



Ovariektomize Ratlarda Borik Asit Uygulamasının Kemik Metabolizması Üzerine Olası Etkisi

Gamze Tosun Akdeniz, Ayşegül Bildik

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Öz bilgi/Amaç: Bor, osteoporozun tedavisi ve korunması ile ilişkili birçok potansiyel özellikleri olan bir iz elementtir. Son yıllarda yapılan araştırmalar kemik büyümesi, mineralizasyonu, kırıldak dokusunun olgunlaşması üzerine iyileştirici etkilerinin olduğunu göstermiştir. Çalışmada deneysel osteoporoz oluşturmak için ovariektomi operasyonu yapılan ratlarda borik asit uygulamasının kemik biyokimyasal parametreleri üzerine olan etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot: Bu amaç için, 60 adet 12-14 haftalık, ortalama 150-250 gr ağırlığında gebe olmayan Wistar tipi dişi rat 6 gruba ayrıldı. 3 gruba ovariektomi yapıldı, ovariektomi yapılan gruplardan birine 5mg/kg, diğerine 10mg/kg borik asit gavaj yoluyla verildi. Sham operasyon yapılan grup kontrol grubu olarak belirlendi. Borik asit uygulaması operasyonları takiben 8 hafta sonra başladı ve 20 gün boyunca devam etti. Deneme sonunda alınan kanlardan elde edilen serum örneklerinde kalsiyum, magnezyum, fosfor, ALP, 1,25-(OH)₂D₃, 25-OH D₃ ve PTH değerleri incelendi.

Bulgular ve Sonuç: Araştırmada, Ovariektomi+5 mg Borik asit uygulanan grup dışında diğer grupların serum Ca düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0.05). Ovariektomi ve 10 mg borik asit uygulanan grubun 1,25-(OH)₂D₃ ve P düzeyleri diğer gruplara göre düşük (p<0,05), 5 ve 10 mg borik asit uygulanan grupların serum ALP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı (p<0,05). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ratlarda ovaryumlar çıkarıldıktan sonra geçen 8 haftalık sürenin kemik metabolizması üzerine önemli bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Borik asidin farklı dozlarda uygulandığı çalışmada kemik biyokimyasal parametreleri üzerine borik asidin doğrudan etkisi ile ilgili bir sonuca rastlanmamıştır. Ancak Ca düzeylerindeki değişimler bor ile Ca arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ALP, Borik asit, Ca, 25 OH D₃, 1,25 (OH)₂ D₃, P, Mg, Ovariektomi

A Possible Effect of Boric Acid Application on Bone Metabolism in Ovariectomized Rats

ABSTRACT

Background/Aim: Boron is an ultratrace element with many potential properties associated with osteoporosis treatment and preservation. Recent studies have shown that effects on bone growth, mineralization, the maturation of cartilaginous tissue. In the study, the effects of boric acid application were investigated on bone biochemical parameters of bone in rats operating ovariectomy for experimental osteoporosis

Material and Method: For this purpose, 12-14 weeks of age, with the average weighing 150-250g, non-pregnant, sixty female Wistar rats were divided into six groups. Three groups were bilaterally ovariectomized, 5 mg boric acid was given to one of these groups via gavage and the other group was received 10mg. Pseudo ovariectomized group performed as control. After 8 weeks following the operations, boric acid treatment was started and continued for 20 days. Calcium, magnesium, phosphorus, ALP, 1,25-(OH)₂D₃, 25-OH D₃, and PTH values were investigated from collected serum samples at end of the research.

Results and Conclusion: In the study, except from Ovariectomy+5 mg Boric acid treated group, serum Ca levels of the groups acid were significantly lower compared to the control group (p <0.05). 1,25-(OH)₂D₃ and P levels of Ovariectomy and 10 mg boric acid treated group were lower compared to other groups (p <0.05); serum ALP levels in 5 and 10 mg of boric acid treated group were found higher than the control group (p <0.05).

