



**ÇİNKO OKSİT TARAFINDAN UYARILAN
NANOTOKSİSİTEYE KARŞI BAZI BOR
BİLEŞİKLERİNİN KORUYUCU
ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kübra ÇELİK TOPKARA

Doktora Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Genel Biyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

2018

Her Hakkı Saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ÇİNKO OKSİT TARAFINDAN UYARILAN NANOTOKSİSİTEYE
KARŞI BAZI BOR BİLEŞİKLERİNİN KORUYUCU ROLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Kübra ÇELİK TOPKARA

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Genel Biyoloji Bilim Dalı**

**ERZURUM
2018**

Her Hakkı Saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**ÇİNKO OKSİT TARAFINDAN UYARILAN NANOTOKSİSİTEYE KARŞI
BAZI BOR BİLEŞİKLERİNİN KORUYUCU ROLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ danışmanlığında, Kübra ÇELİK TOPKARA tarafından hazırlanan bu çalışma, 27/12/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı - Genel Biyoloji Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Hakan AŞKIN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Başak TOĞAR

İmza :

Üye : Dr. Öğr. Ü. Elanur AYDIN KARATAŞ

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 17/01/2019 tarih ve 03/40 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Doktora Tezi

ÇİNKO OKSİT TARAFINDAN UYARILAN NANOTOKSİSİTEYE KARŞI BAZI BOR BİLEŞİKLERİNİN KORUYUCU ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kübra ÇELİK TOPKARA

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
Genel Biyoloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

Günümüzde nanoteknoloji alanı inanılmaz bir şekilde gelişme göstermektedir. Nanoteknolojinin bu yükselişine rağmen, nanomalzemelerin veya nanopartiküllerin insan sağlığına potansiyel riskleri, çevre sorunları ile birlikte yaygın kullanımı konusunda giderek artan endişelere yol açmıştır. Bu yapılardan çinko oksit nanopartikülü (ZnO NP) günümüzde ilaçlarda, kozmetikte (diş macunu, güneş kremleri), elektronik aletlerde (transistörler, sıvı kristal ekranlar), katalizörlerde, boyalarda, biyosensörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, ZnO NP'lerinin antioksidan enzimleri inhibe ederek, lipid peroksidasyonunu yükselterek ve ROS üretimini artırarak, doza bağımlı bir şekilde oksidatif hasara yol açtığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan, özellikle son yıllarda antioksidan takviyesiyle oksidatif stresin giderilmesi, nanotoksositeye karşı en uygun strateji olarak kabul edilmektedir. Günümüze kadar yapılan pek çok araştırmada borun, insan sağlığı için birçok biyokimyasal ve metabolik fonksiyonlarda rol alan bir element olduğu, antioksidan kapasiteyi güçlendirerek oksidatif strese karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenlerle, doktora tezi olarak sunulan bu çalışma kapsamında bor bileşiklerin (Borik asit (BA), Boraks (BX), Kolemanit (COL), Üleksit (UX), Probertit (PBT) ve Kernit (KNT)) ZnO NP insan primer epitel hücre (HPAEpiC) kültürlerindeki nanotoksik etkilerine karşı potansiyel koruyucu rollerinin doza bağlı olarak ilk defa araştırılması amaçlanmıştır. Hücre yaşayabilirliği (3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ve neutral red assay (NR) analizleri), oksidatif DNA hasar tespiti (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) analizi) ve antioksidan kapasite (toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidatif durum (TOD) analizi ile) parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgularımız uygulanan tüm ZnO NP içeren bor bileşiklerinin konsantrasyonlarının ilave edildiği HPAEpiC hücre kültürlerinde gözlenen MTT, LDH, NR, 8-OH-dG ve TOD değerleri ile kontrol grubunda gözlenen değerler arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmamıştır. HPAEpiC hücrelerinin ZnO NP'leri ve bor bileşikleriyle birlikte muamelesinin, ZnO NP'ler tarafından oksidatif hasarlara karşı farklı derecelerde alveolar-koruma sağladığı bulunmuştur. Kısaca antioksidan potansiyellerine göre test edilen bor bileşiklerin etkinliklerinin BA>BX>UX>PBT>KNT>COL şeklinde sıralandığını ortaya koymuştur.

2018, 104 sayfa

Anahtar Kelimeler: Nanotoksosite, Bor, Antioksidan, Çinko oksit, Oksidatif stres

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE ROLE OF SOME BORON COMPOUNDS AGAINST NANOTOXICITY INDUCED BY ZINC-OXIDE

Kübra ÇELİK TOPKARA

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology
Department of General Biology

Supervisor: Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

Today, the field of nanotechnology has shown an incredible development. Despite this increase, the potential risks to human health, together with environmental issues, have led to growing concerns about their widespread use of nanomaterials or nanoparticles. ZnO NP structural forms are often used as zinc oxide nanoparticles and are widely used in drugs, cosmetics (toothpaste, sun creams), electronic devices (transistors, liquid crystal displays), catalysts, paints, biosensors. In vivo and in vitro studies, ZnO NPs have been found to cause oxidative damage in a dose-dependent manner by inhibiting antioxidant enzymes, elevating lipid peroxidation and increasing ROS production. On the other hand, especially in recent years, the elimination of oxidative stress with antioxidant supplementation is considered to be the most appropriate strategy against nanotoxicity. To date, many studies have shown that boron plays a role in many biochemical and metabolic functions for human health and is effective against oxidative stress by strengthening the antioxidant capacity. For this reason, the aim of this study is to investigate the potential protective roles of boron compounds (Boric acid (BA), Borax (BX), Colemanite (COL), Ulexite (UX), Probertite (PBT) and Kernite (KNT)) against nanotoxic effects of ZnO NP on human primary epithelial cell (HPAEPiC) cultures in relation with the dose for the first time in the extent of this doctoral thesis. Cell viability (by 3-(4,5-dimethyl-tiazol-2-yl) 2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT), lactate dehydrogenase release (LDH) and neutral red assay (NR) analyzes), oxidative DNA damage detection (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) analysis) and antioxidant capacity (by total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) analysis) parameters were evaluated. Our results showed that there was no statistically significant difference between the values of MTT, LDH, NR, 8-OH-dG and TOD values observed in HPAEPiC cell cultures with the addition of concentrations of boron compounds containing all ZnO NP and also containing the values observed in the control group. It has been found that treatment of HPAEPiC cells with ZnO NPs and boron compounds provides different degrees of alveolar protection against oxidative damage by ZnO NPs. Briefly, the activity of boron compounds tested according to their antioxidant potentials revealed that they were classified as BA = BX > UX > PBT > KNT > COL.

2018, 104 pages

Keywords: Nanotoxicity, Boron, Antioxidant, Zinc oxide, Oxidative stress

TEŞEKKÜR

Lisans, yüksek lisans ve doktora öğrenimim boyunca ilminden faydalandığım, bilimle uğraşmanın bir meslek olmasından ziyade gönül, sabır ve yaşam biçimi olduğunu benimseten, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, öğrencisi olmaktan her zaman gurur ve onur duyduğum ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarında yardım ve desteğini gördüğüm değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na, Doç.Dr. Erdal SÖNMEZ'e, Doç.Dr. Hakan Aşkın'a ve Doç. Dr. Başak TOĞAR'a ve Dr.Öğr.Üyesi Elanur AYDIN KARATAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman olduğu gibi her türlü maddi ve manevi desteğiyle her koşulda yanımda olan değerli ailem; maddi ve manevi fedakarlıkları ile bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan özellikle sevgi, azim ve motivasyon kaynağım canım annem Zeynep ÇELİK'e, eğitim hayatım boyunca her konuda destek olan sevgili babam Yunus ÇELİK'e, ve Yaşamım boyunca her anlamda beni destekleyen ve yanımda olan sevgili kardeşlerim Esra, Büşra ve Muhammed ÇELİK'e sonsuz sevgi, minnet ve şükranlarımla teşekkürlerimi sunarım. Bugünlere gelmemde emeği büyük olan sevgisi, ilgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan güzel insan canım anneannem merhume Fikriye CANDAN'a sonsuz sevgi ve minnettarlarımı sunarım. Ayrıca, bu tezi canım anneanneme ithaf ediyorum.

Tanıştığım andan itibaren sevgisi, ilgisi, anlayışı, sabrı ve hoşgörüsü ile desteğini esirgemeyen yol arkadaşım sevgili eşim Yusuf TOPKARA'ya sonsuz sevgi ve şükranlarımla teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, TÜBİTAK'ın "2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı" kapsamında 1649B031405245 proje kodu ile desteklenmiştir (2014 Yılı 2. Dönem). Bursiyer olarak desteklendiğim bu programda TÜBİTAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kübra ÇELİK TOPKARA

Aralık, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Nanoteknoloji	1
1.2. Nanotoksosite	5
1.3. Bor (elementinin yapısı ve özellikleri).....	11
1.3.1. Borun tarihçesi ve kullanım alanları	13
1.3.2. Bor bileşikleri.....	14
1.3.2.a. Borik Asit (Sassolit) (H_3BO_3).....	17
1.3.2.b. Boraks (Tinkal) ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$).....	17
1.3.2.c. Kolemanit ($Ca_2B_6O_{11} \cdot 5H_2O$)	17
1.3.2.d. Üleksit (Boronatrokalsit) ($NaCaB_5O_9 \cdot 8H_2O$).....	18
1.3.2.e. Probertit (Kramerit) ($NaCaB_5O_9 \cdot 5H_2O$).....	18
1.3.2.f. Kernit (Razorit) ($Na_2B_4O_7 \cdot 4H_2O$).....	18
1.3.3. Borun canlılar üzerindeki etkisi	18
1.3.4. Borun insan üzerindeki etkileri	21
1.3.5. İnsanlarda borun alınımı, emilimi, dağılımı, atılımı, mekanizması ve toksisitesi	24
1.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemi	31
1.4.1. Oksidatif stres.....	31
1.4.1.a. Serbest radikaller	32
1.4.1.b. Serbest radikallerin hasar verici reaksiyonları	34
1.4.2. Antioksidan Sistemler	37
1.5. Nanotoksositeye Karşı Koruyucular	40
2. KAYNAK ÖZETLERİ	44

3. MATERYAL ve METOT	48
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	48
3.2. Kullanılan Laboratuar Gereçleri ve Cihazlar	48
3.3. Nanopartiküllerin Sentez ve Karakterizasyonu	49
3.4. İnsan Primer Akciğer Alveolar Epitel Hücre Kültürü	50
3.5. İnsan Primer Akciğer Alveolar Epitel Hücre Kültürlerinde Sitolojik ve Biyokimyasal Etkilerinin Değerlendirilmesi	51
3.5.1. Hücre canlılığının ölçülmesi ve MTT analizi	51
3.5.2. LDH analizi	52
3.5.3. Neutral red assay (NR)	52
3.5.4. Oksidatif DNA hasar analizi (8-OH-Dg)	53
3.5.5. Toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durum (TOD) analizi	53
3.6. İstatiksel analizler	54
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	55
4.1. Çinko Oksit Nanopartikülünün Karakterizasyonu	55
4.2. <i>In Vitro</i> Şartlarda Bor Bileşiklerinin Maruziyeti Sonrasında Elde Edilen Hücre Canlılığı Analiz Değerleri (MTT, LDH ve NR)	60
4.3. <i>In Vitro</i> Şartlarda Bor Bileşiklerinin Maruziyeti Sonrasında Elde Edilen 8- OH-dG Analiz Değerleri	67
5. TARTIŞMA	78
KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ	105

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	Yüzde konsantrasyon
μ l	Mikrolitre
$^{\circ}$ C	Santigrat derece
L	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre

Kısaltmalar

8-OH-Dg	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
B ₂ O ₃	Bor oksit
B (OH) ₃	Borik asit
B (OH) ₄	Borat anyonu
BA	Borik asit
BX	Boraks
BALF	bronşiyalveolar lavaj sıvısı
BNCT	bor nötron yakalama tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy)
CdSe	Kadmiyum selenid
COL	Kolemanit
GSH	İndirgenmiş glutatyon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPAEpiC	İnsan primer akciğer alveolar epitel hücreleri
IO NP	Demir oksit nanopartikülü
KNT	Kernit

LDH	Laktat dehidrogenaz
LPS	Lipopolisakkarid
MDA	Malondialdehid
MTT	3- (4,5-dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolyum bromid
NAD ⁺	nikotinamid adenin dinükleotidini
NP	Nanopartikül
NR	Neutral red
PBT	Probertit
PUFAs	Poliansature yağ asitleri
RNS	Reaktif azot türlerinin
ROM	Reaktif oksijen metabolitleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SOD	Süperoksit dismutaz
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
TiO ₂	Titanyum oksit
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü β
TAK	Toplam antioksidan kapasite
TOD	Toplam oksidan durum UXÜleksit
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
XRD	X-Işını Difraktometresi
Zn	Çinko
ZnO	Çinko oksit
ZnO NP	Çinko oksit nanopartikül

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Nanomateryallerin şematik olarak gösterimi.....	2
Şekil 1.2. Bor madeni	11
Şekil 4.1. ZnO toz malzemesinin XRD analizi.....	56
Şekil 4.2. ZnO nanopartiküllerinin SEM görüntüsü (1µm, 200 nm, 100 nm).....	58
Şekil 4.3. ZnO nanopartiküllerinin EDS ölçüm grafiği	59
Şekil 4.4. Borik asit (BA) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri	61
Şekil 4.5. Boraks (BX) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri	62
Şekil 4.6. Kolemanit (COL) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri	63
Şekil 4.7. Üleksit (UX) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri	64
Şekil 4.8. Probertit (PBT) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri	65
Şekil 4.9. Kernit (KNT) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri	66
Şekil 4.10. <i>İn vitro</i> koşullarda Borik asitin (BA)konsantrasyonlara göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri	67
Şekil 4.11. <i>İn vitro</i> koşullarda Boraksın (BX)konsantrasyonlara göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri	68
Şekil 4.12. <i>İn vitro</i> koşullarda Kolemanitin (COL) konsantrasyonlara göre oluşturduğuOksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri	68
Şekil 4.13. <i>İn vitro</i> koşullarda Üleksitin (UX) konsantrasyonlara göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri	69
Şekil 4.14. <i>İn vitro</i> koşullarda Probertitin (PBT)konsantrasyonlara göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri	69
Şekil 4.15. <i>İn vitro</i> koşullarda Kernitin (KNT) konsantrasyonlara göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri	70
Şekil 4.16. <i>In vitro</i> koşullarda Borik asitin (BA) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri.....	71
Şekil 4.17. <i>In vitro</i> koşullarda Boraksın (BX) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri.....	71

Şekil 4.18. <i>In vitro</i> koşullarda Kolemanitin (COL) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri	72
Şekil 4.19. <i>In vitro</i> koşullarda Üleksitin (UX) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri.....	72
Şekil 4.20. <i>In vitro</i> koşullarda Probetitin (PBT) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri.....	73
Şekil 4.21. <i>In vitro</i> koşullarda Kernitin (KNT) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri.....	73
Şekil 4.22. Borik asitin (BA) 72 saat süresince <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri	74
Şekil 4.23. Boraksın (BX) 72 saat süresince <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri	75
Şekil 4.24. Kolemanitin (COL) 72 saat süresince <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri	75
Şekil 4.25. Üleksitin (UX) 72 saat süresince <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri	76
Şekil 4.26. Probertinin (PBT) 72 saat süresince <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri	76
Şekil 4.27. Kernitin (KNT) 72 saat süresince <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Bor Elementinin atomik yapısı, fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	12
Çizelge 1.2. Ticari öneme sahip bor mineralleri.....	16
Çizelge 1.3. Hayvansal ve bitkisel kaynaklı besinlerin bor içerikleri.....	25
Çizelge 1.4. Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri.....	33
Çizelge 1.5. Önemli reaktif türlerin oluşumu ve etkileri	33
Çizelge 1.6. Serbest radikallerin lipid, protein ve DNA üzerine etkileri ve sonuçları ...	37
Çizelge 1.7. Organizmada önemli hücre içi antioksidanların fonksiyon ve yerleşimleri	39
Çizelge 1.8. Önemli hücre dışı antioksidanlar ve fonksiyonları	40

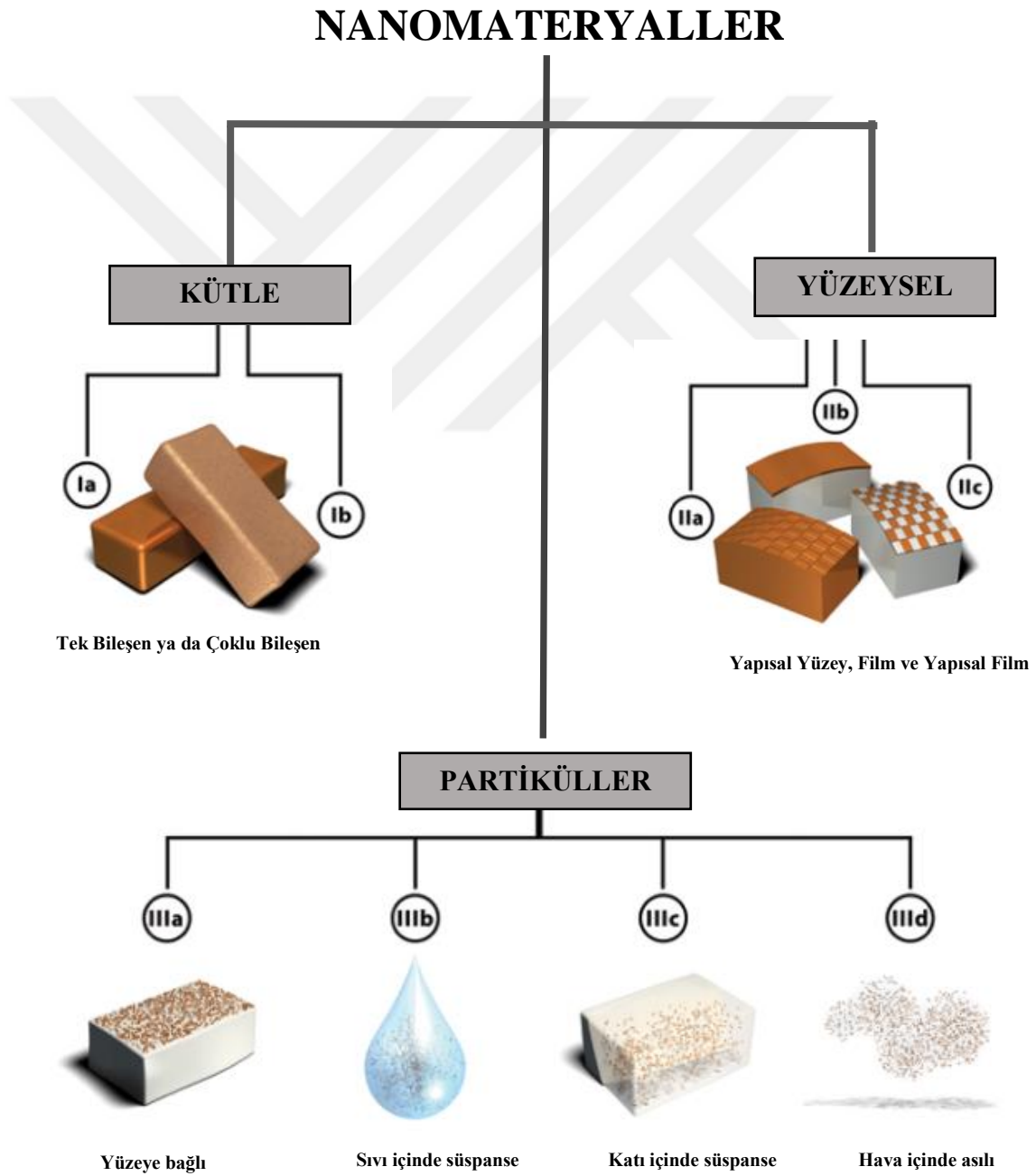
1. GİRİŞ

1.1. Nanoteknoloji

Günümüzde nanoteknoloji alanı inanılmaz bir şekilde gelişme göstermiştir (Karlsson *et al.* 2008; Turkez *et al.* 2016). Nobel ödüllü ünlü fizikçi Richard Feynman'ın 1959 yılında Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'ndeki konferansta küçük boyutlarda yapılabilecek çok şeyin var olduğu, atomların kuantum seviyesinde kontrol edilebileceğini, geleceğin bilim insanlarının atom ve molekülleri kullanarak daha kompleks yapılar ortaya çıkarabileceklerini öne sürerek yeni moleküler organizasyona sahip malzeme ve cihazların üretilmesi üzerine yapmış olduğu konuşması nanoteknoloji ve nanobilimin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Feynman 1959; Walker 2006; Savolainen *et al.* 2010).

“Nano” kelimesi Yunanca'da cüce anlamına gelen “nanos” kelimesinden türetilmiştir (Walker 2006). Nano bir uzunluk ölçüsü birimi olup metrenin milyarda birini veya milimetrenin milyonda birimi ifade etmektedir. Bir nanometre (nm), 2-3 tane atomun yan yana dizilmesiyle elde edilen uzunluktur (Thrall 2004; Konuk and Oktay 2007; Syed *et al.* 2013). Nanoteknoloji ise yapı taşları olarak atom veya moleküller kullanılarak nanometre boyutlarında yapıların işlevsel olarak tasarlanıp üretilmesi amacıyla pek çok araştırma alanını ya da disiplini birleştiren multidisipliner bir teknoloji olarak tanımlanmaktadır (Thrall 2004; Kuzma *et al.* 2010; Gupta 2011; Syed *et al.* 2013). Nanoboyutta yapılan araştırmalar ise nanobilim olarak adlandırılmaktadır (Kocaefe 2007). Havacılık ve uzay araştırmaları, savunma sektörü, makine ve inşaat endüstrileri, elektronik ve bilgisayar teknolojileri, malzeme ve üretim sektörü, otomobil ve metal endüstrisi, çevre ve enerji, gıda ve tarım, kimya mühendisliği, hava kirliliği ve giderilmesi, su arıtma, tekstil, kozmetik, tıp ve sağlık sektörü nanoteknolojinin önemli kullanım alanları arasında yer almaktadır (Koch 2000; Salamanca 2005; Mamalis 2007; Doak *et al.* 2009; Singh *et al.* 2009; Kuzma *et al.* 2010; Conti *et al.* 2011; Khare *et al.* 2011; Al-Subiai *et al.* 2012; Syed *et al.* 2013). Bu alanlarda kullanılmak üzere çeşitli özelliklere sahip nanoboyutlarda nanomalzemeler sentezlenmeye başlanmıştır.

Nanomalzemeler, malzemedeki nanoyapının konumuna göre kategorize edilmektedir. Hansen ve arkadaşları (2007) nanomalzemeleri, sisteme yerleştikleri konuma göre sınıflandırmayı önermişlerdir. Buna göre malzemeler, yığın halinde nanoyapılı malzemeler, yüzeyinde nanoyapıya sahip malzemeler ve nanoyapılı parçacıklar içeren malzemeler olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılırlar. Ayrıca, bu kategoriler alt kategorilere de ayrılmaktadırlar (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Nanomateryallerin şematik olarak gösterimi (Hansen *et al.* 2007)

Birinci kategoride bulunan yığın halindeki nanomalzemelerden 1a grubu sadece tek bir bileşenden oluşmasına rağmen, örnek olarak nanokristalin bakır (Schiotz and Jacobsen 2003), 1b grubu iki veya daha fazla farklı bileşenden oluşmaktadır. Bu gruba örnek olarak endüstriyel katalizörlerde destek malzemeleri olarak yaygın kullanıma sahip olan seramik zeolitlerdir (Chorkendorff and Niemantsverdriet 2003). İkinci kategoride nanoyapı yüzeyde olup üç alt kategoriye ayrılır. 2a grubunda yüzeyi ve hacmi/kütlesi aynı malzemelerden oluşmaktadır. Bunun bir örneği, implant olarak kullanılan materyallerdir (Kasemo and Gold 1999; Gadegaard *et al.* 2003). 2b grubunda, farklı bir malzemedan bir alt-tabaka ve onun üzerine nano ölçekli desensiz ince bir tabaka bulunurken, 2c grubunda ise desenli ince bir tabaka bulunur. Araba ve pencerelerde bulunan kirlenmeyi önleyici malzemeler ile gözlüklerde bulunan yansıma önleyici kaplamalar 2b grubuna (Hansen *et al.* 2007), sabit disklerin okuma / yazma kısımları (Zhu 2003) 2c grubuna örnek olarak verilebilir. Üçüncü kategori, partikül boyutları en az iki boyutlu parçacıklar olarak tanımlanabilen nanopartikülleri içermektedir (Maynard and Aitken 2007).

Nanopartiküller (NP), 1-100 nm boyutlarında olan koloidal yapılardır. Sentetik veya doğal kaynaklı bir makromolekülden meydana gelirler (Ryan 1996; Lead and Wilkinson 2006; Kahru *et al.* 2008; Rana and Kalaichelvan 2013) ve kendi içinde dört gruba ayrılırlar. 3a gruptaki nanopartiküller, başka bir katı yapının yüzeyine bağlı olarak bulunur ve bunun bir örneği heterojen katalizörlerdir (Chorkendorff and Niemantsverdriet 2003). 3b gruptaki nanopartiküller, sıvı içerisinde süspansiyon halinde bulunur. Çoğu biyolojik nanosistem bu grup içerisinde yer almaktadır ve örnek olarak hedefli ilaç dağıtımında/kontröllü ilaç salınımında kullanılan T hücreleri içindeki nanopartiküller ile boya, kozmetik ve kaplamalarda kullanılan çinko oksit (ZnO) ve titanyum oksit (TiO₂) nanopartikülleri verilebilir (Miller *et al.* 2006; Hansen *et al.* 2007; Satinder *et al.* 2010). Katı içerisinde süspansiyon halinde bulunan 3c grubu nanopartiküllere ise örnek olarak daha dayanıklı olması amacıyla bazı polimerlerin içerisine karbon nanotüpler karıştırılmasıyla elde edilen malzemeler verilebilir (Breuer and Sundararaj 2004). Dördüncü grup, 3d grubu, hava nanopartiküllerinden oluşmaktadır. Bunlar hava (veya gaz) içinde asılı nanopartiküller olarak tanımlanabilmekte ve serbest karbon

nanotüpleri veya C60-nanopartiküller örnek olarak verilebilmektedir (Hansen *et al.* 2007).

NP'ler sahip oldukları değişik özelliklerden dolayı çevre, gıda ve içecek, tıbbi, ambalajlama, boya ve kaplama, spor ve eğlence, tekstil, giyim ve taşımacılık sektörlerinde yaygın kullanım alanlarına sahiptirler. Ayrıca ürünlere çeşitli fonksiyonlar kazandırabilmeleri de nanopartiküllerin bir başka özelliği olarak kabul edilmektedir (Miller *et al.* 2004; Rao *et al.* 2005; Çıracı *vd.* 2006; Gürmen *et al.* 2006; Kahru *et al.* 2010; Satinder *et al.* 2010). En çok kullanılan nanopartiküller Ag, Fe, Pt, Sn, Al, Cu, Zr, Se, Ca, Mg, TiO₂, ZnO, CeO₂, SiO₂, Al₂O₃, CNT, fullerenler, nanokil, seramik, kuantum noktalar ve organik nanopartiküllerdir (Satinder *et al.* 2010).

Mavimsi açık gri renkte ve kırılğan bir metal olan çinko (Zn), yer kabuğunda en fazla bulunan elementler arasında yer almaktadır. Düşük kaynama sıcaklığına sahip geçiş metallere aittir (Gültekin 2013). Enzimlerin aktivasyonunda, hücre büyümesinde, DNA sentezinde, RNA transkripsiyonunda, hücre bölünmesi ve hücre aktivasyonunda rol almasıyla memelilerde en çok bulunan temel eser elementtir (Stefanidou *et al.* 2006; John *et al.* 2010). Ancak yüksek Zn konsantrasyonlarında hücre hasarı meydana gelebilmektedir (Goyer and Clarkson 2001). Çinko oksit (ZnO) doğada kendiliğinden oluşmaz; çok yaygın olarak bulunan çinkodan elde edilir (Mitchnick 1998). ZnO, oda sıcaklığında 3.37 eV geniş bant aralığına sahip yarı iletken bir malzemedir (Prasad and Jha 2009).

ZnO NP'lerinin üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmaları ve kolaylıkla sentez edilebilmelerinden dolayı kauçuk üretiminde (Bondarenko *et al.* 2013), elektronik, piezoelektrik (Wang 2008) ve optik cihazların (Yi *et al.* 2011) yanı sıra gaz sensörleri (Han *et al.* 2016), biyosensörler (Tereshchenko *et al.* 2016; Bhat *et al.* 2016), güneş pilleri ve LCD'lerin üretimi (Bondarenko *et al.* 2013; Abbasi *et al.* 2017) gibi pek çok endüstriyel alanda yaygın kullanıma sahiptir. UV ışınlarını emme özelliğinden dolayı kozmetikte ve güneş kremlerinde kullanılmaktadır (Serpone *et al.* 2007; Schilling *et al.* 2010; Schrand *et al.* 2010; Manzo *et al.* 2013). ZnO nanopartikülleri hemen

hemen tüm kirlenmeyi önleyici boyaların önemli bir bileşenidir (IPPIC 2012; Bondarenko *et al.* 2013). Ayrıca, antibakteriyel özelliklere sahip olmalarından dolayı dış macunu, gıda ambalaj malzemesi ve katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır (Serpone *et al.* 2007; Padmavathy and Vijayaraghavan 2008; Gerloff *et al.* 2009; Jin *et al.* 2009; Kahru and Dubourguier 2010; Musee *et al.* 2011; Tankhiwale and Bajpai 2012; Cho *et al.* 2013).

1.2. Nanotoksosite

Nanoteknolojik ürünler ve özellikle nanopartiküller kıyafetler, gıda ve katkı maddeleri, elektronik, farmakoloji, tıp ve kozmetik sektörleri gibi günlük hayatın birçok alanında kullanılmakla beraber (Karlsson *et al.* 2008) bu pazara ciddi yatırımlar da yapılmaktadır. 2011-2015 yılları arasında nano bazlı ürünlerde 30 kat artış olduğunu ve 2015 yılında tahmini global pazarın 1 trilyon doları aştığı rapor edilmiştir (Vance *et al.* 2015; Walters *et al.* 2016). Bununla birlikte, Dünya çapındaki yıllık ZnO nanopartiküllerin üretiminin 550 ile 33.400 ton arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle metaliçeren nanopartiküller arasında ZnO nanopartikülleri SiO₂ ve TiO₂ nanopartiküllerden sonra en yüksek küresel üretim hacmine sahip nanopartiküllerdir (Piccinno *et al.* 2012; Bondarenko *et al.* 2013).

Nanoteknolojinin bu inanılmaz yükselişine rağmen, nanomalzemelerin veya nanopartiküllerin insan sağlığı üzerine potansiyel riskleri, çevre sorunları ile birlikte, yaygın kullanımı konusunda giderek artan endişelere yol açmıştır (Karlsson *et al.* 2008; Azhdarzadeh *et al.* 2015; Türkez *et al.* 2016a). Nanotoksikoloji, nanomalzemelerin toksisitesinin çalışılması ve uygulanması ile uğraşan biyonosistem bilim dallarından biri olarak ortaya çıkmaktadır. Nanotoksikolojik çalışmalar, bu özelliklerin çevreye ve insan sağlığına bir tehdit oluşturup oluşturmadığını ve ne dereceye kadar etkilediğini belirlemek için kullanılmaktadır (Buzea *et al.* 2007). Birçok çalışmada bazı nanopartiküllerin biyolojik sistemlerde toksik etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (Ai *et al.* 2011). Fakat nanopartiküllerin potansiyel zararlı etkileri üzerine bilimsel bilgi,

nanoteknoloji gelişiminin gerisinde kalmaktadır (Shvedova *et al.* 2010; Kahru and Ivask 2013; Bondarenko *et al.* 2013).

Nanopartiküllerin çevreye salınımı doğrudan hava, toprak veya su sistemlerine salınarak, kontamine olmuş arazilerin nanaopartikül uygulaması ile iyileştirilmesi yoluyla ya da atık ve endüstriyel kirlilik olarak bırakılmasıyla gerçekleşebilmektedir. Bu nedenlerden ötürü, insanlar nanopartiküllere hava, su veya gıda zincirindeki nanomateryal kontaminasyonu veya nanomalzemeleri içeren ticari ürünlerin kullanımının bir sonucu olarak maruz kalabilmektedirler (Buzea *et al.* 2007). Ayrıca implant uygulamalarında, kanser tedavisinde, ilaç etken maddesi veya yardımcı olarak tedavide, tanı ve teşhis amaçlı biyosensör, tıbbi cihaz veya görüntüleme ajanı olarak kullanılmaları yoluyla da nanopartiküller vücuda alınabilmektedir (Crosera *et al.* 2009; Ai *et al.* 2011; Elsaesser and Howard 2012; Bencsik *et al.* 2018).

İnsanlar nanopartiküllere esas olarak inhalasyon, dermal ve oral yollarla maruz kalabilmektedirler (Türkez *et al.* 2016a). Ana maruziyet yolları solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve deri iken sekonder hedef organ akciğer, karaciğer, böbrek, dalak, kalp ve beyin olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Ai *et al.* 2011; Elsaesser and Howard 2012; Oberdörster 2013; Schrand *et al.* 2010; Wu and Tang 2017).

Nanopartiküllerin insan vücudundaki en önemli hedef organı akciğerlerdir. Solunan nanopartiküller burun ve yutaktan başlayarak akciğerlere kadar tüm solunum sistemi boyunca dağılabilmekte ve sistemik dolaşıma dahil olmasıyla başta sinir sistemi olmak üzere birçok organ ve sisteme ulaşabilmektedir (Nurkiewicz *et al.* 2006; Elsaesser and Howard 2012). Soto ve arkadaşları (2007), gümüş nanopartiküllerinin ve diğer bazı nanomalzemelerin alveolar makrofaj hücrelerine ve akciğer epitel hücrelerine karşı sitotoksik özelliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Hem inhalasyon hem de aşılama deneyleriyle, nanopartiküllerin alveolar makrofajlar tarafından bir dereceye kadar alınabildiği ve gümüş parçacıkların yedi güne kadar orada kaldıkları gözlemlenmiştir. İn vitro çalışmaların sonucu gümüş nanopartiküllerin toksisite yolağı olarak oksidatif stres tarafından indüklenen programlanmış hücre ölümü olduğunu göstermektedir (Völker *et*

al. 2013). Bu durum genellikle metal nanopartiküllere maruz kalan hayvanlarda görülebilmektedir. Ma-Hock ve arkadaşları (2012), bronşiyalveolar lavaj sıvısında (BALF) nötrofiller ve atipik hücrelerin sayılarında artış ve mediatörlerin salınması ile sıçanların akciğerlerinde bir enflamasyon reaksiyonu ortaya çıktığını gözlemlemiştir.

Nanopartiküllere solunum yoluyla maruz kalmanın, organizmada solunum sisteminin hafif ila şiddetli lezyonlarına neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nanopartikül maruziyet sonrasında hayvan akciğer dokusunda oluşan iltihaplı hücre infiltrasyonu ve fibroz oluşumu en çok bilinen/gözlenen olgu olarak ortaya çıkmaktadır (Liu *et al.* 2008; Sung *et al.* 2009; Warheit *et al.* 2010; Wu and Tang 2017). Dahası akciğer dokusunun diğer toksik maddelerle birlikte nanopartiküllere maruz kalması, nanopartikül toksisitesini etkileyebilmekte ve akciğer iltihaplanmasını da arttırmaktadır (Wu and Tang 2017). Moon ve arkadaşları (2010) lipopolisakkarit (LPS) ile tedavi edilen farelerde TiO₂ nanopartiküllerin maruziyetinin, nötrofil akışı, Bronkoalveoler Lavaj sıvısında (BALF) protein birikimi, Bronkoalveoler Lavaj (BAL) hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu ve pro-inflamatuvar mediatörlerin üretimi üzerinde sinerjik etkiler sergilediğini gözlemlemiştir. Bhirde ve arkadaşları (2010) intravenöz olarak enjekte edilen karbon nanotüplerin akciğerde biriktiğini ve farelerde bir enflamatuvar reaksiyon başlattığını tespit etmişlerdir. Nikel bazlı nanopartiküllerin inhalasyon veya intratrakeal instilasyon ile solunum yolu maruziyet çalışmalarında akciğerlerde depolandığı, dokularda hasar, inflamasyon, ROS oluşumunda artışa sebep olduğu gözlemlenmiştir (Oyabu *et al.* 2007; Duffin *et al.* 2007a,b; Nishi *et al.* 2009; Ogami *et al.* 2009; Lu *et al.* 2009; Cho *et al.* 2010; Gillespie *et al.* 2010; Morimoto 2010, 2011; Horie *et al.* 2011; Kang *et al.* 2011).

Yapılan çalışmalarda nanopartiküllerin solunum yolu maruziyetleri sonucu akciğer kanseri, amfizem gibi hastalıkların yanı sıra alzheimer ve parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında da rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Calderon-Garciduenas *et al.* 2003; Guillard *et al.* 2004; Campbell *et al.* 2005; Antonini *et al.* 2006; Buzea *et al.* 2007). Nanopartiküller alveolar bölgede birikdikten sonra akciğer epitelinden emilirler. Bunu takiben solunum yolu epitelinde bulunan duyuşal sinir uçları, aksonlar vasıtasıyla

ganglia ve merkezi sinir sistemine ulaşan nanopartiküller (Simko and Mattsson 2014) kan-beyin bariyerini geçerek beyin toksisitesine neden olabilmektedirler (Ai *et al.* 2011). Kan-beyin bariyerini geçen bazı nanopartiküller makrofajlar tarafından fagozite edilirken bazıları yapısal özellikleri nedeniyle fagosite edilemez ve bu durumda proinflamatuvar, genotoksik, mitojenik medyatörlerin mezotel hücreler tarafından salınmasına sebep olmaktadır. (Donaldson *et al.* 2010; Schrand *et al.* 2010). Bununla birlikte, fagositozun etkinliği partikülün şekline ve boyutuna bağlıdır.

Metal veya metal oksitlerden oluşan nanopartiküller, küçük boyutlarından dolayı beyinde daha kolay birikmektedir. Ze ve arkadaşları (2013), TiO₂ nanopartiküllerin 90 gün boyunca farelere burundan verilmesi sonucunda beyinlerinde önemli spongiosit çoğalması ile kanamalara neden olduğunugöstermişlerdir. Sonuç olarak, bu nanopartiküller beyindeki eser elementlerin, nörotransmitterlerin ve enzimlerin homeostazını doğrudan veya dolaylı olarak bozabileceğini göstermektedir. Ayrıca nanopartiküllerin solunum yoluyla akciğerlerden kan dolaşımına girerek vücudun diğer organlarında birikebileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur (Sturm 2015; Smulders *et al.* 2015; Wu and Tang 2017).

Yapılan *in vivo* çalışmalarda, nanopartiküllerin karaciğer iltihaplanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Silva ve arkadaşları (2017), intraperitoneal enjeksiyonla verilen TiO₂ nanopartiküllerinin farklı organlara sızma yeteneğine sahip olduğu ve visseral yağ birikimi ile iltihaplanmaya yol açarak karaciğer hasarına neden olduğunu rapor etmişlerdir. Kim ve arkadaşları (2010), 90 gün boyunca ağızdan uygulanan gümüş nanopartiküllerin alkalik fosfatase ve kolesterolde doza bağlı değişikliklere neden olabileceğini ve böylece hafif karaciğer hasarına neden olabileceğini göstermiştir. Karaciğer iltihaplı fareler üzerinde yapılan bir deneyde ise kullanılan altın nanopartikülleri karaciğerdeki makrofajların ön-aktivasyonuna yol açarak tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6'nın (IL-6) mRNA düzeylerinin azalmasıyla karaciğer hasarının ve hastalığının şiddetlenmesine neden olduğu bulunmuştur (Bartneck *et al.* 2012; Chen *et al.* 2013). Dahası, iltihaplanmanın oksidatif stresin neden olduğu hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Demir oksit nanopartikülleri esas olarak karaciğerde ve

dalakta birikmesine rağmen akciğerlerde de az miktarda birikmektedir. Bu nanopartiküller karaciğer fagositlerinde birikerek oksidatif stres indüklemeye yeteneğini gösteren hepatik lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (Couto *et al.* 2016). Yapılan bir diğer çalışmada yüksek dozda silika nanopartiküllerinin intravenöz olarak uygulanmasından sonra süperoksit dismutaz aktivitesinin (SOD) azalmasıyla ilişkili olarak karaciğer ve kalp hasarına neden olduğu bulunmuştur (Fu *et al.* 2012). SOD, alternatif olarak süperoksit radikalinin düzensiz moleküler oksijen veya hidrojen peroksidin süperoksit radikaline dönüşümünü katalizleyebilen önemli antioksidan savunma sistemidir. Azalan SOD miktarı oksidan hücre hasarıyla sonuçlanmaktadır. CdSe nanopartiküllerinin intraperitoneal olarak uygulanması, karaciğerde oksidatif stres oluşturarak hepatik hasara neden olmaktadır (Liu *et al.* 2011). Fe₃O₄ nanopartiküllerin sıçan karaciğer mitokondrilerinde solunum zincir komplekslerinin aktivitesini bozduğu gösterilmiştir (Baratlı *et al.* 2014). Ayrıca inhalasyon ile gümüş nanopartiküllere maruz bırakılan sıçanlarda hepatoselüler nekroz gözlemlenmiştir (Sung *et al.* 2009).

