BOR BİLEŞİKLERİ VE TIP ALANINDAKİ UYGULAMALARI

ŞEYMA ÇAM

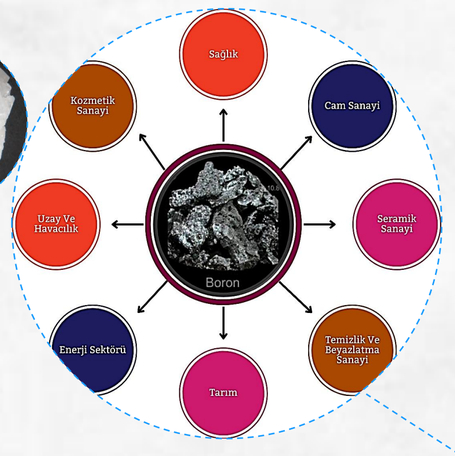
Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

DANIŞMAN: PROF.DR.ÇİĞDEM HOPA

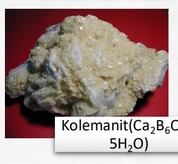
BOR

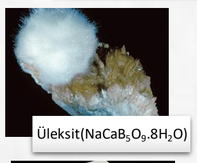
Bor, sembolü "B" ve atom numarası 5 olan kimyasal bir elementtir. Bor ismi İngilizce "Boron" olarak geçer. Bu isim elementin kaynağını belirtmek ve karbona benzerliğini vurgulamak için "borax" ve "carbon" isimlerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur ve Davy tarafından önerilmiştir. Elementel haldeki bor, ilk kez 1808 yılında Fransız kimyacı Joseph-Louis Gay Lussac ve Louis Jaques Thenard ve İngiliz kimyacı Humphyry Davy tarafından Borik asitin potasyum ile ısıtılmasıyla saf olmayan Bor olarak elde edilmiştir. Ancak %95-98 saflıktaki Bor örnekleri 1892 yılında Henri Moissan tarafından Bor oksitin Mg ile indirgenmesi sonucunda elde edilmiştir. Bor doğada hiçbir zaman serbest halde bulunmaz. Doğada yaklaşık 230 çeşit Bor minerali olduğu bilinmektedir. Yer kabuğunun ağırlıkça yaklaşık %0.001'ini oluşturur [1,2]. Bor minerallerinin varlığı 6000 yıl öncesinden beri bilinmektedir. Babiller, Mısırlılar, Çinliler, Tibetliler ve Araplar bu doğal kaynaktan çeşitli amaçlar için yararlanmışlardır. Mısırlılar ve Eski Mezopotamya uygarlıkları bazı hastalıkların iyileştirilmesinde ve ölülerin mumyalanmasında, Arap doktorlar ilaç yapımında, Çinliler seramik ve cam üretiminde, Babiller altın işlemede Bor bileşiklerini kullanmışlardır. Ekonomik açıdan önemli Bor kaynakları Kolemanit, Rasorit (kernit), Üleksit ve Tinkal (boraks) mineralleridir. Bu mineraller, çıkarılan Bor içerikli cevherlerin %90'ını oluşturmaktadır. Halen kullanılmayan bilinen en büyük küresel boraks yatakları, Eskişehir, Kütahya ve Balıkesir illeri dahil Orta ve Batı Türkiye'de bulunmaktadır [3-6].

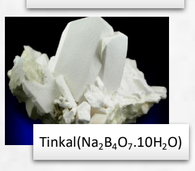
Dünya bor rezervlerinin %73,5'ine sahip olmamız ve bor bileşiklerinin kullanım alanlarının çok çeşitli olması ülkemizin stratejik önemini arttırmaktadır. Bor bileşiklerinin kullanım alanları içine cam, seramik, temizlik, beyazlatma, kozmetik, metalurji, nükleer, bilgisayar ve uçak sanayi, enerji sektörü, tarım ve sağlık alanı girmektedir. Sağlık alanına baktığımızda, Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) ile beyin tümörlerinin iyileştirilmesinde, yanık tedavilerinde, yara iyileşmesinde, antiseptik olarak lens solüsyonlarında, merhemlerde, gargaralarda ve göz damlalarında kullanıldığı görülmektedir [7].

