

BOR'UN OKSİDATİF STRES VE DNA HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF BORON ON OXIDATIVE STRESS AND DNA DAMAGE

Selcen ÇAKIR¹, Meryem EREN²

¹Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Bor (B) iz elementinin insan ve hayvanlarda kemik ve mineral, karbonhidrat, lipid, protein metabolizması, immun sistem ile hormonal regülasyon gibi biyokimyasal yönden önem taşıyan fonksiyonlar üzerinde etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu elementin oksidatif stres üzerine etkilerine yönelik çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır. Bu derleme B'un DNA hasarı ile antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerine yönelik bilgileri içermektedir.

Anahtar kelimeler: Bor, DNA hasarı, oksidatif stres

GİRİŞ

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden, kısa ömürlü ve kararsız atom veya moleküller olup bir başka deyişle, dış orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan bileşiklerdir (1, 2). Serbest radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabileceği gibi, radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasal maddeler gibi çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Oksidatif stres, organizmadaki serbest radikal oluşumundaki artışa ve/veya antioksidan sistemdeki yetersizliğe bağlı olarak şekillenir ve pro-oksidan ve anti-oksidan dengenin bozulmasına neden olur (1, 3). Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle başta karbonhidratlar, lipidler, proteinler, enzim ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilir ve onlara zarar verme özelliğindedir (1-4). Oluşan bu hasarın kanser, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, diabetes mellitus, amiloidoz, yaşa bağlı bağışıklık yetersizliği, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer ve Parkinson hastalıkları), senil demans, romatoid artrit ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğu ve biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynadığı bilinmektedir (3, 4). Hücrelerde reaktif oksijen radikallerini detoksifiye edebilen önemli antioksidanlardan indirgenmiş glutatyon (GSH), oksidatif stres ortamında hızlıca oksitlenerek miktarı azalmaktadır. Oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) yeniden indirgenmesi için

ABSTRACT

Boron (B) has effects on important biochemical functions such as bone and mineral, carbohydrate, lipid, protein metabolism, immune system and regulation of hormones in human and animals. However, studies on the effects of the oxidative stress of this element has increased in recent years. This review contains information regarding the effects of B on DNA damage and antioxidant defense system.

Keywords: Boron, DNA damage, oxidative stress

nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) ihtiyaç duyulmaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) riboz komponentleri içerir; çünkü bu moleküller belirli metabolik reaksiyon yollarında etkili olup, enerji metabolizmasında rol oynamaktadır (5-7).

Bor'un Kaynakları ve Kullanımı

Bor (B) elementi periyodik cetvelde IIIA grubunda yer alan ve oksidasyon durumu +3 olan nonmetal bir elementtir. Atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81'dir (8, 9). Meyve ve sebzelere alınan B, insanlar için önemli bir kaynaktır (8, 10, 11). İnsanlar günde en az 1 mg B/gün almaları gerekmektedir. İnsanlar B ihtiyaçlarını, B açısından en zengin gıdalar olan yeşil yapraklı sebze ve meyveler, fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler, baklagiller, avokado ve mantarları yiyerek karşılamaktadırlar (11). Et, balık, süt ürünleri ve çoğu tahıllar B yönünden fakir kaynaklardır (8, 12). Mesleki olarak veya tüketici ürünlerinde (kozmetik, ilaç, insektisit) borat tozuna / boratlara maruz kalınması bir diğer potansiyel B kaynaklarıdır (9, 10). Denizler, yanardağlar ve kaplıcalar başta olmak üzere kayalardan, topraklardan, yer altı ve üstü sularından, ticari kullanımından ve atıklardan çevresel komponentlere ulaşan B'a insanlar; hava ve sudaki B mineralleri ile temas ederek B yatakları bakı-

Corresponding Author: Prof. Dr. Meryem Eren
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri
Tel: 0352 2076666/29850
E-mail: meren@erciyes.edu.tr; erenmeryem@hotmail.com

mından zengin havzalardaki yer altı ve yerüstü sularını kullanarak, maden ocaklarında ve fabrikalarda çalışarak B içeren kimyasal maddeleri ve ürünleri kullanarak bu elemente maruz kalmaktadırlar (10, 11).

