



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
SERUMDA TOTAL OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF
KAPASİTE ÖLÇÜMÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükrü GÜÇBEY
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ercan MADENCİ

Kasım – 2007

T.C
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
SERUMDA TOTAL OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF
KAPASİTE ÖLÇÜMÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükrü GÜÇBEY
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ercan MADENCİ

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım sayın Doç. Dr. Savaş GÜRSOY, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan MADENCİ, sayın Yrd. Doç. Dr. Ali AYDENİZ, sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ' a şükranlarımı sunarım.

Sayın Prof. Dr. Özcan EREL ve Harran Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı asistanları ve çalışanlarına ayrıca şükranlarımı sunarım.

Eğitimimde emeği geçen Gaziantep Üniversitesi Nöroloji, Dahiliye, Ortopedi Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

Katkılarından dolayı Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Ünitesi çalışanlarına, karşılıklı sevgi ve saygı ile birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Gaziantep Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü çalışanlarına ve bugüne kadar desteğini benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Şükrü GÜÇBEY
Gaziantep 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması	3
2.1.1. Sınıflama	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.1. Kalça kırıkları	6
2.2.2. Vertebra kırıkları	6
2.2.3. Distal ön kol kırıkları	6
2.2.4. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri	7
2.3. Kemiğin yapısı ve işlevleri	7
2.3.1. Kemik	8
2.3.2. Kemik minerali	8
2.3.3. Kemik matriksi	8
2.3.4. Mineralizasyon	8
2.3.5. Kemik hücreleri	9
2.4. Osteoporozda patofizyoloji	10
2.4.1. Ana patogenetik mekanizmalar	10
2.4.2. Kemik hücrelerine etkili olan lokal ve sistemik faktörler	12

2.5. Osteoporozda klinik bulgular	14
2.6. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri	14
2.7. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri	15
2.8. Osteoporozun önlenmesi ve korunma	15
2.9. Osteoporozda medikal tedavi	16
2.10. Oksidanlar, antioksidanlar ve osteoporoz	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Örneklerin hazırlanması	19
3.2. Kullanılan kimyasal maddeler	19
3.3. Toplam antioksidan kapasite ölçümü	20
3.4. Total oksidan kapasite ölçümü	20
3.5. Oksidatif stres indeksi	21
3.6. İstatistiksel analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	27
7. KAYNAKLAR	28

ÖZET**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA SERUMDA TOTAL
OKSİDATİF VE ANTIOKSİDATİF KAPASİTE ÖLÇÜMÜ**

Dr. Şükrü GÜÇBEY

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ercan MADENCİ

Kasım 2007, 31 Sayfa

Osteoporoz (OP) kemik kütlelerinde azalma ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporozun etyopatogenezi hakkında farklı görüşler bulunmakla birlikte bugüne kadar daha çok genetik, fiziksel, hormonal ve nutrisyonel faktörler üzerinde durulmuş, çoğu zaman da yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda biyokimyasal değişikliklerin osteoporozun patogenezi üzerindeki rolü araştırılmaktadır. Birçok farklı hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da serbest oksijen radikallerinin etkili olduğuna dair çalışmalar vardır, bununla birlikte bu konuda henüz yeterli kanıt mevcut değildir.

Bu çalışma, postmenapozal kadınlarda serum total oksidatif/antioksidatif kapasitenin değerlendirilmesi ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin araştırılması amacıyla planlandı. Çalışmaya postmenapozal osteoporozu (PMO) olan 56 kadın hasta ve 55 sağlıklı kadın olmak üzere toplam 111 birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 59.79 ± 8.95 ve 55.53 ± 8.32 olarak hesaplandı.

Sigara içen, sistemik metabolik hastalığı olan ve herhangi bir nedenle ilaç kullanmakta olanlar çalışma dışı bırakıldı. İki grup arasında total oksidatif kapasite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak total antioksidatif kapasite hasta grubunda kontrollere göre düşüktü ($p<0.001$).

Sonuçlarımız PMO olan hastalarda toplam antioksidatif kapasitenin kontrollerden daha düşük olduğunu gösteriyordu. Oksidatif stresin, organizmanın yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat ve deoksi nükleik asit (DNA) hasarına neden olduğu bilinmektedir buna göre osteoporozu olan hastalarda total antioksidan kapasitenin artırılması amacıyla antioksidanlardan zengin diyet verilmesinin tedaviye katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, antioksidan, oksidatif stres, oksidan kapasite, kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT**MEASUREMENT OF SERUM TOTAL OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE STATUS IN PATIENT WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS**

Dr. Şükrü GÜÇBEY

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Assis. Prof. Dr. Ercan MADENCİ

November 2007, 31 Pages

Osteoporosis is a musculoskeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture. Although there are different opinions on the etiopathogenesis of osteoporosis, it is accepted that genetic, physical, hormonal and nutritional factors and usually as a result of aging. In the recent past the role of biochemical factors in etiopathogenesis of osteoporosis attracted more attention. There are fewer studies about the role of free oxygen radicals in osteoporosis besides other diseases but there are not enough evidence about this subject.

This study was planned for investigating serum total oxidative/antioxidative capacity and its relation with bone mineral density. Fifty six postmenopausal and 55 healthy totally 111 women were included into this study. The mean age of patient and control groups were 59.79 ± 8.95 and 55.53 ± 8.32 respectively. Cigarette smoking, systemic metabolic diseases and drug users were excluded from the study. There was no statistical difference about oxidative capacity between two groups but the total antioxidative capacity was lower in disease group than healthy control group ($p < 0.001$).

According to our results the antioxidative capacity of PMO patients were significantly lower than control ones. Oxidative stress damage main structures of human body such as protein, lipid, carbohydrates and DNA. By this way, it might be considered that enrichment of nutritional diets by antioxidants may help treatment of PMO patients.

Key Words: Osteoporosis, antioxidant capacity, oxidative stress, oxidative capacity, bone density

KISALTMALAR

OP	Osteoporoz
PMO	Postmenopozal osteoporoz
TOS	Total oksidan status
TAS	Total antioksidan status
ROP	Reaktif oksijen partikülleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
RA	Romatoid artrit
DEXA	Dual enerji x-ray absorpsiyometri
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
BMC	Kemik mineral içeriği
SD	Standart sapma
PTH	Paratiroid hormon
GH	Büyüme hormonu
İGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
BMP	Kemik morfogenetik protein
OSİ	Oksidatif stres indeksi
VDR	Vitamin D reseptörü
IL	İnterlökin
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
RANK	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı
OPG	Osteoprotogerin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Osteoporoz tanı kriterleri	4
Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması	5
Tablo 3. Albright sınıflaması	5
Tablo 4. Riggs ve Melton sınıflaması	5
Tablo 5. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörleri	7
Tablo 6. Kemik bileşenleri	8
Tablo 7. Temel laboratuvar testleri	15
Tablo 8. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri	15
Tablo 9. Reaktif oksijen partikülleri	17
Tablo 10. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları	17
Tablo 11. Antioksidan savunma elemanları	18
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı	22
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	22
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun kemik mineral yoğunluğu dağılımları	23
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunda oksidatif kapasite, antioksidan kapasite, oksidatif stres indekslerinin dağılımları	24

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Normal ve osteoporotik kemik	3
Resim 2. Örnek DEXA	4

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. RANK, RANKL, OPG

12

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP) düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırıklarda artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (1).

