

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ECZ. BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZ MODELİ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA STRONSİYUMUN LİPİD PEROKSİDASYONU VE
ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ecz. Özgün SAĞIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serap YALIN

MERSİN-2008

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ECZ. BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ MODELİ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA STRONSIYUMUN LİPİD PEROKSİDASYONU VE
ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ecz. Özgün SAĞIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serap YALIN

**Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-
SBE BK (ÖS) 2006-3 nolu proje olarak desteklenmiştir.**

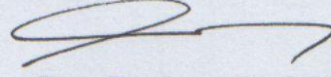
Tez No:.....

MERSİN-2008

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “**Postmenopozal Osteoporoz Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyumun Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri**” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11. /07./2008

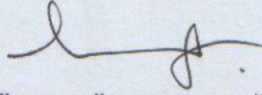


Doç. Dr. Serap YALIN

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

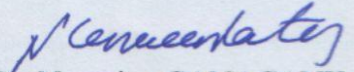


Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyofizik Anabilim Dalı

Jüri Üyesi



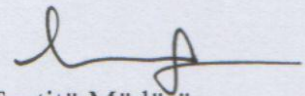
Yrd. Doç. Dr. Necmiye CANACANKATAN

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tezimin planlanmasında beni yönlendiren, çalışmalarım esnasında engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam ve danışmanım Sn. Doç. Dr. Serap YALIN'a,

Çalışmalarım sırasında fikirleri ve her türlü destekleri ile katkıda bulunan Sn. Yrd. Doç. Dr. Necmiye CANACANKATAN'a ve Biyokimya Anabilim Dalında çalışan araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bu çalışma için değerli bilgilerinden faydalandığım Sn. Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU'na ve laboratuvar olanaklarını istifademize sunan Biyofizik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Deneysel çalışmalarım süresince histopatolojik incelemeleri değerlendiren Sn. Yrd. Doç. Dr. Ebru BALLI'ya ve tezimin istatistikleri konusundaki yardımlarından dolayı Sn. Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e,

Sıçanların teminini ve bakımını üstlenen deney hayvanları laboratuvarı çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim süresince başta sabrını ve her türlü desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ecz. Derya EKER SAĞIR'a,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Özgün SAĞIR

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Osteoporoz	4
2.1.1. Sınıflama	6
2.1.2. Osteoporoz Risk Faktörleri	7
2.1.2.1. Genetik	8
2.1.2.2. Hormonal Nedenler	9
2.1.2.3 Yaş, Cinsiyet, Irk	10
2.1.2.4. Vücut Tipi	11
2.1.2.5. Beslenme	11
2.1.2.6. İlaçlar	13
2.1.2.7. Fiziksel Aktivite	14
2.1.3. Patogenez	15
2.1.3.1. Kemik Yapısı	15
2.1.3.2. Kemik Hücreleri	16
2.1.3.2.1. Osteositler	16
2.1.3.2.2. Osteoblastlar	16
2.1.3.2.3. Osteoklastlar	17
2.1.3.3. Kemik Remodelingi	17
2.1.3.4. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	18
2.1.3.4.1. Hormonlar	18

2.1.3.4.1.1. Parathormon	18
2.1.3.4.1.2. Kalsitonin	19
2.1.3.4.1.3. D Vitamini	19
2.1.3.4.1.4. Östrojen	20
2.1.3.4.1.5. Glukokortikoidler	21
2.1.3.4.1.6. Tiroid Hormonları	21
2.1.4. Klinik Bulgular	22
2.1.5. Tanı Yöntemleri	23
2.1.5.1. Laboratuvar Yöntemleri	24
2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	25
2.1.5.2.1. Düz Radyografiler	25
2.1.5.2.2. Radyografik Absorbsiyometri	26
2.1.5.2.3. Tek Foton Absorbsiyometri (SPA)	27
2.1.5.2.4. Tek X-Işın Absorbsiyometri (SXA)	27
2.1.5.2.5. Çift Foton Absorbsiyometri (DPA)	28
2.1.5.2.6. Çift Enerji X-Işın Absorbsiyometri (DEXA)	28
2.1.5.2.7. Kemik Sintigrafisi	29
2.1.5.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	29
2.1.5.2.9. Kantitatif Kompüterize Tomografi (QCT)	30
2.1.5.2.10. Kantitatif Ultrason (QUS)	30
2.1.5.2.11. Kemik Biyopsisi	30
2.1.6. Osteoporoz Tedavisi	31
2.1.6.1. İlaç Tedavisi	31
2.1.6.1.1. Kalsiyum	31
2.1.6.1.2. D Vitamini	32
2.1.6.1.3. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	32
2.1.6.1.4. Bifosfonatlar	33
2.1.6.1.5. Sodyum Florid	34
2.1.6.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	34
2.1.6.1.7. Anabolik Steroidler	35
2.1.6.1.8. Kalsitonin	36
2.1.6.1.9. Stronsiyum	36

2.1.6.1.10. K Vitamini	37
2.1.6.1.11. Parathormon	38
2.1.6.1.12. Büyüme Hormonu ve Büyüme Faktörleri	38
2.1.6.1.13. Kombinasyon Tedavisi	39
2.1.6.2. İlaç Dışı Tedaviler	39
2.1.6.2.1. Egzersiz	39
2.1.6.2.2. Beslenme	40
2.2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	40
2.2.1. Serbest Radikaller	41
2.2.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri	42
2.2.1.2. Lipid Peroksidasyonu (LP)	43
2.2.1.2.1. Lipid Peroksidasyonunun Mekanizması	44
2.2.1.2.2. Lipid Peroksidasyonunun Sonuçları	44
2.2.1.3. Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarının Dokular Üzerine Etkileri	45
2.2.2. Antioksidanlar	46
2.2.2.1. Enzim Yapısındaki Antioksidanlar	47
2.2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz	47
2.2.2.1.2. Glutasyon Peroksidaz	48
2.2.2.1.3. Glutasyon Redüktaz	48
2.2.2.1.4. Glutasyon-S-Transferaz	49
2.2.2.1.5. Katalaz	49
2.2.2.2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar	50
2.2.2.2.1. Antioksidan Vitaminler	50
2.2.2.2.2. Albümin	52
2.2.2.2.3. Bilirubin	52
2.2.2.2.4. Transferin ve Laktoferrin	52
2.2.2.2.5. Serüloplazmin	52
2.2.2.2.6. Ürik Asit	53
2.3. Stronsiyum (Sr)	53
2.3.1. Kullanım Alanları	55
2.3.2. Osteoporoz Tedavisindeki Yeri	55

2.3.2.1. Stronsiyum Ranelat	56
2.3.2.2. Kemik Üzerine Etkileri	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. Kullanılan Cihazlar	61
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	61
3.3. Kullanılan Deney Hayvanları	62
3.4. Çalışma Grupları	63
3.5. Overlerin Çıkarılması	64
3.6. Çalışma Örneklerinin Hazırlanması	66
3.6.1. Doku Örnekleri	66
3.6.2. Homojenizasyon	66
3.6.3. Histolojik İncelemeler İçin Dokuların Hazırlanması	67
3.7. Serum Ca, P, Mg, ALP ve E2 Ölçümleri	67
3.8. Analiz Yöntemleri	67
3.8.1. Protein Ölçümü (Lowry Metodu)	67
3.8.2. Glutatyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümü	69
3.8.3. Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini	70
3.8.4. Süperoksid Dismutaz Enzim Aktivitesi Tayini	71
3.8.5. Malondialdehit Ölçümü	72
3.9. İstatiksel Analiz	73
4. BULGULAR	74
4.1. Serum Ca, P, Mg, ALP ve E2 Sonuçları	74
4.2. Karaciğer Dokusuna Ait Bulgular	74
4.2.1. Antioksidan Sisteme Ait Bulgular	74
4.2.2. Histopatolojik Bulgular	77
4.3. Böbrek Dokusuna Ait Bulgular	80
4.3.1. Antioksidan Sisteme Ait Bulgular	80
4.3.2. Histopatolojik Bulgular	84
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	93
7.KAYNAKLAR	94
ÖZGEÇMİŞ	107

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal ve osteoporotik kemik yapısı	4
Şekil 2.2. Genant radyolojik değerlendirme yöntemi	26
Şekil 2.3. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları	42
Şekil 2.4. Glutasyon Döngüsü	48
Şekil 2.5. Stronsiyum ranelat	56
Şekil 2.6. Kemik stronsiyum içeriğini etkileyen faktörler	57
Şekil 2.7. Stronsiyumun plaseboya karşı kalça fraktür riski üzerine etkisi	58
Şekil 3.1. Sıçanlara, oral olarak stronsiyum ranelatın verilmesi	64
Şekil 3.2. Overektomi öncesi sıçanlardan birinin anestezi altındaki görüntüsü	65
Şekil 3.3. Overlerin çıkarılması işleminin görüntüsü	65
Şekil 3.4. Dokuların çıkarılması işlemi	66
Şekil 4.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyi error bar grafiği	75
Şekil 4.2. Karaciğer dokusu SOD aktivitesi error bar grafiği	76
Şekil 4.3. Karaciğer dokusu GSH-Px aktivitesi error bar grafiği	76
Şekil 4.4. Karaciğer dokusu katalaz aktivitesi error bar grafiği	77
Şekil 4.5. Grup I - Normal morfolojik özelliklere sahip karaciğer dokusu. x600	78
Şekil 4.6. Grup II - Karaciğer dokusunda belirgin bağ dokusu artışı (siyah ok) ve lökositik hücre infiltrasyonu (beyaz ok). x600	78
Şekil 4.7. Grup III - Normal morfolojik özelliklere sahip karaciğer dokusu. x600	79
Şekil 4.8. Grup IV - Normal morfolojik özelliklere sahip karaciğer dokusu. x600	79
Şekil 4.9. Grup V - Karaciğer hücreleri arasında lökositik hücre infiltrasyonu (ok). x600	80
Şekil 4.10. Böbrek dokusu MDA düzeyi error bar grafiği	81
Şekil 4.11. Böbrek dokusu SOD aktivitesi error bar grafiği	82
Şekil 4.12. Böbrek dokusu GSH-Px aktivitesi error bar grafiği	83
Şekil 4.13. Böbrek dokusu katalaz aktivitesi error bar grafiği	83
Şekil 4.14. Grup I - Normal morfolojik özelliklere sahip böbrek dokusu. x1200	84
Şekil 4.15. Grup II - Normal morfolojik özelliklere sahip böbrek dokusu. x1200	85
Şekil 4.16. Grup III - Normal morfolojik özelliklere sahip böbrek dokusu. x1200	85

Şekil 4.17. Grup IV - Böbrek tübüllerinde dilatasyon ve homojen madde birikimleri (ok). x1200 **86**

Şekil 4.18. Grup V - Böbrek tübüllerinde dilatasyon ve homojen madde birikimleri (ok). x1200 **86**

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. WHO'nun osteoporoz tanı kriterleri	5
Çizelge 2.2. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırması	6
Çizelge 2.3. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflandırması	7
Çizelge 2.4. Osteoporoz risk faktörleri	8
Çizelge 2.5. Reaktif oksijen ürünleri	43
Çizelge 2.6. Stronsiyumun kimyasal özellikleri	53
Çizelge 2.7. Stronsiyumun fiziksel özellikleri	54
Çizelge 4.1. Serum Ca, P, Mg, ALP ve E ₂ Bulguları	74
Çizelge 4.2. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri	74
Çizelge 4.3. Karaciğer dokusu SOD, GSH-Px, katalaz aktiviteleri	75
Çizelge 4.4. Böbrek dokusu MDA düzeyleri	81
Çizelge 4.5. Böbrek dokusu SOD, GSH-Px, katalaz aktiviteleri	82

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ALP:	Alkalen Fosfataz
Ba:	Baryum
°C:	Derece Celcius
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik Adenozin Mono Fosfat
COL1A1:	Kollajen Tip 1A 1 Geni
cNOS:	Yapısal Nitrik Oksit Sentaz
CT:	Kalsitonin
CTX:	C-Terminal Telopeptit
CXD:	Komputerize X-Işın Dansitometri
DEXA:	Çift Enerji X-Işın Absorbsiyometri
DIP:	Dijital Görüntüleme İşlemi
DPA:	Çift Foton Absorbsiyometri
E₂:	Östrojen
FSH:	Folikül Uyarıcı Hormon
g:	gram
g/mL:	gram/mililitre
GH:	Büyüme Hormonu
GPx:	Glutasyon Peroksidaz
GR:	Glutasyon Redüktaz
GSH:	Redükte Glutasyon
GSSG:	Okside Glutasyon
GST:	Glutasyon-S-Transferaz
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HRT:	Hormon Replasman Tedavisi
IGF:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL:	İnterlökin
IU:	İnternasyonel Ünite

iNOS:	Uyarılabilen Nitrik Oksit Sentaz
J:	joul (enerji birimi)
K:	Derece Kelvin
kJ mol:	Kilojoul Mol
KMİ:	Kemik Mineral İçeriği
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
Kr:	Kripton
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH:	Lüteinizan Hormon
LP:	Lipid Peroksidasyonu
M-CSF:	Mononükleer Fagosit Kolon Stimulan Faktör
MDA:	Malondialdehid
MEDOS:	Akdeniz Osteoporoz Çalışma Grubu
Mg:	Magnezyum
ml/mol:	Mililitre/mol
MORE:	Multipl Outcomes of Raloksifene Evaluation Trial
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
µg:	Mikrogram
NADPH:	Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO:	Nitrik Oksit
NOS:	Nitrik Oksit Sentaz
NTX:	N-Terminal Telopektit
OP:	Osteoporoz
ORAG:	Osteoporosis Research Advisory Group
OVX:	Ovariektomize
P:	Fosfor
PTH:	Parathormon
pm:	Atomik yarıçap birimi
QCT:	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
QUS:	Kantitatif Ultrasonografi
RA:	Radyografik Absorbsiyometri
RDA:	Alınması gereken günlük vitamin miktarı

RFLP:	Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi
rhPTH:	Rekombinant İnsan Parathormon
s.c.:	Deri Altı
SD:	Standart Sapma
SERM:	Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri
SOD:	Süperoksit Dismutaz
SOR:	Serbest Oksijen Radikalleri
SPA:	Tek Foton Absorbsiyometri
Sr:	Stronsiyum
SrR:	Stronsiyum Ranelat
SXA:	Tek Işın Absorbsiyometri
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü
TNF:	Tümör Nekrotizan Faktör
TSH:	Tiroid Uyarıcı Hormon
VDR:	Vitamin D Reseptörü
VDS:	Vertebra Deformite Skoru
W:	watt (güç birimi)
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Postmenopozal Osteoporoz Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Stronsiyumun Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri

Önemli bir hastalık olan postmenopozal osteoporozda her geçen gün yeni bulunan ilaç moleküllerinin osteoporoz tedavisi haricinde de insan vücuduna kattığı olumlu veya olumsuz etkilerin belirlenmesi gerekir.