Borik asit (BA) ve B'un sodyum (Na) tuzları [öncelikle boraks (BX), veya disodyum tetra borat dekahidrat] cam üretimi, fiberglas izolasyonu, porselen emaye, seramik cilası, ve metal alaşımları içeren çeşitli endüstriyel alanda, selüloz yalıtımında yangın geciktirici, çamaşır temizliğinde katkı maddesi, gübre, herbisit (yüksek konsantrasyonlarda B, bazı bitki türleri için toksiktir) ve insektisit olarak, nükleer sanayisinde, elektrik-elektronik ve bilgisayar sanayisinde, askeri zırhlı araçlar, iletişim araçlarında, inşaat-çimento sektöründe, otomobil sanayisinde, tekstil sektöründe, tıp alanında (osteoporoz tedavilerinde, alerjik hastalıklarda, psikiyatride, kemik gelişiminde ve artritte, menopoz tedavisinde, beyin kanserlerinin tedavisinde) de kullanılmaktadır (11, 13-15).

Bor'un Metabolizması

İnsanlarda ve hayvanlarda B'un % 90'dan fazlası 3 saat içerisinde gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve pasif diffüzyon yolu ile vücut sıvıları boyunca hızlı bir şekilde dağılım gösterir (8, 9). Borik asidin insan ve hayvanlarda yarılanma ömrü 24 saat veya daha da az olduğu ileri sürülmüştür. Sodyum borat ve BA formunda alınan B, ayrıca solunum sisteminden de emilir (5, 8, 9, 12, 16). Vücutta inorganik borat bileşikleri BA formundadır. İdrarda tanımlanabilen B bileşiği sadece BA'tir ve vücutta BA'in ayrışmış formu bulunmaz. Çünkü boroksijen bağlarının yıkılmanması için yüksek derecede enerjiye gereksinim vardır (9,17). Organizmaya alınan inorganik boratlar emilim öncesinde mukozal yüzeylerin üst tabakasında fizyolojik pH sınırlarında BA'e dönüşürler ve BA olarak idrarla atılırlar (17). İnsan ve hayvanlarda B bileşiklerinin eliminasyonları birbirine benzerdir (18). Bu elementin glomerular filtrasyonunun, farelerde insanlara göre 3-4 kat daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Borik asidin kemiklerden eliminasyonu oldukça yavaştır (17). Sodyum borat ve BA formunda alınan B'un % 90'dan fazlası idrar, yaklaşık % 2 kadarı dışkı, daha az miktar da safra, ter ve solunum yolu ile atılır (5, 8, 9, 12, 16, 19).

Borik asidin çeşitli biyomoleküllerle kompleks oluşturabileceği ve hidroksil, amino ve tiyol gruplarına karşı ilgisinin olduğu bildirilmiştir. Kompleks oluşumu konsantrasyona bağlıdır ve reverzibildir (9). Bor iz elementinin insan ve hayvan dokularında biyokimyasal mekanizması çok az bilinmektedir. Ancak muhtemelen cis-hidroksil grupları içeren biyosubstanslarla (şekerler ve polisakkaritler, adenosin-5-fosfat, piridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit ve piridin nükleotidleri) reaksiyona girerek (8, 17, 20, 21) hücre zarı fonksiyonları ve stabilitesinde, hormon reseptörleri ve transmembran sinyallerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (20).

Bor ve Antioksidan Savunma Sistemi

Bor elementinin NADPH düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynayarak, NADPH'in, hücrelerde indirgenmiş glutatyon (GSH) miktarını artırmasıyla oksidatif stresi ve buna bağlı olarak oluşabilecek oksidatif hasarı azalttığı bildirilmektedir (11).

