



Nedim GÜNEŞ<sup>1, a</sup>  
Alihan BOZOĞLAN<sup>2, b</sup>  
Serkan DÜNDAR<sup>2, c</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi  
Anabilim Dalı,  
Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0001-7160-1899

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0003-3420-5816

<sup>c</sup> ORCID: 0000-0003-3944-1957

Geliş Tarihi : 16.10.2021

Kabul Tarihi : 20.12.2021

#### Yazışma Adresi Correspondence

**Serkan DÜNDAR**  
Fırat Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim  
Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

sdundar@firat.edu.tr

## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2022; 36 (1): 25 - 30  
http://www.fusabil.org

### Lokal ve Sistemik Borik Asit Uygulamasının Titanyum İmplantların Osseointegrasyon Düzeylerine Etkileri

**Amaç:** Bu çalışmada, sıçan tibialarında titanyum implantların osseointegrasyonuna lokal ve sistemik borik asit (BA) uygulamasının etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Titanyum implantlar, 32 sıçandan oluşan bir numune grubunun sağ tibia kemiğine cerrahi olarak entegre edildi. Sıçanlar dört tedavi grubuna ayrıldı: kontroller (CNT) (n=8), lokal BA (LBA) (n=8), sistemik BA (SBA) (n=8) ve sistemik ve lokal BA (SLBA) (n=8). Kontroller, implant cerrahisinden sonra herhangi bir uygulama görmedi. LBA grubunda implant soketlerine lokal BA uygulandı, ardından implantlar soketlere yerleştirildi. SBA grubunda periton içi 8 mg/kg BA uygulandı. SLBA grubunda implant soketlerine lokal BA uygulandı, ardından implantlar soketlere yerleştirildi; ardından günde 8 mg/kg BA periton içi uygulandı. Deney periyodu 28 gün sürmüş, bundan sonra hayvanlara ötenazi uygulanmış ve implantlar çevredeki kemik dokusu ile birlikte alınmıştır.

**Bulgular:** Dekalsifiye olmayan histolojik yöntem kullanılarak kemik-implant kaynaşması (KİK) oranları (%) incelendi. SLBA ve SBA gruplarında KİK oranları, kontroller ve LBA grubu ile karşılaştırıldığında yüksekti ( $p<0.05$ ) ( $p=0.004$   $p=0.002$   $p=0.011$   $p=0.013$ ). SLBA grubunda KİK oranı SBA grubuna göre nümerik düzeyde olsa da istatistiksel düzeyde fark oluşturmadı ( $p>0.05$   $p=0.38$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, lokal uygulama ile sistemik ve sadece sistemik BA uygulamasının titanyum implantların osseointegrasyonunu artırabileceği sonucuna varılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Boric acid, titanium implant, osseointegrasyon, kemik implant kaynaşması, kemik implant teması

#### Effects of Local and Systemic Boric Acid Application on the Osseointegration Levels of Titanium Implants

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the effects of local and systemic boric acid (BA) application on the osseointegration of titanium implants in rat tibias.

**Materials and Methods:** The titanium implants were integrated surgically to the right tibias of a sample group of 32 rats. Rats were randomly divided into four treatment groups: controls (CNT) (n=8), local BA (LBA) (n=8), systemic BA (SBA) (n=8), and systemic and local BA (SLBA) (n=8) groups. Controls received no further treatment following implant surgery. In the LBA group, local BA was applied locally in the implant sockets, after which the implants were inserted in the sockets. In the SBA group, 8 mg/kg BA was applied intraperitoneally. In the SLBA group, local BA was applied locally in the implant sockets, after which the implants were inserted in the sockets; then, 8 mg/kg BA was applied intraperitoneally in a day. The experimental period lasted 28 days, after which the animals were euthanized and the implants collected, along with some surrounding bones from each rat.

**Results:** Bone-implant connection (BIC) ratios (%) were observed using the non-decalcified histologic method. In the SLBA and SBA groups, BIC ratios were high compared with the controls and the LBA group ( $p<0.05$ ) ( $p=0.004$   $p=0.002$   $p=0.011$   $p=0.013$ ). In the SLBA group, the BIC ratio was higher than in the SBA animals numerically but not statistically ( $p>0.05$   $p=0.38$ ).

**Conclusion:** Within the limitations of this study, it may be concluded that systemic and systemic with local BA application could increase the osseointegration of titanium implants.