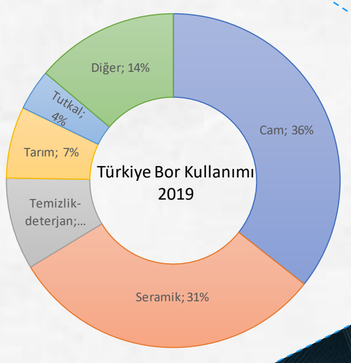


Kernit($Na_2B_4O_7.4H_2O$)

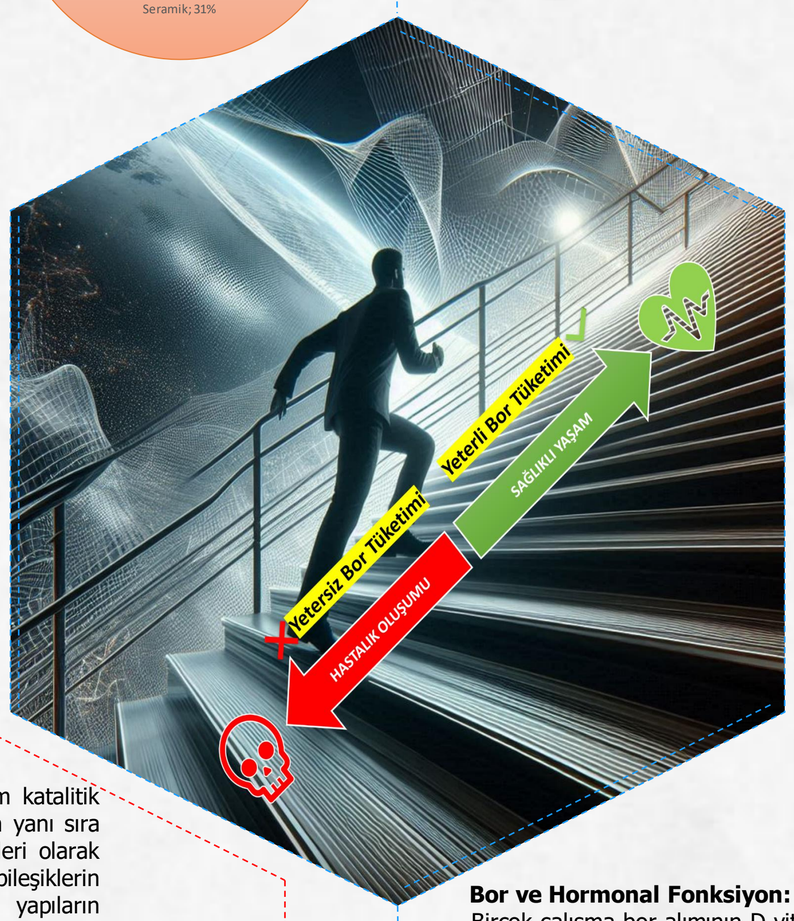

Kolemanit($Ca_2B_6O_{11}.5H_2O$)


Üleksit($NaCaB_5O_9.8H_2O$)


Tinkal($Na_2B_4O_7.10H_2O$)

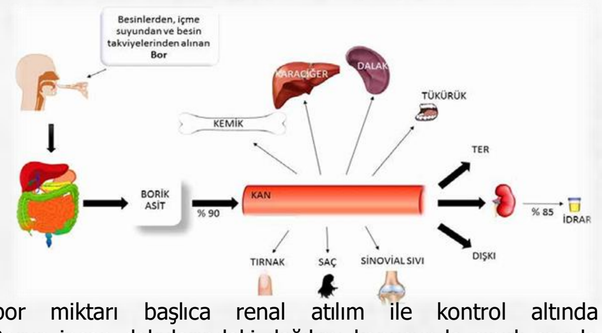


- Fasulye 2,05±0,16
- Yer Fıstığı 5,83±0,58ppm
- Nohut 1,56ppm
- Fındık 2,64±0,13ppm
- Armut 2,27±0,11ppm
- Üzüm 1,40±0,01ppm