Çeşitli formlarda B elementinin antioksidan etkisine

dair çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır (22-36). Scorei et al. (25), insan keratinosit kültürlerinde kalsiyum fruktoborat'ın oksidanların neden olduğu hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceğini ortaya koymuşlardır. Aynı şekilde insan hücre kültürlerinde sodyum boratın (40 mg/L'ye kadar) düşük düzeylerde antioksidan aktivite gösterebileceği bildirilmiştir (30). Türkez et al. (35) da periferik kan kültürlerinde B bileşiklerinin (BA, BX, koleminat, uleksit) çeşitli dozlarının (15-50-500 mg/L) DNA harabiyeti ve oksidatif stres parametreleri [Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSP_x), glutatyon-S-transferaz (GST), Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, total glutatyon, malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasite (TAK)] üzerine etkisini incelemişler, B bileşiklerinin insan kan hücrelerinde düşük dozlarda antioksidan enzim aktivitesini desteklediğini, hatta artan dozlarda oksidatif stres oluştursa bile, yüksek dozlarda genotoksik etki oluşturmadığını ifade etmişlerdir. Yılmaz et al. (34) Çin Hamsteri akciğer fibroblast V79 hücre hattında oksidatif DNA hasarı üzerinde BA'in koruyucu etkisini incelemişler ve sonuçta BA ile V79 hücrelerinin ön inkübasyonunun V79 hücrelerinde hidrojen peroksidin neden olduğu DNA hasarını önemli düzeyde azalttığını rapor etmişlerdir.

İnce et al. (28), erkek Sprague-Dawley ratların yemlerine dört hafta boyunca hem BA hem de BX formunda 100 mg/kg B vermişler, kontrol grubuna göre her iki formda B verilen gruplarda kan MDA düzeylerinin önemli düzeyde azaldığını, her iki B formu arasında bu parametre yönünden herhangi bir fark belirlenmediğini ve bu bulguların B'un oksidatif hasara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunun göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir. Aynı araştırmacılar B uygulanan gruplarda eritrosit indirgenmiş glutatyon (GSH) aktivitesi ile serum vitamin A ve C düzeylerinin arttığını, DNA hasarının azaldığını, ancak SOD ve CAT aktiviteleri ile plazma TAK düzeylerinin değişmediğini de ortaya koymuşlardır. Küçük Kurt et al. (33), 28 gün boyunca içme sularına arsenik ilave ettikleri hem dişi hem de erkek Wistar ırkı ratlarda, kan ve dokulardaki (karaciğer, böbrek, beyin, kalp) lipid peroksidasyon düzeylerini artırdığını ve BA formunda ilave edilen 100 mg/kg B'un ise antioksidan savunma mekanizmasını artırarak, arseniğin neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu saptamışlardır.

Hu et al. (27) 60 gün boyunca Sprague-Dawley ratların içme sularına 40, 80, 160, 320 ve 640 mg/L B olacak şekilde BA ilave etmişler ve 40 mg/L üzerinde verilen B dozlarının, canlı ağırlığı ve dalakta antioksidan kapasiteyi düşürdüğü, hatta dalağın yapısında hasara neden olduğunu saptamışlar, düşük konsantrasyonda B'un dalağın gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada (32) ise alkol alan Sprague Dawley gebe ratlardan doğan yavruların serebral kortekslerinde oksidatif hasar şekillendiği, bununla birlikte önce BA ve daha sonra alkol alan gebe ratlardan doğan yavruların serebral kortekslerinde belirlenen oksidatif stres parametre düzeylerinin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur.

Wistar ırkı ratlarda siklofosfamid ile oluşturulan genotoksisite ve lipid peroksidasyonunun i.p. olarak BA formunda verilen 5, 10 ve 20 mg/kg B'un antioksidan savunma mekanizmasını artırmak suretiyle