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Lipid peroksidasyonundaki artış da oksidatif stresin en önemli göstergesidir.

Osteoporozda tedavisindeki ilaçlardan bir tanesi de son birkaç yılda etkin olarak kullanılmakta olan stronsiyumdur. Stronsiyumun oksidatif strese neden olup olmadığına dair hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz modeli oluşturulmuş sıçanlara stronsiyum verilerek bu ilacın lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre de stronsiyumun oksidatif stres açısından güvenilirliği değerlendirilmiştir.

90 günlük dişi Wistar-Albino sıçanlardan 7'şerli olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Bunlar kontrol, stronsiyum, overektomi, overektomi+stronsiyum (hemen) ve overektomi+stronsiyum (3 ay sonra stronsiyum verilen) gruplarıdır. İlaç uygulanan gruplara 3 ay boyunca gavaj yolu ile 500 mg/kg/gün dozda stronsiyum verilmiştir. Uygulamanın sonunda sıçanların karaciğer ve böbrek dokuları alınmıştır. Alınan dokuların MDA (malondialdehid) düzeyleri, SOD (süperoksit dismutaz), GSH-Px (glutatyon peroksidaz) ve katalaz aktiviteleri biyokimyasal yöntemlerle ölçülmüştür.

Stronsiyum grubunda MDA düzeyi karaciğerde anlamlı derecede artarken böbrekte değişmemiştir. Enzim aktivitelerinde ise her iki dokuda da anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Overektomi grubunda her iki dokuda da MDA düzeyi anlamlı derecede artarken, SOD değişmemiş, GSH-Px aktivitesi azalmıştır. Katalaz aktivitesi ise karaciğerde anlamlı değişikliğe uğramazken, böbrekte artmıştır.

Overektomi+stronsiyum (hemen) grubunda her iki dokuda da; MDA düzeyi artmış, SOD değişmemiş, GSH-Px azalırken katalaz aktivitesi artmıştır.

Overektomi+stronsiyum grubunda her iki dokuda da GSH-Px ve katalaz aktiviteleri artarken, SOD böbrekte azalmış karaciğerde değişmemiş, MDA seviyesi ise karaciğerde artmış ve böbrekte değişmemiştir.

Sonuç olarak, stronsiyum lipid peroksidasyonunu artırdığından ve postmenopozal osteoporoz döneminde antioksidan sistemi etkilediğinden, tedavi amaçlı kullanımında hastalığı tetikleyen diğer faktörlerle beraber oksidatif hasara neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, Stronsiyum, Lipid peroksidasyonu, Antioksidan aktivite, Overektomize sıçan.

ABSTRACT

The Effects of Strontium on Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Rats Having Experimental Postmenopausal Osteoporosis

Oxidative stress is imbalanced between antioxidant defense of the body and the production of free radicals result in peroxidation of the lipid bilayers of cells. The increase in the lipid peroxidation level is the reliable index of oxidative stress. In addition the contribution of new drug molecules developed or invented for osteoporosis treatment, it should be well elaborated the positive and negative effect of these molecules on human body. One of the active substances is the strontium which is recently used effectively in osteoporosis treatment. In literature there is no information whether strontium cause to oxidative stress or not. In this study, the strontium applied to rats having experimental postmenopausal osteoporosis and the effect of strontium on lipid peroxidation and antioxidant system were investigated. According to obtained results, safety of the strontium were evaluated the point of view of oxidative stress.

Total 35 Wistar-Albino rats (aged 90 days) were divided to 5 groups and one group used as control, two of them received only strontium and only ovariectomy, other group received ovariectomy followed by strontium (one of these group received strontium right after the ovariectomy and other group received strontium 3 months later from the ovariectomy). During to 3 months, 500 mg/kg doses of strontium were given to rats by orally. At the end of the drug application, liver and kidney of rats were removed and MDA (malondialdehyde) level, SOD (superoxide dismutase), GSH-Px (glutathione peroxidase) and catalase activities were determined by biochemical analysis methods.

In group received only strontium, MDA level in kidney did not change while MDA level in liver increased significantly. No meaningful changes observed in enzyme activity in both organs.

In ovariectomy group, while MDA level in both organs increased significantly, SOD is unchanged and GSH-Px activity decreased. While no meaningful changes observed in catalase activity in liver, it increased in kidney.

In group received strontium right after the ovariectomy, MDA level increased, SOD is unchanged and GSH-Px activity decreased and catalase activity increased in both organs.

In last group received strontium 3 months later from the ovariectomy, GSH-Px and catalase activity increased in both organs, SOD decreased in kidney and unchanged in liver. MDA level increased in liver and unchanged in kidney.

In conclusion, as strontium increase the lipid peroxidation and effect the antioxidant system during the postmenopausal osteoporosis period, strontium when used for the treatment may cause the oxidative damage together with other factors which trigger off the disease.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, Antioxidant activity, Strontium, Lipid peroxidation, Ovariectomy rats.

1. GİRİŞ

Kemiğin kitlesinin ve kalsiyum içeriğinin azalması ve kemiğin mikroyapısının bozulması ile nitelenen, bunun sonucu kemik fragilitesinin ve kırık olasılığının artmasına yol açan kemik hastalığına osteoporoz denir.

Osteoporozun tanı kriteri, hastanın kemik mineral dansitesinin, erkeklerde genç erişkindeki, kadınlarda ise menopoz başlamadan önceki normal ortalama değerine göre 2,5 standart sapma'dan (SD) fazla azalmış olmasıdır. Kırık meydana gelmiş olgularda ağır osteoporozdan ve dansite azalmasının osteoporoz sınırının altında (1 SD ile 2,5 SD arasında) olduğu durumlarda kemik kitlesi azlığı (osteopeni)'den söz edilir.

En sık görülen şekli involüsyonel osteoporozdur; bu, kadınlarda postmenopozal osteoporoz ve her iki cinsten senil osteoporoz şeklinde olur. Postmenopozal osteoporoz özellikle trabeküler kemik içeriği fazla olan kemiklerde (vertebralar, distal radius, kostalar, pelvis kemikleri gibi) belirginleşir; trabeküler kemik dokusu, kortikal kemik dokusundan farklı olarak östrojenlere fazla duyarlıdır. Bilateral ovariyektomi sonucu meydana gelen hipogonadizm, uzun süren glukokortikoid tedavisi, uzun süre yatakta kalma, neoplazmalar, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, hipertiroidizm, Cushing sendromu, ağır C vitamini yetersizliği ve osteogenesis imperfecta da genel osteoporozu neden olur. Gençlerde görülen osteoporozun, başta gelen nedeni uzun süre glukokortikoid tedavisidir. Ortopedik bozukluklar nedeni ile uzun süre immobilize edilen bölgelerdeki kemiklerde lokal osteoporoz gelişir. Kalsiyum, fosfat, D ve C vitaminleri ile proteinden fakir diyetle beslenme osteoporoz eğilimini artırır. Glukokortikoidlerden başka alkol, tiroid hormonları, fenitoin ve benzeri antikonvülsan ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, heparin ve kafein gibi ilaçların veya maddelerin uzun süre kullanılması da osteoporoz riskini artırır.

Osteoporoz tedavisi, kemik kaybının inhibe edilmesi ile daha fazla kemik kaybının önlenmesi esasına dayanır. Bununla birlikte kemik oluşumunun artırılmasına da çalışılır. Bu amaçla kullanılan ilaçların biri de yeni bir molekül olan stronsiyum'dur.

Stronsiyum; hem kemik doku kültüründe kemik yapımını, hem de osteoblast prekürsör kopyalanması ve kemik hücre kültüründe kollajen sentezini artırır. Osteoklast farklılaşmasını ve rezorpsiyon aktivitesini azaltarak kemik rezorpsiyonunu azaltır. Bunlar da, kemik dönüşümünün kemik yapımı yönünde yeniden dengelenmesini

sağlamaktadır. Tedavi edilen kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yüzeye absorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatit kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır. Stronsiyum kristal özelliklerini değiştirmez. Stronsiyumun insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%25) ve stronsiyumun kemik dokusuna yüksek afinitesi vardır.

Stronsiyumun lipit peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri ise bilinmemektedir. Lipit peroksidasyonu ve antioksidan sistemde esas olan ise serbest radikal miktarıdır.

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Çoğu olayda serbest radikal üretimi, pato-mekanizmanın bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotığın toksisitesi, serbest radikal üretimi ile ilgilidir. Çevresel kirleticiler ve ilaçlar oksidatif strese neden olabilir ki bu, biyolojik sistemlerdeki istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipit peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir.

Serbest radikallerin istenmeyen etkilerine karşı hücreyi koruyan maddelere de antioksidan denir. Vitamin C, E, A, betakaroten, metalotionin, poliaminler, melatonin, NADPH, adenzin, koenzim Q-10, urat, ubikuinol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, S-adenozil-L-metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, tioredoksin redüktaz, nitrikoksit sentaz, hem oksijenaz-1 ve eozinofil peroksidaz bu gruba girer.

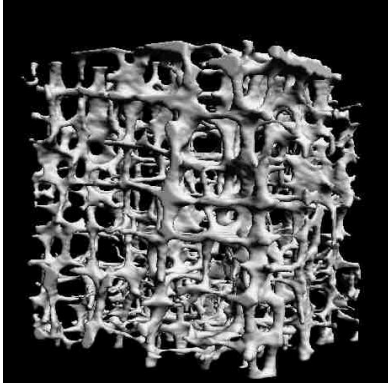
Önemli bir hastalık olan postmenopozal osteoporozda her geçen gün yeni bulunan ilaç moleküllerinin osteoporoz tedavisi haricinde de insan vücuduna kattığı olumlu veya olumsuz etkilerin belirlenmesi gerekir. Bu ilaçlardan bir tanesi de son birkaç yılda etkin olarak kullanılmakta olan stronsiyumdur. Stronsiyumun osteoporoz tedavisi açısından etkinliği kanıtlanmıştır fakat bu ilacın oksidatif strese neden olup olmadığına dair hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz modeli oluşturulmuş sıçanlara stronsiyum verilerek bu ilacın lipit

peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre de stronsiyumun oksidatif stres açısından güvenilirliği değerlendirilmiştir.

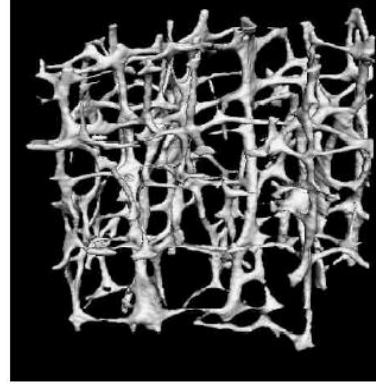
2. GENEL BİLGİ

2.1. Osteoporoz

Osteoporoz (OP), düşük kemik yoğunluğu ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasından dolayı kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır (Şekil 2.1) (1-3).



Normal



Osteoporotik

Şekil 2.1. Normal ve osteoporotik kemik yapısı

Osteoporoz en çok görülen kemik hastalığıdır. Ölüm yaşının yükselmesi nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz tanımı değişik şekillerde yapılmaktadır. 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda yapılan antlaşmaya göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Bu düzenleme, tanı yöntemlerinden Çift Enerjili X- Işını Absorbsiyometri (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (2). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kemik mineral yoğunluğu ve kırık oluşumunun her ikisini de kapsayan bir osteoporoz tanımı yapılmıştır. Bu tanı kriterleri Çizelge 2.1'de verilmiştir (2-4).

Çizelge 2.1. WHO'nun osteoporoz tanı kriterleri.

SINIFLAMA	T SKORU
Normal	-1,0 SD'nin altında
Osteopeni	-1,0 SD ve -2,5 SD arasında olması
Osteoporoz	-2,5 SD'den fazla olması
Yerleşmiş osteoporoz	-2,5 SD'nin üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması

SD;standart sapma

Osteoporozda, vücudun bütün kemiklerinin kütlelerinde azalma söz konusudur. Lokal osteoporozda ise immobilizasyon gibi altta yatan bir neden vardır (2). OP ve OP'dan kaynaklı kırıklar gittikçe artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle OP kaynaklı kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara neden olmaktadır (2,4,5). OP hakkında edinilen epidemiyolojik bilgiler günümüzde dahi halen yetersizdir. Çünkü hastalığın kesin tanı kriterleri bulunmamaktadır. Kemik dansitesi ölçümleri de, tam bir standardizasyon geliştirememiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğundan epidemiyolojik çalışmalar da kırıklar üzerine ağırlık kazanmıştır (2).