Metal içeren nanopartiküllerin, iltihaplanma sürecini tetiklediği kandaki nötrofil ve lenfosit sayılarındaki artış ile gösterilmiştir. (Couto *et al.* 2016). Birçok araştırmacı nanopartiküllerin bağışıklık sisteminden kaçabileceğini ve ikincil bir lenfoid organ olan dalak dokularına zarar verebileceğini rapor etmiştir (Chen *et al.* 2007).

Coccini ve arkadaşları (2015), kadmiyum içeren silika nanopartiküllerin, akciğer maruziyetinden sonra ikinci bir hedef organ olan sıçan böbreklerinde iltihap ve fibroza neden olduğunu rapor etmiştir. Nanopartiküller epitelyal yüzeylerin altında ve içinde bulunan immün hücrelerin kompleks ağlarıyla etkileşime girebilmekte ve bu nanopartiküller yenidoğan döneminde allerjen olarak rol oynamasına, böylece bağışıklık sisteminin daha sonraki yaşam evrelerinde alerjik reaksiyonuna neden olabilmektedir (Sly and Schüepf 2012). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, nanopartiküllere maruz kalınmasının kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Liou *et al.* 2012).

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2007), nano-seryum-element katkılı titanyum dioksitin, insan hepatom (Bel 7402) hücrelerinde apoptozu indüklediği rapor edilmiştir. Çinko oksit ve titanyum dioksit gibi nanopartiküller, *in vitro* ortamda ve insan fibroblast kültürlerinde DNA'da oksidatif hasara neden olabilmektedir (Dunford and Salinaro 1997).

100 nm'den küçük nanopartiküllerin hava ve çevrede daha fazla biriktikleri, epitel hücreler, kan, lenfatikler, sinir sistemi ve sekonder hedef organlara daha fazla geçtikleri gözlenirken, 100 nm'den büyük partiküllerin ise karaciğerden eliminasyon nedeniyle hedef organlara ulaşmadığı gözlemlenmiştir (Oberdörster 2013). Nanopartiküllerin hem solunum sistemi hemde diğer sistemler üzerine olan toksik etki mekanizmasınıninhalasyon sonrası partiküllerin akciğerlere ulaşmasıyla başlayan pulmoner ve sistemik inflamasyon olduğu ileri sürülmüştür. Buna göre inflamasyon sonucu oluşan pulmoner endotel disfonksiyonu, platelet aktivasyonu, trombotik faktörlerin uyarılması, aterosklerotik plak oluşumu ve rüptürü, vasküler endotelial disfonksiyon, pulmoner reflekslerin uyarılması, kalp hızında ve ritminde bozulma ve hatta ani kardiyak ölümlerle sonuçlanabilecek önemli değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir (BeruBe *et al.* 2007; Scorei and Rotaru 2011).

Sonuç olarak, çeşitli uygulamalarda nanopartiküllerin ortaya çıkması kuşkusuz bu tür maddelerin biyolojik sistemlere nüfuz etmesine neden olmakla birlikte (Zhang 2010; Mital and Tripathi 2011) hücrelerin içine giren nanopartiküller oksidatif stres, apoptoz, mitokondriyal hasar, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına yol açmaktadır (Hua *et al.* 2007; Huang *et al.* 2010). Daha önceki çalışmalarda, oksidatif stresin nanopartikül toksisitesinin en etkili mekanizması olduğu açık bir şekilde ortaya çıkmıştır (Türkez *et al.* 2014; Al Faraj *et al.* 2015).

1.3. Bor (elementinin yapısı ve özellikleri)

Bor, B simgesiyle periyodik tabloda 3A grubunun ilk ve en hafif üyesi olarak yer alan kimyasal bir elementtir (Miessler and Tarr 2009). Yer kabuğunda yaygın olarak bulunan 51. element olup (Beatty 2006) çok sert, ısıya dayanıklı ve beyaz renkli kaya şeklindedir. Bor elementinin amorf toz halindeki rengi koyu kahverengi iken kristal hali sarımsı kahverengidir (Angulo 2012).



Şekil 1.2. Bor madeni (Anonim 2017)

Metal-ametal arası yarı iletken özelliğe sahip olan bor (Kabu and Akosman 2013), doğada serbest olarak bulunmaz. Oksijene afinitesinin fazla olmasından dolayı çok sayıda farklı bor-oksijen bileşikleri halinde bulunur. Bu bileşikler borat olarak isimlendirilmektedirler. Oluşan bu bor-oksijen bileşiklerine sodyum, magnezyum ve kalsiyum elementleri de bağlanarak bor mineralleri bileşimlerinde bulunan bu metallerin miktarlarına, içerdikleri su oranına ve kristal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Doğada yaklaşık olarak 230 çeşit bor minerali bulunmaktadır. İçermiş oldukları bor oksit (B_2O_3) miktarına göre bor minerallerinin değeri ölçülmekte

olup yüksek oranda bor oksit bileşimine sahip olanlar daha değerli olarak kabul edilmektedirler (Özkan 1994;Yılmaz 2002; Çalık 2002; Hunt 2003; Türkez 2007).

Çizelge 1.1. Bor Elementinin atomik yapısı, fiziksel ve kimyasal özellikleri (Anonim 2018)

Atomik Yapısı		Kimyasal Özellikleri		Fiziksel Özellikleri	
Atomik çapı	1.17Å	Elektronegative (pauling)	2.04	Kaynama noktası	4275K -4002°C- 7236°F
Atomik hacmi	4.6 cm ³ /mol			Termal genleşme katsayısı	0.0000083cm/cm/ °C (0°C)
Kristal yapısı	Rhombohedra 1	İyanizasyon potansiyeli	Birinci:8.298	Kondüktivite	Elektriksel:1.10 ⁻¹² 10 ⁶ /cm
Elektron konfigürasyonu	1s ² 2s ² 2p ¹		İkinci:25.154		Termal: 0.274 W/cmK
İyonik çap	0.23 Å		Üçüncü:37.94	Atomik kütlesi	10.811
Elektron sayısı (yüksüz)	5	Elektrokimyasal eşdeğer	0.1344g/amp-hr	Görünüş	Sarı-kahverengi ametal kristal
Nötron sayısı	6			Buharlaşma entalpisi	480kJ/mole
Proton sayısı	5			Ergime noktası	2573K- 2300°C- 4172°F
Valans elektronları	2s ² 2p ¹	Füzyon ısısı	50.2kJ/mol	Sertlik	Mohs:9.3 Vickers:49000 MN m ⁻²
Atomik çapı	1.17 Å	Valans elektron potansiyeli (-eV)	190	Buhar basıncı	0.348Pa@2300°C
				Buharlaşma ısısı	489.7 kJ/mol

1.3.1. Borun tarihçesi ve kullanım alanları

Doğal bir mineral olan bor, isim olarak Arapça buraq/baurach ve Farsça'da burah kelimelerinden köken almaktadır. Borun tarihte ilk olarak 4000 yıl önce Babiller tarafından borbileşiklerinden biri olan boraksı Uzak Doğu'dan ithal ederek altın işletmeciliğinde kullanıldığı bilinmektedir. Mısır ve Mezopotamya uygarlıkları tarafından mumyalamada, Çinliler tarafından seramiklerde, Eski Yunanlılar ve Romalılar tarafından temizlik maddesi olarak boratları kullandıkları bilinmektedir. İlaç olarak ilk kez boru M.S. 875 yılında Arap doktorların kullanıldığı bilinmektedir.

Bor tarih boyunca birçok uygarlık tarafından çeşitli amaçlar doğrultusunda kullanılmasına rağmen ayrı bir element olarak ilk kez 1808 yılında Fransız kimyager Baron Louis Thenard ile Joseph Gay-Lussac ve İngiliz Kimyacı Sir Humphry Davy tarafından aynı zamanda keşfedilmiştir. Marco Polo'nun 13. yüzyılda Tibet'ten Avrupa'ya boru getirmesiyle modern bor endüstrisi başlamıştır.

Türkiye'deki ise Romalılar döneminden bu yana bilinmesine rağmen son zamanlara kadar bor çok az miktarda kullanılmıştır. Dünya bor rezervleri sıralamasında Türkiye %72.2'lik bor madenlerine sahip olmasıyla ilk sırada yer alır (Türkez 2007). Bor madenlerinin işletilmesi 1865 yılında bugünkü Susurluk İlçesinde yer alan Sultan Çayırı mevkiinde yabancı firmalar tarafından yapılmıştır. 1935 yılında Maden Tetkik ve Arama (MTA) ve Etibank gibi kamu kuruluşlarının kurulmasıyla bor madenlerinin işletmeciliği tamamen Türk firmalarına geçmiştir ve 1983 yılından beri Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmektedir (Özsoy 1991; Moseman 1994; Schauss 1999; Ediz and Özday 2001; Kahraman and Özkan 2001; Çalık 2002; Bolanoset al. 2004; Evcin 2007; Türkez 2007; Samuk 2015).

Bor ve bileşikleri çok eski zamanlardan beri bilinmekte ve pek çok uygarlık tarafından kullanılmasına rağmen sanayileşme ve teknolojiadaki hızlı gelişmelerin etkisiyle beraber her geçen pek çok alanda kullanımını artmaktadır (Çalık 2002). 500'e yakın kullanım alanı bulunan bor minarellerinin; seramikten cam sanayisine, nükleer sanayiden uzay

ve hava araçlarının yapımına, temizleme ve beyazlatmadan kozmetik sanayisine, enerji sektöründen elektrik-elektronik ve bilgisayar sektörüne, tarım alanından iletişim alanına, tekstilden kimya sektörüne, ilaç sanayisinden otomobil sanayisine, inşaat sektöründen gıda sektörüne kadar günlük hayatımızın hemen her alanında kullanılmaktadır (Yazbeck *et al.* 2005; Jensen 2006; Carpenter and Kistler 2006; Türkez 2007; D.P.T. 2008; Becker *et al.* 2011; Samuk 2015; Uluisik *et al.* 2018).

Son yıllarda borun özelliklerinden yararlanılarak geliştirilen yeni bir kanser tedavi yöntemi olan bor nötron yakalama tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) ile beyin glioma neoplazisi, prostat kanseri, akciğer kanseri ve diğer kanser çeşitlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle beyin kanserlerinin tedavisinde kanserli hücrelerin seçilerek yok edilmesine olanak sağlarken, sağlıklı hücrelerde minimum düzeyde zararının olmasından dolayı tercih edilmektedir (Diaz *et al.* 2000; Türkez 2007; Nielsen 2014; Prejacet *al.* 2018). Bununla birlikte menopoz ve osteoporoz tedavisinde, psikiyatride, kemik gelişiminde ve artiritte, alerjik hastalıklarda, manyetik rezonans (MR) cihazlarda, hiperaktiviteye karşı ve konsantrasyonu artırmak için bor kullanılmaktadır (Türkez 2007; D.P.T. 2008). Ayrıca antiseptik, bakterisit ve herbisit (Uluisik *et al.* 2018) olarak kullanılmasını yanı sıra diş macunları ve yanık kremlerinin yapımında da bor tercih edilmektedir (Samuk 2015).

1.3.2. Bor bileşikleri

Doğada birçok farklı bor minerali bulunmasına rağmen, bunların ekonomik değere sahip, büyük rezervler oluşturdukları yerler sınırlıdır. Türkiye'deki bor yatakları, dünya bor rezervinin %72.2'lik oranına sahiptir ve Zonguldak-Mersin hattının batısında kalan bölgelerde bulunmakta ve Balıkesir, Bursa, Eskişehir ve Kütahya illerinde çıkarılmaktadır. Türkiye'deki bor rezervinin; %69'unu (1,402 milyon ton) kolemanit cevheri, %28,72'sini (584 milyon ton) tinkal cevheri ve %2,29'unu (46,5 milyon ton) ise üleksit cevheri oluşturmaktadır.

Bor elementinin oksijene bağlanmasıyla oluşan boratlar, aynı zamanda içerdikleri kalsiyum, magnezyum ve sodyum elementlerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Bir borat rezervinin ekonomik değeri, bor oksit içeriğine bağlıdır. Bu nedenle, ticari açıdan önemli olan bor bileşikleri; sodyum borat olan boraks (tinkal) ve kernit, sodyum-kalsiyum borat olan üleksit ve probertit, kalsiyum borat olan kolemanit ve pandemit, kalsiyum-magnezyum borat olan hidroborasit ve doğal bir borik asit ürünü olan sassolittir (borik asit) (Kırşan 2001; Ediz and Özdağ 2001; Helvacı 2004; Türkez 2007; D.P.T. 2015).



Çizelge 1.2. Ticari öneme sahip bor mineralleri (Anonim 2018)

TİP	MİNERAL	BİLEŞİM	% B ₂ O ₃	NOTLAR
Hidrojen Boratlar	SASSOLİT	H ₃ BO ₃	56,3	Doğal borik asittir ve ilk kez İtalya'da üretilmiştir.
Sodyum Boratlar	TİNKAL (BORAX)	Na ₂ B ₄ O ₇ ·10H ₂ O	36,5	Kırka, ABD, Arjantin, Bolivya, Hindistan
	TİNKALKONİT	Na ₂ B ₄ O ₇ ·5H ₂ O	48,8	Genellikle aksesuar olarak kullanılmaktadır.
	KERNİT (RASORİT)	Na ₂ B ₄ O ₇ ·4H ₂ O	51,0	Kernit yatakları Arjantin'in Tincalayu ve Blanca bölgelerinde bulunmaktadır. Ayrıca Türkiye, ABD ve Çin'de vardır.
Sodyum-Kalsiyum Boratlar	ÜLEKSİT (Boronatrokalsit)	NaCaB ₃ O ₉ ·8H ₂ O	43,0	Üleksit yatakları, Şili, ABD, Peru, Sırbistan, Bolivya, Çin ve Türkiye'de bulunmaktadır.
	PROBERTİT (KRAMERİT)	NaCaB ₃ O ₉ ·5H ₂ O	49,6	ABD'de Death Valley bor yataklarında bulunmaktadır.
Kalsiyum Boratlar	KOLEMANİT	Ca ₂ B ₆ O ₁₁ ·5H ₂ O	50,8	En büyük rezerv Türkiye'dedir.
	PANDERMİT (PRİSEİT)	CaB ₁₀ O ₁₉ ·7H ₂ O	49,8	Peru, Bigadiç ve Kırka bor yataklarında bulunmaktadır. (İsmi Bandırma'dan almıştır.)
	NOBLEİT	CaB ₆ O ₁₀ ·4H ₂ O	62,0	ABD'de Death Valley bor yataklarında bulunmaktadır
	İNYOİT	Ca ₂ B ₆ O ₁₁ ·13H ₂ O	37,6	
	MEYERHOFFERİT	Ca ₂ B ₆ O ₁₁ ·7H ₂ O	46,7	
Kalsiyum Borosilikatlar	DATOLİT	CaBSi ₄ O ₄ OH	24,9	Datolit yatakları esas olarak Rusya'nın Doğu bölgelerinde ve Kazakistan'da bulunmaktadır.
	DANBURİT	CaB ₂ Si ₂ O ₈	28,3	Danbury, Connecticut, ABD
	HAVLİT	Ca ₄ Si ₂ B ₁₀ O ₂₃ ·5H ₂ O	44,5	Bigadiç, Susurluk
Magnezyum Boratlar	HİDROBORASİT	CaMgB ₆ O ₁₁ ·6H ₂ O	50,5	Ağırlıklı olarak seramik sanayinde kullanılmaktadır. Ayrıca Arjantin, Kazakistan ve Türkiye'de vardır.
	İNDERBORİT	CaMgB ₆ O ₁₁ ·11H ₂ O	41,5	İnder Gölü, Kazakistan
	AŞARİT	MgBO ₂ OH	41,4	Bu mineral oluşumu ağırlıklı olarak Kazakistan ve Çin'de bulunmaktadır.
	BORASİT	Mg ₃ B ₇ O ₁₃ Cl	62,2	Türkiye'de Emet, Kırka, Bigadiç borat yataklarında oldukça sık görülür.

1.3.2.a. Borik Asit (Sassolit) (H_3BO_3)

Çok zayıf bir asittir. Borik asit, tinkal ve kernit gibi sodyum bazlı veya kolemanit kalsiyum bazlı bor cevherlerinden bir dizi reaksiyon sonucu elde edilir. Ortoborik asit (H_3BO_3), metaborik asit (HBO_2) ve tetraborik asit ($H_2B_4O_7$) olmak üzere 3 çeşit borikasit olmasına karşın ticari değere sahip tek borik asit için ortoborik asit ismi kullanılır. Borik asit $100^\circ C$ 'nin üstünde metaborik aside, $160^\circ C$ 'nin üstünde ise metaborik asitten tetraborik aside dönüşür. Özgül ağırlığı $1.435 \text{ gr} / \text{cm}^3$ 'tür. Suda çözünebilir. Çözünürlüğü sıcaklıkla artmaktadır (D.P.T. 2008, 2015).

1.3.2.b. Boraks (Tinkal) ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$)

Boraks, evaporitik ortamlarda oluşan bir mineral olup tabiatta genellikle renksiz ve saydam olarak bulunur. Fakat içermiş olduğu bazı maddeler nedeniyle pembe, sarımsı ve gri renklerde de bulunabilmektedir. Türkiye'de Eskişehir-Kırka yataklarında bulunmaktadır. B_2O_3 içeriği %36.5 olup özgül ağırlığı $1.7 \text{ gr} / \text{cm}^3$, sertliği ise 2-2.5 Mohs'tur (D.P.T. 2008; Anonim 2017).

1.3.2.c. Kolemanit ($Ca_2B_6O_{11} \cdot 5H_2O$)

Bor bileşikleri içinde en yaygın olarak bulunan kolemanit ülkemizde Emet, Bigadiç ve Kestelek yataklarında bulunmaktadır. Kurak iklim bölgelerindeki playa ve tuz göllerinde boraks ile birlikte oluşur. Kimyasal bileşimi; % 50.81 B_2O_3 , % 27.28 CaO, % 21.91 H_2O şeklindedir. Suda yavaş çözünürken HCl asitte hızlı çözünür. Özgül ağırlığı 2.42 gr/cm^3 , sertliği ise 4.5 Mohs'tur (D.P.T. 2008, 2015; Anonim 2017).

1.3.2.d. Üleksit (Boronatrokalsit) ($\text{NaCaB}_5\text{O}_9 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$)

Boraks yataklarının bulunduğu alanlardaki sedimanter kayalarda genelde kolemanit, hidroborasit ve probertit ile birlikte bulunan bir evaporit mineralidir. Doğada masif, karnıbahar, lifsi ve sütun şeklinde bulunur. Saf olanı beyaz rengin değişik tonlarındadır. İpek parlaklığında olanları da vardır. Ülkemizde Kırka, Bigadiç ve Emet yataklarında, dünyada ise Arjantin'de bulunur. Kimyasal bileşimi; %7,65 Na_2O , %42,95 B_2O_3 , %35,55 H_2O , %18,85 CaO şeklindedir. Özgül ağırlığı 1.955 gr / cm^3 , sertliği ise 2.5 Mohs'tur (D.P.T. 2008, 2015; Anonim 2017).

1.3.2.e. Probertit (Kramerit) ($\text{NaCaB}_5\text{O}_9 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)

Kirli beyaz, açık sarımsı renklerde olup ışınal ve lifsi şekilli kristaller halinde bulunur. Kristal boyutları 5 mm ile 5 cm arasında değişir. B_2O_3 içeriği % 49,6'dır. Kestelek ve Emet'te bulunur (D.P.T. 2008).

1.3.2.f. Kernit (Razorit) ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)

Tabiatta renksiz, saydam, uzunlamasına iğne şeklinde küme kristaller halinde bulunur. B_2O_3 içeriği %51, Sertliği 3, özgül ağırlığı $1,95 \text{ gr/cm}^3$ dür. Soğuk suda az çözünür. Kırka'da bulunur (D.P.T. 2008).

1.3.3. Borun canlılar üzerindeki etkisi

Borun tüm filogenetik alemlerde bulunan organizmalar için yaşam döngülerinin tamamlanmasında gerekli esansiyel bir element olduğu tespit edilmiştir (Nielsen 2014). Bir organizmada, borun yaklaşık % 96'sı, 9.25 pKa değerine sahip zayıf bir Lewis asidi olan borik asit $\text{B}(\text{OH})_3$ ve oldukça az bir kısmı (%4) ise ligandlarla kovalent bağlar oluşturduğunda pKa değeri azalan negatif yüklü tetrahedral olan borat anyonu $\text{B}(\text{OH})_4$ şeklinde bulunur (Hunt 2003; Devirian and Volpe 2003; Uluisik *et al.* 2018).

Bor, mikrobiyal sistemlerin fizyolojik ve metabolik aktivitelerinde önemli rol oynamaktadır (Tanaka andFujiwara 2008). Bor ihtiva eden ilk doğal bileşik, gram-pozitif bakterilere etki eden ve *Streptomyces antibioticus* tarafından üretilen antibiyotik olan Boromisin'de keşfedilmiştir (Hütter *et al.* 1967; Hunt 2003). Aynı zamanda, *Sorangium cellulosum* tarafından üretilen tartrolon (Irschik *et al.* 1995; Schummer *et al.* 1996), *Streptomyces griseus* tarafından üretilen borofisin ve aplasmomisin (Nakamura *et al.* 1977; Hunt 2003; Rezanka and Sigler 2008) antibiyotikleri de bor içermektedir. Ayrıca *Solenopora jurassica* yosununun pembe renginden sorumlu olan borolitokromlarda da bor mevcuttur (Wolkenstein *et al.* 2010; Scorei 2012). Bazı siyanobakteri (Cyanobacteria) türleri, azot fiksasyonunda görev alanheterosist hücrelerini içerir. Borun, heterosistlerin glikolipidleri ile etkileşime girerek glikolipid tabakayı stabilize ettiği tespit edilmiştir (Mateo *et al.* 1986; Bonilla *et al.* 1990; Hunt 2003; Bolanos *et al.* 2004). Bakteriler aralarında iletişimi sağlamak amacıyla ürettikleri ekstraselüler sinyal molekülü olanotoindükleyiciler (AI-2) vasıtasıyla değişen mikro çevre koşullarına adapte olabilmektedirler. Bu süreç “Quorum sensing” (çoğunluğu algılama) olarak adlandırılmakta ve bu iletişimi sağlayan biyomolekül otoindükleyiciler bor içermektedir (Chen *et al.*2002). Bor, kahverengi algler, diatomlar ve algler için de gerekli bir elementtir (Ulusik *et al.* 2018).

Bitkilerin büyümesi ve gelişimi için gerekli ve faydalı mikroelement olarak bulunan bor (Riaz *et al.* 2018); nükleik asit metabolizması, hücre çeper sentezi ve yapısı, membran bütünlüğü ve fonksiyonu, karbonhidrat ve protein metabolizması ve fenol metabolizması üzerinde önemli rollere sahiptir. Ancak bu işlevlerin moleküler mekanizmaları büyük oranda bilinmemektedir (Goldbach *et al.* 2007; Miwa *et al.* 2007). Borun moleküler düzeyde temel bir fonksiyonu, bitki hücresi çeperlerinde pektinleri çapraz bağlamasıdır. Pektinler kompleks polisakaritlerdir ve bitki hücre çeperi yapısının önemli bileşenleridir. Borat, hücre çeperinin çapraz bağlanmasını ve stabilizasyonunu sağlayan pektin rhamnogalacturonan-II (RG-II) kompleksiyle çapraz bağ oluşturma reaksiyonundan sorumludur (Wu *et al.* 2017). Bor eksikliğinde; şeker metabolizması, karbonhidrat metabolizması, RNA metabolizması, fenol metabolizması, hücre duvar yapısı ve membran geçirgenliğinin bozulması gibi birçok fizyolojik süreci

etkilemektedir. Ayrıca, yaprak büyümesi, kök uzaması, çiçek ve meyve gelişimi de engellenir (Parr and Loughman 1983; Dell and Huang 1997; Kot 2009). 2009 yılında Koshiba ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, tütün (*Nicotiana tabacum*) BY-2 hücrelerinde oksidatif hasarın bor eksikliğinde hücre ölümüyle doğrudan ilişkili olduğu ve tipik olarak programlanmış bir hücre ölümü olmadığını gözlemlemişlerdir.

Bor, işlevsel ve yapısal roller sunarak biyokimyasal yolların/olayların sürdürülebilmesi için zorunlu (Kot 2009) olup hayvanlarda; karbonhidrat metabolizması (Ulusik *et al.* 2018), mineral metabolizması (Kurtoglu *et al.* 2002) ve enerji metabolizması (Eren *et al.* 2006), bazı enzim aktivitelerinin düzenlenmesi (Devirian and Volpe 2003), reaktif oksijen türleri metabolizması (Türkez *et al.* 2007), inflamatuvar düzenleyici metabolizması (Hunt 2003) ve embriyonik gelişimi (Tanaka and Fujiwara 2008) içeren çeşitli mekanizmaları etkilemektedir. Bor eksikliği hayvanlarda bağışıklık ve üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilere sahip olup sıçanlarda artrit şiddetlenmesine, testis ve yumurtalık atrofisine, sperm sayısının azalmasına, sperm şekil bozukluğunda artışa, oosit olgunlaşmasının engellenmesine ve fare embriyo gelişim bozukluğuna yol açabilmektedir. Zebra balığı (*Danio rerio*), gökkuşuğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) ve kurbağaların (*Xenopus laevis*) embriyonik gelişimi boyunca bor gereklidir (Jin *et al.* 2017a). Ayrıca, bor eksikliği veya yetersiz alımı, hayvanlarda diş ve kemik büyümesini önemli ölçüde inhibe ederken, kemik hacmi fraksiyonunu düşürebilmekte ve normal kemik gelişimini bozabilmektedir (Hakki *et al.* 2013). Bunlara ek olarak, plazma steroidleri, alkalın fosfataz, kalsiyum ve magnezyum iyonu konsantrasyonlarının azalması da bor yetersizliği nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmiştir (Stucki *et al.* 2001; Alliot-Licht *et al.* 2005). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bor eksikliği olan sıçanların (0.1 mg / kg diyet) bor katkılı (3.0 mg / kg diyet) sıçanlara göre daha az aktif olduğu bulunmuştur (Nielsen 2014).

1.3.4. Borun insan üzerindeki etkileri

Bugüne kadar yapılan pek çok araştırmada borun insan sağlığı için birçok biyokimyasal ve metabolik fonksiyonlarda rol alan bir element olduğu bulunmuştur (Prejac *et al.* 2018).

Bor ve bileşiklerinin kemik metabolizması (Hunt 2012; Nielsen 2014), mineral metabolizması (Bakirdere *et al.* 2010; Naghii 2014), hücre zar fonksiyonları ve enzim reaksiyonları (Orenay Boyacioglu *et al.* 2017), inflamasyon (Scorei and Scorei 2013), kardiyovasküler sistem (Mogoşanu *et al.* 2015), beyin ve psikolojik fonksiyonlar (Erbaykent Tepedelen *et al.* 2017), D vitamini metabolizması (Prejac *et al.* 2018), endokrin sistem (Cui *et al.* 2004; Tanaka and Fujiwara 2008), bağışıklık fonksiyonları (Nielsen and Meacham 2011) ve antioksidan aktivitesi (Scorei *et al.* 2005) üzerine önemli etkilere sahip olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ayrıca borun, kalsiyum, magnezyum, triaçilgliserol, glikoz, amino asitler, 17 β -östradiol, tiroid hormonu, insülin, kalsitonin, 25-hidroksikoleksiliferol metabolizması üzerinde rol oynadığı da bilinmektedir (Nielsen 1997, 2014; Kot 2009).

D vitamini ile birlikte bor, prostat kanser gelişiminin yavaşlatılması üzerine pozitif bir etkiye sahiptir (Cui *et al.* 2004; Barranco and Eckhert 2006; Barranco *et al.* 2009). Bor bileşikleri olan borik asit ve kalsiyum fruktoboratin (CaFB) meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ancak sadece CaFB'nin apoptozu indüklediği gözlemlenmiştir (Scorei *et al.* 2008). Ayrıca, bor nötron yakalama tedavisiyle beyin glioma neoplazisi, prostat, serviks, göğüs ve akciğer kanseri ve multipl miyelom gibi çeşitli kanser türlerinde borun önleyici ve terapötik ajan olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Diaz *et al.* 2000; Kane *et al.* 2003; Barranco and Eckhert 2004; Korkmaz *et al.* 2007a; Barranco *et al.* 2007; Scorei *et al.* 2008; Nielsen 2014).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarından elde edilen bulgular, borun kalsiyum metabolizmasını etkilediğini, kemik oluşumu ve kompozisyonunda özellikle kemik büyümesini destekleyen hormonların düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir

(Nielsen 2000; Hunt 2012; Hakki *et al.* 2010). Postmenopozal kadınlarla yapılan bir araştırmada, daha fazla bor alımının daha fazla plazma östrojen ve testosteron; daha az kalsiyum atılımına neden olduğu gözlemlenmiştir. Postmenopozal dönemde, östrojen seviyelerinin azalması nedeniyle kadınlarda kemik kaybı gözlenmektedir. Gallardo-Williams ve arkadaşlarının (2003a) bu yapmış oldukları çalışmada, diyetle alınan bor miktarının artışı plazma 17 β -östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına ve idrarda kalsiyum atılımının engellenmesine yol açtığını rapor etmişlerdir. Ayrıca diyetle borun alınmasının kadınlarda akciğer ve meme kanser riskini azalttığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır (Mahabir *et al.* 2008; Scorei 2012).

Borik asit, vajinal maya enfeksiyonlarında özellikle dimorfik *Candida albicans* mantarının sebep olduğu enfeksiyonda etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Iavazzo *et al.* 2011). *Aspergillus* mantarı tarafından üretilen aflatoksinler gıdalara kontamine olabilmekte ve bu gıdaların tüketilmesi sonucu insanlarda kanserojenik etkiler gözlemlenmektedir. Borik asitin, DNA'yı aflatoksin B1'in neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu bir potansiyele sahip olduğu rapor edilmiştir (Guindon *et al.* 2007; Turkez *et al.* 2010). Buna ek olarak, insülin ve lüteinizan hormon düzeylerini etkileyen T3 ve T4'ün düzeylerini modüle ettiği (Armstrong *et al.* 2001) ve oksidatif hasara karşı antioksidan kapasitesini desteklediği tespit edilmiştir (Bakken and Hunt 2003; Turkez and Geyikoglu 2010). Aynı zamanda bor bileşiklerinin, antioksidan etkileri yoluyla ağır metal (Cd, Hg, Bi, Pb) toksisitesine karşı koyabileceği de rapor edilmiştir (Turkez *et al.* 2012; Popova *et al.* 2017). Bor ve bileşiklerinin insanlarda osteoporoz, felç, artrit, diyabet, yaşlılık/bunaklık, ağrı ve böbrek taşı tedavisi üzerinde faydalı etkilere sahiptir (Miljkovic *et al.* 2009; Bakirdere *et al.* 2010; Scorei and Rotaru 2011; Scorei and Scorei 2013; Naghii 2014; Nielsen 2014)

Bor, biyolojik hücre aktivitelerini *in vitro* ortamda hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde etkileyebilmektedir. Yapılan bir *in vitro* araştırmasında, 10 mM borik asit RNA sentezini 10 kattan fazla arttığı tespit edilmiştir (Dzondo-Gadet *et al.* 2002). Bir başka araştırmada ise, 5 mM borik asitin kodlama sonrası ekzonların, RNA'ların yapısından çıkarılması ve uçlarının birleştirme/ekleme seviyesini arttırdığı

bulunmuştur (Shomron and Ast 2003). Genel transkripsiyonun başlatılmasındaki etki mekanizması olarak bor, cis-diol grupları tarafından oluşturulan köprülerle birlikte rol oynadığı bilinmektedir (Benderdour *et al.* 1998). Düşük miktarda bor tüketiminin, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve tümör nekroz faktör α 'nın (TNF- α) RNA sentezini artırması yoluyla yaraları iyileştirmeye yardımcı olduğu tespit edilmiştir (Benderdour *et al.* 1998; Dzondo-Gadet *et al.* 2002). Bor ve RNA ilişkisini inceleyen diğer *in vitro* çalışma ise, 10 mM borun plasenta çekirdeğinde toplam RNA'yı 6.4 kat arttırdığı ve 4 gün boyunca 100 ng / ml borik asit uygulamasının kemik morfogenetik protein-7'nin (BMP-7) mRNA ekspresyonunu 1.5 kat arttırdığı ve 7 gün boyunca uygulanmasında ise 5.5 kat arttırdığı tespit edilmiştir (Ying *et al.* 2011). Ayrıca kantitatif RT-PCR sonuçlarına göre, bor tedavisinin osteoblastik fonksiyonun lehine olarak Kollajen tip I (COL I), Osteopontin (OPN), Kemik Sialoprotein (BSP), Osteokalsin (OCN) ve RunX2 mRNA ekspresyonlarını regüle ettiği bulunmuştur (Hakki *et al.* 2010).

Son bulgular, borun doğuştan edinilmiş ve kazanılmış bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Uygun bor ilavesi ile hemositlerin ve nötrofillerin yüzdesini (Nielsen and Penland 1999), insan tifo aşısı ile enjekte edilen sıçanlarda antikor düzeylerini (Bai *et al.* 1997) ve dolaşımdaki doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve CD8 + / CD4-lenfositlerin sayısını artıralabilmekte (Hunt and Idso 1999) ve ayrıca LPS'nin (lipopolisakkarit) neden olduğu pro-inflamatuvar sitokin TNF- α 'nın ekspresyonunu baskılayabilmektedir (Cao *et al.* 2008).

İnsanlarda bor eksikliği; büyümede bozulma, anormal kemik gelişimi, kan steroid hormon seviyelerinde azalma, üriner kalsiyum atılımında artış ve makromineral durum değişiklikleri ile ortaya çıkmaktadır (Ulusik *et al.* 2018). Bunlarla birlikte insanlarda gözlenen bor eksikliği; beynin elektriksel aktivitesindeki azalmaya, kısa süreli hafızanın azalmasına ve görevlerin yerine getirilmesinde beceri yeteneğinin azalmasına neden olabilmekte; buna karşın bor desteğinin beyin fonksiyonlarını arttırdığı bilinmektedir. Borun bu etkileri, bor tarafından sinir-impuls iletimini sağlayan membranlardaki değişikliklerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Penland 1994, 1998; Kot 2009).

Borun besinsel olarak alınımının merkezi sinir sistemi üzerinde faydalı etkilere sahip olduğunu gösteren bulgular, borun insanlar için önemli bir eser elementi olduğu yönündeki önerileri en destekleyici çalışmalardan birisidir (Nielsen 2014). İyi kontrol edilen diyet koşulları altında, 63 gün boyunca yaklaşık 0.25 mg bor / 2000 kcal'li diyetleri tüketen yaşlı erkeklere ve kadınlara bor ilavesi (3 mg / gün), elektroensefalogramları değiştirerek elektroensefalogramları (EEG) değişime uğrattı. EEG spektrumunun dominant frekanslarında, düşük frekanslarda daha az aktiviteden yüksek frekans ve daha fazla aktiviteye doğru bir kayma vardır (Penland 1995,1998).

1.3.5. İnsanlarda borun alınımı, emilimi, dağılımı, atılımı, mekanizması ve toksisitesi

Tabiatta kaya, hava, su ve toprakta doğal olarak borik asit veya borat formunda yaygın bir şekilde bulunan bor (Kabu and Akosman 2013; Jin *et al.*2017a; Uluisik *et al.* 2018), karasal ve sucul bitkilerde de bulunmaktadır (Türkez 2007). Bor yönünden en zengin besinler meyveler, baklagiller, lifli sebzeler, elma suyu, fındık, kuru yemişler iken et, balık ve süt ürünleri ise bor yönünden fakir besinler arasında yer almaktadır (Türkez 2007; Bakirdere *et al.*2010; Pizzorno 2015; Igra *et al.* 2016).

Çizelge 1.3. Hayvansal ve bitkisel kaynaklı besinlerin bor içerikleri (Şimşek *et al.* 2003; Hunt 2012)

Hayvansal Gıdalarda		Bitkisel Gıdalarda					
Besin	Bor (ppm)	Besin	Bor (ppm)	Besin	Bor (ppm)	Besin	Bor (ppm)
Et	0,16	Tahıllar	0,9-1,5	Nar, Böğürtlen, Turunçgiller	03,-2,4	Şeftali	34,49
Balık	0,36	Esmir Un	1,6	Antep Fıstığı	67	Üzüm	20,70
İnek sütü	0,20	Sebzeler	13	Üzüm Yaprağı	60,48	Maydanoz	10,24
Yumurta akı	0,0008	Avakado	7-10	Vişne	57,03	Yeşil Fasulye	19,49
Bal	7,2	Çekirdekli Meyve	1,4-3,5	Ayva	38,78-160	Soya Fasulyesi	28
Peynir	0,19	Şeker Pancarı	76	Kuru Erik	27	Kuru Üzüm	25
Tavuk eti	0,09	Badem	23	Kuşburnu	19	Yerfıstığı	18
		Fındık	16	Hurma	9,2	Şarap	~8,8

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre alınan bor miktarının, hava yoluyla 0,44 mg/gün, içme suyu ile 0,2-0,6 mg/gün ve beslenme yoluyla 1,2 mg/gün olduğu tahmin edilmektedir (Bakirdere *et al.* 2010). Bor alınımı insan metabolizmasına, cinsiyetine ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; 0-6 aylık bebeklerde bor alımı 0.75 ± 0.14 mg/gün, 51-70 yaş grubundaki erkekler için 1.34 ± 0.02 mg/gün, emziren anneler için de 1.39 ± 0.16 mg/gün'dür (Bakirdere *et al.* 2010; Hunt 2012). Günümüzde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), günde 1 ila 13 mg'lık değerler arasında bor alınımının güvenli olabileceğini fakat günlük bor alınımının 28 mg/gün geçmemesini tavsiye etmektedir (Erbaykent Tepedelen *et al.* 2016; Jin *et al.* 2017b).

Borun insan vücuduna girişi sindirim, dermal ve solunum yolu ile olmaktadır. Borun sindirim yolu ile alınması, bor açısından zengin topraklarda yetiştirilen veyahut bor içeren tarım ilaçları ya da bor gübresi uygulanan bitkilerin tüketilmesi, yüksek miktarda

bor içeren sularda bulunan su ürünlerinin tüketilmesi veya bor kaynaklarına yakın bölgelerdeki içme sularının içilmesi ile gerçekleşmektedir. Borun solunum yoluyla vücuda alınması bor madenin çıkarıldığı veya işlendiği yerlerde gaz veya toz halinde solunması ile olmaktadır. Borun temas yoluyla alınması ise temizlik (sabun, deterjan vb.), kozmetik maddeleri (cilt ve saç bakım ürünleri, deodorantlar, banyo kremleri vb.) ve ilaçların bor içeren ürünlerinin kullanılması şeklinde gerçekleşir. Ayrıca borun sağlıklı cilt tarafından sadece çok sınırlı bir oranda emilmesine rağmen hasar görmüş deri bölgelerinden kolayca absorbe edilebileceği de saptanmıştır (Huel *et al.* 2004; Türkez 2007; Barranco and Eckhert 2006; Korkmaz *et al.* 2007a, 2007b; Bakirdere *et al.* 2010; Bilgiç and Dayık 2013).

Yapılan çeşitli farmakokinetik çalışmalarla bor, gastrointestinal ve solunum sistemi tarafından hemen hemen tamamına yakını emilerek vücuttaki dokulara ve sıvılarına borik asit ve oldukça az miktarlarda da borat anyonu ($B(OH)_4$) olarak dağılmaktadır. İnsanlarda emilen bor bileşiklerinin yarılanma ömrü 24 saat veya daha az bir süre olup bir kaç gün içinde diyetle alınan borun % 83-98'i üre ile atılmaktadır. Bu eliminasyon başlıca glomerular filtrasyon yoluyla gerçekleşmekte ve ayrıca insanlarda çeşitli yollarla vücuda alınmış olan bor ve bileşiklerinin % 90'dan fazlasının ilk 24 saat içerisinde idrar yoluyla/üriner yolla atıldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle insan vücudunda bor birikimi olmamaktadır (Türkez 2007; Korkmaz *et al.* 2007b; Henderson *et al.* 2009; Bakirdere *et al.* 2010; Nielsen and Meacham 2011; Erbaykent Tepedelen *et al.* 2016).

