

**DENEYSEL OLARAK OSTEOPOROZ
OLUŞTURULAN RATLARDA AFYONKARAHİSAR
BÖLGEŐİ KAPLICA SULARININ KAN
KALSİYUM VE BAZI HORMON SEVİYELERİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tolgahan SAYGIN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Tez No:2020-007**

2020 - AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL OLARAK OSTEOPOROZ OLUŞTURULAN RATLARDA
AFYONKARAHİSAR BÖLGESİ KAPLICA SULARININ KAN KALSİYUM
VE BAZI HORMON SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tolgahan SAYGIN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 19.SAĞBİL.04 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No:2020-007

2020 - AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İç Hastalıkları Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/04/2020

Doç. Dr. Bulent ELİTOK

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kerem SEZER

Mehmet Akif ERSOY Üniversitesi

Raportör

Dr. Öğrt. Üyesi Durmuş Fatih BAŞER

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tolgahan SAYGIN'ın "Deneysel Olarak Osteoporoz Oluşturulan Ratlarda Afyonkarahisar Bölgesi Kaplıca Sularının Kan Kalsiyum ve Bazı Hormon Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi ... / ... / 2020 günü saat ...'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL ve ONAY	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
1. GİRİŞ	7
2. MATERYAL VE METOT	11
2.1. Hayvan Materyali.....	11
2.2. Deneysel Osteoporoz Oluşturulması.....	11
2.3. Tedavi Prosedürü.....	15
2. 3. Metod.....	16
2.2.1. Kan Örneklerinin Eldesi.....	16
2.2.2. Klinik Muayeneler	16
2.2.3. Hematolojik Muayeneler.....	16
2.2.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri.....	16
2.4. İstatistiki Analizler	17
3. BULGULAR	18
3.1.Klinik Bulgular	18
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	20
3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları.....	22
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	25
ÖZET	30
ABSTRACT	32
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	44

ÖNSÖZ

Bu çalışmamız insanlarda ve hayvanlarda sıkça görülen osteoporoz olgusu üzerine Afyonkarahisar bölgesi kaplıca sularının iyileştirici etkilerinin bilimsel veriler ile ilk defa ortaya konulduğu bir proje niteliğindedir.

Engin birikim ve tecrübeleri ile bu tez çalışmamın hazırlanması sırasında bana rehber olan, öneri, fikir ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bülent ELİTOK olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışma süresince büyük desteklerini gördüğüm Sayın Şuayp DEMİREL'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca, bu tez çalışmamda bana yardımcı olan Veteriner Hekim Orhan ESER arkadaşıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 19.SAĞBİL.04 proje numarası ile desteklenmiştir.

KISALTMALAR

ALB: Albumin

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

BUN: Blood Urea Nitrogen

CK: Kreatinin Kinaz

CREA: Kreatin

DB: Direkt Bilirubin

GRAN: Granülosit

GLDH: Glutmat Dehidrogenaz

GLU: Glukoz

HGB: Hemoglobin

HTCHOL: Hematokrit

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LENF: Lenfosit

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCV: Mean Corpuscular Volume

MONO: Monosit

P: Pulzasyon

R: Respirasyon

RBC: Eritrosit

SDH: Sorbitol Dehidrogenaz

T: Temperature

TB: Total Bilirubin

TP: Total protein

WBC: Lökosit

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Klinik muayene bulgularının istatistiksel karşılaştırması	19
Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları	21
Tablo 3. KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları	23

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Overektomi operasyonlarından görüntüler.....	12
---	----

1. GİRİŞ

Osteoporoz, kemik dansitesinin düşüklüğü ve kemiklerde kırılabilirliğinde artış ile karakterize bir hastalık olup, menapoz dönemi yaygın sendromlarından biri olmakla birlikte etiyolojisinde pek çok yetmezlik ve hastalık da rol oynamaktadır (Tüzün,1999; Eskiurt, 1998). Kadınlarda çok sık karşılaşılan ve yaygın olarak görülen sistemik bozukların başında gelmektedir (Bergstrom ve ark., 2012).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), osteoporozun Avrupanın günde 1700 kemik kırığından sorumlu olduğunu ve yaşlı nüfus artışıyla bu sayının daha da artacağını ve çok yüklü harcamalara neden olarak sağlık sistemine büyük bir yük getirdiğini bildirmektedir (Johnell ve Hertzman 2006).

Yaşın ilerlemesiyle insidensi artarak, kadınlarda menapozu takip eden süreçte oldukça hızlanmaktadır (Gennari, 2001). Nitekim Menapoz sonrasında overler östrojen salgılamayı durdurur ve böyle bir durumda kemik yapıda hızlı bir kayıp meydana gelir. Östrojen kullanılarak yapılan tedavide kemiğin kitlesini koruduğu ve osteoporozla ilgili kırıkları önlediği malumdur. Menopozun ileri dönemlerinde (60 yaşından sonra) yeterli kalsiyum alımına çok dikkat edilmelidir. Şöyle ki, kalça kırıklarının, yeterli kalsiyum alan ileri yaştaki kadınlarda almayanlara oranla %30 daha az olduğu belirtilmiş, kalsiyum alımından sonraki üç yıl takip edilen kişilerde kırık oranının %15 azaldığı saptanmıştır (Bonjour ve ark., 2012). D vitamininin ise bağırsaktan inorganik fosfor ve kalsiyum emiliminde düzenleyici, kemik yapımını tetikleyen bir vitamin olduğu ve eksikliğinin osteoporoz için büyük bir risk artışına sebep olduğu malumdur. (Gennari ve ark., 2001).

Östrojen düzeyinin azaldığı menapozda kemik yapımında azalma ve kemik kütlenin kaybı hızlanmaktadır. Menopozdan sonraki sürede belirtilerin artması, bu dönemle birlikte kemikteki rezorpsiyonun hızlandığını ve kemikteki formasyonun azaldığını göstermektedir. Buna hormonal başta olmak üzere pek çok kan paramtresindeki değişiklik de eşlik etmektedir (Rosen, 2000).

İnsanların olduğu kadar osteoporoz ,hayvanlarda da kronik problem olarak önemli olup, hayvanlarda sağlık ve verim açısından oldukça önemli problemlere yol açmaktadır (Oheim ve ark., 2016).

Kaplıca sularında bulunan başta radon gazı ve diğer maddeler sayesinde osteoporozun ortadan kaldırılmasında osteoklastik etkiyi azaltarak, egzersiz kadar önemli faydası olduğu belirtilmiştir. (Winklmayr ve ark., 2015). Ayrıca kaplıca ve içmece sularında içinde bulunan kalsiyum ve bileşikleri sayesinde kandaki iyonize kalsiyum seviyesini yükselterek kalsiyum açığını ortadan kaldırdığını, bağırsaklardan yüksek oranda ve hızlıca emimin gerçekteştiğini, bu sebeple oluşan kalsiyum eksikliklerinin kapatılmasında kaplıca sularının oral yolla alınmasının çok büyük faydalar sağlayacağı bildirilmiştir (Gennari, 2001; Elitok,2011; Winklmayr ve ark., 2015). Bununla birlikte, kaplıca suları ile tedavisiyle dolaşım sisteminin daha aktif çalışarak dokuların beslenmesi ve görevli oldukları işlevlerin düzenlendiğini, bu sebeple ovaryumların daha düzenli, aktif ve uzun süre çalışmasına fayda sağlayacağı üzerinde durulan diğer önemli bir durumdur (Akhkubekova, 2009).

Balneoterapi

Balneoterapi yada kaplıca ürünleri ile tedavi olgusu; maden sularının, tıbbi kaplıca çamurlarının diğer balneoterapik yöntemlerle birleştirilerek çeşitli hastalıklardan korunma ve rehabilitasyonu kullanılan bir tedavi yöntemidir (Olah ve ark., 2010; Gutenbrunner ve ark., 2010; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Bugün balneoterapi doğal yöntem olarak faydaları sebebiyle çok çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır. Cilt hastalıkları, kas veiskelet sistemi hastalıkları, infertilite, stres ve depresyon gibi olguların önlenmesi ve tedavilerinde uzun süreden beri kullanılmaktadır (Turova ve ark, 1999; Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005; Çalışkan, 2019; Kışlalıoğlu, 2019).

Osteoporoz Olgularında Balneoterapi

Osteoporoz özellikle belirli bir yaşı geçen kadınlar ve erkeklerin önemli problemi olmakla beraber, metabolik bir sorun olarak hayvanlarda da sıklıkla görülmektedir. Bu metabolik bozukluk döneminde östrojen seviyeleri ile birlikte kan kalsiyum ve bazı minerallerin oranında ciddi derecede düşüş olmaktadır. Bölgemiz kaplıca ve içme suları kalsiyum ve daha pek çok mineral açısından zengin olup, osteoporoz sırasında vücutta eksikliği gözlenen kalsiyum başta olmak üzere, azalan minerallerin içmece ve banyo uygulamaları ile replasmanı sağlanacak, banyo uygulamaları sayesinde komplikasyonlar giderilecek ve bu sırada osteoporoz boyunca düşüş gösteren östrojen seviyeleri de artmış olacaktır. Bu çalışma yaptığımız literatür taramaları sonucunda ilk defa yapılacağı ve bu nedenle bilimsel açıdan olduğu kadar bölgemiz ve ülkemiz kaplıcalarının terapötik etkilerini ortaya çıkaracak olması nedeniyle özgün bir çalışma olacak, ülkemizdeki kaplıcalarının gelişmesini ve tanınmasını sağlayacaktır.