The results obtained from this study showed that eight weeks after the removal of the ovaries in rats did not cause a significant change in bone metabolism. In the study where different doses of boric acid is applied, there is no evidence of any direct effect of the boric acid on the bone biochemical parameters. However, changes in Ca levels may suggest a relationship between the Ca and boron.

Keywords: ALP, Boric acid, Ca, 25 OH D₃, 1,25 (OH)₂ D₃, P, Mg, Ovariectomie.

Correspondence to: Ayşegül BİLDİK, Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye. E mail:abildik@adu.edu.tr

Giriş

Hormonal ve besinsel faktörler, kemik metabolizmasının yeniden şekillenmesinde, fonksiyonların ve büyümenin düzenlenmesinde etkilidir. Paratiroid hormon (PTH), 1,25dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃), vitamin A, kalsitonin, glukokortikoidler, insulin, büyüme hormonu (GH), cinsiyet hormonları, tiroid hormonları, insülin benzeri büyüme hormonları (IGF I – II), PG-E2, kemik kökenli büyüme faktörü, sitokinler, kemik ile ilgili proteinler, osteonektin, kemik morfojenik proteinleri, kalsiyum, fosfat, flor, magnezyum kemikleşmede, kemiğin mineralizasyonunda rol oynar (Sağlam ve ark., 2001). PTH, böbrekler ve bağırsaklarda etki göstererek kalsiyumun, fosfatın ve diğer iyonların tubuler transportunu ayarlar ve 1,25 (OH)₂D₃'ün üretimini hızlandırır. 1,25 (OH)₂D₃, vitamin D'nin en aktif formudur ve böbreklerde 25 OH D₃'nin 25 hidroksikolekalsiferol-1- α -hidroksilaz enzimiyle aktivasyonundan oluşur. 25 OH D₃'nin yarı ömrü yaklaşık 10 gündür, bu nedenle 1,25 (OH)₂D₃'ün depo formu gibi düşünülmektedir (Montgomery ve ark., 2000). 1,25 (OH)₂D₃, Ca⁺² ve PO₄⁻³'in bağırsaktan absorpsiyonunu artırır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Plazma kalsiyum düzeyi, PTH sentezini kontrol eder, plazma kalsiyum düzeylerini artırdığı için, düşük kalsiyum düzeyi ile sentezi uyarılır, yüksek kalsiyum düzeyi ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol ile inhibe olur (Montgomery ve ark., 2000).

Bor doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Bitkiler için esansiyel bir element olduğunun keşfinden sonra hayvan ve insanlar üzerine özellikle osteogenesisdeki öneminin araştırıldığı çalışmalara yoğunlaşmıştır (Nielsen, 2014). Bor, bir Lewis asidi gibi davranır; hidroksil iyonunu tutar, protonları bırakır (Hunt, 2003). Borun organik bileşiklerle yaptığı kompleksler, cis hidroksil grubu ihtiva eder. Böylece; şekerler, polisakaritler, diadenozin fosfatlar, piridoksin, riboflavin, dehidroaskorbikasit ve piridin nükleotidler ile ester kompleksler oluşturabilir. Bor-karbonhidrat komplekslerinde karbonhidrat olarak genelde riboz tercih eder, aminoasit ve hidroksi asitlerle kompleks oluşturamaz (Nielsen ve Meacham, 2011). Buna ek olarak bor, fosfoinositidler, glikoproteinler ve hücre zarının bütünlüğünü, fonksiyonunu etkileyen glikolipidlerle boroester bağı oluşturabilir (Nielsen, 2014). Borun biyokimyasal fonksiyonu hala spekülattir, etki şekli için iki hipotez ileri sürülmektedir: Birinci hipotez bor, katyonların veya anyonların hücre membranındaki hareketini, hücre sinyalizasyonunu, hormonlara hücrenin yanıtını etkileyerek hücre membranının fonksiyonunda rol oynar; ikincisi oksidoredüktaz ve hidrolaz enzimleri borat veya türevleri tarafından inhibe edilir (Nielsen, 2005). Biyosentezi bir veya daha fazla hidroksilasyonu basamağı içeren D vitamini, testosteron ve 17-beta-estradiol