Borun biyokimyasal özelliği, bir Lewis asidi gibi davranarak metabolizmayla ilgili birçok enzimin aktivitesini etkileyen borik asitten kaynaklanmaktadır (Nielsen and Meacham 2011; Korkmaz *et al.* 2014; Erbaykent Tepedelen *et al.* 2016). Borik asit, organik bileşiklerin hidroksil grupları ile ester kompleksleri oluşturur ve bu hidroksil grupları bitişik ve bir cis yönünde olduğu zaman gerçekleşmektedir (Nielsen 2014). Borun bu özelliği peptidaz, proteaz, proteazom, arginaz, nitrik oksit sentaz ve transpeptidaz enzimlerde etkili bir inhibitör olarak rol oynamasını sağlamaktadır. Örneğin, kallikrein ile ilgili peptidaz ailesinin bir üyesi olan ve prostat kanseri veya diğer prostat bozukluklarında değeri yükselen prostat spesifik antijenin (PSA),

proteolitik aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Böylelikle borik asit, prostat adenokarsinomu gelişimini ve hücre proliferasyonunu azaltabileceği bulunmuştur (Gallardo-Williams *et al.* 2003b; Bradke *et al.* 2008; Scorei and Popa 2010; Mcauley *et al.* 2011).

Bor, 24-hidroksilaz inhibitörü olmakla beraber aynı zamanda cis-hidroksil grupları içeren biyomoleküllerde diester borat komplekslerin oluşumunu ve aktivitesini de etkilemektedir. Bu tür bor içeren biyomoleküller, riboz ihtiva eden (örneğin, S-adenosil metiyonin (SAM-e), diadenosin fosfatlar ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)) molekülleri içerir. Bu biyomoleküller, birçok temel biyokimyasal olayda rol oynamaktadır. Önemli bir metil verici olan SAM-e, insan metabolizmasında en çok kullanılan enzim substratlarından biridir. SAM-e'nin yaklaşık % 95'i, DNA, RNA, proteinler, fosfolipitler, hormonlar ve transmitterlerin aktivitesini etkileyen metilasyon reaksiyonlarında kullanılmaktadır. SAM-e metilasyon reaksiyonları, homosistein içine hidrolize olabilen S-adenosil homosisteinin oluşumuyla sonuçlanır (Bolaños *et al.* 2004; Loenen 2006; Nielsen 2009, 2014; Pizzorno 2015).

Bor ayrıca oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotidini (NAD⁺) güçlü şekilde bağlar ve dolayısıyla içerdiği reaksiyonları etkileyebilmektedir. Hücre dışı NAD⁺ 'nın bir rolü, plazma membran reseptörü CD38'e, yani adenosin difosfat ribozil siklaza bağlanır ve bu da NAD⁺ 'yi siklin ADP ribozuna dönüştürür. Siklik ADP riboz hücre içine salınır ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınımına neden olan ryanodin reseptörüne bağlanır. Hücre kültürü çalışmaları, borun siklik ADP ribozuna bağlandığı ve bu proteinin geri dönüşümlü bir inhibitör olduğunu göstermektedir. Kanda bulunan bor konsantrasyonların ryanodin reseptörüne duyarlı depolardan Ca⁺² salımını azalttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle borun, NAD⁺ ve/veya siklik ADP ribozu bağlayarak ve insülin salımını, kemik oluşumu, bağışıklık yanıtı ve beyin fonksiyonu da dahil olmak üzere bor tarafından etkilenen birçok süreç için bir sinyal iyonu olan Ca⁺² salımını inhibe ederek biyoaktif bileşik olduğu hipotezi ileri sürülmüştür (Ralston and Hunt 2001; Eckher 2006; Henderson *et al.* 2009; Nielsen 2014).

Bor ayrıca fosfoinozotitler, glikoproteinler ve glikolipitler ile diester borat kompleksleri oluşturur. Glikolipidler, kalsiyum kenetleme maddeleri ve redoks düzenleyiciler gibi davranan ve hücre zarının bütünlüğünü ve işlevini etkileyen biyomoleküllerdir. Bununla birlikte, tüm ökaryotik hücre membranlarının dış yüzeyinde bulunan glikolipidler, membranın stabilitesini korumaya yardımcı olur, dokuları oluşturmak için hücreleri birbirine bağlar ve hücre dışındaki ortamda belirli kimyasallar için bir tanıma bölgesi olarak görev yapar. Fosfoinositidler, lipid kinazların düzenlenmesinde yer alır. Glikoproteinler, hücre-hücre etkileşimlerinde rol oynayan önemli integral membran proteinleridir. Bu biyomoleküllerden oluşan diester borat kompleksleri vasıtasıyla, bor tüm bu biyokimyasal olayları etkilemektedir (Wimmer *et al.* 2009; Grabon *et al.* 2015; Pizzorno 2015).

Oksidatif hasarın ve stresin önemli bir regülatörü olan NADPH, serbest radikallerin ve hücrelerdeki reaktif oksijen bileşiklerinin nötrleştirilmesinde rol oynayan azalmış glutatyon (GSH) miktarlarını artırır ve böylelikle oksidatif stres ve oksidatif hasarı azaltabilmektedir. Bununla birlikte, borik asitin NADPH düzeylerinin düzenlenmesinde birçok etkili role sahiptir. Bu nedenle, borik asitin oksidatif stres ve hasara etkisi oldukça önemli olmaktadır. Eritrosit süperoksit dismutaz konsantrasyonu, bor eksikliği olan erkeklerde ve kadınlarda (0.25 mg / gün) bor takviyesiyle (3 mg / gün) anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (Erbaykent Tepedelen *et al.* 2016). Bununla birlikte, kalsiyum fruktoz boratın, oksidatif strese maruz bırakılan kültür hücrelerinde hücre içi süperoksit iyonunun miktarını azalttığı bulunmuştur (Nielsen and Meacham 2011). Sonuçta, borik asitin normal hücrelerde DNA hasarına karşı koruyucu bir rol oynadığı tespit edilmiş olup (Barranco *et al.* 2007; Ince *et al.* 2010) hem anti-inflamatuar hem de antioksidan ajan olarak rol aldığı rapor edilmiştir (Scorei *et al.* 2011).

Yaşlı kadınlara diyetle bor takviyesi yapılarak (0.3 mg/gün ila 3.0 mg/gün arasında) beslenmedeki bor miktarında önemli artışlara rağmen kandaki bor değerlerinde yalnızca küçük değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarla araştırmacılar, diyet geçmişleri bilinmeyen deneklerden alınan tam kandaki bor konsantrasyonlarının oldukça dar bir aralıkta olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı zamanda, dişi sıçanlarda 21

gün süreyle yüksek miktarda bor (9.25 mmol/Lsu) takviyesi, plazma bor konsantrasyonlarında bir artışa neden olurken, tanımlanmamış bir homeostatik mekanizma ile eşzamanlı olarak bor konsantrasyonlarına karşı karaciğer ve beyindeki bor miktarındaki fazlalığı elimine ettiği tespit edilmiştir (Hunt 2012). Bor konsantrasyonunun bir dereceye kadar degrade edilmesi bora özgü taşıyıcıların varlığına işaret etmektedir. Son zamanlarda, insan böbrek tübüler epitel hücrelerin bazolateral membranlarında bulunan ve voltaja duyarlı Na⁺ bağlı spesifik bir memeli borat taşıyıcısı olan NaBC1 keşfedilmiştir. NaBC1'in, plazma borik asit seviyelerini korumakta rol oynaması, borun homeostatik kontrolü için bir kanıt niteliğindedir (Park *et al.* 2004; Barranco and Eckhert 2006). Aynı zamanda bitkilerde büyüme, çiçeklenme ve tohum oluşumu için gerekli olan bu element, kök perisiklik hücrelerinde tespit edilen bir borat taşıyıcısı olan BOR1'i kullanarak topraktan bor elde etmektedir. Yeni keşfedilen ve *Arabidopsis thaliana*'daki bor taşıyıcısı BOR1'in (AtBor1) memeli homoloğu olan insan BTR1, bikarbonat taşıyıcı aile üyesindedir. Bu bor taşıyıcısı olan insan BTR1, çeşitli dokularda yaygın olarak bulunmakla birlikte böbrek, tükrük bezleri, testis, tiroid ve trakeada daha yoğun bir şekilde bulunmakta ve bu dokularda şimdiye kadar tanımlanmayan anyon taşıma mekanizmalarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Parker *et al.* 2001; Takano *et al.* 2002, 2005; Barranco and Eckhert 2006; Hunt 2012).

İnsanlarda borun toksik seviyesi hakkında güncel bilgilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konudaki sınırlı veriler yalnızca insan zehirlenmesi vakaları ve hayvanlar üzerindeki toksisite çalışmalarından elde edilmiştir (Bakirdere *et al.* 2010). Borik asitin öldürücü dozunun insanlarda, ağız yolu ile maruziyetinde 640 mg/kg, deri yolu ile maruziyetinde 8600 mg/kg ve intravenöz enjeksiyon yolu ile maruziyetinde ise 29 mg/kg olduğu kaydedilmiştir. Yetişkinlere kıyasla çocukların bor bileşiklerine daha duyarlı oldukları belirtilmiştir (Türkez 2007). Bu raporlara dayanarak, kazara bor zehirlenme verileri, borik asidin akut ölümcül dozu, bebekler için 3000-6000 mg ve yetişkinlerde 15.000-20.000 mg'dır. Bor toksisitesinin klinik semptomları; sinirlilik, nöbetler ve gastrointestinal rahatsızlıkları içermektedir. Ayrıca iltihaplanma, tıkanıklık, mukozanın pul pul dökülmesi, ekfoliyatif dermatit, renal tübüler hücrelerin granüler

dejenerasyonu ve ödem şeklinde ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Bor toksisitesinin klinik semptomları, yaşa ve vücut ağırlığına bağlı olarak 100 ila 55.500 mg aralığında olduğu bildirilmiştir. Borun risk değerlendirmeleri şu ana kadar beslenme veya belediye içme suyuna maruz kalınması sonucunda insanlarda toksisite riski taşımadığını belirtilmekle birlikte, borik asit ve sodyum boratların akut toksisitesi düşüktür. Bor bileşikleri ciltte irritasyona ve duyarlılığa neden olmazlar. Bazı sodyum boratların hayvanlarda göz tahrişine neden olduğu, ancak 50 yıl boyunca mesleki olarak bor bileşiklerine maruz kalan insanlarda olumsuz göz etkileri görülmediği rapor edilmiştir (Bakirdere *et al.* 2010). Bor bileşikleri, yüksek dozlarda test edilen tüm türler için toksiktir. Bu toksisite gelişimsel ve üreme organları üzerinedir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre borun mutajenik, genotoksik veya kanserojenik bir etkiye sahip olmadıkları rapor edilmiştir (Fail *et al.* 1998). Hayvanlarda, bor ile ilgili ana toksik etki üreme sistemini etkilemektedir. Bor, sıçan, fare ve köpeklerde germ hücrelerinin kaybı yada yoksunluğu ile birlikte küçülmüş skrota, sperm dejenerasyonu ve seminifer tübüllerin atrofisini içeren erkek üreme sisteminde spesifik olumsuz etkilere neden olduğu tespit edilmiştir. Borun dişi sıçanlarda ovülasyonda azalmaya ve dişi farelerde ise böbrek lezyonlarına neden olduğu gözlemlenmiştir (Fail *et al.* 1998; Bakirdere *et al.* 2010). Fakat birkaç saha araştırmasında borun insan üreme sistemlerine veya günlük yüksek seviyelerde alınma maruz kalan insanların cinsel yeteneklerini etkilemediği bildirilmiştir (Korkmaz *et al.* 2007b). Şaylı ve arkadaşları (1998), Türkiye'de bilinen en yüksek bor yataklarına sahip olan Balıkesir, Kütahya ve Eskişehir illerinden rastgele seçilen 927 kişi (230 kadın, 697 erkek) ile yaptığı çalışma sonucunda; bu insanların bora hem çevresel hem de mesleki açıdan maruz kalmalarına rağmen borun insan fertilitesi ve çoğalması üzerine olumsuz bir etkiye sahip olmadığını rapor etmişlerdir. Türkiye'de, içme suyunda doğal olarak yüksek miktarlarda bor (29 mg B/l'e kadar) bulunmasının yanı sıra madencilik ve üretimden de kaynaklanan bora maruz kalma oranının yüksek olduğu bir popülasyon üzerinde yapılan araştırmalar neticesinde üç nesil boyunca doğurganlık üzerine herhangi bir olumsuz etki rapor edilmemiştir (Sayli 2001; Sayli *et al.* 2003; Nielsen 2014). Benzer şekilde, Whorton ve arkadaşlarının (1994) yapmış olduğu bir çalışmada 10 mg/m³ hava seviyelerinde sodyum borat toza maruz kalan erkek çalışanların standart doğum oranları incelenmiş ve doğurganlık üzerine herhangi bir toksik etkisinin olmadığı bulunmuştur.

1.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemi

1.4.1. Oksidatif stres

Aerobik organizmalarda gerçekleşen ksenobiyotik metabolizma, mitokondriyal elektron transportu, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında kullanılan moleküler oksijenin %98'i oksidazlar yoluyla suya dönüştürülürken %1-2 oranında ise reaktif oksijen metabolitleri (ROM) meydana gelmektedir. Oluşan bu ROM çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllere hasar verebilmektedir. Hücreler bu hasarı hücre içi savunma mekanizması olan antioksidan sistemlerini aktif hale getirerek dengede tutmaya çalışmaktadırlar. Fakat prooksidan ile antioksidan arasındaki dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Yani ROM üretiminin artması ile beraber hücrenin antioksidan kapasitesinin de azalması oksidatif stresin oluşumuna neden olmaktadır. Kısacası oksidatif stres; hücrelerin lipid peroksidasyonuna neden olan reaktif oksijen/azot türlerinin (ROS/RNS) oluşumu ile hücrelerin antioksidan savunma sistemleri yoluyla bu molekülleri nötralize etme yeteneği arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (Poljsak *et al.* 2013; Persson *et al.* 2014; Rahal *et al.* 2014; Pisoschi and Pop 2015).

Protein, lipit ve nükleik asitler de dâhil olmak üzere çeşitli makromoleküllerde hücrenel hasarlara neden olan oksidatif stres insanlarda birçok hastalığın patogenezinde ve patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Doorn and Petersen 2003; Bloomer and Goldfarb 2004; Schieber and Chande 2014). Oksidatif stres, akut akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu ve hiperoksi, yaşlanma, hipertansiyon ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi göz hastalıkları, inflamasyon ve otoimmün hastalık gibi bağışıklık hastalıkları, kanser, diyabet, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, Alzheimer, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar, Hungting-ton hastalığı ve pankreatit gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (Young and Woodside 2001; Pechan *et al.* 2003; Willcox *et al.* 2004; Ballinger 2005; Iannitti and Palmier 2009; Toda 2011; Maulik *et al.* 2013; López-Alarcóna and Denicola 2013; López- Persson *et al.* 2014; Rahal *et al.* 2014; Pisoschi

and Pop 2015). Ayrıca yaşlanmanın oksidatif stres ile olan ilişkisi; ROS neden olduğu oksidatif hasarın geri döndürülemez bir şekilde ilerlemesi, fizyolojik işlevlerin bozulması, hastalık insidansını yükseltmesi ve yaşam süresinin azaltmasından kaynaklanan sonuçların yaşlanma biyolojisi üzerinde olumsuz etkilere sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Maulik *et al.* 2013; Pisoschi and Pop 2015).

1.4.1.a. Serbest radikaller

Serbest radikaller, atomik veya moleküler orbitallerde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır (Pisoschi and Pop 2015). Eşleşmeyen elektron (lar), genellikle serbest radikallere oldukça fazla reaktif özelliği kazandırarak diğer moleküllerle hızla reaksiyona girmelerini sağlamaktadır (Valko *et al.* 2007). Radikallerle reaksiyona giren moleküller elektronu azaldığından reaktif hale gelmektedirler. Bu etkileşim bir radikal ile diğer moleküllerin arasına bir antioksidan sistem devreye girinceye kadar zincirleme reaksiyon şeklinde devam etmektedir (Türkez 2007).

Oksidatif strese neden olan bu serbest radikaller molekül ağırlığı düşük, kısa ömürlü, kararsız ara bileşikler olup (Abdollahi *et al.* 2003) fagositoz aktivasyonunu içeren mikrobiyal enfeksiyonlara maruz kalma, yoğun fiziksel aktivite veya sigara dumanı, alkol, iyonize edici ve UV ışınları, zirai ilaçlar ve ozon gibi kirleticilerin veya toksinlere maruz kalınması ve hücre solunum gibi aerobik süreçlerde üretilmektedir (Poljsaket *al.* 2013). Oksidatif stres oluşumunda rol oynayan önemli reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri Çizelge 1.4.'de ve önemli reaktif türlerin oluşumu ve etkileri de Çizelge 1.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 1.4. Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri (Hermes-Lima 2004)

Reaktif oksijen türleri (ROS)	
Radikal	Radikal olmayan
Süperoksit (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^-)	Hipoklorik asit (HOCl)
Peroksil (LO_2)	Ozon (O_3)
Alkoksil (LO)	Singlet oksijen (O_2)
Lipid hidroperoksit (LOOH)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
Reaktif nitrojen türleri (ROS)	
Radikal	Radikal olmayan
Nitrik oksit (NO)	Nitroksil (HNO)
Nitrojen dioksit (NO_2)	Nitroksit (NOS)
	Nitröz asit (HNO_2)
	Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Çizelge 1.5. Önemli reaktif türlerin oluşumu ve etkileri (Tunc 2010; Peet 2012)

REAKTİF TÜR	OLUŞUMU	ETKİLERİ
Süperoksit anyonu (O_2^-)	Oksijenin bir elektron almasıyla oluşur. ROS'un birincil formudur. Mitokondri/endoplazmik retikulum arasındaki elektron transferi sırasında açığa çıkabilir.	Okside ve redükte edici 1. Hidrojen peroksitin hidroksil radikallerine dismutasyon, 2. Thiol grupları ile reaksiyon oluşturma. 3. Peroksinitritin oluşumu.
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Oksijenin iki elektron almasıyla oluşur. Oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondride süperoksit dismutasyonu ya da çeşitli oksidazların ürünü olarak oluşur. Radikal değildir.	Yüksek biyolojik dağılımı vardır. Plazma ve nükleer membranlara kolayca geçer. DNA yapımı, haberleşme ve yangı sürecinde oluşur.
Hidroksil radikali (OH^-)	Oksijenin üç elektron almasıyla oluşur. Süperoksit ve hidrojen peroksitin metal bir katalizörle birleşmesi (Haber-Weiss reaksiyonu) ya da serbest demirin hidrojen peroksitle birleşmesi (fenton reaksiyonu) ile oluşur.	Oldukça reaktif ve kısa ömürlüdür oksijen radikali. Bütün hücre sel yapılarına saldırır. Lipid peroksidasyonunu başlatır, DNA yapısını bozar, elektron transfer reaksiyonlarına katılır.

Çizelge 1.5. (devam)

Singlet oksijen (O₂)	Oksijen molekülünün en indirgenmiş halidir. Süperoksit anyonu dismutasyonu sırasında oluşur. Fotosensitizasyon ile de oluşturulabilir.	Okside edici bir ajandır. Karotenoid ve yağ asitlerindeki karbon-karbon çift bağlarını bozabilir.
Peroksil ve alkoksil radikalleri (LO₂ ve LO)	Organik peroksitlerin yıkımı esnasında ve karbon radikallerinin oksijenle reaksiyonunda oluşur.	Okside edici bir ajandır. Hidrojen iyonunu diğer moleküllerden ayırarak lipid peroksidasyonuna katkıda bulunur.
Nitrik oksit (NO)	L- arjinin nitrik oksit sentetaz enzimi ile reaksiyonu sonrası üretilir. Kendisi radikal değildir ama radikal üretimine katkıda bulunabilir.	Süperoksit anyonuyla birleşerek glutatyon, sistein, deoksiriboz ve thiollerle reaksiyona giren peroksinitriti oluşturur.
Hipoklorik asit (HOCl)	Hidrojen peroksitin miyeloperoksidazla reaksiyonu sonucu oluşur.	Oldukça reaktiftir ve yağda çözünebilir. Protein yapıları, tiol, aminoasit ve metiyonini okside eder.

1.4.1.b. Serbest radikallerin hasar verici reaksiyonları

Serbest radikaller olan reaktif oksijen ve azot türleri savunma mekanizmalarının kapasitelerini aşacak seviyede oldukları zaman pek çok hücreli yapıyı olumsuz yönde etkileyerek hücre hasarlarına yol açmaktadırlar. Organizmadameydana gelen bu hasarlar lipidler, proteinler, karbohidratlar, nükleik asitler, enzimler gibi biyomoleküllerin hemen hemen tamamını etkilemekte (Doorn and Petersen 2003) ve meydana gelen hasarın sonucu olarak hücre ölümü gerçekleşmektedir (Pisoschi and Pop 2015).

Lipidlere etkisi:

Poliansature yağ asitleri (PUFAs) bakımından zengin olan hücre membranları radikaller tarafından kolaylıkla etkilenebilmektedirler. PUFAs'nin oksidatif yolla yıkımı lipid peroksidasyonu olarak adlandırılmakta ve membranda bulunan doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından, alkol, aldehit, peroksit, hidroksi yağ asiti, pentan ve etan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasıyla sonuçlanan bir dizi zincirleme reaksiyonlardır.

İlk önce yağ asidi radikalinin oksijenle birleşmesiyle oluşan lipid peroksid radikalleri, yağ asitleri ile reaksiyona girerek hidroperoksitleri oluşturmakta ve bu da ortamda bulunan Fe ve Cu gibi metal iyonlarının katalizörlüğünde malondialdehidlerle (MDA) beraber hidrokarbon yapıdaki ürünler açığa çıkmaktadır. Kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde gerçekleşen lipid peroksidasyonu oldukça hasar verici olup bu hasar membranı geri dönüşümsüz olarak etkilemektedir. Hücre membranında yapılmış olduğu bu hasar; DNA bazları ile olumsuz etkileşimi, membranlarda iyon geçirgenliğinin değişmesi, proteolitik ve katabolik enzim aktivitesinde artış gibi membran özelliklerini değiştirmesinden kaynaklanmaktadır. Lipid peroksidasyonlarının tespitinde kullanılmakta olan MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğu tespit edilmiştir (Doorn and Petersen 2003; Headlam and Davies 2004; Milne *et al.* 2005; Zeng and Davies 2005; Alderson *et al.* 2006; Valko *et al.* 2007; Persson *et al.* 2014; Pisoschi and Pop 2015; Embuscado 2015).

Proteinlere etkisi:

Serbest radikallere oldukça duyarlı olan proteinlerin oksidatif hasar sonucu sekonder ve tersiyer yapılarında değişmelerin yanı sıra agregatlar oluşmakta ve protein parçalanması meydana gelmektedir. Enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerin fonksiyonlarının bozulmasıyla da hücre sel fonksiyonlar kaybedilmektedir. Sisteinler ve metioninlerin kolayca oksitlenebilmesiyle birlikte, bu oksidasyonların birçoğu disülfür redüktazlar tarafından geri dönüştürülebilmektedir. Aminoasit kompozisyonlarına, amino asit içeriklerine ve meydana gelen hasarın onarılabilişliğine bağlı olarak proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi değişmektedir (Marnett *et al.* 2003; Headlam and Davies 2004; Zeng and Davies 2005; Alderson *et al.* 2006; Peet 2012).

Monosakkaritlerin serbest radikallerle oksidasyonu sonucu peroksitler ve okzoaldehidler oluşmaktadır. Karbonhidratların otooksidasyonu sonucunda oluşan ürünler doku hasarına neden olmakta ve birçok kronik hastalığın patojenezinde etkin rol almaktadırlar. Ayrıca DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak kanser gelişiminde ve yaşlanma sürecinde önemli rol oynadıkları da tespit edilmiştir (Türkez 2007).

DNA üzerine etkisi:

Oksidatif stres etkilerini DNA'yı oluşturan yapılarda genetik hasar oluşturmakla göstermektedir. Nükleik asitlerin serbest radikallerle olan reaksiyonları sonucunda pürin veya pirimidin halkasındaki değişiklikler nedeniyle DNA ipliğindeki kırılmalar, zincir kırılmaları ve çapraz bağlanmalarına, pürin, pirimidin ve deoksiribozda modifikasyonlara yol açarak DNA hasarları gözlenmiştir. Bu genetik hasarlar kanser, mutasyon ve yaşlanma da dâhil olmak üzere çeşitli yapısal ve metabolik hastalıkların oluşmasına neden olduğu rapor edilmiştir. DNA'nın oksidasyon, depürinasyon, metilasyon ve deaminasyon reaksiyonları neticesinde oluşan 8-hidroksiguanin (8-OH-dG), karsinogenez ve mutajenez özelliğe sahip olmasından dolayı oksidatif stresde potansiyel bir biyomarkır olarak kullanılmaktadır. Mitokondriyal DNA (mtDNA), oksidatif hasarlara nükleer DNA'ya göre daha duyarlı olduğunu rapor edilmiştir. Mitokondriyal DNA da onarım kapasitesinin sınırlı olması, solunum zincir reaksiyonlarında kullanılan oksijenin %5'inin süperoksit anyona ve hidrojen peroksite dönüştürülmesi ve bununla birlikte histon proteinlerinin bulunmayışı nedeniyle kaynaklandığı düşünülmektedir (Leonard *et al.* 2004; Valko *et al.* 2006, 2007; Gilca *et al.* 2007; Kryston *et al.* 2011; Rahal *et al.* 2014; Persson *et al.* 2014; Pisoschi *et al.* 2105).

Çizelge 1.6. Serbest radikallerin lipid, protein ve DNA üzerine etkileri ve sonuçları (Lugrin *et al.* 2013)

Lipid hasarı	Doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ↓ Lipid peroksidasyonu Toksik aldehyitler ↓ Membran bozuklukları Sitotoksisite		Lipoprotein oksidasyonu ↓ Okside LDL ↓ Pro-inflamatuvar etki Atherosklerozis		Lipid nitrasyonu ↓ Nitratlı lipidler ↓ Nitrik oksit taşıma Hücre sinyali	
	Protein hasarı	Sülfhidril oksidasyonu (Cys) ↓ Sülfenik asit Disülfid ↓ Protein parçalanması Fonksiyon kaybı	Karbonilasyon (Pro, Thr, Lys, Arg) ↓ Keton Aldehyd ↓ Protein parçalanması Fonksiyon kaybı	Fenolik nitrasyon (Tyr) ↓ Nitratlı protein ↓ Fonksiyon kaybı	Sülfür nitrasyonu (Cys) ↓ Nitröze protein ↓ Fonksiyon kaybı	
DNA hasarı		Nükleotid oksidasyonu ↓ 8-oxoguanin oluşumu ↓ Mutasyon			Deoksiriboz oksidasyonu ↓ DNA sarmalı parçalanması ↓ Mutasyon	

1.4.2. Antioksidan Sistemler

Serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif stresinve bundan kaynaklanan hasarların ortadan kaldırılması için organizmada çeşitli antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Reaktif oksijen metabolitlerin oluşumunu engelleyen, serbest radikallerle reaksiyona girerek bunların otooksidasyonunu ve peroksidasyonunu önleyen ve oksidatif stresin yol açtığı hasarlara karşı hücreyi koruyan maddelere ‘‘antioksidan’’, buolaya da ‘‘antioksidan savunma sistemi’’denilmektedir (Pham-Huy *et al.* 2008; Sen *et al.* 2010; Shinde *et al.* 2012; Karabulut and Gülay 2016). Antioksidan etki dört farklı şekillerde gerçekleşmektedir:

Toplayıcı etki: Oluşmuş olan serbest radikallerin tutulması ya da çok daha zayıf olan yeni bir moleküle dönüştürülmesi,

Baskılayıcı etki:Serbest radikallerle reaksiyona girip onlara bir H^+ aktararak etkilerinin sınırlandırılması veya inaktif şekle dönüştürülmesi,

Zincir kırıcı etki:Radikalleri kendilerine bağlamasıyla reaksiyon zincirini kırıp fonksiyonlarının engellenmesi,

Onarıcı etki:Oksidatif hasara maruz kalan moleküllerin onarılması işlemidir (Türkez 2007).



Çizelge 1.7. Organizmada önemli hücre içi antioksidanların fonksiyon ve yerleşimleri (Sorg 2004)

HÜCRE İÇİ ANTIOKSİDANLAR		
Antioksidan	Fonksiyonu	Bulunduğu Yerler
ENZİMLER		
Cu, Zn, Mn-SOD	O ₂ 'nin H ₂ O ₂ ve O ₂ 'ye dismutasyonunu sağlar.	Sitozol, çekirdek, lizozomlar ve mitokondri
GSH-Px	GSH'nin GSSG'ye oksidasyonu ile bağlantılı olarak sırasıyla H ₂ O ₂ 'yi ve yağ asit hidroksiperoksitlerini indirger.	Sitozol, mitokondri ve çekirdek
CAT	H ₂ O ₂ 'yi H ₂ O ve O ₂ 'ye dönüştürür.	Peroksizomlarla sınırlı
GSH redüktaz	GSSG'yi GSH'ye indirger ve böylece peroksidadlarla beraber çalışır.	Peroksidadlarla beraber
GSH-S-transferaz	GSH ile birleşerek ksenobiotikleri metabolize eder.	Sitozol ve membrana bağlı
Protein-disülfid izomeraz	Yeni disülfid bağ oluşumunu ve enzim aktif bölgesindeki ditiyol/disülfid grup değişimini katalize eder.	Genellikle endoplazmik retikulum lümeninde
Tiyoredoksin	Tiyollere karşılık gelen protein disülfitlerini indirger, ayrıca H ₂ O ₂ ve lipid peroksitlerini metabolize eder.	Genellikle endoplazmik retikulum lümeninde
Peroksiredoksin	H ₂ O ₂ veya peroksitlerle tepkimeye girerek tiyol radikallerini uzaklaştırabilir.	Protein tipine bağlı olarak farklı yerlerde
METAL İYON SEKESTRESYONLARI		
Ferritin	Hücre içi demir deposudur.	Sitozol
Metallotiyoninler	Metal iyonunu bağlarlar.	Sitozol ve çekirdek
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL FAKTÖRLER		
GSH	GSH-Px için kofaktördür. Proteinlerin sülfhidril gruplarını oksidasyon ve çapraz bağlantılardan koruyarak aktif ürünleri temizler.	Tüm hücre
Vitamin C	Birçok enzim için kofaktör, GSH ile eş zamanlı çalışır ve doğrudan ROT'ları temizleme potansiyeli vardır.	Tüm hücre
Beta karoten	Vitamin A prekürsörü peroksil temizleyicisi.	Hücre membranı
Vitamin E	Membranları oksidatif hasardan korur.	Tüm membranlar
Koenzim Q10	Mitokondriyal ve hücre membranlarındaki elektron transport zincirindedir. Biyolojik membranlarının oksidatif hasardan korunmasında Vitamin E ile birlikte çalışır.	Tüm membranlar

Çizelge 1.8. Önemli hücre dışı antioksidanlar ve fonksiyonları (Sorg 2004)

HÜCRE DIŞI ANTIOKSİDANLAR	
Antioksidan savunma	Açıklamalar
Eritrosit	Hücre içi antioksidan savunmalarıyla metabolizma için O_2^- ve H_2O_2 'yi tutabilir.
ENZİMLER	
Peroksidaz	Hücre içi peroksidaza göre daha düşük konsantrasyonlarda bulunur.
PROTEİNLER	
Transferrin ve laktoferrin	Öncül antioksidan aktiviteden korunmak için demiri bağlarlar.
Seruloplazmin	Fe^{+} ve Cu^{+} tarafından stimüle edilen lipid peroksidasyonunu baskılayan akut faz proteinidir.
Albümin	Hücre dışı tiyollerin en önemli kaynağıdır.
Haptoglobin	Serbest hemoglobini bağlar.
Hemopeksin	Hemi bağlar ve istenmeyen redoks tepkimelerinde korur.
Apolipoproteinler	Metiyonin kalıntılarının fosfolipid ve kolesterol ester hidroperoksitlerini ilgili alkollerekimyasal olarak indirgenme potansiyelleri vardır.
PROTEİN OLMAYAN BİLEŞİKLER	
Glukoz	Yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. H_2O_2 'yi temizleme potansiyeli vardır.
Ürik asit	ROT temizleyebilmesinin yanında demir ve bakır iyonlarını da bağlayabilmektedir.
Vitamin C	Farklı antioksidanları etkin temizler. Plazma lipidleri için farklı antioksidanlara karşı birinci basamak antioksidan savunmayı sağlar.
Biluribin	ROT temizler ve Yağ asitlerini oksidasyondan korur.
Vitamin E	Etkin LOO temizleyicisidir.
Selenyum	GSH-Px ve tiyoredoksinlerle çalışır.
Koenzim Q10	Çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Lipoproteinlerin birinci basamak yağda çözünebilir antioksidan savunmasında görev alır.

1.5. Nanotoksositeye Karşı Koruyucular

21. yüzyıl endüstriyel ve ekonomik devrimi, kompleks nano ölçekli materyallerin üretimini geliştiren nanoteknoloji olarak tanımlanmaktadır. Yeni ve üstün özelliklerinden dolayı üretilen nanopartiküllerin elektronik, tıbbi ve tüketim ürünlerinde ve çevresel iyileştirme amacıyla da yaygın şekilde kullanılmalarının nanopartiküllere maruziyeti kaçınılmaz kılmaktadır (Neal *et al.* 2011; Dumont *et al.* 2015; Méndez-

Medrano *et al.* 2016; Bui *et al.* 2017; Truppi *et al.* 2017; Colombo *et al.* 2017). Bu sebeple nanopartiküllerin çevre ve insan üzerindeki olumsuz etkilerinin belirlenmesi ve nanopartiküllerin etkisini en aza indirmenin olası yollarının tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Nano-TiO₂ ve nano-ZnO'nun olumsuz etkilerinin incelenmesi amacıyla bakteriler, *Daphnia*, algler, sürüngen, zebra balıkları, nematodlar, fareler, bitkiler ve farklı hücre kültürleri üzerinde *in vivo* ve *in vitro* olarak çalışılmıştır (Clemente *et al.* 2012; Shi *et al.* 2013; Ma *et al.* 2013; Kosyan *et al.* 2016; Chakraborty *et al.* 2016; Sahu *et al.* 2016). Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğu nanopartiküllere maruz kalınmasının bir sonucu olarak reaktif serbest radikal oluşumunun meydana geldiğini rapor etmişlerdir.

Normal şartlar altında, serbest radikaller, temel fizyolojik ve biyokimyasal olaylarda bir aracı olarak hareket ederken, olumsuz bir durumda, oksidatif stresin oluşmasında önemli rol oynamaktadır ve bu da sitotoksosite, inflamasyon, apoptoz ve genotoksositeye neden olmaktadır (Ivask *et al.* 2010; Zijno *et al.* 2015). Çeşitli doğal bileşiklerin, elektron değişimiyle serbest radikalleri nötralize ettiği ve dolayısıyla oksidatif stresten kaynaklı hasarı azalttığı bilinmektedir. *Curcuma longa L.* (Zingiberaceae familyası) 'danelde edilen bir ekstrakt olan curcumin, anti-oksidatif, anti-inflamatuar, karaciğer koruyucu, anti-spastik, anti-tümörlü ve anti-allerjik bir moleküldür (García-niño and Pedraza-chaverri 2014; Vallianou *et al.* 2015). Farelerde ve sıçanlarda kurşun ve arsenik trioksite karşı curcuminin nöroprotektif ve hepatoprotektif etkiye sahip olduğu (Shukla *et al.* 2003; Mathews *et al.* 2012; Reddy *et al.* 2012) ve solucanları kadmiyum kuantum noktalarından kaynaklanan akut toksisiteye karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Srivatsava *et al.* 2016). Ayrıca, curcumin'in nano-nikel oksite maruz bırakılmış insan solunum epitel (HEp-2) ve insan göğüs kanseri (MCF-7) hücre kültürlerinde sitotoksosite, oksidatif stres ve apoptoza karşı etkili olduğu da rapor edilmiştir (Siddiqui *et al.* 2012).

Anti-oksidatif, anti-inflamatuar ve anti-kanser etkileri olan C-vitamini (Barrita and Sánchez 2013; Sorice *et al.* 2014), sıçanlarda nano-ZnO kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon ve hepatik hasarın azaltılmasında etkin rol oynadığı tespit edilmiştir (Fukui

et al. 2015; Nemenqani *et al.* 2015). Ayrıca hem curcumin hem de C vitamininin, oksidatif stresi azaltarak solucanlar, sinekler ve kemiriciler gibi farklı model organizmaların ömrünün uzatılmasında önemli bir rol oynadığı da bildirilmiştir (Lee *et al.* 2010; Pallauf *et al.* 2013). Borik asit, propolis ve askorbik asit, nano-ZnO kaynaklı primer fare hepatositlerine karşı hepatoprotektif olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Türkez *et al.* 2016a). Doğal bileşikler ve antioksidanlar olan quercetin, L-arginine, vitamin B ve vitamin C, sıçanlarda nano-ZnO ile indüklenen oksidatif hasara ve fare hepatosit hücrelerinde nano-demir tarafından indüklenen hücre ölümü, sitotoksikite ve oksidatif strese karşı koruyucu rollere sahip olduğu bildirilmiştir (Baky *et al.* 2013; Sarkar and Sil 2014; Nemenqani 2015).

Fare ve sıçan karaciğerlerinde nano-TiO₂bağlı olarak gelişen inflamasyon, lipid peroksidasyonu, oksidatif strese karşı idebenon, karnozin, glisirisik asit ve vitamin E'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir araştırmada, karaciğer enzim aktiviteleri, tümör nekroz faktör α ve interlökin-6 seviyelerini artırarak nano-TiO₂ bağlı hasarın azaltıldığı tespit edilmiştir (Azima *et al.* 2015; Khorsandi *et al.* 2015).

Oksidatif stresi ortadan kaldırmak için antioksidan ve antioksidan özellikli ajanların kullanılması genellikle en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu maddeler, NP'lere maruz kalınmasıyla ortaya çıkan toksik biyolojik olaylara karşı etkili koruma sağlamaktadır. Yapılan literatür taramaları sonucu çinko oksit nanopartikül (ZnO NP) kaynaklı nanotoksitenin insan primer akciğer alveolar epitel hücrelerinde (HPAEpiC)yol açtığı hasarlara karşı bor bileşiklerinin etkinliğini değerlendiren herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle mevcut çalışmada bor bileşiklerinin HPAEpiC hücreleri üzerindeki etkilerinin *in vitro* koşullarda araştırılması amaçlanmıştır.

Nanotoksitenin önlenmesinde farklı bir yaklaşım önerebilmek amacıyla gerçekleştirilen mevcut tez çalışmasında, Borik asit (BA), Boraks (BX), Kolemanit (COL), Üleksit (UX), Probertit (PBT) ve Kernit (KNT) bileşiklerinin nanopartikül maruziyetine (ZnO NP) karşı koruyucu kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla

sitolojik ve biyokimyasal değişimler, hücre canlılığı (3- (4,5-dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolyum bromid; MTT), laktat dehidrogenaz; LDH ve nötral kırmızısı; NR) analizleri, oksidatif DNA hasar düzeyi (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) ile oksidatif değişimler (toplam antioksidan kapasite; TAK), toplam oksidatif durum; TOD) aracılığıyla değerlendirilmiştir.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Sıçan feokromositoma hücreleri (PC12) ve primer dorsal kök ganglion (DRG) hücreleri üzerinde kadmiyum telluryum kuantum noktaları (CdTe QDs) ile indüklenen nanotoksositeye karşı alfa-lipoik asitin sitoprotektif etkisi araştırılmıştır. Antioksidan ve metal şelatlayıcısı olan alfa-lipoik asitin periferel sinir sistemlerinde CdTe QDs nanopartiküllerin neden olduğu sitotoksosite ve oksidatif stres karşı sitoprotektif özellikte olup koruyucu etki sağladığı rapor edilmiştir (Jain *et al.* 2009).