Osteoporoz, diğer adıyla kemik erimesi, belli bir yaştan sonraki erkek ve kadınlarda sıkça görülmekle beraber, menapoz sonrası dönemdeki kadınlarda kritik seviyelere ulaşmaktadır. Genellikle insanlarla anılan osteoporoz olgusu, aslında sadece insanların değil, aynı zamanda hayvanların da yaşın ilerlemesiyle sık karşılaşılan problemlerindendir. Hayvanlardaki ikiz gebelikler, yaşlılık, yüksek süt verimi, iri cüsseli yavru, hatalı besleme, böbrek hastalıkları ve bazı metabolik hastalıklar kemik yapısını bozmakta, kemik erimesine ve özellikle kalsiyum başta olmak üzere bazı minerallerin kaybına yol açabilmektedir. Osteoporoz olgularında kemiklerde erime, zayıflık, kırık ve vücudun duruşunda, tutuluşunda bozulma gibi birçok problem gözlenmekle birlikte, kandaki D vitamini, östrojen ve kalsiyum seviyelerindeki azalma da dikkat çekicidir. Kaplıca ve içme suları zengin mineral içeriğine sahip olup, Afyonkarahisar bölgesi kaplıca suları içinde aynı zamanda yüksek miktarda kalsiyum barındırmaktadır. Kaplıca sularındaki kalsiyumun bağırsaklardan emilimi büyük miktarda ve kısa sürede gerçekleştiğinden, osteoporoz olgularında kalsiyum kayıplarının telafi edilmesinde oldukça önemli faydalar göstereceği kesindir. Ayrıca kaplıca suları ile kürlerinin kan dolaşım sistemini

düzenlediği, D vitamini prekürsörü kalsiferolün ($25(OH)_2D_2$) bağırsaklardan kana mobilize olmasını oldukça artırdığı, overlerin kan dolaşımını düzenleyerek östrojen sentezlenmesine katkı sağlayacağı ve içerdiği kalsiyum ile önemli ölçüde replasman sağlayacağı öngörülmektedir. Bu çalışma ile; gerek insan gerek hayvanların, özellikle ilerleyen yaşta en önemli metabolik bozukluklarından osteoporoz olgusunda önde gelen faktörlerden olan kalsiferol, östrojen ve kalsiyum düzeyleri üzerine kaplıca sularıyla müdahale/tedavilerin bilimsel etkilerini açıklarak, insan ve hayvan sağlığına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Beşeri hekimlikte yaygın kullanılan bu tedavinin Veteriner Hekimlik alanında da önemli faydalar sağlayacak şekilde kullanılmasına referans olması ve Veteriner Hekimlik alanında bir ilk olması, bu çalışmanın önemini daha da artırmaktadır. Bu çalışmanın, Süreyya I gibi bölgemiz kaplıca sularının zengin kalsiyum ve diğer mineral içerikleri ile içerdikleri eriyik haldeki dolaşım stimülatörü etkiye sahip karbondioksit sayesinde (Elitok, 2011) osteoporozun tedavisine ve önlenmesine büyük katkı sağlayacağına inanmaktayız.

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın deney kısmı Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (AKUHADYEK) Yönergesi'ne göre yapılmış ve kurulun 137-18 numaralı raporu ile refere edilmiş ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu (AKÜBAPK) tarafından 19.SAĞ.BİL.04 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

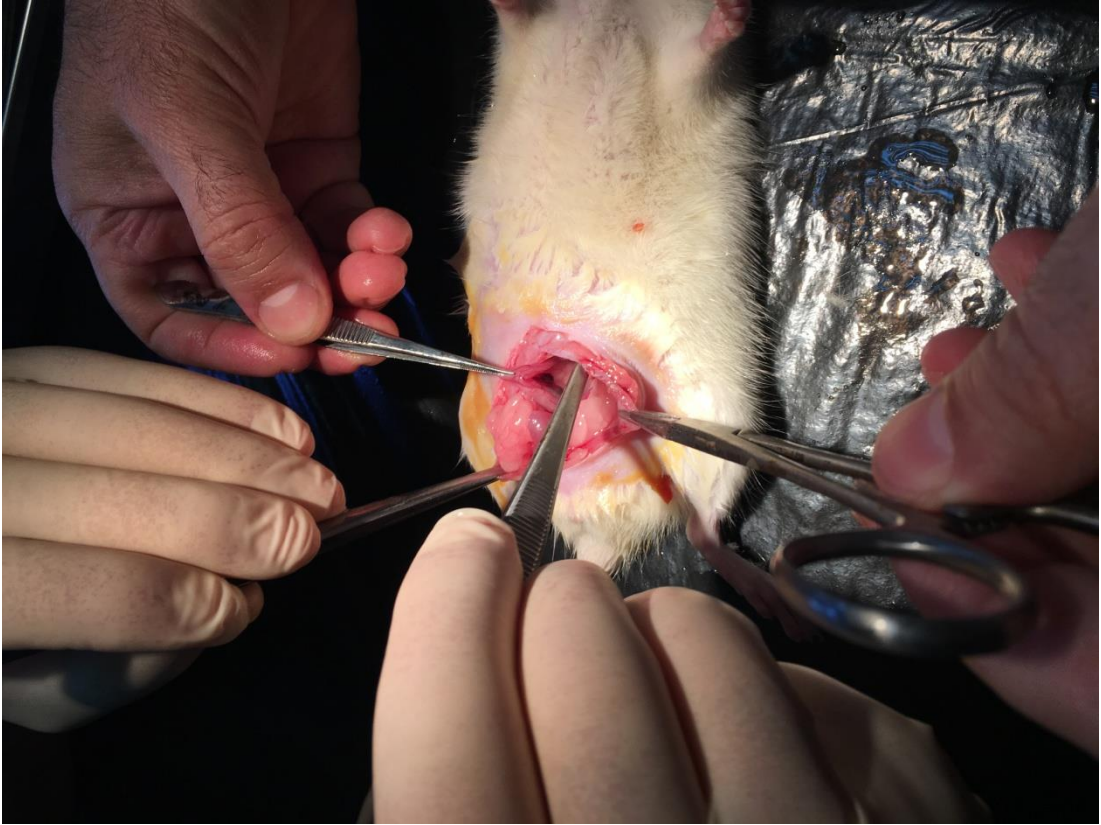
2.1. Hayvan Materyali

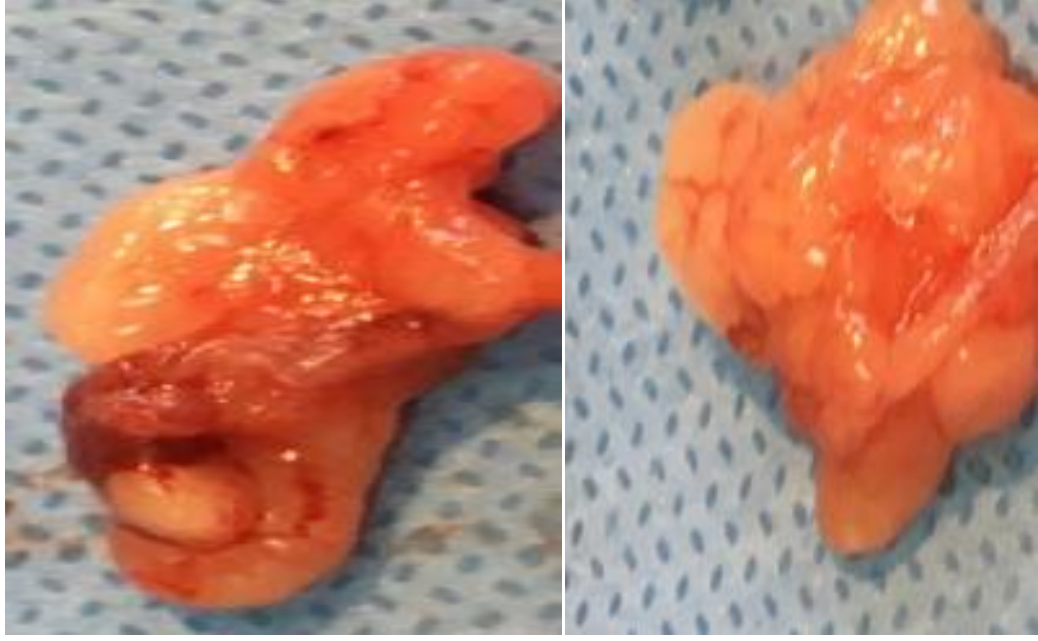
Bu araştırma projesinde 10 tanesi kontrol gurubu olmak üzere toplam aynı günlük yaştaki 25 tane Albino ırkı rat kullanılmıştır. Ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 12 saat gece ve 12 saat gündüz olarak aynı nem ve ısı koşulların oluşturulduğu stabil bir ortamda plastik kafeslerde barındırılmıştır. Çalışma süresince farelerin *ad libitum* rat yemi almaları sağlanmıştır.

2.2. Deneysel Osteoporoz Oluşturulması

Bu çalışmada kullanılan farelerde Berkoz ve ark. (2017) tarafından bildirilen yöntemine uygun olarak overektomi operasyonu yapılmıştır. Bu yöntemine göre; periton içine yapılmak suretiyle uygulanan ketamin (200 mg/kg i.p.) ve xylazin (10 mg/kg i.p.) anestezisi sonrası, dişi ratlarda operasyon bölgesinin dezenfeksiyonu ve traş edilmesini müteakip abdominal kaviteleri açılmış, tuba uteriler bulunduktan sonra uçları klamplenerek ovaryumları uzaklaştırılmıştır. Tuberlerin uç kısımları '0 krome katgüt' kullanılarak ligatüre yapılmıştır. Bu işlemin ardından periton, bağ doku, kas doku ve deri dikilmiştir. Batikon ile tuşe edilerek oprasyon tamamlanmıştır.