gibi steroid hormonlarının sentezi için bor elementinin gerekli olduğu, steroid yapılarına hidroksil grubunun eklenmesini kolaylaştırıcı etki yaptığı düşünülmektedir (Naghii ve ark., 2011). Araştırmalar, borun muhtemel etki mekanizmalarıyla artrit (Hunt, 2003), osteoporoz veya kemik kırıkları (Nielsen ve ark., 1987), kanser (Gallardo-Williams ve ark., 2004), merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında (Penland, 1998) semptomların iyileştirilmesinde faydalı olduğunu ortaya koymuştur.

Borun bu hastalıkları önlediği gibi tedavilerinde de önemli yer teşkil ettiği, kemiğin şekillenmesinde ve onarımında bor mineralinin etkin olarak rol aldığı iddia edilmiştir (Ghanizadeh ve ark., 2014). Günlük 3 mg bor alımının menopozlu kadınlardaki östrojen etkisini artırdığı görülmüştür. Bu etkisi ile osteoporoz tedavisi için borun önemi vurgulanmıştır (Nielsen ve ark., 1987). Fare ve civcivlerde bor desteğinin, kalsiyum, magnezyum ve D vitamini gibi çeşitli mikro besin elementlerinin aktivitesini etkilediği ve kemik kuvvetini arttırdığı gösterilmiştir (Kurtoğlu ve ark., 2001; Devirian ve Volpe, 2003). Menopozlu kadın deneklere 119 gün 3 mg bor verilmiş, deneme sonunda idrarda kalsiyum ve magnezyum, serumda ise 17-beta östradiol, 25-hidroksikolekalsiferol ve testosteron miktarları artmıştır (Nielsen ve ark., 1987). Günlük bor alımının 1 mg veya daha az olduğu bölgelerde osteoartrit görülme oranı % 20-70 iken, günlük bor alımının 3-10 mg olduğu bölgelerde % 0-10 oranında bulunmuştur. Borun osteoartriti önleme ve tedavi etmedeki rolü klinik deneylerle kanıtlanmıştır (Newnham, 1994)

Ovariektomi deneysel osteoporoz modeli olarak kabul edilir. Yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen osteoporoz için yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Yeni tedavi yöntemlerinden biri de borik asit uygulamasıdır. Bu çalışmada ovariektomize ratlarda farklı dozlarda uygulanan borik asidin kemik metabolizmasını etkileyen hormon ve biyokimyasal parametrelere olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinden yaklaşık 12-14 haftalık, ortalama 180-250gr ağırlığında gebe olmayan Wistar tipi 60 adet dişi rat alınarak çalışmaya başlandı. Deney süresince bütün ratlar bağıl nem oranı %40-%60, optimal ısıda (22C°), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam sağlanacak şekilde 425 x 265 mm x 180 mm boyutlarında şeffaf polikarbonat malzemeden üretilmiş kafes üstlükleri paslanmaz çelikten olan kafeslerde barındırıldılar. Deney sürecinde su ve pelet yem ihtiyaçları ad libitum olarak karşılandı. Çalışmaya başlamadan önce Adnan Menderes Üniversitesi HADYEK kurulundan etik kurul onayı alındı (etik kurul no:64583101 /2013

Tablo 1: Yem İçeriği

Table 1: Composition of the basal diet given

ANALİZ SERTİFİKASI	
Kuru madde	En az %88
Ham protein	En az %23
Ham selüloz	En az %7
HCl de çözünmeyen kül kalsiyum	En az %1
Fosfor	En az %0.9
NaCl	En az %1
Metabolik enerji	En az 2600 kcal/kg
VİTAMİNLER	
Vitamin A	400IU/kg
Vitamin D3	300IU/kg
Vitamin E	60mg/kg
Vitamin B2	4mg/kg
Vitamin B12	50mg/kg
Vitamin K3	1mg/kg

/029). Deneysel çalışmayı etkilemeyecek şekilde yem seçildi. Seçilen yemin içeriği Tablo 1'de verilmiştir.