Bir başka çalışmada magnezyum silikat nanopartiküllerinin insan akciğer adenokarsinoma hücre kültürlerinde (A549) oluşturduğu nanotoksositeye karşı askorbik asitin (Vitamin C) koruyucu etkisi araştırılmış olup ROS ve MDA oluşumunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Akhtar *et al.* 2010).

Ahmad ve arkadaşlarının (2012) yapmış oldukları bir çalışmada antioksidan özellikleri bilinen Vitamin C'nin insan karaciğer (HepG2) hücrelerinde silika nanopartiküller tarafından oluşturulan nanotoksosite ve oksidatif stres üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Vitamin C önemli ölçüde HepG2 hücrelerinde ROS üretimini, p53 ve pro-apoptotik genlerin (bax and caspase-3) ekspresyonlarını azalttığı ve anti-apoptotik gen (bcl-2) ekspresyonlarının ise artırdığı ve ayrıca silika nanopartiküllerin yol açtığı hücre canlılığının azalmasını önlediği gözlemlenmiş olup apoptozis ve oksidatif stresin meydana getirdiği sitotoksik hasarlara karşı koruyucu etki gösterdiği de rapor edilmiştir.

Karnabahar ve brokoli gibi turpgil sebzelerde bulunan sülforafanın (SFN), oksidatif hasara ve inflamasyona karşı koruyucu potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir. Bakır oksit (CuO) NP'lerin, fare embriyonik fibroblastlarında (BALB 3T3) oluşturduğu toksisitesine karşı SFN'nin koruyucu rolünün araştırıldığı bir çalışmada, CuO NP'lerin MTT ve laktat dehidrojenaz (LDH) analizleri ile BALB 3T3 hücrelerinde doza bağımlı (5-15 ug / ml) olarak sitotoksositeye yol açtığı ve bununla beraber glutatyon ile glutatyon redüktaz enzimlerinin düzeylerini düşürerek reaktif oksijen türleri (ROS) ile

lipit peroksidasyonu (LPO) indüklemesiyle oksidatif strese neden olduğu rapor edilmiştir. SFN'nin nanotoksitedeki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada, SFB'nin (6 uM) BALB 3T3 hücrelerinde, CuO NP'lerin neden olduğu sitotoksiteyi, ROS üretimini ve oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (Akhtar *et al.* 2012).

Akciğerde inflamatuvar bir etkiye yol açtığı bilinen amorf silika nanopartiküllerin (SiO₂-NP) insan akciğer submukozal hücreleri (Calu-3) üzerindeki nanotoksik etkilerine karşı flavanoid fisetinin koruyucu rolleri değerlendirilmiştir. Calu-3 hücrelerinin SiO₂-NP'ye (10 nm) maruz kalması sonucunda zaman ve konsantrasyona bağlı olarak ortaya çıkan sitotoksite ve hücre ölümünde, interlökin (IL)-6 ile IL-8 gen ekspresyonu ve salınımında, MDA oranında ve ROS üretiminde artış gözlemlenmiştir. SiO₂-NP'nin bu nanotoksik etkilerinin; çilek, elma, hurma, üzüm, soğan ve salatalık gibi çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan ve antikanserojenik ve anti-inflamatuvar özellikleri kanıtlanmış olan fisetin tedavisi ile azaltılabildiği rapor edilmiştir (McCarthy *et al.* 2012; Khan *et al.* 2013).

Antioksidan ve anti-diyabetik aktivitelere sahip doğal bir flavonoid olan Narigenin, ZnO nanopartiküllerin neden olduğu toksisiteye karşı etkinliği araştırılmıştır. Farelerde nanopartikül kaynaklı toksisiteyi önemli ölçüde azalttığı yapılan biyokimyasal ve histiyopatolojik çalışmalarla gösterilmiş olup ZnO NP'leri tarafından indüklenen karaciğer ve böbrek hasarlarına karşı koruyucu etki sergilediği rapor edilmiştir (Karnakar *et al.* 2014).

ZnO-bulk veya ZnO NP'lerinin sebep olduğu nanotoksik etkilerin önlenmesine yönelik araştırmalarda sıçanlara B vitamin kompleksi (B3, B6 ve B12 vitaminleri) ile oral olarak tedavi uygulanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre vitamin B kompleksi uygulanan sıçanlarda karaciğer oksidatif DNA hasarı oluşumunu azalttığı ve nanopartiküllerin toksik etkilerinden kaynaklanan hasarlara karşı karaciğer dokusunu koruyabildiği rapor edilmiştir (Yousef and Mohamed 2015).

Türkez ve arkadaşlarının (2016a) yapmış oldukları bir çalışmada, borik asit ve boraksı da içeren farklı 22 antioksidan veya antioksidan özellikli ajanların, primer sıçan hepatosit kültürlerinde ZnO NPs nanopartikül maruziyetine karşı koruyucu rolleri araştırılmıştır. 50 mg / L ZnO NP'nin hücre proliferasyonunu yüksek derecede inhibe ettiği ve karaciğer toksisitesine karşı test edilen her bir ajanın farklı derecelerde hepatoprotektif özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber ZnO NP'ler tarafından hepatotoksositeye karşı en etkili olanlarının propolis, borik asit ve askorbik asit iken, astaksantin, L-glutamin ve taurinin nanopartikül kaynaklı oksidatif hasarlara karşı daha az etkili olduğu bulunmuştur.

Eritropoietinden türetilen bir sitoprotektif bileşik olan glutaraldehit eritropoietinin (GEPO), gümüş nanopartiküllerin (AgNP) neden olduğu nanotoksositeye karşı etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, AgNP'lerin renal hücrelerde (HEK293) oluşturduğu sitotoksositeye karşı hücre canlılığı ve hücrelerin proliferatif yüzdesini artırdığı, normal hücre şeklini ve ultrastrüktürel morfolojisinin korunmasını sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltarak ve Bcl2'nin aktif ekspresyonunu artırarak antioksidan ve anti-apoptotik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu bileşiğin, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak eritropoietin ile aynı renoprotektif etkilere sahip olduğu ve Bcl2 proteininin ekspresyonunu artırarak böbrek hasarını önlediği rapor edilmiştir (Sooklert *et al.* 2016).

Demir oksit nanopartiküllerin (IO NP), antioksidan enzimleri inhibe ederek ve lipid peroksidasyonunu arttırarak oksidatif hasara yol açtığı bilinmektedir. IO NP'lerin oksidatif ve genotoksik etkilerinin insan lenfosit hücreleri üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışma da borik asit ve boraksın, bu nanopartiküllerin neden olduğu oksidatif DNA hasarına ve genotoksositeye karşı kan dokusunu koruyabileceği rapor edilmiştir. Borik asit ve boraksın serbest radikal oluşumunu önleyerek veya antioksidan savunma sisteminin bileşenlerini uyararak NP'nin neden olduğu genetik ve oksidatif hasarı modüle ettiği ileri sürülerek bor bileşiklerinin antioksidan tedaviler için yeni kaynaklar olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu rapor edilmiştir (Türkez *et al.* 2016b).

Propolisin; hücresel yapıyı onarabildiği ve hücre zarının serbest radikal oluşumunu inhibe ederek ve aynı zamanda bazı antioksidan enzimlerin aktivasyonu ile lipid peroksidasyonuna karşı etkin rol oynadığı bilinmektedir. Almansour ve arkadaşlarının (2016) yapmış oldukları bir çalışmada, 2000 ug/kg'lık bir dozda 10 nm altın nanopartiküllerine maruz bırakılan Wistar sıçanları, 15 gün boyunca propolis ile muamele edildikten sonra böbrek biyopsileri incelenmiştir. Propolis glomerüler tıkanıklığa ve renal tübülün hiyalin atılımına karşı koruma sağlarken, nanopartikül toksisitesinin neden olduğu nekroz ve dejenerasyona, intertisyel kılcal kan damar dilatasyonuna, Glomerüler kapiler dilatasyonuna ve hemorajiye karşı kısmi iyileşme gösterdiği bulunmuştur.

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Fetal bovine serum (PAN Biotech, Germany)
- Penisilin -Streptomisin (PAN Biotech, Germany)
- % 1 glutamine (PAN Biotech, Germany)
- DMEM (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
- HBSS (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
- NaH₂PO₄, KH₂PO₄, EDTA, Triton-X-100, Tris, DMSO (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
- BME, Basal Medium (Eagle) (1X), (GIBCO®, Grand Island, NY, USA)
- B27® (GIBCO®, Grand Island, NY, USA)
- Total antioksidan kapasite (TAK), Total oksidan durum (TOD) kiti (Rel Assay Diagnostics® Turkiye)
- 3- (4,5-dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) (Cayman Chemical Company®, Ann Arbor, MI, USA)
- Laktat dehidrogenaz (LDH) (Cayman Chemical Company®, Ann Arbor, MI, USA)
- Neutral red assay (NR) (Sigma-Aldrich®, USA)
- 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI)

3.2. Kullanılan Laboratuvar Gereçleri ve Cihazlar

- Karbondioksitli doku kültür etüvü (Napco 6500-Su yelekli, Amityville, USA)
- Etüv (Heraeus FB 420, Memmert, Germany, Nüve NF 200, Ankara)
- İnvvert mikroskop (Euromex-Holland)
- Spektrofotometre (Beckman DU 500, USA)
- XRD (PLAnalytical Empyream X-Ray Difraktometre)
- SEM (Taramalı elektron mikroskobu, Sigma 300 Model Ziess Gemini marka)
- EDS (Sigma 500 Model Ziess Gemini marka)

- Elektronik hassas terazi (Precisa XB 320 M, Ohaus, Ep 213, USA)
- ELISA okuyucu (Bio-Tek, PW XS, USA)
- Santrifüj cihazı (Model HN-S, USA, Nüve NF 200, Turkey)
- Su banyosu (Nüve NB 5, Turkey)
- Otomatik pipet (Finpipette Labsystems, Finland)
- Buzdolabı (Arçelik ve Bosch)
- Derin dondurucu (Sanyo Ultra Low, Japan)
- Distile su cihazı (Easypure RF compact ultarpure ws, USA)
- 48 kuyucuklu plate (Costar, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
- 5 cc steril enjektör (Hayat tıbbi aletler, Turkey)
- 12 ml hücre kültür tüpü (Grenier Bio-one, Germany)
- Laminer flow bench (Turkey)
- Pipet Ucu 0,1-10ul, Pipet Ucu 5-100ul, Pipet Ucu 5-200 ul, Mikropipet 0,1-10ul Mikropipet 10-100ul (Eppendorf, Hamburg, Germany)

3.3. Nanopartiküllerin Sentez ve Karakterizasyonu

Tez kapsamında test ajanı olarak kullanılan Sb katkılı ZnO nanopartikülleri çöktürme yöntemi kullanılarak sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan malzemeler, Zn (NO₃)₂.6H₂O (Aldrich 99.99%), SbCl₃ (Aldrich 99%) ve NaOH (Fluka-Merck 99%)'tir.

Öncelikle, 0,1 M Zn (NO₃)₂.6H₂O ve ağırlıkça konsantrasyonu %4 olacak şekilde SbCl₃ deiyonize su kullanılarak 100 ml çözelti hazırlanmıştır. Çözeltinin iyice homojenize olması için manyetik karıştırıcıda yarım saat karıştırılmıştır. 1 M 150 ml NaOH çözeltisi, dakikada 1,5 ml karışacak şekilde, manyetik karıştırıcı üzerinde 60°C sıcaklıkta sürekli olarak karıştırılan Zn (NO₃)₂.6H₂O ve SbCl₃ karışımına damla damla ilave edilmiştir. Elde edilen çözelti 4000 rpm de 5'er dakikalık periyotlarla 5 kez santifirüj edilip, her uygulamadan sonra elde edilen mayi deiyonize su ile yıkanmıştır. Son olarak sentezlenen Sb katkılı ZnO nanopartikülleri 80°C'de 4 saat boyunca kurutulmuştur.

3.3.1. XRD (X-Işını Difraktometresi- X ışınları kırınımı) analizi

X-ışınları kırınımı (XRD), x-ışınları tarafından oluşturulan kırınım deseninden atomik düzeyde bilgi edinmek amacıyla kullanılmaktadır. XRD çalışma prensibi kristaldeki örgü parametreleri ile aynı mertebede dalga boyuna sahip X-ışını dalgalarının Kristal ile kırınımına uğraması olayına dayanır. Katı ve toz örneklerin yapılarındaki çeşitli kristal formlar veya fazlar hakkında bilgi veren analitik bir teknik olup kristale zarar vermeksizin yapısı hakkında bilgi edinmeyi sağlamaktadır.

3.3.2. SEM (Taramalı elektron mikroskobu) analizi

Taramalı elektron mikroskobu, yüksek çözünürlüklü resim oluşturmak için vakum ortamında oluşturulan ve aynı ortamda elektromanyetik lenslerle inceltiren elektron demeti yardımıyla incelenecek malzemeyi analiz etme olanağı sağlar.

3.3.3. EDS (Enerji Dağılımı X- ışını Spektrometresi) analizi

Nanopartiküllerin stokiyometrisinin belirlenmesinde elemental analiz gereklidir. Günümüzde nanopartiküllerin stokiyometrisini yani nanopartiküllerin komponentlerinin birbirine göre miktarlarının oranını bulmak için kullanılmaktadır. EDS tekniği ile yüzeydeki komponentlerin kalitatif ve kantitatif analizi yapılmaktadır. Ancak bu teknik taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile kombine halde kullanılır.

3.4. İnsan Primer Akciğer Alveolar Epitel Hücre Kültürü

Tez kapsamındaki araştırmalarda kullanılan HPAEpiC (California, USA, ScienceCell®) İnsan Primer Akciğer Alveolar Epitel hücre modeli Sciencell Research Laboratories'dan temin edilmiştir. Hücreler çözülerek Dulbecco-modified Eagles-F12 medium içeren besi ortamına ekildi. Besi ortamına %0.5 penicillin-streptomycin, %1 glutamin ve %10 fetal bovine serum eklenip hücreler doku kültür flasklarında 37°C'de %5 CO₂ koşullarında

inkübe edildi. Kültürlenmiş hücreler, maksimum 5 dakika boyunca tripsin / EDTA ile tripsinize edilerek 48-well plate'te ZnO NP ve bor bileşikleri ile 72 saat boyunca inkübe edildi.

3.5. İnsan Primer Akciğer Alveolar Epitel Hücre Kültürlerinde Sitolojik ve Biyokimyasal Etkilerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenmiş olan çinko oksit nanopartikülleri (ZnO NP) insan primer akciğer alveolar epitel hücre (HPAEPiC) kültürlerinde sitolojik ve biyokimyasal etkileri incelenmiştir.

Altı farklı bor bileşiği (Borik asit (BA), Boraks (BX), Kolemanit (COL), Üleksit (UX), Probertit (PBT)ve Kernit (KNT)) ZnO NP (100 mg/L) uygulanmış hücre ortamına 1.25, 2.5 ve 5 mg/L konsantrasyonlarda uygulanarak oluşturulan toksisiteye karşı potansiyel koruyucu rolleri değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda hücre canlılık oranlarının tespiti için 3- (4,5-dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) salınımı ve Neutral red (NR) testleri; oksidatif etkilerin değerlendirilmesinde toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durum (TOD) parametreleri; oksidatif strese bağlı DNA hasarı tespiti için 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-Dg) kitleri kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca MTT, NR ve LDH salınım testleri için pozitif kontrol olarak Triton X-100 solüsyon; 8-OH-Dganalizi için mitomisin-C; toplam antioksidan kapasitesi analizlerinde pozitif kontrol olarak askorbik asit (10µM); toplam oksidan durum analizlerinde pozitif kontrol olarak hidrojen peroksit (H₂O₂) (25 µM) kullanıldı.

3.5.1. Hücre canlılığının ölçülmesi ve MTT analizi

MTT (3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl)2,5-diphenyl tetrasodium bromide) canlı hücreler tarafından koyu mavi-mor renkli formazanlara [(2E,4Z)-4,5-Dimethylthiazol-2yl)3,5-diphenylformazan] dönüştürülen sarı renkli bir substrat olup bu reaksiyon canlı hücrelerde bulunan aktif mitokondriler tarafından gerçekleştirilir ve hücre canlılığını ölçmek amacı ile kullanılır. Hücre canlılığı ve bileşiklerin sitotoksik etkilerini

incelemek amacıyla ilgili firmanın (Cayman Chemical Company®, Ann Arbor, MI, ABD) öneriler doğrultusunda MTT analiz kitleri kullanıldı. Kısaca, 48-well plate'te ZnO NP ve bor bileşikleri bulunan hücre kültürlerine MTT ilave edilip hücre kültürleri 72 saat süresince inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işleminin ardından formazan kristalleri DMSO içinde çözülerek her bir numunenin absorbansı 570 nm' de microplate okuyucu kullanılarak ölçüldü.

3.5.2. LDH analizi

Laktat Dehidrogenaz (LDH) hemen hemen her hücrede bulunan sitozolik bir enzimdir. Hücre membran bütünlüğü bozulduğu durumlarda ise ekstrasellüler ortama salınır. LDH testi için toplam 90 µL hücre ortamı kullanıldı. LDH sitotoksite test (Cayman Chemical Company®, Ann Arbor, MI, USA) üreticinin protokolüne göre kullanıldı.

3.5.3. Neutral red assay (NR)

HPAEpiC hücrelerinin hücre canlılığı Neutral red analiziyle (NR) yapıldı. Neutral red testin prensibi, nötr kırmızı boyanın canlı hücreler tarafından alınmasıyla kültürlerde bulunan canlı hücrelerin tespitine dayanmaktadır. Bu zayıf katyonik boya, iyonik olmayan pasif difüzyon yoluyla hücre zarlarına nüfuz eder ve lizozom matrisinin anyonik ve/veya fosfat gruplarına elektrostatik-hidrofobik bağlarla bağlanarak lizozomlarda yoğunlaşır. Daha sonra boya, asitlendirilmiş bir etanol çözeltisi kullanılarak canlı hücrelerden çıkarılır ve çözündürülmüş boyanın absorbansı, bir spektrofotometre kullanılarak ölçülür (Repetto *et al.* 2008). NR stok çözeltisi, üreticinin talimatlarına (Sigma-Aldrich®, USA) göre fosfatla tamponlanmış tuzlu su içinde seyreltilir. HPAEpiC hücre kültüründe lizozomal boyanın canlı hücreler tarafından alınmasını sağlamak için 2 saat boyunca 37°C'de NR çözeltisi ile inkübe edildi. NR solüsyonu daha sonra uzaklaştırıldı ve kültürler, formaldehit (% 0.125) ve CaCl₂ (% 0.25) karışımı ile yıkandı. HPAEpiC hücrelerden NR'yi çıkarmak için 30 dakika boyunca oda sıcaklığında asetik asit (%1) ve etanol (%50) karışımı ile inkübe edildi.

Her bir numunenin optik yoğunluğu daha sonra bir Microquant okuyucu ile 540 nm'de ölçüldü.

3.5.4. Oksidatif DNA hasar analizi (8-OH-Dg)

Oksidatif DNA hasar analizi, ticari olarak temin edilebilen DNA / RNA Oksidatif Hasar kiti (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI) tarafından kültür ortamında gerçekleştirildi. Bu testin amacı 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) seviyesinin hesaplanmasıyla hücrelerde oksidatif DNA hasarının belirlenmesidir. 8-OH-dG, oksitlenmiş guanin formudur (Gan *et al.* 2012). Deneysel çalışmalarda prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Oksidatif DNA hasar analizlerinde, mitomisin-C kemoterapötik ajan pozitif kontrol olarak kullanıldı. 8-OH-dG miktarı, elektrokimyasal algılamalı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçüldü.

3.5.5. Toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durum (TOD) analizi

TAK ve TOD testleri (Rel Assay Diagnostics®, Gaziantep, Türkiye) üreticinin protokolüne göre gerçekleştirildi. Bu testte, numunede bulunan antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli olan ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürmektedir. 660 nm'de absorbans değişikliği, numunedeki toplam antioksidan seviyeye ilişkilidir. Test, bir vitamin E analogu olan Trolox Equivalent adı verilen stabil bir antioksidan standart çözeltisiyle kalibre edildi. TOD analizinde, incelenen numunedeki oksidanlar demir iyonu-şelatör kompleksini ferrik iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamı içinde bol miktarda bulunan arttırıcı moleküller tarafından uzatılır. Demir iyonu, asitli bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunedeki toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Analiz, hidrojen peroksit ile kalibre edilerek sonuçlar, litre başına μM hidrojen peroksit eşdeğeri (H_2O_2 Equiv / $\mu\text{mol L}^{-1}$) cinsinden ifade edildi (Turkez *et al.* 2012).

3.6. İstatiksel analizler

Deneysel veriler, herhangi bir tedavinin kontrollerden veya birbirlerinden önemli ölçüde farklı olup olmadığını belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Fischer'ın en az anlamlı fark (LSD) testleri kullanılarak analiz edildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Çinko Oksit Nanopartikülünün Karakterizasyonu

Çalışmamızda kullanılan çinko oksit nanopartikülünün karakterizasyonu XRD (X-Işını Difraktometresi), EDS (Enerji Dağılımı X- ışını Spektrometresi) ve SEM (Taramalı elektron mikroskobu) analizleri ile yapılmıştır. Çöktürme yöntemiyle elde edilen ZnO nanopartiküllerin X-ışını kırınım deseni Şekil 4.1.'de gösterilmektedir. Bu kırınım deseni üzerinde, şiddetleri ve genişlikleri birbirinden farklı olan pikler gözlenmektedir. Gözlenen piklerin ZnO yapısına ait olduğu ve bu piklerin (002), (101), (102), (103) ve (112) yansıma düzlemlerine karşılık geldiği belirlenmiştir. Ayrıca kristal yapının en baskın piki (002) düzleminde olup diğer piklere göre daha şiddetlidir. Çöktürme yöntemi ile elde edilen ZnO nanopartikülün kristalografik özellikleri XRD (Xışınları kırınımı) tekniği ile belirlenmiş olup SEM görüntülerinden de teyit edileceği üzere, ZnO yapıların homojen yapıda olduğu tespit edilmiştir.

XRD sonuçlarından elde edilen raw verileri Scherrer denklemi (Scherrer equation) ile değerlendirilmiş ve ZnO nanopartikül boyutları hesaplanmıştır. Hesaplamalar aşağıda verilen denkleme göre yapılmıştır.

Scherrer denklemi; $T = \frac{K \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos \theta}$ şeklindedir (Rodrigues and Ávila 2012).

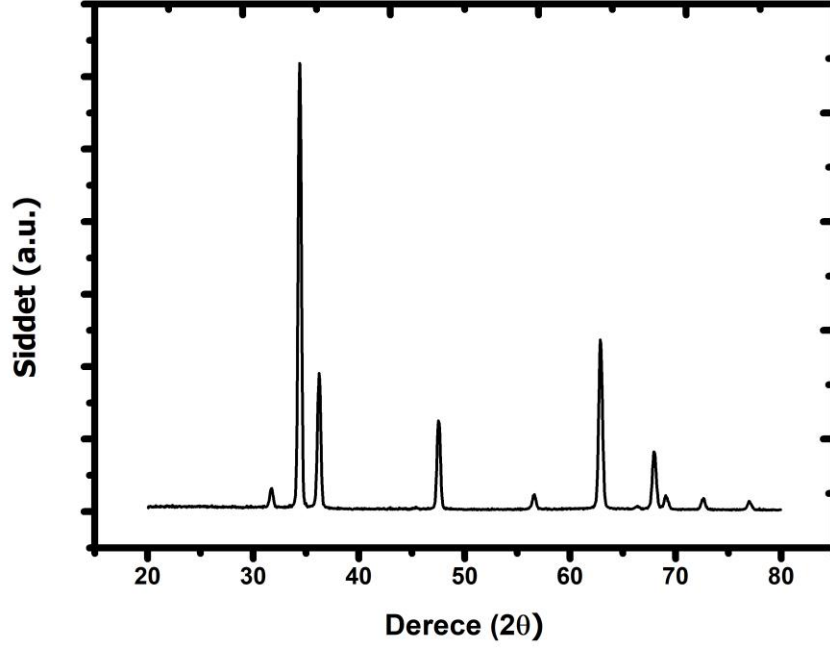
T: Parçacık büyüklüğü

K: Boyutsuz şekil faktörü (0.9)

λ : X-ışını dalga boyu (1.54 Å = 0.154 nm)

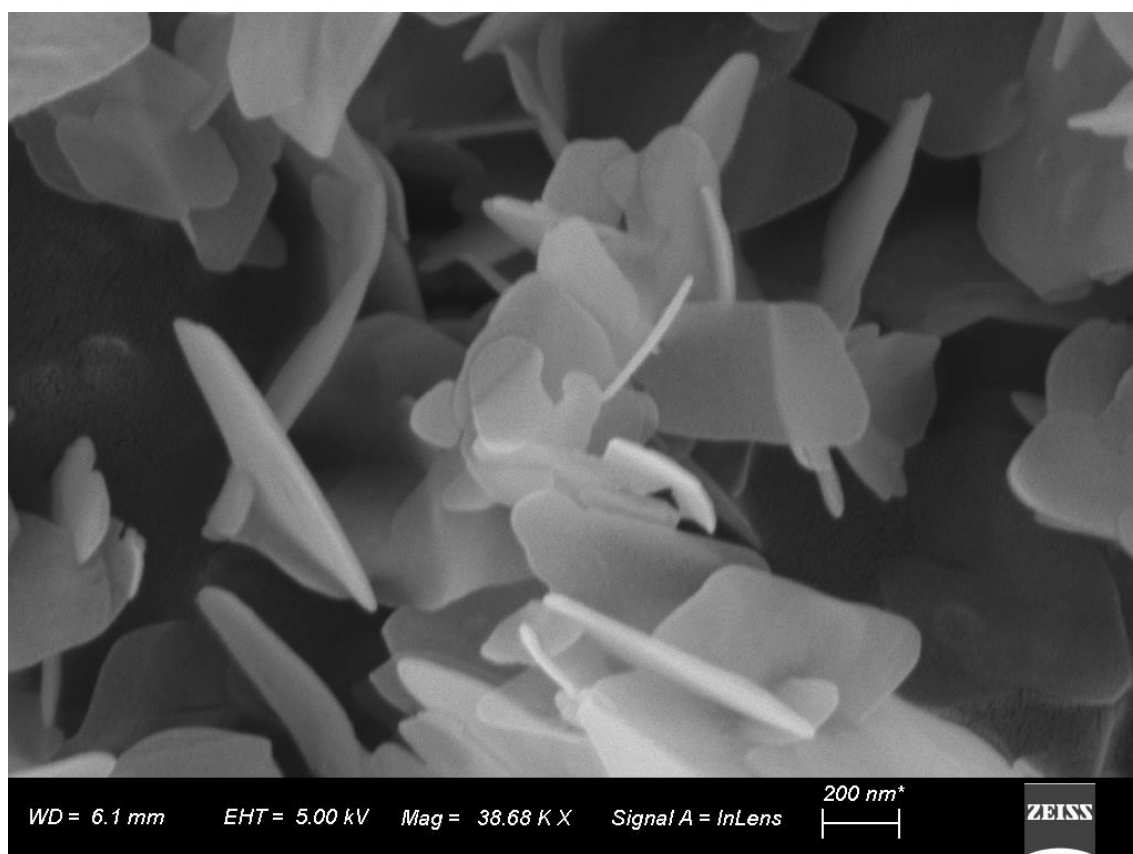
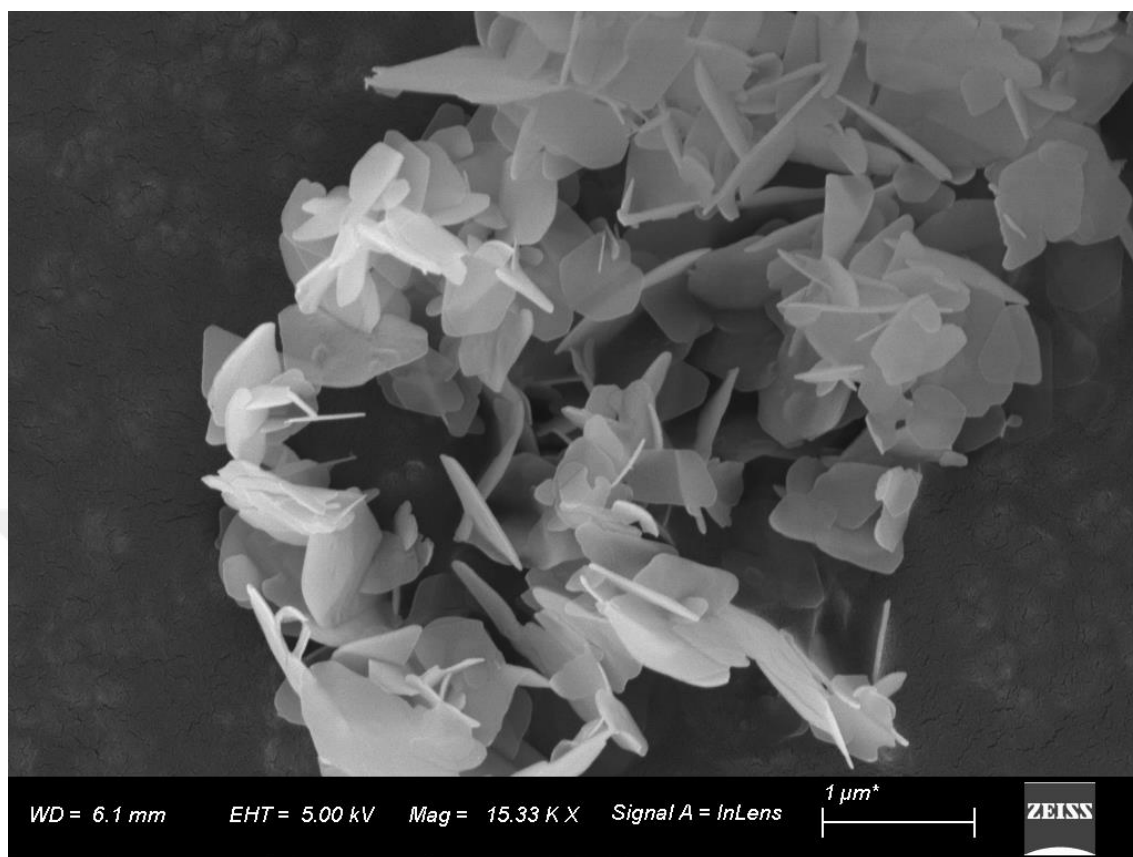
β : Yarı yükseklik genişliği (XRD raw verilerinden elde edilmiştir)

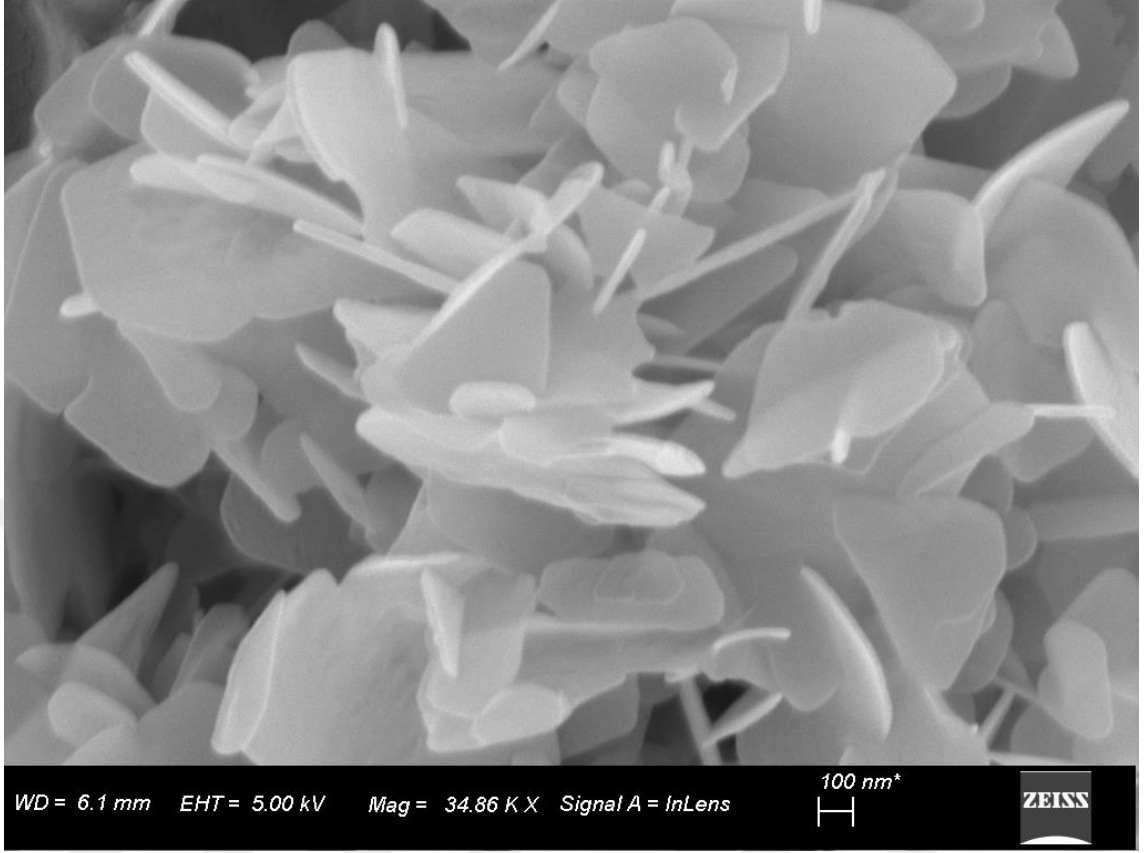
θ : Bragg açısını simgelemektedir.



Şekil 4.1. ZnO toz malzemesinin XRD analizi

ZnO nanopartiküllerin şekillerini daha iyi anlamak için, SEM görüntüleri yardımıyla, filmlerin nanoboyutlarda büyütülebilmeleri, homojensizlikleri, kaliteleri ve fabrikasyonları konusunda bilgi elde edilmiştir. Şekil 4.2’de çinko oksit nanopartikül yapılarının SEM görüntüsü 15,33kx, 38,68kx, 34,86kx büyütmede alınmış ve 1 μ m, 200 nm, 100 nm ölçekte verilmiştir. SEM görüntülerine göre ZnO yapıları oldukça düzgün ve homojen olduğu tespit edilmiş olup XRD sonuçları da bunu desteklemiştir.

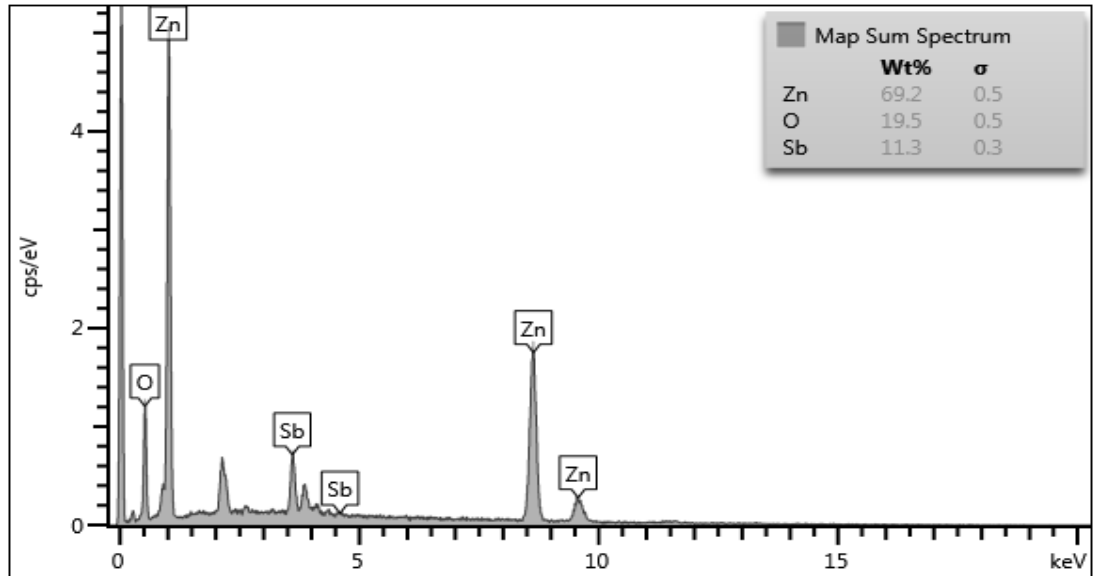
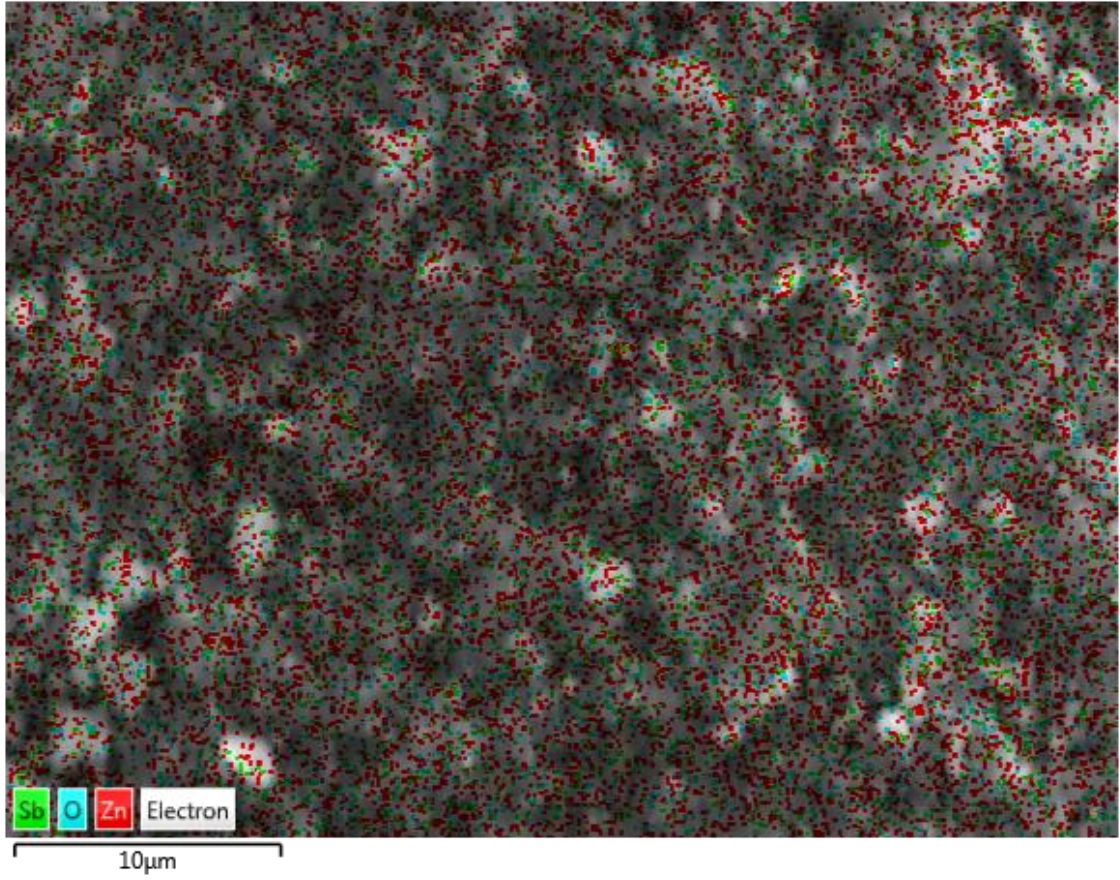




Şekil 4.2. ZnO nanopartiküllerinin SEM görüntüsü (1µm, 200 nm, 100 nm)

Elde edilen ZnO nanopartiküllerin SEM ile görüntüledikten sonra EDS analizi alınmış ve elde edilen veriler Şekil 4.3’de gösterilmiştir. EDS spektrumunda Zn, O ve Sb elementler görülmektedir.