Şekil 1. Overektomi operasyonlarından görüntüler

2.3. Tedavi Prosedürü:

Çalışmada, yukarıda belirtilen yöntemle 25 adet ratın ovaryumları alınmıştır. Daha sonra kontrol (10 adet) ve çalışma (15 adet) gurubuna ayrılan ratların hepsi aşağıda belirtilen yönteme göre 21 gün boyunca tedavi edilmiştir:

1 Kontrol Gurubu (KG): Bu grupta yer alan ve ovarektomize edilen 10 adet rata tedavi amacıyla her gün aynı saatte 1 lt /33 kg C.A. hesabıyla orogastrik sonda ile günde 2 defa musluk suyu verilmiştir. Ayrıca bu grubun suluklarına normal musluk suyu konulmuştur. Ayrıca bu gruptaki ratların tümüne her gün aynı saatte olacak şekilde 35 ± 2 °C'lik musluk suyunda 15 dakika banyo yaptırılmış, banyo sonrası kafeslerine konulmuşlardır.

2. Çalışma Gurubu (ÇG): Bu grupta yer alan ve ovarektomize edilen 15 adet rata tedavi amacıyla her gün aynı saatte 1 lt /33 kg C.A. hesabıyla orogastrik sonda ile günde 2 defa Süreyya I Kaplıca Kaynağı'ndan günlük taze olarak getirilen ılık kaplıca suyu verilmiştir. Ayrıca bu grubun suluklarına Süreyya I Kaplıca Kaynağı'ndan günlük taze olarak getirilen kaplıca suyu konulmuştur. Buna ilaveten bu gruptaki ratların tümüne her gün aynı saatte olacak şekilde 35 ± 2 °C'lik günlük getirilen Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyunda 15 dakika banyo yaptırılmış, banyo sonrası kurulandıktan sonra kafeslerine alınmışlardır.

Tedavide Kullanılan Kaplıca Suyu-Süreyya I Kaplıca Kaynağı Suyu

Bu çalışma kapsamında osteoporoz üzerine terpötik etkinliği araştırılan Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu, Afyonkarahisar İli, İncehisar İlçesi Merkezi'nde bulunan doğal bir kaynak suyu olup, volkanik kökenli, karbondioksitli ve zengin mineralli su olup, litrede 4 g'ın üzerinde içeriğe (4046.8 g/L) sahiptir.

2. 3. Metod

2.3.1. Kan Örneklerinin Eldesi

Çalışmada kullanılan hayvanların tümünde ovariyektomi operasyonu öncesi, sonrası ve tedavi periyodu sonrasındaki 1, 7, 14 ve 21. günlerde hayvanlardan ketamin (200mg/kg)/ xylazin (10mg/kg) anestezisi yapılarak (Suckow ve ark., 2001) yöntemine (Waynforth ve, Flecknell, 1992) göre kan örnekleri toplanmıştır. Bu amaçla anestezide alınan ratlarda baş ve işaret parmağı sol tarafta toraksın üzerine hafifçe bastırılarak kalp atımlarının en güçlü hissedildiği noktada, sternumun orta hattının biraz solundan interkostal aralıktan girilerek, kalbe ulaşılmış ve 23-25 G'lık kanül takılı enjektörle hafif vakum oluşturularak kan örnekleri toplanmıştır.

2.3.2. Klinik Muayeneler

Ratların tümünde elde edilen vücut sıcaklıkları (T), solunum (R) ve kalp frekansları (P) ortalamaları istatistiksel karşılaştırmalarının yapılması amacıyla kaydedilmiştir.

2.3.3. Hematolojik Muayeneler

EDTA'lı tüplerine kan numunelerinde, Chemray Marka kan sayım cihazı ile ticari test kitleri kullanılarak; total lökosit (WBC),eritrosit (RBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HB), mean corpuscular hemoglobin (MHC), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), lenfosit (LENF), nötrofil (NOTR), eosinofil (EOS), monosit (MON) ve bazofil (BAZ) ölçülmüştür.

2.3.4. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:

Cobas Integra 400 Plus Roche Marka (Roche Diagnostics GmbH, Germany) analizatörde ile yapılan biyokimyasal kan tetkilerinde; gamma glutamil transferaz (GGT), serum aspartat aminotransferaz (AST), total protein (TP), albumin (ALB) ve glukoz (GLU), trigliserit (TG), Total Kolesterol (TCHOL) ile high density lipoprotein (HDL) ve low density lipoprotein (LDL) ölçülmüştür. Bu parametrelerden TG, TCHOL, LDL ve HDL ölçümleri proje harici edindiğimiz

destekler neticesinde kendi imkanlarımız ile ölçülmüştür. Östradiol (OSTR), kalsitonin (CT) ve kalsiyum (Ca) ölçümleri Chemwell Elisa Reader (ChemWell Chromate 4300 Elisa Reader, Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) ticari Elisa kitleri (Sunred Biological Technology Company Co. Shangai/China) ile ölçülmüştür.

2.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler varyans analiz (ANOVA) kullanılarak yapılmışken, grup içi farklılıklar Duncan testi ile ortaya konulmuştur. Bu amaçla Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc., Chicago, II, USA) paket programı kullanılmış, $p < 0.05$ önemli değer olarak belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Bu tez çalışmasında 25 Albino cinsi ratta materyal ve metot bölümünde belirtilen yöntemle overektomi oluşturulduktan sonra, tedavi aşamasına geçilmiş, hayvanlar rastgele kontrol (n=10) ve çalışma gruplarına (n=15) ayrılmıştır. Gruplar arasında yaş farkı tespit edilmediği ($p>0.05$) gibi, çalışmaya başlamadan önce vücut ağırlıkları elektronik tartı yardımıyla tek tek tartılmış canlı ağırlık (C.A.) ortalaması 310.2 g (min.274.1- max.323.2) olarak ölçülmüştür. Overektomi operasyonu yapıldıktan sonra hayvanlar yine tek tek tartılara ve C.A. ortalamaları 286.4 g (min.268.1- max.303.7) şeklinde belirlenmiş ve çalışma başlangıcı ile overektomi sonrası C.A. ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu ($p>0.05$) saptanmıştır.

Tedavinin 21. günde yapılan ölçümlerde 291.1 gr olan tespit edilen KG ratların C.A. ortalamaları ile 283.2 gr olarak saptanan ÇG ratların C.A. ortalamaları arasında istatistiksel açıdan önemli bir farkın olduğu ($p<0.05$) gözlenmiştir.

3.1.Klinik Bulgular

Her iki grup için belirlenen zaman periyotlarında ölçülen klinik bulgular aşağıda Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Klinik muayene bulgularının istatistiksel karşılaştırması

Ölçüm Zamanı/Parametreler	T (°C)	P (frekans/dk)	R (frekans/dk)	
				X±SD
	Gruplar			
ÇÖ (n=25)	-	37.30±0.30	313.16±45.22 ^d	104.23±32.23 ^d
OS (n=25)	-	37.30±0.20	309.18±43.24 ^d	103.12±30.20 ^d
TS 1. Gün	KG (n=10)	37.20±0.30	312.26±41.14 ^d	104.18±26.34 ^d
	ÇG (n=15)	37.30±0.20	333.27±32.21 ^{cd}	109.16±24.12 ^c
TS 7.Gün	KG (n=10)	37.30±0.20	313.12±22.18 ^d	105.13±18.24 ^d
	ÇG (n=15)	37.30±0.20	346.12±21.12 ^c	116.20±12.22 ^b
TS 14. Gün	KG (n=10)	37.30±0.20	314.11±10.25 ^d	106.04±10.10 ^d
	ÇG (n=15)	37.20±0.20	357.22±11.28 ^b	118.45±8.10 ^a
TS 21. Gün	KG (n=10)	37.20±0.20	313.13±6.13 ^d	105.16±4.24 ^d
	ÇG (n=15)	37.30±0.20	464.31±7.16 ^a	119.21±3.16 ^a

^{a-d} : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, OS: Overektomi sonrası, TS: Tedavi sonrası

Bu Tabloya göre; ölçümü yapılan T, P ve R parametreleri incelendiğinde; T açısından ölçüm yapılan periyotlarda önemli bir fark gözlenmezken (p>0.05), P ve R istatistiksel açıdan anlamlı farkların (p<0.05) olduğu, en yüksek düzeylerin ÇG hayvanlarda son gün şekillendiği belirlenmiştir.

