



**İNSAN AKCİĞER KANSERİ (A549) HÜCRELERİNDE
BORUN APOPTOTİK ve ANTIANJİYOGENİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hande AYTUĞ

Yüksek Lisans Tezi

Danışman:Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN

Uşak

Ocak, 2020

T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**İNSAN AKCİĞER KANSERİ (A549) HÜCRELERİNDE BORUN APOPTOTİK ve
ANTİANJİYOGENİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hande AYTUĞ

OCAK 2020

UŞAK

T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**İNSAN AKCİĞER KANSERİ (A549) HÜCRELERİNDE BORUN APOPTOTİK ve
ANTIANGİYOGENİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hande AYTUĞ

UŞAK 2020

Hande AYTUĞ tarafından hazırlanan '**İnsan Akciğer Kanseri (A549) Hücrelerinde Borun Apoptotik ve Antianjiyogenik Etkilerinin Araştırılması**' adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN

Tez Danışmanı, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Alper KARAGÖZ

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi

Doç. Dr. Sinan İNCE

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tarih: 28/01/2020

Bu tez ile U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Murat Kemal KARACAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Hande AYTUĞ

UŞAK 2020

İNSAN AKCİĞER KANSERİ (A549) HÜCRELERİNDE BORUN APOPTOTİK ve ANTİANJİYOGENİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Hande AYTUĞ

UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2020

ÖZET

Günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olan akciğer kanseri, hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık ölüme neden olan kanser türüdür.

İnsan alveoler karsinoma hücrelerden köken alan A549 akciğer hücreleri tip II alveoler hücre fenotipi ile eşleşmekle birlikte, insan primer alveoler epitel hücrelerinin sahip olduğu birçok karakteristiğe de sahiptir.

Bor, nükleer, cam, seramik, ilaç, deterjan, tarım gibi birçok alanda kullanılır ve kullanım alanları her geçen gün artmaktadır. Yeni yapılan araştırmalarla borun insan sağlığı için önemli bir element olduğu gösterilmektedir.

Bu bilgilerden yola çıkılarak, bu çalışma A549 insan akciğer kanseri hücre hattında faklı konsantrasyonlardaki borik asidin etkisini, proliferasyon deneyi, TAS (Total Antioxidant Status), TOS (Total Oxidant Status), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ve PARP (Poli (ADP-Riboz) Polimeraz) Analizleri ile araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yapılan çalışmada, proliferasyon deneyinde 5 mM, 10 mM, 20 mM, 40 mM ve 100 mM konsantrasyonlarda dozlarla doğru orantılı olarak canlılık değerlerinin düştüğü görülmüştür ve LD50 değeri 20 mM olarak belirlenmiştir. TAS ve TOS analizlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. VEGF değerlerinde, 10 mM, 20

mM ve 40 mM borik asit konsantrasyonlarında VEGF değerlerinin kontrol grubuna göre düştüğü görülmüştür. PARP değerlerinde 10 mM, 20 mM ve 40 mM'lık tüm konsantrasyonlarda anlamlı bir yükseliş görülmüştür.

Bulgular sonucunda; borik asidin 10 mM ve 20 mM konsantrasyonlarının VEGF düzeylerini azaltarak anjiyogenezi azaltabileceği dşnlmektedir. PARP değerlerinde görülen yükseliş ise 10 mM, 20 mM ve 40 mM konsantrasyonlarda borik asidin hücreyi nekroza götürdüğünü dşndrebilir.

Anahtar Kelimeler : Borik asit, A549, Hücre kültürü

Sayfa Adedi : 80

Tez Yöneticisi : Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAğ ÇOBAN



**THE INVESTIGATION OF THE APOPTOTIC AND ANTIANGIOGENIC
EFFECTS OF BORON IN HUMAN LUNG CANCER (A549) CELLS**

(M.Sc. Thesis)

Hande AYTUĞ

UNIVERSITY OF USAK

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2020

ABSTRACT

Lung cancer, one of the most important health problems today, is the most common cause of death in both men and women.

A549 lung cells derived from human alveolar carcinoma cells match the type II alveolar cell phenotype, have many characteristics of human primary alveolar epithelial cells.

Boron is used in many fields such as , nuclear, glass, ceramics, pharmaceuticals, detergents, agriculture and its usage areas are increasing day by day. Recent studies have shown that boron is an important element for human health.

Based on this information, this study investigated the effect of different concentrations of boric acid in the A549 human lung cancer cell line, by analyzing proliferation assay, TAS (Total Antioxidant Status), TOS (Total Oxidant Status), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and PARP (Poly (ADP-). Ribose Polymerase).

In the study, the proliferation test showed that the viability values decreased in proportions with doses at 5 mM, 10 mM, 20 mM, 40 mM and 100 mM concentrations and the LD50 value was determined as 20 mM. There was no significant difference between TAS and TOS analysis. In VEGF values, it was observed that VEGF values decreased at 10 mM, 20

mM and 40 mM boric acid concentrations compared to the control group. A significant increase in PARP values was observed at all concentrations of 10 mM, 20 mM and 40 mM. As a result; We may be think 10 mM, 20 mM and 40 mM concentrations of boric acid may decrease angiogenesis by decreasing VEGF levels. As a result of the increase in PARP values, we may be think boric acid leads to cell necrosis at concentrations of 10 mM, 20 mM and 40 mM.

Keywords : Boric acid, A549, Cell Culture

Number of Page : 80

Supervisor : Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN



TEŞEKKÜR

Eđitimim ve tez alıőmam sűresinde her konuda bana yardımcı olan, bilgi ve tecrűbeleri ile yol gűsteren, desteęini hiçbir zaman esirgemeyen; tez danıőmanım, deęerli hocam Dr. Őđr. Őyesi Funda KARABAĖ ÇOBAN'a en derin saygı ve sonsuz teőekkűrlerimi sunarım.

Tez çalıőmam boyunca yardımlarından dolayı yűksek lisans arkadaőlarım teőekkűrlerimi sunarım.

Yűksek lisans sűrecimde ve her zaman yanımda olup bana her konuda yardımcı olan Seçil ŐZKAN'a çok teőekkűr ederim.

Çalıőma arkadaőım İzzet İSLAM'a, desteklerinden dolayı çok teőekkűr ederim.

Ve Őđrenim hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettięim sevgili aileme; annem Meryem AYTUĖ'a, babam Ahmet Mithat AYTUĖ'a ve kardeőim Berkay AYTUĖ'a sonsuz teőekkűr ederim.

Hande AYTUĞ

UŞAK, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Kanser Oluşumuna Etki Eden Faktörler	5
2.2. Akciğer Kanseri	8
2.2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	8
2.2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi	10
2.2.3. Patolojik Sınıflandırma	11
2.2.4. Akciğer Kanseri Evreleme.....	13
2.2.5. A549 Akciğer Epitel Hücre Hattı.....	14
2.3. Bor.....	14
2.3.1. Mikroorganizma ve Bitkilerde Borun Gerekliliği	17
2.3.2. Hayvanlarda ve İnsanlarda Borun Rolü	18
2.3.3. Bor ve Büyüme Performansı	18
2.3.4. Bor ve Kemik Gelişimi	18
2.3.5. Bor ve Karaciğer Fonksiyonları	19
2.3.6. Bor ve Embriyonik Gelişim.....	20
2.3.7. Bor ve Beyin Aktivitesi	20
2.3.8. Bor ve Hormonal Etkiler	21
2.3.9. Bor ve Yara İyileşmesi	21
2.3.10. Bor ve Oksidatif Stres	21
2.3.11. Bor ve Anti-Enflamatuar veya İmmün Tepki.....	22
2.3.12. Bor ve Kanser Tedavisi	22
2.3.13. Gıda ve Tıbbi Sektörlerde Bor Uygulamaları	23
2.3.14. Borun Diğer Besin Maddeleriyle Etkileşimi	24
2.3.15. Borun Metabolik Etkileri.....	25
2.3.16. Borun Farmakokinetiği	25
2.3.17. Borun Toksik Etkileri	26

2.4. PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase)	26
2.4.1. Poli (ADP-Riboz) polimeraz (PARP)'ın apoptozdaki rolü	27
2.5. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)	28
3.MATERYAL ve METOT	30
3.1. Materyal	30
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	30
3.1.2. Kullanılan Sarf malzemeler	31
3.1.3 Hücre Materyali	32
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Hücre Kültürü Öncesi Sterilizasyon	32
3.2.2. Hücre Kültürü	32
3.2.3. Cell Counting Kit-8 (CCK-8) Hücre Canlılık Testi	32
3.2.4. PARP Analizi	34
3.2.5. VEGF Analizi	35
3.2.6. İstatistiksel Analizler	35
4. BULGULAR	37
4.1. Proliferasyon Deneyi Bulguları	37
4.2. PARP ve VEGF Analizi Bulguları	37
4.3. TAS ve TOS Analizi Bulguları	38
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kanser Belirteçleri	5
Şekil 2.2. Hücre Siklusu	6
Şekil 2.3. Tüm kanserler yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre dağılımı (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017)	7
Şekil 2.4. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017)	7
Şekil 2.5. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017)	8
Şekil 2.6. DNA onarımı ve PARP'ın aşırı aktivasyonu	28

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. İlk on sıradaki kanserlerin hesaplanan olgu oranları.....	9
Çizelge 2.2. DSÖ 2004 Akciğer kanseri patolojik sınıflandırması.....	12
Çizelge 2.3. Dünyada en yaygın kullanılan bor içeren bileşikler.....	16
Çizelge 2.4. Dünyada bor rezervi (milyon ton).....	17
Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar.....	30
Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan sarf malzemeler.....	31
Çizelge 3.3. Çalışmada oluşturulan gruplar.....	33
Çizelge 4.1. Canlılık-Konsantrasyon grafiği.....	37
Çizelge 4.2. PARP ve VEGF sonuçları.....	38
Çizelge 4.3. TAS ve TOS sonuçları.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
Ppm	Milyonda bir birim
g	Gram
mM	Milimolar
mg	Miligram
L	Litre
Ca	Kalsiyum
Mg	Magnezyum
ng	Nanogram
mL	Mililitre
kg	Kilogram
B	Bor
P	Fosfat
μ L	Mikrolitre
μ M	Mikromolar

Kısaltmalar

Açıklama

VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
BA	Borik Asit
CO ₂	Karbondioksit
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
CCK-8	Cholecystokinin-8
PBS	Fosfat tamponlu salin
TAS	Total antioksidan kapasite
TOS	Total oksidatif stres
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Cis	Sisplatin
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
TG	Trigliserit
OP	Organofosfat
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
GSH	Glutatyon
Hep	Hepatitis
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
LDL	Düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
3-AB	3-aminobenzamid
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
MA	Moleküler Ağırlık
DBD	DNA- bağı domain
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü



1.GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Kadınlarda ve erkeklerde en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Her yıl dünyada akciğer kanseri nedeniyle bir milyondan fazla kişi ölmektedir. Tüm dünyada 1985'ten beri, akciğer kanseri vakalarının sayısında erkeklerde %44, kadınlarda %76 artış olduğu belirlenmiştir [1-3]. Diğer kanser tiplerinde yıllar geçtikçe ölüm oranlarında azalma saptanırken, akciğer kanserine bağlı ölümlerde 3 kat artış saptanmıştır [4]. Akciğer kanserinin prognozu, diğer kanser tiplerine göre daha kötü bir istatistik gösterir ve beş yıllık sağkalım oranı %15'ten daha azdır [5].

A549 akciğer kanseri hücreleri D.J. Giard ve arkadaşları tarafından 1972'de, 58 yaşında Orta Asya'lı bir erkeğin akciğer karsinoma dokusundan izole edilmiştir [6]. İzole edilen akciğer kanseri hücreleri 1000 jenerasyon boyunca kültüre edilmiştir ve bu hücrelerin ölümsüz olduğu sonucuna varılmıştır [7]. İki tip alveoler hücre vardır. Tip I, alveollerin iç yüzeyinin %96'sını kaplamaktadır ve in vitro ortamda üretilmesi zordur. Tip II ise daha az yüzey kaplar ve birçok fonksiyona sahiptir. Ayrıca tip II hücreler, tip I hücrelerinin ata hücreleridir. İnsan alveoler karsinoma hücrelerden köken alan A549 akciğer hücrelerinin fenotipi tip II alveoler hücrelerin fenotipi ile eşleşmekle birlikte, insan primer alveoler epitel hücrelerinde de bulunan birçok karakteristik özelliğe de sahiptir [8, 9]. Bu sebeple yalnızca akciğer kanseri modellerinde değil aynı zamanda insan alveoler epitelyal hücrelerin in vitro çalışmalarında da model olarak geniş bir kullanıma sahiptir [10-14, 7]. Hücreler yüzeye yapışarak çoğalır ve ikiye katlanma zamanları yaklaşık olarak 22 saat sürer [15].

Bor, nükleer, cam, seramik, ilaç, deterjan, tarım ve gübre sanayinden otomobil sanayisine kadar 400'den fazla alanda kullanılmakta olan, kullanım alanları her geçen gün artan bir elementtir. Mevcut kullanım alanları göz önüne alındığında bor dünyanın en stratejik madeni konumundadır [16, 17].

Yeni yapılan araştırmalarla borun insan sağlığı için önemli bir element olduğu gösterilmektedir [18-24]. Özellikle kemik ve dişlerin yapısında bulunan bor; kalsiyum, fosfor ve magnezyum absorpsiyonunda rol almaktadır. Dolayısıyla kemik sağlığı açısından önemli bir elementtir. Nitekim günlük bor takviyesinin osteoporoz tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir [19]. Yapılan bir başka çalışmada koroner kalp hastalıklarına iyi geldiği ifade edilmektedir [20]. Bu bilgilerden yola çıkılarak, bu alışma A549 insan akciğer kanseri hücre hattında faklı konsantrasyonlardaki borun etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser terimi, organizma içerisinde tedavi olmayan yeni oluşumları belirtmek amacıyla ilk kez M.Ö. 460 yıllarında Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Hipokrat tarafından, vücudun yüzeyinde gelişebilen, diğer hücrelerle karşılaştırıldığında farklı karakteristik özellikler gösteren, kırmızı renkli ve normal hücrelere göre daha yavaş büyüyen şişlikler “Carsinos” ya da “Carcinoma” olarak isimlendirilmiştir. Galen ise M.S. 2 yüzyılda bu şekilde normalden farklı karakteristik özelliğe sahip oluşumları yengece benzediği için “kanser” olarak adlandırmıştır [25]. Kanser, bilinen genel bir tanımla hücrelerde DNA'nın hasarı sonrasında hücrelerin düzensiz olarak bölünerek, kontrolsüz büyüme yatkınlığı ile bununla birlikte doğrusal olarak anormal yayılımını anlatan bir terimdir [26]. Kanserin en ayırt edici özelliği hücrelerin her zaman olduğu sınırlar dışarısında büyümesi, etrafında bulunan hücreleri de istila etmesi, çeşitli yollarla diğer dokulara ve organlara yayılması şeklindedir. Bu olay metastas olarak tanımlanır. Kanserli hücreler, çeşitli iç ya da dış etmenlerle değişime uğramış, kontrolsüz büyüme ve bölünme (hücre proliferasyonu) yeteneğine sahip, aynı zamanda bulunduğu yerden farklı bölgelere yayılım gösterme özelliğine sahiptir [27, 28]. Kontrol dışı bölünen bu hücreler, oldukları yerde bir kitle oluşup çoğalıyor, ancak bulunduğu bölge dışına yerleşme eğilimi göstermiyorsa, vücudun diğer bölümlerine penetre olmuyorsa bu tip kanser oluşumlarına benign (iyi huylu) tümör, olduğu yerden farklı bölgelere penetre oluyorsa bu tip kanserler de malign (kötü huylu) tümör olarak adlandırılır. Malign tümörler, kan, lenf ya da vücut boşlukları yoluyla ilk lokalizasyonlarının dışına çıkıp vücudun diğer bölgelerine sıçrar ve bu bölgelerde de büyümeye devam eder ve öldürücü bir hal alır [29]. Kan, lenf ya da vücut boşlukları yoluyla metastaz yaparak vücudun diğer organlarına taşınan kanser hücreleri, hücrelerden gelen sinyallere kesinlikle cevap vermez, birbirlerine yapışmaz, özelleşmez ve apoptoza uğramaz. Kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerin en önemli sebebi metastazdır [30]. Kanser olduğu hücre tipine bağlı olarak dört ana başlık altında ele alınır. Bu

başlıklar; epitel hücrelerden kaynaklanan karsinoma, bağ doku ve hücrelerinden kaynaklanan sarkoma, hematopoiteik hücrelerden kaynaklanan lösemi ve hematopoiteik hücrelerden kaynaklanan ve lenf damarlarında oluşan lenfomalar olarak bilinir. Kansere dokusunun oluşumunu ve metastaz gelişimini aşamalı olarak gözlemlemek için altı tane belirteç tespit edilmiştir [31].

- **Büyüme ve sinyal otonomisi:** Kansere hücreleri, büyüme faktör sinyallerinden bağımsız olarak bölünürler, bu durumun nedeni büyüme faktör yolağında gerçekleşen mutasyonun kontrolsüz büyümeye neden olmasıdır.

- **Büyüme inhibitör sinyallerinden kaçınma:** Kansere hücreleri, gerçekleşen mutasyonlar nedeniyle inhibitör sinyallerine cevap vermez.

- **Apoptotik hücre ölümlerinden kaçınma:** Kansere hücreleri, apoptotik sinyallere de yanıt vermez.

- **Büyüme ve sinyal otonomisi: (sınırsız replikasyon yeteneği)** Kansere hücrelerinde telomer uzunluğu korunduğundan sınırsız replikasyon potansiyeli görülmektedir.

- **Anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu)** Kansere hücreleri, yeni kan damarlarının oluşumu tümörün yaşaması ve büyümesi için gerekli olduğundan anjiyogenez uyarır.

- **İnvazyon ve metastaz:** Kansere hücreleri, normal hücrelerin tersine vücudun diğer bölgelerine yönelme eğilimindedir ve bu eğilim kansere kaynaklı ölümlerin birincil sebebidir.