Kırık insidansı özellikle genç ve çok yaşlı bireylerde pik yapmaktadır. ABD'de her yıl ortalama 1.3 milyon kırık tespit edilmektedir. Kırıkların %70'i 45 yaş ve üzerinde görülmektedir. Tüm kalça kırıklarının % 80'i kadınlarda görülmektedir. 1990 yılında dünyada tespit edilen 1.660.000 kalça kırığının yaklaşık 1.197.000'nu kadınlarda ve diğer 463.000'lik kısmı ise erkeklerde tespit edilmiştir (5).

ABD'de 50 yaş üzerindeki 1000 beyaz kadının 18'inde omurga kırığı olduğu saptanmıştır. Rochester'da yapılan bir klinik çalışmada her iki cinsten de omurga kırığı insidansının arttığı görülmektedir. Kırık insidansı kadınlarda yaşla devamlı artış gösterirken erkeklerde ise ileri yaşlarda hızlanmaktadır. Kadınların postmenopozal dönemindeki ilk on yıl içinde tüm kemik kütlelerinde %15 kayıp söz konusudur ve bu kaybın yaklaşık %50'si ilk 5-6 yıl içinde ortaya çıkar. Erkeklerde tüm yaşam boyunca oluşacak kayıp % 20-30'dur (2).

2.1.1. Sınıflama

Diğer hastalıklarda olduğu gibi osteoporozun da değişik açılardan farklı sınıflandırılmaları mevcuttur. Albright OP' u ilk olarak üç gruba ayırmıştır:

1. 65 yaşa kadar olan kadınlarda görülen postmenopozal OP
2. 65 yaş üzerindeki her iki cinsten görülen senil OP
3. Ne menopoz, ne yaşlanma ne de saptanabilen bir nedenin olduğu idiopatik OP.

Bir grup araştırmacı bu sınıflamada değişiklik yaparak Tip I ve Tip II OP tanımlarını yapmışlardır. Tip I OP, 70 yaşın altındaki kişilerde oluşur ve el bileği, vertebra kırıkları ile karakterize iken, Tip II OP, 70 yaş üzerindeki kişilerde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırması Çizelge 2.2'de gösterilmiştir (2,6).

Çizelge 2.2. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırması

	Tip I OP (Postmenopozal OP)	Tip II OP (Senil OP)
Yaş	51-70	70 üzeri
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal
Kırık yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
Muhtemel neden	Östrojen eksikliği	Yaşlanma
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
D vit. metabolizması	İkincil azalmış	Birincil azalmış

Değişik açılardan osteoporozun sınıflandırılması ise Çizelge 2.3'de gösterilmiştir (2,6).

Çizelge 2.3. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflandırması

Yaşa göre	Juvenil, adult, senil
Lokalizasyona göre	Genel, bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler, Kortikal
Etiyolojiye göre	Primer, sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı turnover'li, yavaş turnover'li

Postmenopozal ve senil OP involüsyonel OP olarak da tanımlanmaktadır. En sık kullanılan sınıflama etiyolojiye göre yapılan sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre OP primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılabilir (2,7).

2.1.2. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporozun önlenmesindeki ilk basamak, osteoporoz oluşumunda etkili olan risk faktörlerinin bilinmesi, risk altında kalan grubun tespit edilmesi ve bu grup için tedbirlerin alınmasıdır. Dünyadaki yaşlı nüfus oranının giderek artması, kırık ile sonuçlanan OP' u ciddi bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Bu nedenle OP ile ilgili araştırmaların çoğu hastalığın ve kırığın önlenmesine yöneliktir. Hastalığın önlenmesi ile ilgili çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Böylelikle toplumda yüksek riskli kişilerin tanımlanması ve öncelikle önleyici tedbirlerin alınması gerekmektedir. İlk adım çeşitli nedenlerden dolayı oluşmuş düşük kemik kitlesine sahip bireyleri saptamaktır. Çünkü düşük kemik kitlesi, kırık riskini tayin edebilecek en önemli faktördür. Tüm bu stratejilerin amacı ise toplumda risk faktörlerinin modifikasyonudur (8-10).

Osteoporozda risk faktörlerini genetik, hormonal, antropometrik, besinsel, yaşam şekli, diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar olarak sıralayabiliriz. Osteoporozun risk faktörlerinden biri olan antropometrik özellik MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study / Akdeniz Osteoporoz Çalışma Grubu) çalışmaları ile önem kazanmıştır. Vücut kitle indeksi küçük olan minyon, kısa boylu, zayıf, soluk, ince tenli postmenopozal kadınların risk gruplarında olduğu belirtilmiştir. Obezite ise, kemik

kaybına karşı koruyucu olma görevini, iskelete yüklenme stresini ve androjenin östrojene periferik değişimini artırarak gerçekleştirir. Birçok çalışmada vücut ağırlığı, kemik kitlesi ve kalça kırıkları arasındaki pozitif ilişkiyi göstermektedir. Osteoporozda risk faktörleri Çizelge 2.4'te gösterilmiştir (8,9).

Çizelge 2.4. Osteoporoz risk faktörleri

Genetik	Beyaz, aile anamnezi, gen farklılıkları
Antropometrik	Minyon, zayıf, soluk, ince tenli
Hormonal	Kadınlar, erken menapoz, geç menarş, doğum yapmamış olmak
Besinsel	Diyette düşük kalsiyum alımı, aşırı protein alımı
Yaşam şekli	Sedanter hayat, sigara, alkol, kahve
Kullanılan ilaçlar	Diüretik, antikonvülzan, heparin, kortikosteroid
Birlikte olan hastalık	Hiperparatroidizm, Parkinson, gastrektomi

2.1.2.1. Genetik

Osteoporozda etki eden genetik etkenlerin ve bunların çevresel faktörler ile etkileşimlerinin daha iyi bilinmesi tedavi ve korunmada daha etkili olabilir. Osteoporozun genetik bir hastalık olduğu yönünde pek çok bilgi mevcuttur. Genetik epidemiyolojik çalışmalar, maternal kırık aile hikâyesi olan kadınlarda tekrarlama riskinin arttığını göstermektedir. Aile çalışmalarında osteoporotik kırığı olan annelerin kızlarının düşük kemik yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. Kırık riskini belirleyen asıl kalıtsal faktörler; kemik kütlesi, yoğunluğu ve yapısal kalitesidir. Osteoporozda kompleks multifaktöriyel genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Kalıtım incelemeleri monozigot ikizler ve aynı cinste dizigot ikizlerdeki göreceli farklılıklara bakılarak yapılmıştır. Monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere göre hem lomber vertebra hem de femur boynu kemik yoğunlukları birbirine daha yakın bulunmuştur.

Osteoporozun genetik çalışmalarında incelenen ilk gen vitamin D reseptör (VDR) genidir (11,12). Morison'un 1994 yılında VDR genin son intronunda BsmI

RFLP'nin bir ikiz çalışması ve postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve serum osteokalsin konsantrasyonunun ilişkili olduğunu yayınlanmasından sonra bunu destekleyen pek çok çalışma yayınlanmıştır. İkizlerde ve ikiz olmayan beyaz ırk popülasyonlarında VDR alelleri ile kemik yoğunluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Kalsiyum alımı ve emilimi ile ilgili yapılmış birçok çalışmada yüksek ve etkili dozda kalsiyum alımının VDR genotipinin etkisini baskıladığı gösterilmiştir. Böylece VDR genotipi, kalsiyum destek tedavisinin hangi grup hastada daha etkili olabileceği konusunda yol gösterici olmuştur (11).

Osteoporozda etkili olduğu düşünülen diğer genler ise; steroid reseptör genlerinden, östrojen gen polimorfiziminin kemik yoğunluk değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-6 (IL), transforming büyüme faktörü (TGF- β), kalsitonin reseptör geni, osteokalsin geni, kollajen tip 1A 1 geni (COL1A1), parathormon (PTH) reseptör geni ve apolipoprotein E genleri ile kemik yoğunluğu arasında ilişki olduğu da saptanmıştır (12,13).

2.1.2.2. Hormonal Nedenler

Kadınlardaki hızlı kemik kaybının nedenlerinden biri menopoz ile oluşan gonadal yetersizliğe bağlı olarak gelişen östrojen eksikliğidir. Östrojen seviyesi menopoz ile birlikte düştüğünden kemik yıkımı hızlanır. Birçok çalışmada geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, overektomi sonucu gelişen iatrojenik menopoz, doğum sayısı, doğum kontrol hap kullanımı, emzirme varlığı ve süresi osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (14).

Birçok çalışmada geç menarş hikâyesi olan kadınlarda daha düşük kemik mineral dansitesi saptanmıştır. Yine hipotalamik amenoresi olan genç erişkin ve adolesan kızların da düşük kemik kütlelerine sahip oldukları saptanmıştır. Bazı yeni çalışmalarda kadınların üreme dönemleri sırasında doğum kontrol hap kullanımlarının kemik mineral dansitesi üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Overektomi veya menopoz sonucu östrojenlerin yok olması mononükleer fagosit koloni stimulan faktör (M-CSF) gibi gelişim faktörlerinin, IL-1, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör (TNF) gibi sitokinlerin artışına neden olur ve bununla birlikte kemik iliği hücreleri artar. Böylece

daha fazla osteoklast oluşur ve daha fazla kemik rezorpsiyonu gerçekleşir. Erkeklerde androjen yetmezliği kadınlardaki östrojen yetersizliği gibi osteoporozaya yol açar. (15-17).

2.1.2.3 Yaş, Cinsiyet, Irk

Yaş, cinsiyet ve ırk kemik kütlesi ve kırık riski için en önemli belirleyicilerdir. Genellikle kemik kütlesi 20'li yaşlara kadar artmakta ve maksimum kemik kütlesine ulaşmaktadır. Bu yüksek kemik kütlesi 40'lı yaşlara kadar korunmaktadır. Kırk yaşından sonra fizyolojik olarak kemik kütlesinde kayıp başlamaktadır. Oluşan bu kaybın hızı ise bazı yapısal değişiklikler veya cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Kayıp miktarı yaklaşık olarak yılda %0,4–1,3 civarında olmaktadır (18).

Vertebra mineral yoğunluğu kantitatif bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiğinde genç kadın ve erkekte çok benzerdir. Cinse bağlı farklılık doruk kemik kütlesindeki kortikal kemik kalınlığı ve çapı ile ilişkilidir. Bu durum proksimal femur için de geçerlidir. Erişkin erkeklerde yaş artışı ile birlikte kortikal kemik kütlesinde bir azalma olmaktadır. Ancak kadınlardaki azalma kadar hızlı değildir. Erkeklerdeki kortikal kalınlığın daha fazla olması apendiküler kemik kırıklarının daha az olmasının nedenidir. Kadınlarda hem trabeküler incelmeye hem de trabeküler kayıp daha fazladır. Erkeklerde ise trabeküler incelmeye, trabeküler kayba oranla daha fazladır. Kırıklar 45'li yaşlara kadar erkeklerde, 45'li yaşlardan sonra kadınlarda daha sıktır. Bütün kırıklardaki insidans hayatın erken dönemlerinde (45 yaş altı) erkeklerde daha fazla iken, 40–50 yaşında bu durum tersine döner ve tüm kırıklar kadınlarda daha fazla görülmeye başlanır (19).

Irksal değişiklikler özellikle osteoporotik kırıklarla ilgili epidemiyolojik çalışmalarda belirgindir. Kalça kırığı, beyaz ırkta siyah ve Asya toplumlarına oranla daha yüksek bulunmuştur. İskandinav ülkelerde kalça kırığı hızı çok yüksektir. İskandinav ülkelerine göre Kuzey Akdeniz Ülkelerinde daha az kalça kırığına rastlanmaktadır. Genelde Asya ırkında kalça kırığı seyrek olmasına rağmen omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır. Distal ön kol kırıkları Asya ve Afrika kökenli siyahlarda beyazlara oranla 3 kat daha az görülmektedir (19).

2.1.2.4. Vücut Tipi

Vücut ağırlığı ile KMY arasında tutarlı ve doğru bir ilişki bulunmaktadır. Kadınlardaki vücut ağırlığı kemikler üzerine mekanik yüklenmeyi sağlayarak kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Özellikle yağ dokusunda depolanan östrojenin de kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Kilolu bayanlar parathormon (PTH)'a daha az duyarlıdır ve böylelikle kemik kütlesi korunarak çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir. Zayıf kadınlarda osteoporotik kırığa yakalanma riski daha fazladır. Bu gerek daha düşük kemik kütleleri olduğu için, gerekse düşmelerde koruyucu yağ dokusunun az olmasından kaynaklanmaktadır. Yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi kilolu kadınlarda kemik yoğunluğunu birlikte etkilerken, erkeklerde yağsız vücut kitlesi daha çok önemlidir. Fazla kilolu kadınların bağırsaktan kalsiyum emilimi daha fazla olmaktadır. Östrojen seviyesinin ve vücut ağırlığının düşük olmasının birlikteliği optimal kemik kütlesi oluşmakta olan genç kadınlarda zararlıdır (20,21).