3.2. Hematolojik Muayene Bulguları

Tablo 2'de gösterilen hematolojik ölçümlerinin sonuçları incelendiğinde; WBC, NOTR ve MCV ortalamalarının overektomi takip eden dönemlerde anlamlı derecede (p<0.05) arttığı, tersine bir şekilde RBC, HG, HCT, LNF ve MCHC

ortalamlarının ise anlamlı derecede ($p<0.05$) azaldığı tespit edilmiştir. En büyük değişimin ise ÇG hayvanlarda çalışmanın son gününde elde edildiği gözlenmiştir. Benzer şekilde, ancak tersi bir yönde, RBC, HG, HCT, LNF ve MCHC düzeylerinde ilerleyen zaman dilimlerine bağlı olarak bu parametrelerin hem KG hem de ÇG hayvanlarda yükseldiği ve zaman dilimleri açısından istatistiksel olarak oluşan farkın önemli ($p<0.05$) olduğu, ancak gruplar karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde şekillenen bu artışların ÇG hayvanlarda KG ile mukayese edildiğinde, önemli derecede ($p<0.05$) olduğu ve en yüksek düzeylerin çalışmanın son ölçümlerinde elde edildiği görülmüştür. BAS ortalamaları bakımından gruplar arasında veya ölçüm zamanları açısından istatistiki açıdan önemli farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)
Gruplar		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=25)	-	13.56 ± 3.12 ^c	8.57 ± 4.11 ^a	13.26 ± 3.22 ^a	42.23 ± 5.12 ^a	49.26± 5.32 ^g
OS (n=25)	-	18.29 ± 4.16 ^a	6.48 ± 5.22 ^c	10.37 ± 4.12 ^b	37.46 ± 7.22 ^c	57.20± 7.18 ^{ab}
TS 1. Gün	KG (n=10)	18.47 ± 4.08 ^a	6.23 ± 3.43 ^c	10.28 ± 4.32 ^b	37.12 ± 6.44 ^c	58.97±6.20 ^a
	ÇG (n=15)	17.34 ± 4.22 ^{ab}	6.78 ± 3.27 ^c	10.79 ± 3.37 ^b	38.12 ± 5.32 ^{bc}	56.28± 5.44 ^b
TS 7.Gün	KG (n=10)	17.16 ± 3.44 ^{ab}	6.96 ± 2.23 ^{bc}	11.04 ± 2.23 ^{bc}	38.14 ± 3.32 ^a	54.81± 4.18 ^c
	ÇG (n=15)	15.45 ± 3.14 ^b	7.48± 2.31 ^b	12.34 ± 2.43 ^{ab}	40.12 ± 2.23 ^{ab}	53.60± 4.24 ^{bc}
TS 14. Gün	KG (n=10)	16.01 ± 2.26 ^b	7.04 ± 1.12 ^b	11.19 ± 1.36 ^{bc}	39.16 ± 2.09 ^a	55.61± 4.12 ^d
	ÇG (n=15)	14.05 ± 2.16 ^{bc}	8.03 ± 1.06 ^{ab}	13.24 ± 1.34 ^a	41.48 ± 1.16 ^{ab}	51.66±3.14 ^e
TS 21. Gün	KG (n=10)	15.87 ± 1.08 ^b	7.34 ± 0.36 ^{bc}	11.45 ± 0.34 ^{bc}	39.15 ± 0.37 ^b	53.34± 3.17 ^{bc}
	ÇG (n=15)	13.08 ± 1.22 ^c	8.69 ± 0.27 ^a	13.75 ± 0.28 ^a	42.65 ± 0.32 ^a	49.09±2.16 ^{gf}

Tablo 2'nin devamı

Ölçüm Zamanı/ Parametreler		MCH (pg)	MCHC (g/dl)	LENF %	NOTR %	EOS %	MON %	BAS %
Gruplar		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=25)	-	15.48± 3.21	31.40± 3.23 ^{ab}	70.14± 12.22 ^a	27.14 ± 5.18 ^f	3.30 ± 1.10 ^a	0.45 ± 0.10 ^b	ÖD
OS (n=25)	-	16.01± 3.43	27.71± 5.18 ^c	56.43 ± 7.44 ^d	43.10 ± 6.34 ^a	1.20 ± 1.30 ^d	0.30 ± 0.20 ^c	ÖD
TS 1. Gün	KG (n=10)	16.52± 3.28	27.70± 4.22 ^c	55.28 ± 6.47 ^d	43.20 ± 3.20 ^a	1.24 ± 0.50 ^d	0.27 ± 0.10 ^c	ÖD
	ÇG (n=15)	15.90± 2.09	28.29± 4.19 ^{bc}	55.14 ± 6.13 ^d	43.30 ± 3.10 ^a	1.45 ± 0.40 ^c	0.20 ± 0.20 ^d	ÖD
TS 7.Gün	KG (n=10)	15.89±2.53	26.43± 3.23 ^c	56.18 ± 4.36 ^e	43.10 ± 1.40 ^a	1.14 ± 0.30 ^{ab}	0.30 ± 0.20 ^c	ÖD
	ÇG (n=15)	16.59± 2.16	30.78± 3.41 ^b	60.11 ± 4.21 ^c	38.10 ± 1.10 ^c	1.50 ± 0.40 ^c	0.40 ± 0.28 ^b	ÖD
TS 14. Gün	KG (n=10)	15.91± 2.06	28.58± 2.48 ^{bc}	58.48 ± 3.26 ^d	40.40 ± 1.40 ^b	1.70 ± 0.30 ^{bc}	0.30± 0.20 ^c	ÖD
	ÇG (n=15)	16.50± 1.18	31.90±2.78 ^{ab}	61.24 ± 1.13 ^b	36.27 ± 1.30 ^d	2.10 ± 0.30 ^b	0.40 ± 0.40 ^b	ÖD
TS 21. Gün	KG (n=10)	15.63± 1.46	29.27± 1.46 ^b	57.28 ± 0.57 ^d	39.60 ± 0.60 ^b	2.00 ± 0.40 ^b	0.50 ± 0.20 ^{ab}	ÖD
	ÇG (n=15)	15.83± 1.43	32.24± 1.39 ^a	63.24± 0.66 ^b	34.20 ± 0.50 ^e	3.10 ± 0.30 ^a	0.60 ± 0.30 ^a	ÖD

a-f: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir (p<0.05).

ÖD: Önemsiz düzeyde, ÇÖ: Çalışma öncesi, OS: Overektomi sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları

Tablo 3'te gösterilen ve ölçümü yapılan kan biyokimyasal ölçümleri incelendiğinde; overektomi operasyonunu sonrası GGT, AST, LDL, TG, TCHOL ve GLU ortalamalarının anlamlı derecede ($p<0.05$) arttığı, buna karşılık ALB, TP, CT, OSTR, HDL ve Ca ortalamalarını ise istatistiksel bakımdan önemli derecede ($p<0.05$) düştüğü görülmüştür. Tedaviye başlandığı dönemler göz önüne alındığında; anılan parametreler açısından tersine bir seyrin gerçekleştiği ve gerçekleşen bu değişimlerini istatistiksel bakımdan önemli olmakla ($p<0.05$) birlikte, en önemli değişimlerin ÇG ratlarda ve çalışmanın son gününde şekillendiği saptanmıştır.

Tablo 3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		AST (IU/L)	GGT (IU/L)	ALB (g/dl)	TP (g/dl)	GLU (g/dl)	OSTR pg/L	CT pg/ml	Ca (mg/dl)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=25)	-	153.25±43.20 ^c	13.24±3.12 ^c	40.20±12.23 ^{ab}	66.62±21.44 ^a	120.14±32.18 ^f	14.48±4.24 ^a	5.27±2.22 ^a	6.28±2.18 ^a
OS (n=25)	-	175.68±52.30 ^a	17.48±6.24 ^a	34.48±18.10 ^d	54.48±32.26 ^d	156.16±27.28 ^a	1.03±0.36 ^d	2.16±1.43 ^e	3.46±1.24 ^d
TS 1. Gün	KG (n=10)	176.48±51.13 ^a	17.56±6.44 ^a	34.10±17.30 ^d	55.14±31.23 ^d	147.13±25.12 ^b	0.56±0.13 ^{dc}	2.28±1.34 ^e	3.53±1.14 ^d
	ÇG (n=15)	172.14±50.21 ^a	17.04±5.16 ^a	35.14±16.40 ^d	56.34±27.33 ^d	138.13±13.48 ^c	1.54±0.10 ^d	2.33±1.25 ^e	3.67±1.10 ^d
TS 7.Gün	KG (n=10)	174.18±37.40 ^a	16.87±3.32 ^a	35.34±11.18 ^d	56.45±28.22 ^a	139.34±11.13 ^d	0.32±0.10 ^e	2.88±1.32 ^d	3.41±1.12 ^d
	ÇG (n=15)	165.12±27.34 ^{ab}	14.24±3.12 ^{bc}	38.10±9.14 ^b	58.78±27.66 ^c	131.29±9.48 ^d	2.33±0.10 ^c	3.43±0.64 ^{bc}	4.07±1.06 ^c
TS 14. Gün	KG (n=10)	171.16±22.10 ^a	16.48±2.26 ^a	36.09±10.11 ^a	57.14±22.12 ^c	132.13±11.12 ^d	1.30±0.00 ^a	2.85±1.48 ^d	3.64±0.46 ^d
	ÇG (n=15)	156.10±18.10 ^c	13.08±2.34 ^c	40.30±7.32 ^{ab}	61.44±17.08 ^b	124.22±10.22 ^e	3.20±0.00 ^b	4.13±0.32 ^b	4.76±0.58 ^{bc}
TS 21. Gün	KG (n=10)	167.20±11.10 ^{ab}	16.07±1.28 ^a	37.03±5.12 ^c	58.14±12.18 ^c	131.16±8.24 ^{dc}	1.20±0.00 ^a	3.04±0.56 ^c	3.71±0.43 ^d
	ÇG (n=15)	151.48±9.10 ^c	12.98±1.14 ^c	41.10±4.14 ^a	67.03±9.16 ^a	118.33±7.12 ^f	3.30±0.00 ^b	4.27±0.48 ^b	5.45±0.37 ^b

a-f: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, OS: Overektomi sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 3'ün devamı (Lipid profili)