**Key Words:** Boric acid, titanium implant, osseointegration, bone implant connection, bone implant contact

#### Giriş

Bor, yarım metal bir elementtir. Bor, kalsiyum, D vitamini ve magnezyum ile etkileşime giren çeşitli metabolik eylemleri etkileme kapasitesine sahiptir ve bunlar kemik metabolizması için büyük önem taşır. Literatüre göre bor, kemik büyümesine ve onarımına yardımcı olur ve osteoblastların ve osteoklastların aktivitesini etkiler (1). Farelerde yapılan çalışmalarda, bor eksikliğinin alveolar kemikte osteoblast yüzeyini azalttığı gösterilmiştir (2). Bor, insanlar tarafından kolayca erişilebilir ve damarlı bitkilerde önemli bir eser elementtir (3). Bor, borik asit ve borat içeren meyve, sebze ve baklagiller çok miktarda tüketilerek elde edilebilir (4). İnsan vücudundaki kemik, saç, tırnak, diş gibi dokulardaki bor elementi miktarı diğer dokulara göre daha fazladır (5). Bor, kemik metabolizması ve kemik ile etkileşimleri üzerine moleküler araştırmaların

odak noktası olmaya devam etmektedir. Osteoblastik hücre kültürü üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, osteoblastların fonksiyon belirteçleri olan kolajen tip I, osteopontin, kemik sialoproteini, osteokalsin ve RunX2 mRNA üretimi bor ile tedavi edilen grupta normalden yüksek bulunmuştur. Ayrıca borunun kemik rejenerasyonu üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmada, biyoaktif cama bor 45S5 eklenerek borat iyonlarının kontrollü ve lokalize salınımı sağlanmış bor elementinin kemik gibi vaskülarize dokuların rejenerasyonu ve onarımında neovaskülarizasyon için umut verici bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür (6). Başarılı bir dental implant destekli protetik tedavi için osseointegrasyon vazgeçilmezdir. Dental implantoloji alanındaki çalışmaların çoğu, osseointegrasyon sürecini etkileyen mekanizmalara odaklanmıştır. Kemik dokusunun iyileşme mekanizması ve potansiyeli, özellikle dental implant cerrahisinde, özellikle peri-implant kemik dokusunun kalitesini sağlamak için, kemikle ilgili tüm cerrahi prosedürlerin temel bileşenleridir. Enfeksiyon, disfonksiyon ve ağrı, kemiğin iyileşme fizyolojisini bozabilecek ve dental implant osseointegrasyonunun başarısız olmasına neden olabilecek sorunlardan bazılarıdır. Öte yandan, kemik iyileşmesini olumlu yönde etkileyebilecek bilinen bazı durum ve uygulamalar, başarılı dental implant tedavisine katkıda bulunabilir (7, 8). Bu çalışma, rat tibiyalarına yerleştirilen implantlarda sistemik ve lokal borik asit uygulamasının implantların osseointegrasyonu üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

## Gereç ve Yöntem

**Araştırma ve Yayın Etiđi:** Bu çalışmanın tüm deneysel ve cerrahi işlemleri Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi, Elazığ, Türkiye. Çalışma için Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyle Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol Numarası: 2017/20). Helsinki Deklarasyonu'nun laboratuvar hayvanları ile ilgili tavsiyelerine titizlikle uyuldu.

**Deney Hayvanları ve Deneysel Düzenek:** Çalışmaya aynı östrus dönemindeki ve yaşları 3-6 aylık olan 32 sağlıklı yetişkin dişi Sprague Dawley sıçanı dahil edildi. 28 günlük deney periyodunun ilk gününde sıçanların ortalama vücut ağırlığı 220-230 gramdı. Ratlar uygun plastik kafeslerde tutuldu ve kafeslerin sıcaklıkları günlük olarak kontrol edildi. Deney süresince, sıçanlar yiyecek ve suya sınırsız erişime sahipti ve 12 saat karanlık ve 12 saat ışık döngüsü yaşadılar. Deneyin hayvan sayısı güç analizi ile belirlendi; %8 sapma, tip 1 hata ( $\alpha$ ) 0.05 ve tip 2 hata ( $\beta$ ) ( $Güç=0.80$ ) olarak belirlendi ve hayvanlar gruplara ayrıldığında her grupta en az 7 hayvan olması gerektiği belirlendi. Deneysel işlemler sırasında hayvanların ölebileceği düşünülerek her bir grupta 8 rat ile deneysel düzenek başlatıldı.

