00/36 19 📄 0 312 317 87 11

ÖZ

Bor, endüstri ve tarımda yaygın olarak kullanılan ve çevrede doğal olarak bulunan bir bileşik olduğundan birçok araştırmacı tarafından ilgi odağı olmuştur. Bu makalede, içme suyu, gıdalar ve farklı kaynaklardan kaynaklanan bor maruziyetinin insan ve hayvanlar üzerindeki etkileri ve çeşitli gıdaların bor miktarları verilmiştir. Bor bileşenlerine insanlar ve hayvanlar oral, solunum ve temas yoluyla maruz kalmaktadır. Maruziyet sınırları bu bileşenlerin etkileri üzerinde oldukça önemlidir. Önerilen miktarlarda vücuda alınan borun çeşitli metabolik, beslenme, hormonal ve fizyolojik süreçlere etkisi değerlendirildiğinde, insanlarda temel bir besin ögesi olmasa da diyet açısından önemli olduğu ve hücre fonksiyonlarında olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Hem hayvan hem de insanlar için bor alımı <1.0 mg/gün düzeyinde olduğunda olumlu etkilere sahipken fazla alınmasının sakıncalı olabileceği bilinmektedir. Önemli bor kaynakları olarak günlük diyetinde meyve, sebze, kabuklu yemiş ve bakliyalara yeterli miktarlarda yer verilmelidir. Ayrıca içme suyu da yetişkin bireyler için birincil bor kaynağıdır. Hayvanlar üzerinde borun gelişimsel ve üreme toksisitesine ilişkin veriler doğrultusunda kanserojenliğine dair net bir kanıt yoktur. Bor vücuttan kolayca atılabilen bir element olup kanserojen veya mutajen olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır. Bor bileşenlerinin diyet gereksinimleri, metabolik fonksiyonları, terapötik uygulamaları ve önemli düzenleyici etkileri üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bor, Borat, Borik asit, Bor toksisitesi, Borun etkileri

Toxicological Evaluation of Boron Compounds Taken from Food and Environment

ABSTRACT

Since boron is widely used in industry and agriculture and naturally found in environment, it has been the focus of attention by many researchers, recently. In this review, in addition to the effects of boron exposure from different sources on humans and animals, the amounts of boron in various foods and recommended boron intake levels are also summarized. Humans and animals are exposed to boron components through oral consumption, inhalation and skin contact. Exposure limits are very important on the effects of these ingredients. Even though boron is not essential for humans, it is important for diet and cellular functions. In case of taking recommended amounts to body, it was shown that it had positive effects on metabolic, nutritional, hormonal and physiological functions. It is known that boron intake of >1.0 mg/day may be beneficial for both animals and humans, but it may be inconvenient to take it in excess. As important boron sources, sufficient amounts of fruits, vegetables, nuts and legumes should be included in the daily diet. In addition, drinking water is the primary source of boron for adults. There is no clear evidence of the carcinogenicity of boron in animals based on data on developmental and reproductive toxicity. Boron is easily excreted from body and there is lack of data indicating it as carcinogen or mutagen. More studies are needed on the dietary requirements, metabolic functions, therapeutic applications, and important regulatory expressions of boron components.

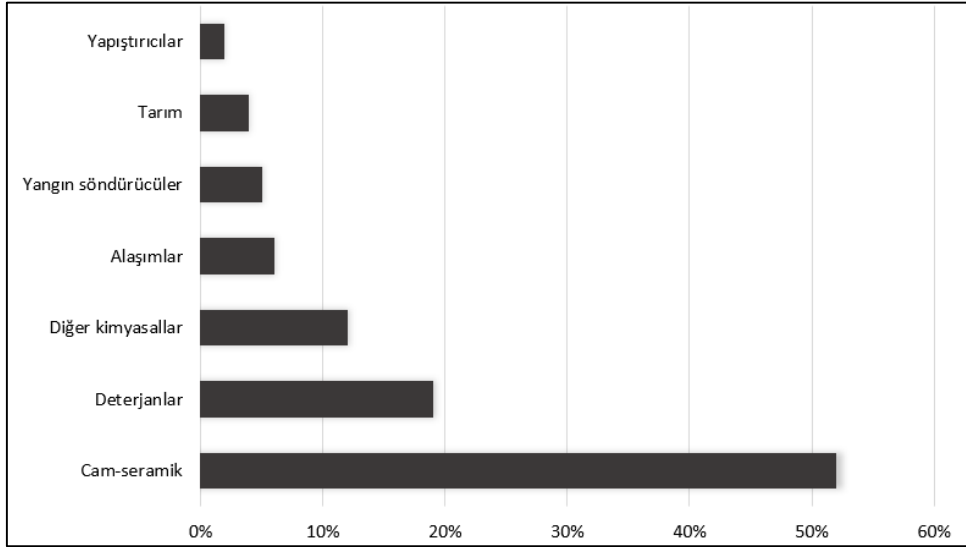
Keywords: Boron, Borate, Boric acid, Boron toxicity, Boron effects

GİRİŞ

Bor ilk olarak 1808'de izole edilmiş ve sonrasında tamamen saf olarak elde edilebilmiştir. Mendeleev Periyodik Tablosu'nda 3A grubunda, metal ile ametal arasındaki özelliklere sahip yarı iletken bir elementtir. Bileşiklerinin uçuculuğundan dolayı bor, özellikle volkanik aktivitelerde öne çıkan bir elementtir [1]. Bor bileşikleri çok eski zamanlardan beri değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Tarihsel süreçte bu bileşenlerin kullanımı altın işçiliğinde, mumyalama, tıbbi ve metalurjik uygulamalarda bildirilmiştir. Günümüzde ise bor bileşikleri endüstri ve tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır. Cam ve deterjan sanayi borun ana kullanıcılarıdır (Şekil 1) [2].

Bor doğal bir üründür ve genellikle çevrede boratlar (borun oksijen ile bağlanmasından oluşan bileşikler) şeklinde bulunur [3]. İnsanlarda veya hayvanlarda boratın %90'ından fazlası borik asit olarak atılmaktadır [4]. Borun çeşitli metabolik, beslenme, hormonal ve

fizyolojik süreçlere önemi üzerine yapılan çalışmalar, borun bitkiler için gerekli olduğunu veya olmadığını gösterirken, insanlar için gerekli olduğunu göstermiştir [5-8]. 1870'lerde boraks ve borik asidin gıdaları korumak için kullanılabileceği keşfedilmiş ve borat ilavesi, balık, et ve süt ürünlerinin korunmasında en iyi yöntemlerden biri olarak kabul edilmiştir [5]. Gıda Katkı Maddeleri ve Besin Kaynakları Paneli, AB'de gıda katkı maddeleri olarak borik asit (E284) ve sodyum tetraboratın (boraks) (E285) güvenliğini değerlendiren bilimsel bir görüş sunmuştur. Bu katkı maddelerinin, AB'nde 4 g borik asit/kg konsantrasyona kadar mersin balığı yumurtalarında (havyar) koruyucu olarak kullanılmasına izin verilmiştir. Panel, borik asit ve sodyum tetraboratın genotoksisite için endişe yaratmadığı sonucuna varmıştır. Panel ayrıca sıçanlarda gelişimsel bir toksisite çalışmasından türetilen 9.6 mg bor/kg vücut ağırlığı/gün NOAEL (hiçbir yan etki göstermeyen doz) değerine dayanarak 0.16 mg bor/kg vücut ağırlığı/gün düzeyinde ADI (günlük alınmasına izin verilen miktar) olabileceği sonucuna varmıştır [9].



Şekil 1. Günümüzde sektörlere göre bor kullanımının dağılımı [2]

Çoğu analiz yöntemi doğrudan elementi ölçerken, bor bu formda canlı dokularda mevcut değildir. borun fizyolojik önemi, zayıf bir asit olan borik asitten kaynaklanmaktadır. Hem borik asit hem de bor oral yoldan alındığında gastrointestinal sistemde kolayca alınır ve emilir [10]. Çok yüksek alımlarda bile, genellikle 24 saat içinde, tamamına yakını idrar ile hızlı bir şekilde atılmaktadır. Uygulama yöntemine bakılmaksızın, maruziyetten sonra vücutta bor kalmadığı bildirilmiştir [11]. Yapılan çalışmalarda, borun yaklaşık 20 saatlik kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğu anlaşılmıştır [12, 13]. İnsanlar bora içme suyu ve gıda tüketimi (içecekler ve diyet takviyeleri dahil), madencilik, imalat ve diğer endüstriyel prosesler sırasında bor bileşiklerinin solunması, ağız bakım ürünleri, kozmetik ürünleri, sabunlar ve deterjanlar gibi bazı tüketici ürünlerinin kullanılması gibi çeşitli yollardan maruz kalmaktadır. Genel olarak bireylerin bora en büyük doğal maruziyeti, yiyeceklerle bor alımından gelir. Bitkisel gıdalar, özellikle meyveler, yapraklı sebzeler, fındık ve baklagiller gibi

yiyecekler ile şarap, bira ve damıtık içecekler bor bakımından zengindir. Hayvansal gıdalar, bal hariç, nispeten daha düşük miktarda bor içerirler [10].