Ölçüm zamanı/Parametreler		TCHOL (mg/dL)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TRIG (mg/dl)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=25)	-	91.82±9.27 ^f	45.12 ± 10.25 ^a	67.48± 14.17 ^f	97.23 ± 23.14 ^e
OS (n=25)	-	139.34±25.23 ^a	26.17 ± 12.32 ^c	138.44± 19.56 ^a	213.48 ± 37.23 ^a
TS 1. Gün	KG (n=10)	138.31±22.16 ^a	26.40 ± 10.03 ^c	138.41± 17.24 ^a	214.44 ± 38.56 ^a
	ÇG (n=15)	133.17±21.34 ^b	27.14 ± 10.43 ^c	132.45± 15.12 ^b	207.21 ± 35.23 ^a
TS 7.Gün	KG (n=10)	137.22±18.48 ^a	26.13 ± 9.20 ^c	137.36± 12.44 ^a	213.44 ± 31.09 ^a
	ÇG (n=15)	124.24±15.67 ^c	36.21 ± 7.24 ^b	114.11± 12.32 ^c	176.14 ± 24.45 ^b
TS 14. Gün	KG (n=10)	135.56±14.12 ^b	27.02 ± 7.33 ^c	136.47± 9.13 ^b	211.07 ± 25.32 ^a
	ÇG (n=15)	116.26±10.33 ^d	37.28 ± 5.18 ^b	103.46± 8.26 ^d	154.21 ± 22.21 ^c
TS 21. Gün	KG (n=10)	134.20±9.27 ^b	27.24 ± 5.43 ^c	134.12± 6.14 ^b	209.03 ± 14.27 ^a
	ÇG (n=15)	105.48±6.25 ^e	37.24 ± 4.11 ^b	83.29± 5.47 ^e	121.18 ± 13.14 ^d

a-f: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, OS: Overektomi sonrası, TS: Tedavi sonrası

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kaplıca suları ile tedavinin ağrı veya osteoartrit (Yamaoka ve ark., 2004) ve bronşit, astım (Mitsunobu ve ark., 2003) ve gastroenterit gibi hastalıklarda başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir (Etani ve ark., 2017). Bu mineralli suların mineral kompozisyonu vücut tarafından kolay değerlendirildiğinden (Bacciottini ve ark., 2004; Karagülle ve ark., 2006; Rylander, 2008; Couzy, 1995), bunun keşfi ile kullanımına olan talep özellikle son yıllarda artmıştır (Petraccia ve ark., 2006). Bu nedendir ki, bazı Avrupa ülkelerinde birey başına kullanım miktarı son yıllarda 15,9 L'ye ulaşmıştır (Van der Aa, 2003).

Mevcut çalışmada tedavi amacıyla kullanılan Süreyya I Kaplıca Suyunun mineral ve içerik kompozisyonlarına ilgili bölümde değinilmiştir. Bu su ile yaptığımız bu çalışmada ölçüm yapılan zaman dilimlerinde tespit ettiğimiz klinik bulgular incelendiğinde; overektomi operasyonu sonrası CA ortalamalarının azaldığı ve en düşük CA kazanımının bu su ile tedavi edilen ratlarda elde edildiği gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda ÇG hayvanların kilo kayıplarının KG hayvanlara göre istatistiksel açıdan önemli derecede ($p<0.05$) olarak saptanması, mineralli sularla tedavinin lipid emilimini azalttığı, buna karşın yakımını arttırdığını saptayan araştırmacıların (Lange ve ark., 2006) çalışması ile paralellik arz etmektedir.

Overektomi sonrası yapılan ölçümlerde vücut sıcaklıkları ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamışken ($p>0.05$), tedavi sonrası peryotta, P ve R frekansları açısından anlamlı ($p<0.05$) yüksek farkların saptanması, termo-mineralli suların dolaşım debisinde artışa yol açtığını, çevresel damarlarda genişlemeye, P ve R frekanslarında yüksek düzeylere neden olduğunu bildiren kimi yazarların (Agishi, 1985; Aghishi, 1995; Greco-Otto ve ark., 2017) bildirdiklerine paralellik arz ederken, tersi görüş bildiren başkaca araştırmacıların (Sukenic ve ark., 1999) bulguları ile fark göstermektedir.

Millis ve ark. (1992), köpeklerde yaptıkları deneysel overektomi operasyonundan sonra hemogramda lökositoz oluştuğunu, diferansiyel kan tablosunda ise nötrofil, lenfopeni ve eozinopeni tablosunun tipik olduğunu

bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada benzer şekilde overektomi operasyonunu müteakip yaptığımız ölçümlerde; lökositöz ve formül lökosit sayımlarında ise, NOTR yüzdelерinin artmasına karşılık, LENF ve EOS yüzdelерinin azaldığı tespit edilmiştir. Tedavi peryoduna geçilmesiyle birlikte; Süreyya I kaplıca kaynağı suyuyla tedavi edilen ÇG ratlarda WBC ve NOTR ortalamalarının azaldığı belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bu bulgu sıcak mineralli suların immun sistemi baskıladığı ve sıcak mineralli sularla yapılan banyolarda ACTH ve kortizol salınımını artırarak T-lenfositelerin sayıca azlmasına yol açtığını bildiren araştırmacıların (Lange ve ark., 2006; Sukenik ve ark., 1997; Valitutti ve ark., 1990; Kuczera ve Kokot, 1996) bildirdikleri ile uyum arz etmektedir. Pek çok araştırmacı (Ghersetich ve Lotti, 1996; Benedetti ve ark., 2010; Kurt, 2016) sülfür içeren kaplıca sularıyla tedavinin sitokin üretiminde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık, bazı araştırmacılar (Yamaoka ve ark., 2004) ise tersine lökositöze neden olduğunu bildirmişlerdir.

Yangı semptomunun oluşmasında Mg yetersizliğinin teşvik edici bir etkisinin olduğu, bu nedenle lökositöz ve makrofaj aktivasyonunda etkisinin olabileceği raporlanmıştır (Pereira ve ark., 2014). Mevcut çalışmamızda Mg'dan zengin Süreyya I kaplıca kaynağı suyu ile tedavi edilen ÇG ratlarda daha düşük lökosit ortalamalarının saptanmasında elde edilmiş olmasında Süreyya I kaplıca suyu içerisinde bulunan yüksek Mg düzeylerinin de etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Osteoporoz olgusunun gözleendiği menapoz döneminde şekillenen östrojen eksikliği osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki ve kemik kütlelerinde azalma ile karakterizedir. Overektomiye bağlı gelişen osteoporozda kemik dokunun histolojik yapısında görülen en büyük değişim, trabeküllerin zayıflaması ve alveolar alanların genişlemesidir. İnsanlarda olduğu gibi östrojen yokluğunun erken döneminde hızlı kemik kaybına bağlı turnover artışı ratlarda da görülmektedir. İnsanlarda görülen osteoporozun önlenmesi ve osteoporozun kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılabilmesi için yapılan medikal ajan çalışmalarının birçoğu ratlar üzerinde yapılmaktadır (Cummings ve Melton, 2002; Berkoz ve ark., 2017). Östrojenin temelde 3 tipi vardır: E1 (östron), E2 (östradiol), E3 (östriol). Bunlardan

östradiol en güçlü, en ve en fazla üretimi yapılan östrojen tipi olduğundan, östrojen seviyelerinin tespitinde E2 ölçümlerine baş vurulmaktadır (Medlock ve ark., 1991).

Yaptığımız çalışmada ölçümü yapılan AST, GGT ve GLU düzeylerinin overektomi operasyonu sonrası yüksek, OSTR, CT, Ca, TP ve ALB düzeylerinin ise düşük olduğu saptanmıştır. İki tedavi grubu karşılaştırıldığında ise, Süreyya I kaplıca suyu verilen ÇG ratlarda, bu parametrelerin tedavi süreciyle birlikte sürekli bir şekilde normale doğru bir seyir izlediği gözlenmiştir.

AST ve ALT, karaciğer hasarının tespitinde kullanılan enzimlerden olup (Sheu ve ark., 2013), termomineralli sularla tedavi edilen ve karaciğerin etkilendiği metabolik bozukluklarda AST ve ALT seviyelerinin düştüğü, TP ve ALB seviyelerinde ise olumlu bir şekilde yükselmelerin şekillendiği rapor edilmiştir (Taylor ve ark., 2002; Pereira ve ark., 2014; Chen ve ark., 2013; Nani ve ark., 2016). Yaptığımız çalışmada Süreyya I kaplıca kanağı suyu ile tedavi edilen ratlarda bu parametrelerde önemli ölçüde benzer değişiklikler gözlenirken, musluk suyu ile tedavi edilen hayvanlarda ALT ve AST düzeylerinin hala yüksek, TP ve ALB düzeylerinin ise hala düşük seviyelerinin koruduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, Nasibullin ve ark. (2006), termo-mineralli su uygulamalarının ratlarda herhangi bir toksikasyon belirtisine yol açmadıklarını rapor etmişlerdir.