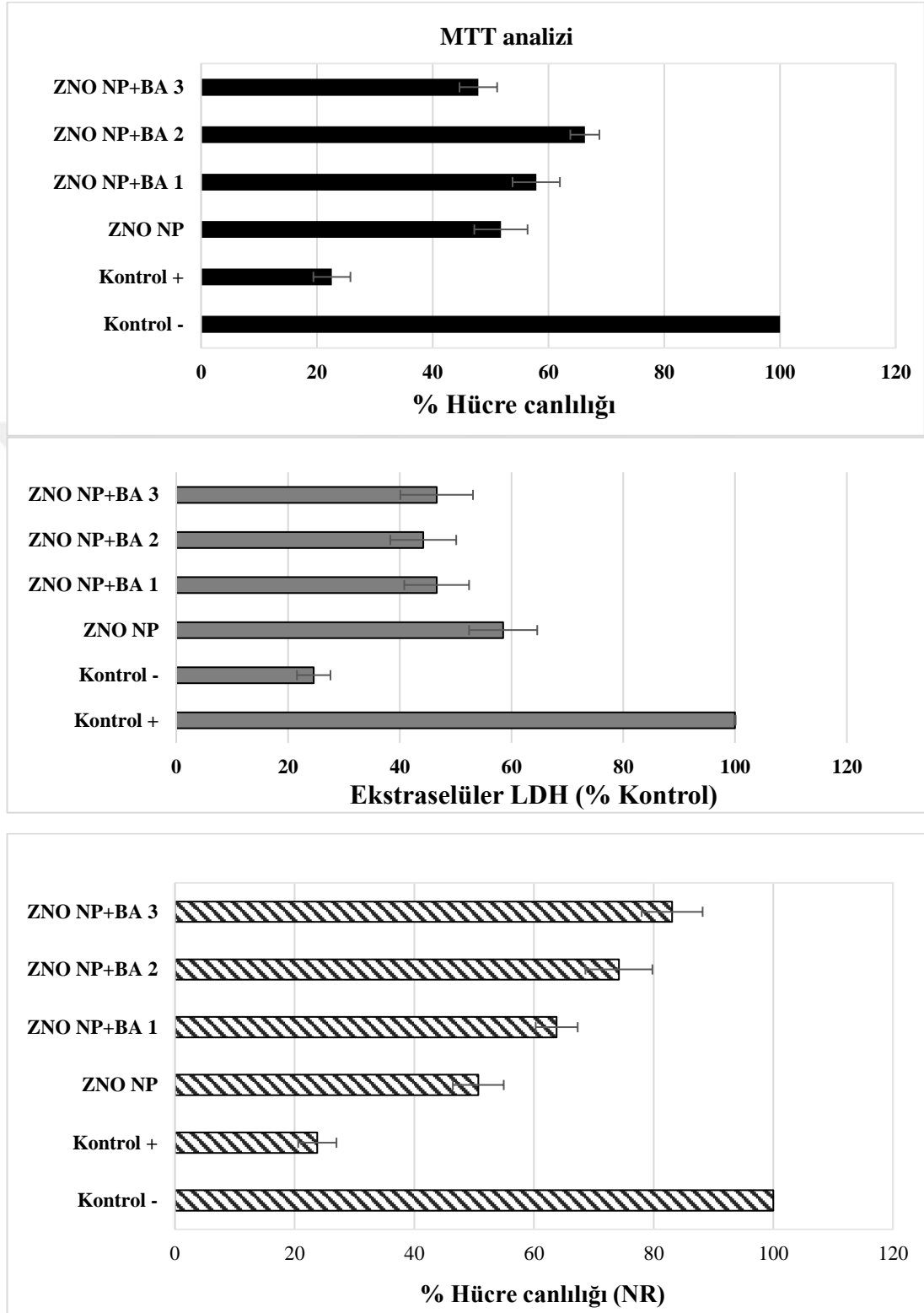
EDS Layered Image 8



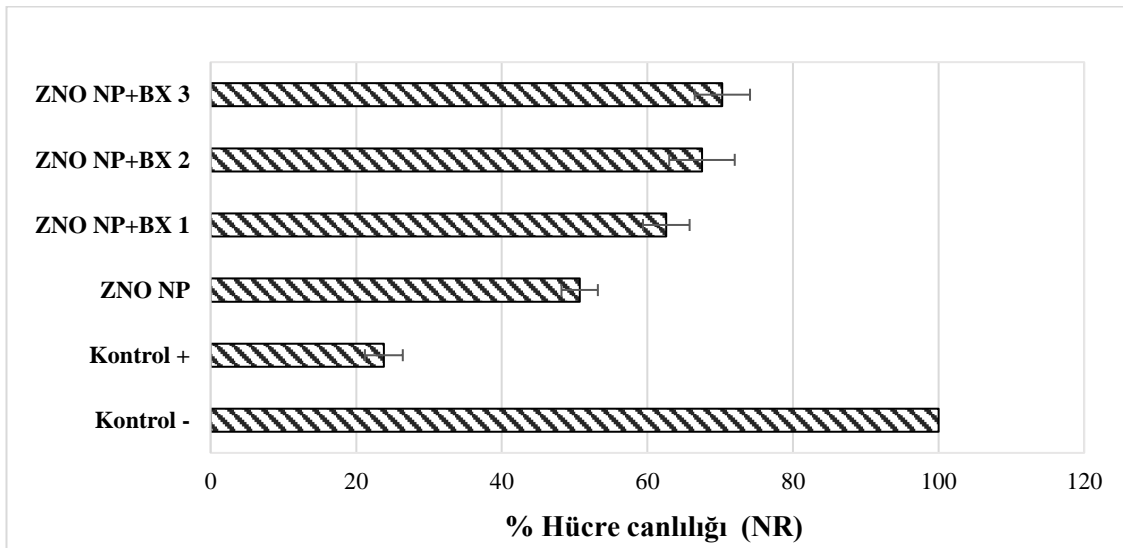
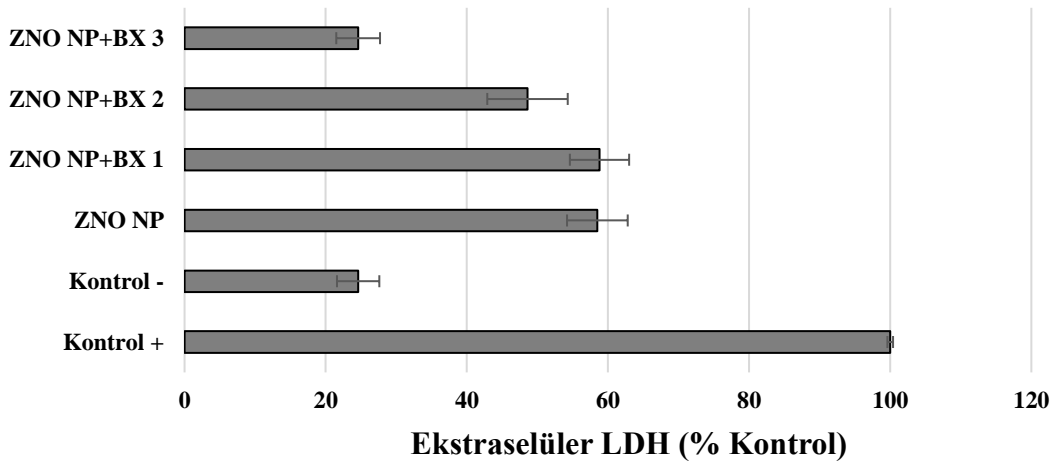
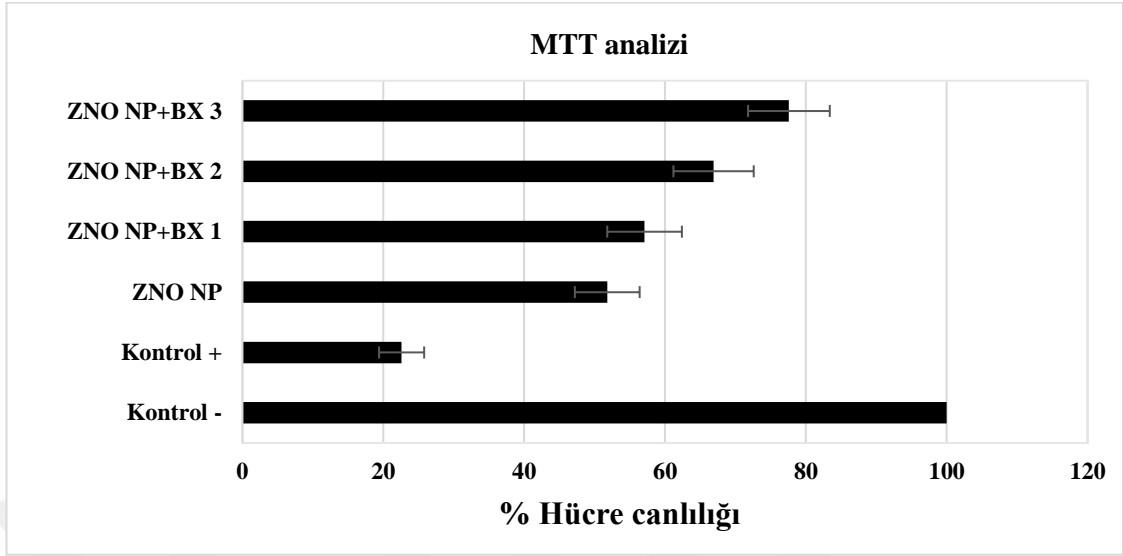
Şekil 4.3. ZnO nanopartiküllerinin EDS ölçüm grafiği

4.2. *In Vitro* Şartlarda Bor Bileşiklerinin Maruziyeti Sonrasında Elde Edilen Hücre Canlılığı Analiz Değerleri (MTT, LDH ve NR)

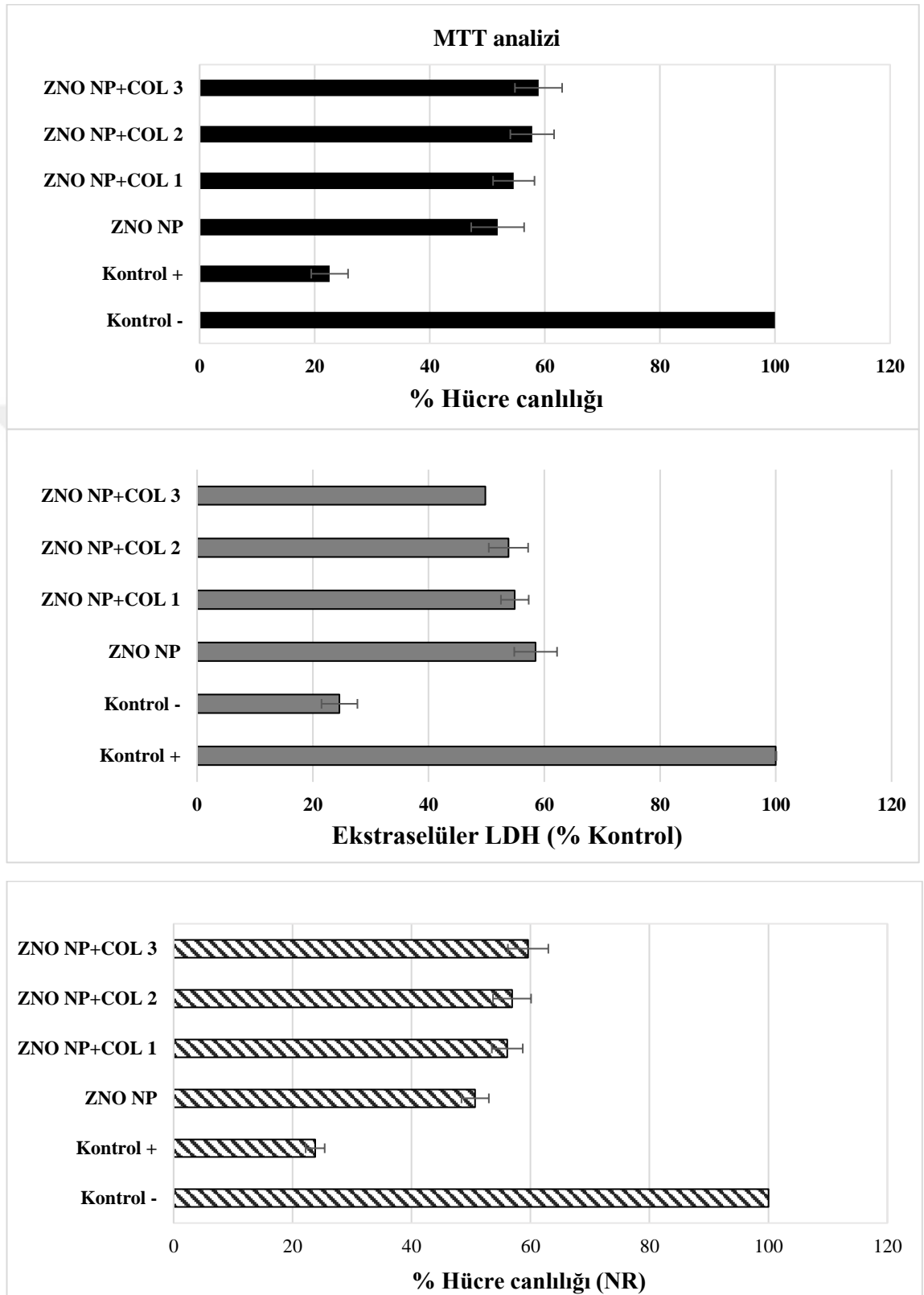
In vitro koşullarda gerçekleştirdiğimiz MTT, LDH ve NR analiz sonuçları ile bor bileşiklerinin insan primer akciğer alveolar epitel hücre kültürlerinde canlılık üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Test edilen bor bileşiklerinin konsantrasyonları 1,25, 2,5 ve 5 mg/L ve ZnO NP 100 mg/L'dir. Sonuçlarımıza göre MTT, LDH ve NR değerleri sırasıyla Kontrol grubu için $22,6 \pm 3,2$, $24,6 \pm 3$, $23,8 \pm 2,6$ olarak belirlenmiştir. Tek başlarına hiç bir bor bileşiği üç dozunda da hücre canlılığını azaltmadığı tespit edilmiştir. Bor bileşiklerinin HPAEpiC hücre kültürlerinde konsantrasyonlara bağlı olarak ortaya koyduğu MTT, LDH ve NR değerleri BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT için sırasıyla Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Borik asit (BA) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur

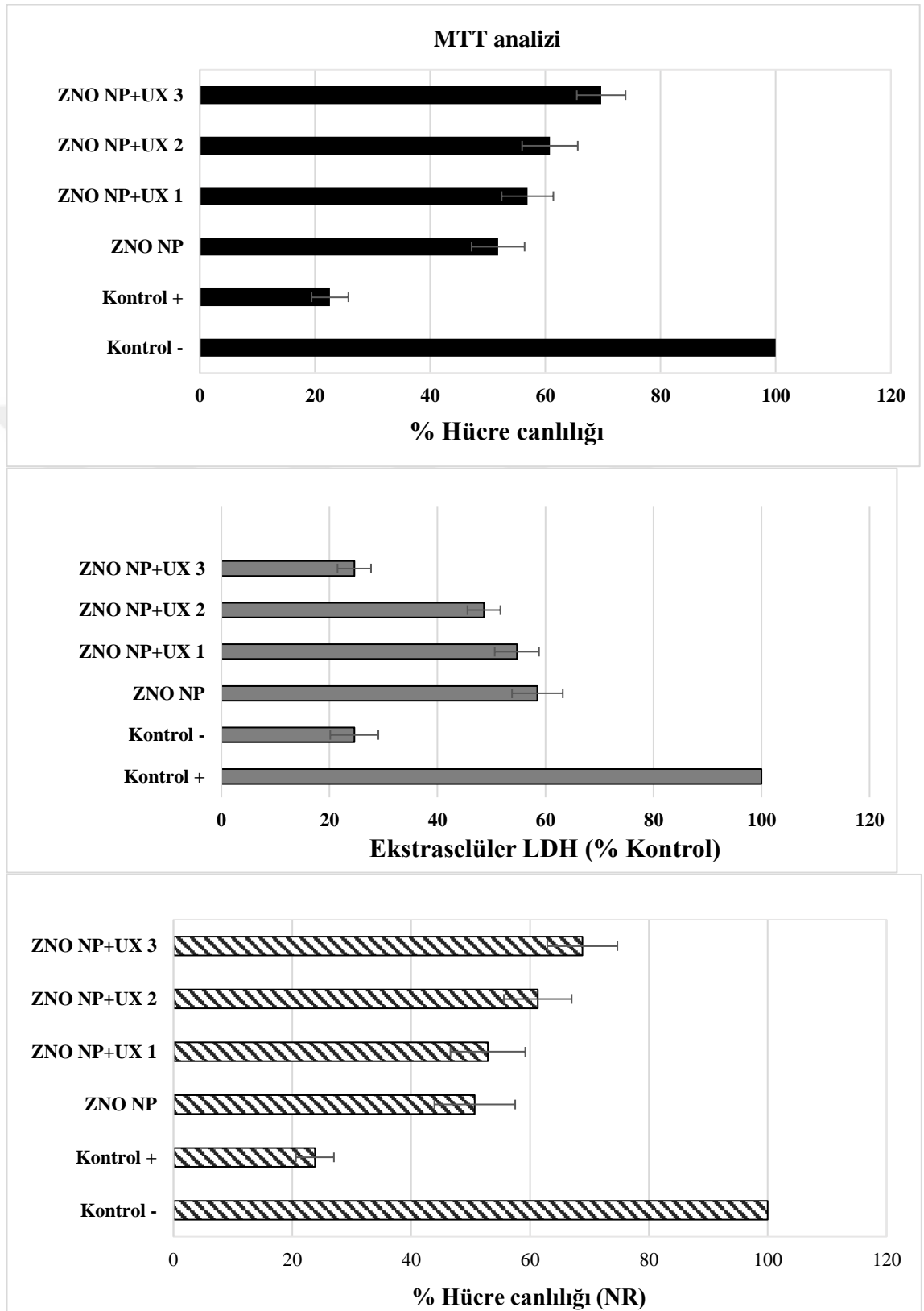


Şekil 4.5. Boraks (BX) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur

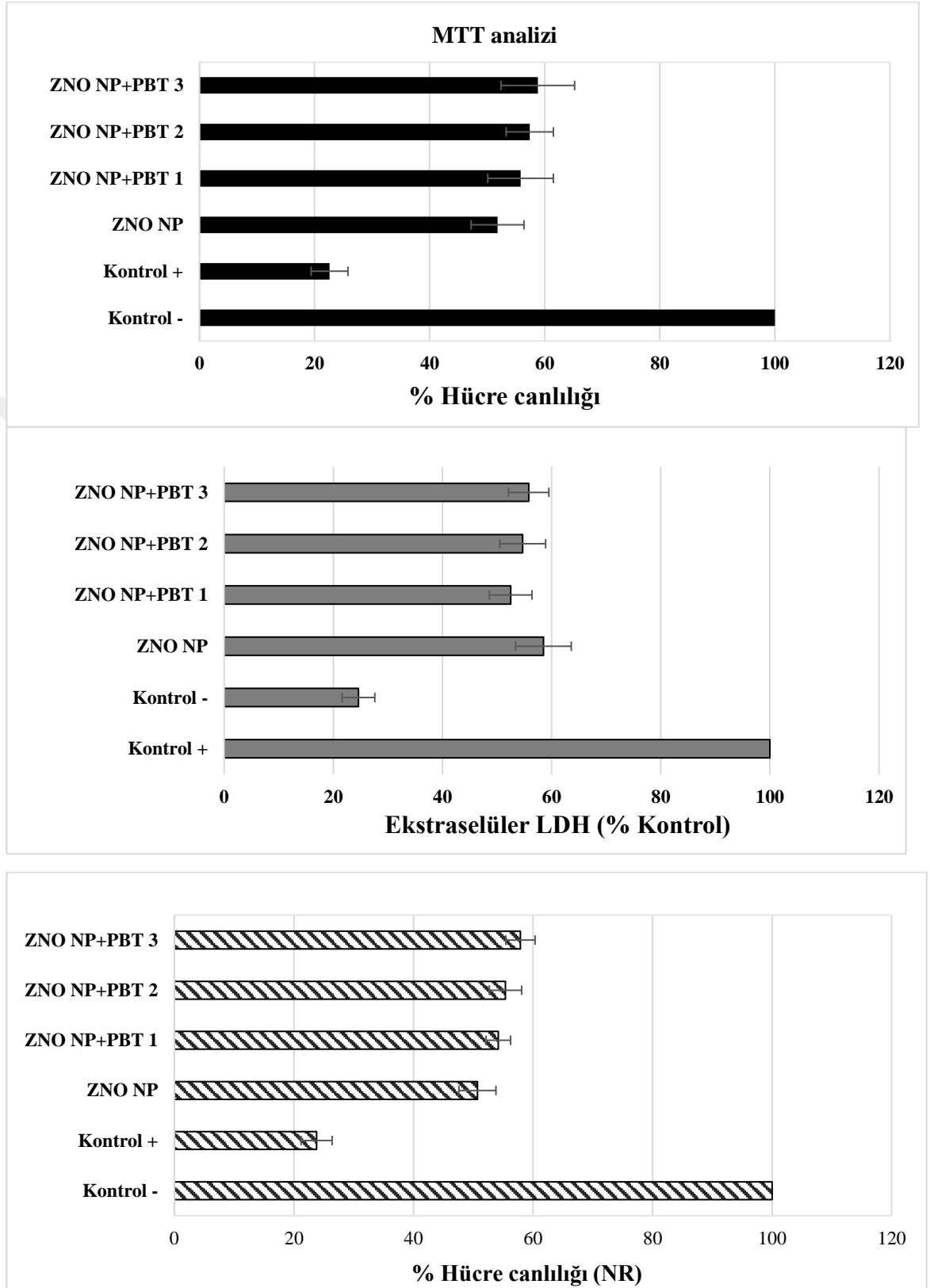


Şekil 4.6. Kolemanit (COL) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri

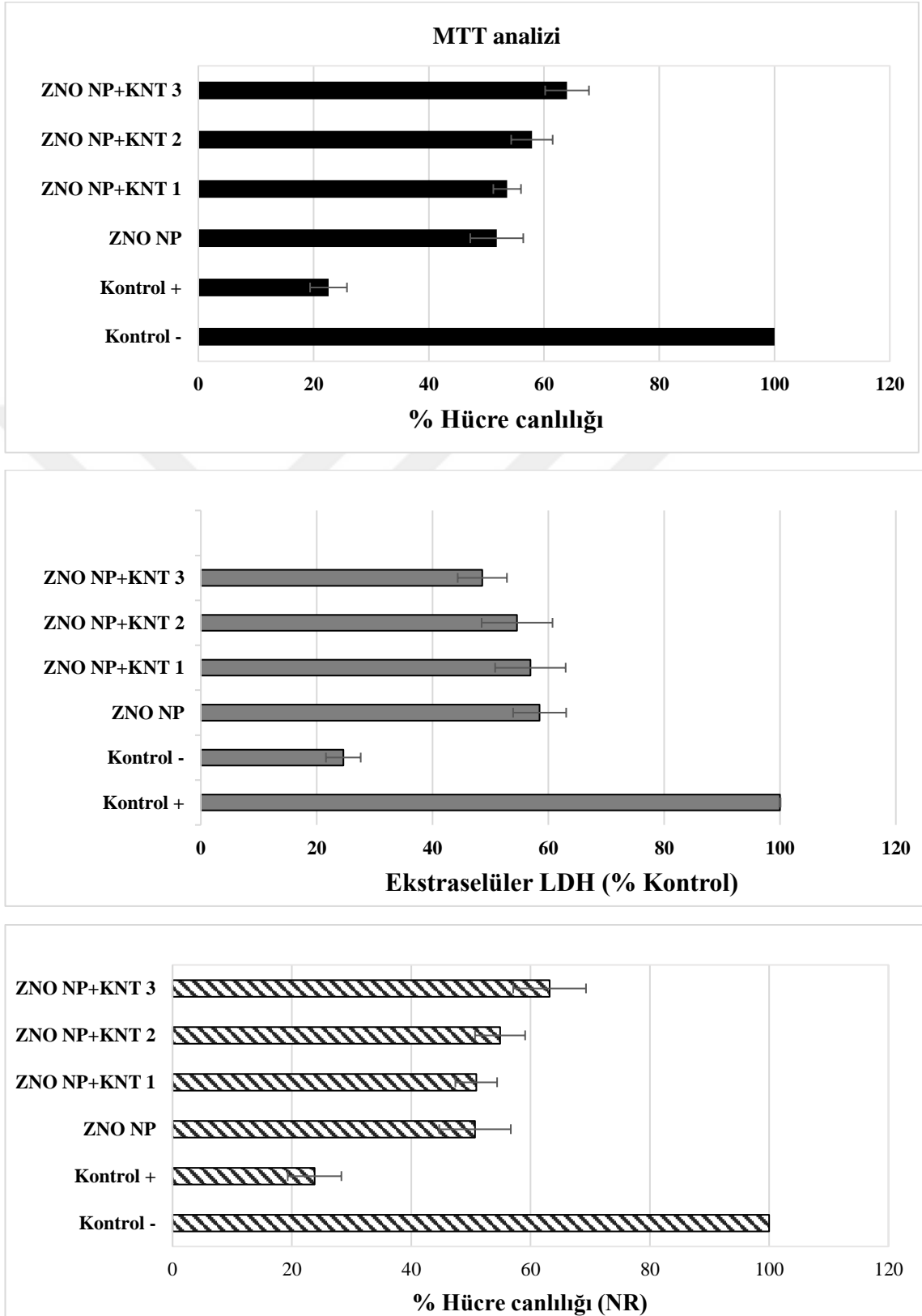
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur



Şekil 4.7. Üleksit (UX) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur



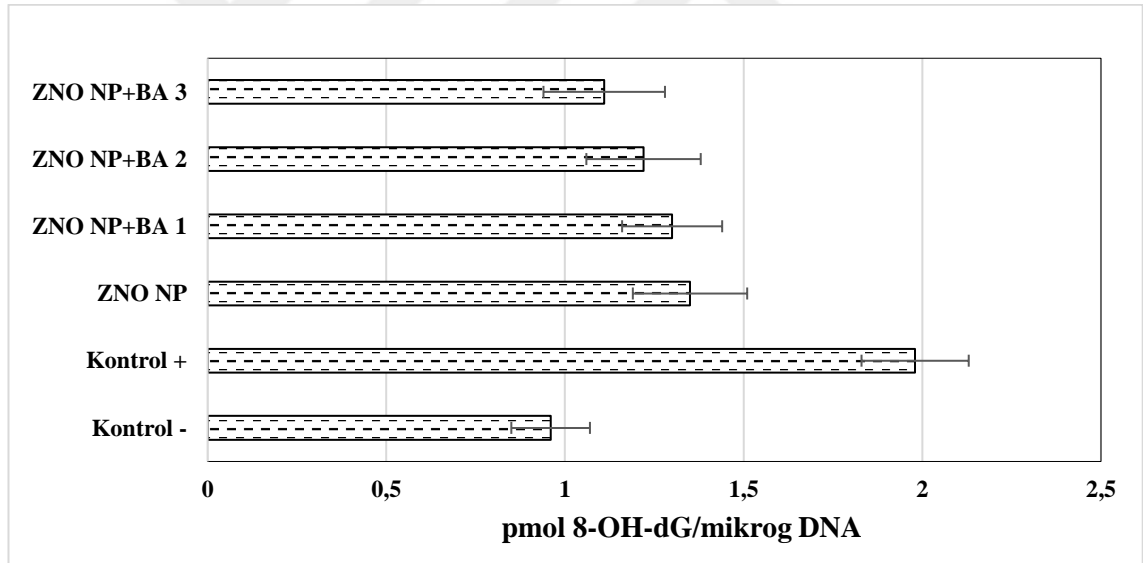
Şekil 4.8. Probertit (PBT) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur



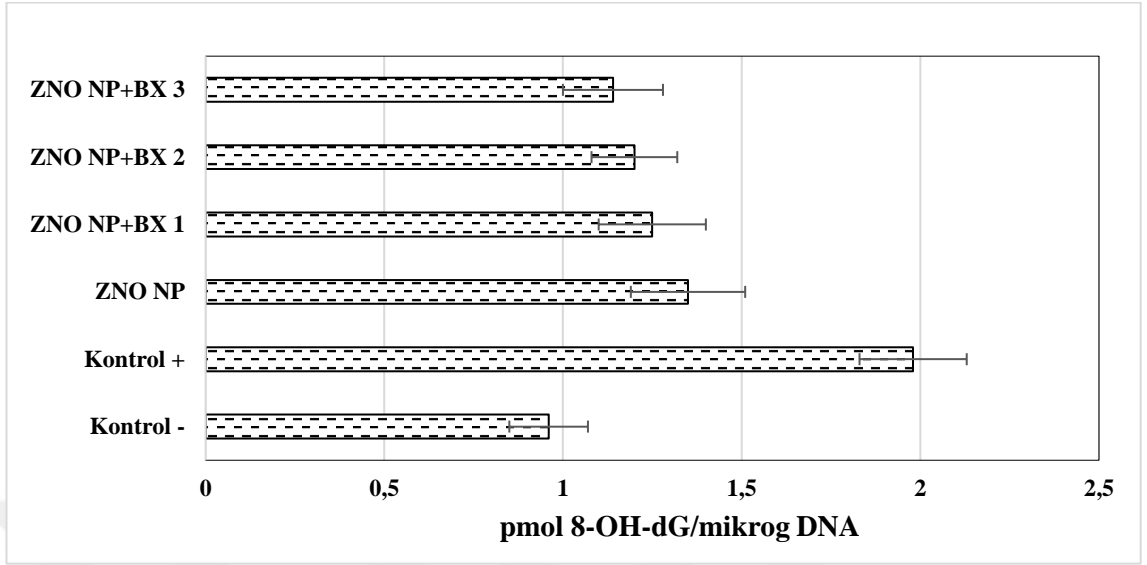
Şekil 4.9. Kernit (KNT) maruziyeti sonrasında gözlenen hücre canlılık yüzdeleri
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur

4.3. *In Vitro* Şartlarda Bor Bileşiklerinin Maruziyeti Sonrasında Elde Edilen 8-OH-dG Analiz Değerleri

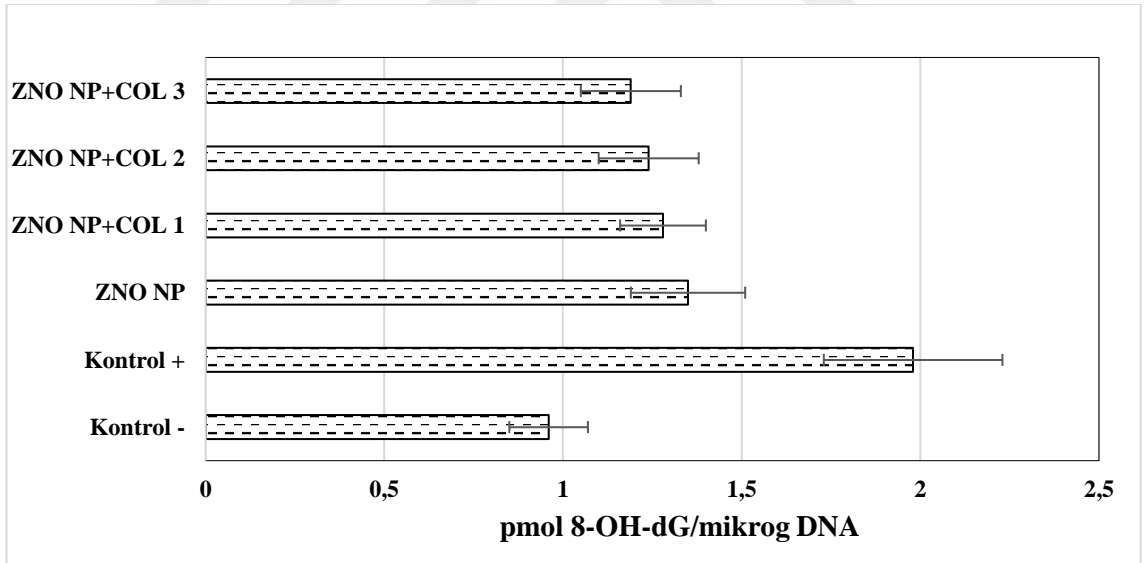
İnsan primer akciğer alveolar epitel hücrelerinde ortalama 8-OH-dG değeri negatif kontrol grubunda $0,96 \pm 0,11$, pozitif kontrol grubunda $1,98 \pm 0,15$ ve ZnO NP içinde $1,35 \pm 0,16$ olarak belirlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (1,25, 2,5 ve 5 mg/L) kültürlerine uygulanan BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT'in hiçbir dozunda kontrol grubuna kıyasla 8-OH-dG değerlerinde belirgin değişikliğe yol açmamıştır. Bor bileşiklerin insan primer akciğer alveolar epitel hücre kültürlerinde konsantrasyonlara bağlı olarak ortaya koyduğu toplam 8-OH-dG değerleri BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT için sırasıyla Şekil 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14 ve 4.15'de gösterilmiştir.



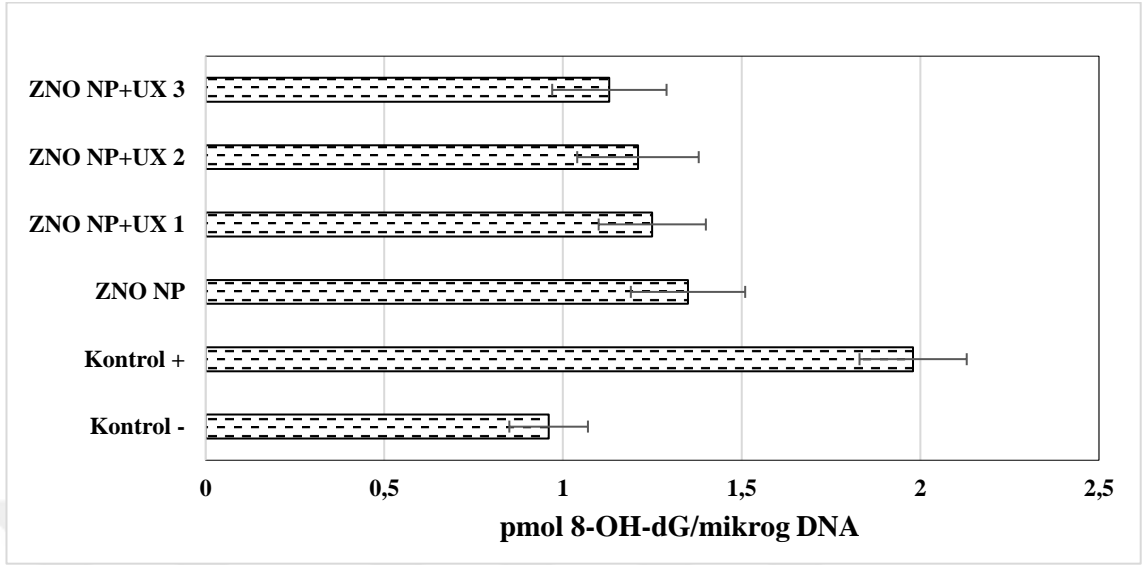
Şekil 4.10. *In vitro* koşullarda Borik asitin (BA) konsantrasyonlarına göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri



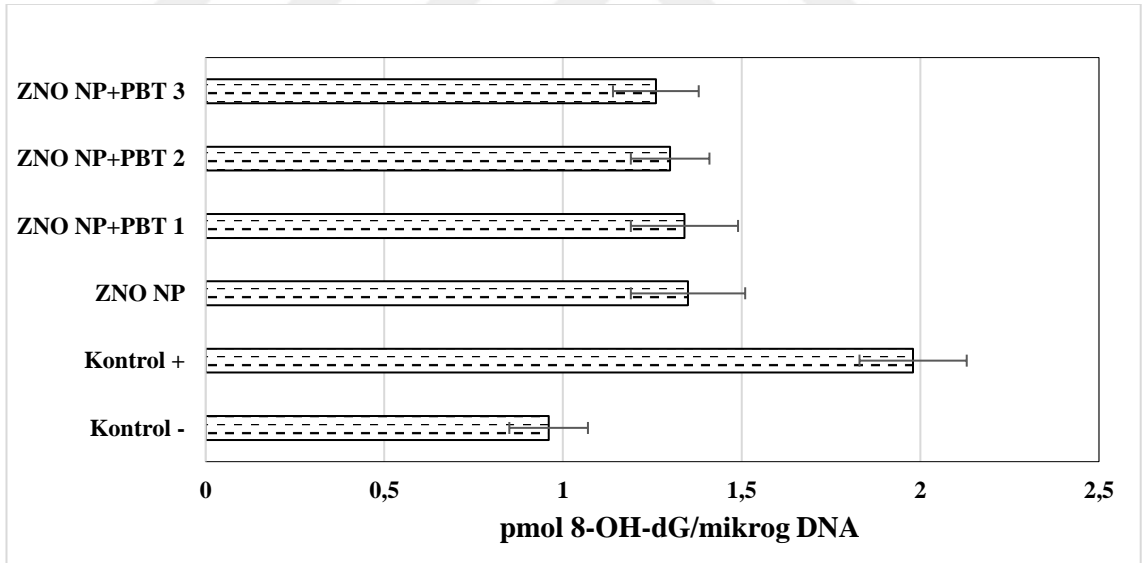
Şekil 4.11. *İn vitro* koşullarda Boraksın (BX) konsantrasyonlarına göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri



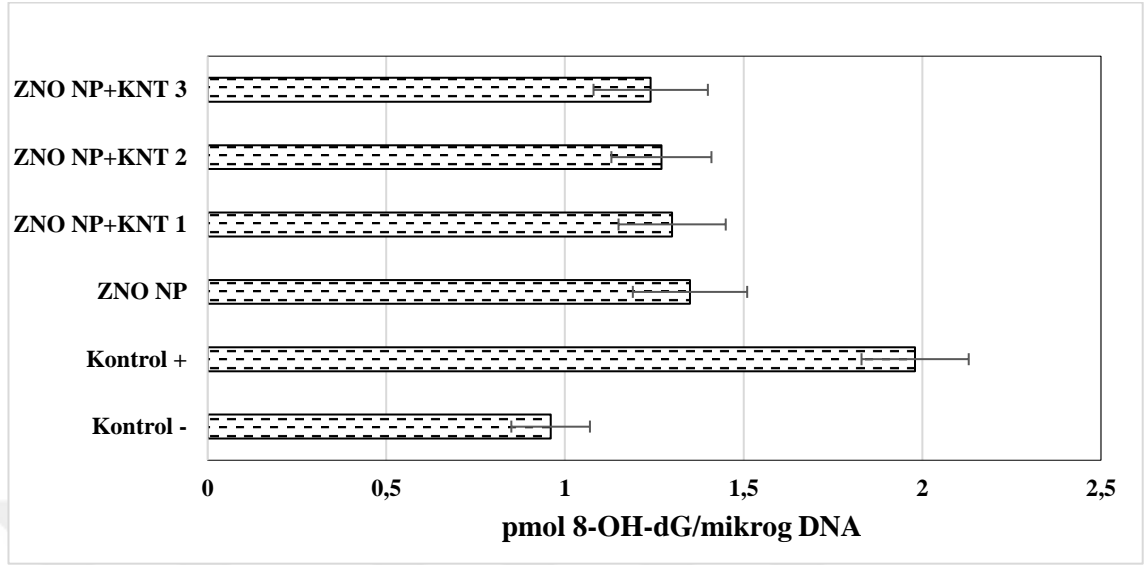
Şekil 4.12. *İn vitro* koşullarda Kolemanitin (COL) konsantrasyonlarına göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri



Şekil 4.13. *İn vitro* koşullarda Üleksitin (UX) konsantrasyonlarına göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri



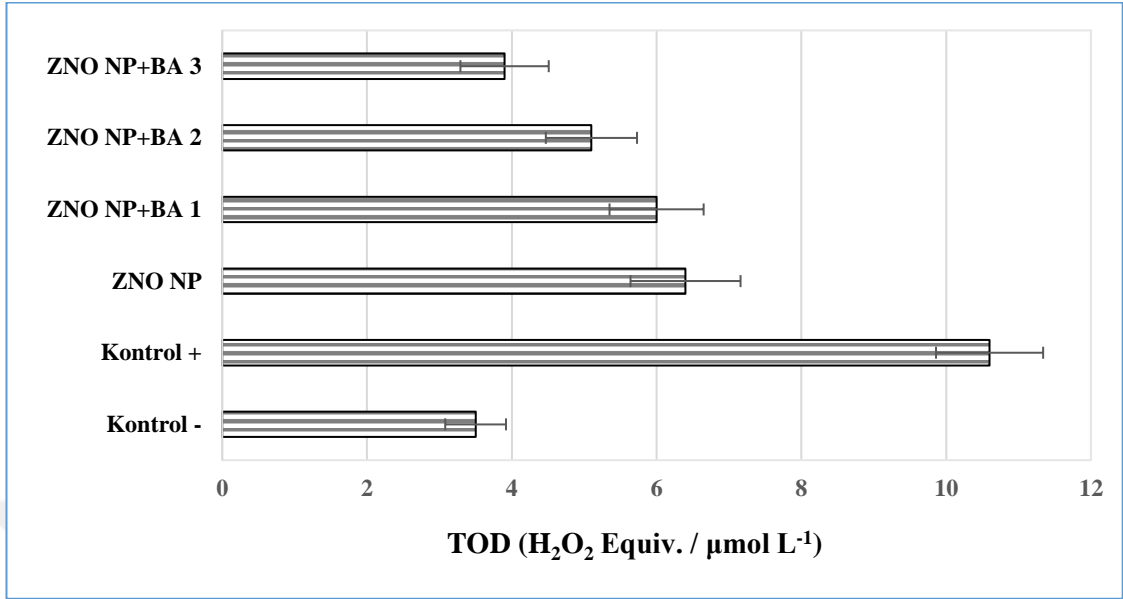
Şekil 4.14. *İn vitro* koşullarda Probertitin (PBT) konsantrasyonlarına göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri



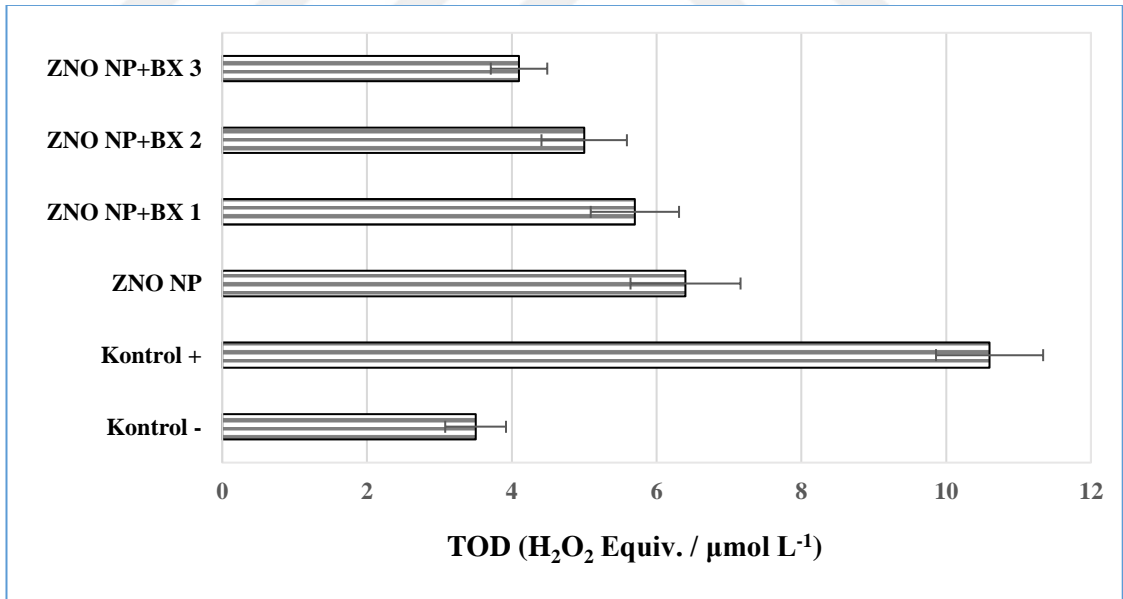
Şekil 4.15. *In vitro* koşullarda Kernitin (KNT) konsantrasyonlara göre oluşturduğu Oksidatif DNA hasar analiz (8-OH-dG) değerleri

4.4. Test Edilen Bor Bileşiklerinin *In Vitro* Şartlarda Oluşturduğu TOD Değerleri

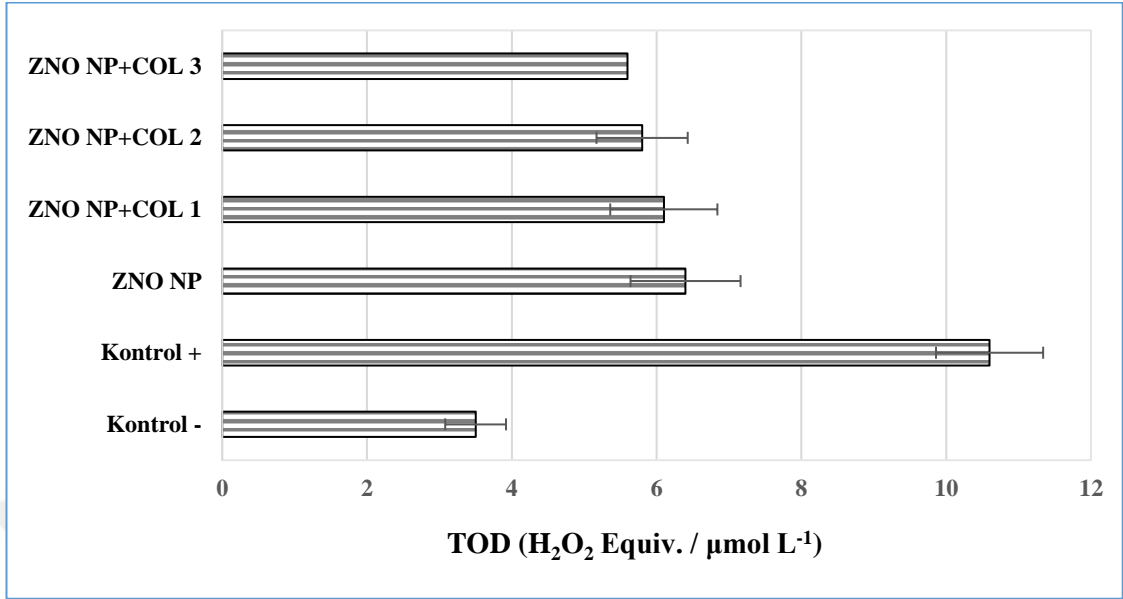
Kontrol grubu TOD değerleri HPAEpiC hücre kültürleri için $3,5 \pm 0,42$ ve $10,6 \pm 0,74$, ZnO NP için $6,4 \pm 0,76$ olarak saptanmıştır. Tüm bor bileşikleri (tüm konsantrasyonlarda) ile muamele edilen insan primer akciğer alveolar epitel hücrelerde gözlenen TOD değerleri ile kontrol gruplarında gözlenen TOD değerleri arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir. Bor bileşiklerinin HPAEpiC hücre kültürlerinde konsantrasyonlara bağlı olarak ortaya koyduğu toplam oksidan durum değerleri BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT için sırasıyla Şekil 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20 ve 4.21’de gösterilmiştir.