BOR METABOLİZMASI

Bor bileşiklerinin oral yolla alındığında, gastrointestinal sistemde hızlı bir şekilde borik aside dönüştürüldüğü, neredeyse tamamının borik asit şeklinde emilerek kan aracılığı ile dokulara dağıldığı belirtilmektedir. Bu dağılımın önceki yıllarda sadece pasif difüzyon ile olduğu düşünülmekte iken, 2004 yılında, sodyum bağımlı borat taşıyıcı 1 (sodium coupled borate co-transporter 1, NABC1) izole edilmesinden sonra bu düşünce değişmiş ve borun hücreye alınmasında hem pasif difüzyonun hem de NABC1'in etkili olacağı düşünülmeye başlanmıştır. Ayrıca bor bileşiğinde bor-oksijen bağını kırmak için gereken enerji çok yüksek olduğundan bor bileşiğinin metabolize edilmeden vücuttan atıldığı ileri sürülmektedir. İnsanlarda diyetle veya gıda takviyesi olarak alınan borun %85'inin idrar ile vücuttan atıldığı gösterilmiştir [7].



Plazma bor miktarı başlıca renal atılım ile kontrol altında tutulmaktadır. Borun insan dokularındaki dağılımı konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada kazada ölen kişilerin kemik, saç, böbrek, karaciğer ve beyin doku örneklerinde bor konsantrasyonu incelenmiş ve sırasıyla 1,6; 1,05; 0,5; 0,1; 0,08 µg/g olduğu, sinoviyal sıvı, kan, tükürük, serebrospinal sıvıda ise bor miktarının 30; 28; 4,4; 1,5 ng/mL olduğu tespit edilmiştir [7].

Günde ne kadar Bora maruz kalmalıyız ?

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre içme suyunda bulunan bor miktarı 0,1-0,3 mg/L arasında değişmektedir. Yine Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Bor alımı yaklaşık olarak 1-13 mg/gün olarak belirlenmiştir. Avustralya'da yapılmış bir çalışmada kişilerin diyetle aldıkları bor miktarı ortalama 2,22 mg/gün olarak tespit edilmiştir. Besin ve su ile bor alımı coğrafik koşullara ve diyetsel özelliklere bağlı olarak değişse de günlük toplam 1-7 mg bor alımının olduğu bildirilmektedir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA) içme sularının günlük bor alımımıza 0,2-0,6 mg/gün olacak şekilde katkı yaptığını bildirmektedir [7].

Farklı Ülkelerde Günlük Bor Tüketimi

Ülke	Günlük Bor Tüketimi (mg/gün) Kadın	Erkek
Türkiye	1,4	1,5
ABD	0,89	1,11
Almanya	1,62	1,72
Meksika	1,75	2,12
Kenya	1,8	1,95
Avustralya	2,28	2,16

Bor Toksisitesi

İnsanlar için borik asidin en düşük letal dozu ağız yolu ile alındığında 640 mg/kg, deri yoluyla alındığında 8600 mg/kg, enjeksiyonla alındığında 29 mg/kg'dır. İnsanlarda bir günde toplamda 500 mg bordan daha fazla miktarda alındığında görülen toksisite belirtileri bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, kas kasılması, şok, halsizlik, sindirim ve merkezi sinir sistemi düzensizlikleri, salgı bezleri çalışmasının bozulması ve cilt lezyonlarıdır.