Menapoz olgusunda LDL, TG ve TCHOL düzeylerinin önemli oranda arttığı, buna karşılık HDL düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir (Currie ve Williams, 2008). Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde overektomi operasyonu sonrasında önemli değişikliklerin şekillendiği, çalışma öncesi ile karşılaştırıldığında; TG, LDL, TCHOL artarken, HDL konsantrasyonunun düştüğü, ancak Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu ile tedavi edilen ratlarda bozulan bu dengenin, tedavi ile birlikte süratle dengeye kavuştuğu, buna karşılık bu yüksek ve düşük parametrelerdeki düzeylerin KG ratlarda çalışmanın sonunda bile tam bir düzelmeye şekillenmediği saptanmıştır. Saptadığımız bu veriler, mineralli suların bozulan kan lipit düzeylerinin normalleşmesinde son derece etkili olduğunu bildiren araştırmacıların (Perez-Granados ve ark., 2010; Schoppen ve ark., 2004; Etani ve ark., 2017) bulgularını teyit etmektedir. Benzer şekilde, kimi araştırmacılar (Winklmayer ve ark., 2015;

Efimenko ve ark., 2015) ise mineralli kaplıca suları ile tedavinin yüksek kan LDL seviyelerini düşürdüğünü raporlamışlardır. Nitekim, bu araştırmacıların önemli etki oluşturan parametre olarak kabul ettikleri radon gazı, bölge kaplıca sularında bulunmaktadır (Elitok, 2011). Kan lipid düzeylerinin regüle edilmesinde bir diğer etkili parametre ise magnezyum olup (Chen ve ark., 2013; Lee ve ark., 2017), mevcut çalışmamızda kullandığımız Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu Mg'dan zengin bir sudur.

Kalsitonin (CT) tiroid bezi C hücreleri tarafından üretilen, kemikte kalsiyum ve fosfat birikimini artıran, osteoklast aktivitesini azaltarak kemik erimesi sürecini yavaşlatan bir hormondur (Rodriguez 2011; Li ve ark., 2011). Yaptığımız çalışmada CT düzeylerinin overektomi operasyonu sonra azalmasına rağmen, tedavi periyodunun başlamasıyla birlikte ÇG hayvanlarda önemli derecede yükseldiği saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgular, kaplıca tedavisi gören postmenapozal dönemde osteoporoz bulunduran kadınlarda kaplıca çamuru ile tedavinin hem kemik dansitesi üzerine olumlu etkiler gösterdiği hem de CT seviyelerinde artışlara neden olabileceğini raporlayan Cecchetti ve ark. (1993) tarafından bildirilenlerle paralellik arz etmektedir.

Kalsiyum ve fosfat pek çok metabolik işlemde yer alan mineral olup, vücudun kalsiyumunun % 99'u kemik ve dişlere bulunup, mekanik sertlik sağlayan temel bir besindir. Yetişkin kadınlarda menapoz sonrası gelişen osteoporoz olgularında, kemik yoğunluğunda bir azalma ile birlikte, Ca eksikliği de şekillenmektedir. Benzer şekilde ovarektomi operasyonu sonrasında da kalsiyum eksikliği söz konusu olmaktadır (Nordin, 1997). Yaptığımız bu çalışmada overektomi operasyonu sonrası OSTR ve Ca seviyelerinin azaldığının tespit edilmesi bu araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir. Menopozda zorunlu kalsiyum atılımında bir artış vardır, bu da menopoz sonrası kadınlarda teorik kalsiyum gereksinimini yaklaşık 25 mmol'a (1000 mg) yükseltir ve eğer kalsiyum emilimi aynı şekilde azalırsa belki 30 mmol (1200 mg) veya daha fazla bir gereksinim olacağı anlamına gelmektedir. Nitekim, östrojen kalsiyum metabolizması üzerine etki

ederek, kalsiyum emilimi ve atılımı üzerinde çift yönlü etki göstererek, kemik yapısı üzerinde doğrudan etkisi söz konusudur (Nordin, 1997).

Araştırmacılar kemikten türetilen osteokalsin hormonunun pankreasın insülin sekresyonunu düzenlediğini göstermiştir. Kemik ve insülin arasındaki bu etkileşim osteoporoz ve diyabet arasında önemli bir bağlantıdır. Ayrıca, gıda ile alınan, bağırsaklardan veya böbreklerden geri alınan kalsiyumun glikoz metabolizmasıyla doğrudan ilişkisi bulunmaktadır. Östrojen hormonunun ise bunlar üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle Ca eksikliği ile yüksek GLU konsantrasyonları çoğu zaman birlikte seyredabilmektedir (Andersson ve ark., 2002). Ayrıca kan GLU düzeylerinin CT düzeyleri ile doğrudan ilişkisinin olduğu, glukagon infüzyonlarının CT seviyelerinin düşürürken, Ca infüzyonlarının glukagon seviyelerinin düşürdüğü ve CT düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (Starke ve ark., 1981). Mevcut çalışmamızda overektomi operasyonunun ardından elde edilen yüksek GLU düzeylerinin, ÇG ratlarda tedavi ile birlikte tedricen azalması ve normal düzeylere çekilmesi, kaplıca sularının yüksek GLU düzeylerinin azaltmada etkili bir yöntem olabileceğini bildiren kimi araştırmacıların (Diamond ve ark., 2003; Fioravanti ve ark., 2015; Xing ve ark., 2015; Garamvölgyi ve ark., 2015) bildirdikleriyle tam bir uyum arz etmektedir.

Sonuç olarak; overektomi operasyonu ile osteoporoz oluşturulan ratlarda Afyonkarahisar Bölgesi nadide kaplıca kaynaklarından olan Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun osteoporozun tedavisinde oldukça başarılı olduğu ölçümü yapılan pek çok parametre ile kanıtlanmıştır. Ülkemiz ve bölgemiz sularıyla ilk defa yapılan bu çalışma orijinal nitelikte bir çalışma olup, bundan sonra bu alanda yapılacak çalışmalara referan olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

DeneySEL Olarak Osteoporoz Oluşturulan Ratlarda Afyonkarahisar Bölgesi Kaplıca Sularının Kan Kalsiyum ve Bazı Hormon Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Düşük kemik dansitesi ve kemik yapısının bozulması ile karakterize osteoporoz, kemiklerde kırılabilirlik artışı ve çeşitli kemiklerde kırıklarla sonuçlanan iskelet sistemi hastalığıdır. Bu araştırma projesinde 10 adedi kontrol grubunu oluşturmak üzere toplam 25 adet Albino ırkı dişi rat üzerinde yapılmıştır. Gerekli asepti ve antisepti sağlandıktan sonra, intraperitoneal yolla ketamin (200 mg/kg) ve xylazin (10 mg/kg) anestezisi altında abdominal kavite açılarak, hayvanların tümünde ovariler alınmıştır. Sonrasında abdominal boşluk dikiş atılarak kapatılmış ve yara dokusu batikon tuşe edilmiştir. Ratların tümünde ovaryumlar alındıktan sonra, 10 adet kontrol ve 15 çalışma grubunu oluşturan toplam 25 adet rat 21 gün sürecek tedavi periyoduna alınmıştır. Kontrol grubu ratlara tedavi amacıyla her gün aynı saatte 1 L/33 kg canlı ağırlık hesabıyla orogastrik sonda ile günde 2 defa musluk suyu verilmiştir. Ayrıca bu grubun suluklarına normal musluk suyu konulmuş ve günlük olarak tazelenen suya ve yeme *ad libitum* ulaşmaları sağlanmıştır. Kontrol grubundaki ratlar 35 ± 2 °C sıcaklıktaki musluk suyu ile 15 dakika boyunca banyo yaptırılmış ve sonrasında kafeslerine alınmışlardır. Çalışma grubunda yer alan ve ovariectomize edilen 15 adet rata tedavi amacıyla her gün aynı saatte 1 L /33 kg C.A. hesabıyla orogastrik sonda ile günde 2 defa Süreyya I Kaplıca Kaynağı'ndan günlük taze olarak getirilen ılık kaplıca suyu verilmiştir. Ayrıca bu grubun suluklarına taze olarak getirilmiş Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu konularak, ulaşmaları sağlanmıştır. Buna ilaveten çalışma grubundaki ratlar, günlük olarak 35 ± 2 °C sıcaklıktaki kaplıca suyu ile 15 dakika boyunca banyo yaptırılmış ve sonrasında barınaklarına alınmışlardır. Hayvanların tümünde ovariectomi operasyonu öncesi ve sonrası ile tedaviden sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde klinik, hematolojik ve kan biyokimyasal parametrelerinin ölçümleri yapılmıştır. Tedavi sonrası 21. günde yapılan tartımlarda kontrol grubu ratların canlı ağırlık ortalamalarının 291.1 g, çalışma grubu ratların canlı ağırlık ortalamalarının ise 283.2 g olduğu ve aralarında canlı ağırlık

ortalamları bakımından istatistiksel açıdan önemli bir farkın olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. Kalp ve solunum frekansı ortalamaları açısından önemli yükselmelerin çalışma grubu hayvanlarda şekillendiği ve farkın istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır. Hematolojik muayene sonuçları incelendiğinde; tedavi sonrası WBC, NOTR ve MCV ortalamaları açısından çalışma grubu hayvanlarda daha anlamlı ($p<0.05$) bir azalma olduğu, buna karşılık en yüksek HG, RBC, HCT, LENF ve MCHC düzeylerinin ise çalışma grubu hayvanlarda 21. günde elde edildiği görülmüştür. Tedavi sonrası çalışma grubu hayvanlarda istatistiksel bakımından anlamlı ($p<0.05$) yüksek ALB, TP, OSTR, CT, Ca ve HDL düzeylerinin elde edildiği, ancak AST, GGT, TG, LDL, TCHOL ve GLU seviyelerinin düştüğü, en anlamlı ($p<0.05$) değişikliklerin ise çalışma grubu ratlarda şekillendiği saptanmıştır. Sonuç olarak; Süreyya I Kaplıca Kaynağı suyu ile balneoterapik uygulamaların osteoporoz olgularında klinik, hematolojik ve kan biyokimyasal parametrelerinde oldukça önemli iyileşmelere yol açtığı bilimsel veriler ile ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Afyonkarahisar, balneoterapi, osteoporoz, rat