Bu derlemede farklı kaynaklardan bor bileşenlerine maruziyetin insan ve hayvanlar üzerindeki toksisiteyi ve farklı gıdaların bor miktarları, önerilen bor alım seviyeleri çerçevesinde ele alınarak insan ve hayvanlar üzerindeki etkileri ortaya konulmuştur.

BOR KAYNAKLARI ve ETKİLERİ

Yetişkinler için günlük ortalama bor alımları erkeklerde, kadınlarda, vejetaryen erkek ve kadınlarda sırasıyla 1.17, 0.96, 1.47 ve 1.29 mg/gün olarak belirtilmiştir [14]. Samman ve ark. [15], Amerikan diyetinden günlük bor alımının yaklaşık 1 mg/gün olduğunu hesaplamıştır. Bu çalışmada kahve ve süt en iyi iki bor kaynağı olarak görülmüştür; bu ürünlerde borun düşük olduğu ancak tüketilen miktarları nedeniyle toplam bor alımının

%12'sini oluşturdukları belirtilmektedir. Bor alımı için kabul edilebilir güvenli aralık 1 ile 13 mg/gün arasındadır ve fındık, kuru meyveler ve şarap içeren bir diyetle günlük 20 mg/gün bor alımına ulaşılabilir [16]. Tüketici ürünlerinden bor maruziyeti tahminen 0.1 mg/gün olarak bildirilmiştir [17]. Borun en büyük rolü membrana bağlı süreçlerde, doku farklılaşmasının erken evrelerinde veya büyük miktarda membran materyalinin gerekli olduğu yerlerde [18]. İnsanlarda, yetersiz bor alımının birkaç hormonun aktivitesinde azalmaya neden olabileceği ve borun yaşamın erken evrelerinde gerekli olduğu da bildirilmiştir. Sıçan ve farelerle yapılan çalışmalar, düşük borun memelilerde üremeyi etkileyebileceğini düşündürmektedir [19].

Literatürde bor yoksunluğuna bağlı sendromlar ve hastalıklar ile ilgili farklı çalışmalar yer almaktadır. Kurbağalar üzerine yapılan bir çalışmada <3.5 mg/kg bor uygulamasının, organogenez (embriyodaki organ sistemlerinin gelişim evresi) sırasında anormal gelişimlere ve kas-iskelet bozukluklarına neden olduğu belirtilirken [20], başka bir çalışmada diyetle bor eksikliği ile nekrotik (istenmeyen, doku ölümü durumu) yumurta sayısının arttığı belirtilmiştir [21]. Piliçler üzerinde yapılan çalışmalarda bor eksikliği, D vitamini eksikliği ile birlikte değerlendirildiğinde büyüme gecikmesi görülmüştür [22, 23]. Bu kombine değerlendirmenin sıçanlar üzerinde çalışılması ile kalsiyum, magnezyum ve fosfor dengesinin bozulduğu gözlenmiştir [24]. Ek olarak sıçanlar üzerinde bor eksikliğinin bağışıklık fonksiyonunun zayıflamasına ve beyin aktivitelerinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir [25, 26]. İnsanlar üzerindeki çalışmalarda ise bu eksikliğin kalsiyum metabolizmasında bozulma, beyin elektriksel aktivitesinde azalma, dikkat eksikliği ve düşük performansa neden olduğu bildirilmiştir [27]. Bazı araştırmacılara göre, bor antiosteoporotik (osteoporoz önleyici), antiinflamatuvar (iltihap önleyici), antikoagülan (kanda pıhtılaşmayı önleyici), antineoplastik (kansere önleyici) ve hipolipidemik (lipit düşürücü) etkilere sahiptir [8, 19].

Bor, mineral ve hormonal metabolizmalar, hücre zarı fonksiyonları ve enzim reaksiyonlarında önemli rol oynayan bir elementtir. Bor ayrıca osteoporoz, kalp rahatsızlığı, felç, diyabet ve yaşlılığı da etkiler [28]. Bor kalsiyum ve kemik metabolizmasında rol oynar. Bor takviyesi veya yoksunluğu ile yapılan çalışmalar, magnezyum eksikliği olduğunda borun etkilerinin daha belirgin olduğunu göstermiştir. Bor, hücre dışı matrisin sentezinde rol oynar ve yara iyileşmesine yardımcı olur. Bor bileşiklerinin, hayvanlarda hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalar kapsamında güçlü anti-osteoporotik, anti-enflamatuvar, anti-pıhtılaştırıcı ve anti-neoplastik ajanlar olduğu gösterilmiştir [29]. Deneysel çalışmalar, borun prostat kanserine karşı koruyucu özelliklere sahip olduğunu da göstermektedir [30]. Borun akciğer kanseri üzerindeki etkisi net değildir, ancak antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerine işaret eden kanıtlar bulunmaktadır [31]. Bor bakımından zengin bölgelerde yaşayan kadınlarda serviks kanseri (rahim ağrı kanseri) gözlenmezken, bor bakımından fakir bölgelerdeki 15 kadında serviks kanseri gözlenmiştir [32]. Ayrıca borun beyin fonksiyonları ve insanların bilişsel performansı

üzerinde etkili olabileceği de bildirilmiştir [33]. Bazı hayvanların yaşam döngülerini tamamlamak için bora ihtiyaç duydukları ve çok düşük miktarda bor alımının kemik sağlığının bozulmasına, beyin fonksiyonlarının ve bağışıklığın zayıflamasına neden olabileceği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır [34, 35]. Literatürdeki çalışma sonuçları incelendiğinde, hiçbir toksik maruziyet düzeyi söz konusu değilse, borun insan sağlığına olumlu katkılar yapabileceği söylenebilir.

BOR TOKSİSİTESİ

Hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalardan elde edilen veriler, borun insanda kansere neden olma potansiyelini belirlemek için yetersizdir [36]. EPA (ABD Çevre Koruma Ajansı) ve NTP (ABD Ulusal Toksikoloji Programı), borun potansiyel kanserojen olarak değerlendirilmesi için mevcut bilgileri yetersiz görmüştür, ayrıca IARC (Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı) tarafından da bor kanserojen olarak değerlendirilmemiştir [16]. Bor bileşiklerinin sınır değerleri üzerine birçok ülkede çalışmalar yapılmaktadır ve esas odak toksikolojisi üzerindedir [37]. Doğurganlık ve gelişimsel toksisite için, borik asit, Avrupa Birliği tarafından, R60-61 risk ifadeleriyle ilişkili, "1B kategorisi (doğurganlığı azaltabilir; doğmamış yavruya zarar verebilir)" bileşiği olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, borik asit deneysel çalışmalara dayanarak "çok yüksek endişe verici madde" olarak değerlendirilmiştir. Fakat birçok çalışma borun üreme fonksiyonları üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermektedir [38].

Mikrobesin elementler doz, maruz kalma süresi ve uygulama yöntemine bağlı olarak toksik olabilir [39]. Literatürde bu tür testlerde hayvanlara en yaygın olarak uygulanan bor formları olan borik asit ve boraks bileşiklerinin toksisitesi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Borik asit ve boraks, uygulandıkları türlerde toksikolojik olarak benzer sonuçlar ile değerlendirilmiştir [16]. Bor maruziyet çalışmalarında, veri karşılaştırmalarını sağlamak için veriler bor eşdeğeri olarak ifade edilmektedir. Fizyolojik bir pH'da, borat tuzları tamamen borik aside dönüştürülür; buradan yola çıkarak borik asit ve borat tuzlarının benzer toksikolojik özelliklere sahip olduğu ifade edilmiştir [40].