Kansere temel belirteçleri Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



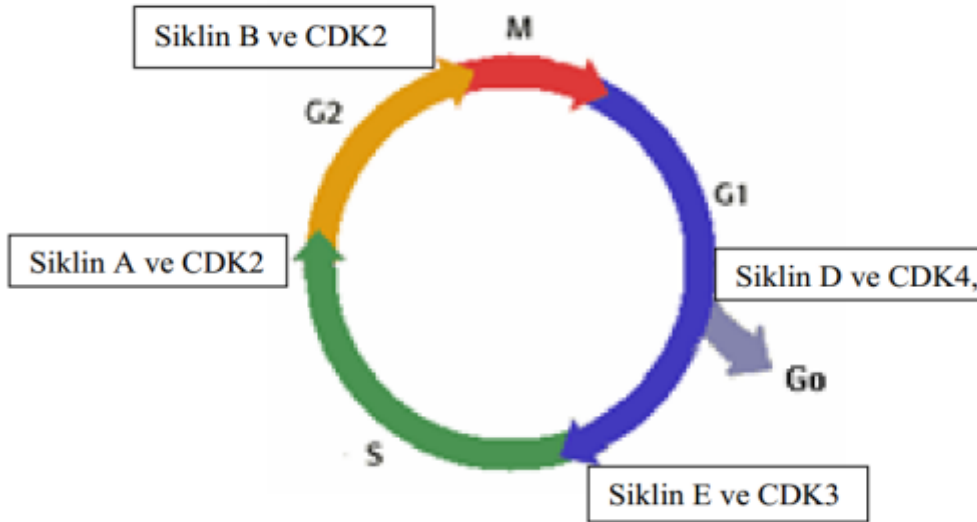
Şekil 2.1. Kanserin Belirteçleri [31].

2.1.1. Kansere Oluşumuna Etki Eden Faktörler

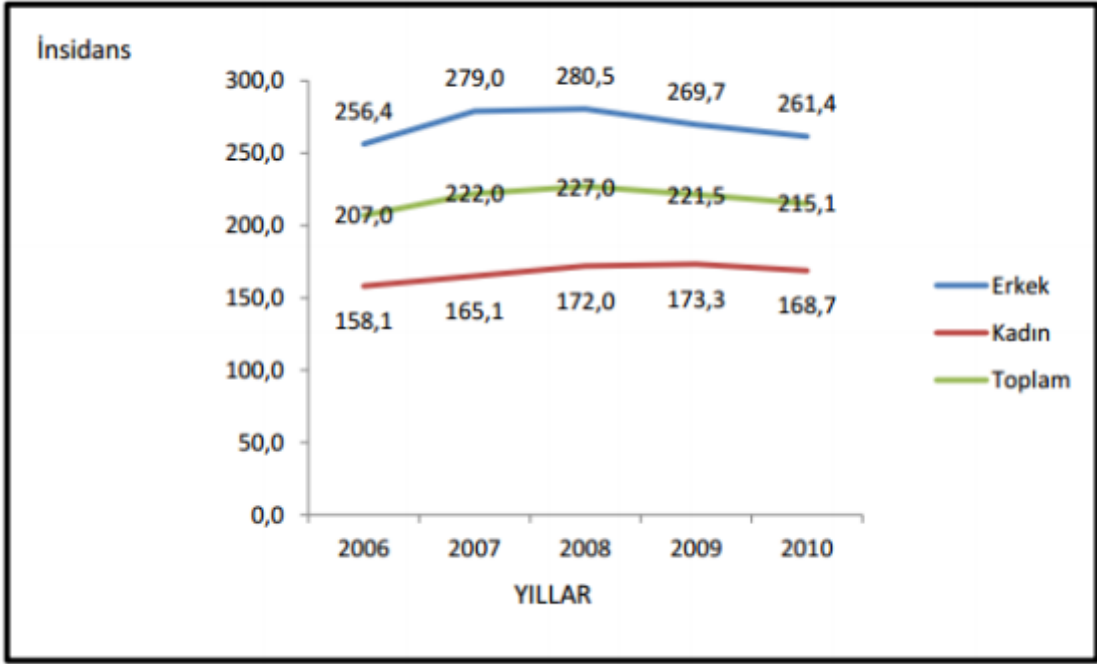
Normal bir hücrenin, kanser hücresine dönüşmesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Fakat bu mekanizmaların tümü, tam anlamıyla keşfedilmemiştir. Bu mekanizmaların nasıl çalıştığını anlamadan önce, normal bir hücrenin hayat döngüsünün nasıl gerçekleştiğini öğrenmemiz gereklidir. Hücrenin hayat döngüsü (hücre siklusu), hücre büyümesi ve çoğalmasını kapsayan olaylardır. Dinlenme ve bölünme dönemi olmak üzere ikiye ayrılır. Dinlenme döneminde yaşamsal olaylar devam eder ve bu dönem bölünme dönemine oranla çok daha uzun bir dönemdir. Bu döneme G0 fazı da denir. Bölünme dönemi 4 ana fazda incelenir, bu fazlar Şekil 2.2.'de gösterilmiştir. Bu fazlar, bölünme hazırlığının yapıldığı G1, S, G2 fazları ve mitoz bölünmenin meydana geldiği M fazından oluşur. Dış etkilerle birlikte biyokimyasal olarak döngü başlatılır. Döngü başladığında hücre içeriğini iki katına çıkararak kendine eş iki yeni hücre çoğaltır. Hücre döngüsü süresince bazı onkogenler ve hücre döngüsüne özgü proteinler, aynı zamanda aktive olup, aynı zamanda inaktifleşirler [32]. G1 fazında ilk önce DNA replikasyonunda gerekli olan RNA ve proteinlerin üretimi gerçekleşir, S fazında ise DNA replikasyonuna başlanılacak bölgeler belirlenir ve işaretlenir. DNA eşlenir, böylece diploid hale gelir. G2 fazında ise mitoz bölünmenin meydana gelmesi için son hazırlıklar yapılır. M fazı, mitoz bölünme aşamasıdır. Yani bir hücreden iki eş hücrenin meydana geldiği fazdır. Hücre döngüsünü düzenleyen ve kontrol eden karmaşık yapıda bir çok değişken ve etkileşim vardır. Hücre

döngüsü kontrol mekanizmasında meydana gelen hatalar sonucunda hücre bölünmesi kontrolü kaybedilir, bu hatalar sonucu kanser gelişebilir [33].

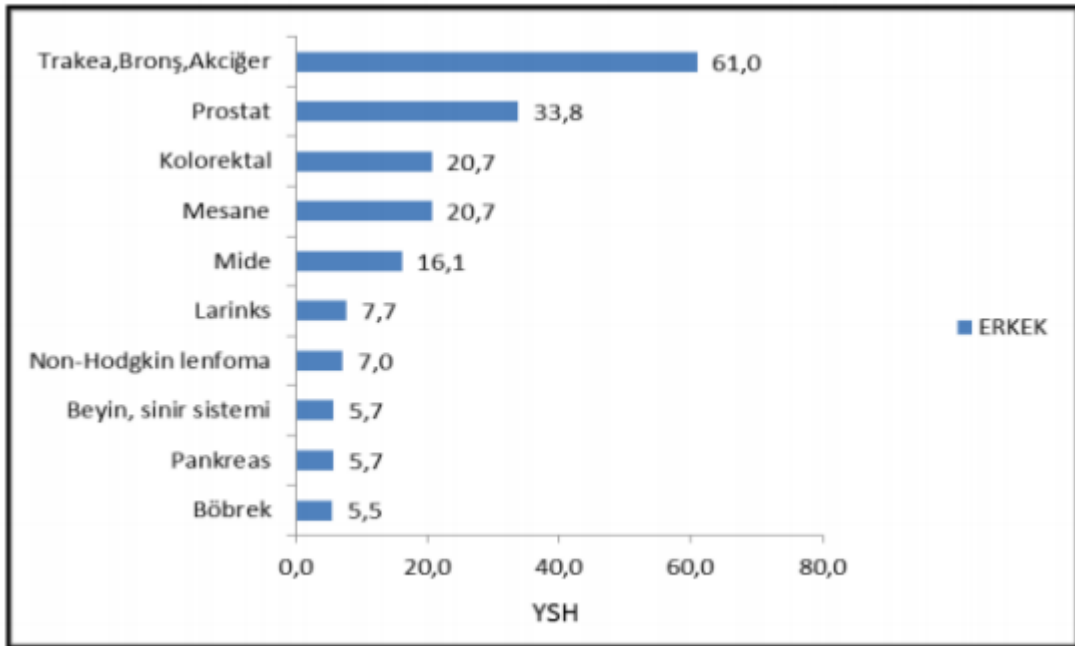
Kanser oluşumuna etki eden radyasyon, ısı, güneş ışığı, endüstriyel maddeler, virüs, stres, hareketsiz bir yaşam tarzı, kronik irritasyon, beslenme şekli, sigara, alkol, 55 yaşın üzerinde olma, yüksek tansiyon, immun yetersizlik gibi etkenler mevcuttur. Genetik faktörlerin de çevresel faktörler dışında kanser oluşumuna etki ettiği kabul edilmektedir. Kanser görülme sıklığı ve çeşitleri gelişmiş ve az gelişmiş ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerdeki erkeklerde genellikle akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri ile kolorektal kanserler görülürken, az gelişmiş ülkelerdeki erkeklerde akciğer, mide ve karaciğer kanserleri, kadınlarda ise meme ve serviks kanseri daha fazla görülmektedir. Ülkemizde bu durum ele alındığında ise erkeklerde akciğer, mesane ve mide kanserleri daha sık görülürken, kadınlarda meme kanseri ve kolorektal kanserlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir [34].



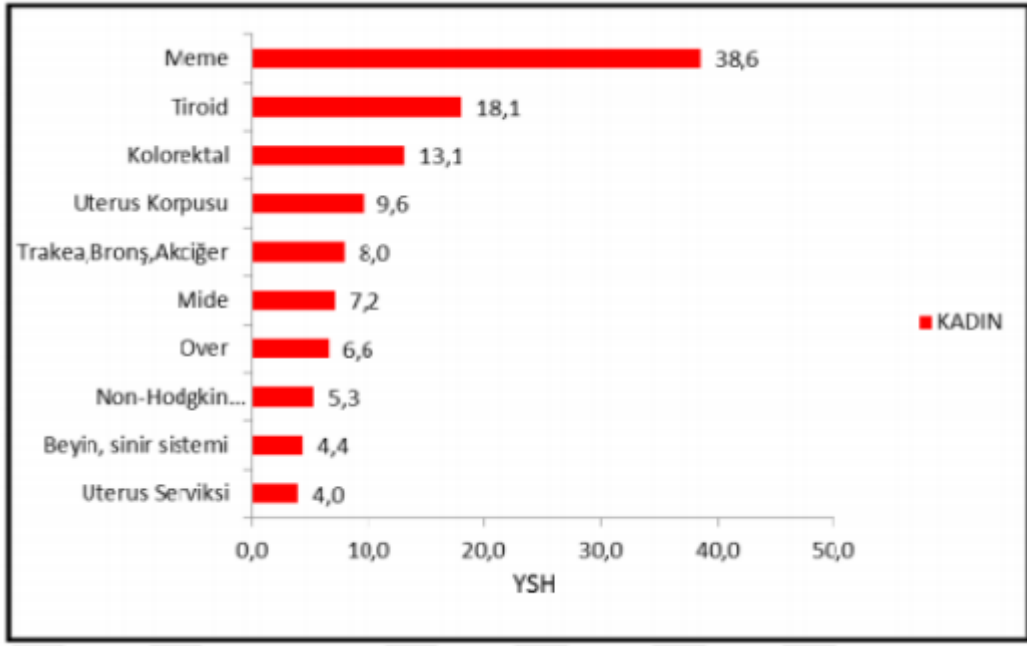
Şekil 2.2. Hücre siklusu (<http://www.belgeci.com/mitoz-bolunme.html>)



Şekil 2.1. Tüm kanserler yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre dağılımı (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017) [35].



Şekil 2.2. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017) [35].



Şekil 2.3. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017) [35].

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyojisi

20. yüzyılın başında nadir olarak görülen akciğer kanseri, Çizelge 2.1.'de gösterildiği gibi şu an dünyada en fazla ölüme neden olan ve en sık görülen kanser türlerinden biridir. Ancak burada asıl önemli olan, akciğer kanserinin günümüzde bütün dünyadaki önde gelen önlenebilir ölüm nedenlerinden birisi olduğudur. Çoğu kanser türünde ölüm oranlarında azalma varken, akciğer kanseri dünya çapında epidemi yapmıştır [36]. 2011 yılı itibarı ile saptanan 1.6 milyon yeni kanser olgusunun %12,8'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır. 1.1 milyonunu erkeklerin oluşturduğu hastalarda ise oran %16,5'dir. Erkeklerde en yüksek insidanslar, Doğu Avrupa, Güney Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. Kadınlarda ise 516 000 yeni olgu saptanmış olup, tüm olguların %12,5'idir ve erkeklere göre daha düşük oranda görülmektedir. Kadınlarda en yüksek insidans Kuzey Amerika, Kuzey

Avrupa ve Avusturalya'da görülmektedir. Akciğer kanserinin her iki cinste en az görüldüğü yerler ise Orta ve Batı Afrika'dır. Sigara tüketiminin %4'ten az olduğu Çin'de Avrupa ülkelerine göre akciğer kanseri insidansının kadınlarda çok daha yüksek saptanması, kullanılan pişirme yöntemleri ve ev içi hava kirliliğinden kaynaklanmaktadır [37].

Çizelge 2.1. İlk on sıradaki kanserlerin hesaplanan olgu oranları [38].

Erkek			Kadın		
Tip	N	%	Tip	n	%
Prostat	217730	18	Meme	207090	28
Akciğer, bronş	116770	15	Akciğer, bronş	105770	14
Kolon, rektum	72090	9	Kolon, rektum	70480	10
Üriner sistem	52760	7	Uterus	43470	6
Deri melanomu	38870	5	Tiroid	33930	5
Non-hodgkin lenfoma	35380	4	Non-hodgkin lenfoma	30160	4
Böbrek, renal pelvis	35370	4	Deri melanomu	29260	4
Oral kavite, farinks	25420	3	Böbrek, renal pelvis	22870	3
Lösemi	24690	3	Over	21880	3
Pankreas	21370	3	Pankreas	21770	3
Toplam	789620	100	Toplam	739940	100

Globocan 2002'de yer alan Türkiye tahminleri ise şöyledir: Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer, mide, mesane, kolorektal, larinks, prostat kanserleri olarak tahmin edilmiştir. Kadınlarda ilk altı sırada meme, kolorektal, mide, over, akciğer kanserleri ve

lösemiler vardır [39]. 2007 yılında Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi'nin raporunda, ülkemizdeki sekiz büyük şehirde akciğer kanserinin, tüm kanserler içinde %27 oranıyla birinci sırayı aldığı saptanmıştır [40]. Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu (TAPMG) tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11 849 akciğer kanserli olgunun %90,4'ü erkek, %9,6'sı kadın olup, olgular büyük oranda (%56,7) 46-65 yaşları arasında yer almaktadır [41].

2.2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

Akciğer kanseri etiyojisinde çok sayıda faktör rol oynar. Bunlar sigara, mesleki karsinojenler gibi çevresel faktörlerin yanı sıra hava kirliliği, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları, genetik ve immünolojik faktörlerdir [42]. Sigara akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en önemli faktördür ve olguların %90 dan fazlasından sorumludur. Tütün mamullerinin yüzyıllardır kullanılıyor olmasına karşılık, akciğer kanserinin pandemik olarak ortaya çıkışı, ek maddeler içeren ve böylece yeni karsinojenlerin solunmasına yol açan ticari sigaraların imal edilmesinden sonra olmuştur [43].

Çeşitli organik ve inorganik maddeler ile temasın da akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu mesleki karsinojenler arasında, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, kadmiyum, krom, mustard gazlar, klorometil eter ve klorometil metil eter, radyasyon, vinil klorid, demir-çelik, asbest, berilyum, silika, formaldehid sayılabilir [42]. İç ve dış ortam hava kirliliği, çevresel sigara maruziyeti, dizel yakıtların atıkları ile petrokimyasal atıklar akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan en önemli çevresel faktörlerdir [43]. A vitamini ve betakarotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırırken E vitamini ve selenyum kanser gelişme riskini azaltmaktadır [44]. Akciğerde skar gelişimine yol açan tüberküloz, akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni ve apse gibi hastalıklar da akciğer kanseri gelişme riskini arttırmaları. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında da bu risk yükselmektedir [45, 46].

2.2.3. Patolojik Sınıflandırma

Akciğer tümörleri'nin %95 bronş epitelinden kaynaklanır. %5'ini ise bronşiyal karsinoidler, mezotelyomalar, bronşiyal bez neoplazmları, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar oluşturmaktadır [47]. Akciğer kanseri başlıca dört histolojik tipte bulunur. Skuamöz hücreli kanser, adenokanser, büyük hücreli indifferansiye kanser ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak sınıflandırılmaktadır. Çoğunlukla ilk üç tip akciğer kanseri küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılmaktadır. Bazı olgularda bu histolojik tipler kombine bulunabilirler [48]. Akciğer kanserinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından Çizelge 2.2.'de gösterildiği gibi 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir [48].

Çizelge 2.2. DSÖ 2004 Akciğer kanseri patolojik sınıflandırması [48].

Hücre tipi	Varyantları
Skvamöz hücreli karsinom	<ul style="list-style-type: none"> • Papiller • Berrak hücreli • Küçük hücreli • Bazoloid
Adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none"> • Mikst tip • Asiner adenokarsinom • Papiller • Bronşiolalveoler • Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Adenoskvamöz kanser	
Büyük hücreli kanser	Büyük hücreli nöroendokrin kanser <ul style="list-style-type: none"> • Bazaloid • Lenfoepitelyoma benzeri • Şeffaf hücreli • Rabdoid fenotipli
Sarkomatoid kanser	<ul style="list-style-type: none"> • Pleomorfik • İğsi hücreli • Dev hücreli • Karsinosarkom • Pulmoner blastom
Karsinoid tümör	<ul style="list-style-type: none"> • Tipik • Atipik
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	<ul style="list-style-type: none"> • Mukoepidermoid karsinom • Adenoidkistik karsinom • Epitelyal-miyoeptelyal karsinom
Küçük hücreli kanser	<ul style="list-style-type: none"> • Kombine küçük hücreli kanser

Skvamöz Hücreli Karsinom: Erkeklerde daha sık görülen sigara ile ilişkili kanser türüdür. Daha çok büyük bronşların santralinden kaynaklanmakta ve lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılmaktadır. Periferik lokalizasyonlu lezyonlar genellikle skar ile birlikte dir. Toraks dışına diğer hücre tiplerinden daha geç yayılır. Histolojik olarak bu tümörler keratin inciler ve intersellüler köprüler oluşturan iyi diferansiye tipten, minimal skvamöz özelliği olan indifferansiye tipe kadar değişebilmektedir. Prognozu diğer tiplerden daha iyidir [47].

Adenokarsinom: Cinsiyet ayrımı gözetmeyen, yıllar içinde sıklığı her iki cinste de giderek artan ve sigara içimi ile daha az ilişkili akciğer kanseri tipidir. Tüberküloz, pnömoni, pnömokonyoz, interstisyel fibrozis gibi akciğer hastalıklarının skarları üzerinde tümör geliştiği düşünülmektedir. Periferik havayolları ve alveollerden gelişen periferik tümörlerdir. Bu tümörler epitel ve submukozal glandların proksimalinden de gelişebilmektedir. Periferik olduklarından metastatik adenokanser ayrımı zordur. Bronkoalveoler tipte %40-50 mün sekresyonu görülür [47, 49].