Bor ve Hormonal Fonksiyon:

Birçok çalışma bor alımının D vitamini, östrojen, tiroid hormonu, insülin ve progesteron da dahil olmak üzere hormonları etkilediğini ortaya koymaktadır. Diyetle alınan bora tepki olarak, glukoz seviyelerini korumak için dolaşımdaki insülin konsantrasyonları azalabilir. Postmenopozal kadınlarla yapılan bir araştırmada daha fazla bor alımının daha yüksek plazma östrojen, testosteron ve daha az kalsiyum atılımına neden olduğunu göstermiştir[10].

Kemik sağlığı: Klinik bir çalışmada, postmenopozal dönemde olan 12 kadına 119 gün boyunca bordan fakir (0,25 mg/gün) bir diyet uygulanmış ve ardından 28 gün boyunca bu diyete ilaveten 3 mg bor içeren bir tablet verilmiştir. Bor takviyesi ile idrardaki kalsiyum miktarının %44 oranında azaldığı gösterilmiş ve borun postmenapozal dönemdeki osteoporozu önleyebileceği belirtilmiştir. Sağlıklı erkekler ile yapılan bir klinik çalışmada 4 hafta süreyle günlük 10 mg bor takviyesi alan erkeklerde idrarla kalsiyum atılımı azalmış, kemikteki kalsiyum tutulumu ise %17 oranında artmıştır [7].

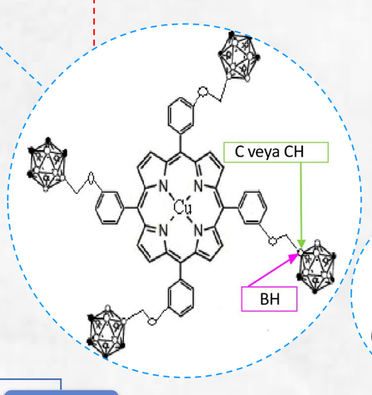
İltihabı önleme: Borun inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. 1990 yılında yapılan bir çalışmada, eklem iltihabı bulunan 15 kişiye 8 hafta boyunca günlük 6 mg bor (sodyum tetraborat dekahidrat şeklinde) takviyesi verilmiş, eklemlerde ağrı ve iltihabın azaldığı rapor edilmiştir[7].

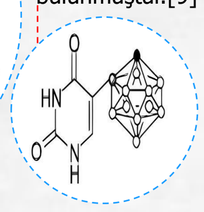
Oral Kanseri Tedavisi

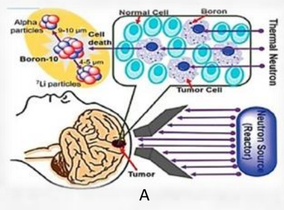
Hamster çene kesesi örneğinde insan oral mukozasında kendiliğinden tümör oluşumunu taklit edilerek BNCT çalışılmış BPA'nın tümörlü doku tarafından seçici olarak tutulduğunu göstermiştir. Oral Kanseri Tedavisi Hayvanlar nötronla ışınlandığında tedaviden 15 gün sonra tümörlerin %78' inde tamamen iyileşme,%13'ünde kısmen iyileşme ve normal dokuda ise neredeyse hiç hasar olmadığı gözlenmiştir[9].

Prostat Kanseri Tedavisi

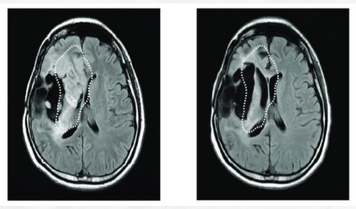
BNCT duyarlaştırıcılar olarak karboran nükleotitler geliştirilmiştir. Benzer nükleosit örneklerinin ve bazların farklı doku afiniteleri ve tutulmalarına sahip olabilecekleri görülmüştür. 5-o-karboranilurasil'in prostat kanseri tedavisinin gelişimi için en uygun bileşik olduğu bulunmuştur.[9]







A


B C

A)BNCT prensibinin gösterimi; lokalize bor partiküllerinin nasıl tümör içindeki alfa parçacıkları üretmek için düşük enerjili termal nötronlarla bombardıman edildiğinin resmi.
B-C)BNCT tedavisi öncesi ve sonrası röntgen.