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Afyonkarahisar Region Hot Springs Water on Blood Calcium and Some Hormon Levels in Experimentally-created Osteoporosis in Rats

Osteoporosis, characterized by low bone density and bone structure deterioration, is a skeletal system disease that results in increased brittleness in the bones and fractures in various bones. In this research project, a total of 25 Albino female rats were constructed, 10 of which were control groups. After the required asepsis and antisepsis were provided, abdominal cavities were open under anesthesia by intraperitoneally given ketamine (200 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) in all the animals. Then, the abdominal cavity was closed by stitching and the wound tissue was batikon touched. After taking the ovaries in all of the rats, a total of 25 rats, comprising 10 control and 15 study groups, were taken into the 21-day treatment period. Control group rats were given tap water twice a day by orogastric probe in a dose of 1 L /33 kg body weight at the same time every day. In addition, normal tap water was added to the drinkers of this group, and it was ensured that they reach the refreshed water and food ad libitum daily. All the rats in the control group were bathed with tap water at 35 ± 2 ° C for 15 minutes, and then placed in their cages. Totally 15 ovariectomized rats in the study group were given fresh Süreyya I hot spring water twice a day by orogastric probe in a dose of 1 L /33 kg body weight. Moreover, Süreyya I hot spring water, which was brought freshly, added to their drinkers. Additionally, the rats in the study group were bathed with hot spring water at 35 ± 2 ° C daily for 15 minutes, and then taken into their shelters. Clinical, hematological and blood biochemical parameters were measured in all animals before and after overectomy and on days 1, 7, 14 and 21 after treatment. In weighing on the 21st day after treatment, body weight average of control group rats was 291.1 whereas 283.2 g n study group, and statistically significant ($p < 0.05$) difference was found in terms of body weight averages. Significant increases in heart and respiratory frequency averages were determined in the study group animals, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). When the results of hematological findings

were examined; it was observed that there was a more significant ($p < 0.05$) decrease in the study group animals in terms of WBC, NOTR and MCV averages after treatment, whereas the highest levels of HG, RBC, HCT, LNF and MCHC were obtained in the study group animals on the 21st day. After treatment, the study group had statistically significant ($p < 0.05$) high levels of ALB, TP, OSTR, CT, Ca and HDL, but AST, GGT, TG, LDL, TCHOL and GLU levels decreased, and the most significant ($p < 0.05$) changes were determined in the study group rats. As a result; it has been demonstrated with scientific data that balneotherapeutic applications with Süreyya I hot spring water caused significant improvements in clinical, hematological and blood biochemical parameters in rats with osteoporosis.

Keywords: Afyonkarahisar, balneotherapy, osteoporosis, rat

KAYNAKLAR

- AGISHI, Y. (1985). Endocrine and metabolic aspects of balneotherapy. *Biometeorology*, **10(29)**:89-103.
- AGISHI, Y. (1995). Hot springs and the physiological functions of humans. *Asian Med J*, **38**:115-124.
- AKHKUBEKOVA, N.K. (2009). Rehabilitation of the patients with polycystic ovary syndrome during sanatorium-and-spa treatment. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, (6):47-8.
- ANDERSSON, B., JOHANNSSON, G., HOLM, G., BENGTSSON, B.A., SASHEGYI, A., PAVO, I., MASON, T., ANDERSON, P.W. (2002). Raloxifene does not affect insulin sensitivity or glycemic control in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **87**:122-128.
- BACCIOTTINI, L., TANINI, A., FALCHETTI, A. (2004). "Calcium bioavailability from a calcium-rich mineral water, with some observations on method," *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38(9)**: 761–766.
- Balneotherapy and coenzyme Q₁₀ in clinical and experimental medicine. *Front Biosci Schol Ed*, **6**:29-38.
- BENEDETTI, S., CANINO, C., TONTI, G., MEDDA, V., CALCATERRA, P., NAPPI, G., SALAFFI, F., CANESTRARI, F. (2010). Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin Biochem*. **43(12)**: 973-8.
- BERGSTROM, I., PARINI, P., GUSTAFSSON, S.A., ANDERSSON, G., BRINCK, J. (2012). Physical training increases osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, **30(2)**:202-207

- BERKOZ, M., SAGIR, O., YALIN, S., COMELEKOGLU, U., SOGUT, F., EROGLU P. (2017).The Investigation of Impact of Stronsium Ranelat Application on Paraoxonase and Arylesterase Activities in Liver, Kidney and Muscle Tissues in Experimental Osteoporosis Rat Model. Van Tıp Derg, 24(1): 12-18.
- CECCHETTIN, M., BELLOMETTI, S., ZENNARO, R., LALLI, A., GALZIGNA, L. (1993). Effects of treatment with mature thermal mud on postmenopausal osteoporosis—A preliminary evaluation. Current Therapeutic Research, 5(6):758-762
- CHEN, I.S., CHANG, Y.Y., HSU C.L. (2013). Alleviative effects of deep-seawater drinking water on hepatic lipid accumulation and oxidation induced by a high-fat diet. Journal of the Chinese Medical Association, **76 (2)**: 95–101.
- COUZY, F., KASTENMAYER, P., VIGO, M., CLOUGH, J., MUNOZ-BOX, R., BARCLAY, D. V. (1995). Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women, The American Journal of Clinical Nutrition, **62(6)**: 1239-1244.
- CUMMINGS, S.R., MELTON, L.J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet, **359(9319)**: 1761-1767.
- CURRIE H, WILLIAMS, C. (2008). Menopause, Cholesterol And Cardiovascular Disease. US Cardiology.5(1): 12-14.
- ÇALIŞKAN, D. (2019). Afyonkarahisar bölgesi kaplıca sularının farelerde deneysel oluşturulan diabetes mellitus üzerine tedavi edici etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- DIAMOND MP, CHAUHAN S, KRUGER M, SUBRAMANIAN M. (2003). Values of fasting glucose levels, glucose tolerance tests, and glucose-insulin ratios as predictors of glucose tolerance. Fertil Steril, **80(4)**: 1022-5.

- EFIMENKO, N.V., KAISINOVA, A.S., FEDOROVA, T.E., BOTVINEVA, L.A. (2015). The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus, **92(3)**: 14-17.
- ELİTOK, B. (2011). Kaplıcaların Mineral Mucizesi. Hancıoğlu Ofset, Afyonkarahisar.
- ESKIYURT, N. (1998). Osteoporozda risk faktörleri. Prospect, **2(3)**: 110-112.
- ETANI, R., KATAOKA, T., KANZAKI, K., SAKODA, A., TANAKA, H., ISHIMORI, Y., MITSUNOBU, F., TAGUCHI, T., YAMAOKA, K. (2017). Protective effects of hot spring water drinking and radon inhalation on ethanol-induced gastric mucosal injury in mice, *Journal of Radiation Research*, **58(5)**: 614–625.
- FIORAVANTI, A., ADAMCZYK, P., PASCARELLI, N. A., GIANNITTI, C., URSO, R., TOŁODZIECKI, M., PONIKOWSKA, I. (2015). Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol*, **59(7)**:783-9.
- GARAMVOLGYI, Z., PROHASZKA, Z., RIGO, J. JR., KECSKEMRTI, A., MOLVAREC, A. (2015). Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Cell Stress Chaperones*, **20**: 575–581.
- GENNARI, C. (2001). Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr*, **4(2B)**:547–559
- GHERSETICH, I., LOTTI, T. M. (1996). Immunologic aspects: immunology of mineral water spas. *Clin Dermatol*, **14(6)**: 563-8.

- GRECO-OTTO, P., BOND, S., SIDES, R., KWONG, G.P.S., BAYLY, W., LEGUILLETTE, R. (2017). Workload of horses on a water treadmill :effect of speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. *BMC Veterinary Research*, **13**: 360-369.
- GUTENBRUNNER, C., BENDER, T., CANTISTA, P., KARAGULLE, Z. (2010). A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*, **54(5)**: 495-507.
- GVOZDJAKOVA, A., KUCHARSKA, J., SYKORA, L., SINGH, R. B. (2014). Balneotherapy and coenzyme Q₁₀ in clinical and experimental medicine. *Front Biosci Schol Ed*, **6**:29-38.
- HSU, C. L., CHANG, Y. Y., CHIU, C. H., YANG, K. T., WANG, Y., FU, S. G., CHEN, Y. C. (2011). Cardiovascular protection of deep-seawater drinking water in high-fat/cholesterol fed hamsters. *Food Chem*, **127**: 1146–1152.
- JOHNELL, O., HERTZMAN, P. (2006). What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report), Copenhagen.2006, <http://www.euro.who.int/document/e88668.pdf>. Accessed 18 May 2014.
- JONES, K. L. (2018). Silicon in health: A beneficial element in reducing the body burden of aluminium. *Doktoral Thesis*. Keele University, UK.
- JONES, K., LINHART C., HAWKINS C., EXLEY C. (2017). Urinary Excretion of Aluminium and Silicon in Secondary Progressive Multiple Sclerosis *EBioMedicine*, **26**: 60-67.
- KARAGULLE, M., KARAGULLE M. Z. (2000). Balneotherapy And Spa Therapy In Elderly. *Turkish Journal of Geriatrics*, **3(3)**: 119-124

- KARAGULLE, O., KLECZKA, T., VIDAL C. (2006). Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects,” *Forschende Komplementarmedizin*, **13(1)**: 9-14.
- KASNAKOVA, P., MIHAYLOVAL, A., PETLESHKOVA, P., TRAYKOVA, N., TORNIOVA, B. (2019). Purposeful physical activity-Basic strategy for the prophylaxis and treatment of diabetes and diabetic polyneuropathy. *Biomedical Research*, **30 (2)**: 346-350.
- KISLALIOGLU, İ.(2019). Farelerde deneysel yolla oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine afyon yöresi kaplıca sularının etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi.Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- KUCZERA, M., KOKOT, F. (1996). The influence of spa therapy on endocrine system. I. Stress reaction hormones. *Pol Arch Med Wewn*, **95(1)**: 11-20.
- KURT, E. E. (2016). Balneotherapy in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Review *J PMR Sci*, **19(3)**: 167-173.
- LANGE, U., MULLER-LADNER, U., SCHMIDT, K. L. (2006). Balneotherapy in rheumatic diseases--an overview of novel and known aspects. *Rheumatol Int*, **26(6)**: 497-9.
- LEE, K. S., KWON, Y. S., KIM, S., MOON, D. S., KIM, H. J., NAM, K. S. (2017). Regulatory mechanism of mineral-balanced deep sea water on hypocholesterolemic effects in HepG2 hepatic cells. *Biomed Pharmacother*, **86**: 405-413.
- LEIBETSEDER, V., STRAUSS-BLASCHKE, G., HOLZER, F., MARKTL, W., EKMEKCIOGLU, C. (2004). Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. *Clin Chim Acta*, **343(1- 2)**: 105-11.