Büyük Hücreli Karsinom: Büyük hücreli akciğer kanseri, sitolojik diferansiyasyon göstermeyen, skuamöz veya glandüler kanserlerin herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar indifferansiye şeklindedir. Genel olarak periferik yerleşimlidir. Kanser bazen kötü bir anaplazi gösteren dev hücrelerden oluşur. Erken dönemde uzak metastaz yapabilmektedirler [47].

Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu: Erkeklerde kadınlara oranlara daha sık olup, sigara ile ilişkilidir. Nekroz ve hemoraji siktir. Submukozal damarlara penetrasyonu siktir. KHAK hızlı progrese olur [50]. Çoğunlukla santral bir bronştan kaynaklanır. Akciğer karsinomları arasında kökeni üzerinde en çok tartışılan tümör tipidir. Hücrelerde nörofilamentlerin gösterilmesi, Nöron Spesifik Enolaz(NSE), serotonin, bombesin gibi nöroendokrin peptid hormonlarının varlığı tümörün nöroendokrin hücrelerden köken aldığını göstermektedir [51, 52].

2.2.4. Akciğer Kanseri Evreleme

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp, bu gruplamaya göre tedavi planlama ihtiyacı, bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946 yılında önerilen TNM sistemi, Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Mücadele Birliği 1986 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi adı altında tek bir sistem meydana getirmişlerdir. 1996 yılında tekrar gözden geçirilen bu sistemin KHDAK'da uygulanması önerilmiştir [53]. 1997 yılında düzenlenen uluslararası evreleme sisteminde yaşanan sorunlar nedeni ile, tekrar bir düzen getirilmiştir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC) tarafından, T N ve M tanımlayıcılarında bazı

değişiklikler önerilmiş, tümör boyutunun kuvvetli bir prognostik faktör olduğu ve farklı boyutlardaki tümörlerin farklı prognozlara sahip olduğu görülmüştür [54].

2.2.5. A549 Akciğer Epitel Hücre Hattı

A549 akciğer kanseri hücreleri D.J. Giard ve arkadaşları tarafından 1972'de, 58 yaşında Orta Asya'lı bir erkeğin akciğer karsinoma dokusundan izole edilmiştir [6]. İzole edilen akciğer kanseri hücreleri 1000 jenerasyon boyunca kültüre edilmiştir ve bu hücrelerin ölümsüz olduğu sonucuna varılmıştır [7]. İki tip alveoler hücre vardır. Tip I, alveollerin iç yüzeyinin %96'sını kaplamaktadır ve in vitro ortamda üretilmesi zordur. Tip II ise daha az yüzey kaplar ve birçok fonksiyona sahiptir. Ayrıca tip II hücreler, tip I hücrelerinin ata hücreleridir. İnsan alveoler karsinoma hücrelerinden köken alan A549 akciğer hücrelerinin fenotipi tip II alveoler hücrelerin fenotipi ile eşleşmekle birlikte, insan primer alveoler epitel hücrelerinde de bulunan birçok karakteristik özelliğe de sahiptir [8, 9]. Bu sebeple yalnızcabakciğer kanseri modellerinde değil aynı zamanda insan alveoler epitelyal hücrelerin in vitro çalışmalarında da model olarak geniş bir kullanıma sahiptir [10-14, 7]. Hücreler yüzeye yapışarak çoğalır ve ikiye katlanma zamanları yaklaşık olarak 22 saat sürer [15].

2.3. Bor

Son bulgular, yeterli bor durumunun sağlık için önemini güçlendirmiştir. Borun etkileri, çok yönlüdür; faydaları arttırmak ve bu etkili iz mineralinin tehlikelerini azaltmak için daha fazla çalışma gerektirir. Etkili bir dozda uygulandığında, bor olağanüstü özellikler gösterir ve besin değeri hafife alınamaz. Hayvanlarda ve insanlarda deneysel bor uygulaması bağışıklık, antioksidan etki, büyüme ve embriyonik gelişimde belirgin bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bor ayrıca beyin fonksiyonu, karaciğer gelişimi, osteoporoz, kanser tedavisi ve yara iyileşmesinde de iyileşmeleri kolaylaştırmıştır. Yüksek dozda bor ise ters etkiler göstermiştir; Bu nedenle bor kullanımı ticari ölçekte sınırlıdır. Her ne kadar bor üzerinde çok sayıda deneme yapılmış olsa da, son on yılda, eylem mekanizmalarını aydınlatmak için ek veriler gerekiyor. Terapötik yönleri ve saha uygulamalarını teşvik eden her türün bor ihtiyacını tahmin etmek için yeni yöntemler de geliştirilmelidir. [56].

Bor elementi periyodik tabloda “B” sembolüyle gösterilen, 3A grubunda yer alan, atom ağırlığı 10,81 g/mol, yoğunluğu 2,84 g/cm³, atom numarası 5 olan bu element yerkabuğunun bileşiminde bulunmaktadır. Bor, doğada elemental formda bulunmaz her zaman oksijen ve diğer elementlerle birlikte bulunur. Borun fizyolojik miktarları, büyüme ve gelişme ile ilgili çeşitli maddelerin metabolizmasını ve tüketimini değiştirebilir [57]. Bu nedenle bor, genellikle cilt, beyin, sindirim, iskelet ve bağışıklık organları ve sistemleri dahil olmak üzere çeşitli organları ve vücut sistemlerini etkiler. Omurgalılarda, boratlar benzersiz yapışma ve yapısal özellikleri için gereklidir [58]. Bu fonksiyon, artrit, osteoporoz ve koroner kalp hastalığı gibi hayvanlarda belirli koşulları kolaylaştırmaya hizmet eder [59, 60]. Bor ayrıca domuzlarda, tavuklarda, sığırlarda, devekuşlarında ve bazı diğer test edilmiş türlerde hayvanlarda farklı metabolik parametreleri de değiştirir [60–63]. Ayrıca, kalsiyum, D vitamini ve magnezyum ile etkileşimleri nedeniyle farklı organlar için faydalıdır [64-66].

Bor minerallerine sahip en yaygın kullanılan boratlar Çizelge 2.3'de listelenmiştir [67, 68]. Besin boru çoğunlukla toprakta ve suda bulunur. Yerkabuğu esas olarak toprakta ortalama 10-20 ppm konsantrasyona sahip olan bor içerir [69].

Çizelge 2.3. Dünyada en yaygın kullanılan bor içeren bileşikler

Bileşik	Renk	Bor yüzdesi	Suda çözünürlüğü
Susuz boraks	Beyaz	21,49	2,5556 g / 100 g, 25 ° C'de
Boraks	Renksiz	11,34	5,92 g / 100 g, 25 ° C
Borik asit	Beyaz	17,48	30,5 C'de 63.5 g / L
Bor oksit	Renksiz	31,06	Hafifçe çözünür
Kolemanit	Beyaz	15,78	Az çözünür
Sodyum perborat mono-hidrat	Beyaz	10,83	20 ° C'de 15 g / L
Sodyum perborat tetra-hidrat	Beyaz	7,03	20 ° C'de 23 g / L
Ulexite	Beyaz	13,33	Hafifçe çözünür

Borun diyet kaynakları bitki bazlıdır (sebzeler, meyveler ve kuruyemişler). Ayrıca, tüm ana yem türlerinde, çinko ve bakır gibi esansiyel iz minerallerin miktarına eşdeğerde önemli miktarda bor bulunduğu açıktır [70]. Türkiye'de borat üretimi, 1865 yılında kalsiyum borat madenciliği ile başladı. Yaklaşık aynı dönemde, Nevada ve Kaliforniya'daki Ölüm Vadisi'nde bazı borat rezervleri keşfedildi. Kaliforniya'daki Mojave Çölü'ndeki boraks tortusu 1913 yılında bulundu [71, 72]. Sodyum boratlar 1960 yılında Kirka ve Anadolu'da bulundu. Türkiye, uzun yıllar boyunca Avrupa borik asit üreticilerine boratlar verdi [71, 73, 74]. Sonuç olarak günümüzde Türkiye, Çizelge 2.4.'te gösterildiği gibi dünyadaki en büyük bor ürünleri tedarikçisi olarak bilinir.

Çizelge 2.4. Dünyada bor rezervi (milyon ton)

Ülke	Toplam rezervleri (milyon ton)	Dünyadaki yüzde pay
Arjantin	09	01
Bolivya	19	02
Şili	41	05
Çin	36	04
Kazakistan	15	02
Peru	22	02
Rusya	100	11
Türkiye	563	64
ABD	80	09

2.3.1. Mikroorganizma ve Bitkilerde Borun Gerekliği

Bor, çeşitli biyolojik işlevleri yerine getiren canlı organizmaların her çeşidinde bulunur. Boron, borofisin, aplasmomisin, tartrolon ve boromisin gibi mikrobiyal antibiyotiklerin bir bileşenidir; bakteri ve algılama sinyali molekülü, otomatik indüktör (AI-2) ve vibrioferrin'de bulunur [75, 76]. Bazı deniz bakterileri bor içeren siderofor üretir [77]. Ayrıca, bor algehit ve denizel siyanobakteriler için önemli bir elementtir [75, 78]. Azot fiksasyonunda yer alan Azotobacter'ın da bu aktivite için bor ihtiyacı var. Mavi-yeşil alglar ve Frankia cinsinin mikroorganizmalarının da büyümeleri için bor ihtiyacı vardır [79-82]. Bor bitkilerin büyümesi ve gelişmesi için de gereklidir ve su ve toprakta bulunabilirliği tarımsal üretimin kilit bir faktörüdür [83]. Bazı bilim adamları, bitki hücresi duvarlarında borun yaklaşık %90'ının mevcut olduğunu değerlendirmiştir [84]. Bor, polihidroksil polimerler, pektinler ve polioller gibi hücre çeperi bileşenleri ile kompleksler oluşturabilir [83, 85]. Bu, hücreye şekil, güç ve sağlamlık sağlanmasında yardımcı olur [86]. Bor, çiçeklenme, tohum hazırlama, tozlaşma ve meyve kalitesi için gerekli olan önemli bir besindir. Yeterli bor alımı, dölllenme ve meyve tutumunda artışa yardımcı olacaktır, çünkü polen tüpü oluşumunda ve polen çimlenmesinde rol oynar [84].

2.3.2. Hayvanlarda ve İnsanlarda Borun Rolü

Son zamanlarda, borun hayvanlar ve insan sağlığı için gerekli olduğu düşünölmektedir [62]. Kanser tedavisi bor nötron yakalama ajanları ile sağlanabilir. Borik asit, meme kanseri hücrelerinin üstesinden gelmek için çok faydalıdır [87]. Borun vücuttaki bazı kan pıhtılaşma faktörlerini etkileyebileceği farz edilmektedir. Bor, lipid birikimini azaltmaya yardımcı olur ve kolesterolün çeşitli yollardan uzaklaştırılmasını sağlar, böylece kan pıhtıları ve ateroskleroz gibi durumların oluşma riskini en aza indirir ve vücudu kalp krizi ve felçlere karşı korur [88]. Karmaşık yapı ve bağlanma özellikleri nedeniyle boratlar, aldehitler dehidrojenaz, nitrik oksit sentaz, peptidaz, ksantin oksidaz ve proteazlar gibi enzimler üzerinde inhibe edici etki göstermiştir [89]. Bor, testosteron, östrojen, glukoz ve insülinin metabolizmasını etkiler. . Glikoproteinler, glikolipitler ve hidroksil grubuna sahip diğer moleküller borik asit ile kompleks oluşturabilir ve membranın bütönlüğünü değiştirebilir [90, 91]. Boratlar ayrıca kanserde, yara iyileşmesinde, hastalıkların kontrolünde, genotoksisiteyi azaltmada ve mitokondriyal membran aktivitesini modöle etmede antiinflamatuvar ve antioksidan bir ajan olarak etkilerini ortaya koymuştur [92-94].

2.3.3. Bor ve Büyüme Performansı

Bor, hücre zarını güçlendirmedeki rolünden dolayı büyüme için gereklidir [95]. Bor eksikliği zayıf büyümeye neden olduğundan vücut büyümesi ve gelişimi için uygun konsantrasyonda mevcut olmalıdır. Bir çalışmada, 160 mg/L borla desteklenmiş devekuşu civcivlerinin, son vücut ağırlığı üzerinde olumlu bir etki sergilemiştir [96].

2.3.4. Bor ve Kemik Gelişimi

Bor kemik metabolizmasında ve kemiklerin yenilenmesinde faydalı olduğu için kemiklerin gelişiminde önemli rol oynar [97, 98]. Bor, kemiklerin çoğalmasında ve mineralleşmesinde de rol oynar [99]. Borun kemiklerdeki çeşitli metabolik aktiviteleri etkilediği iyi bilinmektedir. Kemik metabolizmasında önemli rol oynayan magnezyum, D

vitamini ve kalsiyum ile etkileşime girer [100]. Yaş artışı gözenekli kemikte kemik güçsüzlüğüne neden olabilir ve bor, kalsiyum ve magnezyum seviyesinin etkili çalıştığını onaylayarak bu bozulmanın üstesinden gelmeye yardımcı olur [101, 102, 64]. Borun osteoblastik hücre aktivitesini kalsiyum etkisi ile hızlandırdığı görülmektedir [103]. Hayvanlarda bor yoksunluğu, büyümenin bozulmasına ve anormal kemik gelişmesine yol açar [100]. Bordan yoksun bırakılan sıçanlar, artan trabeküler ayrılma ve azalmış kemik hacmini göstermiştir. Ayrıca, bor eksikliği femur kuvvetinin azalmasına neden olmuştur [104]. Bor eksikliği mineral değişimlerle ilişkilidir ve borun osteoblast aktivitesinde kemik büyümesini ve korunmasını desteklemekte rol oynadığını düşündürür [105]. Bazı araştırmacılar, hayvanlarda ve insanlarda uygun kemik gelişimi için sadece optimal bir bor dozu önermektedir [99, 106]. Daha önceki çalışmalar, uygun dozların kemik kuvveti ve gelişimi üzerinde arzu edilen etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. Düşük miktarda bor kaynağı osteoblastların farklılaşmasını ve çoğalmasını hızlandırır [103]. Histopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme, borik asidin lokal veya sistematik uygulamasının kemik bozukluklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir [107].

2.3.5. Bor ve Karaciğer Fonksiyonları

Karaciğer en büyük vücut bezidir ve gıdalardan besin alan ilk organdır. Bu nedenle karaciğer, toksik maddelerin maruz kalma riskine daha yatkındır. Karaciğer geliştikçe, karaciğer hücreleri böcek ilacı, ilaç gibi toksik bileşenlerin detoksifikasyonu gibi işlevlerini yavaş yavaş yerine getirme kabiliyetine ulaşır [108, 109]. Borun karaciğer gelişimi ve korunmasında olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve serum TG seviyelerinde belirgin azalma, oral yolla verilen borla tedavi edilen hayvanlarda bildirilmiştir [110]. Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte bor, oksidatif stresin etkilerini modüle ederek ve normal karaciğer fonksiyonunu eski haline getirerek karaciğer hastalığının olumsuz etkilerini açıkça önler [111]. Borun mitokondriye etki ederek karaciğer hasarını önlediği görülmektedir. Krebs döngüsünü, glikoz alanin döngüsünü ve metiyonin metabolizmasını etkilediği, böylece oksidatif stresi azalttığı ve karaciğerin lipit profilini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir [112].

2.3.6. Bor ve Embriyonik Gelişim

Fetüs, tamamen iz minerallerinden oluşan maternal beslenmeye bağlıdır. Bu besin maddelerinin yetersiz iletimi fetal mineral sağlığına neden olabilir ve bu da fetal displazi ve diğer anormallikler ile sonuçlanabilir. Ayrıca, hamilelik döneminde anne beslenmesinin yetersiz olduğu yenidoğanlar, daha az vücut ağırlığına sahiptir ve erken yaşta mineral yetmezliğine yatkındır [113]. Bor takviyelerinin, kalsiyum ve D vitamini eksikliği olan kuşlarda ve sıçanlardaki etkileri azalttığı bulunmuştur [114, 115]. Daha önce, alabalık embriyosunun büyümesinin ve zebra balığı embriyosunun hayatta kalmasının bor eksikliği ile bozulduğu gösterilmiştir [116, 117]. Ayrıca, düşük borlu profil, sıçanların [118] ve kurbağaların [119] embriyonik gelişimini olumsuz etkilemiştir. Bor eksikliği, *Xenopus laevis*'teki oositlerin olgunlaşma olaylarını da kısıtlamıştır [120]. Bor yoluyla fetal gelişim ve sağkalımın gelişiminin altında yatan mekanizma çalışılmamıştır [121].

2.3.7. Bor ve Beyin Aktivitesi

Bor, beynin çalışması için esastır, çünkü eksikliği merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir [122]. İnsanlarda ve hayvanlarda beyin aktivitesinin incelenmesi, diyetteki bor yoksunluğunun beynin elektriksel aktivitesinde bir düşüğe neden olduğunu göstermiştir [123]. Bor takviyesi, psikomotor becerilerinin artmasına, daha az uyusukluğa, kısa süreli hafıza iyileştirmesine, zihinsel uyanıklığa ve yaşlı erkeklerde ve kadınlara daha fazla dikkat edilmesine neden olmuştur. Benzer etkiler sıçanlarda da gözlenmiştir. Yüksek frekans aktivitesindeki azalmalar, bor yetmezliği olan deneklerde hafıza bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir [123-125]. Bir bor eksikliği durumu takip eden bor takviyesi, psikomotor hız ve el becerisinin gelişmesine, dikkat ve hafızanın gelişmiş kısa süreli bilişsel süreçlerine yol açar [123]. Borun beyin fonksiyonu ve beyin davranışı üzerindeki etkisinin sinir uyarılarının iletimini etkileyen membran değişikliklerinden kaynaklandığı varsayılmaktadır [126, 127].

2.3.8. Bor ve Hormonal Etkiler

Bor, steroid hormonlarının ve özellikle de seks hormonlarının metabolizmasını etkiler. Erkeklerde düşük testosteron düzeylerini ve menopozal kadınlarda östrojen seviyelerini yükseltir [128, 129]. Yapılan bir çalışma sonucunda, 2 ay boyunca yapılan ağır vücut egzersizinin, profesyonel olmayan vücut geliştiricilerinin testosteron seviyesini bozabileceğini göstermiştir, ancak bor takviyesi bu hormonun seviyesini düzenlemiştir [130]. Borun beslenme ile alımı, kemirgen modelinde D vitamini eksikliğinin olumsuz etkilerini azaltmıştır [131].