Ratlar rastgele her grupta 10'ar hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı, gruplardan 3'üne ovariektomi işlemi uygulandı. Operasyon uygulanacak gruplardaki ratlar operasyondan önce 6 saat süreyle aç ve susuz bırakıldı. Genel anestezi için 85 mg/ml ketamin HCl ve 15 mg/ml Ksilazin karışımından 0.5 ml/kg dozunda kas içi uygulandı. Ovariektomi işlemi için linea alba üzerinde 2 cm'lik suprapubik enzisyon hattından karın boşluğuna girilerek, her iki ovaryumun mezoovaryum bölgesinden ve kornu uteriye bağlandığı bölgelerden ligatüre edilerek her iki ovaryum kesilerek dışarı alındı. Peritoneal açıklık 4-0 emilebilir dikiş materyali kullanılarak, deri ensizyonu ise 2-0 dikiş materyali ile basit ayrı dikişler kullanılarak kapatıldı. Kontrol (Sham) grubunda ise genel anestezi altında periton boşluğu açılıp, ovaryumlar alınmaksızın benzer dikiş materyali ile ensizyon hattı kapatıldı. Postoperatif 3 gün boyunca 10mg/kg dozunda enrofloksasin kas içi olarak uygulandı. Anestezi ve operasyonlar Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Diğer iki gruptaki ratlara ise operatif herhangi işlem uygulanmadı. Operasyonları takiben 8 hafta sonra 20 gün boyunca kontrol grubu ve ovariektomi gruplarından biri dışında diğer deneme gruplarına 5-10mg/kg borik asit iki ayrı doz olarak gavaj yoluyla verildi.

Literatürlerde sıçanlarda ovariektomi sonrası kemik kaybının 2 haftadan sonra başladığı, en yoğun kaybın ise 100 gün içinde gözlemlendiği bildirildiğinden (Wrónski ve ark., 1989) borik asit uygulamasına operasyondan 8 hafta sonra başlanmıştır. Borik asit dozu WHO'nun 1998 yılındaki verileri ve diğer çalışmalar göz önüne alınarak 5 mg/kg ve 10 mg/kg olarak belirlendi (Heindel ve ark., 1992). Borik asit 20 gün boyunca uygulandı. 21. gün sonunda kan örnekleri eter anestesizi altında kalpten alındı.

Kalsiyum miktarı glyoxal-bis metoduyla (Bellinger ve Campbell, 1966), inorganik fosfat indirgeyici olarak kalay klorid kullanılarak (Horwitt, 1952), Mg seviyesi titan sarısı ile (Araş, 1975) serumlarda kolorimetrik olarak ölçüldü. Rat serumlarında 25-OH D₃ (CSB-E08098r) ile 1,25-(OH)₂ D₃ (CSB-E13342r) ve paratiroid hormon (CSB-E07866r) düzeyleri rat spesifik ELISA kitleri kullanılarak tayin edildi. Serumlarda alkalen fosfataz aktivitesi; P-nitrophenol fosfatın ALP katalizöründe, pH 10,4'de hidrolizlenmesi ile oluşan sarı renkli p-nitrofenolün kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanan kit ile belirlendi (Cusabio 1001131).

İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (for Windows Release 11.5 Standart Version Copyright © Spss Inc. 1989-2001) hazır paket programı kullanılarak yapıldı. İki ya da daha fazla bağımsız grubun ortalamaları, tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

Bulgular

Deneme gruplarına ait sonuçlar ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 2'de gösterilmiştir. Ovariektomi yapılan grupta serum Ca düzeyleri kontrol grubuna göre önemli bir düşüş gösterirken (p<0,05), ALP ve PTH seviyelerindeki azalma istatistik olarak önem taşımamaktadır (p>0,05). Ovariektomi uygulamasıyla birlikte 5 mg borik asit verilen grubun Ca düzeyleri ve ALP aktivitesi ovariektomi uygulanan gruba karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur; ancak ALP düzeylerindeki artış istatistiki olarak anlam ifade etmemektedir (p>0,05). Bu grubun serum biyokimyasal sonuçları ile kontrol grubu bulguları arasında önemli bir farklılık yoktur. Ovariektomi+10mg borik asit uygulanan grubun serum 1-25 (OH)₂D₃, fosfat, Ca ve PTH bulguları kontrol grubundan düşük bulunmuştur (p<0,05). Benzer şekilde aynı grubun 1-25 (OH)₂D₃, fosfat ve 25-OH D₃ düzeylerinin, ovariektomi yapılan grupta elde edilen sonuçlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (p<0,05). Ratlara 5 mg borik asit uygulanan grubun serum vitamin D metabolitlerinin, Ca ve PTH düzeylerinin

kontrollere göre azaldığı, ALP aktivitesinin ise arttığı gözlemlendi (p<0,05). 10 mg borik asit uygulanan grupta bulunan sonuçlar da benzerdir ancak ALP'deki artış ve Ca'daki azalma istatistik olarak anlam ifade etmemektedir (p<0,05). Grupların Mg düzeyleri arasında bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tartışma

Osteoporoz özellikle yaşam kalitesini etkilemesi ve vertebral kırıkları olan hastalarda belirgin rahatsızlık göstermesi bakımından önemli bir rahatsızlıktır. Güncel olarak birçok ilaçlı tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada borik asidin bir tedavi yöntemi olarak önerilmesinin başlıca sebebi borik asidin bir Lewis asidi olması ve vitamin D üzerine etki edebileceğinin düşünülmesidir. Hidroksil iyonu eklendikçe vitamin D'nin aktif forma geçmesi kolaylaşmaktadır. Borik asidin bu özelliğinden dolayı kemik metabolizması üzerinde etki gösterebileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.

Menapozla bağlı osteoporozlu kadınlarda Fenkçi ve ark (2001) kalsiyum, fosfat ve ALP düzeylerinde artış; Akyol ve ark. (2011), kalsiyum, fosfat, ALP, PTH, 25-OH D₃ düzeylerinde anlamlı farklılık bulmaz iken Bahar (2009), serum Ca, P seviyelerini normal, ALP aktivitesinde hafif artış, 25-OH D₃'ün 1,25-(OH)₂ D₃'e dönüşmesinde azalış olduğunu bildirmişlerdir. Kurt ve ark. 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada, osteoporozlu hastalarda normal bireylere göre 25-OH D₃ seviyesinde azalma gözlemlenmiştir.

Çalışmada ovariektomi yapılan grup ile kontrol grubu arasında 25-OH D₃ ve 1,25 (OH)₂D₃ düzeylerinde artış; Araştırmacıların (Bahar, 2009; Kurt ve ark., 2011) aksine anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber ovariektomi +10mg bor uygulanan grubun her iki D vitamini metabolit düzeyleri kontrol grubundan ve ovariektomi uygulanan gruptan oldukça düşük bulunmuştur. 1,25 (OH)₂D₃ seviyelerinin referans değerlerin altında çıkmasının böbrek yetmezliği ve böbrek rahatsızlığı olabileceği iddia edilmektedir (Fidan ve ark., 2014). Bulgular gavaj yoluyla uygulanan 10 mg borun böbreklerde hasara yol açmış olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmada serum magnezyum düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Benzer şekilde farklı dozlarda borik asit uygulamasının tavşanlarda (Yiğit ve ark., 2013) ve yumurta tavuklarında (Eren ve ark., 2004) serum magnezyum düzeylerinde anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Besi bıldırcınlarında yeme ilave edilen bor (B)'ün kemik metabolizması ile doğrudan ilişkili serum kalsiyum (Ca), inorganik fosfor (Pi) ve magnezyum (Mg) düzeyleri ile alkali fosfataz (ALP) aktivitesinde meydana getirebileceği değişimler araştırılmıştır. Serum Ca, Pi ve Mg düzeyleri tüm deneme gruplarında düşerken, serum ALP aktivitesinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir (Karabulut ve Eren, 2006).