Deney hayvanlarının tibiya kemiklerine cerrahi olarak titanyum implantlar yerleştirildi. Cerrahi prosedürler sırasında hayvanlar, her grupta benzer ortalama ağırlıklara sahip rastgele dört gruba ayrıldı: Kontrol (KNT) (n=8), lokal borik asit (LBA) (n=8),

sistemik borik asit (SBA) (n=8) ve sistemik ve lokal borik asit (SLBA) (n=8).

KNT grubundaki tüm sıçanlara implant cerrahisinden sonra deney süresini sonuna kadar başka ek herhangi bir uygulama yapılmadı. LBA grubunda, implant yerleştirilmeden önce implant yuvalarına lokal olarak borik asit, 1mL serum fizyolojik içerisinde 8mg borik asit çözülerek uygulandı. SBA grubunda 28 günlük deney süresi boyunca her gün 8 mg/kg borik asit intraperitoneal olarak uygulandı (5). SLBA grubunda ise cerrahi sırasında implantların yerleştirilmesinden önce implant yuvalarına lokal olarak BA, 1 mL serum fizyolojik solüsyonu içinde 8 mg borik asit çözülerek uygulandı ve deneysel dönemde her gün 8 mg/kg intraperitoneal olarak sistemik BA uygulandı (5, 6).

**Cerrahi Uygulamalar:** Sıçanlarda ketamin hidroklorür (40 mg/kg) ve ksilazinin (10 mg/kg) kas içi enjeksiyonu ile genel anestezi sağlandı. Gereki tüm cerrahi işlemler steril koşullarda yapıldı. Anestezi sonrası operasyon bölgesi povidon-iyot ile yıkandı ve tıraş edildi. Tibiya kretime 15 mm'lik bir kesi yapıldı, yumuşak dokular diseke edildi ve tibiya kemiğini metafiz kısmına erişim sağlandı. İmplant soketleri, uygun frezler kullanılarak serum fizyolojik soğutması altında açıldı. Tibiya kemiğinin metafiziyal kısmına makine yüzeyle implantlar ( $TiAl_6V_4$ , 4 mm uzunluğunda ve 2.5 mm çapında, Implants Sistemleri, AGS Medikal, İstanbul, Türkiye) yerleştirildi ve başlangıç sıklığı sağlandı. Titanyum implantların yerleştirilmesinden sonra flep eski konumuna getirildi ve doku katmanları 4-0 poliglaktin sütürlerle dikildi. Ağrıyı ve enfeksiyonu önlemek için cerrahi prosedürlerin ardından, her sıçana üç gün boyunca kas içinden antibiyotik olarak 40 mg/kg penisilin ve analjezik olarak 0.1 mg/kg tramadol hidroklorür uygulandı. Tüm cerrahi işlemler aynı araştırmacı tarafından atravmatik olarak uygulandı.

**Histolojik Analizler:** Dört hafta sonra, sıçanlara derin anestezi altında ötenazi uygulandı ve titanyum implantlar çevreleyen kemik dokuları ile birlikte toplandı ve bir hafta boyunca %10 formalin solüsyonunda sabitlendi. Genel olarak, deney süresi boyunca ölümcül veya ölümcül olmayan herhangi bir komplikasyon (yara oluşumu ve yara enfeksiyonu gibi) ile karşılaşılmağı. Dekalsifiye edilmemiş histolojik analiz, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı, Kayseri, Türkiye'de yapıldı. Bu analiz için titanyum implantlar ve çevreleyen kemik dokuları 2-hidroksietil metakrilat içine gömüldü ve Exakt® mikrotom (Almanya) kullanılarak kesildi. Numuneler ortadan kesildikten sonra, ışık mikroskobu analizi yapmak için 50  $\mu$ m kalınlığında kesitler elde etmek amacıyla her bölüm Exakt® öğütücü kullanılarak öğütüldü. Kemik-implant kaynaşması (KİK) analizi için histolojik boyama, toluidin mavisi kullanılarak yapıldı. Kemik-implant kaynaşması, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ışık mikroskobu ve görüntü analiz programı kullanılarak analiz edildi. Kör ve kalibre edilmiş histomorfometri, bir araştırmacı tarafından stereoloji yazılım sistemi (Nikon, Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı. Her numunenin KİK oranı (%), kemiğe doğrudan

temas eden implant yüzeyinin toplam implant yüzey uzunluğuna oranı (%) olarak hesaplanmıştır (7).