2.3.9. Bor ve Yara İyileşmesi

Son günlerde boratlar, farklı yaraların tedavisi olarak çok düşük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Borun yaranın iyileşmesindeki etki şekli belirsizdir, ancak bazı denemeler protein, kollajen ve proteoglikan sentezine girdiğini ortaya koymuştur [132, 133]. Borun, proteinlerin, kollajen ve proteoglikanların salınımını artırarak yara iyileşmesi sürecinde önemli bir rol oynadığı hücre dışı matrisin üretimini düzenlediği incelenmiştir. Bor ayrıca tümör nekroz faktörünün salınımını ve sentezini teşvik eder [132, 134]. Borik asidin ayrıca DNA çift sarmal kırılma oluşumunu etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir [135]. Sonuçlar ayrıca, bor hidrojel formülasyonunun yanık yaralarını başarılı bir şekilde iyileştirebileceğini de göstermektedir [136].

2.3.10. Bor ve Oksidatif Stres

Organofosfat (OP) bileşikleri oksidatif strese neden olur ve organizmalarda antioksidan statüsünde değişikliklere neden olur. OP, gıda tedarikinde sıklıkla böcek ilacı olarak kullanılır, bu nedenle hem insanlar hem de hayvanlar rutin olarak onlara maruz kalırlar [137]. OP bileşikleri, özellikle ROS oluşumunda, çok sayıda hücre zarı bileşenine zarar vererek toksik etkiler yaratmıştır [138]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, yeterli miktarda bor bulunan hayvanların OP bileşiklerine karşı korunduğunu göstermiştir. Borun

verilmesi OP'nin azaltılmış oksidatif stres ve enzim aktivitesinin tersine dönmesine neden olmuştur. Ek olarak, bor, antioksidan savunma mekanizmasını geliştirdi ve farelerde farklı vücut organlarını restore etmiştir [139]. Endotoksin ile indüklenen oksidatif stres de bor tabikiyle tersine dönmüştü. Endotoksin, serbest radikalleri üreterek organları etkiler ve bor, proteinlerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olarak organları oksidasyondan koruyabilir [140]. Bor uygulamasının, oksidanları nötralize eden glutatyon rezervlerini artırarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir. Ek olarak, borun verilmesi GSH seviyelerini yükseltir, böylece malatyonun toksik etkilerini korur [139]. Yenidoğan nekrotizan enterokolit sıçan modelinde, bor takviyesi GSH rezervlerinin silinmesini önlemek için antioksidan seviyesini artırmıştır [141].

2.3.11. Bor ve Anti-Enflamatuar veya İmmün Tepki

Yakın tarihli bir çalışma borun bağışıklık sisteminin organlarında önemli bir rol oynadığını göstermiştir [142]. Timus ve dalak omurgalılarda önemli immün organlardır. Timus hücresel bağışıklığa aracılık eder ve T lenfositlerin olgunlaşmasını destekler. Dalak, antikolar üretir ve aktif olarak immün tepkiye katılır. Uygun bir bor takviyesi seviyesi, sıçanlarda timik gelişmeyi, makrofaj Fc reseptörünün ekspresyonunu ve IL-6 salgılanmasını desteklemenin yanı sıra hücresel bağışıklık fonksiyonunu artırıp dolaşımdaki NK hücrelerinin sayısını artırabilir [143]. Birçok araştırma laboratuvarı borun enfeksiyon veya yaralanmaya verdiği yanıtı da etkilediğini açıklamıştır [144]. Sıçanlara iki grupta iki farklı bor takviyesi yapıldığında, biri düşük bor diyetli (0.2 mg/kg) ve diğeri yüksek bor diyetli (3 mg/kg) olmak üzere düşük doz gruplarında immün yanıtta artış görülmüştür [145]. Bor ayrıca, diyet yağ asitleri dahil olmak üzere diğeri diyet faktörlerinin yol açtığı immün hücre popülasyonlarında değişiklikler yapabilir [146].

2.3.12. Bor ve Kanser Tedavisi

Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, borik asidin insan prostat kanseri hücreleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir [147, 148]. Borun bu antikanserojen

etkileri, NAD ve kalsiyum kanalı üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir. NAD, kolesterol ve hücreler için yağ üretiminde gereklidir [149, 150]. Hücre sağkalımı, Ca ++ 'nın hücrelerin içine ve dışına hareketine de bağlıdır. Çalışan hücre, NAD / NADP üretiminin kesintiye uğramasını etkiler. Borik asidin, konsantrasyona bağlı olarak kanser hücrelerinde NAD üretimini ve Ca ++ salımını değiştirdiği bulunmuştur. Kanser hücresinin proliferasyonunun boratlar tarafından %30-97 oranında azaldığı bildirilmiştir [147]. Ek olarak, bor, prostat kanserinin büyümesi için gerekli olan tümördeki insülin büyüme faktörü-1'i önemli ölçüde azaltmıştır [151-153]. Bağışıklık sistemi zarar görmüş farelerin diyetine borik asit eklendiğinde, farelere nakledilen insan prostat kanseri tümörü düşüş eğilimi göstermiştir [153]. Çalışmalar ayrıca borik asit ve fenilboronik asidin aktin düzenlemesini değiştirdiğini ve böylece prostat kanseri hücrelerinde hücre göçünü azalttığını ortaya koymaktadır. Fenilboronik asidin, tümör hücresi göçünün daha etkili bir inhibitörü olduğu bildirilmiştir [154]. Ayrıca, diyetle alınan bor alımının kadınlarda akciğer kanseri ve meme kanseri riskini azalttığı da gözlenmiştir [155].

2.3.13. Gıda ve Tıbbi Sektörlerde Bor Uygulamaları

Bor bileşikleri ticari olarak kullanılır ve neredeyse hepsi bor-oksijen bileşikleri ile ilgilidir. Ester bağlarının oluşumu ticari uygulamalara yol açmıştır ve borun biyolojik etkileşimi için bir temel oluşturmuştur. Kapsüller, efervesan tozlar, çiğnenebilir tabletler ve farklı sıvılarda gıda takviyesi olarak yaygın şekilde kullanılan boratlar, boraks ve borik asittir. Bu ürünlerin formülasyonları farklı ürünlerde değişir. Ayrıca, bu boratlar, farklı gıda ürünlerinde 4 g/kg dozunda koruyucu olarak da kullanılabilir [156]. Piyasada en yaygın kullanılan ürünler bor aspartat, bor askorbat, bor şelatları, bor sitrat, sodyum borat ve kalsiyum fruktoborattır [157]. Tüm boratlar arasında en çok çalışılan nutrasötik, kalsiyum fruktoborattır. Kalsiyum fruktoborat, temel olarak bir şeker borat esteridir (SBE) [158, 159]. Borik asit ve diğer boratların esterleşmesiyle farklı şekerlerden üretilir [158, 160]. Bu SBE'ler bitki kökenlidir, canlıların hücreleri tarafından kolayca emilir ve çoğunlukla sebze ve meyvelerde bulunur [161, 162]. SBE'nin en büyük avantajı diğer boratlardan daha az toksisite olmasıdır. Bu yüzden kalsiyumfruktoborat, osteoartrit ve osteoporozun tedavisine ek olarak ticari olarak kullanılır [162, 163]. Bu arada,

antiinflamatuar özelliklere sahip olmasından dolayı kalsiyumfruktoboratın anjina pektoris muzdarip hastalar için kullandığı bildirilmiştir [158, 164]. Bu nedenle, kalsiyum fruktoborat diyet takviyeleri yaşam kalitesini artırabilir [161-164]. Son zamanlarda, bazı borat ürünleri de kanser tedavisi için bor nötron yakalama terapisinde yaygın şekilde uygulanmaktadır [165, 166]. Ayrıca, borik asit ve tetra-boratlar oral hijyen olarak kullanılır ve düşük konsantrasyonlu farklı ürünlerde kullanılır. Konsantrasyonları daha yüksek olan bazı temizlik ürünlerinde de kullanılırlar [167, 168]. Cam ve diğer vitrik ürünlerin imalatında boratların kullanılması, bor kullanımının neredeyse yarısını oluşturur. Tarım ve kereste koruması da önemli uygulama alanlarıdır. Boratların kağıt, kağıt hamuru, seramik ve diğer endüstrilerde kullanımı için yeni teknikler geliştirilmektedir [169]. Boraks (sodyum borat), çamaşır ve temizlik ürünleri, gübreler ve pestisitler gibi ev ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [170]. Borik asit ve disodyum oktaborat tetrahidrat, seçilen bakteri suşları üzerinde antibakteriyel etkiler ve antibiyofilm kapasiteleri göstermiştir. Borun bu etkisi, tıp ve endüstride farklı fonksiyonel mikroorganizma testlerinin kullanımında yeni yöntemler bulmak için dikkat çekicidir [171]. Boraks, aşılarda bir bileşen olarak kullanılır [172]. Borun biyolojik sistemlerdeki önemli rolünün farkındalığı son yıllarda ortaya çıkmıştır. Birçok ülke boratların gıda ürünlerinde kullanımına izin vermiştir [173]. Bor, karides, iri karides, erişte, pirinç ve nişasta jölesi gibi bazı gıdalarda esnekliği ve canlılığı arttırmak için bir doku maddesi olarak kullanılır.

2.3.14. Borun Diğer Besin Maddeleriyle Etkileşimi

Yukarıda tarif edilen borun sayısız biyolojik etkisi, farklı minerallerle etkileşimi ile ilişkilendirilebilir. Örneğin, çeşitli biyolojik fonksiyonları etkilemek için çeşitli organik bileşiklerle bağlanır [174]. Çeşitli araştırmalar, D vitamini eksikliği olan tavukların bora maruz kaldıklarında plazma glukoz seviyelerinde artış gösterdiğini göstermiştir [175, 176]. Ayrıca, D vitamini eksikliği olan civcivler, piruvat ve trigliseritlerin (TG) daha yüksek plazma konsantrasyonlarını gösterir; Bununla birlikte, diyet borunun verilmesi bu etkileri hafifletmiştir [177]. Sıçanlarda bor eksikliği D vitamini eksikliğine, nihayetinde plazma piruvatına ve azalmış plazma TG konsantrasyonlarına yol açmaktadır [178]. Buna karşılık, diyetin yeterli miktarda bor içerdiği durumlarda, böyle bir etki bildirilmemiştir [172, 178].

Bor eksikliği, civcivlerde ve sıçanlarda hem D vitamini'nin hem de Mg'nin diyet seviyeleri değiştiğinde ve büyüme üzerindeki etkilerde hiperinsülinemiye de teşvik eder [179, 180].

2.3.15. Borun Metabolik Etkileri

Borun biyolojik etkileri ayrıca borun canlı organizmaların biyolojik sistemleri üzerindeki metabolik etkilerine de bağlanabilir. Borun, hayvanların ve insanların metabolizmasına katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir. Canlı organizmalarda, bor karbonhidrat, mineraller, enzimler ve hematolojik endekslerin düzenlenmesi ve metabolizmasını içeren sayısız mekanizmayı etkiler [180]. Hall ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, LDL, TG ve sıçanlarda kolesterol seviyeleri bor eklendikten sonra düşmüştür [181]. Ayrıca, çok az sayıda bilimsel veri, borun hematolojik indeksler üzerindeki etkilerini de göstermiştir. Boraksın, sıçanlarda hemoglobin, beyaz kan hücresi, hematokrit, trombosit ve kırmızı kan hücresi sayımını önemli ölçüde düzenlediği bildirildi. Benzer şekilde, lenfosit, monosit, nötrofil ve bazofil sayısı da etkilenmiştir [182].

2.3.16. Borun Farmakokinetiği

Bor, hayvanlarda ve insanlarda barsak epitelinden ve gözler, ağız ve üriner sistem gibi mukoza dokularından kolayca emilir [183]. Hunt, hayvanların ve insanların diyet inorganik borunun yaklaşık %100'ünü emdiğini belirtti [174]. Bazı takviye edici bor bileşiklerine, mineralizasyon işleminden sonra topraklarda sadece organik bileşikleri emdikleri için hayvanlar tarafından erişilemeyebilir [124]. Doku homeostazı, fazla borun hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasıyla sağlanır [124, 184]. Diyetle bor alımı arttıkça, idrar atılımı ve dışkı atılımı da artmıştır. İdrar bor atılımı oranı, bor alımındaki değişime bağlı olarak hızla değişmekte olup, böbreğin vücutta bor düzenlemesi için ana yer olduğunu düşündürmektedir. 10 g/gün dozunda, ilave borun %84'ünün idrarda toplandığı bildirilmektedir. Borun ortadan kaldırılmasının yarı ömrü yaklaşık 21 saattir, ister oral ister intravenöz olarak sağlıklı bir vücutta uygulanır ve idrardaki bor, 0,3-10 mg bor alımı aralığında daha hassas bir göstergedir [184, 185].

2.3.17. Borun Toksik Etkileri

Ölümcül bor seviyesine ilişkin mevcut veriler sınırlıdır. Bor, farklı kaynaklardan vücuda alımı ve yaşam için önemli bir unsurdur. Bor ve bileşiklerin vücut üzerindeki toksik etkileri, özellikle doku düzeyinde yeterince çalışılmamıştır. Bazı tıkanıklık, iltihaplanma, eksfoliyeye edici dermatit, böbrek epitel hücrelerinin dejenerasyonu, şişme ve ödem ile ilgili bazı raporlar vardır. Diyet veya su seviyesine ilişkin risk değerlendirmeleri, diyet ve sudaki sodyum borat ve borik asidin yüksek düzeyde toksisiteye neden olduğunu göstermiştir. Deri yanmasına neden olmamakla birlikte gözlerde tahrişe neden olurlar [186, 187]. Bor bileşikleri bazı türlerde test edilen yüksek dozlarda öldürücüdür, fakat kanserojen değildir [188, 189]. Ana toksisiteler üreme ve gelişimseldir [188]. Deneysel olarak fetüsteki toksisite, tavşanlarda, sıçanlarda ve farelerde tespit edilmiştir [189-191]. Bor temasından sonra bildirilen gelişimsel toksisiteler; azalmış fetal boyut, doğum öncesi mortalite, merkezi sinir sistemi bozukluğu, göz tahrişi, kardiyovasküler sistem üzerindeki etki, immün organlar üzerindeki etki ve bağırsak apoptozisini içerir [63, 192, 189-193]. Boraksın, böbrek, kalın bağırsak, karaciğer ve midede düşük dozlarda histolojik değişikliklere neden olmadığı tespit edilmiştir. Fakat eğer dozlar artarsa, karaciğerde ve kalın bağırsakta klinik belirtiler olmadan hafif inflamatuvar bir hücre göçü tespit edilmiştir. Bununla birlikte, çok yüksek bir tek boraks dozu tatbik edildiğinde, çok yüksek ödem, inflamatuvar hücre göçü ve neovaskülarizasyon gözlenmiş ve klinik olarak altı sıçandan ikisi 5 saat içinde ölmüştür. Çok yüksek dozda boraks alımının ani ölüme neden olabileceği ve ayrıca uzun sürelerde yüksek doz alımının inflamatuvar barsak hastalıklarının yolunu açabileceği öne sürülmüştür [194]. Omurgalılarda borla ilgili temel toksik sonuç üreme sistemini içerir [188, 195-198]. Örneğin, bor dejenerasyon, germ hücre kaybı, seminifer tübül atrofi ve spermiasyonun inhibisyonu dahil olmak üzere köpeklerin, farelerin ve sıçanların çoğaltılmasında düşmanca etkiler başlatmıştır. Ek olarak, farelerde yumurtlama azalması ve lezyonlar da gözlenmiştir [188].

2.4. PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase)

Poli (ADP-Riboz) Polimeraz (PARP)lar, DNA tamirine ek olarak çoklu hücrel işlemleri yerine getiren enzim ailesindedir. PARP1 en iyi karakterize edilmiş olanıdır ve

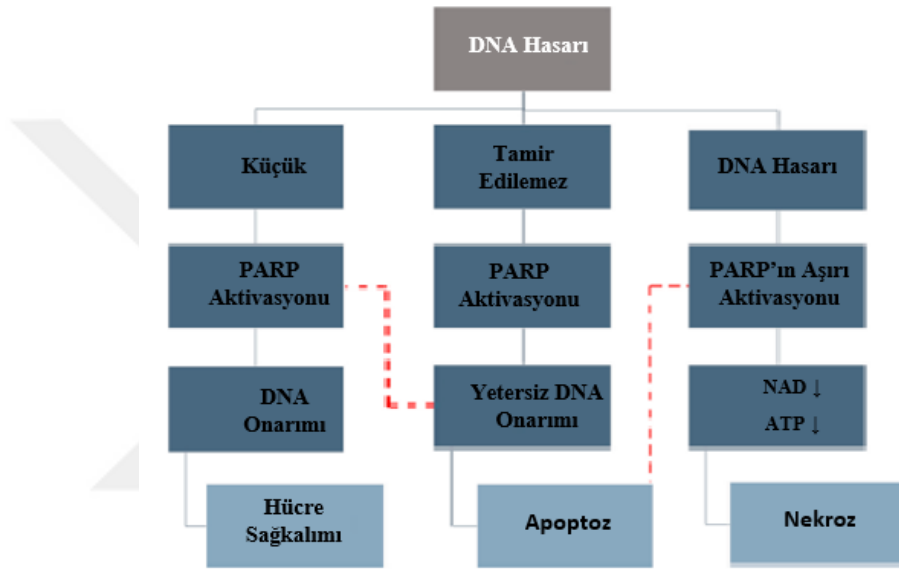
iki DNA hasarı ile aktive olan PARP'lardan birisidir. Poli (ADPRiboz) Polimeraz (PARP, MA: 116 kDa) çekirdekdeki en fazla bulunan proteinlerden birisidir. Hedef hücrel proteinlerdeki NAD⁺ moleküllerinden ADP-riboz'un polimerizasyonunu doğrusal ya da dallanmış polimerlere tutunarak katalizlemektedir. Bu 116 kDa protein, üç ana domainden oluşmaktadır. Bunlar; 14 amino N-terminal DNA- bağlı domain (DBD), otomodifikasyon domain ve bir de karboksi C-terminal katalitik domainidir. PARP çoğu molekülde ve hücrel süreçlerde birçok rol üstlenmektedir, bunlar; DNA hasar belirlenmesi ve onarımı, kromatin modifikasyonları, transkripsiyon ve hücrel ölüm yollarıdır. Bu süreçler; genom onarımı, karsinogenez, yaşlanma, iltihaplanma ve nöron fonksiyonları gibi fizyolojik ve patolojik sonuçlarda çok kritiktir [199]. PARP1 üç fonksiyonel gruptan oluşan hücrel bir proteindir. Amino terminal DNA bağlanma bölgesi ve iki adet 'zinc finger bölgesi' içermektedir ve bunlar PARP1'in DNA'nın tek ve çift zincir hasarlarına bağlanmada önemli rol üstlenmektedir. Merkezi oto modifikasyon bölgesi ADPRiboz'u çekerek, enzimler tarafından poli(ADP ribozil)'in kendini sindirmesini sağlar. C- terminal bölgesi, NAD⁺ 'nın alt birimindeki ADPRiboz'u protein alıcılarına gönderir [200].