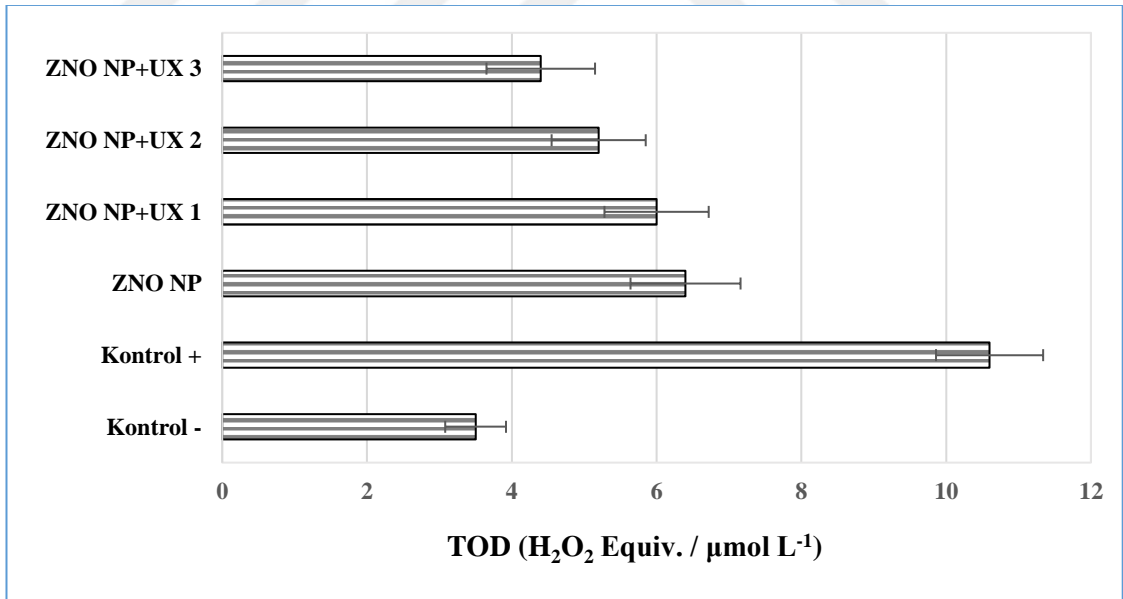
Şekil 4.16. *In vitro* koşullarda Borik asitin (BA) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri



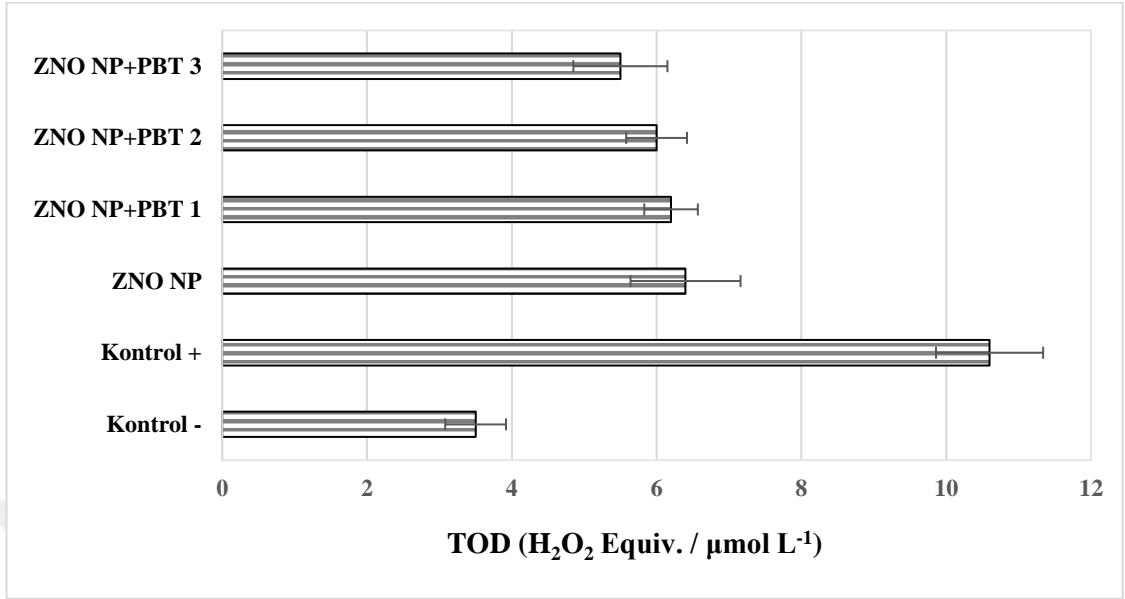
Şekil 4.17. *In vitro* koşullarda Boraksın (BX) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri



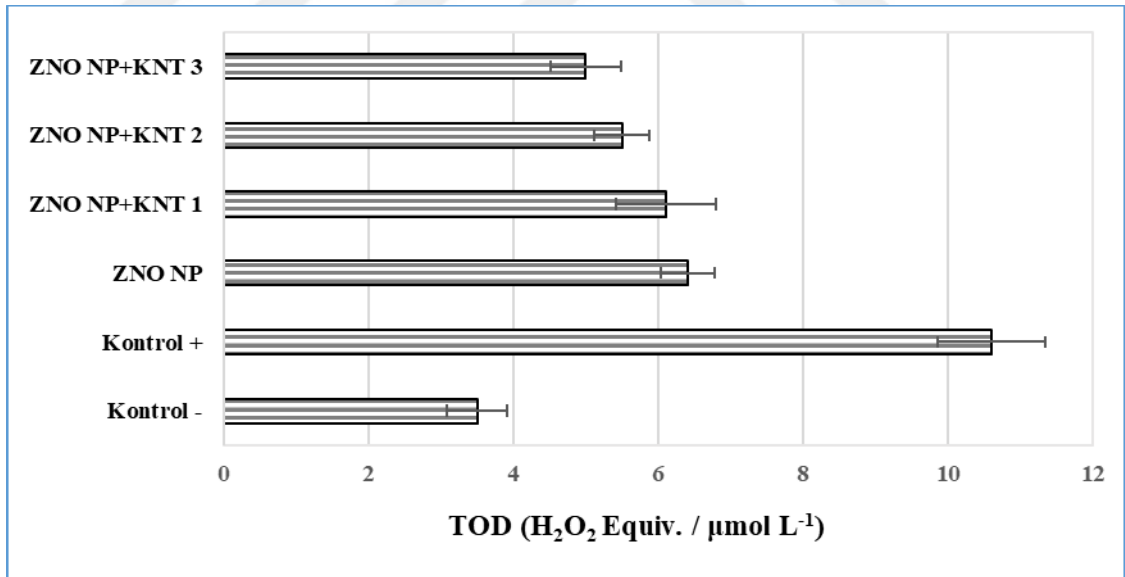
Şekil 4.18. *In vitro* koşullarda Kolemanitin (COL) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri



Şekil 4.19. *In vitro* koşullarda Üleksitin (UX) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri



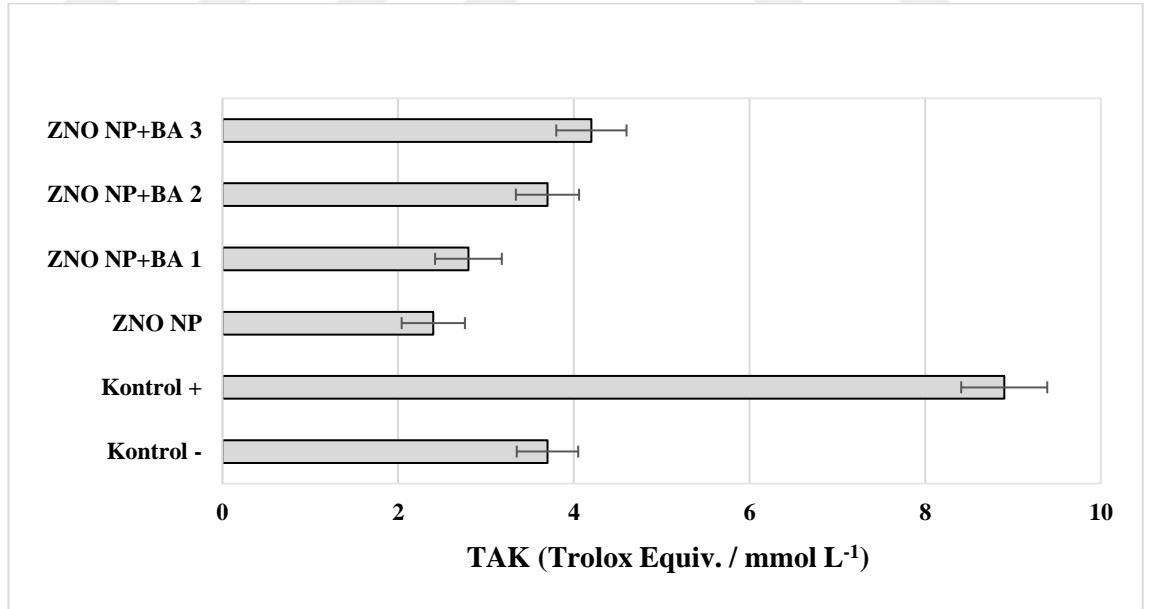
Şekil 4.20. *In vitro* koşullarda Probetitin (PBT) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri



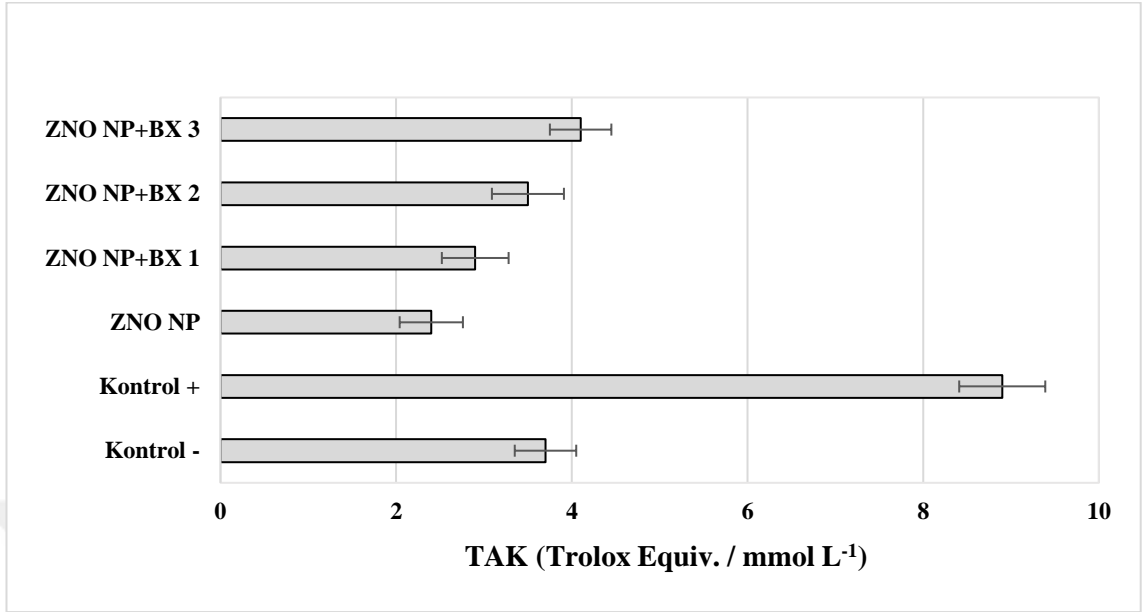
Şekil 4.21. *In vitro* koşullarda Kernitin (KNT) oluşturduğu toplam oksidan durum değerleri

4.5. Test Edilen Bor bileşiklerinin *In Vitro* Şartlarda Oluşturduğu TAK Değerleri

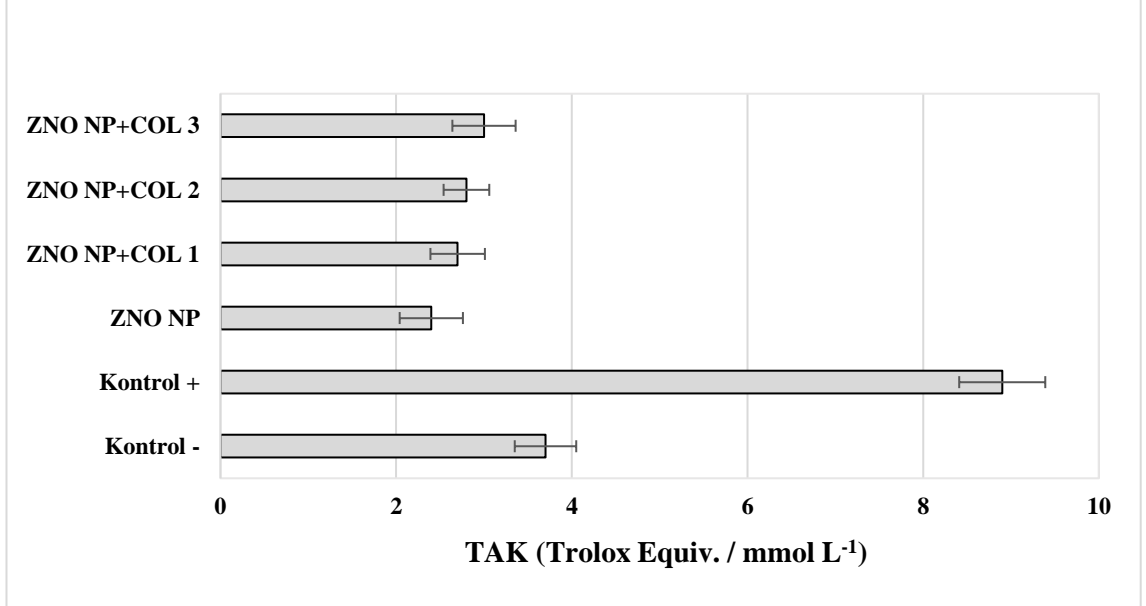
ZnO NP toksisitesi üzerine farklı bor bileşiklerin antioksidan takviyelerinin oksidatif değişikliklerini belirlemek için yapılan TAK analizi sonuçlarına göre kontrol grubu $3,7 \pm 0,35$ ve $8,9 \pm 0,49$, ZnO NP $2,4 \pm 0,36$ olarak saptanmıştır. Borik asit ve Boraksın, ZnO NP'ler kaynaklı oksidatif hasara karşı en iyi antioksidan koruyucu olarak belirlenmiştir. Borik asit, boraks ve üleksit en etkili olanı iken, probertit, kernit ve kolemanit nanopartikül kaynaklı oksidatif hasarlara karşı daha az etkili olduğu bulunmuştur. Kısaca antioksidan potansiyellerine göre test edilen bor bileşiklerin etkinliklerinin borikasit=boraks>üleksit>probertit>kernit>kolemanit şeklinde sıralandığını ortaya koymuştur. Bor bileşiklerinin HPAEpiC hücre kültürlerinde konsantrasyonlara bağlı olarak ortaya koyduğu toplam antioksidan durum değerleri BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT için sırasıyla Şekil 4.22, 4.23, 4.24, 4.25, 4.26 ve 4.27'de gösterilmiştir (*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.).



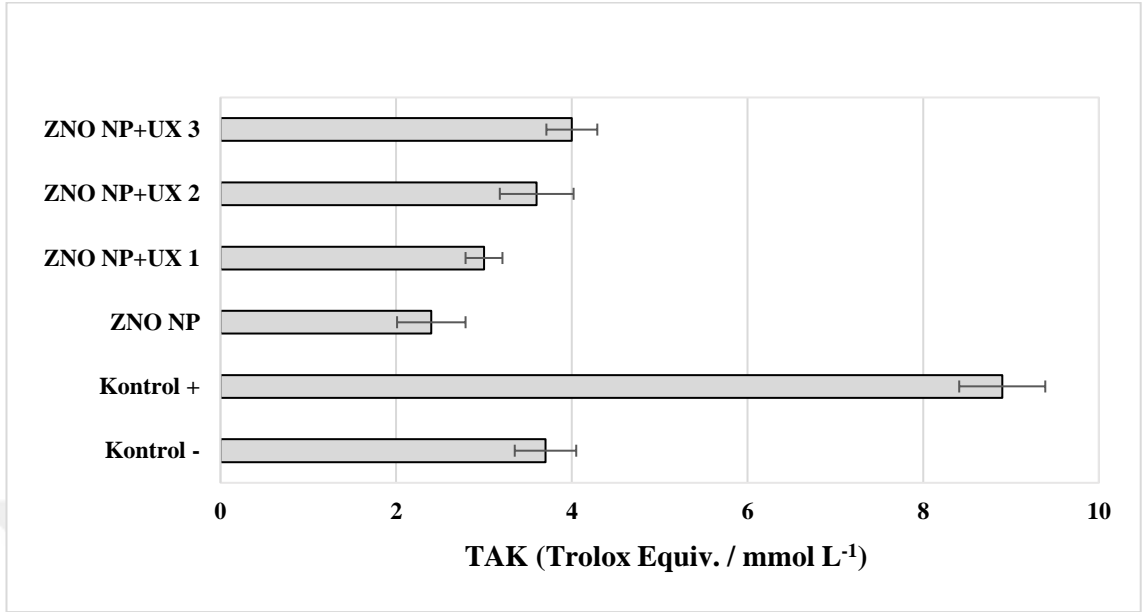
Şekil 4.22. Borik asitin (BA) 72 saat süresince *in vitro* uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri



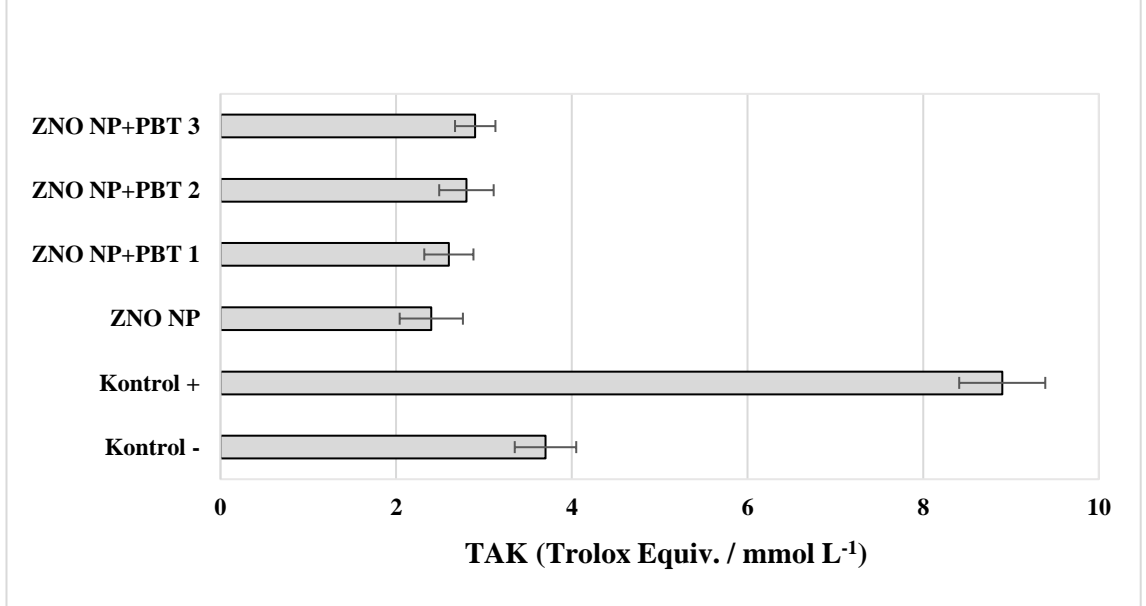
Şekil 4.23. Boraksın (BX) 72 saat süresince *in vitro* uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri



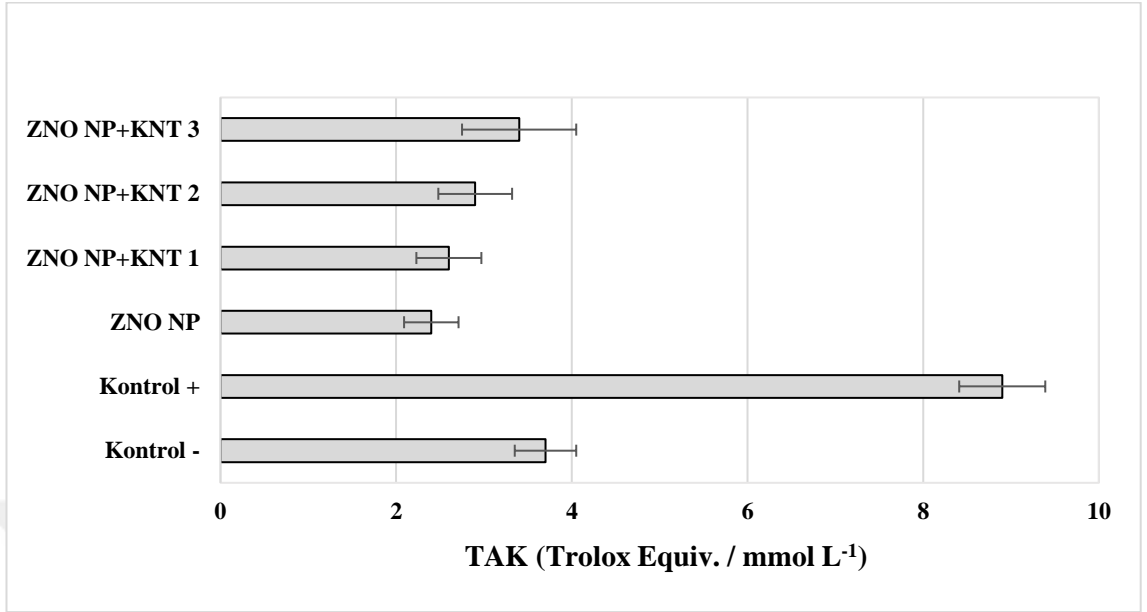
Şekil 4.24. Kolemanitin (COL) 72 saat süresince *in vitro* uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri



Şekil 4.25. Üleksitin (UX) 72 saat süresince *in vitro* uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri



Şekil 4.26. Probertinin (PBT) 72 saat süresince *in vitro* uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri



Şekil 4.27. Kernitinin (KNT) 72 saat süresince *in vitro* uygulanmasından sonra toplam antioksidan kapasite değerleri

5. TARTIŞMA

Nanoteknoloji; endüstriyel, tıbbi ve tüketici ürünlerinin geliştirilmesinde çok kullanışlı ve umut verici uygulamalara sahip, hızla büyüyen bir alandır (Laurent *et al.* 2008). Nanoteknolojinin hızlı gelişiminin sonucu olarak giderek daha fazla nanomalzeme ve nanopartikül biyoteknoloji,elektronik, biyosensör, kozmetik, ilaç dağıtım sistemleri ve yapay organ ve doku gibi alanlarda,belirli bir işlevi yerine getirmek için üretilmekte ve/veya manipüle etmek için kullanılmaktadır. Nanoteknolojinin bu inanılmaz yükselişine rağmen, nanomalzemelerin veya nanopartiküllerin insan sağlığına potansiyel riskleri çevre sorunları ile birlikte, yaygın kullanımı konusunda giderek artan endişelere yol açmıştır (Karlsson *et al.* 2008; Azhdarzadeh *et al.* 2015; Türkez *et al.* 2016a). İnorganik nanopartikül olan çinko oksit (ZnO) günümüzde ilaçlarda, kişisel bakım ürünlerinde,elektronik aletlerde, boyalarda, kontrollü ilaç salınımında, görüntüleme kontrast maddelerinde ve antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır (Sekhon and Kamboj 2010; Ma *et al.* 2013; Wang *et al.* 2016).

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, ZnO NP'lere oral, dermal, inhalasyon, intraperitoneal ve intravenöz olmak üzere çeşitli yollarla maruz kalınması sonucunda toksik etkiye yol açtığı rapor edilmiştir. ZnO NP'lerin bu toksik etkileri; antioksidan enzimleri inhibe ederek, lipid peroksidasyonunu yükselterek ve ROS üretimini artırarak,doza bağımlı bir şekilde oksidatif hasara yol açarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Liu *et al.* 2016). Yapılan araştırmalarda solunum yoluyla alınan nanopartiküllerin insan vücudundaki en önemli giriş ve hedef organı akciğerler olup sistemik dolaşıma dâhil olmasıyla beraber sekonder hedef organlara taşınarak toksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Nurkiewicz *et al.* 2006; Elsaesser and Howard 2012). İnsanların nanopartiküllere maruziyetinin daha çok inhalasyon yoluyla gerçekleşmesinden dolayı mevcut tez çalışmasında insan alveolar epitel hücre hatları (HPAEpiC) tercih edilmiştir.

Nanopartiküller tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, nanopartikül toksisitesinin olası mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (Türkez *et al.*

2016a). Oksidatif stres, ROS üretiminde bir artış ve/veya SOD ve GSH gibi antioksidan faktörlerde bir azalma ile ortaya çıkmaktadır. ZnO NP'lerin oksidatif stresi indükleyebildiği yapılan farklı *in vitro* çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Ayrıca, oksidatif stres, hücre ölümüne neden olan hücrel apoptotik yolağı başlatabilen önemli faktörlerden biridir. Yapılan bazı araştırmalarda, ZnO NP'lerinin otofajiyi indüklediği tespit edilmiştir. Bu durum ROS oluşumu ile paralellik göstermektedir (Liu *et al.* 2016). Johnson ve arkadaşları (2014) yapmış oldukları çalışmada, ZnO NP'lerin otofaji yoluyla hücre ölümüne ve otofajik vakuollerde bulunan bir molekül olan LC3A'nın artmasına neden olduğu ve bu toksik etkilerin ROS üretimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir başka *in vitro* çalışmada ise, normal cilt hücrelerinde ZnO NP'lerin, ROS oluşumunu arttırdığı, adenosin trifosfat (ATP) üretimini azalttığı, anormal otofajik vakuol birikimine neden olduğu ve nihayetinde apoptoz ile ilişkili mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı gözlemlenmiştir (Yu *et al.* 2013). P53 ve kaspaz-3'ü içeren apoptotik sinyal yollarının toksisitede önemli bir rol oynadığı bilinmekte ve ZnO NP'ler muhtemelen nekroz ve apoptoza bağlı spesifik sinyal yollarını başlatan farklı faktörleri indüklediği düşünülmektedir (Liu *et al.* 2016). Bu nedenle günümüzde oksidatif stresin giderilmesi nanotoksositeye karşı en uygun strateji olarak kabul edilmektedir (Khanna *et al.* 2015). Bu noktada oksidatif stresle başa çıkmak için antioksidanlar ve benzeri tedavi edici maddeler uygulanabilmektedir (Poljsak and Fink 2014).

Bu kapsamda mevcut tez çalışmasında, insan alveolar epitel hücre hatlarında (HPAEpiC) sitolojik/hücre canlılığı analizleri (MTT, LDH ve NR testleri) ve biyokimyasal parametreler (TAK, TOD ve 8-OH-dG) kullanılarak ZnO NP'ün neden olduğu nanotoksositeye karşı antioksidan veya antioksidan özellikli ajanların (BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT) koruyucu kabiliyeti olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. ZnO NP'leri ile muamele edilen HPAEpiC hücre kültürlerinde, ZnO NP'leri hücre canlılığı oranlarının ve TAK düzeylerinin azalmasına ve LDH salınımı ile TOD düzeylerinin artmasına neden olmuştur. Bulgularımız, ZnO NP toksisitesi hakkında literatürde var olan araştırmalara ait bulgularla paralellik göstermektedir (Ahamed *et al.* 2011a; Fu *et al.* 2012; Fukui *et al.* 2015; Liu *et al.* 2016).

Araştırmamızda, ZnO nanopartikülünün HPAEpiC hücreleri üzerindeki sitotoksosite potansiyelinin MTT, LDH ve NR yöntemleri kullanılarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Bulgularımız, HPAEpiC kültürlerinde ZnO nanopartikülünün neden olduğu toksisiteye karşı bor bileşiklerinin tek başlarına üç dozunda da hücre canlılığını azaltmadığı bulunmuştur. Oksidatif DNA hasar analizi için yapılan çalışmada ise, kontrol grupları için tespit edilen 8-OH-dG seviyelerinin ZnO NP'lü hücre kültürleri ve bor bileşiklerinin uygulandığı hücre kültürleri ile deney gruplarından elde edilen değerler arasında istatistiki açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır. Farklı konsantrasyonlarda kültürlere uygulanan BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT hiçbir dozda kontrol grubuna kıyasla 8-OH-dG seviyelerinde belirgin bir değişikliğe yol açmamıştır. Tez kapsamında yapılan biyokimyasal araştırmalar sonucunda uygulanan tüm ZnO NP içeren bor bileşiklerinin konsantrasyonlarının ilave edildiği HPAEpiC hücre kültürlerinde gözlenen TOD değerleri ile kontrol grubunda gözlenen değerler arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmamıştır. Diğer taraftan insan alveolar epitel hücrelerinin ZnO NP'leri ve antioksidan veya antioksidan özellikli ajanlarla birlikte muamelesinin, tüm uygulanan antioksidan ajanların, ZnO NP'ler tarafından oksidatif hasarlara karşı farklı derecelerde alveolar-koruma sağladığı bulunmuştur.

Karşılaştırmalı analiz sonuçlarına göre, borik asit ve boraks diğer ajanlardan daha etkili bulunmuştur. Bu sonucun arkasındaki sebep, inhibisyon tipi oksidasyonun farklılıkları ile açıklanabilir. Bugüne kadar, serbest radikalleri etkisiz hale getirme, pro-oksidatif metalleri şelatlama ve tekli oksijen ve foto-hassaslaştırıcıları söndürme gibi antioksidatif inhibisyon yolları için birçok mekanizma önerilmiştir (Choe and David 2009). Verilerimize benzer şekilde, borik asit, propolis ve askorbik asit, nano-ZnO kaynaklı primer fare hepatositlerine karşı hepatoprotektif olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Türkez *et al.* 2016a). Nikel ferrit NP'lere maruz kalan insan akciğer epitelyal (A549) hücrelerine askorbik asit uygulandığında ROS üretimi ve glutatyon tüketiminin azaldığı rapor edilmiştir (Ahamed *et al.* 2011b). Yine, sıçanlarla yapılan bir *in vivo* çalışmada, askorbik asitin içme suyuna ilave edilmesiyle LDH aktivitesindeki artışı baskılayarak ZnO nanopartikülleri tarafından indüklenen akut oksidatif stres ve inflamasyonun azaldığı ortaya çıkmıştır (Fukui *et al.* 2015). Benzer şekilde bor

bileşikleri, özellikle borik asit ve boraks, fizyolojik seviyeye daha yakın konsantrasyonlarda birçok kritik vücut fonksiyonuna sahip olduğu bulunmuştur (Geyikoglu and Turkez 2007). Aslında, çeşitli bor bileşiklerinin insan kan hücrelerinde antioksidan enzim aktivitelerini desteklemede yararlı olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Geyikoglu and Turkez 2008). Borik asit, boraks, probertit, kernit, üleksit, potasyum tetraborat ve kolemanit gibi çeşitli bor bileşiklerin insan lenfosit kültürlerinde genotoksik etkileri araştırılmış olup DNA hasarına yol açmadığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise IO NP'lerin indüklediği genetik (SCEs, 8-OH-dG) ve oksidatif (TAC ve TOS seviyeleri) düzeylerde gözlenen azalmanın borik asitin ve boraksın koruyucu etkisinden kaynaklandığı ortaya çıkmıştır (Turkez *et al.* 2007; Celikezen *et al.* 2014). Ayrıca, bor içeren bileşiklerin, titanyum, vanadyum ve organik toksinler gibi bazı maddelerin genotoksik etkilerini önemli ölçüde azalttığı da rapor edilmiştir (Turkez 2008; Geyikoglu and Turkez 2008; Turkez *et al.* 2012). Verilerimiz üleksit ve probertit bor bileşiklerinin ZnO NP'leri tarafından nanotoksositeye karşı orta düzeyde koruma sağladığını göstermiştir. Kernit ve kolemanit bileşiklerin ise NP'lere bağlı oksidatif stres ve sitotoksositeye karşı zayıf antioksidan potansiyele sahip olduğu bulunmuştur. Kısaca antioksidan potansiyellerine göre test edilen bor bileşiklerin etkinliklerinin borik asit=boraks>üleksit>probertit>kernit>kolemanit şeklinde sıralandığını ortaya koymuştur. Nanotoksitesinin önlenmesi ile ilişkili olan ortak özelliklerinin, ROS süpürücü, glutatyon peroksidaz ve metal bağlayıcı antioksidan mekanizmaları içerdiği düşünülmüştür (Geyikoglu *et al.* 2005; Geyikoglu and Turkez 2005; Turkez and Sisman 2007; Battin and Brumaghim 2009; Ginter *et al.* 2014).

Tez kapsamında test edilen bor bileşiklerinin (BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT) ZnO NP neden olduğu nanotoksitenin insan primer akciğer alveolar epitel hücre kültürleri üzerindeki antioksidan etki potansiyelleri ilk kez bu çalışma ile ele alınmıştır. *In vivo* ve/veya *in vitro* koşullarda gerçekleştirilmiş olan önceki araştırmalarda doğal bileşikler ve antioksidanlar olan propolis (Almansour *et al.* 2016), alfa-lipoik asit (Jain *et al.* 2009), C Vitamini (Fukui *et al.* 2015; Nemenqani *et al.* 2015), quercetin (Sarkar and Sil 2014), L-arginine (Baky *et al.* 2013), glisirisik asit (Khorsandi *et al.* 2015), idebenon, karnozin, E vitamini (Azima *et al.* 2015) nanopartiküller tarafından indüklenen hücre

ölümü, sitotoksisite, inflamasyon ve oksidatif strese karşı koruyucu rollere sahip olduğu bildirilmiştir. Yine bulgularımıza benzer şekilde, *Curcuma longa L.* (Zingiberaceae familyası) 'dan elde edilen bir ekstrakt olan Curcumin'in, nikel oksit nanopartiküllerine maruz bırakılmış insan solunum epitel (HEp-2) ve insan göğüs kanseri (MCF-7) hücre kültürlerinde sitotoksisite, oksidatif stres ve apoptoza karşı etkili olduğu da rapor edilmiştir (Siddiqui *et al.* 2012).

Mevcut tez çalışmasında BA, BX, COL, UX, PBT ve KNT'nın pro-oksidan, antioksidan, sitotoksisite potansiyelleri TAK, TOD, MTT, LDH, NR ve 8-OH-dG testleri ile değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular insan primer akciğer alveolar epitel hücre kültürlerinde oksidatif stresle ilişkili ZnO NP toksisitesinin zayıf, orta ve yüksek derecede antioksidan ajanlarla ortadan kaldırıldığını ortaya koymuştur.