genotoksisite ve lipid peroksidasyonunu azalttığı ortaya konulmuştur (29). Çoban et al. (31) aynı ırk ratlarda malathion ile oluşturulan oksidatif strese aynı dozlarda gavaj yoluyla verilen B'un, plazma ve dokularda (karaciğer, böbrek, beyin) oksidatif stresi önleyebileceğini ve doza bağlı olarak gelişen bu koruyucu etkinin, bu elementin hem lipid peroksidasyonunu inhibe edici hem de antioksidan savunma sisteminin aktivitesini artırıcı etkisine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Pawa and Ali (26), Wistar ırkı dişi ratlarda deneysel karaciğer hasarı oluşturmuşlar ve bu hasara bağlı gelişen oksidatif stres parametreleri (MDA, GR, GST) üzerinde B'un etkisini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar üç gün arka arkaya 4 mg/kg BX'ı oral olarak uygulamışlar ve karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonucunda, B elementinin karaciğeri kısmen normal görünümüne yaklaştırdığını ve oksidatif stres parametreleri üzerinde de olumlu etkilere neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte, kontrol grubu ile tek başına BX verilen grup arasında incelenen parametreler yönünden önemli bir fark saptamamışlardır. Başbuğ et al. (22) deneysel olarak hepatik işkemi reperfüzyon oluşturulan Wistar albino dişi ratlarda, antioksidan ajanların ve hücre koruyucu maddelerin azalmasının bir sonucu olarak hücre hasarının ve apoptoz oranının arttığını, Wistar albino dişi ratlara i.p. olarak verilen 200 mg/kg BA'in ise lipid peroksidasyonunu (MDA) düşürdüğünü ve antioksidan savunma sistemini (SOD, TAK, GSH) artırdığını, plazma interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeylerinde hafif bir düşmeye neden olduğu ve DNA harabiyetinin de azaldığını belirtmişlerdir. Tavşanlarda da oksidatif duruma karşı koruyucu olarak BA formunda B'un hem seminal hem de kan plazmasında MDA düzeylerini düşürdüğü, buna karşılık TAK düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (24).

Streptozotosin (i.p. 50 mg/kg STZ) ile deneysel olarak diyabet oluşturulan erkek Wistar albino ratlarda, gavaj yolu ile uygulanan 5 ve 10 mg/kg (canlı ağırlık) B'un (BA formunda) diyabet ile artan serum MDA düzeylerini önemli düzeyde azalttığı, ancak TAK üzerindeki etkisinin istatistikî önemde olmadığı, sadece sayısal olarak TAK düzeylerini kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığı ve bunun da B'un lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisinden ileri gelebileceğini ileri sürülmüştür (36). Çoban et al. (23) i.p. olarak 50 mg/kg STZ uyguladıkları erkek Wistar albino ratlarda, 28 gün sonra diyabetiklerde kontrol grubuna göre serbest radikallerin konsantrasyonunun göstergesi olarak plazma total oksidan kapasitenin arttığını, TAK düzeylerinin ise azaldığını saptamışlardır. Bu araştırmacılar, diyabet olgusunda oksidanlardaki bu artışın, oksidan maddelerin atılımındaki azalışa veya aşırı üretilmesinden ileri gelebileceğini söylemişler ve bu oksidanlardaki artıştan ve antioksidanlardaki azalıştan dolayı oksidan/antioksidan dengesinin değişerek oksidatif strese neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Söz konusu çalışmada diyabetik ratlara gavaj yoluyla 5, 10 ve 20 mg/kg B verilmesiyle diyabetik olmayan kontrol grubuna göre, B dozuna bağlı olarak önemli düzeyde total oksidan kapasitenin, oksidatif stres indeksinin ve DNA hasarının azaldığı, TAK'nin arttığı bildirilmiş ve B uygulamasıyla oksidan/antioksidan dengenin, antioksidan statü yönüne doğru değiştiği ortaya konulmuştur.