2.4.1. Poli (ADP-Riboz) polimeraz (PARP)'ın apoptozdaki rolü

Kaspazın ilk belirlenmiş substratlarından olan PARP; özellikle, apoptoz ve nekrozda görev almaktadır ve biyologlar tarafından "ölüm substratı" olarak tanınmaktadır, çünkü kaspaz substratlarının ilk tespit edilenlerindedir. Apoptoz sürecinde, kaspaz 7 ve kaspaz 3, Asp214 ve Gly215 arasında PARP'ı yarmaktadır ve p85 ve p25 parçalarına ayırmaktadır. PARP yarıklanması DBD ile katalitik domaini birbirinden ayırır ve enzimleri inaktif hale getirir. Bu işlem apoptoz sırasında DNA parçalanmasına karşılık olarak PARP aktivasyonunu yok etmektedir ve nekrotik hücre ölümünde gerekli ATP tüketimi ve DNA onarım için gerekli boşuna çabalara engel olmaktadır. Bundan dolayı, PARP yarıklanması hücrenin, apoptotik yola girmesi için yardımcı olur ve apoptozun ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir [199, 201].

DNA'daki hasar miktarına göre PARP görev yapmaktadır. Eğer DNA'daki hasar çok yüksek ise PARP, ATP/NAD tüketimiyle hücreyi nekroza götürür. Fakat DNA'daki hasar

az miktarda ise PARP ile birlikte diğer DNA onarım enzimleri de devreye girer. Böylece PARP, DNA onarımında görev alır, hücrenin yaşama devam etmesini sağlar, kaspaz ailesinden apoptozda çok kritik rol üstlenen ve PARP'ın parçalanmasının ana sorumlusu olan kaspaz [202] aktifleşmiş ise PARP yarıklanması gerçekleştirilerek, hücrenin apoptoza girmesi sağlanacaktır. Şekil 2.6.'da DNA onarımı ve aşırı PARP aktivasyonu verilmiştir [203].



Şekil 2.6. DNA onarımı ve PARP'ın aşırı aktivasyonu.

DNA hasarının yoğunluğu PARP aktivasyonunu ve hücrel sağkalımı belirler. Küçük DNA hasarı, PARP aktivasyonunu tetikleyerek DNA onarımını ve hücrel sağkalımı kolaylaştırır. DNA hasarı'nın onarılamaması, p53'e bağlı apoptotik yolu aktive eder. Ana DNA hasarı, hücrel NAD + / ATP depolarını tüketen aşırı PARP aktivasyonunu tetikleyebilir. NAD + / ATP tükenmesi apoptozu bloke eder ve nekrozla sonuçlanır. PARP'ın inhibisyonu, hücrel enerji depolarını ve bunun sonucunda ortaya çıkan apoptozu onarmayı önler ve korur.

2.5. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)

VEGF, 1983'te Senger ve ark.'ı tarafından, 34-42 kDa protein, vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak tanımlanmış ancak ilk olarak 1989 yılında Ferrara ve ark.'ı ile Connolly ve ark.'ı tarafından hipofiz hücrelerinden bir endotelial hücre mitojeni olarak

VEGF izole edilmiştir [204-206]. İlk olarak 1992’de Kim ve arkadaşları hayvan modelinde xenograftında VEGF monokloral antikoru tümör oluşumunu yavaşlattığını göstermiştir [207].

VEGF endotelial hücreler için, *in vivo* ve *in vitro*, sağkalım faktörüdür [208, 209]. VEGF ailesi, anjiogenik ve hücre sağkalım özellikleri nedeniyle önemlidir [210]. Neoplastik hücreler VEGF sekrete eder, yeni damar oluşumu ile oksijen ve besin maddeleri sağlar ve aynı zamanda metastazı kolaylaştırır. VEGF, tümör hücrelerini hipoksi, kemoterapi, radyoterapi gibi stres durumlarından korur.

Anjiogenezis; tümör büyümesi için önemlidir. VEGF’i içeren çeşitli anjiogenik peptid ve proteinlerce kontrol edilir. VEGF; tümör hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir ve tümörlerin içindeki endotelial hücrelerin proliferasyonu üzerine direkt bir etkiye sahiptir. Tümör VEGF ekspresyonu artışı kanserlerde kötü prognozla koreledir [211].

3.MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

Tez çalışmasında kullanılan cihazlar Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar

Adı	Markası
Buzdolabı +4/-20 °C	Vestel
Buzdolabı -80 °C	Wisecryo
CO2'li Etüv	Heal Force Smart Cell
ELISA Pleyt Okuyucu	Thermo Scientific Multiskan FC
Hassas Terazı	Precisa
İnvert Mikroskop	Nikon Eclipse TS100
Mikropipet Seti	Isolab
Mikroskop (İnverted)	Nikon Eclipse TS100
Puar	Isolap
Santrifüj	Nüve NF800R
Steril Kabin	Biohazard Safety Cabinet
Vorteks	Wisemix VM-10

3.1.2. Kullanılan Sarf malzemeler

Tez çalışmasında kullanılan sarf malzemeler Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan sarf malzemeler

Sarf Malzemeler	Marka/Lot Numarası- Katalog Numarası
Borik Asit	Sigma/ B6768
Cell Counting Kit-8 (CCK-8 Kit)	ABP Biosciences/AB1714A2
Cis Platin	Sigma/ 232120
Etanol	Sigma
Fosfat Tamponlu Salin (PBS)	Gibco/2028282
Fetal Bovine Serum	Gibco/08A1374K
Human(PARP)ELISA Kit	Sun-Red/201904
Human(T-AOC)ELISA Kit	Sun-Red/201812
Human(TOS)ELISA Kit	Sun-Red/201812
Human(VEGF)ELISA Kit	Sun-Red/201812
Penicilin/Streptomisin	Gibco/15140122
Pipet Ucu 0,5-10 µl	İsolab
Pipet Ucu 20-100 µl	İsolab
Pipet Ucu 100-1000 µl	İsolab
RPMI Medium 1640 (L Glutaminli)	Gibco/1976779
Steril Cam Pipet 5ml	SPL/91005
Steril Cam Pipet 10ml	SPL/91010
Steril Cam Pipet 25ml	SPL/91025
Steril Falcon Tüp -Vida Kapaklı-15 ml	Lp Italiana Spa/L111548
Steril Falcon Tüp -Vida Kapaklı-50 ml	Lp Italiana Spa/L116048
Steril Plate 96'lık	SPL/39096
Steril Plate 24'lük	SPL/39024
Steril Flask T25	SPL/70125
Steril Flask T75	SPL/70175
Tripsin-EDTA	Capricorn/CP18-2312

3.1.3 Hücre Materyali

Araştırmada kullanılan insan akciğer alveoler bazal epitel hücreleri (A549) Afyon Kocatepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarı'nda görev yapan Doç. Dr. Ömer Hazman'dan temin edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hücre Kültürü Öncesi Sterilizasyon

Hücre kültürü aşamalarında kullanılan bütün plastik malzemeler ve hazır olarak bulunan steril kimyasallar ticari firmalardan sağlandı. İnkubasyonlar gerçekleştirildikten sonra elde edilen hücrelerden hazırlanan lizatlar ve medyum örneklerinde aşağıda açıklanan yöntemler ve kitler kullanılarak ilgili parametrelerin tayinleri yapıldı.

3.2.2. Hücre Kültürü

A549 hücrelerinin kültüründe kullanılan besiyerinin temel içeriği RPMI 1640 olmakla birlikte %10 fetal sıgır serumu (FBS) ve %1 penisilin/streptomisin içermektedir. Hücre kültürü steril olarak hazırlanmış medyum içeren T25'lik ve T75'lik flasklar içerisinde %5 CO₂ ve 37 °C sıcaklık şartlarını sağlayan karbondioksitli inkübatörde steril şartlarda inkübe edilerek yapılmıştır.

Çoğaltılmakta olan hücreler, kültür flaskının yaklaşık %85'ini kaplayan yoğunluğa ulaştıklarında pasajlama işlemleri gerçekleştirilmiştir. Hücreler yeterli sayıya ulaştıklarında deneylerde kullanılmıştır.

3.2.3. Cell Counting Kit-8 (CCK-8) Hücre Canlılık Testi

CCK-8 hücre canlılık testi için hücreler, 96 kuyucuklu pleyte %10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin içeren RPMI vasatta 5×10^5 hücre/ml olacak şekilde 90 µl olarak

ekildi ve %5 CO₂ ve 37°C'lik inkübatörde inkübe edildi. Hücreler yüzeye yapıştıktan sonra kuyucuklar Çizelge 3.3.'te belirtilen gruplara ayrıldı ve 10'ar µl olarak uygulamalar yapıldı. Her gruptan üç tekrar yapıldı.

Çizelge 3.3. Çalışmada Oluşturulan Gruplar

Gruplar	Yapılan uygulamalar
Grup 1	%10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin içeren RPMI
Grup 2	30 µM Cis Platin
Grup 3	100 mM Borik Asit
Grup 4	75 mM Borik Asit
Grup 5	40 mM Borik Asit
Grup 6	20 mM Borik Asit
Grup 7	10 mM Borik Asit
Grup 8	5 mM Borik Asit

Üç farklı saat ölçümü yapılacağı için yukarıdaki işlemler üç farklı saat grubu için de gerçekleştirildi. Uygulamalar yapıldıktan sonra her grup kendi inkübasyon süresince (24, 48, 72) inkübe edildi. 24 saatin sonunda ilk gruba 10 µl CCK 8 solüsyonu eklendi. 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda 10 saniye çalkalama yapıp 450 nm dalga boyunda Plate Reader ile ölçüm yapıldı. Aynı işlemler 48 ve 72 saat gruplarına da

uygulandı. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda diğer analizler 48 saatlik inkübasyon süresi üzerinden gerçekleştirildi.

3.2.4. PARP Analizi

PARP analizi için T75'lik flasklardaki hücreler kullanıldı. Hücreler tripsin yardımıyla kaldırıldı. Ardından tripsinin etkisini ortadan kaldırmak için medyum eklendi. Bu aşamadan sonra santrifüj edildi süpernatant atıldı ve elde edilen pelet medyum ilavesi ile süspansiyon haline getirildi.

Deney için 24 kuyucuklu hücre kültür pleytleri kullanıldı. A549 hücreleri 5×10^5 yoğunlukta olacak şekilde kuyucuklara ekildi. Pleyt hücrelerin yüzeye yapışması için inkübatörde bekletildi ve daha sonra inkübatörden alınan hücreler çeşitli konsantrasyondaki bor ile muamele edildi. 48 saat beklenmek üzere 37°C'lik inkübatöre yerleştirildi. 48 saat sonunda hücreler inkübatörden alındı. Alınan pleytdeki hücrelerden besiyerler çekildi ve yaklaşık 700 µl PBS ile muamele edildi. Muamele edilen hücrelerden PBS çekildi. Hücrelere 200 µl tripsin eklenerek 37°C'lik inkübatöre yerleştirildi ve hücrelerin kalkması sağlandı. Yüzeyden ayrılan hücrelere 450 µl medyum eklenerek tripsinin etkisi kaldırıldı. Hücreler tek kullanımlık pipet yardımıyla PARP analizi için ependorfa aktarıldı.

Epondorftaki hücreler 2100 rpm'de 20 dakika 15°C santrifüj edildi. Santrifüj sonrası, süpernatant atıldı. Ependorflar içerisine medyum eklendi ve hafifçe karıştırıldı daha sonra kit içindeki tek kullanımlık antikor yüklü 96 kuyucuklu pleyte ekildi. Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Hazırlanmış örnekler ve standartlar, 96'lık pleyte ekildi ve 37°C' de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında yıkama solüsyonu ile kuyucuklar her biri beş kez olmak üzere yıkandı, Kromojen çözeltisi A ve B ilave edildi, 37° C' de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra stop çözeltisi eklendi ve ölçümü gerçekleştirildi.

3.2.5. VEGF Analizi

VEGF analizi için T75'lik flasklardaki hücreler kullanıldı. Hücreler tripsin yardımıyla kaldırıldı. Ardından tripsinin etkisini ortadan kaldırmak için medyum eklendi. Bu aşamadan sonra santrifüj edildi süpernatant atıldı ve elde edilen pelet medyum ilavesi ile süspansiyon haline getirildi.

Deney için 24 kuyucuklu hücre kültür pleytleri kullanıldı. A549 hücresi 5×10^5 yoğunlukta olacak şekilde kuyucuklara ekildi Pleyt hücrelerin yüzeye yapışması için inkübatörde bekletildi ve daha sonra inkübatörden alınan hücreler çeşitli konsantrasyondaki bor ile muamele edildi. 48 saat beklenmek üzere 37°C 'lik inkübatöre yerleştirildi. 48 saat sonunda hücreler inkübatörden alındı. Alınan pleytteki hücrelerden besiyerler çekildi ve yaklaşık 700 μl PBS ile muamele edildi. Muamele edilen hücrelerden PBS çekildi. Hücrelere 200 μl tripsin eklenerek 37°C ' lik inkübatöre yerleştirildi ve hücrelerin kalkması sağlandı. Yüzeyden ayrılan hücrelere 450 μl medyum eklenerek tripsinin etkisi kaldırıldı. Hücreler tek kullanımlık pipet yardımıyla VEGF analizi için ependorfa aktarıldı.

Epondorftaki hücreler 2100 rpm'de 20 dakika 15°C santrifüj edildi. Santrifüj sonrası, süpernatant atıldı. Ependorflar içerisine medyum eklendi ve hafifçe karıştırıldı daha sonra kit içindeki tek kullanımlık antikor yüklü 96 kuyucuklu pleyte ekildi. Reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Hazırlanmış örnekler ve standartlar, 96'lık pleyte ekildi ve 37°C 'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında yıkama solüsyonu ile kuyucuklar her biri beş kez olmak üzere yıkandı, Kromojen çözeltisi A ve B ilave edildi, 37°C 'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra stop çözeltisi eklendi ve ölçümü gerçekleştirildi.

3.2.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda ELISA cihaz test sonuçları SPSS-20 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama (SE) standart hata olarak verilmiştir ($SE = SD / n$).

Grupların homojenliği test edildikten sonra, gruplar arasındaki farklılıkları bulmak için tek yönlü ANOVA testinde Duncan kullanıldı. Farklılıklar $P < 0,05$ 'te istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

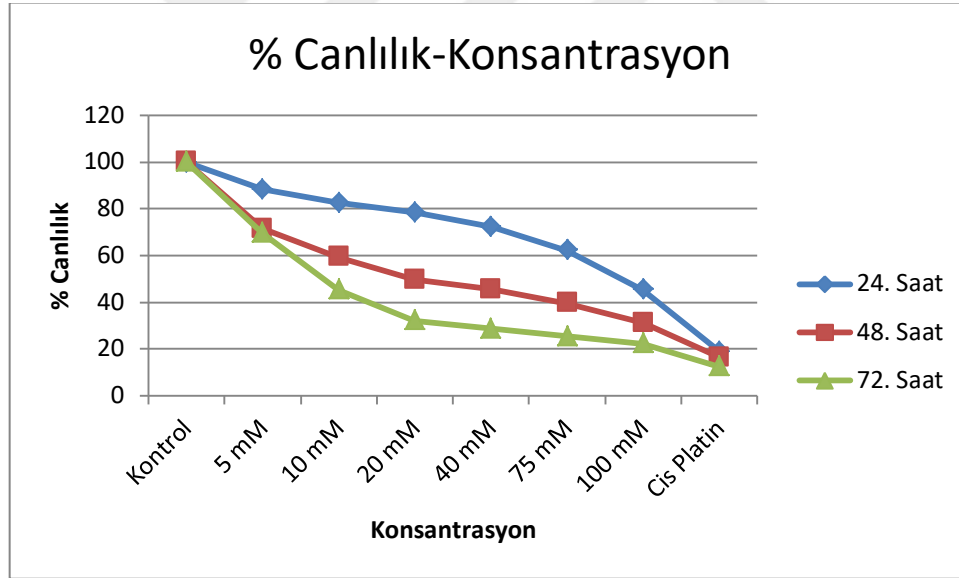


4. BULGULAR

4.1. Proliferasyon Deneyi Bulguları

A549 Akciğer kanseri hücre hattı için konsantrasyon aralıkları; 5, 10, 20, 40, 75, 100 mM olarak belirlendi. 24, 48 ve 72. saatler sonunda CCK-8 kiti kullanılarak kanser hücrelerinin %50'sinin ölümüne yol açtığı için latel 50 (LD50) dozu 20 mM olarak tespit edildi. Kanser hücrelerin canlılık oranı Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Analizler 48. saatte daha anlamlı sonuçlar vermiştir. Yapılan diğer deneylerde bu saat ve konsantrasyon esas alınmıştır.

Çizelge 4.1. Canlılık-Konsantrasyon Grafiği



4.2. PARP ve VEGF Analizi Bulguları

10 mM, 20 mM ve 40 mM'lık konsantrasyonlarda borik asit uygulanmış A549 hücre hattında PARP ve VEGF analizleri yapılmıştır. Alınan sonuçlar Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. PARP ve VEGF sonuçları

	PARP (ng\L)	VEGF (ng\L)
Kontrol	0,2480± 0,04 ^a	0,63±0,02 ^a
BOR 10 mM	0,6881± 0,08 ^b	0,074±0,01 ^b
BOR 20 mM	0,6219± 0,01 ^b	0,068±0,01 ^b
BOR 40 mM	0,6560± 0,08 ^b	0,062±0,006 ^b
Sisplatin	0,6365± 0,03 ^b	0,53±0,05 ^c

*Aynı sütundaki farklı harfler birbirlerinden istatistiksel olarak farklıdır. (P<0,05)

4.3. TAS ve TOS Analizi Bulguları

TAS ve TOS analizleri sonucunda anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Veriler Çizelge 4.3.'de verilmiştir.

Çizelge 4.3. TAS ve TOS sonuçları

	TAS mmol/L	TOS mmol/L
Kontrol	0,7455±0,2 ^a	0,9365±0,03 ^a
BOR 10 mM	0,7606±0,2 ^a	0,9515±0,02 ^a
BOR 20 Mm	0,7889±0,2 ^a	0,9629±0,04 ^a
BOR 40 Mm	0,7904±0,1 ^a	0,9726±0,02 ^a
Sisplatin	0,8006±0,2 ^a	0,9804±0,02 ^a

*Aynı sütundaki farklı harfler birbirlerinden istatistiksel olarak farklıdır. (P<0,05)

5. TARTIŞMA

Bor, nükleer, cam, seramik, ilaç, deterjan, tarım ve gübre sanayinden otomobil sanayisine kadar 400'den fazla alanda kullanılmakta olan, kullanım alanları her geçen gün artan bir elementtir. Mevcut kullanım alanları göz önüne alındığında bor dünyanın en stratejik madeni konumundadır [16, 17].