Kan kalsiyum seviyesi vücutta dar bir skala içinde olduğu için çeşitli hormonlar tarafında sürekli kontrol edilir. PTH böbreğe etki ederek hem böbrek hem bağırsaktan kalsiyum emilimini artıran 1,25-dihidroksi kolekalsiferol sentezini uyarır; kemikte Ca mobilizasyonunu hızlandırarak kan Ca seviyesini yükseltir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Diyetlerine bor ilave edilen ratların serum Ca, P ve Mg düzeylerinde önemli düşüşler gözlemlendiği bildirilmiştir (Chapin ve ark., 1998). Ratlarda kemik metabolizmasının araştırıldığı bir çalışmada flor ile birlikte içme suyuna ilave edilen bor, kemik yoğunluğunu artırırken serum Ca, vitamin D, kalsitonin, parathormon, östrojen ve testesteron düzeylerinde bir değişikliğe neden olmuştur (Ghanizadeh ve ark., 2014). Cıvcivlerde yeme bor ilavesi plazma Ca konsantrasyonlarını artırmış, ALP aktivitesini azaltmış, büyüme ve kemikler üzerine olumlu etki yaptığı araştırmalarda gösterilmiştir (Criste ve ark., 2005; Yıldız ve ark., 2013); vitamin D eksikliğine bağlı oluşan kemik mineralizasyonunun normalleşmesinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (Hunt ve ark., 1994).

Sheng ve ark. 2001, ovariektomiden 11 hafta sonra ratların kemik Ca, P, Mg düzeylerinin düştüğünü, trabeküler kemik yoğunluğunun azaldığını gözlemlemişlerdir. 5 hafta süreyle diyetle 5 ppm borik asit ilavesi kemik parametreleri üzerinde önemli bir değişiklik yapmazken; borik asit ile birlikte 17 β -estradiol (30 μ g / kg / gün, sc) enjeksiyonunu ovariektominin etkilerini tersine çevirmiştir.

Bu bilgiler ışığında mevcut araştırmada, Sheng ve ark. (2001)'nin bulgularında olduğu gibi ovariektomi yapılan grubun serum kalsiyum düzeylerindeki anlamlı düşüşü kemik kaybının başladığının bir göstergesi olarak düşünebiliriz. Operasyon yapılan ratlara verilen 5mg bor serum Ca seviyelerini yükseltmiş ancak 10 mg ters etki yaparak düşürmüştür. Yüksek doz borun böbreklerden Ca emilimi üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülebilir. Herhangi bir operatif uygulama yapılmadan bor verilen grupların serum Ca düzeylerindeki düşüş Ca ile bor arasında negatif bir korelasyon olabileceğini göstermektedir. Chapin ve ark. (1998) benzer bulgular elde etmişlerdir.

Parathormon, kalsiyum metabolizmasını ayarlayan bir hormondur. Plazma kalsiyum düzeyi düştüğü zaman PTH sentezlenmesi uyarılır. Kalsiyum düzeyi yükseldiğinde ise feed back mekanizması ile çalıştığı için inhibe olur. PTH'u diğer bir inhibe edici faktörde 1-25(OH)₂D₃'dir (Kurt ve ark., 2011).

Ovariektomi yapılan grup ile kontrol grubu arasında PTH düzeyi bakımından anlamlı farklılık gözlenirse de kontrol grubuna göre ovariektomi yapılan grupta hormon seviyesinin daha düşük olduğu gözlenmiştir, çalışmada operasyondan sonra geçen sürede PTH düzeyinde değişikliğe neden olacak kemik metabolizmasının bozulmadığı, kemiklerden Ca mobilizasyonunun henüz başlamadığı sonucuna varılabilir.