- LI, S., ZHANG, W., DUAN, F., LIU, W., SUN, X., PAN, X. (2016). The preventive and therapeutic roles of phytoestrogen α -Zearalanol on osteoporetic rats due to ovariectomization. *Iran J Basic Med Sci*, 19(11):1216-1221
- MEDLOCK, K.L., FORRESTER, T.M., SHEEHAN, D.M. (1991). Short-term effects of physiological and pharmacological doses of estradiol on estrogen receptor and uterine growth. *J Recept Res*, 11(5):743-56.
- MILLIS, D.L., HAUPTMAN, J.G., RICHTER, M. (1992). Preoperative and postoperative hemostatic profiles of dogs undergoing ovariohysterectomy. *Cornell Vet.* **82(4)**:465-70.
- MITSunobu, F., YAMAOKA, K., HANAMOTO, K., KOJIMA, S., HOSAKI, Y., ASHIDA, K., SUGITA, K., TANIZAKI, Y. (2003). Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res*, **44(2)**: 95-9.
- NANI, N., MAJID, F. A. A., JAAFAR, A. B., MAHDZIR, A., MUSA M. N. (2016). Potential Health Benefits of Deep Sea Water: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 6520475, 18 pages.
- NASERMOADDELI, A., KAGAMIMORI, S. (2005). Balneotherapy in medicine: A review. *Environ Health Prev Med.*, **J10(4)**:171-9.
- NASIBULLIN, B. A., GUSHCHA, S. G. (2006). Modern ideas about the biological role of silicon in organism of humans and animals, *Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy*, **1(45)**: 29-32.
- NORDIN, B.E (1997). Calcium and osteoporosis. *Nutrition*. 13(7-8):664-86.
- ODABASI, E., TURAN, M., ERDEM, H., TEKBAS, F. (2008). Does mud pack treatment have any chemical effect? A Randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med*, **14(5)**: 559-65.

- OHEIM, R., SCHINKE, T., AMLING, M., POGODA, P. (2016). Can we induce osteoporosis in animals comparable to the human situation? *Injury. Int J Care Injured*, **47**:3-9.
- ÖNCEL, S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *turkish journal of geriatrics*, **14**: 111-117.
- PEREIRA, C. D., SEVERO, M., ARAÚJO, J. R., GUIMARÃES, J. T., PESTANA, D., SANTOS, A., FERREIRA, R., ASCENSÃO, A., MAGALHÃES, J., AZEVEDO, I., MONTEIRO, R., MARTINS, M. J. (2014). Relevance of a hypersaline sodium-rich naturally sparkling mineral water to the protection against Metabolic Syndrome induction in fructose-fed Sprague-Dawley rats: a biochemical, metabolic and redox approach. *Int J Endocrinol*, **2014**: 384583.
- PEREZ-GRANADOS, A. M., NAVAS-CARRETERO, S., SCHOPPEN, S., VAQUERO, M. P. (2010). Reduction in cardiovascular risk by sodium-bicarbonated mineral water in moderately hypercholesterolemic young adults. *J Nutr Biochem*, **21**: 948–953.
- PETRACCIA, L., LIBERATI, G., MASCIULLO, S. G., GRASSI, M., FRAIOLI, A. (2006). Water, mineral waters and health. *ClinicalNutrition*, **25(3)**: 377-385.
- RODRIGUEZ, L.P. (2011). Etidronate and calcitonin to PTH (1-84) in postmenopausal osteoporosis. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, **128(1)**:169-91
- ROSEN, C.J. (2000). Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **14(2)**:180-193.
- RYLANDER, R. (2008). Drinking water constituents and disease,” *Journal of Nutrition*, **138(2)**: 423-425.

- SCHOPPEN, S., PÉREZ-GRANADOS, A. M., CARBAJAL, A., OUBIÑA, P., SÁNCHEZMUNIZ, F. J., GÓMEZ-GERIQUE, J. A., VAQUERO, M. P. (2004). A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. *J Nutr*, **134(5)**: 1058-63.
- SHEU, M.J., CHOU, P.Y., LIN, W.H., PAN, C.H., CHIEN, Y.C., CHUNG, Y.L., LIU, F.C., WU, C.H. (2013). Deep Sea Water Modulates Blood Pressure and Exhibits Hypolipidemic Effects via the AMPK-ACC Pathway: An in Vivo Study *Mar Drugs*, **11**: 2183-2202.
- STARKE, A., KECK, E., BERGER, M. (1981). Effects of calcium and calcitonin on circulating levels of glucagon and glucose in diabetes mellitus. *Diabetologia*. **20**, 547–552.
- SUCKOW, M. A., DANNEMAN, P., BRAYTON, C. (2001). *The laboratory mouse*. CRC Press LLC, USA.
- SUKENIK, S., ABU-SHAKRA, M., FLUSSER, D. (1997). Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr J Med Sci*, **33(4)**: 258-61.
- TAYLOR, G.S., PATEL, V., SPENCER, S., FLUCK, R.J., MCINTYRE, C.W. (2002). Long-term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*, **58(6)**:445-50.
- TURNOVA, E.A., TENIAEVA, E.A., GOLOVACH, A.V. (1999). The physio- and balneotherapy of diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, **(6)**: 43-8.
- TUZUN, F. (1999). Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu, 9-15.

- USTYOL, A., KARAARSLAN, E., BEKPINAR, F., NERGIS, E. (2017). Effects of Balneotherapy on Serum Levels of Shingosine-1-Phosphate in Patients With Osteoarthritis. *Alternative therapies in health and medicine*. 23.
- VAHT, M., BIRKENFELDT, R., UBNER, M. (2008). An evaluation of the effect of differing lengths of spa therapy upon patients with osteoarthritis (OA). *Complement Ther Clin Pract*, **14(1)**:60-4.
- VALITUTTI, S., COSTELLINO, F., MUSIANI, P. (1990). Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response. *Ann Allergy*, **65(6)**: 463-8.
- VAN DER AA, N. G. F. M. (2003). Classification of mineral water types and comparison with drinking water standards. *Environmental Geology*, **44**: 554-563.
- WAYNFORTH, H.B., FLECKNELL, P.A. (1992) Methods of obtaining body fluids. In: WAYNFORTH, H.B. AND FLECKNELL, P.A., Eds., *Techniques in the Rat*, Elsevier Academic Press, London, 68-99.
- WINKLMAYR, M., KLUGE, C., WINKLMAYR, W., KUCHENHOFF, H., STEINER, M., RITTER, M., HARTL, A. (2015). Radon balneotherapy and physical activity for osteoporosis prevention: a randomized, placebo-controlled intervention study. *Radiat Environ Biophys*, **54(1)**:123-136.
- XING, B., WANG, L., LI, Q. (2015). Hsp70 plays an important role in high-fat diet induced gestational hyperglycemia in mice. *J Physiol Biochem*, **71**: 649-658.
- YAMAOKA, K., MITSUNOBU, F., HANAMOTO, K., SHIBUYA, K., MORI, S., TANIZAKI, Y. (2004). Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. *J Radiat Res*, **45(1)**: 83-8.

YAMAOKA, K., MIFUNE, T., MITSUNOBU, F., KOJIMA, S., MORI, S., SHIBUYA, K., TANIZAKI, Y., SUGIT, A. K. (2001). Basic study on radon effects and thermal effects on humans in radon therapy. *Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR*, **33(2)**:133-138.

ZABOLOTNA, I., GUSHCHA, S., MIKHAILENKO, V. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*, **3**: 270 –276.

ÖZGEÇMİŞ

Veteriner Hekim Tolgahan SAYGIN 1991 yılında Polatlı/ANKARA’da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Osmaniye ve Elazığ illerinde tamamladı. 2009 yılında Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Programı’nda eğitimine başladı ve 2014 yılında mezun oldu. 2014-2015 yıllarında askerlik görevini tamamladı. 2018 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

2015-2017 yıllarında Kayseri ilinde bulunan Günta Tarım ve Hayvancılık İşletmesi’nde sorumlu Veteriner Hekim olarak çalıştı. 2018 yılından itibaren Ankara ili Polatlı ilçesi Çözüm Veteriner Kliniği’nde Özel/Serbest Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır.

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

25.07/2020

İmza
Öğrenci – Adı- Soyadı

Tolgahan SAYGIN