Bu çalışma, ilk kez, boraks ve borik asidin ZnO NP'ler tarafından nanotoksisiteye karşı etkili koruyucu maddeler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. ZnO NP'leri tarafından uygulanan toksisiteye karşı korumaya aracılık etmek için antioksidan ajanların farklı tutumları için olası mekanizmalar daha fazla araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abbasi, H.Y., Habib, A., Tanveer, M. 2017. Synthesis and characterization of nanostructures of ZnO and ZnO/Graphene composites for the application in hybrid solar cells. *Journal of Alloys and Compounds*, 690, 21–26.
- Abdollahi, M., Bahreini-Moghadam, A., Emmami, B., Fooladian, F., Zafariet, K., 2003. Increasing Intracellular cAMP ve cGMP Inhibits Cadmium-induced Oxidative Stress in Rat Submveibular Saliva. *Comp. Biochem. Physio, C: Comp. Pharma.*, 135 (3), 331-336.
- Ahamed, M., Akhtar, M.J., Raja, M., Ahmad, I., Siddiqui, M.K., AlSalhi, M.S., Alrokayan, S.A., 2011a. ZnO nanorod-induced apoptosis in human alveolar adenocarcinoma cells via p53, survivin and bax/bcl-2 pathways: role of oxidative stress. *Nanomedicine*, 7, 904–913.
- Ahamed, M., Akhtar, M.J., Siddiqui, M.A., 2011b. Oxidative stress mediated apoptosis induced by nickel ferrite nanoparticles in cultured A549 cells, *Toxicol.*, 283, 101-108.
- Ahmad, J., Ahamed, M., Akhtar, M.J., Alrokayan, S.A., Siddiqui, M.A., Musarrat, J., Al-Khedhairi, A.A., 2012. Apoptosis induction by silica nanoparticles mediated through reactive oxygen species in human liver cell line HepG2. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 259, 160–168.
- Ai, J., Biazar, E., Jafarpour, M., Montazeri, M., Majdi, A., Aminifard, S., Zafari, M., Akbari, H.R., Rad, H.G., 2011. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int J Nanomedicine.*, 6, 1117-27.
- Akhtar, M.J., Ahamed, M., Fareed, M., Alrokayan, S.A., Kumar, S., 2012. Protective effect of sulphoraphane against oxidative stress mediated toxicity induced by CuO nanoparticles in mouse embryonic fibroblasts BALB 3T3. *J Toxicol Sci.* 37 (1), 139-48.
- Akhtar, M.J., Kumar, S., Murthy, R.C., Ashquin, M., Khan, M.I., Patil, G., Ahmad, I., 2010. The primary role of iron-mediated lipid peroxidation in the differential cytotoxicity caused by two varieties of talc nanoparticles on A₅₄₉ cells and lipid peroxidation inhibitory effect exerted by ascorbic acid. *Toxicology in Vitro*, 24 (4), 1139-1147.
- Al Faraj, A., Shaik, A.P., Shaik, A.S., 2015. Effect of surface coating on the biocompatibility and in vivo MRI detection of iron oxide nanoparticles after intrapulmonary administration. *Nanotoxicology.*, 9 (7), 825-34.
- Alderson, N.L., Wang, Y., Blatnik M., et al., 2006. S- (2-Succinyl)cysteine: a novel chemical modification of tissue proteins by a Krebs cycle intermediate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 450 (1), 1–8.
- Alliot-Licht, B., Bluteau, G., Magne, D., Lopez-Cazaux, S., Lieubeau, B., Daculsi, G., Guicheux, J. 2005. Dexamethasone stimulates differentiation of odontoblast-like cells in human dental pulp cultures. *Cell Tissue Res.*, 321, 391–400.
- Almansour, M., Sajti, L., Melhim, W., Jarrar, B.M., 2016. Ultrastructural hepatocytic alterations induced by silver nanoparticle toxicity. *Ultrastruct Pathol.* 40 (2):92-100.

- Al-Subiai, S.N., Arlt, V.M., Frickers, P.E, Readman, J.W., Stolpe, B., Lead, J.R., et al. 2012. Merging nanogenotoxicology with eco-genotoxicology: an integrated approach to determine interactive genotoxic and sub-lethal toxic effects of C60 fullerenes and fluoranthene in marine mussels, *Mytilus* sp. *Mutat Res.*, 745 (1-2), 92-103.
- Angulo, M.A., 2012. U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, USA.
- Anonim 2017. <http://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/boraks>. Erişim tarihi: 18.12.2017
- Anonim 2018. www.boren.gov.tr,
- Antonini, J. M., Santamaria, A. B., Jenkins, N. T., Albini. E. ve Lucchini, R., 2006. Fate of manganese associated with the inhalation of welding fumes: Potential neurological effects. *Neurotoxicology*, 27, 304-310.
- Armstrong, T., Spears, J., Lloyd, K., 2001. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by longterm boron supplementation in gilts. *J Anim Sci.*, 79, 1549–1556.
- Azhdarzadeh, M., Saei, A.A., Sharifi, S., Hajipour, M.J., 2015. Nanotoxicology: advances and pitfalls in research methodology, *Nanomed. (Lond)*. 10, 2931-2952. 10.2217/nmm.15.130
- Azima, S.A., Darwisha, H.A., Rizk, M.Z., Ali, S.A., Kadry, M.O., 2015. Amelioration of titanium dioxide nanoparticles-induced liver injury in mice: possible role of some antioxidants. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 67, 305-314.
- Bai, Y., Hunt, C., Newman, S., 1997. Dietary boron increases serum antibody (IgG and IgM) concentrations in rats immunized with human typhoid vaccine. *Proc North Dakota Acad Sci.*, 51, 181.
- Bakirdere, S., Örenay, S., and Korkmaz, M., 2010. Effect of Boron on Human Health. *The Open Mineral Processing Journal*, 3, 54-59.
- Bakken, N., Hunt, C., 2003. Dietary boron decreases peak pancreatic insülin release in chicks and plasma insülin concentrations in rats regardless of vitamin Dormagnesium status. *J Nutr.*, 133, 3577– 3583.
- Baky, N.A.A., Faddah, L.M., Al-Rasheed, N.M., Al-Rasheed, N.M., Shebali, W., 2013. Role of quercetin and L-arginine in alleviating zinc oxide nanoparticle hepatotoxicity in rats. *Chiang Mai J. Sci.*, 40, 577-592.
- Ballinger, S.W., 2005. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 38 (10), 1278–1295.
- Baratli, Y., Charles, A.L, Wolff, V., Ben Tahar, L., Smiri, L., Bouitbir, J., Zoll, J., Sakly, M., Auger, C., Vogel, T., Abdelmelek, H., Tebourbi, O., Geny, B., 2014. Age modulates Fe₃O₄ nanoparticles liver toxicity: dose-dependent decrease in mitochondrial respiratory chain complexes activities and coupling in middle-aged as compared to young rats. *Biomed Res Int.*2014:474081.
- Barranco, W.T. and Eckhert, C.D., 2006. Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells. *British Journal of Cancer*, 94, 884-890.
- Barranco, W.T., Eckhert, C.D., 2004. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett.*, 216 (1), 21–29.
- Barranco, W.T., Hudak, P.F., Eckhert, C.D., 2007. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 18 (1), 71–77.

- Barranco, W.T., Kim, D.H., Stella Jr., S.L., Eckhert, C.D., 2009. Boric acid inhibits stored Ca²⁺ release in DU-145 prostate cancer cells. *Cell Biol. Toxicol.*, 25 (4), 309–320.
- Barrita, J., Sánchez, M., 2013. Antioxidant role of ascorbic acid and his protective effects on chronic diseases. J.A. Morales-Gonzalez (Ed.), In *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - a Role Antioxidants*. IntTech Publisher, 1123-1128, 10.5772/5218.
- Bartneck, M., Ritz, T., Keul, H. A., Wambach, M., Bornemann, J., Gbureck, U., 2012. Peptide-functionalized gold nanorods increase liver injury in hepatitis. *ACS Nano*, 6 (10), 8767–8777.
- Battin, E.E., Brumaghim, J.L., 2009. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem. Biophys.*, 55, 1-23.
- Beatty, R., 2006. *The Elements: Boron*; Marshall Cavendish, New York.
- Becker, L., Scheffczyk, A., Förster, B., Oehlmann, J., Princz, J., Römbke, J. and Moser, T., 2011, Effects of boric acid on various microbes, plants and soil invertebrates, *J. Soils Sediments*, 11, 238–248.
- Bencsik, A., Lestaevl, P., Guseva Canu I., 2018. Nano- and neurotoxicology: An emerging discipline. *Prog Neurobiol.*, 160, 45-63.
- Benderdour, M., Hess, K., Dzondo-Gadet, M., Nabet, P., Belleville-Nabet, F., et al. 1998. Boron modulates extracellular matrix and TNF α synthesis in human fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 246, 746-751.
- Berube, K., Balharry. D., Sexton, K., Koshy, L., Jones, T., 2007. Combustion-derived nanoparticles: mechanisms of pulmonary toxicity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34, 1044-50.
- Bhat, S.S., Qurashi, A., Khanday, F.A. 2016. ZnO Nanostructures Based Biosensors for Cancer and Infectious Disease Applications: Perspectives, Prospects and Promises. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2016.10.001>.
- Bhirde, A.A., Patel, S., Sousa, A.A., Patel, V., Molinolo, A.A., Ji, Y., Leapman, R.D., Gutkind, J.S., Rusling, J.F., 2010. Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon nanotube cancer drug delivery vehicles in mice. *Nanomedicine (Lond)*. 5 (10), 1535-46.
- Bilgiç, M., Dayık, M., 2013. Borun Özellikleri ve Tekstil Endüstrisinde Kullanımıyla Sağladığı Avantajlar Derleme (Review) *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi Cilt: 7, No: 2, (27-37)*.
- Bloomer, R.J., and Goldfarb, A.H., 2004. Anaerobic exercise and oxidative stress: A review. *Can. J. Appl. Physiol.*, 29 (3), 245-263.
- Bolanos, L., Lukaszewski, K., Bonilla, I., Blevins, D., 2004. Why boron? *Plant Physiol. Biochem.*, 42 (11) ,907–912.
- Bondarenko, O., Juganson, K., Ivask, A., Kasemets, K., Mortimer, M., Kahru, A., 2013. Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro: a critical review. *Arch Toxicol.*, 87 (7), 1181-200.
- Bonilla, M., Garcia Gonzalez, P., Mateo, 1990. Boron requirement in cyanobacteria –its possible role in the early evolution of photosynthetic organisms, *Plant Physiol.*, 94 (4), 1554–1560.

- Bradke, T.M., Hall, C., Carper, S.W., Plopper, G.E., 2008. Phenylboronic acid selectively inhibits human prostate and breast cancer cell migration and decreases viability. *Cell Adhes Migr.*, 2 (3),153–160.
- Breuer, O., Sundararaj, U., 2004. Big returns from small fibers: A review of polymer/carbon nanotube composites. *Polymer Composites* 25,630-645.
- Bui, V.K.H., Park, D., Lee, Y., 2017. Chitosan Combined with ZnO, TiO₂ and Ag nanoparticles for antimicrobial wound healing applications : a mini review of the research trends. *Polymers*, 9, 1-24, 10.3390/polym9010021.
- Buzea, C., Pacheco, I.I. ve Robbie, K., 2007. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2: MR17-71.
- Calderon-Garciduenas, L., Maranpot, R.R., Torres-Jardon, R., Henriquez-Roldan, C., Schoonhoven, R. ve Acuna-Ayala, H., 2003. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicologic Pathology*, 31, 524-538.
- Campbell, A., Oldham, M., Becaria, A., Bondy, S.C., Meacher, D., Sioutas, C. ve ark. 2005. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, 26, 133-140.
- Cao, J., Jiang, L., Zhang, X., Yao, X., Geng, C., Xue, X., Zhong, L., 2008. Boric acid inhibits LPS-induced TNF- α formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells. *J Trace Elem Med Biol.*, 22, 189–195.
- Carpenter, S.B. and Kistler, R.B., 2006. Boron and borates, industrial minerals and rocks: commodities, markets, and use, 7th Edition, J. E. Kogel, N.C. Trivedi, J. M. Barker, S. T. Krukowski (Eds), Society for Mining, Metallurgy, and Exploration (U.S.), 1548p.
- Celikezen, F.C., Turkez, H., Togar, B., Izgi, M.S., 2014. DNA damaging and biochemical effects of potassium tetraborate. *Excli J.*, 13, 446-450.
- Chakraborty, C., Sharma, A.R., Sharma, G., Lee, S., 2016. Zebrafish: a complete animal model to enumerate the nanoparticle toxicity. *J. Nanobiotechnol.*, 14, 65, 10.1186/s12951-016-0217-6.
- Chen, H., Dorrigan, A., Saad, S., Hare, D. J., Cortie, M. B., Valenzuela, S. M., 2013. In Vivo Study of Spherical Gold Nanoparticles: Inflammatory Effects and Distribution in Mice. *Plos One*, 8 (2).
- Chen, X., Schauder, S., Potier, N., Van Dorsselaer, A., Pelczer, I., Bassler, B.L., Hughson, F.M., 2002. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 415 (6871), 545–549.
- Chen, Z., Meng, H., Yuan, H., Xing, G., Chen, C., Zhao, F., ... Zhao, Y. 2007. Identification of target organs of copper nanoparticles with ICP-MS technique. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 272 (3), 599–603.
- Cho, W.S., Duffin, R., Poland, C.A., Howie, S.E., MacNee, W., Bradley, M. ve ark. 2010. Metal oxide nanoparticles induce unique inflammatory footprints in the lung: important implications for nanoparticle testing. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1699-1706.
- Cho, W.S., Kang, B.C., Lee, J.K., Jeong, J., Che, J.H., Seok, S.H., 2013. Comparative Absorption, Distribution, and Excretion of Titanium Dioxide and Zinc Oxide

- Nanoparticles After Repeated Oral Administration. *Particle and Fibre Toxicology*, 10, 9.
- Choe, E., David, B., 2009. Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods. *Comprehensive Rev. Food Sci. Food Saf.*, 8, 345-358.
- Chorkendorff, I., Niemantsverdriet, J.W., 2003. Concepts of modern catalysis and kinetics. New York: Wiley-VCH.
- Clemente, Z., Castro, V.L., Jonsson, C.M., Fraceto L.F., 2012. Ecotoxicology of nano-TiO₂ – an evaluation of its toxicity to organisms of aquatic ecosystems. *Int. J. Environ. Res.*, 6, 33-50.
- Coccini, T., Barni, S., Mustarelli, P., Locatelli, C., Roda, E., 2015. One-month persistence of inflammation and alteration of fibrotic marker and cytoskeletal proteins in rat kidney after Cd-doped silica nanoparticle instillation. *Toxicology Letters*, 232 (2), 449–457.
- Colombo, E., Li, W., Bhangu, S.K., Ashokkumar M., 2017. Chitosan microspheres as a template for TiO₂ and ZnO microparticles: studies on mechanism, functionalization and applications in photocatalysis and H₂S removal. *RSC Adv.*, 7, 19373-19383.
- Conti, J., Satterfield, T., Harthorn, B.,H. 2011. Vulnerability and social justice as factors in emergent US. nanotechnology risk perceptions. *Risk Anal.*, 31 (11), 1734-48.
- Couto, D., Freitas, M., Costa, V. M., & Chiste, R. C., 2016. Biodistribution of polyacrylic acid-coated iron oxide nanoparticles is associated with proinflammatory activation and liver toxicity. *Journal of Applied Toxicology.*, 36 (10), 1321–1331.
- Crosera, M., Bovenzi, M., Maina, G., Adami, G., Zanette, C., Florio, C. et al., 2009. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: A review of the literature. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82, 1043-1055.
- 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, *Oncol. Rep.*, 11 (4), 887–892.
- Çalık, A., 2002, Türkiye'nin bor madenleri ve özellikleri. *Mühendis ve Makine.*, s.508.
- Çıracı, S., Süzer, Ş. Erdemir, A., Dağ, Ö., Bengü, E., Bayındır, M., İlday, Ö., Senger, T., Dana, A., Aydınlı, A., Gemici, Z., Yılgör, İ., Özgür, H., Yeşilyurt, Ö., Durgun, E., Kocabaş, A., Köylü, Ö., Gürsen, İ. 2006. Türkiye'de Nanoteknoloji. *Bilim ve Teknik Dergisi - Yeni Ufuklara*, 469, 1-23.
- Dell, B., Huang, L.B., 1997. Physiological response of plants to low boron, *Plant Soil* 193 (1–2), 103–120.
- Devirian T.A., Volpe, S.L., 2003. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 43, 219–231.
- Diaz, A.Z., Coderre, J.A., Chanana, A.D., Ruimei, M., 2000. Boron neutron capture therapy for malignant gliomas. *Ann. Med.*, 32, 81–85.
- Doak, S.H., Griffiths, S.M., Manshian, B., Singh, N., Williams, P.M., Brown, A.P., et al. 2009. Confounding experimental considerations in nanogenotoxicology. *Mutagenesis*, 24 (4), 285-93.
- Donaldson, K., Murphy, F.A., Duffin, R., Poland, C.A., 2010. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the

- role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Particle and Fibre Toxicology*, 7, 5-11.
- Doorn J. A., and Petersen, D.R., 2003. Covalent adduction of nucleophilic amino acids by 4-hydroxynonenal and 4-oxononenal. *Chemico-Biological Interactions*, 143-144, 93–100.
- DPT raporları 2015. Özel İhtisas Komisyonu Raporları .Onuncu Kalkınma Planı (2014-2018) Özel İhtisas Komisyonu Raporları. ISBN 978-605-9041-27-0 YAYIN NO: KB: 2926 - ÖİK: 753.
- DPT Raporu, 2008. Dokuzuncu Kalkınma Planı (2007-2013), Kimya Sanayii Özel İhtisas Komisyonu, Bor-Soda Külü-Krom Kimyasalları Çalışma Grubu Raporu (DPT:2776-ÖİK:705), 5-43, Ankara, ISBN: 978-975-19- 4353-8.
- Duffin, R., Mills, N.L., Donaldson, K., 2007a. Nanoparticles-a thoracic toxicology perspective. *Yonsei Med J.*; 48, 561-72.
- Duffin, R., Tran, L., Brown, D., Stone, V., Donaldson, K., 2007b. Proinflammogenic effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: Highlighting the role of particle surface area and surface reactivity. *Inhalation Toxicology.*, 19, 849-856.
- Dumont, E., Johnson, A.C., Keller, V.D., Williams R.J., 2015. Nano silver and nano zinc-oxide in surface waters - exposure estimation for Europe at high spatial and temporal resolution. *Environ. Pollut.*, 196, 341-349.
- Dunford, R.A., Salinaro, L., 1997., Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett.*, 418, 87–90.
- Dzondo-Gadet, M., Mayap-Nzietchueng, H.K., Nabet, P., Belleville, F., Dousset B., 2002. Action of boron at the molecular level—effects on transcription and translation in a acellular system. *Biol. Trace Elem. Res.*, 85, 23-33.
- Eckhart C.D., 2006. Other trace element. M.E. Shils, M. Shike, A.C. Ross, B. Caballero, R.J. Cousins (Eds.), *Modern nutrition in health and disease* (10th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 338-350.
- Ediz, N. ve Özdağ, H., 2001. Bor Mineralleri ve Ekonomisi, *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Sayı 2, Kütahya, Türkiye.
- Elsaesser, A. and Howard, C.V., 2012. Toxicology of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 129-137.
- Embuscado, M.E., 2015. Spices and herbs: Natural sources of antioxidants – a mini review. *Journal of Functional Foods*, 18 (Part B), 811-819.
- Erbaykent Tepedelen, B., Korkmaz, M., Tatlisumak, E., Uluer, E.T., Ölmez, E., Değerli, İ., Soya, E., İnan, S., 2017. A Study on the Anticarcinogenic Effects of Calcium Fructoborate. *Biol Trace Elem Res.*, 178 (2), 210-217.
- Erbaykent Tepedelen, B., Soya, E., Korkmaz, M., 2016. Boric Acid Reduces the Formation of DNA Double Strand Breaks and Accelerates Wound Healing Process. *Biol Trace Elem Res.*, 174, 309–318.
- Eren, M., Guclu, B.K., Uyanik, F., Karabulut, N., 2006. The effects of dietary boron supplementation on performance. *J Anim Vet Adv.*, 5 (12), 1105–1108.
- Evcin, A., 2007. Bor teknolojisi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi*, Afyon.
- Fail, P.A., Chapin, R.E., Price C.J., Heindel, J.J., 1998. “General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds”, *Reprod. Toxicol.*, 12 (Suppl 1), 1-18.

- Feynman, R., 1959. There's plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics. In: Gilbert, H.D. (Ed.), *Miniaturization*. Reinhold, New York
- Fu, C.H., Liu, T.L., Tang, F.Q., Dong, C., Li, L.L., Liu, H.Y., Li, X.M., 2012. Acute toxicity and oxidative damage induced by silica nanorattle in vivo. *Chinese Science Bulletin*, **57** (20), 2525–2532.
- Fu, J., Dang, Z., Deng, Y., Lu, G., 2012. Regulation of c-Myc and Bcl-2 induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by zinc oxide nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol.*, **8**, 669–675.
- Fukui, H., Iwahashi, H., Endoh, S., Nishio, K., Yoshida, Y., Hagihara, Y., Horie M., 2015. Ascorbic acid attenuates acute pulmonary oxidative stress and inflammation caused by zinc oxide nanoparticles. *J. Occup. Health*, **57**, 118-125.
- Gadegaard, N., Mosler, S., Larsen, N.B., 2003. Biomimetic polymer nanostructures by injection molding. *Macromolec Materials Engineering*, **288**,76-83.
- Gallardo-Williams, M.T., Maronpot, R.R., Turner, C.H., Johnson, C.S., Harris, M.W., Jayo, M.J., Chapin, R.E., 2003a. Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats, *Biol. Trace Elem. Res.*, **93** (1–3), 155–169.
- Gallardo-Williams, M.T., Maronpot, R.R., Wine, R.N., Brunssen, S.H., Chapin, R.E., 2003b. Inhibition of the enzymatic activity of prostate specific antigen by boric acid and 3-nitrophenyl boronic acid. *Prostate*, **54**, 44–49.
- Gan, W., Nie, B., Shi, F., Xu, X.M., Qian, J.C., Takagi, Y., Hayakawa, H., Sekiguchi, M., Cai, J.P., 2012. Age-dependent increases in the oxidative damage of DNA, RNA, and their metabolites in normal and senescence-accelerated mice analyzed by LC–MS/MS: urinary 8-oxoguanosine as a novel biomarker of aging. *Free Radic Biol Med.*, **52**, 1700–1707.
- García-niño, W.R., Pedraza-chaverri J., 2014. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food Chem. Toxicol.*, **69**, 182-201.
- Gerloff, K., Albrecht, C., Boots, A.W., Förster, I., Schins, R.P.F., 2009. Cytotoxicity and oxidative DNA damage by nanoparticles in human intestinal Caco-2 cells. *Nanotoxicology*, **3**, 355-364.
- Geyikoglu, F., Turkez, H., 2005. Protective effects of sodium selenite on genotoxicity to human whole blood in vitro. *Brazil. Arch. Biol. Technol.*, **48**, 905-910.
- Geyikoglu, F., Turkez, H., 2007. Acute toxicity of boric acid on energy metabolism of the breast muscle in broiler chickens. *Biologia*, **62**, 112-117.
- Geyikoglu, F., Turkez, H., 2008. Boron compounds reduce vanadium tetroxide genotoxicity in lymphocytes. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **26**, 342-347.
- Geyikoglu, F., Turkez, H., Keles, M.S., 2005. The role of fruit juices in the prevention of aluminum sulphate toxicity in vitro, *Fresen. Environ. Bull.*, **14**, 878-883.
- Gilca, M., Stoian, I., Atanasiu, V., Virgolici, B., 2007. The oxidative hypothesis of senescence. *J Postgrad Med.*, **53** (3), 207-213.
- Gillespie, P.A., Kang, G.S., Elder, A., Gelein, R., Chen, L., Moreira, A.L. et al. 2010. Pulmonary response after exposure to inhaled nickel hydroxide nanoparticles: Short and long-term studies in mice. *Nanotoxicology*, **4**, 106-119.
- Ginter, E., Simko, V., Panakova, V., 2014. Antioxidants in health and disease. *Bratisl. Lek. Listy.*, **115**, 603-606.

- Goldbach, H.E., Wimmer, M.A., 2007. Boron in plants and animals: is there a role beyond cell-wall structure? *J. Plant Nutr. Soil Sci.-Zeitschrift Fur Pflanzenernahrung Und Bodenkunde* 170 (1), 39–48.
- Goyer, R.A., Clarkson, T.W., 2001. Toxic effects of metals. In: Klaassen, C.D. (Ed.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. McGraw-Hill, pp. 811–867.
- Grabon, A., Khan, D., Bankaitis, V.A., 2015. Phosphatidylinositol transfer proteins and instructive regulation of lipid kinase biology [published online ahead of print]. *Biochim Biophys Acta*.
- Guillard, O., Fauconneau, B., Olichon, D., Dedieu, G. ve Deloncle, R., 2004. Hyperaluminemia in a woman using an aluminum-containing antiperspirant for 4 years. *American Journal of Medicine*, 117, 956-959.
- Guindon, K.A., Bedard, L.L., Massey, T.E., 2007. Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA from isolated Mouse lung cells following *in vivo* treatment with aflatoxin B-1, *Toxicol. Sci.*, 98 (1), 57–62.
- Gupta, J., 2011. Nanotechnology applications in medicine and dentistry. *J Investig Clin Dent.*, 2: 81-84.
- Gültekin, B., 2013. Sisplatin Toksisitesinin Sıçan Testisinde Yarattığı Histolojik Değişimlere Çinkonun Etkisinin Araştırılması (Deneysel Çalışma). Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aydan Canbilen).
- Gürmen, S., Stopic, S., Friedrich, B. 2006. Synthesis of Nanosized Spherical Cobalt Powder by Ultrasonic Spray Pyrolysis. *Material Research Bulletin*. 41, 1882-1890.
- Hakki, S.S., Bozkurt, B.S., Erdogan Hakki, E., 2010. Boron regulates mineralized tissue-Associated proteins In osteoblasts (Mc3t3-E1). *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 24, 243-250.
- Hakki, S.S., Dundar, N., Kayis, S.A., Hakki, E.E., Hamurcu, M., Kerimoglu, U., Baspinar, N., Basoglu, A., Nielsen, F.H., 2013. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 27, 148–153.
- Han, B., Liu, X., Xing, X., Chen, N., Xiao, X., Liu, S., Wang, Y. 2016. A High Response Butanol Gas Sensor Based on ZnO Hollow Spheres. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 237, 423–430.
- Hansen, S.F., Larsen B.H., Olsen S.I., Baun A. 2007. Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials. *Journal Nanotoxicology*, 1,3, DOI:10.1080/17435390701727509.
- Headlam H.A., and Davies, M.J., 2004. Markers of protein oxidation: different oxidants give rise to variable yields of bound and released carbonyl products. *Free Radical Biology and Medicine*, 36 (9), 1175–1184.
- Helvacı, C., 2004. Türkiye Borat Yatakları: Jeolojik Konumu, Ekonomik Önemi ve Bor Politikası, 5. Endüstriyel Hammaddeler Sempozyumu, İzmir, Türkiye.
- Henderson, K., Stella, S., Kobylewski, S., Eckhert, C.D., 2009. Receptor activated Ca²⁺ release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells. *PLoS One*, 4 (6), 1–10 .
- Hermes-Lima, M., 2004. Oxygen in biology and biochemistry: role of free radicals. In: Storey KB. (Eds.) *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*, John Wiley & Sons; p. 319-368.

- Horie, M., Fukui, H., Nishio, K., Endoh, S., Kato, H., Fujita, K. ve ark. 2011. Evaluation of acute oxidative stress induced by NiO nanoparticles in vivo and in vitro. *Journal of Occupational Health*, 53, 64-74.
- Hua, G., Zhang, Q., Fan, Z., 2007. Heat shock protein 75 (TRAP1) antagonizes reactive oxygen species generation and protects cells from granzyme M-mediated apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 282, 20553-20560. 10.1074/jbc.m703196200.
- Huang, C.C., Aronstam, R.S., Chen, D.R., 2010. Oxidative stress, calcium homeostasis, and altered gene expression in human lung epithelial cells exposed to ZnO nanoparticles, *Toxicol. In Vitro.*, 24, 45-55. 10.1016/j.tiv.2009.09.007.
- Huel, G., Yazbeck, C., Burnel, D., Missy P. and Kloppmann, W., 2004, Environmental boron exposure and activity of d-Aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) in a newborn population. *Toxicological Sciences*, 80, 304-309.
- Hunt, C., Idso, J., 1999. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *J Trace Elem Exp Med.*, 12, 221–233.
- Hunt, C.D., 2003. Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 16 (4), 291–306.
- 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.
- Hütter, R., Keller-Schien, W., Knüsel, F., Prelog, V., Rodgers Jr., G.C., Suter, P., Vogel, G., Voser, W., Zähler, H., 1967. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 57. Mitteilung. Boromycin, *Helv. Chim. Acta*, 50 (6), 1533–1539.
- Iannitti T., and Palmier, B., 2009. Antioxidant Therapy Effectiveness: An Up to Date. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13, 245- 278.
- Iavazzo, C., Gkegkes, I.D., Zarkada, I.M., Falagas, M.E., 2011. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J. Womens Health* 20 (8), 1245–1255.
- Igra A.M., Harari, F., Lu, Y., Casimiro, E., Vahter, M., 2016. Boron exposure through drinking water during pregnancy and birth size. *Environment International*, 95, 54-60.
- Ince, S., Kucukkurt, I., Cigerci, I.H., Fidan, A.F., 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, 161–164.
- Irschik, H., Schummer, D., Gerth, K., Hofle, G., Reichenbach, H., 1995. The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, *Sorangium cellulosum*, *J. Antibiot.*, 48 (1), 26–30.
- Ivask, A., Bondarenko, O., Jephthina, N., Kahru A., 2010. Profiling of the reactive oxygen species-related ecotoxicity of CuO, ZnO, TiO₂, silver and fullerene nanoparticles using a set of recombinant luminescent *Escherichia coli* strains: differentiating the impact of particles and solubilised metals. *Anal. Bioanal. Chem.*, 398, 701-716.
- Jain, M.P., Choi, A.O., Neibert, K.D., Maysinger, D., 2009. Probing and preventing quantum dot-induced cytotoxicity with multimodal alpha-lipoic acid in multiple

- dimensions of the peripheral nervous system. *Nanomedicine (Lond)*. 4 (3), 277-90.
- Jensen, J.P., 2006. The rise and fall of borax as an antiepileptic drug. *Arch Neurol.*, 63 (4), 621-662.
- Jin, E., Li S., Ren, M., Q., Hu, Gu, Y., Li K., 2017b. Boron Affects Immune Function Through Modulation of Splenic T Lymphocyte Subsets, Cytokine Secretion, and Lymphocyte Proliferation and Apoptosis in Rats. *Biol Trace Elem Res.*, 178, 261–275.
- Jin, E., Ren, M., Liu, W., Liang, S., Hu, Q., Gu, Y., and Li S., 2017a. Effect of Boron on Thymic Cytokine Expression, Hormone Secretion, Antioxidant Functions, Cell Proliferation, and Apoptosis Potential via the Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 Signaling Pathway .*J. Agric. Food Chem.*, DOI:10.1021/acs.jafc.7b04069.
- Jin, T., Sun, D., Su, J.Y., Zhang, H., Sue, H.J., 2009. Antimicrobial efficacy of zinc oxide quantum dots against *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, and *Escherichia coli* O157:H7. *J. Food Sci.*, 74, 46-52.
- John, E., Laskow, T.C., Buchser, W.J., Pitt, B.R., Basse, P.H., Butterfield, L.H., Kalinski, P., Lotze M.T., 2010. Zinc in innate and adaptive tumor immunity. *J. Transl. Med.*, 8, 118.
- Johnson, B.M., Fraietta, J.A., Gracias, D.T., Hope, J.L., Stairiker, C.J., Patel, P.R., Mueller, Y.M., et al. 2014. Acute exposure to ZnO nanoparticles induces autophagic immune cell death. *Nanotoxicology*, 9, 737–748.
- Kabu, M., 2013. Akosman, M. Biological effects of boron. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 225, 57–75.
- Kahraman, B., Özkan, Ş.G., 2001. “Borun Stratejik Önemi”, *Radikal Gazetesi, Yorum Köşesi*, Yıl: 5, Sayı: 1689, s. 6, İstanbul.
- Kahru, A., Dubourguier, H.C., 2010. From ecotoxicology to nanoecotoxicology *Toxicology.*, 269 (2-3), 105-19.
- Kahru, A., Dubourguier, H.C., Blinova, I., Ivask, A. ve Kasemets, K. 2008. Biotests and biosensors for ecotoxicology of metal oxide nanoparticles: A Minireview. *Sensors*, 8-8, 5153–5170.
- Kahru, A., Ivask, A., 2013. Mapping the dawn of nanoecotoxicological research. *Acc Chem Res.*, 46 (3), 823–833.
- Kane, R.C., Bross, P.F., Farrell, A.T., Pazdur, R., 2003. Velcade: U.S.A. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist*, 8 (6), 508–513.
- Kang, G.S., Gillespie, P.A., Gunnison, A., Rengifo, H., Koberstein, J. ve Chen, L.C. 2011. Comparative pulmonary toxicity of inhaled nickel nanoparticles: Role of deposited dose and solubility. *Inhalation Toxicology*, 23, 95-103.
- Karabulut H., and Gülay M.Ş. 2016. Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg.*, 1 (1).
- Karlsson, H.L., Cronholm, P., Gustafsson, J., Möller, L., 2008. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chem. Res. Toxicol.* 21,1726-1732.
- Karnakar, R.Y., Saritha, C., Sridhar, Y., Shankaraiah, P., 2014. Naringenin prevents the zinc oxide nanoparticles induced toxicity in swiss albino mice. *J. Pharmacol. Clin. Toxicol.*, 2, 1021.

- Kasemo, B., Gold, J., 1999. Implant surfaces and interface processes. *Adv Dental Res* 12,8-20.
- Khan, N., Syed, D.N., Ahmad, N., Mukhtar, H., 2013. Fisetin: a dietary antioxidant for health promotion. *Antioxid Redox Signal.* 19 (2), 151-62.
- Khanna, P., Ong, C., Huat, B., 2015. Nanotoxicity: An interplay of oxidative stress, inflammation and cell death. *Nanomaterial*, 5, 1163-1180.
- Khare, P., Sonane, M., Pandey, R., Ali, S., Gupta, K.C., Satish, A., 2011. Adverse effects of TiO₂ and ZnO nanoparticles in soil nematode, *Caenorhabditis elegans*. *J Biomed Nanotechnol.*, 7 (1), 116-7.
- Khorsandi, L., Orazizadeh, M., Mansori, E., Fakhredini F., 2015. Glycyrrhizic acid attenuated lipid peroxidation induced by titanium dioxide nanoparticles in rat liver. *Bratisl. Lek. Listy*, 116, 383-388.
- Kırşan, İ.H., 2001. Madencilik Sektörünün Sorunları ve Çözüm Önerileri, 17. Uluslararası Madencilik Kongresi.
- Kim, Y.S., Song, M.Y., Park, J.D., Song, K.S., Ryu, H.R., Chung, Y.H., 2010. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology*, 7.
- Kocafe, Ç., 2007. Nanotıp: yaşam bilimlerinde nanoteknoloji uygulamaları. *Hacettepe tıp Dergisi*, 38 (1): 33-38.
- Koch, C.C., 2000. Nanostructured materials processing, properties, and applications. 2nd ed. New York: William Andrew.
- Korkmaz, M., Avcı, C.B., Gunduz, C., Aygunes, D., Tepedelen, B.E., 2014. Disodium pentaborate decahydrate (DPD) induced apoptosis by decreasing hTERT enzyme activity and disrupting F-actin organization of prostate cancer cells. *Tumor Biol.*, 35, 1531–1538.
- Korkmaz, M., Saylı, U., Saylı, B.S., Bakırdere, S., Titretir, S., Ataman, O.Y. and Keskin, S., 2007b. Estimation of human daily boron exposure in a boron-rich area. *British Journal of Nutrition*, 98, 571–575.
- Korkmaz, M., Uzgören, E., Bakırdere, S., Aydın, F. and Ataman, O.Y., 2007a. Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environmental Toxicology*, 22, 17-25.
- Koshiba, T., Kobayashi, M., Match, T., 2009. Boron nutrition of tobacco BY-2Cells. V. oxidative damage is the major cause of cell death induced by boron deprivation, *Plant Cell Physiol.*, 50 (1), 26–36.
- Kosyan, D.B., Rusakova, E.A., Sizova, E.A., Yausheva, E.V., Miroshnikov S.A., 2016. Toxic effect and mechanisms of nanoparticles on freshwater infusoria. *Int. J. Geomate*, 11, 2170-2176.
- Kot, F.S., 2009. Boron sources, speciation and its potential impact on health. *Rev Environ Sci Biotechnol.*, 8 (1), 3–28.
- Kryston, T.B., Georgiev, A.B., Pissis, P., Georgakilas, A.G., 2011. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutation Research*, 711 (1-2),193–201.
- Kurtoglu, V., Kurtoglu, F., Coskun, B., Seker, E., Balevi, T., Icingul, I.S., 2002. Effects of boron supplementation on performance and some serum biochemical parameters in laying hens. *Rev Med Vet.*, 153 (12), 823–828.
- Kuzma, J., Priest, S., 2010. Nanotechnology, risk, and oversight: learning lessons from related emerging technologies. *Risk Anal.*, 30 (11), 1688-98.

- Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., 2008. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications, *Chem. Rev.*, 108 (6), 2064-110.
- Lead, J.R., Wilkinson, K.J. 2006. Natural aquatic colloids: current knowledge and future trends. *Environ. Chem.*, 3, 159-171.
- Lee, K.S., Lee, B.S., Semnani, S., Avanesian, A., Um, C.Y., Jeon, H.J., Seong, K.M., Yu, K., Min, K.J., Jafari M., 2010. Curcumin extends life span, improves health span, and modulates the expression of age-associated aging genes in *Drosophila melanogaster*. *Rejuvenation Res.*, 13, 561-570.
- Leonard, S.S., Harris, G.K., Shi, X., 2004. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radical Biology and Medicine*, 37 (12), 1921–1942.
- Liou, S.H., Tsou, T.C., Wang, S.L., Li, L.A., Chiang, H.C., Li, W.F. et al. 2012. Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nanomaterials. *J Nanopart.*, 14, 878.
- Liu, J., Feng, X., Wei, L., Chen, L., Song, B., Shao, L., 2016. The toxicology of ion-shedding zinc oxide nanoparticles. *Crit Rev Toxicol.*, 46 (4), 348-84.
- Liu, K., Sun, J., Yang, D., Zhao 2008. Toxicological effects of multi-wall carbon nanotubes in rats. *Journal of Nanoparticle Research*, 10 (8), 1303–1307.
- Liu, W., Zhang, S., Wang, L., Qu, C., Zhang, C., Hong, L., et al. 2011. CdSe quantum dot (QD)-induced morphological and functional impairments to liver in mice. *PLoS One*, 6 (9), e24406.
- Loenen, W.A., 2006. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything? *Biochem Soc Trans.*, 34 (pt 2), 330-333.
- López-Alarcón C., and Denicola, A., 2013. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta.*, 763, 1-10.
- Lu, S., Duffin, R., Poland, C., Daly, P., Murphy, F., Drost, E. Et al. 2009. Efficacy of simple short-term in vitro assays for predicting the potential of metal oxide nanoparticles to cause pulmonary inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 117, 241-247.
- Lugrin, J., Rosenblatt-Velin, N., Parapanov, R., Liaudet, L., 2013. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological Chemistry*, 395 (2), 119-250.
- Ma, H., Williams, P.L., Diamond S.A., 2013. Ecotoxicity of manufactured ZnO nanoparticles - a review. *Environ. Pollut.*, 172, 76-85.
- 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. *Am. J. Epidemiol.*, 167 (9), 1070–1080.
- Ma-Hock, L., Brill S., Wohlleben, W., Farias, P.M., Chaves, C.R., Tenório, D.P., Fontes, A., Santos, B.S., Landsiedel, R., Strauss, V., Treumann, S., Ravenzwaay, B.v., 2012. Short term inhalation toxicity of a liquid aerosol of CdS/Cd (OH)₂ core shell quantum dots in male Wistar rats. *Toxicol Lett.* 208 (2), 115-24.
- Mamalis, A.G. 2007. Recent Advances in Nanotechnology. *Journal of Materials Processing Technology*, 181, 52–58.
- Manzo, S., Miglietta, M.L., Rametta, G., Buono, S., Di Francia, G., 2013. Embryotoxicity and Spermotoxicity of Nanosized ZnO for Mediterranean Sea Urchin *Paracentrotus Lividus*. *Journal of Hazardous Materials.* 254-255, 1-9.