Yeni yapılan araştırmalarla borun insan sağlığı için önemli bir element olduğu gösterilmektedir [18-24]. Özellikle kemik ve dişlerin yapısında bulunan bor; kalsiyum, fosfor ve magnezyum absorpsiyonunda rol almaktadır. Dolayısıyla kemik sağlığı açısından önemli bir elementtir. Nitekim günlük bor takviyesinin osteoporoz tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir [19]. Yapılan bir başka çalışmada koroner kalp hastalıklarına iyi geldiği ifade edilmektedir [20]. Bu bilgilerden yola çıkılarak, bu çalışma A549 insan akciğer kanseri hücre hattında farklı konsantrasyonlardaki borun etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Barranco ve Echert, DU-145 prostat kanseri hücre hattında 60 mM'de borik asit tarafından proliferatif inhibisyon belirlemiş ve borik asidin büyümeyi baskıladığını gözlemlemiştir. Bu konsantrasyon farmakolojik anti-kanser ilaçlarından daha yüksek olmasına rağmen, insan diyetinde ve farmakolojik çalışmalarında bu aralıktaki bor konsantrasyon seviyelerinin normal olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda bor seviyelerinin diyet alımını yansıttığı ve bu değerlerin 13 ila 70 mM arasında değiştiği bildirilmiştir [87]. Başka bir çalışmada ise, borik asitin etkisi, östrojen reseptörü negatif insan meme kanseri hücre dizileri olan MDA-MB-231 ve MDA-MB-435'de çalışılmıştır, fakat her iki hücreye bir etki göstermemiştir ayrıca, östrojen reseptörü pozitif hücre hatları olan MCF-7 ve T47-D'de de anlamlı bir inhibisyon gözlenmemiştir. Bunun etkisinin kullanılan farklı hücre medyumları olabileceği öngörülmüştür. 7.günde alınan ölçümlerde 1mM'lık borik asidin ise, östrojen reseptörü negatif SK-BR-3 hücre hattında %15'lik bir büyüme inhibisyonu, östrojen reseptör pozitif hücre hattı ZR-75-1'de ise, %40 büyüme inhibisyonu görülmüştür. Bu çalışmaların ışığı altında, borik asitin inhibisyon etkisinin, steroid hormon metabolizmasına yanıt olmadığı öngörülmüştür. Bu veriler doğrultusunda, borik asitin

tümör büyümesini engelleyen mekanizmadaki rolü anlayamamıştır [212]. Moleküler çalışmalarda, borik asitin, riboz, NAD dahil olmak üzere nükleotidlerin parçaları üzerinde bulunan cis-diollere bağlandığı tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak araştırmacılar, borik asitin nükleotidlerle, nükleotid-borat kompleksleri yaparak, nükleotidlerin işleyiş veya kullanımını antiproliferatif olarak etkilediğini düşünmüşlerdir [213, 214]. Yapılan başka bir çalışmada ise Scorei R. ve ark. borik asitin ve kalsiyum fruktoboratın MDA-MB-231 meme kanser hücre hattına olan etkilerini incelemişlerdir. Farklı konsantrasyondaki borik asit ve fruktoboratın (0,45-22,5 mM) hücre canlılığı üzerine olan etkileri 3- (4,5-dimetiltiazol il-2) -2,5-difeniltetrazolyum bromür (MMT) yöntemi ile incelenmiştir. CF ve BA'nın, MDA-MB-231 hücrelerinde konsantrasyona bağlı bir sitotoksiteyi indüklediğini görülmüştür [215]. Ceyhan ve ark. DU-145 İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattında Borik Asidin yüksek konsantrasyonlarının oksidatif strese, apoptotik yollara ve morfolojik değişikliklere etkilerini incelemişlerdir. Değişen konsantrasyonlarda uygulanan borik asit (0-16,15 mM) 24 saat sonunda hücrelerin canlılığı üzerine olan etkileri MTT ile incelenmiştir. Borik asit içeren hücrelerin, kontrolle kıyaslandığında hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir [216]. Yapılan bu çalışmada ise 5 mM, 10 mM, 20 mM, 40 mM ve 100 mM borik asit uygulanmış ve 24., 48., ve 72. saatlerde A549 akciğer kanseri hücre hattında konsantrasyon ve zamana bağlı olarak hücre proliferasyonunda doğru orantılı bir azalma görülmüştür. Ancak 72. saat verilerinde alınan çok yüksek antiproliferatif etki sonunca diğer çalışmalar 48 saatlik inkübasyon süresi üzerinden yapılmıştır.

Ceyhan ve ark. DU-145 insan prostat kanseri hücre hattında borik asidin yüksek konsantrasyonlarının oksidatif strese etkisini incelemiştir. Oksidan ve antioksidan durumu ölçmek için TAS-TOS parametreleri kullanılmıştır ve bu parametreler en sık kullanılan önemli parametreler olarak kabul edilir. Kontrolle karşılaştırıldığında artan borik asit konsantrasyonlarına maruz kalan DU-145 hücrelerinde TOS seviyelerinde önemli bir artışa neden olurken, konsantrasyona bağlı borik asit TAS seviyelerinde önemli bir azalmaya yol açmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada borik asit proliferasyonu inhibe ettiğini bulmuşlar. Borik asit tedavisinin, DU-145 prostat kanseri hücre hattında TAS'ı azaltarak ve TOS seviyelerini artırarak oksidatif stresi tetiklediği sonucuna varmışlardır [216]. Buna karşılık A549 akciğer kanseri hücre hattı üzerine yapılan bu çalışmada da TAS ve TOS değerlerine bakılmış ancak aralarında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Poli (ADP-Riboz) Polimeraz (PARP)lar, DNA tamirine ek olarak çoklu hücrel işlemleri yerine getiren enzim ailesindedir. PARP1 en iyi karakterize edilmiştir ve iki DNA hasarı ile aktive olan PARP'lardan birisidir. Poli (ADPRiboz) Polimeraz (PARP, MA: 116 kDa) çekirdekte en fazla bulunan proteinlerden birisidir. Hedef hücrel proteinlerdeki NAD⁺ moleküllerinden ADP-riboz'un polimerizasyonunu doğrusal ya da dallanmış polimerlere tutunarak katalizlemektedir. PARP çoğu molekülde ve hücrel süreçlerde birçok rol üstlenmektedir, bunlar; DNA hasar belirlenmesi ve onarımı, kromatin modifikasyonları, transkripsiyon ve hücrel ölüm yollarıdır. Bu süreçler; genom onarımı, karsinogenez, yaşlanma, iltihaplanma ve nöron fonksiyonları gibi fizyolojik ve patolojik sonuçlarda çok kritiktir [199]. Kaspazın ilk belirlenmiş substratlarından olan PARP; özellikle, apoptoz ve nekrozda görev almaktadır. Apoptoz sürecinde, kaspaz 7 ve kaspaz 3, Asp214 ve Gly215 arasında PARP'ı yarmaktadır ve p85 ve p25 parçalarına ayırmaktadır. PARP yarıklanması DBD ile katalitik domaini birbirinden ayırır ve enzimleri inaktif hale getirir. Bu işlem apoptoz sırasında DNA parçalanmasına karşılık olarak PARP aktivasyonunu yok etmektedir ve nekrotik hücre ölümünde gerekli ATP tüketimi ve DNA onarım için gerekli boşuna çabalara engel olmaktadır. Bundan dolayı, PARP yarıklanması hücrenin, apoptotik yola girmesi için yardımcı olur ve apoptozun ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir [199, 201]. PARP DNA'daki hasar miktarına göre görev yapmaktadır. Eğer DNA'daki hasar çok yüksek ise PARP, ATP/NAD tüketimiyle hücreyi nekroza götürür. Eğer DNA'daki hasar az miktarda ise diğer DNA onarım enzimleriyle birlikte PARP DNA onarımında görev alarak hücrenin yaşamasını sağlar, kaspaz ailesinden apoptozda çok kritik rol üstlenen ve PARP'ın yarıklanmasının ana sorumlusu olan kaspaz aktifleşmiş ise PARP yarıklanması gerçekleştirilerek, hücre apoptoza gitmektedir [202]. Yapılan bir çalışmada 48 saat süre ile DPB (Disodyum Pentaboratdehidrat) uygulanmış BPH-1 (Benign Prostat Hiperplazi Hücre Hattı) hücre hatlarında PARP proteininin konsantrasyona bağlı azalışı DNA'nın tamir mekanizması yoluna girmediğini gösterirken kırılmış PARP seviyesinin tam tersi artış göstermesi ise hücrelerin apoptoz yolağına girdiğini göstermektedir [217]. Yapılan bu çalışmada ise PARP seviyesi kontrol grubuna göre yüksek çıkmış ve aralarında anlamlı bir fark görülmüştür. Cisplatin grubuyla karşılaştırıldığında ise aralarında herhangi anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. PARP'ın aşırı aktivasyonu, daha fazla NAD⁺ ve ATP tüketimine yol açar bu da dolayısıyla hücrenin işlevinin bozulmasına veya nekroza neden olur [218]. Yapılan deney sonucunda PARP

değerleri cisplatin grubunda ve borik asit konsantrasyonlarının uygulandığı gruplarda yüksek çıkmıştır. Bu durum PARP'ın aşırı aktivasyonu sonucunda ihtiyaç duyulan ATP ve NAD'ın karşılanamamasından kaynaklı olarak hücrenin nekrotik ölüme gittiğini düşündürmektedir. Aynı yorum kullanılan borik asit konsantrasyonları için de yapılabilir. Bunlara ek olarak TAS-TOS değerlerine de bakılmıştır. Fakat aralarında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Kanser hücreleri kontrolsüz olarak büyüyüp çoğalmaya başlarlar. Bu hücreler daha fazla büyüebilmeleri için yeni damar oluşumuna ihtiyaç duyarlar. Kanser hücreleri çok sayıda anjiogenik faktör (VEGF, epidermal büyüme faktörü (EGF), interlökin-18 gibi) salgırlar. Bu faktörlerin çoğu farklı küçük damarlara etki ederek endotel hücredeki reseptörlere bağlanırlar ve sonuçta yeni damarlar oluşur [219, 215]. Bu bilgidan yola çıkarak VEGF değerleri kanserli hücrelerde artar sitotoksik ilaçlarda ise azalır. Yapılan bir çalışmada insan testiküler germ hücre tümörlerinde bor türevlerinden boraksın tedavi sürecine etkisi araştırılmış ve yüksek dozlarda VEGF ekspresyonunu baskılayarak anti invaziv bir etki oluşturabildiği bulunmuştur [220]. Yapılan bu çalışmada borik asidin kontrol ve hatta cisplatin grubuna göre bile VEGF seviyesini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Sonuç olarak çeşitli BA konsantrasyonlarının A-549 akciğer kanseri hücre hattında antiproliferatif etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Uygulanan BA konsantrasyonlarının VEGF seviyelerini azalttığı, PARP seviyelerini ise arttırdığı belirlenmiştir. TAS-TOS analizlerinde ise anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Greenlee, R.T., Murray, T., Bolden, S., Wingpo, C.A., 2000, "Cancer statistics" , *CA Cancer Journal For Clinicians*, 50: 7-33.
- [2] Roberts, A.B., Wakefield, L.M., 2003, "The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis" , *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100: 8621–8623.
- [3] Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P., 2005, "Global cancer statistics" , *Ca-A Cancer Journal For Clinicians*, 55: 74-108.
- [4] Yurdakul, A.S., Çalışır, H.C., Demirağ, F., Taci, N., Öğretensoy, M., 2002, "Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi)", *Toraks Dergisi*, 3: 59- 65.
- [5] Bunn, P.A. Jr, Franklin, W., 2002, "Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer", *Seminars In Oncology*, 29: 38–44.
- [6] Giard, D. J., Aaronson, S. A., Todaro, G. J., Arnstein, P., Kersey, J. H., Dosik, H., Parks, W. P., 1973, "In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors", *Journal of the National Cancer Institute*, 51 (5): 1417–1423.
- [7] Lieber, M., Smith, B., Szakal, A., Nelson-Rees, W., Todaro, G., 1976, "A continuous tumor-cell line from a human lung carcinoma with properties of type II alveolar epithelial cells", *International Journal of Cancer*, 17 (1): 62–70.
- [8] Fang, R., Aust, A. E., 1997, "Induction of ferritin synthesis in human lung epithelial cells treated with crocidolite asbestos", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 340 (2): 369-375.
- [9] Shimizu, K., Endo, O., Goto, S., Sakoda, A., Ono, Y., Sakaı, Y., 2004, "Bioassay-based evaluation of toxicity of suspended particulate matter in humans: integrated uses of alveolar cells (A549) in air-liquid interface culture and hepatocarcinoma cells (Hep G2)", *Biochemical Engineering Journal*, 22: 1–9.
- [10] Mazzarella, G., Ferraraccio, F., Prati, M. V., Annunziata, S., Bianco, A., Mezzogiorno, A., Liguori, G., Angelillo, I.F., Cazzola, M., 2007, "Effects of diesel exhaust particles on human lung epithelial cells: an in vitro study", *Respiratory Medicine*, 101 (6): 1155–1162.

- [11] Tian, D., Zhu, M., Li, J., Ma, Y., Wu, R., 2009, “Cigarette smoke extract induces activation of beta-catenin/TCF signaling through inhibiting GSK3beta in human alveolar epithelial cell line”, *Toxicology Letters*, 187 (1): 58–62.
- [12] Wang, Y., Yang, H., Liu, H., Huang, J., Song, X., 2009, “Effect of staurosporine on the mobility and invasiveness of lung adenocarcinoma A549 cells: an in vitro study”, *BMC Cancer*, 9 (1): 174.
- [13] Shin, S., Cha, H. J., Lee, E. M., Lee, S. J., Seo, S. K., Jin, H.O., Park, I. C., Jin, Y. W., An, S., 2009, “Alteration of miRNA profiles by ionizing radiation in A549 human non-small cell lung cancer cells”, *International Journal of Oncology*, 35 (1): 81–86.
- [14] Jiang, R. D., Shen, H., Piao, Y. J., 2010, “The morphometrical analysis on the ultrastructure of A549 cells”, *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51: 663-667.
- [15] Ichihara, H., Komizu, Y., Ueoka, R., Matsumoto, Y., 2015, “Inhibitory effects of hybrid liposomes on the growth of non-small cell lung carcinoma cells and antiinvasive activity by ceramide generation without any drugs”, *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, 6 (230): 2.
- [16] Çalık, A. 2002, “Türkiyenin bor madenleri ve özellikleri”, *Mühendis ve Makine Dergisi* 43 (508): 36-41.
- [17] Türkez, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keleş, S., Ozkan, A., 2007, “Effects of some boron compounds on peripheral human blood”, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 62 (11-12): 889-896.
- [18] Chapin, R. E., Ku, W. W., Kenney, M. A., McCoy, H., Gladen, B., Wine, R. N., Wilson, R., Elwell, M. R., 1997, “The effects of dietary boron on bone strength in rats”, *Fundamental and Applied Toxicology*, 35: 205-215.
- [19] Nielsen, F. H., 1997, “Boron in human and animal nutrition”, *Plant and Soil*, 193: 199– 208.
- [20] Samman, S., Naghi, M. R., Lyons Wall, P. M., Verus, A. P., 1998, “The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1-3): 227–235.
- [21] Bronner, F., 2008, “Principles of Bone Biology, 25(3)”, John, P. Bilezikian, Lawrence G. Raisz and T. John Martin, *Academic Press*, ABD, 515-531.

- [22] Hakkı, S. S., Bozkurt, B. S., Hakkı, E. E., 2010, "Boron regulates mineralized tissue associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1)", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24: 243-250.
- [23] Ince, S., Kucukkurt, I., Cıgırcı, I. H., Fıdan, A. F., Eryavuz, A., 2010, "The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats", *Journal of Trace Element and Medicinal Biology*, 24: 161-164.
- [24] Ince, S., Keles, H., Erdogan, M., Hazman, O., Kucukkurt, I., 2012, "Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice", *Drug and Chemical Toxicology*, 35(3): 285-292.
- [25] Atıcı, E., 2010, "Tümör immünolojisi", *Turkish Journal of Immunology*, 15: 7-13.
- [26] Gürel, D. K., 2007, "Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Erişkin Onkoloji, Hematoloji Kliniklerinde Kemoterapi Uygulanan Hastaların Yaşam Kalitesi ve Bunu etkileyen Faktörlerin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- [27] Topal, T., Öter, S., Korkmaz A., 2009, "Melatonin ve kanserle ilişkisi", *Genel Tıp Dergisi*, 19: 137-143.
- [28] Öncel, M., 2012, "Isı şok proteinleri ve kanser", *European Journal of Basic Medical Sciences*, 2: 16-23.
- [29] Öncel, M., 2012, "Isı şok proteinleri ve kanser", *European Journal of Basic Medical Sciences*, 2: 16-23.
- [30] Aslan, G., 2010, "Tümör immünolojisi", *Turkish Journal of Immunology*, 15: 7-13.
- [31] Hannahan, D. ve Weinberg, R.A., 2000, "The hallmarks of cancer", *Cell*, 100(1): 55-70.
- [32] İnternet: Lowitz, B. B., Casciato, D. A., "Kanser Biyolojisi ve Onkogenler: Ana bilgi. Medical Oncology & Principles of Cancer Biology", www.stomaseite.de/SiklusApoptozisKanser.pdf.
- [33] Cabadak, H., 2008, "Hücre siklusu ve kanser", *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9(3): 51-61.
- [34] Erman, Y., 2007, "Erkek ve kadınların diyet-kanser ilişkisi hakkında bilgi ve inanışları", Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Ev Ekonomisi Yüksekokulu, Ankara.

- [35] T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, “Türkiye Kanser İstatistikleri”.
- [36] Spiro, S. G., Porter, J. C., 2002, “Lung cancer—where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment”, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166 (9): 1166-96.
- [37] Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., Ward, E., 2010, “Cancer statistics”, *CA: a cancer journal for clinicians*, 60 (5): 277-300.
- [38] Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., 2010, “Estimates Of Worldwide Burden Of Cancer In 2008: Globocan 2008”, *International Journal Of Cancer*, 127: 2893–2917.
- [39] Eser, S., Karakılıç, H., 2009, Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Daire Başkanlığı, “Türkiye'de Kanser Kontrolü”, 50-57.
- [40] T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 1993-1994..1997, “Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi”, 582.
- [41] Göksel, T., Akkoçlu, A., Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group, 2002, “Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998”, *Respiration*, 69: 207-10.
- [42] TDAMÇ Grubu, 2006, “Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi”, *Toraks Dergisi*, 7: 1-37.
- [43] Alberg, A. J., Samet J. M., “Epidemiology of lung cancer”, *Chest Journal*, 123 (1): 21-49.
- [44] Alberg, A. J., Brock M., V., Samet J. M., 2005, “Epidemiology of lung cancer: looking to the future”, *Journal of Clinical Oncology*, 23 (14): 3175-85.
- [45] Kreuzer, M., Heinrich, J., Kreienbrock, L., Rosario, A. S., Gerken, M., Wichmann, H. E., 2002, “Risk factors for lung cancer among nonsmoking women”, *International Journal of Cancer*, 100: 706-13.
- [46] Osann, K., E, 1991, “Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease”, *Cancer Research*, 51 (18): 4893-7.
- [47] Robbins, K., 1995, “Solunum Sistemi, 21th”, U. Çevikbaş, *Nobel & Yüce*, İstanbul, 385-437.