**İstatistiksel analizler:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

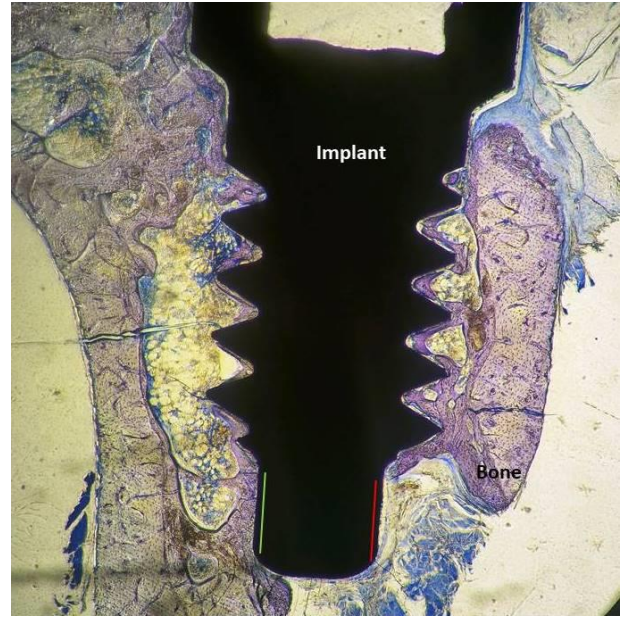
Uygun olmayan preparasyon (histolojik preparasyonda implantın doku ve/veya kemikten ayrılması gibi) nedeniyle gruplardan bir örnek çıkarıldı. Böylece tüm gruplarda yedi histolojik preparasyon ile çalışma tamamlandı.

Kemik-implant kaynaşması oranları (%) SBA ve SLBA gruplarında kontroller ve LBA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) ( $p = 0.004$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.013$ ) (Tablo 1) (Şekil 1, 2, 3, 4). LBA grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında KİK oranları sayısal olarak yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) ( $p = 0.26$ ) (Tablo 1) (Şekil 3, 4). Ayrıca SLBA grubunda KİK oranlarının SBA grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) ( $p = 0.038$ ) (Tablo 1) (Şekil 1, 2).

**Tablo 1.** Grupların kemik implant kaynaşması yüzdeleri (%)

Gruplar	Ort. (%)	En küçük	En büyük	p*
Lokal BA (n=7)	65,16	51,41	72,36	
Sistemik BA <sup>a1,b1</sup> (n=7)	74,63	65,05	83,10	
Sistemik-Lokal <sup>a2,b2,c</sup> BA (n=7)	82,52	65,91	90,70	0,001
Kontrol (n=7)	63,22	56,71	69,39	

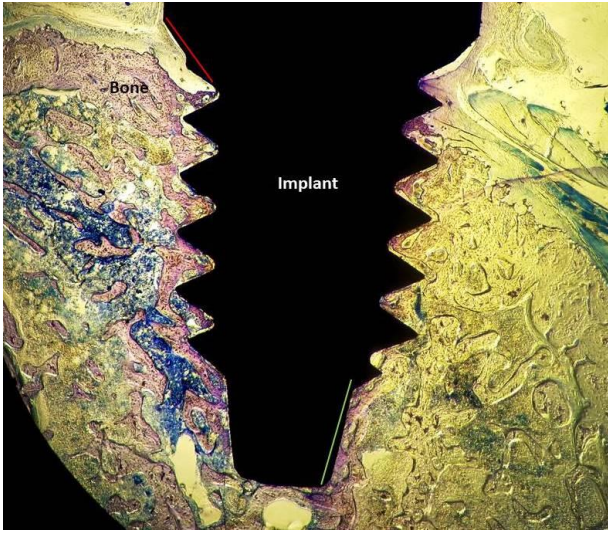
BA: Borik Asit, \*Kruskal- Wallis:  $p < 0,05$  ( $p = 0,000$ ). <sup>a</sup>Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık (Mann Whitney U) (<sup>a1</sup> $p = 0,004$  <sup>a2</sup> $p = 0,002$ ). <sup>b</sup>Lokal BA grubuna göre istatistiksel olarak farklılık (Mann Whitney U) (<sup>b1</sup> $p = 0,011$  <sup>b2</sup> $p = 0,013$ ). <sup>c</sup>Sistemik BA grubuna göre istatistiksel olarak farklılık (Mann Whitney U) (<sup>c</sup> $p = 0,038$ ). Normalite testinden sonra, normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