Kemik yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) durumundadır (2). OP yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorbsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda postmenapozal osteoporozun patogenezisinde oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır (4). Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında serbest oksijen radikalleri üretilmektedir ancak bunlar internal ve eksternal antioksidanlar sayesinde zararsız hale gelebilmektedir. **Serbest radikal**, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Bu moleküller **oksidan moleküller** veya **reaktif oksijen partikülleri (ROP)** olarak da isimlendirilir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve deoksi

nükleik asit (DNA) gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddeler de **antioksidanlar** ve bu olay da **antioksidan savunma** olarak isimlendirilir (5).

Serumda belli bir oranda bulunan bu oksidan ve antioksidanlar arasında denge oksidanlar lehine deđiřtiđinde ortaya çıkan durum oksidatif stres olarak bilinir. Romatoid Artrit (RA), fibromiyalji, Alzheimer, diabet, ateroskleroz ve Behçet hastalıđı gibi birçok hastalıđın patogenezinde oksidatif stresin de rol oynadıđı dűřünűlmektedir (6,7,8).

Osteoporozda da serbest oksijen radikallerinde artıř olduđu ve bu artıřın antioksidanlar tarafından karřılanamadıđı ve sonuç olarak osteoporozun patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadıđı dűřünűlmektedir (4).

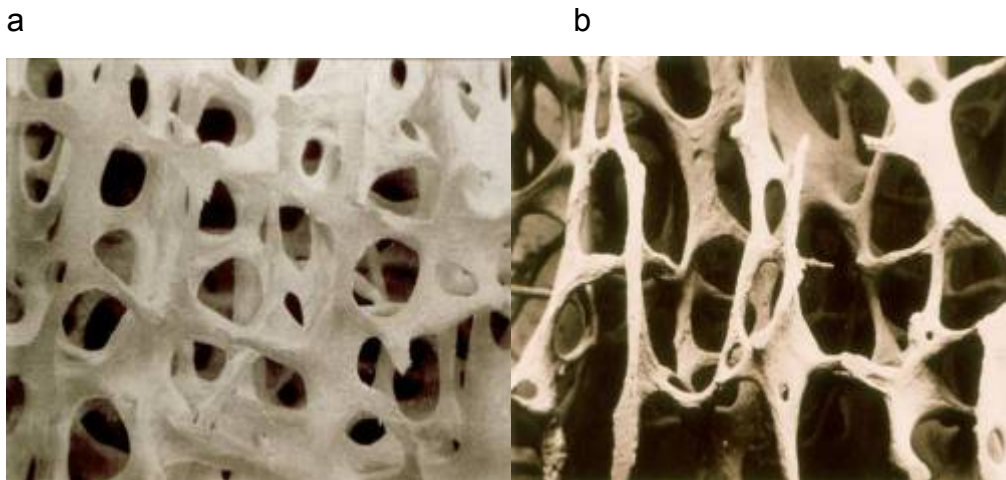
Bizim çalışmamız, postmenopozal osteoporozlu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum oksidatif/antioksidatif kapasitelerinin ve bu değerlerin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin araştırılması amacıyla planlandı. Sonuçların postmenopozal osteoporozun etyopatogenezinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZUN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Osteoporozun ilk olarak tanımı, 1829’ da “porous bone” terimiyle Strasburg’lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. 1948’de Albright tarafından “kemik içinde çok az kemik” tanımlaması yapılmıştır (9).

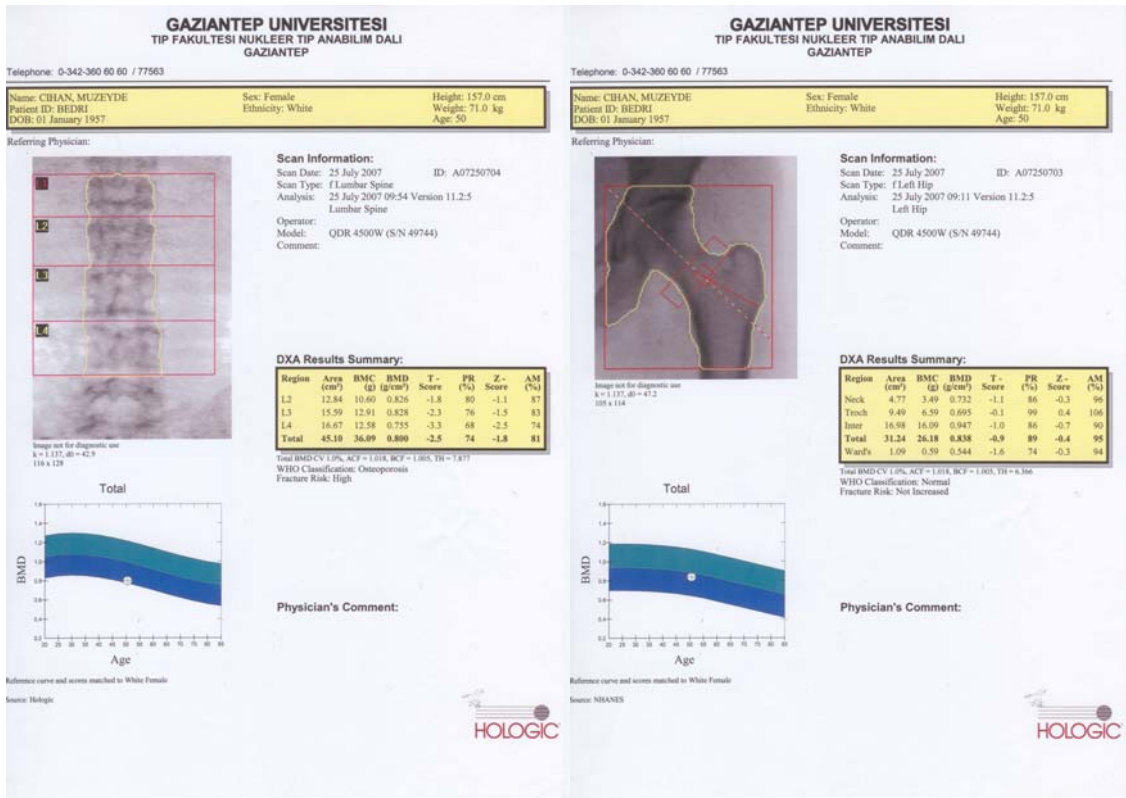
Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırıklarda artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (Resim 1) (1).



Resim 1. Normal (a) ve osteoporotik kemik (b)

Osteoporoz yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır (10).

Dünya Sağlık Örgütüne göre OP tanımı, tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (Resim 2, Tablo 1) (9).