2.1.2.5. Beslenme

Diyetle yetersiz miktarda kalsiyum alımında, PTH aktivitesi ile gerekli olan kalsiyum kemiklerden sağlanarak plazma kalsiyum miktarı dengede tutulmaya çalışılır. Bu durum ileri yaşlarda osteoporoza yol açmaktadır. Kalsiyum alınması ile KMY arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Özellikle çocuklarda ve adolesan dönemlerde kemik kütlesinin optimal değerlere ulaşması için kalsiyum alımının büyük önemi bulunmaktadır. Postmenopozal dönemde ise kemik kaybı hızını azaltmaktadır. Osteoporozdan korunmak için yaşamın tüm dönemlerinde yeterli kalsiyum alımı önemlidir. Osteoporozda kalsiyumun yetersizliği, D vitamini yetersizliği ile birlikte değerlendirilmelidir. D vitamini eksikliği kalsiyumun bağırsaklardan emilimini bozmaktadır. Ayrıca ileri yaşlarda 1,25 Dihidroksikolekalsiferol sentezi azalır ve buna östrojen azlığı da eklenince bağırsaklardan kalsiyum emilimi düşer ve bu da kemikte kalsiyum miktarında azalmaya neden olur. Brouns ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada okul yıllarında yüksek kalsiyum alan genç bayanlarda kemik mineral dansitesinde % 2–3 oranında artış olduğu tespit etmiştir. Yine bir araştırma ekibi

tarafından yapılan benzer çalışmada yüksek kalsiyum alımına ek olarak yüksek fiziksel aktivite de eklenince bu oranın % 9-16'ya yükseldiği bulunmuştur (22).

Kemiğin yapısında ağırlıklı olarak protein ve mineral bulunmaktadır. Protein, enerji, vitamin ve mineral gibi beslenme faktörleri kemiğin yapısına etki etmektedir. Bunlardan herhangi birinde gelişen eksiklik, kemiğin boyutunu ve yoğunluğunu, bazen de her ikisini etkiler. Yapılan birçok çalışmada düşük protein alımının gerek büyüme süresince kemik kütlelerinin oluşumunda, gerekse erişkin çağda bu kütlelerin korunumunda zararlı olduğu gösterilmiştir. Protein eksikliği insülin benzeri büyüme faktörü'nün (IGF-1) üretimini ve fonksiyonunu bozmaktadır. IGF-1 ise epifiz plaklarında kondrositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyararak kemiğin boyuna büyümesini sağlayan en temel faktördür. Proteinden zengin diyetler kalsiyumun idrarla atılımını artırmaktadır. Bu etki ise yüksek fosfat içeriği nedeniyle hayvansal proteinlerde daha yüksektir. Yüksek miktarda fosfat alınması idrarla kalsiyum atılımını azaltıp ve feçesle atılımını artırmaktadır (23).

Yetersiz alınan mineral ve vitamin ya da aşırı miktarda alınan protein, sodyum gibi maddeler osteoporoz için önemli derecede risk faktörü olabilmektedir. Yine K ve C vitaminlerinin kemik metabolizmasında etkili olduğu ve osteoporoz için koruyucu rol oynadığı bilinmektedir. Magnezyum, demir, çinko, bakır gibi elementlerin osteoporoz için muhtemel koruyucu rol oynadıkları bilinmektedir. Aşırı miktarda kahve tüketimi de kalsiyumun bağırsaktan alımını ve idrar ile atılımını etkilemektedir (24).

Sigara kullanımına bağlı olarak PTH, 25-hidroksivitamin D, 1,25-dihidroksivitamin D seviyesinde düşme meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalmakta ve idrarla atılımı artmaktadır. Sigara içenlerde östrojen metabolizması bozularak, östrodiol üretimi azalır ve daha az aktif östrodiol üretilir. Ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin artarak aktif östrojenlerin serbest serum düzeyi daha da azalmaktadır. Ayrıca sigara içenlerde vücut kitle indeksi daha düşük bulunmuştur. Sigara ve kırık riskini değerlendiren çalışmalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre kalça kırık riski %50 oranında artış göstermektedir (25).

Alkol kullanımı da kırık riskini artırmaktadır. Alkol ile beslenme alışkanlığı da bozulmaktadır. Kemik hücrelerinin fonksiyonel aktivitesini azaltarak proliferasyonunu azaltmaktadır. Formasyonun azalmasına bağlı olarak trabeküler volüm azalır ve

mineralizasyon bozulur. Serum osteokalsin seviyesi azalır. Kronik alkol kullanımında serum 25(OH) ve 1,25(OH)₂ D vitamin seviyesi düşerken, serum kortizol seviyesi ve PTH düzeyi artmaktadır. Alkole bağlı hipogonadizm, karaciğer bozukluğu, metabolik asidoz ve idrar kalsiyum artışı görülebilir. Düzenli alkol kullanan kişilerde bel ve ön kol KMY'leri düşük bulunmaktadır (26).

2.1.2.6. İlaçlar

Bazı ilaçların uzun süre ve/veya yüksek doz kullanımı sonucu kemiklerde osteopeni görülebilmektedir. Bu grup ilaçların başında kortikosteroid ilaçlar gelmektedir. Ayrıca antikonvülsif ve atnikoagulan ilaçlar, kemoterapötik ajanlar (metotreksat, siklosporin A), antitüberküloz ajanlar, kolestramin, uzun süre heparin kullanımı, alüminyum içeren antiasitler de osteopeniye neden olabilmektedir (27,28).

Glukokortikoidlere bağlı gelişen kemik kaybı, yıkımın yapımdan daha fazla olmasından dolayı oluşmaktadır. Glukokortikoidler hem kemik yıkımını artırırken hem de kemik formasyonunu azaltmaktadır. Gelişen sekonder hiperparatroidizm ve hipogonadizm, kemik rezorpsiyonunda rol almaktadır. Uzun süre steroid kullanımında fraktür riskinde artmaktadır. Sıklıkla fraktürler vertebra, kostalarda ve kalçada oluşmaktadır. Fraktür riski %30-50 oranında artar. Glukokortikoid kullanımı sonucu ilk başlarda kemikte erken ve hızlı bir şekilde kayıp olmakta, yaklaşık 6 aylık bir süre sonra ise plato çizmektedir. Genel olarak 7,5 mg/gün ve üzerindeki dozlarda trabeküler kemik kaybı görülmektedir (29).

Difenilhidantoin ve fenobarbital gibi antikonvülsif ilaçlar hepatik mikrozomal enzimlerini aktive ederek D vitamini metabolizmasında hızlanma yapmaktadır. 25-hidroksikolekalsiferol seviyesinde azalmaya bağlı olarak hipokalsemi meydana gelir. Ayrıca antikonvülsif ilaçlar 17 β-östrodiol katabolizmasını da hızlandırarak hipoöstrojenemiye yol açarlar ve kalsitriole bağırsaklarda direnç gelişmesine neden olurlar. Epileptik bireylerde %10 oranında fraktür oluşumu bildirilmiştir. Kronik antikonvülsif tedavi yapılmakta olan hastalarda günlük 2000 IU dozunda D vitamini tedavisi ile 3 ay sonunda ön kol kemik mineral içeriğinin arttığı gözlemlenmiştir. Heparinin iskelet sistemi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte bazı

görüşlere göre PTH üzerinden osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır ya da kollejenaz sentezini uyararak veya osteoblastik aktiviteyi baskılayarak, parathormon – vitamin D aksının bozulması ile kemik kaybına neden olmaktadır. Bir çalışmada 25 hafta boyunca ortalama 19.000 IU/gün dozunda heparin alan 184 gebe hasta yeni semptomatik vertebra kırıkları bakımından incelenmiş ve bu kadınların 4'ünde (%2,2) postpartum dönemde kırık meydana gelmiş, bundan dolayı osteoporoz heparin dozu ile ilgili bulunmuştur. Bir oral antikoagülan olan warfarin, K vitamini sentezini antagonize ederek osteokalsin sentezini azaltmaktadır. K vitamini tedavisi osteokalsin sentez defektini düzeltmektedir (30).

İmmunosüpresif ajanlardan siklosporin de hızlı kemik kaybına neden olmakta ve fraktür riskini de arttırmaktadır. Siklosporin A sıçanlarda kemik döngüsünü belirgin bir şekilde arttırmaktadır. Uzun süre metotreksat tedavisi görenlerde kemik ağrıları ve kemiklerde şişmeler meydana gelmekte ve kırıklar görülebilmektedir. Histomorfometrik olarak osteoid formasyonunda azalma ile seyreden düşük döngülü kemik hastalığı meydana gelmektedir. Metotreksat kesildikten sonra kemik ağrıları düzelmekte, ancak radyolojik düzelmenin görülmesi aylar almaktadır. Lityum psikiyatride sık kullanılan bir ilaç olup hiperkalsemi ve paratroid hormon artışına neden olarak kemik kaybına neden olmaktadır. GnRH antagonistleri günümüzde gittikçe daha sık kullanılır hale gelmiştir ve hipogonadizme yol açarak kemik kaybına neden olmaktadır. A vitamini türevlerinden retinoik asit de osteoporoz nedeni olarak belirlenmiştir (30).

Antipsikotik ilaçlar prolaktin seviyesini artırarak osteoporozu neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofizer-gonad aksını bozarak hipogonadal bir hormonal sonuç oluşturmaktadır. Olası neden östrojen azalması gibi görülmektedir (31).

2.1.2.7. Fiziksel Aktivite

Yapılan birçok çalışmada fiziksel aktivite ile doruk kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Vücut ağırlığını taşıma pozisyonunda yapılan aktivitelerin iskelet sağlığı için gerekli olduğu belirlenmiştir. Mekanik ağırlık taşıma stresi, kemiğin yeniden yapılanmasına yaptığı etkiyle kemik gelişimi, doruk kemik kütlesi formasyonu ve aynı zamanda kemik kütlesinin korunmasında belkide en önemli eksojen faktördür.

Mekanik stres seviyesinin artmasına bağlı olarak kemik formasyonu ve kemik kitlesinin artışına neden olan mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, mekanik strese bağlı olarak hidroksiapatit kristallerinde oluşan endojen piezoelektrisitlerin osteoblastları stimüle edebileceği ve yeni kemik oluşumunun hızlanabileceği öne sürölmüştür. Uzun süre yatak istirahati yapanlarda, güçsüz ve hemiplejik gibi durum nedeniyle immobilizasyonda kalanlarda, kemik rezopsiyonunda artma ve/veya kemik formasyonunda azalma meydana gelmektedir. Dalsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada egzersiz yapan postmenopozal kadınların lomber KMY değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (32).

Egzersizler, kasların kemikleri çekerek oluşturdukları stres sonucu osteoblastik aktiviteyi artırır. Kasların güçlenmesi ile stimölasyon artarak kemiklerin güçlenmesine neden olur. Düzenli yapılan egzersizlerin KMY artışı ile birlikte kalça kırığı riskini de azalttığı bildirilmiştir. Yamazaki ve arkadaşlarının 61.200 postmenopozal kadın üzerinde yaptığı bir çalışmada; haftada en az 4 saat yürüyenlerde kalça kırığı riski haftada en az 1 saat yürüyenlere göre %41 oranında daha düşük bulunmuştur (33).

2.1.3. Patogenez

2.1.3.1. Kemik Yapısı

Kemik vücuda destek veren, ağırlığı taşıyan, iç organları koruyan, kasların yapışması ile hareketi sağlayan bir dokudur. Tüm vücut kalsiyumunun ve fosfatının %99'u kemiklerde depolanmış halde bulunmaktadır. Kemik dokusu kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum gibi iyonlar için iyi bir depo görevi görür. Kemik, mineralize kollajen çatısı bulunan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kollajen, matriks kollajen, proteoglikan ve non-kollajen proteinlerden oluşmaktadır. Kemik matriksi, kemik modeling ve remodelinginin regölasyonunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerini de içerir. Non-kollajen proteinler arasında osteokalsin (kemik gIa proteini), matriks gIa proteini, osteonektin, fibronektin, osteopontin ve kemik sialoproteinleri sayılabilmektedir. Kemik, kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongioz) bölümlerden oluşur. Bu iki form iskeletin %90'ını oluşurmaktadır. Kompakt kemik uzun kemiklerin

diafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Ortasındaki haversian kanalın içinde damar sistemi, sinirler ve etrafında düzgün bir şekilde dizilmiş olan tabakalardan oluşur. Trabeküler kemik ise, uzun kemiklerin uçlarında ve yassı kemiklerin yapısında bulunan kısımdır. İçinde kemik iliği içeren boşluklar ve bağlantılı plaklar bulunduran gevşek bir yapıdır (34).

2.1.3.2. Kemik Hücreleri

Osteosit, osteoblast ve osteoklast kemiğin üç temel hücresidir.

2.1.3.2.1. Osteositler

Osteositler, osteoblast kaynaklı ve lakunelerin içinde bulunan kemik hücreleri olup genel olarak inaktif hücrelerdir. Osteositlerin nükleusu yassıdır, sitoplazmaları organel açısından farklıdır. Nadiren ribozomal endoplazmik retikulum ve çok az sayıda golgi organını içerirler. Genel olarak inaktif hücreler olduğu halde kemiğin devamlılığı için bazı maddeleri salgılayabilirler. Osteositte osteoliz süresince morfolojik değişiklikler olmaktadır ve osteositler PTH, $1,25(OH)_2$ vitamin D3'e cevap verebilmektedir. Kemiğin stres durumu, kemik yapımı ve yüklenme sırasındaki ilişkiyi yansıtır. Böyle bir durumda stres, tüm kemikte yapılanma ve yeniden yapılanmanın kontrolü için iyi bir uyarıdır (34,35).

2.1.3.2.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik yapımını sağlayan, kemik matriksini sentezleyen ve mineralizasyonu sağlayan hücrelerdir. Daha önceden osteoblastlarca rezorbe edilen kemik, yerine yeni kemik dokusunu sentezler. Osteoblastların, mezanşimal kaynaklı osteoprogenitör hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Kemik matriksinde bulunan IGF I ve II, platelet kökenli büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, TGF- β gibi

büyüme faktörleri osteoblast proliferasyonunu uyarırlar. PTH, osteoblastlar üzerinde küçük dozlarda direkt etkiyle çoğalmayı sağlar (36,37).