Çoğu bor bileşiğinin endüstriyel olarak sorun oluşturmayacak düzeyde düşük toksisiteye sahip olduğu bilinmektedir. Bor, tıp alanında sodyum borat, borik asit veya boraks olarak temizleme amaçlı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Weir ve Fisher [26], boraks ve borik asidin düşük toksisiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir, ancak farklı araştırmacılar tarafından borik asit ve boratlara bağlı zehirlenme vakaları da bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından borik asit zehirlenmesinin yanıklara veya açık yaralara uygulanan kremlerden toksik bor miktarlarının deri yoluyla emilmesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir [27, 41]. Zehirlenmelerden elde edilen raporlarda belirtilen veriler, ölümcül borik asit dozunun bebekler için 3-6 g ve yetişkinler için 15-20 g olduğunu göstermektedir. Raporlardaki klinik etkiler sinirlilik, nöbet geçirme, gastrointestinal rahatsızlıklar, iltihaplanma, mukozanın ve derinin dökülmesi, şişlik ve ödem bulgularını

İçermektedir [16]. Çeşitli araştırmacılar tarafından insanlarda aşırı bor alımı ile akut toksisite semptomları bulantı, kusma, ishal ve uyuşukluk hissi olarak belirtilirken, kronik toksisite semptomları iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı ve azalmış cinsel aktivite, sperm sayısı ve motilite (hareket kabiliyeti) olarak belirtilmektedir [5, 40, 42]. Restuccio ve ark. [43] tarafından bir insanda akut oral bor dozunun toksik etki ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, 45 yaşında bir erkek bireyin intihar etmek amacıyla suda çözülmüş iki fincan borik asit kristali içtiği ve sonraki üçüncü günde öldüğü rapor edilmiştir. Bu doz tüketildikten kısa bir süre sonra oluşan belirtiler mide bulantısı, kusma, ishal ve dehidratasyon olarak ifade edilmiştir.

Literatürde bor bileşiklerinin toksisitesi soluma, oral ve deri ile temas olmak üzere farklı maruz kalma şekilleri bazında değerlendirilmiştir.

Hayvanlar Üzerindeki Çalışmalar

Hayvansal deneyler, toksisitenin yaklaşık 100 µg/g'ı aşan diyet bor alımından kaynaklandığını ortaya koymuştur. Akut toksisite açısından inorganik boratların sıçanlar üzerinde denenmesi ile farklı çalışmalarda farklı LD₅₀ (lethal doz; test hayvanlarının belirli bir süre sonunda yarısını öldürmek için gerekli doz) düzeyleri belirlenmiştir ve bu değerler Tablo 1'de listelenmiştir [44]. Boratlar üzerinde yapılan toksikolojik çalışmaların çoğunda ya borik asit ya da boraks olarak bilinen

disodyum tetraborat dekahidrat kullanılmıştır. Farelerde diyetdeki bor seviyeleri 4.000 mg borik asit/kg değerini aştığında hücre hasarı ve atrofi (normal olan bir organ veya dokunun körelmesi) görülmüştür. Oral uygulamadan sonra sıçanlar için de benzer etkiler rapor edilmiştir [5]. Sıçanlarda günde 17.5 mg bor/kg düzeyinin doğurganlığı ve 9.6 mg bor/kg maruz kalmanın ise normal gelişimi etkilediği bildirilmiştir [45, 46].

Culver ve ark. [47], bor bileşiklerine soluma yoluyla maruz kalındığında bu bileşiklerin mukoza zarlarından doğrudan ne kadar emildiği ve bu süreçte ne kadarının temizlendiği veya yutulduğu konusunda netlik olmadığını belirtse de bu bileşiklerin inhalasyondan (soluma) sonra emildiğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar tarafından test edilen boratlarda düşük akut inhalasyon toksisitesi gözlenmiştir. Sıçanların 4 saat boyunca soluma yoluyla 2.12 mg (0.37 mg bor)/L konsantrasyonlarında borik aside maruz bırakıldığı bu çalışmada ölüm gözlenmemiştir. Laboratuvar hayvanlarında oral maruziyetle yürütülen bir çalışmada bor toksisitesinin esas hedefinin gelişmekte olan fetüs ve testisler olduğu belirtilmiştir. Bora maruz kalan fareler ve sıçanlar üzerinde doğum öncesi ölümlerin yanısıra gözlerde, merkezi sinir sisteminde, kardiyovasküler sistemde ve iskelette anormallikler gözlenmiştir. Farelerde LD₅₀ için akut oral toksisite 3450 mg/kg vücut ağırlığı, sıçanlarda 2660 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirtilirken; insan için belirlenmiş akut veriler 1.4 ile 70 mg/kg vücut ağırlığı arasında değişmektedir [48].

Tablo 1. Başlıca inorganik bor bileşikleri ve oral LD₅₀ değerleri [44]

Bor bileşikleri	Kimyasal formülü	LD ₅₀ (mg/kg)
Borik asit	H ₃ BO ₃	2660-4100
Borik oksit	B ₂ O ₃	>2000
Disodyum tetraborat dekahidrat (boraks)	Na ₂ B ₄ O ₇ .10H ₂ O	4500-6000
Disodyum tetraborat pehtahidrat	Na ₂ B ₄ O ₇ .5H ₂ O	3200-3400
Susuz disodyum tetraborat	Na ₂ B ₄ O ₇	>2000
Disodyum oktaborat tetrahidrat	Na ₂ B ₈ O ₁₃ .4H ₂ O	2550
Sodyum metaborat dihidrat	NaBO ₂ .2H ₂ O	>2000
Sodyum metaborat tetrahidrat	NaBO ₂ .4H ₂ O	2300
Disodyum perborat tetrahidrat	NaBO ₃ .4H ₂ O	2100, 2243
Disodyum perborat monohidrat	NaBO ₃ .H ₂ O	1120-2100
Potasyum tetraborat tetrahidrat	K ₂ B ₄ O ₇ .4H ₂ O	3700
Çinko borat	4ZnO.B ₂ O ₃ .H ₂ O	>5000

Boratların hayvanlar üzerinde cilt ile temas yoluyla test edilmesinde, akut dermal toksisitenin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda borun yaralanmamış, hasar almamış bir cilt dokusundan emilemeyeceği, ancak hasarlı ciltten kolayca emileceği sonucuna varılmıştır [49]. Deneysel olarak, farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda bor maruziyeti sonucunda fetal toksisite gözlenmiştir. Ortalama fetal vücut ağırlığı, tüm maruz kalan gruplarda doza bağlı bir şekilde önemli ölçüde azalmıştır. Bor maruziyetinden sonra bildirilen gelişimsel etkiler arasında; yüksek perinatal mortalite (fetüsün veya yenidoğanın ölümünü), azalmış fetal vücut ağırlığı, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, göz ve iskelette malformasyonlar (kusurluluk, sakatlık) bulunur [48, 50, 51]. Bununla birlikte, hayvan

çalışmalarından elde edilen veriler, gelişimsel toksisitenin bor maruziyetindeki insanlarda bir endişe konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Hayvanlarda, bor ile ilişkili ana toksik etki üreme sistemi üzerindedir. Bor, sıçanlarda, farelerde ve köpeklerde erkek üreme sisteminde dejenerasyon ve atrofiyi inhibe etmiştir. Bor ayrıca dişi sıçanlarda yumurtlamada ve dişi farelerde böbrek lezyonlarında azalmaya neden olmuştur [52]. Yapılan bir çalışmada bor maruziyetinin sıçanlarda sperm üretiminin 3000 ve 4500 ppm dozlarında inhibe edildiğini, 6000 ve 9000 ppm dozlarında atrofiye neden olduğu bulunmuştur. Testis dokusundaki 5.6 µg/g bor konsantrasyonunun sperm üretimini inhibe ettiği, 11.9 µg/g seviyesinin atrofiye

neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma için NOAEL 26 mg bor/kg/gün olarak bildirilmiştir [53]. Bu çalışmanın ardından aynı araştırmacılar *in vitro* olarak testis hücrelerini 11.9 µg/g bor ile tedavi etmişler ve borik asidin hücrelerin üretimini ve olgunlaşmasını erken evrelerde olumsuz etkilediğini rapor etmişlerdir [54]. Krishnan ve ark. [55] tarafından erkek keçilerde yürütülen bir çalışmada diyet bor takviyesinin (40 ppm) sperm hareketliliğini ve bağırsıklık ve antioksidan savunma kapasitesini arttırdığı gözlenmiştir. Oral yolla uygulanan boraks, sıçanlarda 4.50 g/kg LD₅₀ ve soluma yoluyla uygulanan borik asit 3.45 g/kg LD₅₀ değerleri ile sonuçlanmıştır [26]. Sabuncuoğlu ve ark. [56] sıçanlara oral yoldan uygulanan 400 mg/kg/gün düzeyinde bir subakut (akut ve kronik arası) dozun böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler ürettiğini bildirmişlerdir. Sander ve ark. [57], civcivleri borik asit ile muamele edilen zemin bölmelerine yerleştirdiklerinde beyin, böbrek, karaciğer veya beyaz kaslarda bor kalıntı seviyesinde artış olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışma sonucunda akut oral öldürücü borik asit dozu 2.95 g/kg olarak belirtilmiştir. Dani ve ark. [58] tarafından 1-3 hafta boyunca sıçanlara 1 g/kg boraks ve borik asidin subkronik oral uygulamasında, 3 hafta sonra vücut ağırlığında, DNA sentez inhibisyonunda ve klinik toksisite belirtilerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Weir ve Fisher [26] tarafından sıçanlarda boraks ve borik asit ile yapılan kronik bir oral çalışmada, düşük alım seviyelerinde (117-550 ppm) hiçbir zararlı etkinin olmadığı ancak yüksek doz seviyesinde (1170 ppm) klinik toksisite belirtileri ortaya çıktığı belirtilmiştir. Ek olarak hiçbir tedavi grubunda karsinojenez bulgusu gözlenmemiştir. Aynı çalışmada 2 yıl boyunca 1170-2000 ppm bor ile beslenen köpeklerde bodur büyüme ve deri döküntüleri gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, sıçanlarda 14 gün boyunca günde 4 saat 2.0 mg/L boraks (sodyum tetraborat dekahidrat) solunması mortaliteye neden olmuştur [59]. Bazı araştırmacılar, boraksın bir panzehir olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmış ve alüminyum toksisitesi için yararlı bir antagonist olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmada kullanılan boraks (3.25 ve 13 mg/kg vücut ağırlığı) dozlarının sıçanları alüminyuma bağlı toksisiteye karşı açıkça koruduğu belirtilmiştir [60].

İnsanlar Üzerindeki Çalışmalar

İnsanların borlara maruz kalmasında birincil maruziyetin çoğu durumda diyet alımı yoluyla olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, dünyadaki içme suyu kaynaklarındaki bor varlığı nedeniyle bu maruz kalma yolu da önemlidir. Su kaynaklarında borun önemi, AB'de güvenli içme suyu standartları oluşturulduğundan beri birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir [61]. 2004 yılında ABD'nde bor üzerine yeni ve daha güvenilir araştırmalar sonucunda su kaynaklı izin verilen günlük bor dozu 14 mg bor/gün olarak revize edilmiştir. Bu değişiklik, esas olarak, güvenlik faktörünün hesaplanmasındaki bir değişiklikten kaynaklanmaktadır; buradaki belirsizlik faktörü, varsayılan faktör olan 100'den 60'a düşürülmüştür. EPA'nın belirsizlik faktörleri kullanımı genellikle eksik verilerden, yani hesaba katılması gereken verilerden (bireyler arası veya türler arası değişkenlik, türler arasındaki ekstrapolasyonlar,

yaşam süresi veya kronik maruziyet sağlamak için zaman içindeki ekstrapolasyonlar, olumsuz etki düzeyleri vb.) kaynaklanmaktadır. Bor bileşenlerinin sanayi alanlarından içme suyu kaynaklarına akışıyla ilgili endişeler daha fazla politika revizyonu getirmiştir [62, 63].

Bor ile ilgili EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) kararları, öncelikle besin kaynağı olarak borik asit ve sodyum boratın bor kaynağı olarak kullanılmasına izin veren ve ikinci sırada sağlık risklerini önlemek için doğal mineralli sulara maksimum bor konsantrasyonu belirleyen bir bildirim kabul edilmesiyle sonuçlanmıştır. Panellerde yetişkinler için 10 mg bor/gün değeri güvenli bor alım seviyesi olarak belirlenmişken bebeklerde en küçük yaş grubu 1-3 olan kategori için ise 3 mg bor/gün olarak belirtilmiştir. Su tüketimi ile çocukların günlük bor maruziyette üst sınırı aşmasını önlemek için şişelenmiş sulara maksimum 1.5 mg bor/L limiti belirlenmiştir [64, 65]. Yetişkin bireyler için akut kantitatif doz yanıt verileri 1.4 ile 70 mg/kg vücut ağırlığı arasında değişmektedir. Nielsen [19] tarafından, yutulan borun asgari ölümcül dozu (borik asit olarak) bebekler için 2-3 g, çocuklar için 5-6 g ve yetişkinler için 1-30 g olarak belirtilmiştir. Borik asit ve sodyum boratlar, yüksek dozlarda kullanıldığında (hayvan çalışmaları sonucunu takiben) üreme ve gelişmeye toksik olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda bor maruziyetinin üreme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkileri üzerine nadir çalışmalar bulunmaktadır. Bu bağlamda borik asit üretim tesisinde istihdam edilen ve bor bileşenlerine aşırı derecede maruz kalan işçilerin üreme toksisite göstergelerini araştırmak amacıyla Başaran ve ark. [66] tarafından Bandırma, Türkiye'de bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma 204 çalışan katılımı ile gerçekleştirilmiş ve yüksek maruziyetteki işçi grubunun ortalama kan bor konsantrasyonu 223.89 ng/g olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak bor maruziyetinin üreme toksisitesi göstergeleri üzerine olumsuz etkilerinin gözlenmediği rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, Çin'de iş yaşamında bor bileşenlerine maruz kalan işçilerle ilgili daha önce yayınlanmış çalışmaların sonuçları ile de uyumludur [65, 67]. Kelly [68] tarafından erkeklere diyetle 4500 ppm üzerinde borik asit verildiğinde testislerde körelme olduğu ve düzey 1000 ppm'e düşürüldüğünde ise sperm hareketlerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ancak Şaylı [69] tarafından Balıkesir/Bandırma'da yapılan bir çalışmada bor ile kısırlığın hiçbir ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur.

Bordaki mesleki maruziyet, insan nüfusunun küçük bir yüzdesini etkilemektedir. Literatürdeki çalışmalar genellikle bor madeninde ve ilgili işleme tesislerinde yapılmıştır (Tablo 2). Çalışmalarda genelde bor maruziyetinin kadın ve erkek bireylerde üreme sistemi üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır.

Ağır metaller bilindiği üzere çevrede birikebilir ve ekosistemlere ve insan sağlığına ciddi zararlar verebilir. Bor, çeşitli biyolojik fonksiyonları ile temel mikro besin olarak kabul edilse de borik asidin antioksidan etkilerinin de araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Hücresel aktivitelerdeki önemli bor bileşiklerinin potansiyelini araştırmak amacıyla insan kanında yapılan bir

çalışmada bazı bor bileşiklerinin (borik asit, boraks, kolemanit ve uleksit) genotoksisite üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, test edilen bor bileşikleri (5-20 ppm), düşük dozda ağır metallerin neden olduğu genotoksik etkileri önemli ölçüde azaltmıştır. Sonuç

olarak, bor bileşiklerinin koruyucu etkisinin antioksidan kapasitelerinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Böylece, bu bileşiklerin fonksiyonel gıda ve ilaç hammaddelerinin geliştirilmesinde yararlı olabileceği söylenebilir [87].