**Şekil 1.** Dekalsifiye olmayan histopatolojik görüntüler; Kontrol Grubu, (20 kez büyütme, Toluidin Blue). Kırmızı Çizgi: İmplant yüzeyi ile temas etmeyen kemik ( $\alpha$ ), Yeşil Çizgi: Kemik ile temas eden implant yüzeyi ( $\beta$ ), İmplant toplam yüzeyi:  $\epsilon$ , Kemik İmplant Kaynaşması Yüzdesi (%):  $\epsilon - \alpha / \epsilon$ .



**Şekil 2.** Lokal Borik Asit (LBA) Grubunun dekalsifiye olmayan histopatolojik görüntüleri, (20 kat büyütme, Toluidin Blue). Kırmızı Çizgi: Kemikle temas etmeyen implant yüzeyi ( $\alpha$ ), Yeşil Çizgi: Kemikle temas eden implant yüzeyi ( $\beta$ ), Toplam implant yüzeyi:  $\epsilon$ , Kemik İmplant Kaynaşması Yüzdesi (%):  $\epsilon - \alpha / \epsilon$ .



**Şekil 3.** Sistemik Borik Asit (SBA) Grubunun dekalsifiye olmayan histopatolojik görüntüleri, (20 kat büyütme, Toluidin Blue). Kırmızı Çizgi: Kemikle temas etmeyen implant yüzeyi (α), Yeşil Çizgi: Kemikle temas eden implant yüzeyi (β), Toplam implant yüzeyi: λ, Kemik İmplant Kaynaşması Yüzdesi (%): λ-α(β)/λ.



**Şekil 4.** Sistemik ve Lokal Borik Asit (SLBA) Grubunun dekalsifiye olmayan histopatolojik görüntüleri, (20 kez büyütme, Toluidin Blue). Kırmızı Çizgi: Kemikle temas etmeyen implant yüzeyi (α), Yeşil Çizgi: Kemikle temas eden implant yüzeyi (β), Toplam implant yüzeyi: λ, Kemik İmplant Kaynaşması Yüzdesi (%): λ-α(β)/λ.

### Tartışma

Kemik metabolizması üzerinde doğrudan etkisi olduğu bilinen bor, osteoporozun kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin tedavisine de yardımcı olabilir. Bor, hem metal hem de metal olmayan özelliklere sahip olan periyodik tabloda beşinci sırada yer alan bir elementtir. Bor ayrıca kalsiyum, D vitamini ve magnezyum ile etkileşime girebilir. Doğada tek başına değil borik asit (BA) ve borat olarak bol miktarda bulunur. Bor içeren çoğu gıdanın kemik sağlığına faydalı olduğu söylenmektedir. Bor, süt, şarap, kuruyemiş, yumurta,

meve, sebze (patates ve avokado), baklagiller ve kuru gıdalar tüketilerek vücuda alınabilir (9). Günlük multivitamin ve mineral takviyeleri bile 3 mg ila 9 mg bor içerir (10).

Hayvan çalışmalarına göre ek diyetle alınan bor fizyolojik miktarları birçok metabolik parametreyi etkileyebilir (11). Literatürde subtoksik borik asit dozu 8.7 mg/kg olarak bildirilmiştir (6). Bu nedenle 8 mg/kg/gün bu çalışmada terapötik doz olarak bor kullanılmıştır (12). Literatürde lokal BA uygulaması için optimal doz ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Lokal uygulama için 8 mg/kg borik asit dozunu seçtik.

Ağızdan alınan miktara bağlı olarak bor, gastrointestinal kanaldan hızla ve neredeyse tamamen emilir, kan dolaşımına girer ve kemikte birikir. Ayrıca D vitamini, kalsiyum ve magnezyum gibi diğer önemli kemik metabolizması ajanları ile etkileşime girer (13). Diyetteki borik asidin kemik gücü ve kemik oluşumu üzerindeki etkileri hayvanlar üzerinde çalışılmış ve faydalı olduğu gösterilmiştir (14). Kırık iyileşmesi ile ilgili araştırmalar ayrıca borik asidin net olumlu etkilerini göstermiştir (14).