Resim 2. Örnek DEXA

Tablo 1. Osteoporoz Tanı Kriterleri

NORMAL: Genç erişkinine göre kemik mineral yoğunluğunun (BMD) veya kemik mineral içeriğinin (BMC) 1 standart sapmanın (SD) altında olması.
OSTEOPENİ: BMD' nin genç erişkinine göre -1.0 SD ile -2.5 SD arasında olması.
OSTEOPOROZ: BMD' nin genç erişkinine göre -2.5 SD' dan fazla olması.
YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ: BMD' nin genç erişkinine göre -2.5 SD' nın üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması.

2.1.1. Sınıflama

Osteoporozun farklı şekillerde sınıflamasını yapmak mümkündür (Tablo 2) (9).

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre	Çocuk Erişkin Yaşlı (involusyonel)
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel: -İmmobilizasyon osteoporozu (inaktivite) -Kompleks bölgesel ağrı sendromu -Geçici osteoporoz (ilk olarak hamilelerin pelvik kemiklerinde rastlanmıştır. Daha sonraları bazı gençlerin diz ve ayak bileği eklemlerinde görülmüştür). -Gorham-Stout Sendromu -Diğer osteolitik sendromlar: İnfeksiyon, travma, tümör, metabolik, vasküler, genetik ve doğumsal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen durumlardır.
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etyolojiye göre	Birincil (Primer) İkincil (Sekonder)
Histolojik görünümüne göre	Hızlı kemik yapım yıkım döngülü (Turnoverli) Yavaş döngülü

Genel OP'u Albright ilk olarak 3 gruba ayırmıştır (Tablo 3) (9).

Tablo 3.Albright Sınıflaması

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal OP
2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil OP
3. İdyopatik OP

Riggs ve Melton,bu sınıflamayı modifiye etmiştir (Tablo 4) (1,9).

Tablo 4. Riggs ve Melton Sınıflaması.

Tip I OP (Postmenopozal Osteoporoz: 65 yaşın altında oluşur ve el bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir).
Tip II OP (Senil Osteoporoz: 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Osteoporoz hakkında epidemiyolojik bilgilerimiz yetersizdir. Çünkü hastalığın tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon gelişmemiştir (11).

Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır (12).

Yapılan kırık sıklığı araştırmalarında, kırık sıklığı erkeklerde 7.3/1000 kişi/yıl, kadınlarda 19/1000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (12).

2.2.1.Kalça Kırıkları

Kalça kırıkları prevalansı yaşla giderek artış gösterir (10).

Kalça kırıkları genellikle düşme sonucu oluşur ve düşme riski yaşlı kadınlarda daha yüksektir (10).

Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaşın üzerindeki kişilerde, %80'i de kadınlarda görülmektedir (11).

2.2.2.Vertebra Kırıkları

Kalça kırığının aksine omurga kırıklarının 1/3'ünde neden, düşmedir. Genelde ağır kaldırma gibi basınç yapan nedenlerle oluşup tesadüfen farkına varılmaktadır (11).

Vertebra kırıklarının ancak üçte biri klinik olarak saptanmaktadır (10).

2.2.3. Distal Ön Kol Kırıkları

Büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Kırıklar genellikle ev dışında düşme ile oluşmaktadır (11).

Kadınlarda daha siktir (10).

2.2.4. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri (Tablo 5).

Tablo 5. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar İçin Risk Faktörleri (11).

<p>1-Yapısal ve genetik faktörler Yaşlanma Düşük kemik kitlesi Bayan cinsiyet Beyaz Irk Maternal geçmiş Erken menopoz Öyküde kırık varlığı Genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)</p> <p>2-Yaşam biçimi ve/veya beslenme İnaktif ve sedanter yaşam Kalsiyum ve vitamin D'den fakir diyet Alkol kullanımı Sigara</p> <p>3-Tıbbi koşullar Kullanılan ilaçlar (kortizon, heparin) İmmobilizasyon Amenore</p> <p>4-Düşme için risk faktörleri (kişiyeye özel, çevresel) Denge ve normal yürümenin bozulması Sedatif kullanımı Kas zayıflığı Kognitif bozukluklar</p>
--

2.3. KEMİĞİN YAPISI VE İŞLEVLERİ

Kemiğin 4 ana işlevi vardır: (1).

1. Destek ve hareket
2. Koruma
3. Mineral deposu
4. Kemik matriks proteinleri için depo

Kemik dokusu yapısal özelliklerine dayanılarak süngerimsi doku ve kompakt doku olarak ikiye ayrılır. Her iki kemik dokusu arasında bariz bir fark yoktur. Kemikler biçimlerine göre trabeküler ve kompakt dokuların değişik dağılım gösterdiği uzun, yassı ve kısa kemikler olarak ayrılırlar (2).

2.3.1. Kemik (Tablo 6)

Tablo 6. Kemik Bileşenleri (10).

1-Mineral %65	Hidroksiapatit %95
2-Matriks %35	Kollajen %90
	Non-kollajen proteinler
	Lipidler
3-Hücreler	Osteoblastlar
	Osteoklastlar
	Osteosit
4-Su	

2.3.2. Kemik Minerali

Vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99'u, magnezyumun %50'i ve fosforun %85'i kemiklerde (1).

2.3.3. Kemik Matriksi

Kemik matriksinin %90'ı tip I kollajenden %10'u ise nonkollajen proteinlerden meydana gelmektedir. Deri ve tendonlardaki tip I kollajenden farklı olarak, kemiğin tip I kollajeni mineralize olabilmeye kapasitesine sahiptir (22). Büyüme faktörleri, sitokinler, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini, proteoglikanlar, fosfoproteinler ve fosfolipidler hep bu yapı içinde yer alır. Kemik mineralizasyonu ve kemik yapım-yıkım eşleşmesini düzenleyen faktörler bunlardır (13).

2.3.4. Mineralizasyon

Kalsifiye kıkırdak ve woven kemikte, mineralizasyon matriks vezikülleri aracılığıyla gerçekleşirken lameller kemikte veziküllere nadiren rastlanmakta olup burada mineralizasyon, heteropolimerik (kollagen-kollagen dışı matriks protein kompleksi) matriks fibrillerinde başlar (2).

2.3.5. Kemik Hücreleri

Osteoblastlar:

Osteoblastlar kemik matriksini sentezlerler. Osteoblastlar kendilerinde bol miktarda mevcut olan alkali fosfataz enzimleri aracılığıyla mineralizasyona yardımcı olurlar (13).

Osteoklastların rezorbe ettiği kemiğin yerine yavaş bir şekilde, haftalar içinde yenisini sentezlerler. Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin, özellikle kollajen tip 1'in sentezidir (1).

Osteoklastlar:

Osteoklastlar kemiği yıkan hücrelerdir. Osteoklastlar, mononükleer hücrelerin füzyonundan meydana gelen multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar, trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde bulunurlar. Kortikal kemikte ise, koni şeklindeki havers kanallarını rezorbe ettikleri görülür. Osteoklastların yaşam süresi 3-4 hafta olup, apoptoz ile yaşamları sonlanmaktadır (13).