2.1.3.2.3. Osteoklastlar

Osteoklastların prekürsörleri kemik iliğinden köken alırlar. Osteoklast hücreler büyük, çok nükleuslu ve hareketli hücreler olup asidofilik sitoplazmaya sahiptirler. Monosit yolu ile hematopoetik kök hücreden köken alırlar. Pluripotent hematopoetik seriana hücreleri osteoklastların da ana hücreleridir. Kemik yüzeyi üzerinde veya rezorbe kemiğin bulunduğu Howship laküna denilen boşluklarda bulunurlar. Kemik matriksine saldıran kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Çok miktarda vakuol ve veziküllere sahiptirler. Kemik rezorpsiyonunda ilk olay osteoklastların hedef matrikse bağlanmasıdır. Kemiğe bağlanma gerçekleştiğinde, osteoklast kendisi ve kemik yüzeyi arasında bir ekstraselüler mikroçevre yaratır. Bulduğu çevrede asidik ortam oluşturur. Bu asidik ortam ilk olarak kemik mineralini mobilize eder ve daha sonra bir lizozomal proteaz tarafından kemiğin demineralize olan organik kısmı yıkılır. Kemiğin yıkım ürünleri osteoklastlar tarafından endositoz ile içeri alınarak hücrenin antirezoptif yüzeyine taşınır ve daha sonra da serbestlenir (34,38).

2.1.3.3. Kemik Remodelingi

Remodeling gerek kortikal ve gerekse trabeküler kemikte yeni kemiğin oluşarak eski kemiğin yerini alması yani kemiğin yeniden yapılanmasıdır. Remodeling, kemik yüzeyinde önce aktivasyon ve ardından osteoklastik bir yıkımla başlar. Yıkım olayından sonra kemikte osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen osteoid oluşumu ile mineralizasyon tamamlanmaktadır. Bu olaylar zinciri yaklaşık 3-4 ay içerisinde tamamlanır ve lokal büyüme faktörlerinin osteoblastları uyardığı düşünülür. Kemiğin yeniden yapılanması olayı kemiğin yapılanmasından farklı bir olaydır. Kemiğin yeniden yapılanması, eski kemiğin yeni kemikle yer değiştirmesini sağlayan ve hayat boyu

devam eden hücrel olaylar zinciri olarak görülmektedir. Kemiğin yapılanması olayı ise, çocuklukta ve adölesan devrede kemiklerin büyümesi ile oluşan bir durumdur.

Kemik rezorpsiyon ve formasyonu her zaman birbirini takip eden bir olaydır. Hiçbir zaman sadece formasyon veya sadece rezorpsiyon söz konusu değildir (35,8).

2.1.3.4. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

2.1.3.4.1. Hormonlar

2.1.3.4.1.1. Parathormon

Paratiroid hormonu (PTH) 84 aminoasitli polipeptid yapısındaki bir hormondur. Fizyolojik olarak kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli görevi üstlenen hormondur. PTH'nin kemik dokusu üzerindeki birden fazla etkileri mevcuttur. PTH ile kemikte en fazla etkilenen hücre osteoklast hücreleridir. Hormon için kemik dokusundaki hedef hücreler ise osteoblastlardır. Osteoblastlar PTH reseptörlerine ve hormonun uyardığı adenilat siklaz cevabına sahiptirler. PTH'nin osteoklast üzerindeki etkileri indirekt olmaktadır. Osteoblast hücrelerin PTH tarafından uyarılması neticesinde osteoklast hücrelerin aktif hale gelmesi ve rezorpsiyon olayının başlaması bu iki kemik hücreleri arasındaki iyi bir iletişimin olduğunun açık bir göstergesidir. PTH'nin osteoblast hücreler üzerindeki etkileri doza bağımlı olarak değişir. Yüksek dozlarda formasyonu inhibe ettiği halde, düşük seviyelerdeki dozlarda ise kemik formasyonunu aktive ettiği bilinmektedir. Osteoblast sayısını, formasyonun iyi bir göstergesi olan alkalen fosfataz konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. PTH böbrek üzerindeki etkisiyle kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tubuler transportunu düzenler (39,40).

2.1.3.4.1.2. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir polipeptittir. Kalsitonin kemik yıkımını yavaşlatan en önemli hormondur. Kemik yıkımı engelleme mekanizması özellikle osteoklast aktivitesini azaltması yoluyla olmaktadır. Normal bir insanda hipokalsemik etkileri oluşmaz, ancak hiperkalsemi durumlarında hipokalsemik etkisi ortaya çıkmaktadır. Kemik rezorpsiyonunun majör inhibitörü kalsitonindir (41). Osteoklastlarda spesifik kalsitonin (CT) reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. Kalsitonin CT reseptörlerine bağlanarak osteoklast hücrelerin tırtıklı yüzeylerinde bir azalma yapmak kaydıyla ve yine hücre içerisinde cAMP'de artış yaparak rezorpsiyonu engellemektedir. Kalsitoninin fizyolojik etkileri özellikle gebelik, büyüme, laktasyon durumları gibi kalsiyum ihtiyacının arttığı durumlarda iskeletin korunmasıdır (42).

2.1.3.4.1.3. D Vitamini

İnsanlarda D vitamini iki kaynaktan elde edilmektedir. Bunlar eksojen olarak diyetle ve endojen olarak da ciltten dönüşüm neticesinde elde edilmektedir. Vitamin D'nin en büyük kaynağı güneşten elde edilen Ultraviyole B ışınlarıdır. Deride ise 7-dehidrokolesterol, karaciğerde 25-hidroksilaz tarafından metabolize olarak 25-hidroksi-vitamin D'ye çevrilirler (43). Daha sonraki basamakta böbreklerde 1,25(OH)₂ D₃ olarak aktif hale gelerek bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eder (44). Yine diğer bir etkisi ise direkt ve indirekt olarak kemik ana aktivatörü olan PTH sekresyonunu inhibe etmektir. Vitamin D'nin ve kalsiyum absorpsiyonunun azalması, PTH düzeyinin artması kemik dokusu üzerine olumsuz yan etkilere neden olmaktadır.

İleriki yaşlarda D vitamini desteğinin kırıkların önlenmesindeki önemi konusunda yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Nakamuranın yaptığı bir çalışmada yaşları 45-60 arasında değişen postmenopozal kadınlara günde 0,75 µg 1-alfa (OH) D₃ bir yıl süre ile verilmiştir. Vitamin D verildikten 3 ve 12 ay sonra yapılan analizlerde kemik kütlelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Yine ölçümlerde idrar pyridinolin ve deoksipyridinilin seviyesinin önemli derecede düştüğü gösterilmiştir (45).

Aktif vitamin D intestinal reseptörlere bağlanarak kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini arttırır. Pozitif bir kalsiyum dengesi sağlamaktadır. Fosfat emiliminin artırması kalsiyum emilimindeki etkisinden ayırır. 1,25-dihidroksi vitamin D₃ (kalsitrol) güçlü bir kemik rezorptif ajandır ve osteoklast sayısını ve aktivitesini artırır. Fizyolojik dozajlarda vitamin D'nin primer etkisi osteoklastları aktive etmek değildir (43,45).

2.1.3.4.1.4. Östrojen

Seks hormonlarının kas iskelet sistemi üzerinde belirgin derecede etkileri bulunmaktadır. İskelet büyüme ve maturasyonu süresince, bayanlarda östrojenin erkeklerde ise androjenlerin majör etki gösterdikleri bilinmektedir. Yapılan çalışmalar östrojen ve testosteronun kemik yoğunluğu ile direkt ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (46).

Osteoporozun erkeklerden çok kadınlarda görülmesinin sebebi menopozda östrojenin azalmasıdır. Osteoklast progenitörleri, östrojene geleneksel östrojen reseptörleri vasıtasıyla cevap verirler. Östrojen azalması, osteoklast hücre sayılarının aşırı derecede artmasına ve ömürlerinin uzamasına neden olmaktadır. Östrojen aynı zamanda osteoblast ölümünü baskılayarak osteoblastların ve kemikteki osteositlerin iş görme sürelerini artırdığından, östrojen eksikliği osteoblast ve osteosit sayılarının azalmasına neden olur (47).

Östrojen eksikliğinde intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Ayrıca paratiroid bezi üzerindeki azalma nedeniyle de artan paratiroid hormonu kemik rezorpsiyon artışına neden olur.

Kemik matriks proteinlerinin sentezindeki azalma ile birlikte osteoblastların sayı ve fonksiyonlarında azalma olduğundan kemik formasyonu bozulmaktadır (48).

2.1.3.4.1.5. Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar ve immünosüpresif gibi etkileri vardır ve bu nedenle pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Yararları tartışmasız olan bu ilaçlar uzun süre kullanımlarında ciddi morbidite yaratmaktadır. Yan etkileri ve komplikasyonları nedeniyle çok dikkatli kullanılmaları gerekir. En önemli komplikasyonlarından olan osteoporoz ve osteoporoza bağlı gelişen kırıklar konusunda dikkatli olmak gerekmektedir.

Kemik dokusuna direkt ve indirekt etkileri de mevcuttur. Direkt olarak, osteoblast replikasyon ve differansiyasyonunda azalma, artmış kemik yıkımı, matriks proteinlerin ve osteokalsin sentezinde azalma, IGF-1 ve IGF bağlayıcı proteinlerin sentezinde azalma, tip 1 kollejen gen ekspresyonunun baskılanması gibi etkileri bulunmaktadır (49).

Glukokortikoidler ayrıca sistemik olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum ekstraksiyonunu artırır, sekonder hiperparatiroidiye neden olur. Gonadal hormonların sekresyonunda azalma, ovaryum ve testislerden testosteron, östradiol ve prekürsörlerin sekresyonlarında azalma yapar. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) supresyonu nedeniyle dihidroepiandesteron, androstendion ve estradiolun renal sekresyonlarında azalma, büyüme hormonu (GH) ve büyüme faktör cevabında azalma oluşturmaktadır. Yüksek konsantrasyonda iskelet büyümesini bozar ve kemik kitlesini azaltır. Oluşturduğu hipokalsemiye cevap olarak artan PTH'nin etkisiyle osteoklastik aktivitenin artmasına neden olabilmektedir (49,50).

2.1.3.4.1.6. Tiroid Hormonları

Normal kemik dokusunun gelişmesi için tiroid hormonlarının yeterli miktarda salgılanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Tiroid hormonlarının aşırı artması serum osteokalsin, alkalen fosfataz ve kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olur (51). Hipertiroidizm PTH ve 1,25 dihidroksi vitamin D'de azalma yaparak bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu azaltır. Tiroid hormonları kemik dokusunu etkileyen tüm büyüme faktörlerinin düzenleyicisidir. Lokal faktörlerin aktivasyonu, reseptörlere

bağlanması ve bağlayıcı proteinlerin oluşumunu düzenler. Tiroid hormonları IL-1 salgısını arttırır ve pek çok etkisini IL-1 aracılığı ile oluşturmaktadır. Tiroid hormonların kemik dokusu üzerindeki yıkıcı etkisi, IL-1 salgısının artması, osteoklastik aktivitenin hızlanması ile olmaktadır. Birçok çalışmada hipertiroidizmli bireylerde kemik mineral yoğunluğunun %12-20 oranında azaldığı gösterilmiştir (52,53).

2.1.4. Klinik Bulgular

Osteoporozdaki gelişen kemik kaybı başlangıçta semptomlara neden olmayarak sessiz seyredebilir. Bu nedenle bu durum gizli epidemi olarak adlandırılmıştır. Hastalar kemik ağrısı nedeniyle yakınabilirler. Kemik periostu ağrıya duyarlı olmakla beraber korteks ve kemik iliği ağrı uyarılarına muhtemelen duyarlı değildir. Kemik ağrısının serbest sinir uçlarının uyarımı ile oluştuğu iyi bilinmektedir. Yapısal zedelenme ile kemik veya eklemler bozulduğunda sinir veya yumuşak dokular baskıya uğrayarak mekanik uyarı sonucu dolaylı olarak nosiseptörler uyarılıp kemik ağrısına neden olabilmektedir. Osteoporozun tüm klinik bulguları kırığın doğrudan veya dolaylı sonucu olduğundan, osteoporozlu hastalarda en sık semptomun kemik ağrısı olduğu belirgindir. Osteoporozda ağrının kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar sonucunda oluştuğu belirtilmektedir. Trabeküler kemik dokusunun kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyretmektedir. Daha sonra çoğunlukla sırt ağrısı şeklinde belirti verebilmektedir. Ağrı çoğu kez hareketle, yük kaldırma ile hatta eğilip doğrulma gibi bir aktivite ile artmakta ve istirahat ile yavaşlamaktadır. Kemiklerin yüzeyselleştiği yerlerde kompresyonla hassasiyet, paravertebral kaslarda spazm olabilmektedir. Özellikle ilerlemiş osteoporozda hastalarda halsizlik, isteksizlik, ayak parmaklarında kramp, tırnak kırılmaları gibi yakınmalar gözlemlenebilir. Osteoporotik kırık insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Beyaz ırkta zencilerden ve yine kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Kadın erkek oranı Colles kırığında yaklaşık 1,5:1, vertebra kırıklarında 7:1, femur üst uç kırıklarında 2:1 olarak tespit edilmiştir. Vertebra kırıkları spontan olarak veya ağır kaldırma, öksürme gibi minimal travma sonucu oluşmaktadır. Vertebral kırıkların büyük kısmı alt torakal ve üst lomber seviyelerde (T8-L3), en sık 12.torakal ve 1.lomber vertebralarda oluşmaktadır (54).