Tablo 2 Mesleki veya çevresel olarak bor bileşiklerine maruz kalan kişiler üzerinde yapılan çalışmalar

Çalışmadaki mevcut bor maruziyeti	Çalışmanın yapıldığı yer, grup	Değerlendirilen parametre	Bulgular	Kaynak
Düşük, orta ve yüksek toz maruziyetleri	Boraksın paketlenme ve nakliyesini yapan işçiler	Kandaki bor konsantrasyonu	Kandaki maksimum bor düzeyi, hayvanlarda güvenli dozlardan 10 kat azdır.	70
Boraks tozu maruziyeti (1.1 mg-14.6 mg bor/m ³)	Boraks çalışanları	Solunum semptomları	Solunum yolu tahrişi ≥ 4.0 mg bor/m ³ maruziyette gözlenmiştir.	71, 72
Sodyum borat tozu maruziyeti	Boraks madenciligi ve arıtma tesisinde çalışan sanayi işçileri	Akut tahriş edici etki	Sigara içenler, havadaki sodyum borat tozuna içmeyenlere göre daha az duyarlıdır.	73
Hava yolu ile maruziyet	Bora çevresel, mesleki veya her iki yolla maruz kalan kişiler	Doğurganlık ve üreme	Borun insan doğurganlığını ve üremesini etkilediğine dair kanıt yoktur.	74
İçme suyu kaynaklı maruziyet (29 mg bor/L'ye kadar)	Türkiye'de bu duruma fazla maruz kalan bir popülasyon	Doğurganlık	Doğurganlık üzerinde herhangi bir olumsuz etki yoktur.	75-77
Sodyum borat tozu maruziyeti	Madencilik ve üretimde çalışan erkekler	Üreme	Yüksek borat dozlarının olumsuz üreme etkileri yoktur.	78, 79
Borik asit veya sodyum borat maruziyeti	Bor endüstrisi erkek çalışanları	Kanda bor miktarı, üreme sistemi, sperm yoğunluğu	Üreme sistemi ve sperm yoğunluğuna önemli etki yoktur.	80, 81
47.17 mg bor/gün bor maruziyeti	Bor madeninde çalışan erkek işçiler	Semen özellikleri	Semen parametreleri üzerine olumsuz bir etki yoktur.	82
46 mg bor/gün bor maruziyeti	Bandırma ve Bigadiç'te yaşayan kadınlar	Üreme ve doğurganlık	Düşük, ölü-erken doğum-anomali, yenidoğan ölümüne olumsuz etkiler yoktur.	83
Ortalama 44.9 mg bor/gün bor maruziyeti	Mesleki ve çevresel olarak bor bileşiklerine maruz kalan erkek işçiler	Doğumda cinsiyet oranları	Semen örneklerindeki toplam Y:X sperm oranları ile bor maruziyeti arasında bir ilişki yoktur.	84
6.5 mg/gün bor maruziyeti	Bor madeni çalışanları	Semen özellikleri	Denenen düzeyin olumsuz etkisi yoktur.	85
Bor maruziyeti	Bor maden işçileri ve çevreden seçilen erkek işçiler	Kandaki bor konsantrasyonu ve üreme etkileri	Bor konsantrasyonu ile semen parametreleri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.	86

DIYET İLE ALINAN BORUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Literatürdeki mevcut bilgiler, günde <1 mg bor alan kişilerin bu maruziyetten sağlığa faydalı etki göreceği ve üst alım düzeyinin (Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 20 mg/gün) üzerindeki alımların sakıncalı olabileceği yönündedir. İnsan diyetinin günde 1 ile 20 mg arasında bor içerip içermediğini belirlemek amacıyla yapılan birkaç çalışmada, yaygın olarak tüketilen yiyeceklerin bor içeriği ve günlük tahmini diyet alımı üzerinde odaklanılmıştır [88]. Bu çalışmalarda bor düzeylerini belirlemek için Hunt ve ark. [89], Anderson ve Cunningham [90] ve Hunt ve Meacham [91] tarafından farklı analiz ve sindirim teknikleri kullanılmıştır. Rainey ve Nyquist [92], bitki kökenli gıdaların, özellikle meyveler ve yapraklı sebzeler, kabuklu yemişler, baklagiller, şarap ve biranın bor bakımından zengin olduğunu belirtmişlerdir. En yüksek bor konsantrasyonları ($\mu\text{g/g}$ taze ağırlık) avokado (14.3 ± 0.4), fıstık ezmesi (5.9 ± 0.2), kuru erik suyu

(5.6 ± 0.0), çikolata tozu (4.3 ± 0.4), şarap (3.6 ± 0.0), üzüm suyu (3.4 ± 0.0) ve cevizde (2.6 ± 0.1) belirtilmiştir [91].

Bor analizi pahalı ve zaman alıcı olduğu için, gıda ve takviyelerdeki miktarlarının analize fazlaca yapılmamaktadır. Günümüzde, idrarla atılım genellikle diyetle bor alımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Diyet takviyeleri, diyetle alınan bor miktarını değerlendirmede başka bir karmaşık faktördür. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Tıp Kütüphanesi Diyet Takviyeleri Etiketleri Veritabanı, bir bileşen olarak bor içeren giderek artan sayıda gıda takviyeleri olduğunu belirtmektedir. 2009 yılında bor miktarı 203 üründe 0.07 ile 3 mg/birim arasında değişirken; sadece 3'ü 3 mg/birim içermekte idi. Sıvı mineral takviyesi için düzeltilmiş değer olarak $750 \mu\text{g}/15$ mL birim belirtilmiştir [88]. Takviyelere ek olarak, deniz tuzları ve chia tohumları gibi diğer bor kaynakları da besinlerle alınan bor miktarını etkileyebilmektedir. Günümüzde, bor için değerlendirme yöntemlerinin gelişmesine rağmen, gıda kayıtları kullanılarak diyet alımına ilişkin tahminlerin

dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Belirli bir süre boyunca tüm öğelerin (gıda, su ve takviyeler) analitik belirlenmesi bor alımını değerlendirmek için en doğru yöntem olacaktır. Belirlenen bor alımının doğruluğunu desteklemek için idrar bor atılımı da kullanılabilir.

Yapılan bir çalışmada [93], menopoz sonrası kadınları içeren bir araştırma grubunda borun ortalama idrarla atılımının 2 kadın için <0.5 mg/gün ve 14 kadın için 0.5 ile 1.0 mg/gün arasında olduğu belirtilmiştir. Diyet ile bor alımı üzerine yapılan denemelerde [20, 94-96], katılımcılar 63 gün boyunca yalnızca 0.2 ile 0.4 mg/gün bor sağlayan bir diyet tükettikten sonra 3 mg/gün bor takviyesi koşullarında olumlu sonuçlar vermişlerdir. Bu bulgular, günde 1.0 mg/gün üzerindeki bor alımının insan sağlığına yararlı etkileri olacağını göstermektedir.

Veliöglu ve ark. [97] tarafından yapılan bir çalışmada bor madeni havzalarındaki yerleşim birimlerinde (1. bölge olarak Balıkesir'in ilçelerinden Bigadiç'e bağlı İskele kasabası, Osmanca köyü ve Yeniköy; 2. bölge olarak Kütahya'nın Hisarcık ve Emet ilçelerinin Dereköy, Hamamköy ve Yukarıyoncağa köyleri; 3. bölge olarak ise Eskişehir'in Seyitgazi ilçesine bağlı Kırka beldesi) üretilen bazı bitkisel ürünlerin ve su örneklerinin bor miktarı saptanmıştır. Su örneklerinde bor miktarları İskele'de 6.74, Osmanca'da 2.45, Yeniköy'de 0.23, Bademli'de 0.10, Seyitgazi'de 1.49, Kırka'da 0.44, Kunduzlar Barajı'nda 1.19 ve Çatören Barajı'nda 1.45 mg/litre olarak belirlenmiştir. İçme suları için 0.1 mg/kg düzeyini aşmayan bor miktarının ideal olduğu göz önüne alındığında bazı bölgelerde saptanan değerlerin üst limiti oldukça aştığı görülmektedir. Yalnızca Bademli köyündeki suyun bor açısından ideal düzeyde olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda diğer bölgelerdeki suyun içme suyu olarak kullanımının sakıncalı olacağı belirtilmiştir. Fakat bu suların sulama amaçlı olarak ekili alanlarda kullanılması bu bölgelerdeki çeşitli tahıl, meyve ve sebzelerin de bor içeriğinin doğal düzeyinin üzerinde çıkmasına neden olmuştur.