Serum Alkalen fosfataz düzeyi osteoporotik durumlarda referans değerleri arasında kalır veya artış gösterir. Tedavi edici ajan kullanımında ise ALP düzeyinde tedavi öncesine göre düşüş gözlenmesi beklenir (Fidan ve ark., 2014). Araştırmacılar ratlarda ovariektomiden 6 hafta sonra Ca, P, Zn ve Fe düzeylerini düşük Mg düzeylerinde bir fark bulmazken (Baltacı ve ark., 2004), 12 hafta sonra ratların serum P ve ALP düzeylerini kontrollerden yüksek, Ca miktarını ise yakın bulmuşlardır (Kafadar ve ark., 2012). Çalışmada deneysel ovariektomi uygulanan grupların serum ALP aktivitelerinde önemli bir fark bulunmaması ovariektomi işleminin takiben bırakılan sürenin kısa olması ile açıklanabilir.

Araştırma sonuçları ratlarda ovariektomiden sonra geçen 8 haftalık sürenin serum biyokimyasal kemik parametrelerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Borik asidin kararlı bir formda olup vücutta metabolize olmasının düşük olması, toksik etkisi gibi özelliklerinden dolayı terapötik dozlarının yanında toksik etki gösterebileceği de göz önüne alınmalıdır. Çalışmanın serum 1,25(OH)₂D₃ ve Ca sonuçları 10mg borun, böbreklerde hasara yol açabileceğini düşündürmektedir. Hayvan ve hücre kültürü çalışmalarından borun kemik büyümesi ve bakımı için yararlı olduğuna dair ikna edici kanıtlar olmasına rağmen (Nielsen, 2014), bor ve kemik sağlığı arasındaki ilişkiyi belirleyen daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Teşekkür

Araştırma, Gamze TOSUN AKDENİZ'in Yüksek Lisans tez çalışmasından hazırlanmıştır. Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından VTF-14040 nolu proje olarak desteklenmiştir. Ovariektomi operasyonlarının yapılmasını gerçekleştiren Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Hakkı B. BECERİKLİSOY'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

Akyol Y, Atmaca A, Durmuş D, Ulus Y, Tander B ve Alaylı G (2011). Şiddetli postmenopozal osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisinin ağrı, yaşam kalitesi, depresyon ve biyokimyasal

parametreler üzerine etkisi: Erken dönem sonuçlar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg, 57,134-8.

Aras K (1975). Klinik Biyokimya. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.

Baltacı KA, Sunar F, Mogulkoc R ve Oztekin E (2004). The effects of zinc deficiency and supplementation on lipid peroxidation in bone tissue of ovariectomized rats. Toxicology, 203(1-3), 77-82.

Bahar Ş (2009). Cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda serum kemik turnover belirteçlerinin akut değişiklikleri ve kemik mineral dansitesi ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, T. C. S.B. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği İstanbul.

Bellinger JF ve Campbell RA (1966). Determination of serum calcium by glyoxal bis (2-hydroxyanil) chelation. Clin Chem. Feb;12(2),90-4.

Chapin R, Ku W, Kenney M ve McCoy H (1998). The effects of dietary boric acid on bone strength in rats, Biol Trace Elem Res, 66(1-3), 395-9.

Criste R D, Grossu DV, Scorei R ve Corneliu R (2005). New investigations on the

effect of the dietary boron on broilers and layers. Boron and food quality, 8, 65-78.

Devirian TA ve Volpe SL (2003). The Physiological Effects of Dietary Boron. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 43(2), 219-231.

Eren M, Uyanık F ve 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, 203-210.

Fenççi İV, Doğanay M, Tanrıöver S ve Gökmen O (2001). Postmenopozal osteoporozda alfa calcidol tedavisinin kemik mineral yoğunluğu ve kalsiyum metabolizması üzerine etkisi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 11(4), 243-6.