Borunun kemik rejenerasyonu ve onarımındaki rolünü araştıran deneysel in vivo çalışmalar, borun osteojenik potansiyelini ortaya çıkarmıştır (15). Chen ve ark. (16) yeni bir nanojelden türetilen kemiğin gelişmiş rejenerasyon kapasitesini ve mekanik özelliklerini göstermek için bor ile kaplanmış mezogözenekli biyoaktif cam kullandı. Gorustovic ve ark. (17) sıçan tibia kemik iliğine bor ile modifiye edilmiş biyoaktif cam partikülleri implante etti ve borundan daha yüksek kalsiyum-fosfor oranlarına sahip daha büyük kemik rejenerasyon belirteçlerinin oluştuğunu buldu. Diğer çalışmalar (5, 15, 17), bor kaplı, doku mühendisliği yapılmış, polimerik bir iskelenin osteoblastik hücreyi arttırdığını göstermiştir. Hakkı ve ark. (5) düşük dozlarda bor kullanımının kemik doku mühendisliği için başarılı bir tedavi olduğunu ve son dönemlerde borun hücresel veya sistemik toksisitesi olduğuna dair net bir kanıt bulunmadığını bildirmiştir. Borun ayrıca sıçanlarda kemik gücünü arttırdığı ve tavşanlarda hem genişleme hem de birleşme periyotları sırasında media palatin sütürünün dilatasyonundan sonra erken kemik rejenerasyonu sağladığını göstermişlerdir (18). Bununla birlikte, bazı diyet takviyelerinin sistemik etkilerini değerlendirmede sınırlamalar vardır ve bu nedenle, saf etkilerini değerlendirmek için borun lokal uygulaması da uygulanabilir (4, 18, 19). Hakkı ve ark. (5) borun, in vitro osteoblastik hücrelerde RunX2-kemik sialoprotein mRNA üretim seviyesini düzenleyerek ve kemik morfogenetik protein-4, -6 ve -7'yi (protein seviyesi) artırarak osteogenezi indükleyebileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca Demirel ve ark. (20) sıçanlarda uygulanan deneysel periodontitis modelinde sistemik uygulanan BA'nın alveolar kemik yıkımını ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığını ve osteoblastik aktiviteyi arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar bu raporları doğrulamış, sistemik ve sistemik-lokal borik asit uygulamasının kontroller ile karşılaştırıldığında kemik implant kaynaşması oranlarını arttırdığı görülmüştür. Başka bir çalışmada (21) ise

araştırmacılar, 30 mg/kg ve 50 mg/kg borik asidin diyabetik sıçanlarda osteoklastik aktiviteyi azalttığını gösterdiler. Son araştırmalar, borunun osteoblast ve osteoklast hücrelerinin farklılaşmasını ve hayatta kalmasını teşvik ederek iskelet sağlığını desteklediğini bildirmişti. Ying ve ark. (22) proliferasyon fazındaki osteojenik farklılaşma nedeniyle, borun insan kemik iliğindeki stromal hücrelerde osteojenik potansiyeli artırmak için umut verici bir yaklaşım olabileceğini ifade ettiler. Borun kanatlı hayvanlarda herhangi bir zararlı etki oluşturmadan kemik iliği içeriğini ve kemik gücünü arttırdığı söylenmektedir. Bor, özellikle D vitamini, magnezyum ve potasyum gibi bazı vitamin ve minerallerin eksikliklerinde kemik metabolizmasının korunmasında rol oynayabilir. Ancak yeterli beslenme veya metabolik stres yokluğunda bor ihtiyacı düşüktür (23). Bor yoksunluğundan en çok iskelet sistemi, böbrek ve beyin dokuları etkilenir. Diyetle günlük bor alımı 0,5 mg/gün ile 3,1 mg/gün arasında değişebilir (23, 24). Diyabetik Wistar sıçanlarda 50 mg/kg borik asit uygulamasının inflamasyonu ve alveolar kemik kaybını azalttığı ve osteoblastik aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (25). Ek olarak, borik asit uygulamasının, osteoporotik sıçanlarda deneysel periodontitis modelinde osteoblastik aktiviteyi arttırdığı ve alveolar kemik rezorpsiyonunu azalttığı rapor edilmiştir (26).