- [48] Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., et al., 2011, "International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma", *Journal of thoracic oncology*, 6 (2): 244-85.
- [49] Sulu, E., Damadoğlu, E., 2007, "Primer Akciğer Kanserinde Tumor Tipi Ve cinsiyet Dağılımı Değişiyor Mu? 2004 Yılı Sonuğlarının Daha Önceki Yıllar İle Karşılaştırılması" *Tüberküloz Ve Toraks Dergisi*, 55 (1): 59-63.
- [50] Kaiser, L., 2002, "Fishman"s Manual Of Pulmonary Disease And Disorders, 3th", Jay A. Fishman, *Mcgraw Hill*, Philadelphia, 615-42.
- [51] Churg, A., 1988, "Pathology Of The Lung, 1. Ed.", W. M. Thurlbeck, *Theime Medical Publishers*, New York, 311-423.
- [52] Warren, W., Faber, P., Gould, V., 1989, "Neuroendocrine Neoplasms Of The Lung", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 98: 321-332.
- [53] Silvestri, G., Tanoue, L., Margolis, M., 2003, "The Noninvasive Staging of Non Small Cell Lung Cancer", *Chest*, 123 (1): 147-56.
- [54] Rami-Porta, R., Ball, D., Crowley, J., 2007, "The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals For The Revision Of The T Descriptors In The Forthcoming (Seventh) Edition Of The Tnm Classification For Lung Cancer", *Journal of Thoracic Oncology*, 7: 593-601.
- [55] Nardone, L. L., Andrews, S. B., 1979, "Cell line A549 as a model of the type II pneumocyte: Phospholipid biosynthesis from native and organometallic precursors", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 573 (2): 276-295.
- [56] Khaliq, H., Juming, Z., & Ke-Mei, P., 2018, "The Physiological Role of Boron on Health", *Biological Trace Element Research*, 186(1): 31-51.
- [57] Kot, F., S., 2009, "Boron Sources, Speciation and Its Potential Impact on Health", *Reviews In Environmental Science and Bio-Technology*, 8 (1): 3-28.
- [58] Smith, R. A., McBroom, R. B., 2000, "Boron Oxides, Boric Acid, and Borates", *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
- [59] Mogořanu, G. D., Biță, A., Bejenaru, L. E., Bejenaru, C., Croitoru, O., Rău, G., Rogoveanu, O. C., Florescu, D. N., Neamțu, J., Scorei, I. D., Scorei, R. I., 2016,

- “Calcium Fructoborate for Bone and Cardiovascular Health”, *Biological Trace Element Research*, 172 (2): 277–281.
- [60] Armstrong, T. A., Spears, J. W., Crenshaw, T. D., Nielsen, F. H., 2000, “Boron Supplementation of a Semipurified Diet for Weanling Pigs Improve Feed Efficiency and Bone Strength Characteristics and Alters Plasma Lipid Metabolites”, *Journal of Nutrition* 130 (10): 2575–2581.
- [61] Kurtoğlu, F., Kurtoğlu, V., Celik, I., Kececi, T., Nizamlioğlu, M., 2005, “Effects of Dietary Boron Supplementation on Some Biochemical Parameters, Peripheral Blood Lymphocytes, Splenic Plasma Cells and Bone Characteristics of Broiler Chicks Given Diets with Adequate or Inadequate Cholecalciferol (Vitamin D3) Content”, *British Poultry Science*, 46 (1): 87–96.
- [62] Kabu, M., Civelek, T., 2012, “Effects of Propylene Glycol, Methionine and Sodium Borate on Metabolic Profile in Dairy Cattle During Periparturient Period”, *Revue de Médecine Vétérinaire*, 163 (8): 419–430.
- [63] Haseeb, K., Wang, J., Xiao, K., Yang, K. L., Sun, P. P., Wu, X. T., Song, H, Liu, H. Z., Zhong, J. M., Peng, K. M, 2018, “Effects of Boron Supplementation on Expression of Hsp70 in the Spleen of African Ostrich”, *Biological Trace Element Research*, 182 (2): 317.
- [64] Nielsen, F. H., Shuler, T. R., 1992, “Studies of the Interaction Between Boron and Calcium, and its Modification By Magnesium and Potassium, in Rats”, *Biological Trace Element Research*, 35 (3): 225–237.
- [65] Volpe, S. L., Taper, L. J., Meacham, S., 1993, “The Relationship Between Boron and Magnesium Status and Bone Mineral Density in the Human: A Review”, *Magnesium Research*, 6 (3): 291–296.
- [66] Ghanizadeh, G., Babaei, M., Naghii, M. R., Mofid, M., Torkaman, G., Hedayati, M., 2014, “The Effect of Supplementation of Calcium, Vitamin D, Boron, and Increased Fluoride Intake on Bone Mechanical Properties and Metabolic Hormones in Rat”, *Toxicology and Industrial Health*, 30 (3): 211–217.
- [67] Muettterties, E. L., 1967, “The chemistry of boron and its compounds”, *John Wiley and Sons*, New York, 1-2:329.
- [68] Windholz, M., Budavari, S., Blemetti, R. F., Otterbein, E. S., 1983, “The Merck index, 10th edn”, *Merck and Co.*, Rahway, New Jersey, 185-187.

- [69] Dembitsky, V. M., Smoum, R., Al-Quntar, A. A., Ali, H. A., Pergament, I., Srebnik, M., 2002, "Natural Occurrence of Boron-Containing Compounds in Plants, Algae and Microorganisms" *Plant Science*, 163 (5): 931–942.
- [70] Bhasker, T. V., Gowda, N. K. S., Pal, D. T., Bhat, S. K., Pattanaik, A. K., 2015, "Boron Profile in Common Feedstuffs Used in Tropical Livestock Systems", *Animal Feed Science and Technology*, 209: 280–285.
- [71] Sprague, R. W., 1992, "Boron Metals and Minerals Annual Review" *Metals Minerals*, 2: 106.
- [72] Kistler R. B., Helvacı, C., 1994, "Industrial minerals and rocks, 6th ed", Donald D. Carr, *Society for Mining, Metallurgy, and Exploration*, Littleton, Colo, 171–186.
- [73] Ball, R. W., Harrass, M. C., Culver, B. D., 2012, "Boron", *Patty's Toxicology*, 45.
- [74] Sirin, Y., 2003, "Annual Report", Mining, Metallurgy, and Chemistry, Eti Mine Works General Management, Ankara/Turkey.
- [75] Şezanka, T., Sigler, K., 2008, "Biologically Active Compounds of Semi-metals", *Studies in Natural Products Chemistry*, 35: 835-921.
- [76] Chen, X., Schauder, S., Potier, N., Van Dorsselaer, A., Pelezer, I., Bassler, B. L., Hughson, F. M., 2002, "Structural Identification of a Bacterial Quorum-Sensing Signal Containing Boron", *Nature*, 415: 545–549.
- [77] Amin, S. A., Kupper, F. C., Green, D. H., Harris, W. R., Carrano, C. J., 2007, "Boron Binding by a Siderophore Isolated From Marine Bacteria Associated with the Toxic Dinoflagellate *Gymnodinium Catenatum*", *Journal of the American Chemical Society*, 129 (3): 478–479.
- [78] Bolanos, L., Lukaszewski, K., Bonilla, I., Blevins, D., 2004, "Why Boron?", *Plant Physiology and Biochemistry*, 42 (11): 907–912.
- [79] Bolaños, L., Redondo-Nieto, M., Bonilla, I., Wall, L. G., 2002, "Boron Requirement in The *Discaria Trinervis* (Rhamnaceae) and *Frankia* Symbiotic Relationship. Its Essentiality for *Frankia* BCU110501 Growth and Nitrogen Fixation", *Plant Physiology*, 115 (4): 563–570.
- [80] Bolaños, L., Redondo-Nieto, M., Rivilla, R., Brewin, N. J., Bonilla, I., 2004, "Cell Surface Interactions of *Rhizobium* Bacteroids and Other Bacterial Strains with Symbiosomal and Peribacteroid Membrane Components From Pea Nodules", *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 17 (2): 216–223.

- [81] Bonilla, I., Garcia-González, M., Mateo, P., 1990, “Boron Requirement in Cyanobacteria its Possible Role in The Early Evolution of Photosynthetic Organisms”, *Plant Physiology*, 94 (4): 1554–1560.
- [82] Hunt, C. D., 2003, “Dietary Boron: an Overview of The Evidence for its Role in Immune Function”, *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 16 (4): 291–306.
- [83] Tanaka, M., Fujiwara, T., 2008, “Physiological Roles and Transport Mechanisms of Boron: Perspectives from Plants”, *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 456 (4): 671–677.
- [84] Goldbach, H. E., Wimmer, M. A., 2007, “Boron in Plants and Animals: Is There a Role Beyond Cell-Wall Structure”, *Journal Plant Nutrition Soil Science*, 170 (1): 39–48.
- [85] Kohorn, B. D., Kobayashi, M., Johansen, S., Friedman, H. P., Fischer, A., Byers, N., 2006, “Wall-associated Kinase 1 (WAK1) is Crosslinked in Endomembranes, and Transport to The Cell Surface Requires Correct Cell-Wall Synthesis”, *Journal of Cell Science*, 119: 2282–2290.
- [86] Brown, P. H., Bellaloui, N., Wimmer, M. A., Bassil, E. S., Ruiz, J., Hu, H., Pfeiffer, H., Dannel, F., Römheld, V., 2002, “Boron in Plant Biology”, *Plant Biology*, 4 (2): 205–223.
- [87] Barranco, W. T., Eckhert, C. D., 2004, “Boric Acid Inhibits Human Prostate Cancer Cell Proliferation”, *Cancer Letters*, 216 (1): 21–29.
- [88] Moustafa, S. R., 2015, “Clinical Association Between Alterations of Boron, Cesium, Rhenium and Rubidium With The Pathogenesis of Atherosclerosis”, *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3 (5): 247–254.
- [89] Sogut, I., Paltun, S. O., Tuncdemir, M., Ersoz, M., Hurdag, C., 2017, “The Antioxidant and Anti-Apoptotic Effect of Boric Acid on Hepatotoxicity in Chronic Alcohol-Fed Rats”, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96 (4): 404–411.
- [90] Coates, P. M., Blackman, M., Betz, J. M., Cragg, G. M., Levine, M. A., Moss, J., White, J. D., 2010, “Boron: In Encyclopedia of Dietary Supplements”, Informa Healthcare.

- [91] Nielsen, F. H., 2008, "Is Boron Nutritionally Relevant?", *Nutrition Reviews*, 66 (4): 183–191.
- [92] Henderson, K., Stella, S. L., Kobylewski, S., Eckhert, C. D., 2009, "Receptor Activated Ca(2+) Release is Inhibited By Boric Acid in Prostate Cancer Cells", *Public Library of Science*, 4 (6): e6009.
- [93] Sogut, I., Oglakci, A., Kartkaya, K., Ol, K. K., Sogut, M. S., Kanbak, G., Inal, M. E., 2015, "Effect of Boric Acid on Oxidative Stress in Rats with Fetal Alcohol Syndrome", *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9 (3): 1023–1027.
- [94] Ustundag, A., Behm, C., Follmann, W., Duydu, Y., Degen, G. H., 2014, "Protective Effect of Boric Acid on Lead and Cadmium-Induced Genotoxicity in V79 Cells", *Archives of Toxicology*, 88 (6): 1281–1289.
- [95] Goldbach, H. E., Huang, L., Wimmer, M. A., 2007, "Advances in Plant and Animal Boron Nutrition", Lei Shi, Richard W. Bell, *Springer*, Netherlands, 3-25.
- [96] Wang, W., Xiao, K., Zheng, X., Zhu, D., Yang, Z., Tang, J., Sun, P., Wang, J., Peng, K., 2014, "Effects of Supplemental Boron on Growth Performance and Meat Quality in African Ostrich Chicks", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62 (46): 11024–11029.
- [97] Uysal, T., Ustdal, A., Sonmez, M. F., Ozturk, F., 2009, "Stimulation of Bone Formation By Dietary Boron in an Orthopedically Expanded Suture in Rabbits", *The Angle Orthodontist*, 79 (5): 984–990.
- [98] Gümüşderelioğlu, M., Tunçay, E. Ö., Kaynak, G., Demirtaş, T. T., Aydın, S. T., Hakki, S. S., 2015, "Encapsulated Boron as an Osteoinductive Agent for Bone Scaffolds", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31: 120–128.
- [99] Hakki, S. S., Bozkurt, B. S., Hakki, E. E., 2010, "Boron Regulates Mineralized Tissue-Associated Proteins in Osteoblasts (MC3T3-E1)", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24 (4): 243–250.
- [100] Devirian, T. A., Volpe, S. L., 2003, "The Physiological Effects of Dietary Boron", *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43 (2): 219–231.
- [101] Miljkovic, D., Scorei, R. I., Cimpoiaşu, V. M., Scorei, I. D., 2009, "Calcium Fructoborate: Plant-Based Dietary Boron for Human Nutrition", *Journal of Dietary Supplements*, 6 (3): 211–226.

- [102] Naghii, M. R., Torkaman, G., Mofid, M., 2006, “Effects of Boron and Calcium Supplementation on Mechanical Properties of Bone in Rats”, *BioFactors*, 28 (3-4): 195–201.
- [103] Capati, M. L., Nakazono, A., Igawa, K., Ookubo, K., Yamamoto, Y., Yanagiguchi, K., Kubo, S., Yamada, S., Hayashi, Y., 2016, “Boron Accelerates Cultured Osteoblastic Cell Activity Through Calcium Flux”, *Biological Trace Element Research*, 174 (2): 300–308.
- [104] Nielsen, F. H., Stoecker, B. J., 2009, “Boron and Fish Oil Have Different Beneficial Effects on Strength and Trabecular Microarchitecture of Bone”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23 (3): 195–203.
- [105] Gorustovich, A. A., Steimetz, T., Nielsen, F. H., Guglielmotti, M. B., 2008, “A Histomorphometric Study of Alveolar Bone Modelling and Remodeling in Mice Fed a Boron-Deficient Diet”, *Archives of Oral Biology*, 53 (7): 677–682.
- [106] Cheng, J., Peng, K. M., Jin, E., Zhang, Y., Liu, Y., Zhang, N., Song, H., Liu, H., Tang, Z., 2011, “Effect of Additional Boron on Tibias of African Ostrich Chicks”, *Biological Trace Element Research*, 144 (1-3): 538–549.
- [107] Güzel, Y., Golge, U. H., Goksel, F., Vural, A., Akcay, M., Elmas, S., Turkon, H., Unver, A., 2016, “The Efficacy of Boric Acid Used to Treat Experimental Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: An in Vivo Study”, *Biological Trace Element Research*, 173 (2): 384–389.
- [108] Juza, R. M., Pauli, E. M., 2014, “Clinical and Surgical Anatomy of The Liver: A Review for Clinicians”, *Clinical Anatomy*, 27 (5): 764–769.
- [109] Rishi, G., Subramaniam, V. N., 2017, “The Liver in Regulation of Iron Homeostasis”, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 313 (3): G157-G165.
- [110] Basoglu, A., Sevinc, M., Birdane, F. M., Boydak, M., 2002, “Efficacy of Sodium Borate in The Prevention of Fatty Liver in Dairy Cows”, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16 (6): 732–735.
- [111] Pawa, S., Ali, S., 2006, “Boron Ameliorates Fulminant Hepatic Failure by Counteracting the Changes Associated with the Oxidative Stress”, *Chemico-biological interactions*, 160 (2): 89-98.

- [112] Basoglu, A., Baspinar, N., Ozturk, A. S., Akalin, P. P., 2011, “Effects of long-term boron administration on high energy diet-induced obesity in rabbits: NMR-based metabonomic evaluation”, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10 (12): 1512–1515.
- [113] Ross, M. G., Desai, M., 2013, “Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite” *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 56 (3): 529–536.
- [114] Hunt, C. D., 1989, “Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol deficient chick”, *Biological Trace Element Research*, 22 (2): 201–220.
- [115] Dupre, J. N., Keenan, M. J., Hegsted, M., Brudevold, A. M., 1994, “Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D deficient diet”, *Environmental Health Perspectives*, 102 (7): 55–58.
- [116] Eckhert, C. D., 1998, “Boron stimulates embryonic trout growth”, *Journal of Nutrition*, 128 (12): 2488–2493.
- [117] Rowe, R. I., Eckhert, C. D., 1999, “Boron is required for zebrafish embryogenesis”, *The Journal of Experimental Biology*, 202 (12): 1649–1654.
- [118] Lanoue, L., Taubeneck, M. W., Muniz, J., Hanna, L. A., Strong, P. L., Murray, F. J., Nielsen, F. H., Hunt, C. D., Keen, C. L., 1998, “Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1-3): 271–298.
- [119] Fort, D. J., Propst, T. L., Stover, E. L., Strong, P. L., Murray, F. J., 1998, “Adverse reproductive and developmental effects in *Xenopus* from insufficient boron”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1): 237–259.
- [120] Fort, D. J., 2002, “Boron deficiency disables *Xenopus laevis* oocyte maturation events”, *Biological Trace Element Research*, 85 (2): 157–169.
- [121] Apdik, H., Doğan, A., Demirci, S., Aydın, S., Şahin, F., 2015, “Dosedependent effect of boric acid on myogenic differentiation of human adipose-derived stem cells (hADSCs)”, *Biological Trace Element Research*, 165 (2): 123–130.
- [122] Hegsted, M., Keenan, M. J., Siver, F., Wozniak, P., 1991, “Effect of boron on vitamin D deficient rats”, *Biological Trace Element Research*, 28 (3): 243–255.
- [123] Penland, J. G., 1998, “The importance of boron nutrition for brain and psychological function”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1): 299–317.

- [124] Soriano-Ursúa, M. A., Farfán-García, E. D., López-Cabrera, Y., Querejeta, E., Trujillo-Ferrara, J. G., 2014, “Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy”, *Neurotoxicology*, 40: 8–15.
- [125] Penland, J. G., 1995, “Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation”, *Magnesium Research*, 8: 341–358.
- [126] Nielsen, F. H., Penland, J. G., 2006, “Boron deprivation alters rat behaviour and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source”, *Nutritional Neuroscience*, 9 (1-2): 105–112.
- [127] Nielsen, F. H., 2000, “The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle”, *Nutrition*, 16 (7-8): 512–514.
- [128] Nielsen, F. H., Hunt, C. D., Mullen, L. M., Hunt, J. R., 1987, “Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women”, *FASEB Journal* 1 (5): 394–397.
- [129] Naghii, M. R., Samman, S., 1997, “The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats”, *Nutrition Research*, 17 (3): 523–531.
- [130] Green, N. R., Ferrando, A. A., 1994, “Plasma boron and the effects of boron supplementation in males”, *Environmental Health Perspectives*, 102 (7): 73–77.
- [131] Miljkovic D, Miljkovic, N., McCarty, M. F., 2004, “Up-regulatory impact of boron on vitamin D function—Does it reflect inhibition of 24-hydroxylase?”, *Medical Hypotheses*, 63 (6): 1054–1056.
- [132] Benderdour, M., Van Bui, T., Hess, K., Dicko, A., Belleville, F., Dousset, B., 2000, “Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 14 (3): 168–173.
- [133] Nzietchueng, R. M., Dousset, B., Franck, P., Benderdour, M., Nabet, P., Hess, K., 2002, “Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 16 (4): 239–244.
- [134] Benderdour, M., Hess, K., Dzondo-Gadet, M., Nabet, P., Belleville, F., Dousset, B., “Boron modulates extracellular matrix and TNF α synthesis in human fibroblasts”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 246 (3): 746-751.