Vertebral deformite, osteoporozda gelişen önemli halk sağlığı problemlerinden biri olup bel ağrısı ve disabilite nedenidir (55). Vertebralarda gelişen deformite aynı zamanda osteoporozun kardinal bulgularından biridir. Yaşlı osteoporozlu bireylerde yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişmekle beraber prevalansı %2,9-27 arasındadır (56). Vertebral kırıklar sıklıkla akut sırt ağrısına neden olurlar. Kırıklarda kırık yeri üzerine yapılan perküsyon ile lezyon seviyesindeki kemik ağrısı belirlenmektedir. Paravertebral kas spazmı gelişerek palpasyonla hassasiyete neden olur. Osteoporotik vertebral kırığı izleyen akut ağrı 4-6 haftadan daha uzun sürerse altında başka nedenler araştırmak gerekir (57). Osteoporozun yaygın bir sonucu olan vertebral fraktür 50 yaşlarındaki bayanların %15,6'sında tespit edilmiştir. Ağrının yanı sıra uyku bozukluğu, depresyon, günlük aktivitelerinde yetersizlik gibi semptomlara neden olmaktadır (58).

Vertebral deformiteler ezik, kama, bikonkav olmak üzere üçe ayrılır. Kadınlarda sıklıkla kama deformitesi görülür. İsmail ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada özellikle bu deformitelerden ezik ve kama deformitelerinin boy kısalığına neden olduğunu bildirmişlerdir (59).

Distal ön kol kırıklarının %80'den fazlası distal radiusta, çoğunlukla Colles kırığı şeklinde oluşmaktadır. Femur üst uç kırıkları ise en ciddi osteoporotik kırıklardır. Bu kırıklar tipik olarak ayaktaki pozisyondan düşme sonucu oluşur. Mortalite yaklaşık %20'dir. Vertebral deformitelere bağlı gelişen postur bozuklukları, göğüs ve karın boşluğunun hacmini azaltarak solunum problemleri ve karında öne doğru protrüzyon oluşturur. İştah kaybı, kolay doyma, hiatus hernisi oluşturabilir. Oluşan kifoz kişinin görünüşünü de bozar. İşte tüm bu etkenler hastaların evden dışarı çıkma ve sosyal aktivitelere katılmalarında isteksizliğe yol açmaktadır (54).

2.1.5. Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri vardır. Osteoporoz erken tanınması ve tedavi edilmesi gereken önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleniminin iyi yapılması

gerekmektedir. Her hastalıkta olduğu gibi osteoporozla tanısıl yaklaşımda da hastanın detaylı öyküsü ve fizik muayenesi son derece önemlidir. Hikayesinde cinsiyeti, yaşı ve irksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, diyetsel kalsiyum alımı, kafein türü içecekler tüketimi ve uygulanan medikasyonlar, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü, sekonder osteoporozla neden olabilen hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinin kısıtlılığının var olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Yine bunlara rağmen unutulmamalıdır ki, fraktürü bulunmayan hastaların çoğu asemptomatiktir (60).

2.1.5.1. Laboratuvar Yöntemleri

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içerisindeydir. Kan sayımı, sedimantasyon, karaciğer enzimleri, serum alkalin fosfataz, serum kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, üre, kreatinin, tiroid hormonları, parathormon, idrarda kalsiyum, idrar kreatinini sekonder osteoporoz varlığını tespit etmek için mutlaka yapılmalıdır. Bu testler yapılarak diyabet, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik malignansiler, kemik metastazı yapmış tümörler gibi sekonder osteoporozla neden olabilen hastalıkların etkisi tespit edilir. Aynı durum 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı, serum ve idrar elektroforezi, PTH, 25 (OH) D, Tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T3, serbest T4, Lüteinizan hormon (LH), Folikül uyarıcı hormon (FSH), serum kortizol düzeyi, Bence Jones proteini tespit edilerek, hipertroidi, hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi hastalıklar içinde geçerlidir (60).

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

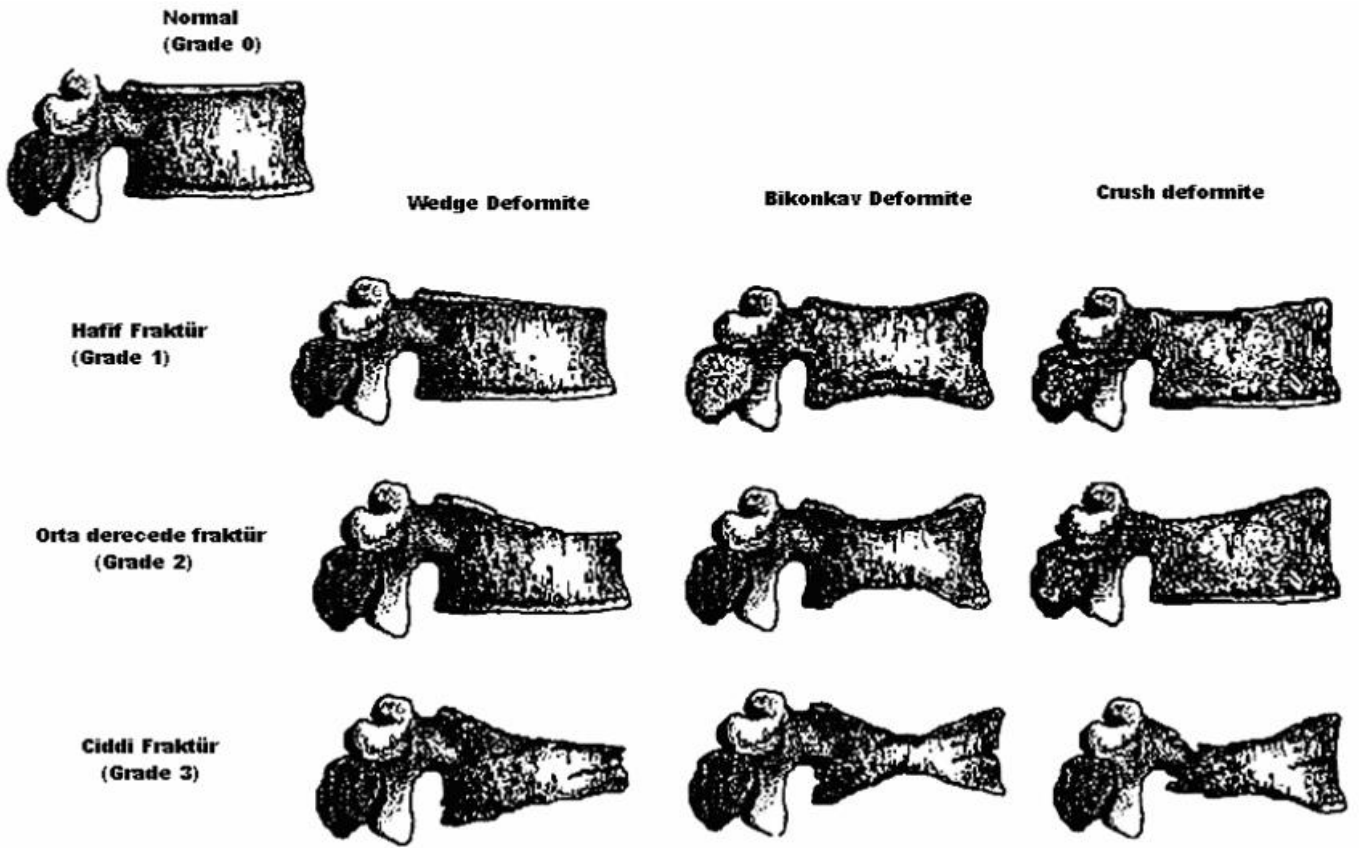
2.1.5.2.1. Düz Radyografiler

Konvansiyonel radyografik tetkikler kemik kütlesi miktarı, histolojisi ve morfolojisi ile ilgili kaba bir fikir verebilmektedir. Osteopeninin en belirgin bulguları ışın geçirgenliğinde artış, trabeküler kemik kısmında azalma ve kortekste incelmeye gibi kemiğin mikro yapısında bozulma, vertebral deformite gibi kemiğin genel şeklinde değişiklikler ve kırıklardır. Osteopeni ve osteoporozun yaygın veya lokal olması altta yatan sebebe bağlı olarak değişmektedir. Kemik kütlesindeki yaygın veya lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için %20-40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Bu sebeple osteopeni tanısını yalnız konvansiyonel radyografik incelemelere dayanarak koymak yanıltıcıdır (61).

Radyografik değerlendirmede en önemli sorun vizüel kalitatif değerlendirmelerin standardizasyondur. Bir grup araştırmacı normal, sınırda ve osteoporotik olarak sınıflandırdıkları bir radyolojik tanımlama gerçekleştirmişlerdir. Ancak omurga filmleri vertebra değil hasta düzeylerinde değerlendirdikleri için gerek osteoporozun miktarının belirlenmesinde, gerekse hastaların takibinde yetersiz kalmıştır. Daha sonra geliştirilen standardizasyon metotlarında hasta bazında değil vertebra bazında değerlendirme esas alınmıştır. Böylece hem kırıkların değerlendirilmesi hem de hastaların takibi daha kolaylaşmıştır. Trabeküler ve kortikal kemikteki değişiklikler sadece omurgada değil, ekstremitelerde de görülebilmektedir. Bir grup araştırmacı 1970 yılında proksimal femurdaki trabeküler kaybını esas alan bir femoral indeks geliştirmiş ve bu ölçüm metodu kantitatif metodların rutine girmesine değin yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur (62).

Grigoryan ve arkadaşları özellikle vertebra kırıklarının sınıflandırılmasında kullanılan bir radyolojik indeks geliştirmiş ve bu yöntem vertebra deformite skoru (VDS) olarak adlandırılmıştır. Bu yöntemde göre vertebra cisminin anterior (Ha), orta (Hm), ve posterior (Hp) yüksekliklerindeki azalma esas alınarak T4'ten L5'e kadar vertebral cisimlerdeki deformitelere 0'dan 3'e kadar bir skor verilmektedir. Sıfır normal vertebraya karşılık gelmekte, 1'den 3'e kadar olan her evreye geçiş ise 4mm veya %15 kemik kaybını gerektirmektedir (63,64).

Genant ve arkadaşları geliştirdikleri yöntem ile torakal ve lomber bölgedeki vertebral yüksekliklerdeki azalmayı kullanmışlardır. Bu yöntemle göre T4 ile L4 arasındaki seviyedeki vertebra cisimleri alınmıştır. Vertebral cisimlerdeki değişiklik yoksa normal ya da grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde %20-25 azalma grade 1, vertebral cisim yüksekliği %26-40 oranında azalma var ise grade 2 ve vertebra cisim yüksekliğinde %40'dan daha fazla azalmış ise grade 3 olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2.2) (65).



Şekil 2.2. Genant radyolojik değerlendirme yöntemi

2.1.5.2.2. Radyografik Absorbsiyometri

Radyografik absorpsiyometri (RA) ilk geliştirilen kantitatif kemik mineral analizi tekniklerinden biridir. Aynı zaman da (kortikal ve trabeküler) kemik kitlesinin

ve dansitesinin tespitinde ilk kullanılan tekniktir. Son zamanlarda dijital görüntüleme işlemi (DIP) ve bilgisayarlı X-ışın dansitometri (CXD) gibi teknikler geliştirilmiştir (65). Son yıllarda geliştirilen bu tekniklerin hata payları %1-5 arasında değişmektedir. Referans alüminyum kama kullanılarak falankslar veya metakarpal kemiklerden apendiküler iskeletin radyografisi alınır (66).

2.1.5.2.3. Tek Foton Absorbsiyometri (SPA)

Absorbsiyometrik yöntemler ile kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi bazı izotop kaynakları veya x ışını tüplerinden kaynak alan gama ışını fotonlarının iletiminin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Foton olarak I^{125} gibi izotop bir radyoaktif madde kullanılmaktadır. İyot kaynağından yayılan bu foton bir ekstremiteden geçerken bir sodyum iyodid titreşimli dedektör ile saptanır. SPA ile sıklıkla radius başta olmak üzere uzun kemiklerin kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmaktadır. Uzun kemiklerin kemik mineral içeriği iskeletin total mineral içeriği ve total vücut kalsiyumu ile büyük oranda korelasyon göstermektedir. Günümüzde trabeküler kemiği değerlendiren diğer kantitatif tekniklerin kullanıma girmesi ile SPA'nın kullanım alanı oldukça sınırlanmıştır. Günümüzde daha fazla epidemiyolojik çalışmalar ve geniş popülasyonların taranmasında kullanılmaktadır (62).

2.1.5.2.4. Tek X-Işın Absorbsiyometri (SXA)

SXA'da; tek foton absorpsiyometriden farklı olarak radyoaktif iyot yerine kaynak olarak X ışını kullanılmıştır. Ancak SPA cihazları gibi bu sistemde de yumuşak dokunun yanığa yol açan etkisi değerlendirilmemektedir. Kullanılan bu sistemin uygulama süresi yaklaşık 5 dakika kadar sürer. Yöntemde kesinlik %3 ve tutarlılık ise yaklaşık %1'dir (67).

2.1.5.2.5. Çift Foton Absorbsiyometri (DPA)

DPA ilk kez 1980'li yılların ortalarında kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek aktiviteli 44 keV ve 100 keV'lik iki gadolinyum foton hüzmesi ile vertebra gibi etrafı yumuşak dokular ile sarılmış kemik alanlarının yoğunluğu ölçülebilir. Kemik yoğunluğu ölçüm birimi cm^2 'de gram olarak verilmekte ve taranan alandaki kortikal ve trabeküler kemiğin birlikte yoğunluğunu yansıtmaktadır. Yaklaşık 45 dakikalık bir sürede gerçekleştirilebilen bu tetkikte yalancı negatiflik oranı yüksektir. Ayrıca her yıl kaynağın tedrici güç azalmasına bağlı olarak kaynağın değiştirilme zorunluluğu nedeniyle maliyeti yükselmektedir. Buna karşın tüm kemiklerin mineral içeriğini hesaplayabilme gibi bir avantaja sahiptir. Sağlıklı genç erişkinlerde hata payı %2-3 arasındadır (62).