Bor, diğer tüm mineraller gibi aşırı yüksek miktarlarda alındığında toksik olabilir. Bor, BA ve bor oksit esas olarak maruz kalan dokuları tahriş eder. Toksikiteyi saptamak için biyokimyasal veriler, dehidrojenaz enzimlerinin inhibisyonu ile birlikte riboflavinüri ve riboflavin eksikliğidir. Literatürde borunun öldürücü dozu insanlar için 640 mg/kg, sıçanlar için 2660 mg/kg olup, toksik dozları da bulantı, kusma ve ishal semptomlarına neden olabilmektedir (27). Bu çalışmada biz 8.92 mg/kg bor içeren 50 mg/kg BA kullandık. Çalışmadaki sıçanların ortalama ağırlıklarına bakıldığında bor dozu 2.95 mg olarak günlük tüketim limitleri içindedir (28).

Hayvanlarda BA yoksunluğu üzerine yapılan çalışmalarda, borik asit eksikliğinin gelişimsel

anormallikler, alveolar kemik iyileşmesi ve diş bozuklukları ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (8, 9, 19, 29, 30). Borik asidin domuz, tavşan ve sıçanlarda kemik gücü üzerindeki olumlu etkileri daha önce bildirilmiştir (18, 29-33). Ying ve ark. (22) borik asidin proliferasyon ve farklılaşma fazında osteojenik farklılaşma sayesinde markörlerin gen sentezini uyararak insan kemik iliği stromal hücrelerinde osteojenik etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir. Gölge ve ark. (34) lokal olarak uygulanan borik asidin olumlu etkilerinin daha belirgin olduğunu belirterek, lokal ve sistemik uygulanan BA'nın kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Ayrıca bor, immun yanıtları değiştirebilir. Diyetle birlikte düşük doz bor verilen sıçanlarda, muhtemelen borun inflamatuvar yanıt üzerindeki etkisi sayesinde pençe şişmesinin azaldığı düşünülmektedir (35, 36). Rico ve ark. borun kemik mineral içeriği ve yoğunluğu, trabeküler kemik hacmi ve trabeküler kalınlık üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve bor tedavisinin trabeküler kemik hacmini ve kalınlığını arttırdığını bulmuşlardır. Ayrıca borunun sıçanlarda kemik kütesini koruduğunu da belirtmişlerdir (37).

Sonuç olarak, bu deneysel hayvan çalışmasının sınırlamaları dahilinde, sistemik ve lokal borik asit uygulamasının kemik-implant kaynaşmasını artırabileceği sonucuna varılabilir. Borik asidin kemik doku metabolizması ve kemik-implant bağlantısı üzerindeki sistemik ve lokal etkilerini netleştirmek için, implant yüzey özellikleri de dikkate alınarak, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar aralarında hiç bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Bu çalışmada herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

#### Teşekkür

Yazarlar, titanyum implantların üretimi için Implanse Implant Sistemleri'ne, AGS Medikal, İstanbul, Türkiye teşekkür eder.

#### Kaynaklar

- Doğan A, Demirci S, Bayir Y, Halici Z, Karakus E, Aydın A, et al. Boron containing poly-(lactide-co-glycolide)(PLGA) scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C* 2014;44:246-253.
- Hakki SS, Dundar N, Kayis SA, et al. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 148-153.
- Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 441-447.
- Moseman RF. Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environ Health Perspec* 1994; 102: 113-117.
- Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24: 243-250.
- Zhou J, Wang H, Zhao S, Zhou N, Li L, Huang W, et al. In vivo and in vitro studies of borate based glass micro-fibers for dermal repairing. *Materials Science and Engineering: C* 2016; 60: 437-445.
- Witek L, Tovar N, Lopez CD, Morcos J, Bowers M, Petrova RS, et al. Assessing osseointegration of metallic implants with boronized surface treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25: e311.
- Balci Yuçe H, Tokar H, Goze F. The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered boric acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in diabetic rats. *Acta Odontologica Scandinavica* 2014; 72: 729-736.
- Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nut Rev* 2008; 66: 183-191.

10. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int* 2013; 24: 771-786.
11. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fidan AF, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24: 161-164.
12. McCoy H, Kenney MA, Montgomery C, Irwin A, Williams L, Orrell R. Relation of boron to the composition and mechanical properties of bone. *Environ Health Perspec* 1994; 102: 49-53.
13. Nielsen FH, Penland JG. Boron deprivation alters rat behaviour and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutritional neuroscience* 2006; 9: 105-112.
14. Gorustovich AA, Steimetz T, Giglio MJ, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modeling and remodeling under experimental anaemia and polycythaemia in rats. *Archives of oral biology* 2006; 51: 246-251.
15. Ulu M, Kütük N, Cıck MF, Bilge S, Akçay H, Saygılı S, et al. Effects of boric acid on bone formation after maxillary sinus floor augmentation in rabbits. *Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 22: 443-450.
16. Chen X, Zhao Y, Geng S, Miron RJ, Zhang Q, Wu C, et al. In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using PIB nanogels/boron-containing mesoporous bioactive glass composite scaffold. *International journal of nanomedicine* 2015; 10: 839-846.
17. Gorustovich AA, Lopez JMP, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Biological performance of boron-modified bioactive glass particles implanted in rat tibia bone marrow. *Biomedical Materials* 2006; 1: 100-105.
18. Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H, Gladen B, Wine RN, et al. The effects of dietary boron on bone strength in rats. *Toxicological Sciences* 1997; 35: 205-215.
19. Hakkı S, Malkoc S, Dundar N, Kayis SA, Hakkı EE, Hamurcu M. Dietary boron does not affect tooth strength, micro-hardness, and density, but affects tooth mineral composition and alveolar bone mineral density in rabbits fed a high-energy diet. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2015; 29: 208-215.
20. Demirer S, Kara MI, Erciyas K, Ozdemir H, Ozer H, Ay S. Effects of boric acid on experimental periodontitis and alveolar bone loss in rats. *Archives of Oral Biology*, 2012; 57: 60-65.
21. Toker H, Ozdemir H, Yuce HB, Goze F. The effect of boron on alveolar bone loss in osteoporotic rats. *Journal of Dental Sciences* 2016; 11: 331-337.
22. Ying X, Cheng S, Wang W, Lin Z, Chen Q, Zhang W, et al. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biological trace element research* 2011; 144: 306-315.
23. Volpe SL, Taper LJ, Meacham S. The relationship between boron and magnesium status and bone mineral density in the human: a review. *Magnesium Research* 1993; 6: 291-296.
24. Schaafsma A, Vries PD, Saris WHM. Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins. *Critical reviews in food science and nutrition* 2001; 41: 225-249.
25. Balci Yuce H, Toker H, Goze F. The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered boric acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in diabetic rats. *Acta Odontologica Scandinavica* 2014; 72: 729-736.
26. Toker H, Ozdemir H, Yuce HB, Goze F. The effect of boron on alveolar bone loss in osteoporotic rats. *Journal of Dental Sciences* 2016; 11: 331-337.
27. Kabu M, Akosman MS. Biological effects of boron. In *Reviews of environmental contamination and toxicology* Springer 2013; 225: 57-75.
28. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Turner CH, Johnson CS, Harris MW, Jayo MJ, et al. Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats. *Biological Trace Element Research* 2003; 93: 155-169.
29. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43: 219-231.
30. Kömürçü E, Özyalvaçlı G, Kaymaz B, Gölge UH, Göksel F, Cevizci S, et al. Effects of local administration of boric acid on posterolateral spinal fusion with autogenous bone grafting in a rodent model. *Biological Trace Element Research* 2015; 167: 77-83.
31. Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH. Boron supplementation of a semipurified diet for weaning pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *The Journal of Nutrition* 2000; 130: 2575-2581.
32. Chapin RE, Ku WW, Kenney MA, McCoy H. The effects of dietary boric acid on bone strength in rats. *Biological Trace Element Research* 1998; 66: 395-399.
33. Uysal T, Ustdal A, Sonmez MF, Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *The Angle Orthodontist* 2009; 79: 984-990.
34. Gölge UH, Kaymaz B, Arpacı R, Kömürçü E, Göksel F, Güven M, et al. Effects of boric acid on fracture healing: an experimental study. *Biological Trace Element Research* 2015; 167: 264-271.
35. Fry S, Brown Jr TT, Lloyd KE, Hansen SL, Legleiter LR, Robarge WP, et al. Effect of dietary boron on physiological responses in growing steers inoculated with bovine herpesvirus type-1. *Research in Veterinary Science* 2011; 90: 78-83.
36. Armstrong TA, Spears JW, Lloyd KE. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *Journal of Animal Science* 2001; 79: 1549-1556.
37. Rico H, Crespo E, Hernandez ER, Seco C, Crespo R. Influence of boron supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill exercise: a morphometric, densitometric, and histomorphometric study. *Journal of Clinical Densitometry* 2002; 5: 187-192.