Şimşek ve ark. [98], Türkiye'de (Balıkesir, Bursa, Eskişehir, Kütahya) borat minerallerine maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkilerini araştırma amaçlı sebzeler, meyveler ve diğer bazı gıdalardaki bor miktarlarını belirlemişlerdir. Çalışmada borat üretilen bölgelerden örnek alınan gıdalarda en yüksek bor düzeyleri (mg/kg), antep fıstığı (67.0), üzüm yaprağı (60.48), vişne (57.03), ayva (38.78), şeftali (34.49), üzüm (20.7), yeşil fasulye (19.49), olgunlaşmamış şeftali (18.92) ve maydanozda (10.24) belirlenmiştir. Türk topraklarının yüksek bor içeriğinden dolayı gıdalarda belirlenen bor miktarlarının genelde yüksek olduğu ifade edilmiştir. Çoğu gıda için burada sunulan ortalama değerlere ve borun insan üremesini olumsuz etkilemediği gerçeğine dayanarak, borat yatakları üzerinde/yakınındaki topluluklar üzerinde yapılan çalışmalarda ortaya çıktığı gibi 10-20 mg/gün bor alımının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. İnsanlar tarafından gıdalar yoluyla bor alımının, özellikle tartışılan alanlarda, tahmin edilen 0.70-0.91 mg/gün miktarının çok üzerinde olabileceği öne sürülmüştür [91]. Rainey ve ark. [92], Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ortalama diyet yoluyla bor alımları tahminlerini erkekler için 1.17-2.42 mg/gün ve kadınlar için 0.96-1.94 mg/gün

olarak bildirmişlerdir. Fakat diyetteki çeşitli gıda gruplarının oranlarına ve topraktaki bor konsantrasyonlarına bağlı olarak bu miktarlar büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Ortalama genel bor alımı için bildirilen değerler Birleşik Devletler'de 1.7-7.0; Meksika'da 1.75-2.12; Avrupa Birliği'nde 0.8-1.9; Avustralya'da 2.16-2.28; ve Kore'de 0.93 mg/gün olarak belirlenmiştir [92, 99]. Farklılıklar, topraktaki bölgesel farklılıklar ve lif ve protein açısından zengin bitki besinlerinin tüketimi ile ilişkilidir.

Kore'de yürütülen bir çalışmada [100], kadınlarda bor alımının kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi 134 yetişkin bireyin diyeti incelenerek ortaya konulmuştur. Kişilerin günlük ortalama enerji ve bor alımları sırasıyla 6.538,53 kJ ve 926.94 µg olarak bildirilmiştir. Çalışmada sebzeler, meyveler ve tahıllardan bor alımı, toplam bor alımının %61.72'sini karşılamış ve günlük bor alımına en çok katkıda bulunan gıda maddesi olarak pirinç belirlenmiştir. Araştırmanın bulguları değerlendirildiğinde bor alımı, kemik mineral yoğunluğu ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Başka bir çalışmada Boyacıoğlu ve ark. [101], Balıkesir'in bazı bölgelerinde içme suyu kaynaklı yüksek (≥1 mg/litre) veya düşük (<1mg/litre) bor konsantrasyonuna maruz kalan 55-60 yaş arası 53 postmenopozal kadın üzerinde günlük bor alımı ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bulgular doğrultusunda günlük 1 mg/litre bor alımının postmenopozal kadınlarda kemik metabolizmasını olumlu etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

Boratlar arasında diyetle en çok maruz kalınan ve en yaygın olarak incelenen nutrasötik, osteoartrit ve osteoporoz tedavisinde destekleyici olarak da kullanılan kalsiyum fruktoborattır. Kalsiyum fruktoborat temelde bir şeker-borat esteri (SBE) olup bitki kökenlidir, canlıların hücreleri tarafından kolayca emilir ve çoğunlukla sebze ve meyvelerde bulunur. SBE'nin en büyük avantajı, diğer boratlara göre daha az toksisiteye sahip olmasıdır [102]. Anti-inflamatuar özelliklere sahip olması nedeniyle kalsiyum fruktoborat içeren diyet takviyelerinin yaşam kalitesini arttırabileceği belirtilmiştir [103-105].

SONUÇ

Borun hayvanlar, insanlar ve bitkiler için gerekli bir mineral olduğu kabul edilmektedir. Diyet borun birçok metabolik enzimin aktivitesini ve ayrıca steroid hormonlarının metabolizmasını ve kalsiyum, magnezyum ve D vitamini de dahil olmak üzere çeşitli mikro besinleri etkilediği belirtilmiştir. Borun hayvanlar üzerindeki etkilerini belirlemek için fazla sayıda çalışma yapılmasına ve insanlar üzerindeki etkileri konusunda da veriler bulunmasına rağmen borun ne kadar güvenli olabileceğine dair genel tablonun hala yetersiz olduğu söylenebilir.

Bor bileşiklerine maruz kalmayla ilişkili sağlık etkilerini değerlendirmek için sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Mevcut veriler maruziyetin solunum yolu, nazofarenks (üst yutak, geniz) ve göz üzerindeki kısa süreli tahriş edici etkilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu etkiler kısa vadeli ve geri dönüşümlü görünmektedir. İnsan verilerinin eksikliğine dayanarak, bor insan

kanserojenliği açısından sınıflandırılmaz. Gelişimsel ve üreme toksisitesine ilişkin veriler, sıçanlarda daha düşük fetal vücut ağırlığının kritik faktör olduğunu göstermektedir. Doz arttıkça farklı hayvan türlerinde gözlenen etkiler de değişmektedir. Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan hayvan çalışmaları, borik asidin kanserojenliğine dair net bir kanıt göstermemiştir.

İnsan sağlığına borun etkilerinin daha net anlaşılması ve detaylandırılması için borun insan metabolizmasındaki gerekliliği ve insan sağlığı üzerindeki etkilerinin bor tüketim miktarları ile ilişkisi bu alandaki çalışmalar için öncelikli araştırma konuları olmalıdır. Aslında çevremizdeki ve insan vücudundaki borun genel bir değerlendirmesi, insan sağlığı ile ilgili bor hakkındaki araştırmalardan önce olmalı ve insan sağlığı ile ilgili bilgilerin bu temeller ile açıklanması gerekmektedir.

Bulgular, borun hayvanların yaşam döngüsünü tamamlamak için gerekli olduğunu göstermiştir. Ayrıca önerilen miktarlarda tüketildiğinde kemik sağlığının, beyin fonksiyonlarının ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olur; artrit riskini azaltır, birkaç hormonun etkisini artırır ve bazı kanser türlerinde riski azaltır. Bu, 1 mg/gün üzerindeki bor alımının insanların "daha uzun ve daha iyi yaşamalarına" yardımcı olabileceğini göstermektedir. Meyveler, sebzeler, kabuklu meyşer ve bakliyat gibi bor bakımından zengin gıdaların tüketilmesi, makul bir diyet önerisi olarak kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

- [1] Kılıç, A.M., Kılıç, Ö., Andaç, İ., Çelik, A.G. (2009). Boron mining in Turkey, the marketing situation and the economical importance of Boron in the World IV. *In International Boron Symposium*, Eskişehir, Turkey.
- [2] Parks, J.L., Edwards, M. (2005). Boron in the environment. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 35(2), 81-114.
- [3] Howe, P.D. (1998). A review of boron effects in the environment. *Biological Trace Element Research*, 66(1-3), 153-166.
- [4] Bolaños, L., Lukaszewski, K., Bonilla, I., Blevins, D. (2004). Why boron? *Plant Physiology and Biochemistry*, 42(11), 907-912.
- [5] Nielsen, F.H. (1997). Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil*, 193(1-2), 199-208.
- [6] Başoğlu, A., Sevinc, M., Guzelbektas, H., Civelek, T. (2000). Effect of borax on serum lipid profile in dogs. *Online Journal of Veterinary Research*, 4, 153-156.
- [7] Kabu, M., Civelek, T. (2012). Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Revue De Medecine Veterinaire*, 163(8), 419-430.
- [8] Hunt, C.D. (2012). Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2-3), 157-160.
- [9] EFSA (Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)). (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (borax) (E 285) as food additives. *EFSA Journal*, 11(10), 3407.
- [10] UKEVM (U.K. Expert Group on Vitamins and Minerals). 2002. Preliminary Risk Assessment—Boron, London, UK: Food Standards Agency.
- [11] Moore, J.A., Expert Scientific Committee. (1997). An assessment of boric acid and borax using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reproductive Toxicology*, 11(1), 123-160.
- [12] Culver, B.D., Shen, P.T., Taylor, T.H., Feldstein, A.L., Anton-Culver, H., Strong, P.L. (1993). Absorption of boron by sodium borate and boric acid production workers. *Report to US Borax*, August, 11.
- [13] Culver, B.D., Hubbard, S.A. (1996). Inorganic boron health effects in humans: An aid to risk assessment and clinical judgment. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans*, 9(4), 175-184.
- [14] Rainey, C.J., Nyquist, L.A., Christensen, R.E., Strong, P.L., Culver, B.D., Coughlin, J.R. (1999). Daily boron intake from the American diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(3), 335-340.
- [15] Samman, S., Foster, M., Hunter, D. (2011). The role of boron in human nutrition and metabolism. *Boron Science: New Technologies and Applications*, 73, 73-82.
- [16] WHO (World Health Organization). (1998). International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 204*. Boron. 1-10.
- [17] EU. (1995). Technical guidance document. European Commission: Risk Assessment of New and Existing Substances.
- [18] Goldbach, H.E., Wimmer, M.A. (2007). Boron in plants and animals: is there a role beyond cell-wall structure? *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 170(1), 39-48.
- [19] Nielsen, F.H. (2000). The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle. *Nutrition*, 16(7-8), 512-514.
- [20] Penland, J.G. (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biological Trace Element Research*, 66(1-3), 299-317.
- [21] Bai, Y., Hunt, C.D. (1996). Dietary boron enhances efficacy of cholecalciferol in broiler chicks. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 9(3), 117-132.
- [22] Fort, D.J., Stover, E.L., Strong, P.L., Murray, F.J., Keen, C.L. (1999). Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in *Xenopus laevis*. *The Journal of Nutrition*, 129(11), 2055-2060.
- [23] Hegsted, M., Keenan, M.J., Siver, F., Wozniak, P. (1991). Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 28(3), 243-255.
- [24] Young, E.G., Smith, R.P., MacIntosh, O.C. (1949). Boric acid as a poison: Report of six accidental