Osteositler:

Sayıda en fazla olan kemik hücreleridir. Osteoblastlardan köken alırlar. Remodelasyonda ve kontrolünde aktif görev alır. İyon değişimine aktif katılırlar. Mekanosensör hücrelerdir, kemiğin işlevsel adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Osteosit sayısı (yoğunluğu) hem kortikal hem de trabeküler kemiğin kütlesini belirler, yaşlanma ile osteosit sayısı azaldıkça kemik kütlesi azalır, mikrokırıkların onarılamaması nedeniyle kemik kalitesi bozulur (1).

Endosteal hücreler:

Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştuğu düşünülmektedir. Osteositler ve kanalikülleri ile birlikte koruyucu bir tabaka oluştururlar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de yer alırlar (1).

2.4. OSTEOPOROZDA PATOFİZYOLOJİ

Osteoporoz patogenetik olarak yeterli olmayan “doruk kemik kitlesi”, aşırı kemik yıkımı veya kemik oluşumunun yeterli olmaması nedeniyle gelişir (3).

2.4.1. Ana Patogenetik Mekanizmalar

Genetik

Osteoporoz gelişim riski çoğu bilinmeyen birçok genin ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşimiyle belirlenebilir görünmektedir. İnsanda kemik mineral yoğunluğunu tayin eden gen henüz elde edilememiştir.

Bu alanda ilk yayınlar vitamin D reseptör (VDR) geniyle ilgili olarak yapılmıştır. İntestinal kalsiyum absorpsiyonu osteoporozlu hastalarda anlamlı ölçüde düşük bulunmuş ve bu durumun VDR genotipiyle anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür.

Osteoporoz patogenezinde rol oynayabilecek diğer aday genler arasında östrojen reseptör geni, transforme eden gelişim faktörü geni, interlökin (IL) 6 geni ve tip 1 kollagen geni, kalsiyum reseptör geni, kalsitonin reseptör geni, insüline like growth faktör-1 geni, parathormon geni, IL-1 reseptör geni, osteokalsin geni, apolipoprotein E geni, HLA belirteçleri genleri sayılmaktadır (3,14).

Beslenmeyle İlgili Faktörler

Kalsiyum, D vitamini, fosfor ve protein gibi beslenmeye ilişkin öğeler esas, magnezyum, bakır, çinko, vitamin K ve C ise ikincil olarak osteoporozun oluşum ve tedavisinde yer işgal ederler (15).

Egzersiz

Fiziksel aktivite iskelet üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Egzersiz; kemik kitlesinin korunmasında en önemli faktörlerden birisidir. Mekanik yüklenme lokal kemik cevabını uyarmaktadır. Egzersizin etkisi ağırlık taşıyıcı

kemik bölgesinde daha belirgindir. Hangi yaşta olursa olsun uzun süreli yatak istirahati kemik kaybını hızlandırır. Yatak istirahatinin ilk aylarında trabeküler kemik kaybının ayda %4'den fazla olduğu gösterilmiştir (12).

Lokal Faktörler

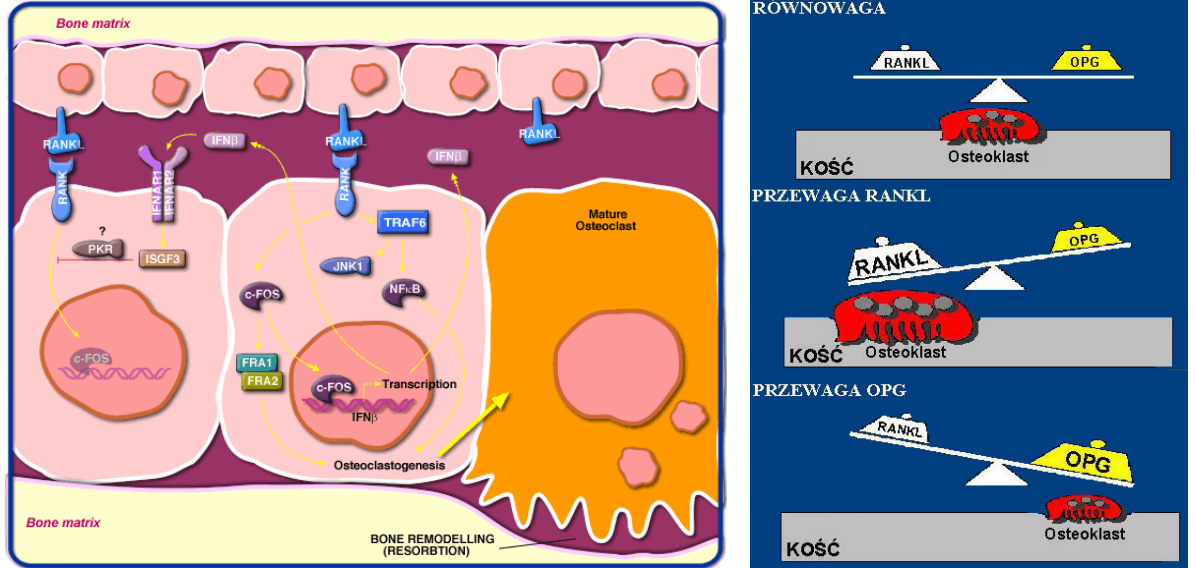
Kemiğin yeniden yapılanması kemiğin mikroçevresinde üretilen lokal faktörlerin kontrolü altındadır. Bunlar IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü, prostaglandinler, lökotrienler ve nitrik oksit gibi moleküllerdir.

Esas olarak osteoporoz gelişimine neden olan osteoklastların aktivitesidir.

İlikte stromal hücreler ve osteoblastlar makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve reseptör aktivatörü nükleer faktör kapa B-ligandı (RANKL) açığa çıkarırlar. Bunlar monosit/makrofaj hücrelerindeki reseptörleriyle etkileşime girerek, osteoklastta değişimi sağlarlar. Bu işlem osteoprotogerin (OPG) ile inhibe edilir.

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı bir denge halindedir ve yapım yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkmaktadır. Bu işlem sırasında osteoblastlar kemik yapımı, osteoklastlar ise kemik yıkımından sorumludurlar. Diğer yandan, bu sürece çeşitli sistemik, lokal endokrin ve parakrin faktörler katılmaktadırlar. Lokal faktörler, kemik mikro çevresinde bulunan osteoblast ve osteoklastlar arasında doğrudan ilişkiye katılan sitokinler ve büyüme faktörleridir. Çeşitli hormon ve sitokinler kemik yapım-yıkım sürecinin değişik aşamalarında etkin olmakla birlikte, final etki tümör nekrosis faktör (TNF) süper ailesi ve TNF üyelerine ait bazı peptidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu peptidler osteoblastlar tarafından sentez edilirler ve osteoprotogerin (OPG)/osteoklastojenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotogerin-ligand (OPGL, RANKL)/osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kapa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını

etkilerler. Bu durum kemik formasyonu ve yıkımının bir denge halinde işlev görmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle OPG, osteoklastojenezisi inhibe ederken, OPGL (RANKL) stimüle etmektedir. Yani, dengenin OPGL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. RANK, RANKL, OPG

Osteoklastogenezin anahtar düzenleyicisi olan maddenin RANKL olduğu anlaşılmıştır

Rezorbe edilecek kemiğin miktarını belirleyen osteoklastogenezin stimülatörü olan RANKL ve inhibitörü olan OPG'nin açığa çıkması arasındaki dengedir (16).