SAĞLIK ALANINDA KULLANILAN BOR BİLEŞİKLERİ

Borik - boronik - borinik asit türevlerinin hepsinin biyolojik sistemlerde etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin, boronik asitlerin veya türevlerinin stabilitesi, onları biyolojik aktif maddeler olarak çekici kılmaktadır.

Bu türevler arasında, boronik esterler, boroksinler veya borol sistemleri, hem katalitik hem de allostik bölgelerde etkili olan prokaryotik ve ökaryotik organizmaların yanı sıra virüste BNCT (Bor nötron yakalama tedavisi) ajanları veya enzim inhibitörleri olarak faydalıdır. Bazı BCC' lerin bazı moleküllerle reaksiyonu floresan üretir, bu da bu bileşiklerin reaktif oksijen/nitrojen türlerinin, karbonhidratların ve karbonhidratla ilgili yapıların varlığını tanımlamak için belirteçler olarak kullanılmasına yol açmıştır [8].

Boranlar: Bor ve hidrojenin herhangi bir kimyasal bileşiğidir, amin-boran ve karboranların geliştirilmesinde rol alır.

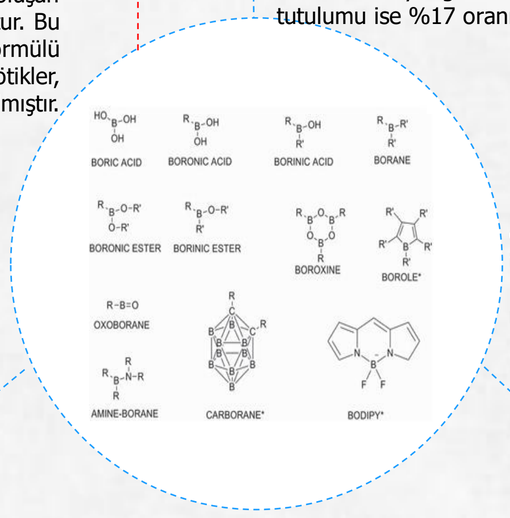
Amin-Boranlar: Şu anda mevcut olan amin-boranlar, a-amino asitlerin, aminlerin (aromatik, alifatik ve heterosiklik) ve nükleositlerin boran komplekslerini içermektedir. Bu bileşiklerin bir dizi türevi, analjezik, antineoplastik, antiviral, antibakteriyel, antifungal, anti-osteoporotik, hipolipidemikve antienflamatuar ajanlar gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde rol oynamaktadır.

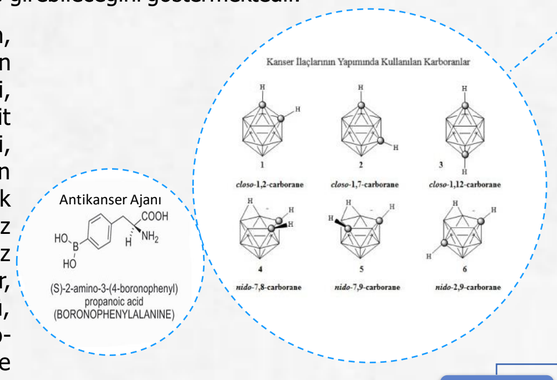
Karboranlar: Karboranlar, genellikle bor ve karbon atomlarının bir araya gelmesiyle oluşan kümelerdir. Son yarım yüzyılda, çok yüzlü heterokarboranlar yoğun araştırmalara konu olmuştur. Bu kapsamlı bileşik sınıfının bir alt kümesi, genellikle karboranlar olarak adlandırılan, genel formülü $C_2B_{10}H_{12}$ olan dikarba-closo dodekaboranları içerir. Karboranlar; katalizatörler, radyofarmasötikler, polimerler ve benzersiz koordinasyon bileşiklerinin bir koleksiyonunu hazırlamak için kullanılmıştır. Tıbben, karboranlar öncelikle BNCT'de kullanılmıştır.