- Marnett, L., Riggins, J., West, J.N., 2003. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein”, *J Clin Invest.*, 111, 583-593.
- Mateo, P., Bonilla, I., Fernandezvaliente, E., Sanchezmaeso, E., 1986. Essentiality of boron for dinitrogen fixation in *Anabaena* sp PCC 7119. *Plant Physiol.*, 81, 430–433.
- Mathews, V.V., Binu, P. Sauganth Paul, M.V., Abhilash, M., Manju, A., Harikumar Nair, R., 2012. Hepatoprotective efficacy of curcumin against arsenic trioxide toxicity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 (2), S706-S711.
- Maulik, N., McFadden, D., Otani, H., Thirunavukkarasu, M., Parinandi, N.L., 2013. Antioxidants in longevity and medicine. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, Article ID 820679, 3 pages.
- Maynard, A.D., Aitken, R.J., 2007. Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements. *Nanotoxicology*, 1, 26.
- Mcauley, E.M., Bradke, T.A., Plopper, G.E., 2011. Phenylboronic acid is a more potent inhibitor than boric acid of key signaling networks involved in cancer cell migration. *Cell Adhes Migr.*, 5 (5), 382–386.
- McCarthy J., Inkielewicz-Stępnia, I., Corbalan, J.J., Radomski, M.W., 2012. Mechanisms of toxicity of amorphous silica nanoparticles on human lung submucosal cells in vitro: protective effects of fisetin. *Chem Res Toxicol.*, 15;25 (10):2227-35.
- Méndez-Medrano, M.G., Kowalska, E., Lehoux, A., Herissan, A., Ohtani, B., Bahena, D., Briois, V., Colbeau-Justin, C., Rodríguez-López, J.L., Remita H., 2016. Surface modification of TiO₂ with Ag nanoparticles and CuO nanoclusters for application in photocatalysis. *J. Phys. Chem. C*, 120, 5143-5154.
- Miessler, G.L., Tarr, D.A., 2009. *İnorganik Kimya (Çev. N. Karacan, P. Gürkan)*. Palme yayıncılık, Ankara.
- Miljkovic, D., Scorei, R.I., Cimpoiaşu, V.M., Scorei, I.D., 2009. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. *J Diet Suppl.*, 6 (3) , 211–226.
- Miller, G., Archer, C., Pica, R., Bell, D., Senjen, R, Kimbrell, G., 2006. Nanomaterials, sunscreen and cosmetics: Small ingredients, big risks Report. Friends of the Earth.
- Miller, J.C., Serrato, R., Represas-Cardenas, J. M. and Kundahl, G., 2004. *The Handbook of Nanotechnology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- Milne, G. L., Musiek, E. S., Morrow, J.D. 2005. F₂-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers*, 10 (1), S10–S23.
- Mital, G.S., Tripathi, M., 2011. A review of TiO₂ nanoparticles, *Chinese Sci. Bull.* 56, 1639-1657.
- Mitchnick, M.A., 1998. *Zinc Oxide, Sun products, protection and tanning*, Allured Publishing Corporation, Illinois, 130-142.
- Miwa, K., Takano, J., Omori, H., Seki, M., Shinozaki, K., Fujiwara, T., 2007. Plants tolerant of high boron levels. *Science* 318 (5855), 1417–1417.
- Mogoşanu, G.D., Bită, A., Bejenaru, L.E., Croitoru, O., Rău, G., Rogoveanu, O.C., Florescu, D.N., Neamtu, J., Scorei, I.D., Scorei, R.I., 2015. Calcium fructoborate for bone and cardiovascular health. *Biol Trace Elem Res.*, doi:10.1007/s12011-015-0590-2

- Moon, C., Park, H.J., Choi, Y.H., Park, E.M., Castranova, V., Kang, J.L., 2010. Pulmonary inflammation after intraperitoneal administration of ultrafine titanium dioxide (TiO₂) at rest or in lungs primed with lipopolysaccharide. *J Toxicol Environ Health*, 73 (5) 396-409.
- Morimoto, Y., Hirohashi, M., Ogami, A., Oyabu, T., Myojo, T., Hashiba, M. ve ark. 2011. Pulmonary toxicity following an intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticle agglomerates. *Journal of Occupational Health*, 53, 293-295.
- Morimoto, Y., Ogami, A., Todoroki, M., Yamamoto, M., Murakami, M., Hirohashi, M. ve ark. (2010). Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 4, 161-176.
- Moseman, R.F., 1994. Chemical disposition of Boron in animals and humans, *Environmental Health Perspect*, 102,113-117.
- Musee, N., Thwala, M., Nota, N., 2011. The antibacterial effects of engineered nanomaterials: Implications for wastewater treatment plants. *J. Environ. Monit.*, 13, 1164-1183.
- Naghii M.R., 2014. Boron and antioxidants complex: a new concept for the treatment of kidney stones without rigorous pain. *Endocr. Regul.*, 48, 120-125.
- Nakamura, H., Iitaka, Y., Kitahara, T., Okazaki, T., Okami, Y., 1977. Structure of aplasmomycin, *J. Antibiot.*, 30 (9), 714–719.
- Neal, C., Jarvie, H., Rowland, P., Lawler, A., Sleep, D., Scholefield, P., 2011. Titanium in UK rural, agricultural and urban/industrial rivers: geogenic and anthropogenic colloidal/sub-colloidal sources and the significance of within-river retention. *Sci. Total Environ.*, 409, 1843-1853.
- Nemenqani, D., 2015. The ameliorating effect of vitamin C against cardiopulmonary toxicity of zinc oxide nanoparticles. *Int. Res. J. Appl. Basic Sci.*, 9, 1102-1109.
- Nielsen, F., Penland, J., 1999. Boron supplementation of perimenopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immunefunction. *J Trace Elem Exp Med.*, 12, 251–261.
- Nielsen, F.H., 1997. Boron in human and animal nutrition. *Plant Soil*, 193 (1–2), 199–208.
- Nielsen, F.H., 2000. The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle. *Nutrition*, 16 (7–8), 512–514.
- Nielsen, F.H., 2009. Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats. *J Trace Elem Med Biol.*, 23 (3), 204-213.
- Nielsen, F.H., 2014. Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol.*, 28 (4), 383–387.
- Nielsen, F.H., Meacham, S.L., 2011. Growing evidence for human health benefits of boron. *J Evid Based Complement Alternat Med.*, 16 (3), 169–180.
- Nielsen, F.H., Penland J.G., 2006. Boron deprivation alters rat behavior and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutr Neurosci*, 9, 105-112.
- Nishi, K., Morimoto, Y., Ogami, A., Murakami, M., Myojo, T., Oyabu, T. Et al. 2009. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat lungs by intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Inhalation Toxicology*, 21, 10301039.

- Nurkiewicz, T.R., Porter, D.W., Barger, M., 2006. Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure. *Environ Health Perspect*, 114, 412–419.
- Oberdörster, G., Kane, A.B., Klaper, D., Hurt, R.H., 2013. Nanotoxicology. İçinde C.D. Klaassen (Ed.), *Casarettand Doull's Toxicology the Basic Science of Poisons*. New York: Mc Graw Hill; 1189-1229.
- Ogami, A., Morimoto, Y., Myojo, T., Oyabu, T., Murakami, M., Todoroki, M., et al. 2009. Pathological features of different sizes of nickel oxide following intratracheal instillation in rats. *Inhalation Toxicology*, 21, 812-818.
- Orenay Boyacioglu, S., Korkmaz, M., Kahraman, E., Yildirim, H., Bora, S., Ataman, O.Y., 2017. Biological effects of tolerable level chronic boron intake on transcription factors. *J Trace Elem Med Biol.*, 39, 30-35.
- Oyabu, T., Ogami, A., Morimoto, Y., Shimada, M., Lenggoro, W., Okuyama, K. Et al. 2007. Biopersistence of inhaled nickel oxide nanoparticles in rat lung. *Inhalation Toxicology*, 1, 55-58.
- Özkan Ş.G., 1994. “Flotation Studies of Colemanite Ores from the Emet Deposits of Türkiye”, Doktora Tezi, Birmingham Üni., Kimya Müh. Bölümü, Cevher Hazırlama Anabilim Dalı, Birmingham, İngiltere.
- Özsoy, A., 1991. Çeliklerin Borlanması ve Borür Tabakası, Geçiş Zonu ve Anamatriksin Özelliklerinin İyileştirilmesi. Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü , Doktora Tezi, Eskişehir.
- Padmavathy, N., Vijayaraghavan, R., 2008. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles an antimicrobial study. *Sci Technol Adv Mater.*, 9 (3), 035004.
- Pallauf, K., Bendall, J.K., Scheiermann, C., Watschinger, K., Hoffmann, J., Roeder, T., Rimbach G., 2013. Vitamin C and lifespan in model organisms. *Food Chem. Toxicol.*, 58, 255-263.
- Park, M., Li, Q., Shcheynikov, N., Zeng, W., Muallem, S., 2004. NaBC1 is a ubiquitous electrogenic Na (+)-coupled borate transporter essential for cellular boron homeostasis and cell growth and proliferation. *Mol Cell*, 16, 331-341.
- Parker, M.D., Ourmozdi, E.P., Tanner, M.J., 2001. Human BTR1, a new bicarbonate transporter superfamily member and human AE4 from kidney. *Biochem Biophys Res Commun*, 282, 1103-1109.
- Parr, A.J. and Loughman, B.C., 1983. “Boron and Membrane Functions in Plants”. In D.A. Robb & W.S. Pierpoint, (Eds.), *Metals and Micronutrients: Uptake and Utilization by Plants Annu. Proc. Phytochem. Soc. Eur*, 21, 87-107.
- Pechan, K., Danova, I., Olejarova, L., Halcak, V., Rendekova, Fabian, J., 2003. “Oxidative stress and antioxidant defense systems in patients after heart transplantation,” *Wiener Klinische Wochenschrift*, 115 (17-18), 648–651.
- Peet, A., 2012. Oxygen toxicity and free radical injury. In: Lieberman MA, Marks A. (Eds). *Marks' Basic Medical Biochemistry*. California; Lippincott Williams & Wilkins, p. 437-456.
- Penland, J.G., 1994. Dietary boron, brain-function, and cognitive performance. *Environ. Health Perspect*, 102, 65–72.
- Penland, J.G., 1995. Quantitative analysis of EEG effects following experimental magnesium and boron deprivation. *Magnes Res.*, 8, 341-358.
- Penland, J.G., 1998. The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biol. Trace Elem. Res.*, 66 (1–3), 299–317.

- Persson, T., Popescu, B.O., Cedazo-Minguez, A., 2014. Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, Article ID 427318, 11 pages.
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.*, 4 (2), 89-96.
- Piccinno, F., Gottschalk, F., Seeger, S., Nowack, B., 2012. Industrial production quantities and uses of ten engineered nanomaterials for Europe and the world. *J Nanopart Res.*, 14,1109–1120.
- Pisoschi, A.M., Pop, A., 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55-74.
- Pizzorno L., 2015. Nothing Boring About Boron *Integr Med (Encinitas)*, 14 (4), 35–48.
- Poljsak, B., Fink, R., 2014. The protective role of antioxidants in the defence against ROS/RNS-mediated environmental pollution. *Oxid Med Cell Longev.*, 2014, 671539.
- Poljsak, B., Suput, D., Milisav, I., 2013. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, Article ID 956792, 11 pages.
- Popova, E.V., Tinkov, A.A., Ajsuvakova, O.P., Skalnaya, M.G., Skalny, A.V., 2017. Boron – A potential goiterogen? *Med Hypotheses*, 104, 63-67.
- Prasad, K., Jha A.K., 2009. ZnO Nanoparticles: Synthesis and Adsorption Study. *Natural Science* Vol.1, No.2, 129-135.
- Prejac, J., Skalny, A.A., Grabeklis, A.R., Uzun S., Mimica, N., Momčilović B., 2018. Assessing the boron nutritional status by analyzing its cumulative frequency distribution in the hair and whole blood. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45, 50–56.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., Dhama, K., 2014. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *BioMed Research International*. 2014, Article ID 761264, 19 pages.
- Ralston, N.V.C., Hunt C.D., 2001. Diadenosine phosphates and S-adenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis. *Biochim Biophys Acta.*, 1527, 20-30.
- Rana, S., Kalaichelvan, P.T., 2013. Ecotoxicity of nanoparticles. *ISRN Toxicol.*, 2013, 574648.
- Rao, C.N.R., Müller, A., Cheetham, A.K., 2005. *The Chemistry of Nanomaterials Volume 1*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Reddy, M., Sasikala, P., Karthik, A., Sudheer, S.D., Murthy, L.N., 2012. Protective role of curcumin against arsenic trioxide toxicity during gestation and lactational periods. *Glob. Vet.*, 9, 270-276.
- Repetto, G., del Peso, A., Zurita, J.L., 2008. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nat Protoc.*, 3 (7), 1125-31.
- Rezanka, T., Sigler, K., 2008. Biologically active compounds of semi-metals, *Phytochemistry*, 69 (3), 585–606.
- Riaz, M., Yan, L., Wu, X., Hussain, S., Aziz, O., Wang, Y., Imran, M., Jiang C., 2018. Boron alleviates the aluminum toxicity in trifoliolate orange by regulating antioxidant defense system and reducing root cell injury. *Journal of Environmental Management*, 208, 149–158.

- Ryan, J.N., 1996. Elimelech, M. Colloid mobilization and transport in groundwater. *Colloids Surf.,A.*, 107, 1–56.
- Sahu, D., Kannan, G.M., Tailang, M., Vijayaraghavan R., 2016. *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles : a comparison between particle size and cell type. *J. Nanosci.* 2016, 9, Article ID 4023852.
- Salamanca Buentello, F., L. Persad, D., Court, E. B., Douglas, K. M., Daar, A. S., & Singer, P. A., 2005. Nanotechnology and the Developing World. *PLoS Medicine*, 383-386.
- Samuk, T.B., 2015. Yapi Malzemesi Üretiminde Kullanılan Bor Türevlerine Yönelik Çalışmaların Analizi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mimarlık Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.
- Sarkar, A., Sil, P.C., 2014. Iron oxide nanoparticles mediated cytotoxicity via PI3K/AKT pathway : role of quercetin. *Food Chem. Toxicol.*, 71, 106-115.
- Savolainen, K., Alenius, H., Norppaa, H., Pykkänen, L., Tuomi, T., Kasper, G., 2010. Risk assessment of engineered nanomaterials and nanotechnologies—A review. *Toxicology*, 269, 92–104.
- Sayli, B.S., Çöl, M., Elhan, A.H., Genç, Y., 2003. Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish populations 6: relevant data from all centers. *J Ankara Med Sch.*, 25, 165-173.
- Sayli, B.S., Tuccar E., Elhan, A.H., 1998. “An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations”, *Reprod. Toxicol.*, 12 (3), 297-304.
- Sayli, B.S., 2001. Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations 3: evaluation of fertility among sibs and in “borate families” *Biol Trace Elem Res.*, 81, 255-267.
- Schauss, A.G., 1999. *Minerals, Trace Elements and Human Health*. Life Sciences Press: Tacoma, WA.
- Schieber, M., Chande N.S., 2014. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. Volume 24, Issue 10, pR453–R462.
- Schilling, K., Bradford, B., Castelli, D., Dufour, E., Nash, J.F., Pape, W., Schulte, S., Tooley, I.J., Bosch, V.D., Schellauf, F., 2010. Human safety review of nano titanium dioxide and zinc oxide. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 9, 495-509.
- Schiotz, J., Jacobsen, K.W., 2003. A maximum in the strength of nanocrystalline copper. *Science* 301,13571359.
- Schrand, A.M., Rahman, M.F., Hussain, S.M., Schlager, J.J., Smith, D.A., Syed, A.F. 2010. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2, 544-568.
- Schummer, D., Schomburg, D., Irschik, H., Reichenbach, H., Hofle, G., 1996. Antibiotics from gliding bacteria. 75. Absolute configuration and biosynthesis of tartrolon B, a boron-containing macrodiolide from *Sorangium cellulosum*, *Liebigs Annalen* 6, 965–969.
- Scorei, I.D., Scorei, R.I., 2013. Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health. *Biol Trace Elem Res.*, 155 (3), 315–321.
- Scorei, R., 2012. Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on earth. *Origins Life Evol. Biospheres*, 42 (1), 3–17.

- Scorei, R., Cimpoiasu, V.M., Iordachescu, D., 2005. In vitro evaluation of the antioxidant activity of calcium fructoborate. *Biol Trace Elem Res.*, 107 (2), 127–134.
- Scorei, R., Ciubar, R., Ciofrangeanu, C.M., Mitran, V., Cimpean, A., Iordachescu, D., 2008. Comparative effects of boric acid and calcium fructoborate on breast cancer cells. *Biol Trace Elem Res.*, 122 (3), 197–205.
- Scorei, R., Mitrut, P., Petrisor, J., 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. *Biol Trace Elem Res.*, doi:10.1007/s12011-011-9083-0.
- Scorei, R.I., Popa, R.Jr., 2010. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti Cancer Agents Med Chem.*, 10 (4), 346–351.
- Scorei, R.I., Rotaru, P., 2011. Calcium fructoborate—potential antiinflammatory agent. *Biol Trace Elem Res.*, 143 (3), 1223–1238.
- Sekhon, B.S., Kamboj, S.R., 2010. Inorganic nanomedicine-Part 2, Nanomed: Nanotechnol. *Biol. Med.*, 6, 612-618.
- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y.S.R., De, B., 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.*, 3 (1), 91-100.
- Serpone, N., Dondi, D., Albin A., 2007. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products *Inorganica Chimica Acta.*, 360: 794–802.
- Shi, H., Magaye, R., Castranova, V., Zhao J., 2013. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol.*, 10, 15.
- Shinde, A., Ganu, J., Naik, P., 2012. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.*, 1 (2), 6366.
- Shomron, N., Ast, G., 2003. Boric acid reversibly inhibits the second step of pre-mRNA splicing. *FEBS Lett.*, 552, 219-224.
- Shukla, P.K., Khanna, V.K., Khan, M.Y., Srimal R.C., 2003. Protective effect of curcumin against lead neurotoxicity in rat. *Hum. Exp. Toxicol.*, 22, 653-658.
- Shvedova, A.A., Kagan, V.E., Fadeel, B., 2010. Close encounters of the small kind: adverse effects of man-made materials interfacing with the nano-cosmos of biological systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 50, 63–88.
- Siddiqui, M.A., Ahamed, M., Ahmad, J., Khan, M.A.M., Musarrat, J., Al-Khedhairy, A.A., Alrokayan S.A., 2012. Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin. *Food Chem. Toxicol.*, 50, 641-647.
- Silva, A. H., Locatelli, C., Filho, U. P., Gomes, B. F., de Carvalho Junior, R. M., de Gois, J. S., et al. 2017. Visceral fat increase and signals of inflammation in adipose tissue after administration of titanium dioxide nanoparticles in mice. *Toxicology and Industrial Health*, 33 (2), 147–158.
- Simko, M., Mattsson, M.O., 2014. Interactions between nanosized materials and the brain. *Curr Med Chem.*, 21, 4200–4214.

- Singh, N., Manshian, B., Jenkins, G.J., Griffiths, S.M., Williams, P.M., Maffeis, T.G. ve ark. 2009. NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*, 30, 3891-3914.
- Sly, P.D., Schüepf, K., 2012. Nanoparticles and children's lungs: is there a need for caution? *Paediatr Respir Rev.*, 13, 71–72.
- Smulders, S., Larue, C., Sarret, G., Castillo-Michel, H., Vanoirbeek, J., Hoet, P.H., 2015. Lung distribution, quantification, co-localization and speciation of silver nanoparticles after lung exposure in mice. *Toxicol Lett.*, 238 (1), 1-6.
- Sooklert, K., Chattong, S., Manotham, K., Boonwong, C., Klaharn, I.Y., Jindatip, D., Sereemasapun, A., 2016. Cytoprotective effect of glutaraldehyde erythropoietin on HEK293 kidney cells after silver nanoparticle exposure. *Int J Nanomedicine.*, 11, 597-605.
- Sorg, O., 2004. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality?. *Comptes Rendus Biologies*; 327, 649-662.
- Sorice, E., Guerriero, F., Capone, G., Colonna, G., Castello, S., Costantini S. 2014. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini. Rev. Med. Chem.*, 14, 444-452.
- Soto, K., Garza, K.M., Murr, L.E., 2007. Cytotoxic effects of aggregated nanomaterials. *Acta Biomater*, 3 ,351–358.
- Srivatsava, S., Pant, A., Trivedi, S., Pandey R., 2016. Curcumin and β -caryophellene attenuate cadmium quantum dots induced oxidative stress and lethality in *Caenorhabditis elegans* model system. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 42, 55-62.
- Stefanidou, M., Maravelias, C., Dona, A., Spiliopoulou, C., 2006. Zinc: A multipurpose trace element. *Arch. Toxicol.*, 80, 1-9.
- Stucki, U., Schmid, J., Hämmerle, C.F., Lang, N.P., 2001. Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stages of guided bone regeneration. A descriptive histochemical study in humans. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 12, 121–127.
- Sturm, R., 2015. A computer model for the simulation of nanoparticle deposition in the alveolar structures of the human lungs. *Ann Transl Med.*, 3, 281.
- Sung, J.H., Ji, J.H., Park, J.D., Yoon, J.U., Kim, D.S., Jeon, K.S., ... Yu, I.J. 2009. Subchronic Inhalation Toxicity of Silver Nanoparticles. *Toxicological Sciences*, 108 (2), 452–461.
- Syed, S., Zubair, A., Frieri, M., 2013. Immune response to nanomaterials: implications for medicine and literature review. *Curr Allergy Asthm Rep.*, 13 (1), 50-7.
- Şimşek, A., Velioglu, Y.S., Coşkun, A.L. Saylı, B.S., 2003. Boron concentrations in selected foods from borate-producing regions in Turkey”, *J Sci Food Agric*, 83 (6), 586-592.
- Takano, J., Miwa, K., Yuan, L., von Wiren, N., Fujiwara, T., 2005. Endocytosis and degradation of BOR1, a boron transporter of *Arabidopsis thaliana*, regulated by boron availability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 12276-12281.
- Takano, J., Noguchi, K., Yasumori, M., Kobayashi, M., Gajdos, Z., Miwa, K., et al. 2002. *Arabidopsis* boron transporter for xylem loading *Nature*, 420, 337-340.
- Tanaka, M., Fujiwara, T., 2008. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants, *Pflügers Arch.-Eur. J. Physiol.*, 456 (4), 671–677.

- Tankhiwale, R., Bajpai S.K., 2012. Preparation, characterization and antibacterial applications of ZnO-nanoparticles coated polyethylene films for food packaging. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, 90, 16-20.
- Tereshchenko, A., Bechelany, M., Viter, R., Khranovskyy, V., Smyntyna, V., Starodub, N., Yakimova, R. 2016. Optical Biosensors Based on ZnO Nanostructures: Advantages and Perspectives. A review. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 229, 664–677.
- Thrall, J.H., 2004. Nanotechnology and medicine. *Radiology*, 230,315-8.
- Toda, S., 2011. Polyphenol content and antioxidant effects in herb teas. *Chin. Med.*, 2, 29-31.
- Truppi, F., Petronella, T., Placido, M., Striccoli, A., Agostiano, M.L., Curri, R., Compari elli 2017. Visible-light-active TiO₂-based hybrid nanocatalysts for environmental applications. *Catalysts*, 7 (100), 1-33.
- Tunc, O., 2010. Investigation of the role of oxidative stress in male infertility. Doktora Tezi. Faculty of Health Sciences. University of Adelaide. Adelaide, Avustralya.
- Turkez H., 2008. Effects of boric acid and borax on titanium dioxide genotoxicity. *J. Appl. Toxicol.*, 28, 658-664.
- Turkez, H., Geyikoglu, F., Tatar, A., Keles, M.S., Kaplan I., 2012. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Exp Toxicol Pathol.*, 64 (1), 93-101.
- Turkez, H., Geyikoglu, F., 2010. Boric acid a potential chemoprotective agent against aflatoxin b1 toxicity in human blood. *Cytotechnology*, 62,157–165.
- Turkez, H., Geyikoglu, F., Dirican, E., Tatar, A., 2012. In vitro studies on chemoprotective effect of borax against aflatoxin B1-induced genetic damage in human lymphocytes, *Cytotechnol.*, 64, 607-612.
- Turkez, H., Geyikoglu, F., Yousef, M.I. Celik, K., Bakır T.O., 2012. Ameliorative effect of supplementation with L-glutamine on oxidative stress, DNA damage, cell viability and hepatotoxicity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat hepatocyte cultures. *Cytotechnology*, 64 (6), 687-99.
- Turkez, H., Sisman, T., 2007. Anti-genotoxic effect of hydrated sodium calcium aluminosilicate on genotoxicity to human lymphocytes induced by aflatoxin B1. *Toxicol. Ind. Health*, 23, 83-89.
- Turkez, H., Tatar, A., Hacimuftuoglu, A., Ozdemir, E., 2010. Boric acid as a protector against paclitaxel genotoxicity. *Acta Biochim. Pol.*, 57 (1), 95–97.
- Turkez, H., Yousef, M.I., Sönmez, E., 2014. Evaluation of cytotoxic, oxidative stress and genotoxic responses of hydroxyapatite nanoparticles on human blood cells, *J. Appl. Toxicol.*, 34, 33733379. 10.1002/jat.2958.
- Türkez H., 2007. Bazi Bor Bileşiklerinin İn Vitro Şartlarda Periferel İnsan Kani Üzerine Genetik Ve Biyokimyasal Etkileri Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı.
- Türkez, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keleş, S., Özkan, A., 2007. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Z Naturforsch C.*, 62 (11–12), 889–896.
- Türkez, H., Sönmez, E., Aydın E., Hacimuftuoglu A., Öztetik E., 2016a. Choosing the Right Antioxidant Supplement for Protecting Liver From Toxicity of Engineered Nanoparticles: A Comprehensive In Vitro Screening

- Türkez, H., Sönmez, E., Tatar, A., 2016b. Boron Compounds Counteracts Oxidative Stress Mediated Genotoxicity Induced By Fe₃O₄ Nanoparticles In Vitro. *Applied Mechanics and Materials*, 835, 84-90.
- Ulusik, I., Caglar Karakaya, H., Koc, A., 2018. The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45, 156–162.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 39 (1), 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160 (1), 1–40.
- Vallianou, N.G., Evangelopoulos, A., Schizas, N., Kazazis C., 2015. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer Res.*, 35, 645-651.
- Vance, M.E., Kuiken, T., Vejerano, E.P., McGinnis, S.P., Hochelle, Jr M.F., Rejeski, D., Hull, M.S., 2015. Nanotechnology in the real world: redeveloping the nanomaterials consumer products inventory. *Journal of Nanotechnology*, 6, 1769–1780.
- Völker, C., Oetken, M., Oehlmann, J., 2013. The biological effects and possible modes of action of nanosilver. *Rev Environ Contam Toxicol.*, 223, 81–106.
- Walters, C., Pool, E., Somerset, V., 2016. *Nanotoxicology: A Review*. INTECH Chapter 3.
- Wang, F., Liu, X., Shi, Z., Tong, R., Adams, C.A., Shi, X., 2016. Arbuscular mycorrhizae alleviate negative effects of zinc oxide nanoparticle and zinc accumulation in maize plants--A soil microcosm experiment. *Chemosphere*, 147, 88-97.
- Wang, L., Mao, J., Zhang, G.H., 2007. Nano-cerium-element-doped titanium dioxide induces apoptosis of Bel 7402 human hepatoma cells in the presence of visible light. *World J Gastroenterol.*, 13, 4011–4014.
- Wang, Z.L., 2008. Energy Harvesting for Self-powered Nanosystems. *Nano Res*, 1, 1-8.
- Warheit, D.B., Sayes, C.M., Frame, S.R., Reed, K.L., 2010. Pulmonary exposures to Sepiolite nanoclay particulates in rats: Resolution following multinucleate giant cell formation. *Toxicology Letters*, 192 (3), 286-93.
- Whorton, D., Haas, J., Trent L., Wong, O., 1994. “Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment”, *Occup. Environ. Med.*, 51, 761-767.
- Willcox, J.K., Ash, S.L., Catignani, G.L., 2004. “Antioxidants and Prevention of Chronic Disease,” *Clinical Re-view in Food Science Nutrition*, 44 (4), 275-295.
- Wimmer, M.A., Lochnit, G., Bassil, E., Mühlhng, K.H, Goldbach, H.E., 2009. Membraneassociated, boron-interacting proteins isolated by boronate affinity chromatography. *Plant Cell Physiol.*, 50 (7), 1292-1304.
- Wolkenstein, K., Gross, J.H., Falk, H., 2010. Boron-containing organic pigments from a Jurassic red alga, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (45), 19374–19378.
- Wu, T. and Tang M., 2017. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs. *J Appl Toxicol.*, 1–16.

- Yazbeck, C., Kloppmann, W., Cottier, R., Sahuquillo, J., Debotte, G. and Huel, G., 2005. Health impact evaluation of boron in drinking water: a geographical risk assessment in Northern France, 27, 419-427.
- Yılmaz, A., 2002. Her derde deva hazinemiz bor. *Tübitak-Bilim ve Teknik Dergisi*, Ankara, Mayıs sayısı.
- Yi, G.C., Yatsui, T., Ohtsu, M., 2011. ZnO Nanorods and Their Heterostructures for Electrical and Optical Nanodevice Applications. *Comprehensive Nanoscience and Technology*, 1, 335–374.
- Ying, X., Cheng, S., Wang, W., Lin, Z., Chen, Q., et al. 2011. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biol. Trace Elem. Res.*, 144, 306-315.
- Young S., and Woodside, J.V., 2001. “Antioxidants in Health and Disease,” *Journal of Clinical Pathology*, 54 (3), 176-186.
- Yousef, J.M., Mohamed, A.M., 2015. Prophylactic role of B vitamins against bulk and zinc oxide nano-particles toxicity induced oxidative DNA damage and apoptosis in rat livers. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 28, 175-184.
- Yu, K.N., Yoon, T.J., Minai-Tehrani, A., Kim, J.E., Park, S.J., Jeong, M.S., Ha, S.W., et al. 2013. Zinc oxide nanoparticle induced autophagic cell death and mitochondrial damage via reactive oxygen species generation. *Toxicol in Vitro*, 27, 1187–1195.
- Ze, Y., Zheng, L., Zhao, X., Gui, S., Sang, X., Su, J., Guan, N., Zhu, L., Sheng, L., Hu, R., Cheng, J., Cheng, Z., Sun, Q., Wang, L., Hong, F., 2013. Molecular mechanism of titanium dioxide nanoparticles-induced oxidative injury in the brain of mice. *Chemosphere.*, 92 (9), 1183-9.
- Zeng J. and Davies, M.J. 2005. Evidence for the formation of adducts and S-(carboxymethyl)cysteine on reaction of α -dicarbonyl compounds with thiol groups on amino acids, peptides, and proteins. *Chemical Research in Toxicology*, 18 (8), 1232–1241.
- Zhang, X.D., 2010. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes, *Int. J. Nanomedicine*, 5, 771-781. 10.2147/ijn.s8428.
- Zhu, J.G., 2003. New heights for hard disk drives. *Materials Today* 6,2231.
- Zijno, I., DeAngelis, B., DeBerardis, C., Andreoli, M.T., Russo, D., Pietraforte, G., Scorza, P., Degan, J., Ponti, F., Rossi, F., Barone 2015. Different mechanisms are involved in oxidative DNA damage and genotoxicity induction by ZnO and TiO₂ nanoparticles in human colon carcinoma cells. *Toxicol. In Vitro*, 29, 1503-1512.

ÖZGEÇMİŞ

1. GENEL

ADI SOYADI	KÜBRA ÇELİK TOPKARA
ÜNVANI	Araştırma Görevlisi
GÖREV YERİ	Tıp Fakültesi- Fizyoloji ABD
E-POSTA	kubracelik.23@gmail.com

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	DERECE	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM-ANABİLİM DALI
2014-.....	Doktora	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji
2012-....	Doktora	Atatürk Üniversitesi, Genel Biyoloji
2013	İngilizce Hazırlık	ODTÜ
2010-2012	Y. Lisans	Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji
2009-2010	İngilizce Hazırlık	Atatürk Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksekokulu
2005-2009	Lisans	Atatürk Üniversitesi, Biyoloji

3. AKADEMİK VE MESLEKİ DENEYİM

KURUM-KURULUŞ	ÜLKE	ŞEHİR	BÖLÜM-BİRİM	GÖREV	GÖREV DÖNEMİ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi	Türkiye	Bolu	Tıp Fakültesi- Fizyoloji	Araştırma görevlisi	09.10.2014-.....
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	Türkiye	Rize	Tıp Fakültesi- Fizyoloji	Araştırma görevlisi	05.02.2013-09.10.2014

* (Başlangıç Tarihi – Bitiş Tarihi)

PROJELER

1. Wintergreen Yağının Antitürojenik Ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP No. 2011-106), **Araştırmacı**, 2011.

4. ÖDÜLLER/BURSLAR

TÜBİTAK Doktora Bursu (2014-....) 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı
Fakülte Üçüncülüğü, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi (2009)
Bölüm Üçüncülüğü, Atatürk Üniversitesi, Biyoloji Bölümü (2009)

5. YÜKSEK LİSANS VE DOKTORA TEZLERİ

Doktora (Sağlık Bilimleri Enstitüsü): Karvakrolün in-vitro ve in-vivo deneysel modellerde Alzheimer hastalığı üzerine olası koruyucu etkilerinin araştırılması (Devam ediyor)

Doktora (Fen Bilimleri Enstitüsü): Çinko-Oksit Nano Tabanlı Partikülleri Tarafından Uyarılan Nanotoksositeye Karşı Bazı Antioksidanların Koruyucu Rollerinin Araştırılması. Danışman: Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ (Devam ediyor)

Yüksek lisans tezi: Wintergreen Yağının Antitürojenik Ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması. Yılı: 2012; Danışman: Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

6. ATIFLAR

Toplam makale	10
Tüm atıflar	54
Yazar dışı tüm atıflar	52
Atıf yapılan makale sayısı	48
Yazar dışı atıf yapılan makale sayısı	46
Makale başına düşen ortalama atıf	6
h-indeks	5

ARAŞTIRMA ALAN (LAR)I

Nanotoksikoloji

Genetik Toksikoloji

Nanoveziküller: Eksozomlar

Kanser Biyolojisi

Mutajenisite ve Karsinojenisite Tayini

Memeli Hücre ve Organ Kültürü Teknikleri

7. YAYINLAR**A) ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER (SCI & SSCI & ARTS AND HUMANITIES)**

A.1. Ugur Akbaba, M. Enes ARSLAN, **Kübra ÇELİK**, Hasan Turkez, G Bugra Akbaba. *Assessment Of Element Concentration Distribution In Different Rat Organs By Wavelength Dispersive X-Ray Fluorescence: Effects Of Aluminum Chloride.* **FRESENIUS ENVIRONMENTAL BULLETIN.** Volume: 27 Issue: 11/2018 Pages: 7162-7168. Published: 2018.

A.2. **Kübra ÇELİK**, Hasan Turkez. *Investigation of In Vitro Cytotoxicity and Genotoxicity of Wintergreen Oil in Rat Primary Neurons and N2a Neuroblastoma Cells.* **JOURNAL OF ESSENTIAL OIL BEARING PLANTS** Volume: 19 Issue: 6 Pages: 1340-1350. Published: NOV 2016.

A.3. Başak TOĞAR, **Kübra ÇELİK**, Hasan Turkez. *In vitro cytotoxic, genotoxic and antioxidant/oxidant effects of guaiazulene on human peripheral blood lymphocytes.* **BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY** Volume: 58 Issue: 1 Pages: 61-67. Published: JAN-FEB 2015

A.4. **Kübra ÇELİK**, Başak Toğar, Hasan Turkez, Numan Taşpınar. *In vitro cytotoxic, genotoxic and oxidative effects of acyclic sesquiterpene farnesene.* **TURKISH JOURNAL OF BIOLOGY** Volume: 38 Issue: 2 Pages: 253-259. Published: MAR 2014.

A.5. Hasan Türkez, **Kübra ÇELİK**, Başak Toğar. *Effects of copaene, a tricyclic sesquiterpene, on human lymphocytes cells in vitro.* **CYTOTECHNOLOGY** Volume: 66 Issue: 4 Page: 597-603. Published: AUG 2014

A.6. Hasan Turkez, Başak Toğar, **Kübra ÇELİK**. *In vitro study of human lymphocytes cytological and biochemical effects by zingiberene*. **JOURNAL OF ESSENTIAL OIL RESEARCH** Volume: 26 Issue: 5 Pages: 367-371. Published: OCT 2014

A.7. Hasan Turkez, Fatime Geyikoglu, Yousef I Mokhtar, Başak Toğar, Hasan Gurbuz, **Kübra ÇELİK**, Giray Buğra Akbaba, Zuhul Polat. *Hepatoprotective potential of astaxanthin against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in cultured rat hepatocytes*. **TOXICOLOGY AND INDUSTRIAL HEALTH** Volume: 30 Issue: 2 Pages: 101-112. Published: MAR 2014.

A.8. Hasan Turkez, **Kübra ÇELİK**, Bülent Çakmak. *Biosafety Evaluation of Nanoparticles in View of Genotoxicity and Carcinogenicity Studies: A Systematic Review*. **MATERIALS AND APPLICATIONS FOR SENSORS AND TRANSDUCERS II** Book Series: Key Engineering Materials. Volume: 543 Pages: 200-203. Published: MAR 2013.

A.9. Hasan Turkez, Bülent Çakmak, **Kübra ÇELİK**. *Evaluation of the Potential in Vivo Genotoxicity of Tungsten (VI) Oxide Nanopowder for Human Health*. **MATERIALS AND APPLICATIONS FOR SENSORS AND TRANSDUCERS II** Book Series: Key Engineering Materials. Volume: 543 Pages: 89-92. Published: MAR 2013.

A.10. Hasan Turkez, Fatime Geyikoglu, Mokhtar I Yousef, **Kübra ÇELİK**, Tülay Ö Bakır. *Ameliorative effect of supplementation with L-glutamine on oxidative stress, DNA damage, cell viability and hepatotoxicity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat hepatocyte cultures*. **CYTOTECHNOLOGY** Volume: 64 Issue: 6 Pages: 687-699. Published: DEC 2012.

B) ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

B.1. Hasan Turkez, Ebubekir Dirican, Elanur Aydın, Başak Toğar, **Kübra ÇELİK**. *Dermatocarpon intestiniforme (a lichen) modulates aflatoxin b1 induced genetic and oxidative damage in vitro*. **JOURNAL OF BIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL SCIENCES** Volume: 5 Issue: 14 Pages: 57-61. Published: 2011.

C) ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

C.1. Kübra ÇELİK, Hasan Türkez, Başak Toğar. Wintergreen uçucu yağının antioksidatif, genotoksik ve sitotoksik etkilerinin belirlenmesi. **XI. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi**. 1-4 Ekim 2013. P:170, Samsun.

C.2. Hasan Türkez, **Kübra ÇELİK**, Başak Toğar. Trisiklik seskiterpen kopaenin *in vitro* şartlarda insan lenfosit kültürleri üzerindeki etkileri.**XI. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi**. 1-4 Ekim 2013. P:171, Samsun.

C.3. Başak Toğar, **Kübra ÇELİK**, Hasan Türkez. İnsan primer lenfosit kültürlerinde gayazulenin genetik ve biyokimyasal etkileri.**XI. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi**. 1-4 Ekim 2013. P:172, Samsun.

C.4. Başak Toğar, Hasan Türkez, **Kübra ÇELİK**. Siklosativenin insan lenfosit hücre kültüründe sitolojik, genetik ve biyokimyasal etkileri. **XI. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi**. 1-4 Ekim 2013. P:114, Samsun.

C.5. Başak Toğar, Hasan Türkez, **Kübra ÇELİK**. Zingiberen'in lenfosit kültürlerinde bazı sitotoksik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkileri. **XI. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi**. 1-4 Ekim 2013. P:113, Samsun.

C.6. Kübra ÇELİK, Hasan Türkez. Wintergreen Yağının Antitümorejenik Ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması. **IV. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi**, 13-16 Aralık 2012. Bursa.

C.7. Kübra ÇELİK, Hasan Türkez, Tuğay Şişman. Sodyum Kromatin Genotoksik ve Teratojenik Etkileri. **X. Ekoloji ve Çevre Kongresi**, 4-7 Ekim 2011. Çanakkale.

8. SERTİFİKALAR

a) II. Moleküler Klonlama ve Protein Ekspresyonu uygulamaları sertifikası, Kocaeli Üniversitesi

b) Tübitak Bilimsel Araştırmalarda İstatistik Kullanım Sertifikası, Abant İzzet Baysal Üniversitesi