2.4.2. Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler

Paratiroid hormon (PTH):

Kalsiyum dengesini sağlayan temel hormondur. Böbrekte kalsiyum geri emilimini ve böbrekte kalsitriol (1.25 (OH)₂ vit D= aktif vit D) yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini korur (2).

Aralıklı verildiğinde, kemik yapımını uyarır. Egzojen devamlı uygulamada veya endojen salgı varlığında (hiperparatiroidi) ise osteoklastlar

aracılığı ile kemik yıkımını artırır. PTH, osteoklasttaki çeşitli genlerin ekspresyonunu artırarak IL-6, IGF-I, IGF, bağlayıcı protein 5 ve prostaglandinler gibi lokal faktörlerin yapımını uyarır (2).

Vitamin D:

Vitamin D'nin en önemli etkisi kalsiyum ve fosforun barsaklardan emiliminin artırılması ve kemikten kalsiyum resorpsiyonudur (17).

Kalsitonin:

Direk olarak osteoklastlara etki ettiği ve kemik resorpsiyonunu önleyerek plasma kalsiyum düzeyini düşürdüğü bilinmektedir fakat insan kalsiyum metabolizmasındaki rolü yeterince anlaşılamamıştır (17).

Glukokortikoidler:

Endojen glukokortikoid fazlalığında osteoporoz geliştiği bilinmektedir. Yüksek doz glukokortikoid alan hastalarda, tedavinin başlanılmasından haftalar veya aylar sonra hızlı kemik kayıpları ve vertebral kompresyon kayıpları ve vertebral kompresyon fraktürleri görülmektedir (17).

Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF):

Kemik kültürlerinde, büyüme hormonu osteoblast üzerindeki hücre yüzey reseptörlerini aktive ederek, lokal IGF-1 sentezini artırır (17).

Cinsiyet hormonları:

Estrojen, her iki cinste de kemik gelişimini etkiler. Androjenler ise ya doğrudan ya da kas kütlesini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır (2).

Tiroid hormonları:

Tiroid hormonları çocuklarda aksial büyümeyi sağlamaktadır. Erişkinde tirotoksikozda kemik döngüsü artmaktadır (17).

Sitokinler:

Kemik yıkımında etkili sitokinler IL-1, IL6, IL7, IL11, TNF-alfadır.

Kemik yapımında etkili olan sitokinler IL-6, IL11, LIF (Lenfositinhibitör)dür (2).

Fibroblast büyüme faktörleri:

İskelet gelişiminde rolü olan bir diğer protein ailesidir. Reseptörlerindeki çeşitli mutasyonlar, farklı iskelet fenotiplerine yol açar (akondroplazi gibi) (2).

Diğer faktörler:

- Prostaglandinler: Kemik yıkım ve yapımında bifazik etkilidir.
- Lökotrienler: Kemik yıkımını artırır.
- Nitrik oksit: Osteoklast işlevini baskılar
- TGF-beta: Kemik yıkımını baskılar ve yapımı uyarır. Östrojen tarafından kontrol edilir.
- Kemik morfogenetik protein (BMP) ailesi, en az on üye içeren bir protein ailesidir. Bunlar subkutan veya intramüsküler verildiğinde osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını artırır (2).

2.5. OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR

Osteoporoz, genellikle “sessiz hırsız” olarak tanımlanır. Kırık oluşmadığı sürece tamamen semptomsuzdur. Ağrı, deformite ve fraktür gelişebilir (39).

2.6. OSTEOPOROZ TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- İskelet grafileri: Erken tanı için uygun değildir (1).
- Morfometrik x-ışını abzorbsiyon ölçümü
- Mikroradyoskopi
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Kemik mineral yoğunluğu ölçülmesi: DEXA (1).

Kırık oluşmadan önce osteoporozun erken tanısı yalnızca kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile mümkündür (2).

2.7. OSTEOPOROZ TANI VE İZLENMESİNDE LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içinde kalır (Tablo 7) (18).

Tablo 7. Temel laboratuvar tarama testleri: (1).

Serumda	İdrarda
Eritrosit sedimentasyon hızı	Glukoz
Tam kan sayımı	
Kalsiyum ve fosfat	
Alkalen fosfataz	
Glukoz	
Transaminazlar GT	
Kreatinin	

Tablo 8. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri (10).

Yapım:	-Alkalen fosfataz (serum) -Osteokalsin (serum) -Karboksiterminal propeptid tip I (prokollagen) (serum) -Aminoterminal propeptid tip I (prokollagen) (serum).
Yıkım:	-Tartrat rezistan asit fosfataz (serum) -Karboksiterminal çapraz bağlı telopeptid tip 1 kollagen (serum) -Aminoterminal çapraz bağlı telopeptid tip 1 kollagen (serum) -Kemik siyaloprotein (serum) -Piridinolin (idrara) -Deoksiipiridinolin (idrara) -Hidroksiprolin (idrara) -Hidroksilizin glikozitleri (idrara)

2.8. OSTEOPOROZUN ÖNLENMESİ VE KORUNMA

Osteoporozdan korunma intrauterin dönemde başlayıp ölüme kadar devam eden, kısacası tüm yaşam sürecini kapsayan yaklaşımları ihtiva etmektedir Osteoporozdan korunmada amaç, doruk kemik kütlesini maksimuma çıkarmak, bunu idame ettirmek ve ileri yaşlarda oluşacak kemik kaybını minimale indirmektir (19).

Korunmada iki yaklaşım sözkonusudur: 1-Primer korunma (topluma yönelik korunma): Erişkin dönemde kemik kitlesinin en üst seviyeye çıkarılması esasına dayanır ve daha intrauterin dönemde başlar. Bir kez doruk erişkin kemik kitlesi kazanıldıktan sonra yeterli kalsiyum alımı, egzersiz ve düzenli menstrüel siklusun sağlanması gençler ve orta yaşlılarda

kemik kitlesinin korunmasında etkili olur. Primer korunmada beslenme ve egzersiz yanında osteoporoz riskini artırdığı bilinen sigara, yoğun alkol tüketimi, hareketsizlik, sedanter yaşam, aşırı kahve tüketimi ve aşırı protein alımı gibi faktörlerden kaçınılması da önemlidir 2-Sekonder korunma (yüksek risk yaklaşımı): İki ana başlık altında incelenir: a-Yüksek riskli kişilerin saptanması ve b-Kadın popülasyonunda kemik mineral yoğunluğunun artırılması, kırık riskinin azaltılması. (20).