- deaths in infants. *Canadian Medical Association Journal*, 61(5), 447-450.
- [25] Kent, N.L., McCance, R.A. (1941). The absorption and excretion of minor elements by man: Silver, gold, lithium, boron and vanadium. *Biochemical Journal*, 35(7), 837-844.
- [26] Weir Jr, R.J., Fisher, R.S. (1972). Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23(3), 351-364.
- [27] Goldbloom, R.B., Goldbloom, A. (1953). Boric acid poisoning: report of four cases and a review of 109 cases from the world literature. *The Journal of Pediatrics*, 43(6), 631-643.
- [28] Nielsen, F.H. (2008). Is boron nutritionally relevant? *Nutrition Reviews*, 66(4), 183-191.
- [29] Benderdour, M., Bui-Van, T., Dicko, A., Belleville, F. (1998). In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 12(1), 2-7.
- [30] Cui, Y., Winton, M.I., Zhang, Z.F., Rainey, C., Marshall, J., De Kernion, J.B., Eckhert, C.D. (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncology Reports*, 11(4), 887-892.
- [31] Mahabir, S., Spitz, M.R., Barrera, S.L., Dong, Y.Q., Eastham, C., Forman, M.R. (2008). Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *American Journal of Epidemiology*, 167(9), 1070-1080.
- [32] Korkmaz, M., Uzgören, E., Bakırdere, S., Aydın, F., Ataman, O.Y. (2007). Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 22(1), 17-25.
- [33] Penland, J.G. (1994). Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 65-72.
- [34] Devirian, T.A., Volpe, S.L. (2003). The physiological effects of dietary boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(2), 219-231.
- [35] Nielsen, F.H. (2009). Micronutrients in parenteral nutrition: boron, silicon, and fluoride. *Gastroenterology*, 137(5), S55-S60.
- [36] Eckhert, C., Barranco, W., Kim, D. (2007). Boron and prostate cancer a model for understanding boron biology. *Advances in Plant and Animal Boron Nutrition*, 291-297.
- [37] Duydu, Y., Aydın, S., Undeger, U., Yavuz Ataman, O., Aydos, K., Düker, Y., Maximilian Bolt, H. (2016). Is boric acid toxic to reproduction in humans? Assessment of the animal reproductive toxicity data and epidemiological study results. *Current Drug Delivery*, 13(3), 324-329.
- [38] Bolt, H.M., Başaran, N., Duydu, Y. (2020). Effects of boron compounds on human reproduction. *Archives of Toxicology*, 94, 714-724.
- [39] Blevins, D.G., Lukaszewski, K.M. (1994). Proposed physiologic functions of boron in plants pertinent to animal and human metabolism. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 31-33.
- [40] Appel, P.W., Na-Oy, L. (2012). The borax method of gold extraction for small-scale miners. *Journal of Health and Pollution*, 2(3), 5-10.
- [41] MacGillivray, P.C., Fraser, M.S. (1953). Boric acid poisoning in infancy arising from the treatment of napkin rash. *Archives of Disease in Childhood*, 28(142), 484.
- [42] Linden, C.H., Hall, A.H., Kulig, K.W., Rumack, B.H. (1986). Acute ingestions of boric acid. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 24(4), 269-279.
- [43] Restuccio, A., Mortensen, M.E., Kelley, M.T. (1992). Fatal ingestion of boric acid in an adult. *The American Journal of Emergency Medicine*, 10(6), 545-547.
- [44] Hubbard, S.A. (1998). Comparative toxicology of borates. *Biological Trace Element Research*, 66(1-3), 343-357.
- [45] Price, C.J., Strong, P.L., Murray, F.J., Goldberg, M.M. (1997). Blood boron concentrations in pregnant rats fed boric acid throughout gestation. *Reproductive Toxicology*, 11(6), 833-842.
- [46] Scialli, A.R., Bonde, J.P., Brüske-Hohlfeld, I., Culver, B.D., Li, Y., Sullivan, F.M. (2010). An overview of male reproductive studies of boron with an emphasis on studies of highly exposed Chinese workers. *Reproductive Toxicology*, 29(1), 10-24.
- [47] Culver, B.D., Shen, P.T., Taylor, T.H., Lee-Feldstein, A., Anton-Culver, H., Strong, P.L. (1994). The relationship of blood-and urine-boron to boron exposure in borax-workers and usefulness of urine-boron as an exposure marker. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 133-137.
- [48] Price, C.J., Strong, P.L., Marr, M.C., Myers, C.B., Murray, F.J. (1996). Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundamental and Applied Toxicology*, 32(2), 179-193.
- [49] Draize, J.H., Kelley, E.A. (1959). The urinary excretion of boric acid preparations following oral administration and topical applications to intact and damaged skin of rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1(3), 267-276.
- [50] Heindel, J.J., Price, C.J., Field, E.A., Marr, M.C., Myers, C.B., Morrissey, R.E., Schwetz, B.A. (1992). Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18(2), 266-277.
- [51] Price, C.J., Marr, M.C., Myers, C.B., Seely, J.C., Heindel, J.J., Schwetz, B.A. (1996). The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 34(2), 176-187.
- [52] Murray, F.J., Schlekot, C.E. (2004). Comparison of risk assessments of boron: alternate approaches to chemical-specific adjustment factors. *Human and Ecological Risk Assessment*, 10(1), 57-68.
- [53] Ku, W.W., Chapin, R.E., Wine, 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.
- [54] Ku, W.W., Shih, L.M., Chapin, R.E. (1993). The effects of boric acid (BA) on testicular cells in culture. *Reproductive Toxicology*, 7(4), 321-331.
- [55] Krishnan, B.B., Selvaraju, S., Gowda, N.K.S., Subramanya, K.B., Pal, D., Archana, S., Bhatta, R. (2019). Dietary boron supplementation enhances