2.1.5.2.6. Çift Enerji X-Işın Absorbsiyometri (DEXA)

DEXA yönteminin prensipleri dual foton absorpsiyometri ile benzeşen bu teknikte Gadolinyum yerine kaynak olarak X ışını kullanılmaktadır. İlk kez 1987'de kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçüm tekniğinde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan ilkinde bir enerji dönüşüm sisteminden 70 kVp ve 140 kVp'lik çift X ışını elde edilmektedir. İkinci yöntemde ise toprak filtreli X ışını kaynakları kullanılmaktadır. Bu sistemde eş zamanlı 40 ve 70 keV'lik yüksek ve alçak iki enerji açığa çıkmaktadır (67). DEXA ile yapılan ölçümlerde iki değişik karşılaştırma parametreleri kullanılmaktadır. Bu parametrelerden biri olan Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal populasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. Diğer bir karşılaştırma parametresi ise T skorudur. Belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal populasyonun standart deviasyon cinsinden değerlerini gösterir (67,68).

DEXA'nın tutarlılığı %1,3 olarak bildirilmiştir. Bu sistem ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber spine (L2-L4) ve kalça (femoral boyun, ward alanı ve trokanter)'dir. Ölçülen değerler gram olarak KMİ (Kemik Mineral İçeriği)

ya da gr/cm^3 olarak KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu) verilmektedir. Yine bu sistemle lomber kolondaki dejeneratif değişiklikleri kısmen elimine etmek için lateral spine ölçümü yapılabilmektedir. Tüm vücut DEXA ölçümü ise daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil osteoporozun takibinde daha fazla önem kazanmaktadır (69).

2.1.5.2.7. Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük bir tanı yöntemi olması sebebi ile osteoporozun tanısında rutinde kullanılan bir metot değildir. Osteoporozda kemik sintigrafisi kemik mineral yoğunluğu azalmasına bağlı olarak kırıkların tespitinde ve bunların eski ya da yeni olup olmadığını ayırt etmede başarılı bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca bölgesel osteoporoz tanısının teyidinde de kullanılabilir. Kırığın yanı sıra kemik dokusunu tutan diğer patolojilerin varlığını saptamakta veya bunların yaygınlığını belirlemede de kemik sintigrafisinden yararlanılabilir (62).

2.1.5.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Manyetik rezonans görüntüleme trabeküler kemik yapısını belirlemek ve trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek amacı ile kullanılan üç boyutlu görüntüleme sağlayan bir tekniktir. Özellikle şüpheli osteoporotik fraktürlerin tespitinde oldukça yararlı bir yöntemdir. Ayrıca bu teknik non-destrüktif ve non-invazif bir tekniktir (65).

En önemli özelliklerinin başında yüksek çözünürlüğe sahip olması ve bu sayede pek çok patolojinin tanısında öncelikli olarak tercih edilmesi gelmektedir. Sessiz kırıkları göstermedeki duyarlılığı kemik sintigrafisinden daha fazladır (62).

2.1.5.2.9. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

Bilgisayarlı tomografi cihazı ile kemik dansitesinin ölçülmesi absorpsiyometri ile aynı temele dayanır. Bu teknikte de foton radyasyonun yerini röntgen ışınları almıştır. Bu yöntem küçük miktarda trabeküler kemiğin bulunduğu yerlerde mineral içeriğini ölçme olanağı veren bir tekniktir. Seçilmiş bir vertebrada trabeküler kemiği ve kortikal kemiği ayrı ayrı ölçülebilir (70,71).

2.1.5.2.10. Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

Ultrasonografi kemik yoğunluğun yanı sıra kemiğin yapısal özelliklerini değerlendirme imkanı sağlayan bir değerlendirme yöntemidir. Topuk, tibia, patella ve başka periferik sahalarda, kemiklerin yüzeysel bulunduğu bölgelerde ölçüm yapılabilir. Teknik olarak ultrason dalgalarının kemik içinden geçerken uğradığı fiziksel değişim esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Düşük maliyetli olması, taşınabilir nitelikte olması, iyonize radyasyona maruz kalınmaması dışında, kemik yoğunluğu, kemiğin yapısı ve elastisitesi konusunda da fikir verebilmektedir (65).

2.1.5.2.11. Kemik Biyopsisi

Kemik biyopsisi iyi standardize edilmiş histomorfometrik yöntemler kullanıldığında osteoporoz için önemli bir tanı ve araştırma tekniğidir. Günümüzde kemik mineral yoğunluğu ve içeriğini değerlendiren non-invazif yöntemler ve bütün vücudun kemik yapısı hakkında bilgi veren biyokimyasal belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşın kemik biyopsisi kemik doku ve hücre düzeyinde incelenmesine ve kemik organizasyonun ölçülmesine imkan sağlayan bir yöntemdir.

Günümüzde kemik biyopsi ve kemik histomorfometrisi osteoporozlu hastalarda osteomalazi, sistemik mast hücre hastalığı ve kemik iliğini tutan diğer hastalıkların ayırt edilmesi, hızlı veya yavaş döngülü osteoporozun ayırt edilebilmesi amacı ile

kullanılmaktadır. Daha güvenli olması ve yeterli miktarda spongios kemik dokusunun bulunması nedeniyle sıklıkla biyopsi için kullanılan bölge iliak kemiktir (62).

2.1.6. Osteoporoz Tedavisi

2.1.6.1. İlaç Tedavisi

2.1.6.1.1. Kalsiyum

Kalsiyum tüm dünyada kolayca bulunabilen ve osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde sık kullanılan kemik-mineral dokusunun en önemli yapı taşlarından. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda kalsiyum tüketiminin kemik sağlığı üzerine olan etkisini göstermede yetersiz kalmıştır. Menopozun başlangıcı ile beraber kemik dokuda hızlı bir kayıp olmaktadır. Bunun sonucunda oldukça fazla miktarda kalsiyum kemikten açığa çıkar. Menopozdan önce kalsiyum alımı daha yüksek olan kadınlar, menopoza daha yüksek kemik kitlesi ile girmektedir. Yeteri miktarda kalsiyum alanlarda osteoporozla bağlı gelişen kırık riski de düşmektedir (72,73).

Yaşlılarda kalsiyum takviyesi kemik turnoverini azaltarak kemik kitlesini korumaktadır. İleriki yaşlarda organizmada total vücut kalsiyumu kaybına bağlı olarak negatif kalsiyum dengesi gelişir. Kalsiyum destek tedavisinin özellikle sağlıklı postmenopozal yaşlı kadınlarda yararını gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Consensus development konferansının 1994 yılında önerdiği optimal günlük kalsiyum miktarı ileri yaş, adolesan ve genç çocukluk yaşlarında artmakla beraber postmenopozal kadınlarda bu miktar günlük 1,5-2,0 g olarak belirtilmiştir (74). İleri yaşlarda osteoporoz riski taşıyan bireylerde günlük kalsiyum desteği 1000-1500 mg olarak kolaylıkla verilebilir (73).

2.1.6.1.2. D Vitamini

D vitamini bağırsaklardaki kalsiyumun regülasyonunda oynadığı rol nedeniyle osteoporoz tedavisinde önem arz etmektedir. Yaşlılarda, renal yetmezliği olanlarda yetersizliği söz konusu olabilir. D vitamini eksikliği osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Uzun süre yetmezliklerde ciddi olarak osteomalazi ve proksimal miyopatiye neden olur. D vitamini yetmezliği aynı zamanda kalsiyum emilim bozukluğuna neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda yetersizliğinde femur boyun kırıklarında artış görüldüğü ve yine vitamin tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğunun arttığı görülmüştür (75).

Yaşlılıkla birlikte 25-hidroksivitamin D düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun nedenleri daha az güneş ışınlarına maruz kalmaları, deride D vitamin sentezinin azalması, gıda ile alımının azalmasıdır. Postmenopozal kadınlarda D vitamini takviyesi bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak negatif kalsiyum dengesini düzenler. Ancak yaşlandıkça bağırsaktaki vitamin D reseptörleri de azaldığından vitamin D₂'ye yanıt azalır. Serum 25-hidroksivitamin D düşüklüğü PTH artışına ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. İleri yaşlarda günlük 600-800 IU vitamin D₃'ün kalsiyum ile birlikte alımı kemik mineral yoğunluğunda artış sağladığı, kalça fraktürleri ve non-vertebral fraktürlerin insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (73).

2.1.6.1.3. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Postmenopozal östrojen yerine koyma tedavisinin kemik kaybını ve osteoporozu önlediği, gelişen kırık riskini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca östrojen tedavisinin vazomotor semptomlar, vulvovaginal atrofi gibi postmenopozal semptomları azaltır. Hormon replasmanı yapılan iki yıllık randomize kontrolü çalışmalarda lomber bölgenin KMY'sinde yaklaşık %7 oranında artış gösterilmiştir. Postmenopozal dönemde HRT östrojen eksikliğine bağlı semptomların tedavisinde, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasında, osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (76).

Östrojen yalnız ya da progesteron ile kullanılması kemik kaybını azaltmakla beraber kalça ve vertebra kırıklarının azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda beş yıl süre ile östrojen ve progesteron tedavisi alan postmenopozal bayanlarda kalça kırık riskinde azalma yaklaşık 70 yaşın altındaki bayanlarda 1/1000 olarak tespit edilirken 70-79 yaş arasındaki bayanlarda bu oran 8/1000 olarak bulunmuştur. Tek başına östrojen kullanımının endometrial hiperplaziye neden olduğu için progesteron ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Yine hormon replasman tedavisi alanlarda meme, endometrial, over kanser riskinde artma olurken, venöz tromboembolizm ve kardiyovasküler hastalık riskinde de artma görülebilmektedir (77).

2.1.6.1.4. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik yapısında bulunan pirofosfatların sentetik analoglarıdır. Kemiğin yapısında bulunan hidroksiapatitlere bağlanıp pirofosfatazların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltmaktadırlar. Kemik yıkımını azaltma özelliği yanında kemik yıkımından sorumlu osteoklastların sayı ve aktivitelerinde de azalmaya neden olmaktadır. Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak vertebral fraktürlerin yaklaşık %50 civarında azaldığı gösterilmiştir. Oral alındığında abdominal ağrı, bulantı, dispepsi ve asit regürjitasyonu gibi üst gastrointestinal şikayetlere neden olabilirler. İntravenöz verilen formlarda ise bir iki gün grip benzeri semptomlar ve düşük derecede ateş oluşturabilirler (78).

Bifosfonatların aktivitesi ve etki mekanizmaları değişebilmekle beraber esas olarak etki mekanizmaları birbirine bağlı üç seviyede belirginleşmektedir. Dokuda, kemik mineral ünitesinin aktivitesini ve sayısını etkileyerek kemik döngü hızını azaltmaktadırlar. Hücresel düzeyde osteoklastların apoptozisini hızlandırır. Moleküler düzeyde ise özellikle nitrojen içeren bifosfonatlar ile gözlenen mevalonat yolunun engellenmesidir. Bifosfonatların toksik etkileri, plazmada kısa süreli kalmalarına bağlı olarak düşüktür. İnsanlarda etidronat ile uzun süreli yüksek dozlarda, mineralizasyon defektine rastlanmıştır. Oral kullanıma belirli koşullara uyulması kaydı ile uygun bileşiklerdir. Kurallara uygun alınımlarını artırır ve yan etkilerini azaltır

(79). Alendronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda 5, 10, 20 mg dozlarda omurga, femoral boyun, trokanter ve total vücut KMY'sini plaseboya oranla önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. 3 yıl süre ile tedaviye alınan postmenopozal kadınların 10 mg alendronat ile ortalama KMY artışları omurgada %8,8, femoral boyunda %5,9, trokanterde %7,8 ve total vücutta %2,5 oranında kaydedilmiştir (80).

2.1.6.1.5. Sodyum Florid

Floridler in-vitro olarak osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonlarını ve kemik hücrelerinin aktivitesini artırmak suretiyle kemik yapımını artırmaktadır. Yeni gelişmeler floridlerin spinal KMY'de artış yaptığına dair kanıtların mevcut olduğunu göstermektedir. Orta derecede osteoporoz olan bayanlarda 4 yıl süre ile 20 mg/gün sodyum monofluorofosfat ve 1000 mg/gün kalsiyum verilen grup ile sadece kalsiyum alan grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada flor ve kalsiyum alan grupta yeni fraktür oranı sadece kalsiyum alanlardan daha düşük bulunmuştur. Kortikal kemikten daha fazla trabeküler kemiklerde daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Farmakolojik dozlarda (20-50 mg/gün) iskelet kütlesinde artış sağlar. Yüksek dozlarda kemik mineralizasyonunu bozmaktadır. Florid tedavisi sırasında stres kırıklarının ortaya çıkması daha çok yetersiz kalsiyum verilmesi ile bağlantılı olarak açıklanmaktadır (81).

2.1.6.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Östrojenin birçok farklı dokularda farklı etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler intrasellüler östrojen reseptörleri tarafından düzenlenir. Bu östrojen reseptörleri kompleksler ve östrojen bağlandıktan sonra değişikliğe uğramaktadırlar. Oluşan bu değişiklikler farklı dokularda farklı etki olarak belirlenir. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve meme dokusunda ise östrojen antagonisti olarak etki gösterirler. Bu ilaçlardan ilk olarak tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanıma sunulmuştur (82,83).