2.9. OSTEOPOROZDA MEDİKAL TEDAVİ

Kemik yıkımını inhibe edenler: Kalsiyum ve D vitamini, hormon replasman tedavileri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, bifosfanatlar, kalsitoninler (21).

Kemik yapımını uyaranlar: Paratroid hormon, floridler (21).

Farklı etki gösterenler: Strontium ranelate, ipriflavonlar, anabolizanlar (21).

2.10. OKSİDANLAR, ANTİOKSİDANLAR VE OSTEOPOROZ

Sağlıklı bir organizmada toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında gelişen ya da çevresel zararlı ajanlara maruz kalınmasıyla ortaya çıkan ekzojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulursa oksidatif stres ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (22).

Çoğu hastalıklarda artmış reaktif oksijen partikülleri hastalığın sebebi değildir, primer bozukluğa ikincil olarak oluşur ve ardından patogeneizde yer alırlar (23).

Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri (Tablo 9) de denmektedir. Canlı hücrelerde

bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve deoksiribo nükleik asit (DNA) gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere de antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (22).

Tablo 9. Reaktif oksijen partikülleri

Radikaller	Süperoksit radikal Hidroksil radikal Alkoksil radikal Peroksil radikal
Radikal olmayanlar	Hidrojen peroksit Lipid hidroperoksit Hipoklorik asit
Singlet oksijen	

Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları (22) tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo. 10. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları

Normal biyolojik işlemler	1. Oksijenli solunum 2. Katabolik ve anabolik işlemler
Oksidatif stres yapıcı durumlar	1. İskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, intoksikasyon 2. Ksenobiotik maddelerin etkisi a-İnhale edilenler b-Alışkanlık yapan maddeler c-İlaçlar 3. Oksidan enzimler 4. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu 5. Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma 6. Uzun süreli metabolik hastalıklar 7. Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara
Yaşlanma süreci	

Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır (22). Tablo 11' de antioksidanlar görülmektedir.

Tablo 11. Antioksidan savunma elemanları

Hücre içi	-Süperoksit dismutaz -Katalaz -Glutasyon peroksidaz
Hücre dışı	-Vit C, vit E - Transferin, haptoglobin - Seruloplazmin, albumin -Bilirubin, p-karoten - α -1 antitripsin

Oksidatif stresin postmenapozal osteoporozun patogeneğinde rolü olduğuna dair çalışma sonuçları mevcuttur (24).

Menapoz oksidatif stresde artma ve eritrositlerde glutasyon, total tiol, alfa tokoferol ve askorbik asit gibi bazı antioksidanlarda azalma ile birlikte (25).

Menapozda overlerin östrojen üretimi hızla azalmaktadır. Östradiol bir antioksidan ve serbest radikal tutucusudur (26).

Son çalışmalarda oksidatif stresin osteoklast fonksiyonu ve farklılaşmasını etkilemede önemli olduğu gösterildi. Diğer çalışmalar osteoblastik fonksiyonda reaktif oksijen partiküllerinin önemli rolünü göstermiştir (27).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2007-18 sayı ve 21.12.2006 tarihli onayı ile hastaların sözlü onayı alındıktan sonra, çalışmaya 2006-2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, postmenapozal dönemde osteoporozu olan, ortalama 45-80 yaş arası 56 hasta, kontrol grubu olarak, postmenapozal dönemde osteoporozu olmayan, ortalama 45-75 yaş arasında 55 kişi alındı. Malignite, akut enfeksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kortikosteroid kullanan hastalar, renal, hepatik, gastrointestinal hastalığı bulunanlar, travmatik fraktürü, kompresyon fraktürü olan hastalar, 40 yaşından önce menapoza girenler, diğer metabolik kemik hastalığı bulunanlar, romatoid artritli hastalar, florid tedavisi alanlar, aktif alkol ve ilaç kullananlar, hipertansif hastalar, kalp yetmezliği bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna sigara içenler dahil edilmedi.

Çalışmamızda, kemik mineral yoğunluğunun ölçümü, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda; Hologic QDR 4500 Elite marka cihazı ile yapıldı.

3.1. Örneklerin Hazırlanması

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerden 5 cc kan örneği heparinli tüpe alındı. Venöz kan örnekleri 3500 rpm 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri -80°C de saklandı.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Louril sarkozin (Sigma)

Disodyum hidrojen fosfat (Merck)

Trizma base (Sigma)
 Sodyumdihidrojenfosfat(Merck)
 2,4-dinitrofenil hidrazin
 Hidroklorik asit (Merck)
 Trikloroasetikasit (Merck)
 1,3 dietil tiyobarbitürük asit (Sigma)
 o-Dianisidine (Sigma)
 Ferroz amonyum sülfat(Merck)
 Hidrojen peroksit (Merck)
 Sülfürik asit (Merck)
 Gliserol (Merck)
 Xylenol orange (Sigma)
 Kalsitonin, PTH, osteokalsin, C-telopeptid ticari kiti
 Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ticari kiti.

3.3. Toplam Antioksidan Kapasite Ölçümü

Örneklerin toplam antioksidan kapasitesi Erel O (28) tarafından geliştirilen otomatik yöntemle ölçüldü. Bu yöntemde uzun ömürlü dayanıklı ABTS radikal katyonu oluşturulmuştur. Karakteristik olarak mavi-yeşil renkli bu radikalın rengi antioksidanlarca redüklenecek kaybolmaktadır. Numunedeki antioksidanların renk açıcı ve/veya renksizleştirme etkisi onların toplam antioksidan kapasitesi olarak değerlendirilmiştir. Standart olarak geleneksel olarak kullanılan vit E'nin suda çözünür analogu olan Trolox kullanılmış ve sonuçlar $\mu\text{mol trolox equiv./gr}$ olarak ifade edilmiştir.

Total oksidatif status (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) Erel yöntemi ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında bakıldı.

3.4. Total Oksidan Kapasite Ölçümü

Plasma TOS düzeyleri Erel O (29) tarafından geliştirilen metodla ölçüldü. Bu metotta, örnekteki mevcut oksidantlar ferros iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksidize eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında yeterince

bulunan gliserol molekülleriyle artırılır. Ferrik iyon bir asidik ortamda xlenol turuncusuyla komple boyanır. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renkyoğunluğu örnekteki mevcut oksidan moleküllerin total miktarıyla ilişkilidir. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/l olarak ifade edilmiştir.