SONUÇ

Kemik, mineral, enerji metabolizması ve immun sistem ile endokrin sistem üzerindeki olumlu etkilerine ilaveten B iz elementinin, NADPH düzeylerinin düzenlenmesindeki rolü ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisi ile antioksidan savunma sistemi üzerinde de olumlu etkiler gösterebileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Türkoğlu UM, Genç S, Salmayenli N, ve ark. Biyolojik ve Patolojik Transformasyonlar: Serbest radikaller ve oksidatif stres. Biyokimya Birinci baskı Gürdöl F, Ademoğlu E. (eds) İstanbul, Nobel 2006; 829-835.
2. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimosza. Konya.1995; 38(4):1-157.
3. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro Csaba. Oxidative stress and electron spin resonance. Clin Chem Acta 2006; 364: 61-66.
4. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. The Int Biochem Cell Biol 2007; 39: 44-84.
5. Devirian TA, Volpe ST. The physiological effects of dietary boron. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2003; 43: 219-231.
6. Hunt CD. One possible role of dietary boron in higher animals and humans. Biol Tr Elem Res 1998; 66: 205-225.
7. Hunt CD. Dietary boron: evidence for essentially and homeostatic control in humans and animals. Advances in Plant and Animal Boron Nutrition 2007; 251-267.
8. WHO. Boron. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 204. Ohio, USA. 1998; 1-201.
9. Environmental Protection Agency (EPA). Toxicological Review of Boron and Compounds. Washington DC, 2004; 1-131.
10. Demirtaş A. Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2010; 41(1):75-80.
11. Uçkun Z. Esansiyel bir komponent: bor- borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi 2013; 6(2):119-123.
12. WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health: Boron. Geneva. 1996; 175-182.
13. Bilgiç B, Dayık M. Borun özellikleri ve tekstil endüstrisinde kullanımıyla sağladığı avantajlar. Electronic Journal of Textile Technologies 2013; 7 (2) 27-37.
14. Alma MH, Acemioğlu B. Türkiye'nin bor kaynakları, kullanım yerleri ve orman ürünleri endüstrisi. Fen ve Mühendislik Dergisi 2001; 4(2) 62-72.
15. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. Environ Health Perspect 1994; 102 (7):5-11.
16. Moseman RF. Chemical disposition of boron in animals and humans. Environ Health Perspect 1994; 102 (7): 113-11.
17. Murray FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. Biol Trace Elem Res 1998; 66: 331-341.

18. Nielsen FH. Boron-an overlooked elements of potential nutritional importance. *Nutr Today* 1988; 4-7.
19. Mineral Tolerans of Domestic Animals. National Academy of Science 1980;71-83.
20. Nielsen FH. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J* 1991; 5: 2661-2667.
21. Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron. *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 907-912.
22. Başbuğ M, Yıldar M, Yaman I, et al. Effects of boric acid in an experimental rat of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Acta Medica Mediterranea* 2015; 31: 1067-1073.
23. Karabağ Çoban F, Liman R, Cigerci IH, et al. The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats. *Fresenius Environ Bull* 2015; 24(1): 4059-4066.
24. Elkomy AE, El-haddy AMA, Elhalid OA. Dietary boron supplementation and its impact on semen characteristics and physiological status of adult male rabbits. *Asian J Poult Sci* 2015; 9(2) 85-96.
25. Scorei R, Cimpoisu VM, Dana Iordachescu D. In vitro evaluation of the antioxidant activity of calcium fructoborate. *Biol Trace Elem Res* 2005; 107: 127-134.
26. Pawa S, Ali S. Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 89-98.
27. Hu Q, Li S, Qiao E, et al. Effects of boron on structure and antioxidative activities of spleen in rats. *Biol Trace Elem Res* 2014; 158: 73-80.
28. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fidan A, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elements Med Biol* 2010; 24: 161-164.
29. Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, et al. Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere* 2014; 108:197-204.
30. Celikeyen FÇ, Turkez H, Aydın E. The antioxidant and genotoxic activities of $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ *in vitro*. *Fresenius Environ Bull* 2015; 24: 947-953.
31. Karabağ Çoban F, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion- induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol* 2015; 38(4) 391-399.
32. Sogut I, Oglakçı A, Kartkaya K, et al. Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015; 9: 1023-1027.
33. Kucukkurt I, Ince S, Demirel HH, et al. The effects of boron on arsenic-induced lipid peroxidation and antioxidant status in male and female rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2015; 9(12) 564-571.
34. Yılmaz S, Ustundag A, Ulker OC, Duydu Y. Protective effect of boric acid on oxidative DNA damage in Chinese hamster lung fibroblast V79 cell lines. *Cell J* 2016; 17(4) 748-754.
35. Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles S. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Z Naturforsch* 2007; 62: 889-896.
36. Çakır S. Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Bor'un Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2016; ss 1-101.