Farmakolojik olarak aktif bileşiklerde bulunan en yaygın boran bileşikleri, borohidrat (BH_3), siyanoborohidrat (BH_2CN), karboksiborohidrat (BH_2COOH), karbometoksiborohidrat (BH_2COOCH_3) ve N-etil karbamoilborohidrat ($BH_2CONHCH_2CH_3$) şeklindedir [8].

Karboranlar son zamanlarda, potansiyel ilaçlar elde etmek için öncül bileşikler olarak daha geniş bir uygulama alanı kazanmıştır. Sadece ilaç taşıyıcıları veya BNCT ajanları olarak değil, aynı zamanda anti-neoplastik/sitotoksik ajanlar, östrojen agonistleri ve antagonistleri ve immünomodülatörler olarak da kullanılmaktadır. İn vitro deneyler, karboranların çeşitli enzimler ve reseptörlerle etkileşime girebileceğini göstermektedir.

Bu reseptörler arasında kimotripsin, opioid, kinin B1 ve B2, anjiyotensin II, PBAN reseptörleri, Y-reseptörleri, östrojen reseptörleri, retinoik asit reseptörleri, retinoid X reseptörleri, androjen reseptörleri, R-insan trombin reseptörleri, purinerjik reseptörler, dihidrofolat redüktaz reseptörleri, HIV proteaz reseptörleri, translokator proteinler, tümör nekroz faktörü reseptörü, protein kinaz C, transtiretin, aldo-keto redüktazlar, timidin kinazları ve α-adrenerjik reseptörler bulunmaktadır [8].

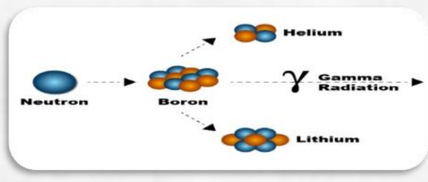


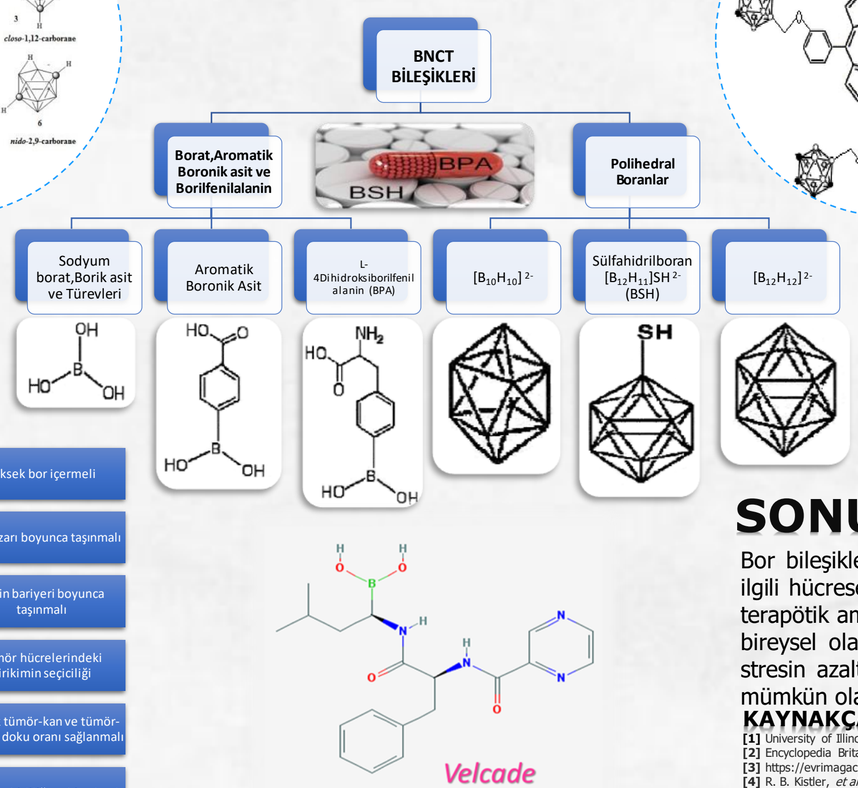


BOR NÖTRON YAKALAMA TEDAVİSİ(BNCT)