3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOS' un TAS' oranı OSİ' yi verir. Oksidatif stres derecesinin göstergesidir. Formülü; $OSİ = [(TOS, \mu\text{mol/l}) / (TAS, \text{mmol Trolox equivalent/l}) \times 100]$

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 paket programı ile (SPSS for Windows, 11.5, SPSS Inc., USA) yapıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için Student's *t*-testi, çalışılan parametrelerin birbiriyle ilişkisi, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar mean \pm SD olarak gösterildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımları ve demografik özellikleri tablo 12 ve 13'de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları, vücut kitle indeksi, menarş, menapoz yaşı, gebelik sayısı ve emzirme süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı

Yaş	Hasta n	Hasta %	Kontrol n	Kontrol %
40-49	4	7.14	22	40.00
50-59	30	53.57	18	32.72
60-69	12	21.42	15	27.27
70-80	10	17.85		

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş ortalaması	59.7 ± 8.9	44.8 ± 7.8	>0.05**
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.5 ± 5.34	27.5 ± 4.25	>0.05**
Menarş yaşı(yıl)	13.6 ± 0.7	13.4 ± 0.7	>0.05**
Menapoz yaşı (yıl)	48.9 ± 7.3	44.9 ± 7.8	>0.05**
Gebelik sayısı (adet)	8.5 ± 3.2	6.7 ± 3.3	>0.05**
Emzirme süreleri(yıl)	11.7 ± 6.1	8.4 ± 5.3	>0.05**

** : anlamlı değil

Hasta ve kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu dağılımları tablo 14'de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu dağılımları

Parametre	Hasta (n=56) mean \pm SD	Kontrol (n=55) mean \pm SD	p
Lomber (L1-4) total BMD* (g/cm ²)	0.6 \pm 0.1	1.0 \pm 0.5	<0.01*
Lomber t skoru,	-2.8 \pm 0.8	-0.6 \pm 1.0	<0.01*
Femur total BMD(g/cm ²)	0.8 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	<0.01*
Femur t skoru	-1.8 \pm 1.1	0.5 \pm 1.2	<0.01*

BMD* (g/cm²): Bone Mineral Dansite

* istatistiksel olarak anlamlı

Hasta ve kontrol grubunun TOS, TAS ve stres oranı indeksi (OSİ) ortalama değerleri ve standart deviasyonları (SD) tablo 15' de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu TOS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ancak TAS ve OSİ değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunda oksidatif kapasite, antioksidan kapasite, oksidatif stres indekslerinin dağılımları

Parametre	Hasta Grubu (n=56) mean \pm SD	Kontrol Grubu (n=55) mean \pm SD	t deęeri	p deęeri
TOS	11.7363 \pm 5.3729	11.7142 \pm 3.4804	0.26	0.980**
TAS	1,0102 \pm 0,5070	1.6896 \pm 0.2612	-8.850	<0.001*
OSİ	14,2280 \pm 8,1665	7.0723 \pm 2.3101	6.257	<0.001*

TOS: Total Oksidatif Kapasite

TAS: Total Antioksidan Kapasite

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

** : istatiksels olarak anlamlı değil

* : istatistisel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro-mimarisinde değişikliklerle özellenen ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin arttığı sistemik bir iskelet hastalığıdır (30).

PMO, osteoporozun en sık görülen tipidir ve 51-75 arası kadınlarda over fonksiyonlarının kesilmesi sonrasında ortaya çıkar. Gerçekte kemik kaybı yıllar önce başlar ve perimenopozal dönemde artar (31).

Günümüzde osteoporozu genetik, fiziksel, hormonal ve nutrisyonel faktörlerle ilgili bir hastalık olarak değerlendirme eğilimi vardır (13).

Bazı hastalıklarda oksidatif stres araştırılmıştır. Biz de bu çalışmada, PMO'lu hastalarda oksidatif stres durumunu araştırdık.

Karataş ve arkadaşları (32) romatoid artritli hastalarda düşük antioksidan durum ve oksidatif stresde artış saptamışlar.

Bekpınar ve arkadaşları (33) behçet hastalığı olanlarda oksidatif stres göstergelerinden olan plazma malondialdehid ve C-reaktif protein düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar.

Ayçiçek ve arkadaşları tarafından (34) serebral palsili grupta serum total antioksidan kapasite düzeyleri kontrol grubuna göre çok düşük saptanmıştır.

Altındağ ve arkadaşları (35) diz osteoartritli hastalarda oksidan parametrelerinde artma ve antioksidan parametrelerde azalma saptamışlar.

Özgöçmen ve arkadaşları (36) ankilozan spondilitli hastalarda oksidatif streste artma saptamışlar.

Araujo V ve arkadaşları (37) juvenil romatoid artrit hastalarında oksidan-antioksidan dengesizliğini araştırmışlar. Plazma malondialdehid ve hidroperoksit konsantrasyonlarını poliartiküler ve sistemik juvenil romatoid artrit subtiplerinde kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar. Plazma vitamin E ve beta-karoten düzeyleri sağlıklı çocuklardan daha düşük saptanmış.

Vural P ve arkadaşları (38) postmenapozal kadınlarda plazma askorbik asit, alpha-tocophrol, total thiol grupları ve eritrosit glutatyonunda anlamlı azalma ve lipid peroksidasyonunda anlamlı artma saptamışlar.

Çalışmamızda PMO'lu hastalarda oksidatif strete kontrollere göre anlamlı olarak bir artış saptadık. TOS değerlerinde ortalama olarak anlamlı fark yoktu ancak ortalama TAS değerlerinde anlamlı fark saptadık. Sonuç olarak her iki grupta oksidatif durum aynı iken bunu karşılayan antioksidatif durumda PMO'lu hastalarda yetersizlik saptadık.

Oksidatif stres kanımızca birçok hastalığın ortaya çıkmasında ortak bir mekanizma olup, hastalığın prognozunda da önemli bir mekanizmadır.

Shivani ve arkadaşları (39) romatoid artritli hastalarda antioksidan tedavinin yerini araştırmışlar. Kırk RA'li hasta randomize olarak iki eşit gruba ayrılmış ve bir gruba konvansiyonel tedavi diğer gruba ise konvansiyonel tedavinin yanında antioksidan tedavi de başlanmış. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyetten sağlıklı kişilerden oluşturulmuş. Hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinde total tiol, glutatyon, vitamin C ve malondialdehide bakılmış. Sonuçta lipid peroksidasyonunun yanında oksidan-antioksidan dengede değişme saptanmış. Ancak çalışma sonuçlarının daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği vurgulanmış.

Antioksidanların, hastalıkların insidansını azaltabildiği gösterilmektedir epidemiyolojik çalışmalarla (40).