- [135] Tepedelen, B. E., Soya, E., Korkmaz, M., 2016, “Boric acid reduces the formation of DNA double strand breaks and accelerates wound healing process”, *Biological Trace Element Research*, 174 (2): 309–318.
- [136] Demirci, S., Doğan, A., Karakuş, E., Halıcı, Z., Topçu, A., Demirci, E., Sahin, F., 2015, “Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing”, *Biological Trace Element Research*, 168 (1): 169–180.
- [137] El-Demerdash, F. M., Nasr, H. M., 2014, “Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28 (1): 89–93.
- [138] El-Demerdash, F. M., 2011, “Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides”, *Food and Chemical Toxicology*, 49 (6): 1346–1352.
- [139] Coban, F. K., Ince, S., Kucukkurt, I., Demirel, H. H., Hazman, O., 2015, “Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats”, *Drug and Chemical Toxicology*, 38 (4): 391–399.
- [140] Balabanli, B., Balaban, T., 2015, “Investigation into the effects of boron on liver tissue protein carbonyl, MDA, and glutathione levels in endotoxemia”, *Biological Trace Element Research*, 167 (2): 259–263.
- [141] Yazici, S., Aksit, H., Korkut, O., Sunay, B., Celik, T., 2014, “Effects of boric acid and 2- aminoethoxydiphenyl borate on necrotizing enterocolitis”, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58 (1): 61–67.
- [142] Xiao, K., Ansari, A. R., Rehman, Z. U., Khaliq, H., Song, H., Tang, J., Peng, K. M., 2015, “Effect of boric acid supplementation of ostrich water 48 Khaliq et al. on the expression of Foxn1 in thymus”, *Histology and Histopathology*, 30 (11): 1367–1378.
- [143] Li, S. H., Zhu, H. G., Wang, J., Jin, G. M., Gu, Y. F., Liu, D. Y., 2009, “Effect of environmental estrogen boron on microstructure of thymus in rats”, *Journal of Anhui University of Technology and Science*, 6: 1-5.
- [144] Hunt, C. D., Idso, J. P., 1999, “Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress”, *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 12 (3): 221–234.

- [145] Bai, Y., Hunt, C. D., Newman, S. M., 1997, "Dietary boron increases serum antibody (IgG and IgM) concentrations in rats immunized with human typhoid vaccine", *Proceedings of the North Dakota Academy of Science*, 51: 181.
- [146] Kelley, D. S., Taylor, P. C., Nelson, G. J., Mackey, B. E., 1998, "Dietary docosahexaenoic acid and immunocompetence in young healthy men", *Lipids*, 33: 559–566.
- [147] 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 Biology and Toxicology*, 25 (4): 309–320.
- [148] Barranco, W. T., Eckhert, C. D., 2006, "Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells", *British Journal of Cancer*, 94 (6): 884–890.
- [149] Belenky, P., Bogan, K. L., Brenner, C., 2007, "NAD⁺ metabolism in health and disease" *Trends in Biochemical Sciences*, 32 (1): 12–19.
- [150] Pollak, N., Dölle, C., Ziegler, M., 2007, "The power to reduce: pyridine nucleotides—small molecules with a multitude of functions", *Biochemical Journal*, 402 (2): 205–218.
- [151] Gallardo-Williams, M. T., Chapin, R. E., King, P. E., Moser, G. J., Goldsworthy, T. L., Morrison, J. P., Maronpot, R. R., 2004, "Boron supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in human prostate adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice", *Toxicologic Pathology*, 32 (1): 73–78.
- [152] Saikali, Z., Setya, H., Singh, G., Persad, S., 2008, "Role of IGF-1/IGF1R in regulation of invasion in DU145 prostate cancer cells", *Cancer Cell International*, 8 (1): 10.
- [153] Kawada, M., Inoue, H., Arakawa, M., Ikeda, D., 2008, "Transforming growth factor- β 1 modulates tumor-stromal cell interactions of prostate cancer through insulin-like growth factor-I", *Anticancer Research*, 28 (2A): 721–730.
- [154] 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 Adhesion and Migration*, 5 (5): 382–386.
- [155] Mahabir, S., Spitz, M. R., Barrera, S. L., Dong, Y. Q., Eastham, C., Forman, M. R., 2008, "Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women", *American Journal of Epidemiology*, 167 (9): 1070–1080.

- [156] EU Commission, 2011, "Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives", *Official Journal of the European Union*, 295 (4): 12-11.
- [157] Hunt, C. D., 2010, "Encyclopedia of dietary supplements, 2nd Ed.", *Informa Healthcare*, New York, London, 82-90.
- [158] Scorei, R. I., Rotaru, P., 2011, "Calcium fructoborate potential antiinflammatory agent", *Biological Trace Element Research*, 143 (3): 1223–1238.
- [159] Rotaru, P., Scorei, R., Harabor, A., Dumitru, M. D., 2010, "Thermal analysis of a calcium fructoborate sample", *Thermochimica Acta*, 506 (1): 8–13.
- [160] Dembitsky, V. M., Al-Quntar, A. A., Srebnik, M., 2011, "Natural and synthetic small boron-containing molecules as potential inhibitors of bacterial and fungal quorum sensing", *Chemical Reviews*, 111 (1): 209- 237.
- [161] Scorei, R., 2013, "Encyclopedia of Metalloproteins", Kretsinger H, Uversky V. N., Permyakov, E. A., *Springer*, Berlin, 100.
- [162] Scorei, R., Mitrut, P., Petrisor, I., Scorei, I. D., 2011, "A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis", *Biological Trace Element Research*, 144 (1-3): 253–263.
- [163] Reyes-Izquierdo, T., Nemzer, B., Gonzalez, A. E., Zhou, Q., Argumedo, R., Shu, C., Pietrzkowski, Z. B., 2012, "Short-term intake of calcium fructoborate improves WOMAC and McGill scores and beneficially modulates biomarkers associated with knee osteoarthritis: a pilot clinical double-blinded placebo controlled study", *Journal of Biomedical Science*, 4 (2): 111–122.
- [164] Militaru, C., Donoiu, I., Craciun, A., Scorei, I. D., Bulearca, A. M., Scorei, R. I., 2013, "Oral resveratrol and calcium fructoborate The Physiological Role of Boron on Health 49 supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life", *Nutrition*, 29 (1): 178–183.
- [165] Scorei, R., Popa, R., 2010, "Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer", *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 10 (4): 346–351.

- [166] Scorei, R. I., Popa, R., 2013, “Sugar-borate esters-potential chemical agents in prostate cancer chemoprevention”, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13 (6): 901–909.
- [167] Moore, J. A., 1997, “An assessment of boric acid and borax using the IEHR Evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents”, *Reproductive Toxicology*, 11 (1): 123–160.
- [168] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Health assessment No. 005/2006 (2006) Addition of boric acid or borax to food supplements
- [169] Schubert, D. M., 2003, “Group 13 Chemistry III”, **Roesky, H.W., Atwood, D. A.**, *Springer*, Berlin, Heidelberg, 1-40.
- [170] Riederer A., Caravanos, J., 2013, “Borax–Summary of Health Human Risks Associated with Borax in Artisanal and SmallScale Gold Mining”, Global Alliance on Health and Pollution.
- [171] Sayin, Z., Ucan, U. S., Sakmanoglu, A. 2016, “Antibacterial and antibiofilm effects of boron on different bacteria”, *Biological Trace Element Research*, 173 (1): 241–246.
- [172] Centers for Disease Control and Prevention, 2015, Vaccine excipient and media summary. CDC. gov February.
- [173] SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), 2010, Opinion on boron compounds.
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_027.pdf
- [174] Hunt, C. D., 1998, “Regulation of enzymatic activity. One possible role of dietary boron in higher animals and humans”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1): 205–225.
- [175] Olgun, O., Yazgan, O., Cufadar, Y., 2013, “Effect of supplementation of different boron and copper levels to layer diets on performance, egg yolk and plasma cholesterol”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27 (2): 132-136.
- [176] Eren, M., Uyanik, F., Küçükersan, S., 2004, “The influence of dietary boron supplementation on egg quality and serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium levels and alkaline phosphatase activity in laying hens”, *Research in Veterinary Science*, 76 (3): 203–210.

- [177] Eren, M., Uyanik, F., 2007, “Influence of dietary boron supplementation on some serum metabolites and egg yolk cholesterol in laying hens”, *Acta Veterinaria Hungarica*, 55 (1): 29–39.
- [178] Kucukkurt, I., Akbel, E., Karabag, F., Ince, S., 2015, “The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats”, *Toxicology and Industrial Health*, 31 (3): 255–260.
- [179] Pizzorno, L., 2015, “Nothing boring about boron”, *Journal of Integrative Medicine*, 14 (4): 35–48.
- [180] Kabu, M., Uyarlar, C., Żarczyńska, K., Milewska, W., Sobiech, P., 2015, “The role of boron in animal health”, *Journal of Elementology*, 20 (2): 535–541.
- [181] Hall, I. H., Spielvogel, B. F., Griffin, T. S., Docks, E. L., Brotherton, R. J., 1989, “The effects of boron hypolipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts”, *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, 65 (3): 297–317.
- [182] Keklik, E., Keklik, M., Bakkaloğlu, U., Yürük, M., Çoksevim, B., 2016, “The effect of borax on hematological parameters and immunoglobulin values in rats”, *West Indian Medical Journal*, 1: 1–1.
- [183] Tibbitts, J., Sambol, N. C., Fike, J. R., Bauer, W. F., Kahl, S. B., 2000, “Plasma pharmacokinetics and tissue biodistribution of boron following administration of a boronated porphyrin in dogs” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89 (4): 469–477.
- [184] Murray, F. J., 1998, “A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1): 331–341.
- [185] Sutherland, B., Strong, P., King, J. C., 1998, “Determining human dietary requirements for boron”, *Biological Trace Element Research*, 66 (1): 193–204.
- [186] World Health Organization (WHO), 1998, “Boron: short term toxicity and poisoning incidents”, *Environmental health criteria*, 204, Geneva, Switzerland, World Health Organization 8:1.
- [187] Weinthal, E., Parag, Y., Vengosh, A., Muti, A., Kloppmann, W., 2005, “The EU drinking water directive: the boron standard and scientific uncertainty”, *Environmental Policy and Governance*, 15 (1): 1–12.

- [188] Fail, P. A., Chapin, R. E., Price, C. J., Heindel, J. J., 1998, “General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds”, *Reproductive Toxicology* 12 (1): 1–18.
- [189] Heindel, J. J., Price, C. J., Field, E. A., Marr, M. C., Myers, C. B., Morrissey, R. E., Schwetz, B. A., 1992, “Developmental toxicity of boric acid in mice and rats”, *Fundamental and Applied Toxicology*, 18 (2): 266–277.
- [190] Price, C. J., Marr, M. C., Myers, C. B., Seely, J. C., Heindel, J. J., Schwetz, B. A., 1996, “The developmental toxicity of boric acid in rabbits”, *Toxicological Sciences*, 34 (2): 176–187.
- [191] Price, C. J., Strong, P. L., Marr, M. C., Myers, C. B., Murray, F. C., 1996, “Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation”, *Toxicological Sciences*, 32 (2): 179–193.
- [192] Tang, J., Zheng, X. T., Xiao, K., Wang, K. L., Wang, J., Wang, Y. X., Wang, K., Wang, W., Lu, S., Yang, K. L., Sun, P. P., Khaliq, H., Zhong, J., Peng, K. M., 2016, “Effect of boric acid supplementation on the expression of BDNF in African ostrich chick brain”, *Biological Trace Element Research*, 170 (1): 208–215.
- [193] Sun, P., Luo, Y., Wu, X. T., Ansari, A. R., Wang, J., Yang, K., Peng, K., 2016, “Effects of Supplemental Boron on Intestinal Proliferation and Apoptosis in African Ostrich Chicks”, *International Journal of Morphology*, 34 (3).
- [194] Kabu, M., Tosun, M., Elitok, B., Sirri, A. M., 2015, “Histological evaluation of the effects of borax obtained from various sources in different rat organs”, *International Journal of Morphology*, 33 (1): 255–261.
- [195] Lee, I. P., Sherins, R. J., Dixon, R. L., 1978, “Evidence of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45 (2): 577–590.
- [196] Weir, R. J., Fisher, R. S., 1972, “Toxicologic studies on borax and boric acid”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23 (3): 351–364.
- [197] Ku, W. W., Chapin, R. E., Wine, R. N., Gladen, B. C., 1993, “Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat”, *Reproductive Toxicology*, 7 (4): 305–319.
- [198] Ku, W. W., Shih, L. M., Chapin, R. E., 1993, “The effects of boric acid (BA) on testicular cells in culture”, *Reproductive Toxicology*, 7 (4): 321–331.

- [199] Elisa Cleaved PARP Kit, (2011), Katalog No: KHO0741, Invitrogen Corporation, Kalifornia, A.B.D. (www.invitrogen.com)
- [200] Rouleau, M., Patel, A., Hendzel, M. J., Kaufmann, S. H., Poirier, G. G., 2010, “PARP inhibition: PARP1 and beyond”, *Nature Reviews Cardiology*, 10 (4): 293–301.
- [201] Chiarugi, A., Moskowitz, M. A., 2002, “PARP-1-a perpetrator of apoptotic cell death?”, *Science*, 297 (5579): 200-201.
- [202] Boulares, A. H., Yakovlev, A. G., Ivanova, V., Stoica, B. A., Wang, G., Iyer, S., Smulson, M., 1999, “Role of Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Cleavage in Apoptosis”, *The Journal of Biological Chemistry*, 274 (33): 22932–22940.
- [203] Zhu, G., Chang, P., Lippard, S. J., 2010, “Recognition of platinum– DNA damage by poly (ADP-ribose) polymerase-1”, *Biochemistry*, 49 (29): 6177–6183.
- [204] Internet: U.S. Department of Health and Human Services & National Institutes of Health, 2006, “National Institutes of Health. What You Need To Know About Cancer of the Colon and Rectum”, https://m.mycareplusonline.com/sites/default/files/cmfiles/WYNTK_Colon_Cancer.pdf.
- [205] Jeter, J.M., Kohlmann, W., Gruber, S.B., 2006, “Genetics of colorectal cancer”, *Oncology*, 20(3):269–276.
- [206] Al-Sukhni, W., Aronson, M., Gallinger, S., 2008, “Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome”, *Surg. Clin. North Am.*, 88(4):819–844.
- [207] Lynch, H.T., Lynch, J.F., Lynch, P.M., Attard, T., 2008, “Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management”, *Fam. Cancer*, 7(1):27–39.
- [208] O’Connell, J.B., Maggard, M.A., Liu, J.H., 2003, “Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults”, *Am. Surg.*, 69 (10):866–872.
- [209] Johnson, I.T., Lund, E.K., 2007, “Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer”, *Aliment Pharmacol Ther.*, 26(2):161–181.
- [210] Willett, W.C., 2005, “Diet and cancer: an evolving Picture”, *JAMA*, 293(2):233–234.

- [211] Jaramillo, M., Tibiche, C., 2010, "Cancer Genomics to Cancer Biology", In *Cancer Systems Biology*, Wang E (ed), 12, *CRC Press*, London, 215-232.
- [212] Meacham, L. S. et al, 2007 "Boric Acid Inhibits Cell Growth in Breast and Prostate Cancer Cell Lines", *Advances in Plant and Animal Boron Nutrition*, 299-306.
- [213] Kim, D. H., Marbois, B. N., Faull, K. F., and Eckhert, C. D., 2003, "Esterification of borate with NADC and NADH as studied by electrospray ionization mass spectrometry and ^{11}B NMR spectroscopy", *J. Mass Spectrom*, 38: 632-640.
- [214] Ralston, N. V. C., Hunt, C. D., 2001, "Diadenosine phosphates and S-adenosylmethione: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis", *Biochim. Biophys. Acta* 1527: 20-30.
- [215] 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", *Biological trace element research*, 122(3): 197-205.
- [216] Hacıoğlu, C., Kar, F., Kacar, S., Sahintürk, V., Kanbak, G., 2019, "High Concentrations of Boric Acid Trigger Concentration-Dependent Oxidative Stress, Apoptotic Pathways and Morphological Alterations in DU-145 Human Prostate Cancer Cell Line", *Biological Trace Element Research*, 1-10.
- [217] Folkman, J., 2006, "Angiogenesis", *Annu. Rev. Med.*, 57: 1-18
- [218] Liu, Y., Deisseroth, A., 2006, "Tumor vascular targeting therapy with viral vectors", *Blood*, 107(8): 3027-33.
- [219] Hosmane, N.S., Maguire, J.A., Zhu, Y., Takagaki, M., "Boron and gadolinium neutron capture therapy for cancer treatment", 2012, *World Scientific Publishing Co. Ltd.*, Singapore, 55-82.
- [220] Sengul, M., 2018, "İnsan Testiküler Germ Hücre Tümörlerinde Uygulanan Klasik Bep Tedavisinde Bor'un Tedaviyi Arttırıcı Etkiliğinin Araştırılması: İn Vitro Çalışma.", Yüksek Lisans Tezi, *Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*, Afyon, 55.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Hande AYTUĞ

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 14.03.1995/ BURSA

Medeni hali : Bekar

e-mail : handeaytugg@gmail.com

Eğitim

Yüksek Lisans: Uşak Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik halen

Lisans: Uşak Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik 2017

Lise: Tavşanlı İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi 2013

Yabancı Dil

İngilizce

Yayımlar

Uluslararası Hakemli 2020, Albayrak Ali Osman, Karabağ Çoban Funda, Şelli Mehmet Emrah, Aytuğ Hande, Investigation Of Apoptotic And Antiangiogenic Effects Of Boron In Human Breast Cancer MCF-7 Cells, International Journal Of Modern Pharmaceutical Research

Uluslararası Hakemli 2020, Aytuğ Hande, Karabağ Çoban Funda, Investigation Of Apoptotic And Angiogenic Effects Of Boron In Human Lung Cancer Cells (A549), International Journal Of Modern Pharmaceutical Research