Borun ^{10}B ve ^{11}B olmak üzere iki kararlı izotopu vardır. ^{10}B çok iyi bir nötron soğurucudur. Bu özeliği nedeni ile beyin kanseri tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi BNCT (Boron Neutron Capture Therapy-Bor Nötron Yakalama Terapisi) olarak bilinmektedir. Sağlıklı bölgelerden çok tümörlü hücreler üzerinde etkili olan bor bileşikleri, nötron ışınları ile bombardıman edilmektedir. Nötron bombardımanı ile oluşan $^{11}_{5}B$, $^{7}_{3}Li$ ve $^{4}_{2}He$ (α-ışını) taneciklerine dönüşürken yüksek bir enerji açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan bu enerjinin Li ve He tanecikleri ile kanserli hücre boyutunda taşınması ile sadece kanserli hücreler yok edilmekte ve sağlıklı hücreler zarar görmemektedir[9].

$^{10}_{5}B + ^{1}_{0}n \rightarrow ^{11}_{5}B \rightarrow ^{4}_{2}He + ^{7}_{3}Li + 2.79\mu eV\ (4.47x10^{-13})$





Velcade (Bortezomib)

İlk boronik asit içeren antikanser ilaç, Velcade ticari ismi ile piyasaya sürülmüştür. Bu gelişme, boronik asitlerin tıpta ve kimyada önemli bir bileşik sınıfı olarak yer almasını sağlamıştır [11].

SONUÇ

Bor bileşiklerinin kanser de dahil olmak üzere pek çok hastalığın patogenezleri ile ilgili hücresel süreçleri etkileyebilmeleri nedeniyle yakın gelecekte koruyucu ve/veya terapötik amaçlarla piyasada yaygın olarak bulunması beklenmektedir. Buna ilaveden bireysel olarak alınacak uygun bor miktarları belirlenerek DNA hasarı ve hücresel stresin azaltılarak hastalıkların önlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

[1] University of Illinois. Q & A: Where Does The Element Boron Come From? | Department Of Physics | University Of Illinois At Urbana-Champaign.
[2] Encyclopedia Britannica. Boron | Properties, Uses, & Facts.
[3] https://evrimagaci.org/bor-9860
[4] R. B. Kistler, *et al.* (1994). Boron And Borates.
[5] G. ÖZBAYOĞLU & K. POSLU (1992) Mining and Processing of Borates in Turkey, Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review, 9:1-4, 245-254
[6] Yakup Kar , Nejdet Şen & Ayhan Demirbaş (2006) Boron Minerals in Turkey, Their Application Areas and Importance for the Country's Economy, Minerals & Energy - Raw Materials Report, 20:3-4, 2-10, DOI: 10.1080/14041040500504293
[7] Kuru R, Yarat A. Bor ve Sağlığımıza Olan Etkilerine Güncel Bir Bakış. Clin Exp Health Sci 2017: DOI: 10.5152/clinexphealthsci.2017; 7: 107-14
[8] Soriano-Ursua, M. A., Das, B. C., & Trujillo-Ferrara, J. G. (2014). Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy*Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24(5), 485-500
[9] https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/85116/mod_resource/content/0/3.%20Konu.pdf
[10] Aydın, T., Gönen, B., & Eseceli, H. (2018). Bor'un İnsan Sağlığı ve Beslenme Üzerine Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 1-8.
[11] https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/85118/mod_resource/content/0/5.%20Konu.pdf