Sonuç olarak, PMO'lu hastalarda total antioksidan düzeyinde azalmaya bağlı oksidatif strete artış olduğunu saptadık. Oksidatif stres artışı, organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açar. Bu yüzden oksidatif stresin ortadan kaldırılmasının PMO'lu hastalarda önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca benzer çalışmaların daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. PMO' lu hastalarda TOS ve TAS ölçümü ile ilgili araştırmalar henüz çok azdır.
2. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında ortalama TOS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak bazı çalışmalarda (örneğin Altındağ O ve arkadaşları osteoartritli hastalarda oksidan parametrelerinde artma saptamışlar) oksidan parametrelerinde artma saptanmış.
3. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama TAS değerleri arasında anlamlı fark saptadık. (Hasta grubunda TAS değerleri kontrollere göre düşüktü). Bu bulgu bazı çalışmalarla uyumlu idi.
4. PMO'da antioksidan kapasite düşüklüğüne bağlı oksidatif stres artışı saptadık.
5. PMO'lu hastalarda bizim çalışmamıza benzer çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.
6. Hastalıkların antioksidan ilaçlarla ne derece kontrol edilebileceği ilgi çekici bir alan gibi görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz (1. baskı) Ankara. Türkiye Klinikleri Temmuz 2006: 1-24.
2. Biberoglu S. Osteoporoz Patogenezi. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz (2. baskı). Ankara Güneş Kitabevi. 2005: 37-60.
3. Oral A. Osteoporozda Patofizyoloji. Kutsal Y.G. (ed). Modern Tıp Seminerleri 19. Ankara. Güneş Kitabevi. 2001: 28-44.
4. Yalın S, Bağış S, Polat G, Doğruer N, Hatungı R. Osteoporoz oksidatif Stres Hastalığı Mıdır?. 18. Ulusal Biyokimya Kongresi, Trabzon. <http://www.Turk J Biochem.com>
5. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri Ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-95.
6. Baskol G, Demir H, Baskol M, Kılıç E, Ateş F, Karakukcu Ç, Ustdal M. Romatoid Artritli Hastalarda Protein Oksidasyonunun ve Lipid Peroksidasyonunun Araştırılması. 19.Ulusal Biyokimya Kongresi, Antalya.
7. Şenes M, Saydam G, Topkaya ÇB, Yücel D. Koroner Arter Hastalığında Total Antioksidan Kapasite ve Plazmanın Peroksidasyon Yatkınlığı.18. Ulusal Biyokimya Kongresi, Trabzon. <http://www.TurkJBiochem.com>
8. Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M and Sarı RA. Oxidant/antioxidant Status in Men With Behçet Disease. Clinical Rheumatology. Volume 26, Number 3 / March. 2006: 418-422: <http://www.springerlink.com/content/q2053w520x881070/>
9. Saridoğan ME. Osteoporozun Tanımı Ve Sınıflandırılması. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz (2.baskı). Ankara. Güneş Kitabevi. 2005: 1-4.

10. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Kemik Ve Eklem Dekadında Osteoporoz. İstanbul. 2002: 14-56.
11. Hasan oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon Cilt-3. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004: 1199-1215.
12. Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz. (2. baskı). Ankara Güneş Kitabevi. 2005: 5-36.
13. Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi. Ankara. 2004: 3-62.
14. Sarıdoğan ME. Genetik Etmenler. Kutsal Y.G. (ed). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara. Güneş Kitabevi. 2004: 137-149.
15. Eskiyurt N. İlaç Dışı Tedavilerin Kemik ve Yaşam Kalitesine Etkileri. Kutsal Y.G. (ed).Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara. Güneş Kitabevi. 2004: 355-365.
16. Behzat Ö., Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. G:\ost ped 2.htm
17. Kadioğlu P. Kemik Kalitesinde Rol Oynayan Hormonal Etmenler. Kutsal Y.G. (ed).Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara. Güneş Kitabevi. 2004: 111-117.
18. Ataman Ş. Osteoporozda Laboratuar İncelemeleri. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz. Ankara. Güneş Kitabevi. 2001: 99.
19. Akı S. Osteoporozun Önlenmesi ve Korunma. Sırt Ağrıları Sempozyumu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Günleri 13-15 Eylül 2002: 74.
20. Eskiyurt N, Akyüz G. Osteoporoz: Genel Bir Değerlendirme. Yaşar Karaaslan (ed). Osteoporoz Top 40. Ankara. 2002: 9.
21. Hepgüler S. Medikal Tedaviler. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz Cep Kitabı. Ankara. 2005: 159.

22. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri Ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-95.
23. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların Patogenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 96-101.
24. Özgöçmen S, Kaya H, Fadillioğlu E, Yılmaz Z. Effects of calcitonin, sisedronate, and raloksifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. Arch Med Res. 2007 Feb;38(2):196-205. Epub 2006 Dec 4.
25. Vural P, Akgül C, Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. Ann Clin Biochem. 2005 May;42(Pt 3):220-3.
26. Gökteş UB, Bilgihan A, Özel Ü, Kurdoğlu M, Erdem A. Postmenapozal Dönemde Oksidatif Stres; Aopp(İleri Düzey Protein Oksidasyonu) ve Lipit Peroksidasyonu. Tutk J Biochem, 2005; 30 (1) 1-172.
27. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioğlu E, Aydoğan R and Yılmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. Molecular and Cellular Biochemistry 295: 45-52, 2007.
28. Erel Ö. A Novel Automated Method to Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions. Clinical Biochemistry. Volume 37, Issue 2, February 2004, Pages 112-119.
29. Erel Ö. A Novel Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status. Clinical Biochemistry. Volume 38, Issue 12, December 2005, Pages 1103-1111.
30. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:664-650.
31. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz (1. baskı) Ankara. Türkiye Klinikleri Temmuz 2006: 36.

32. Karataş F, Ozates I, Canatan H, Halifeoğlu I, Karatepe M, Colakt R. Antioxidant Status ve Lipid Peroxidation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Indian J Med Res.* 2003 Oct; 118: 178-81.
33. Bekpınar S, Kilic N, Unlucerci Y, Akdag-Kose A, Azizlerli G, Ozbek-Kir Z. Evaluation of nitrosative and oxidative stres in Behçet disease. *J Eur Dermatol Venereol.* 2005 Mar; 19(2): 167-171.
34. Ayçiçek A, Iscan A. *Brain Res Bull.* 2006 May 31; 69(6): 666-8. Epub 2006 Apr 18.
35. Altındağ O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased Oxidative Stres and Its Relation with Collagen Metabolism in Knee Osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Feb; 27(4): 339-44. Epub 2006 Nov 10.
36. Ozgocmen S, Sogut S, Ardicoglu O, Fadillioglu E, Pekkutucu I, Akyol O. Serum Nitric Oxide, Catalase, Superoxide Dismutase, and Malondialdehyde Status in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Int.* 2004 Mar, 24(2): 80-3. Epub 2003 Jun.
37. Araujo V, Arnal C, Boronat M, Ruiz E, Dominguez C. Oxidant-Antioxidant İmbalance in Blood of Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Biofactors.* 1998;8(1-2):155-9.
38. Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of Menopause And Tibolone on Antioxidants in Postmenopausal Women. *Ann Clin Biochem.* 2005 May; 42(Pt 3): 220-3.
39. Shivani J, Harish CM, Arun KS, Jasbinder K. Antioxidant Status in Rheumatoid Arthritis and Role of Antioxidant Therapy. *Clinica Chimica Acta.* Volume 338, Issues 1-2, December 2003, Pages 123-129.
40. Venkat RD, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Rami Kumar MNV. *Journal of Controlled Release* 113 (2006) 189-207.