Fidan F, Alkan BM ve Tosun A (2014). Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. Turk J Osteoporos, 20, 71-74.

Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE, Moser G J, Goldsworthy TL, Morrison JP ve Maronpot RR (2004). Boron supplementation inhibits the growth and local expression of Igf-1 in human prostate adenocarcinoma (Incap) tumors in nude mice. Toxicologic Pathology, 32(1), 73-78.

Ghanizadeh G, Babaei M, Naghii MR, Mofid M, Torkaman G ve Hedayatı 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), 211-7.

Heindel JJ, Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, Morrissey RE ve Schwetz BA (1992). Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. Fundam Appl Toxicol, Feb;18(2),266-77.

Horwitz BN (1952). Determination of inorganic serum phosphate by means of stannous chloride. Journal of Biochemical Chemistry,199(2), 537-541.

Hunt CD, Herbal JL ve Idso JP (1994). Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. J Bone Miner Res, 9(2),171-82.

Hunt CD (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.

Kafadar İH, Guney A, Turk CY, Öner M ve Silici S (2012). Arı sütü ve arı poleni oofektomi yapılan sıçan modelinde osteoporozla bağlı kemik kaybını azaltır. Eklem Hastalık Cerrahisi, 23(2), 100-105.

Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N ve Tiftik AM (2000). Biyokimya. 2. Baskı, Nobel Yayınevi, Ankara.

Karabulut N ve Eren M (2006). Besi bildircini yemlerine bor ilavesinin serum kalsiyum, inorganik fosfor ve magnezyum düzeyleri ile alkali fosfataz aktivitesine etkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences), 15(1), 8-12.

Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Yalçın P, Dinçer G (2011). Osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeyleri. Türk Osteoporoz Dergisi, 17(3), 68-70.

Kurtoğlu V, Kurtoğlu F ve Coşkun B (2001). Effects of boron supplementation of adequate and inadequate vitamin D3-

- containing diet on performance and serum biochemical characters of broiler chickens. *Research in Veterinary Science*, 71(3),183–187.
- Montgomery R, Conway TW, Spector AA ve Chappell D (2000). *Biyokimya, olgu sunumlu yaklaşım. Altıncı baskıdan çeviri. Altan N, çeviri editörü. Palme Yayıncılık, Ankara, 175-204.*
- Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M ve Daneshpour MS (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Physiology and Pharmacology*, 15(3), 403–414.
- Newnham RE (1994). Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environmental Health Perspectives*, 102 (supplement 7), 83-85.
- Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM ve Hunt JR (1987). Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J*, 1, 394-397.
- Nielsen FH (2005). Boron, Manganase, Molybdenum, Nickel , Silicon and Vanadium. *Sports Nutrition: Vitamins and Trace Elements, Chapter 20, Second Edition, CRC Press, 289–293.*
- Nielsen FH (2014). Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 383–387.
- Nielsen FH ve Meacham SL (2011). Growing Evidence for Human Health Benefits of Boron. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 16(3), 169–180.
- Penland JG (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biological trace element research*, 66(1–299–317).
- Sağlam M, Aşti R ve Özer A (2001). *Genel Histoloji Yorum Basın Yayın San. Şti., Ankara.*
- Sheng M, Taper L, Veit H, Qian H, Ritchey S ve Lau K (2001). Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats, *Biol Trace Elem Res*, 82(1–3), 109–23.
- Wronski TJ, Dann LM, Scott KS ve Cintron M (1989). Long-term effects of ovariectomy and aging on the rat skeleton. *Calcif Tissue Int*, 45,360-6.
- Yıldız G, Koksall BH ve Sızmaç O (2013). Effects of dietary boric acid addition on growth performance, cholesterolemia, some carcass and tibia characteristics in different rearing periods in broiler chickens. *Revue Méd. Vét.*, 164, 4, 219-224
- Yiğit P, Eren M, Sarıca SZ ve Şentürk M (2013). Tavşanlarda Borik Asidin Kan Kimyasına Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*,10(2),77-85.