- sperm quality and immunity through influencing the associated biochemical parameters and modulating the genes expression at testicular tissue. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 55, 6-14.
- [56] Sabuncuoğlu, B., Kocatürk, P., Yaman, O., Kavaş, G., Tekelioğlu, M. (2006). Effects of subacute boric acid administration on rat kidney tissue. *Clinical Toxicology*, 44(3), 249-253.
- [57] Sander, J.E., Dufour, L., Wyatt, R.D., Bush, P.B., Page, R.K. (1991). Acute toxicity of boric acid and boron tissue residues after chronic exposure in broiler chickens. *Avian Diseases*, 745-749.
- [58] Dani, H.M., Saini, H.S., Allag, I.S, Sareen, K. (1971). Effect of boron toxicity on protein and nucleic acid contents of rat tissues. *Research Bulletin of the Panjab University*, 22(1-2), 229-235.
- [59] Ball, R.W., Harrass, M.C., Culver, B.D. (2001). Boron. *Patty's Toxicology*, 885-934.
- [60] Turkez, H., Geyikoglu, F., Tatar, A., Keles, M.S., Kaplan, İ. (2012). The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(1-2), 93-101.
- [61] Weinthal, E., Parag, Y., Vengosh, A., Muti, A., Kloppmann, W. (2005). The EU drinking water directive: the boron standard and scientific uncertainty. *European Environment*, 15(1), 1-12.
- [62] EPA, U. (2008). Drinking water health advisory for boron. Health and Ecological Criteria Division. US Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- [63] EPA, U. (2008). Health effects support document for boron. Health and Ecological Criteria Division. US Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- [64] EFSA (European Food Safety Authority). (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) on the tolerable upper intake level for boron (sodium borate and boric acid). *EFSA Journal*, 80, 1-22.
- [65] EFSA (European Food Safety Authority). (2005). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in Food Chain on a request of the Commission related to concentration limits for boron and fluoride in natural mineral waters. *EFSA Journal*, 237, 1-8.
- [66] Başaran, N., Duydu, Y., Bolt, H.M. (2012). Reproductive toxicity in boron exposed workers in Bandırma, Turkey. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2-3), 165-167.
- [67] Xing, X., Wu, G., Wei, F., Liu, P., Wei, H., Wang, C. Elashoff, D. (2008). Biomarkers of environmental and workplace boron exposure. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 5(3), 141-147.
- [68] Kelly, G.S. (1997). Boron: a review of its nutritional interactions and therapeutic uses. *Alternative Medicine Review*, 2(1), 48-56.
- [69] Şaylı, B.S. (2003). Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. *Biological Trace Element Research*, 93(1-3), 19-29.
- [70] Imbus, H.R., Cholak, J., Miller, L.H., Sterling, T. (1963). Boron, cadmium, chromium, and nickel in blood and urine: A survey of American working men. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 6(2), 286-295.
- [71] Garabrant, D.H., Bernstein, L., Peters, J.M., Smith, T.J., Wright, W.E. (1985). Respiratory effects of borax dust. *Occupational and Environmental Medicine*, 42(12), 831-837.
- [72] Wegman, D. H., Eisen, E.A., Hu, X., Woskie, S.R., Smith, R.G., Garabrant, D.H. (1994). Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposures. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 119-128.
- [73] Hu, X., Wegman, D. H., Eisen, E.A., Woskie, S.R., Smith, R.G. (1992). Dose related acute irritant symptom responses to occupational exposure to sodium borate dusts. *Occupational and Environmental Medicine*, 49(10), 706-713.
- [74] Block, C. (2003). Human and Environmental Risk Assessment on ingredients of household cleaning products. *Jornadas-Comite Espanol De La Detergencia*, 33, 39-44.
- [75] Şaylı, B.S. (2001). Assessment of fertility and infertility in boron exposed Turkish subpopulations. *Biological Trace Element Research*, 81, 255-267.
- [76] Şaylı, B.S. (1998). An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations: 2. Evidence that boron has no effect on human reproduction. *Biological Trace Element Research*, 66(1-3), 409-422.
- [77] Şaylı, B.S. (1998). The sex ratio of offspring of people exposed to boron. *Reproductive Toxicology*, 12(6), 673-674.
- [78] Whorton, D., Haas, J., Trent, L. (1994). Reproductive effects of inorganic borates on male employees: birth rate assessment. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 129-132.
- [79] Whorton, M.D., Haas, J.L., Trent, L., Wong, O. (1994). Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(11), 761-767.
- [80] Liu, P., Wei, H., Guoping, W., Fusheng, W. (2006). Effects of occupational exposure to boron on the sperm quality of males. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 24(3), 167-169.
- [81] Duydu, Y., Başaran, N., Bolt, H.M. (2012). Exposure assessment of boron in Bandırma boric acid production plant. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2-3), 161-164.
- [82] Duydu, Y., Başaran, N., Aydın, S., Üstündağ, A., Yalçın, C.Ö., Anlar, H.G. Ickstadt, K. (2018a). Evaluation of FSH, LH, testosterone levels and semen parameters in male boron workers under extreme exposure conditions. *Archives of Toxicology*, 92(10), 3051-3059.
- [83] Duydu, Y., Başaran, N., Üstündağ, A., Aydın, S., Yalçın, C. Ö., Anlar, H.G., Ickstadt, K. (2018b). Birth weights of newborns and pregnancy outcomes of environmentally boron-exposed females in Turkey. *Archives of Toxicology*, 92(8), 2475-2485.
- [84] Duydu, Y., Başaran, N., Yalçın, C.Ö., Üstündağ, A., Aydın, S., Anlar, H.G., Ickstadt, K. (2019). Boron-exposed male workers in Turkey: no change in

- sperm Y: X chromosome ratio and in offspring's sex ratio. *Archives of Toxicology*, 93(3), 743-751.
- [85] Korkmaz, M., Yenigün, M., Bakırdere, S., Ataman, O.Y., Keskin, S., Müezzinođlu, T., Lekili, M. (2011). Effects of chronic boron exposure on semen profile. *Biological Trace Element Research*, 143(2), 738-750.
- [86] Robbins, W.A., Xun, L., Jia, J., Kennedy, N., Elashoff, D. A., Ping, L. (2010). Chronic boron exposure and human semen parameters. *Reproductive Toxicology*, 29(2), 184-190.
- [87] Turkez, H., Geyikođlu, F., Tatar, A. (2013). Borax counteracts genotoxicity of aluminum in rat liver. *Toxicology and Industrial Health*, 29(9), 775-779.
- [88] Nielsen, F.H., Meacham, S.L. (2011). Growing evidence for human health benefits of boron. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 16(3), 169-180.
- [89] Hunt, C.D., Shuler, T.R., Mullen, L.M. (1991). Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. *Journal of The American Dietetic Association*, 91(5), 558-568.
- [90] Anderson, D.L., Cunningham, W.C., Lindstrom, T.R. (1994). Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, Cl, and NaCl in foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 7(1-2), 59-82.
- [91] Hunt, C.D., Meacham, S.L. (2001). Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States. *Journal of The American Dietetic Association*, 101(9), 1058-1060.
- [92] Rainey, C., Nyquist, L. (1998). Multicountry estimation of dietary boron intake. *Biological Trace Element Research*, 66(1-3), 79-86.
- [93] Nielsen, F.H., Penland, J.G. (1999). Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans*, 12(3), 251-261.
- [94] Penland, J.G. (1995). Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation. *Magnesium Research*, 8(4), 341-358.
- [95] Nielsen, F.H. (1996). Evidence for the nutritional essentiality of boron. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 9, 215-229.
- [96] Nielsen, F.H., Gallagher, S.K., Johnson, L.K., Nielsen, E.J. (1992). Boron enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 5, 237-246.
- [97] Veliöđlu, S., Saylı, B.S., Altunsoy, S. (1999). Bor madeni havzalarında üretilen bazı gıdalarda bor miktarlarının belirlenmesi üzerine bir araştırma. *Gıda*, 24(1), 13-19.
- [98] Şimşek, A., Veliöđlu, Y.S., Coşkun, A.L., Saylı, bor.S. (2003). Boron concentrations in selected foods from borate-producing regions in Turkey. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 83(6), 586-592.
- [99] Pizzorno, L. (2015). Nothing boring about boron. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 14(4), 35-48.
- [100] Kim, M.H., Bae, Y.J., Lee, Y.S., Choi, M.K. (2008). Estimation of boron intake and its relation with bone mineral density in free-living Korean female subjects. *Biological Trace Element Research*, 125(3), 213-222.
- [101] Boyacıoğlu, O., Orenay-Boyacıoğlu, S., Yıldırım, H., Korkmaz, M. (2018). Boron intake, osteocalcin polymorphism and serum level in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 48, 52-56.
- [102] Khaliq, H., Juming, Z., Ke-Mei, P. (2018). The physiological role of boron on health. *Biological Trace Element Research*, 186(1), 31-51.
- [103] Militaru, C., Donoiu, I., Craciun, A., Scorei, I.D., Bulearca, A.M., Scorei, R.I. (2013). Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*, 29(1), 178-183.
- [104] Reyes-Izquierdo, T., Nemzer, B., Gonzalez, A.E., Zhou, Q., Argumedo, R., Shu, C., Pietrzowski, Z. B. (2012). Short-term intake of calcium fructoborate improves WOMAC and McGill scores and beneficially modulates biomarkers associated with knee osteoarthritis: a pilot clinical double-blinded placebo-controlled study. *American Journal of Biomedical Sciences*, 4(2), 111-122.
- [105] Scorei, R., Mitrut, P., Petrisor, I., Scorei, I. (2011). A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis. *Biological Trace Element Research*, 144(1-3), 253-263.