Birçok sentetik SERM bulunmaktadır, bunlardan trifeniletilen (tamoksifen, toremifen, droloksifen ve idoksifen), chroman (levormeloksifen), benzotiofenler (raloksifen ve LY 353381) invitro prelinik araştırmalarda östrojene agonist ve antagonist özelliklere sahip bileşiklerdir. Raloksifen bir non-steroid benzotiofendir. Raloksifen ile yapılan çalışmalarda meme ve uterus dokusunu stimüle etmeden kemik kaybını durdurmaktadır (82). Raloksifenin yaklaşık %60'ı oral alınımından sonra absorbe olur ve ortalama yarılanma süresi ise 28 saattir. Raloksifen ile yapılmış çok merkezli randomize bir çalışmada, postmenopozal 600 kadın plasebo ile karşılaştırılmış ve lomber KMY'de ortalama %2,4 artış, kemik döngü belirleyicilerinde ortalama çapraz bağlı C telopeptit (CTX) %34, osteokalsin % 23, kemiğe özel alkale fosfataz (ALP) % 15 azalma tespit edilmiştir (79).

Raloksifen ile yapılmış en kapsamlı kırık riskini azaltma alışması MORE (Multipl outcomes of raloksifene evaluation trial)'dir. Bu alışma 7705 postmenopozal kadınlarda raloksifen 60 ve 120 mg/gün dozları ile plaseboyu karşılaştıran çok merkezli randomize plasebo-kontrollü olarak yapılmıştır. Tedaviye alınan kadınları 3 yıl sonunda 60 mg/gün alanlarda belirlenen vertebra fraktür riski, osteoporoz ve vertebra fraktürü olan kadınlarda %30, osteoporozlu ancak vertebra fraktürü olmayan kadınlarda %50 oranında azalmıştır (79,82,83).

2.1.6.1.7. Anabolik Steroidler

Tüm anabolik steroidler kimyasal yapı bakımından doğal androjenlere benzerler. Anabolik steroidlerin çoğu anabolik aktivitesi hemen hemen aynı fakat virilizan etkileri daha az olan testesteron türevidirler. Anabolik steroidler oral yolla alınan kısa etki süreli 17 alfa-alkil grubu (stanozolol ve oksimethalon) ve parenteral uygulanan etkisi daha uzun olan 17 beta-steroid ester grubu (testesteron ve nandrolene) olarak iki alt gruba ayrılırlar. Uzun süreli oral anabolik steroid (stanazolol) kullananlarda ciddi olarak karaciğer toksitesine neden olur. LDL kolesterolünü artırıp, HDL kolesterolünü düşürdüğü için aterojenik etki gösterebilmektedir. Anabolik steroidlerden 17 beta ester ise daha az karaciğer toksitesi ve lipit metabolizmasında daha az olumsuz etkiden sorumlu olur. İn vitro deneylerde anabolik steroidlerin osteoblastik hücrelerin bölünmesi ve

farklılaşmasını artırmaktadır. Ancak kemiğe olan esas etki kemik turnoverini düşürmekle beraber kemik formasyonunu artırmaktadır. Nandrolone decanoate tedavisi ile KMY’de artış gözlenmiştir. KMY’deki bu artış en fazla orta radiusta %5-7 oranında gerçekleşmiştir. Uzun süre kullanımında distal radius ve lomber bölgelerde önemli artışlar kaydedilmemiştir. Halen osteoporozda risk/yarar oranı tartışma konusudur (81).

2.1.6.1.8. Kalsitonin

Kalsitonin insanlarda tiroid bezi C hücrelerinden salgılanan 32 aminoasit polipeptidlerinden oluşan bir hormondur. Osteoklastik aktiviteyi durdurarak kemik rezorpsiyonunu azaltıcı etkisinin gösterilmesi ile osteoporoz tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan birçok formları mevcuttur. Salmon kalsitonini, insan kalsitonini, eel kalsitonini ve porcine kalsitonini gibi formları bulunmaktadır. Bunlar arasında en potent olanlar salmon kalsitonin ile eel kalsitoninidir. İntramüsküler, subkutan ve intranazal formları bulunmaktadır. Kalsitoninin temel biyolojik etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Kalsitonin üretimi ve salınımı kan iyonize kalsiyum tarafından düzenlenir. Kalsiyum seviyesi düştüğünde kalsitonin salınımı azalırken yüksek kalsiyum seviyesi kalsitonin seviyesini artırmaktadır. Kalsitonin osteoklastları spesifik reseptörleri aracılığı ile etkilemektedir (84).

Postmenopozal osteoporozu bulunan 1255 kadına 5 yıl süre ile günlük olmak üzere 200 IU nazal sprey şeklinde verilen salmon kalsitoninin vertebral fraktür riskinde %33 oranında düşme sağladığı tespit edilmiştir (85). Kalsitonin osteoklast aktivitesini ve sayılarını baskılatarak kemik KMY’sini artırmaktadır. Kadın ve erkeklerde fraktür riskini düşürmesi için yaklaşık 12-18 ay düzenli kullanılması gerekmektedir (74).

2.1.6.1.9. Stronsiyum

Hormonlara ve büyüme faktörlerine ek olarak, mineral ve eser elementler kemik oluşumunu ve rezorpsiyonu dolaylı ve dolaylı olmayan mekanizmalarla etkilerler. Bu

elementler arasında stronsiyumun in-vitro ve in-vivo olarak kemik oluşumunu etkilediği gösterilmiştir. Stronsiyum tuzları sağlıklı kemikte kemik rezorpsiyonu da inhibe etmektedir. İn-vivo çalışmalar stronsiyumun kemirgenlerde ve insanlarda kemik oluşum parametrelerini stimüle ettiği göstermiştir. Bu durum ise artmış trabeküler kemik hacmi ile sonuçlanmaktadır. Divalent stronsiyum tuzu S12911 ile yapılan çalışmalarda muhtemelen osteoprogenitör hücrelerin replikasyonunu artırarak, kemik oluşumunu stimüle etmektedir (86).

Postmenopoz osteoporozu olan 1649 kadınla yapılan faz 3 çalışmasında günde 2g oral stronsiyum alan grup ile plasebo karşılaştırılmıştır. Ayrıca her iki gruba da kalsiyum ve D vitamini çalışma süresince verilmiştir. 3 yıl sürdürülen çalışmada vertebral radyografi yıllık olarak ve DEXA ölçümü 6 ayda bir tekrarlanmıştır. Çalışma sonunda kırık oluşumu plasebodan daha az oluşmuş ve kırık riski ilk yılda % 49, tedavi boyunca % 41 olarak azalmıştır. Stronsiyum ralenat ile tedavide 36 ay boyunca lomber vertebrada %14,4 ve femoral boyunda %8,3 oranında kemik mineral yoğunluğunda artış kaydedilmiştir. Yan etki bakımından iki grup arasında önemli bir fark tespit edilememiştir (87).

2.1.6.1.10. K Vitamini

Kemik metabolizmasında kemik kalitesi ile ilgili K vitamininin önemli bir rolü mevcuttur. Osteokalsin K vitaminine bağımlı bir protein olup karboksilasyonu için K vitaminine ihtiyaç duymaktadır. Özellikle yaşlılarda yeterli K vitamini (K1 ve K2) alınmasının sağlanması proteinlerin gamma-karboksilasyonu için önem arz etmektedir. Kalça kırıkları bulunan yaşlılarda K vitamininin seviyesi düşük olarak bulunmuştur. K vitaminlerinin kırık iyileşmesini hızlandırdığı da bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük K vitamini alımı kalça kırığı riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Weber ve arkadaşlarının 71 postmenopozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada düşük KMY'ne sahip kadınlarda aynı zamanda K1 ve K2 seviyeleri de düşük bulunmuştur. Yine K vitamininin D vitamini ile sinerjik etki gösterdiği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (88).

2.1.6.1.11. Parathormon

Parathormon polipeptid yapıda bir hormondur. Kemik ve kalsiyum homeostazının ana düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Parathormonunun 1-34 fragmanı osteoporozda anabolik bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Yüksek plazma konsantrasyonları kemik rezorpsiyonunu stimüle etmek ile birlikte, düşük dozlarda aralıklı verildiğinde ise kemik formasyonunu stimüle etmektedir. Rekombinant human paratroid hormon (rhPTH) 1-34 enjeksiyonları ile tedavide kemik mineral yoğunluğunun arttığı vertebral ve non-vertebral kırıklarda önemli derecede azalma hem kadın hem de erkeklerde tespit edilmiştir. İlk raporlar 1980 yılında yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada 6 ay süre ile verilen rhPTH 1-34 tedavisi ile kansellöz kemikte 4 kat artış olduğu ve yine ortalama kemik hacminde %70 artış olduğu tespit edilmiştir (89).

Genel olarak PTH, osteopenik hastaların tedavisinde önerilmektedir. Osteoporotik omurga kırığı olan ve hızlı kemik yapımı arzu edilen hastalarda en az bir iki yıl süre ile kullanılması önerilmektedir. Tek başına kullanıldığı gibi diğer bir antirezorptif ilaç ile kombine edilebilir. 1637 postmenopozal hasta ile yapılan 19 ay süre ile iki farklı dozda (20 mg, 40 mg/gün s.c.) verilen hastalarda tüm vücut KMY artışı gösterilmiştir. Omurga kırık riskinin %65 diğer kırıkların %39 oranında azaldığı gösterilmiştir (79).

2.1.6.1.12. Büyüme Hormonu ve Büyüme Faktörleri

Yapılan çalışmalarda, GH eksikliğinde kırık riskinde artış olduğu ve yine yetişkinlerde GH tedavisi ile kemik kütlesinde önemli artışların görüldüğü tespit edilmesine rağmen, osteoporoz tedavisinde ne ölçüde etkili olduğu halen araştırma konusudur. GH tedavisi, IGF-1 artışı ile ilişkilidir. GH tedavisi ile vücut yağ oranının azaldığı, azalmış yağsız vücut kitlesinin sekonder olarak KMY artışlarına yol açtığı, gerçekten kemik mineral yoğunluğunun artışlarının yeterli olmadığı gibi görüşler ileri sürülmüştür (79).

2.1.6.1.13. Kombinasyon Tedavisi

Kombine tedavilerin tek tek kullanılan tedavi ajanlarına göre KMY'yi daha fazla artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle tek başına kullanılan bir tedavi yeterli etkinlik gösteremiyorsa kombine tedavi denenebilir. Kombinasyon tedavisi bir antirezorptifle bir formasyon uyarıcı ilacı birleştirebildiği gibi, iki antirezorptif veya iki formasyon uyarıcısı ajan da kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada HRT ile etidronatın kullanıldığı postmenopozal osteoporozda dört yıllık sürede kemik kütlesinde lomberde %10,9, femoral boyunda %7,3 oranında artış olduğu kaydedilmiştir. Tek başlarına kullanımlarında bu oran lomberde her biri için %6,8 ve femoral boyunda HRT için %4 ve etidronat ile de %1,2 oranında artış sağlandığı gösterilmiştir (90).

2.1.6.2. İlaç Dışı Tedaviler

2.1.6.2.1. Egzersiz

Fiziksel aktivite ve egzersizin yapılan araştırmalarda büyük kemiklerin periostal yapısının büyüklüğünü ve endokortikal değişiklik ile volümetrik yoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Fiziksel aktivite sırasında kemiğe binen mekanik kuvvet osteoblastik aktiviteyi artırmaktadır. Yürüme sırasında vücut ağırlığının gücü ayak kemiklerini stimüle etmektedir. Kasların yapıştığı yerden kemiklere traksiyon uygulayarak oluşturdukları kronik güçler osteoblastik aktiviteyi artırır. Fiziksel aktivite bazı hormonların artışına neden olduğu gibi büyüme hormonunu, insülin ve androjen gibi intrinsik endokrin faktörleri serbestleştirerek kemik ve kasların güçlenmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda egzersizin yetişkinlerde kemik KMY değerini %1-3 artırdığı ve egzersizin durdurulduğu zaman değerinin bir süre sonra azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında orta derece yoğunlukta kabul edilen yürüme, koşma, aerobik ve fiziksel kondüsyon aktivitelerinin lomber KMY üzerinde etkili olduğu ve bu egzersiz programlarının; süre, sıklık ve yoğunluğunun önemini ve ayrıca hızlı koşmanın kortikal kemik morfolojisini pozitif etkilediğini bildirmişlerdir (91).

2.1.6.2.2. Beslenme

Beslenme osteoporozun patogenezinde, önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. 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 önem arz etmektedir. Osteoporozun korunmasında önemli rol oynayan kalsiyumdan zengin besinlerin 30'lu yıllarda oluşan doruk kemik kitlesinin en yüksek değere ulaşması için çocukluk yaşlarından başlanmak üzere yeterli bir şekilde tüketilmesi gerekmektedir. Günlük erişkinler için kalsiyum ihtiyacı 1000 mg ve D vitamini ihtiyacı ise 400 IU'dur. Adölesan, gebelik, yaşlılık gibi durumlarda bu ihtiyaç artmaktadır. Alışkanlıklar içinde alkol tüketimi, sigara ve kahve tüketimine kısıtlamalar getirilmelidir. Sağlıklı erişkinlerde kalsiyumdan fakir diyet, kemik döngüsünün hızını artırırken, zengin diyet ise döngüyü yavaşlatarak parathormonu stimüle eder ve remodeling aktivasyonunu artırmaktadır. Yaşlılarda ciltte D vitamini sentezinin azalması ve yetersiz beslenme ile D vitamini düzeyi düşer. Bunun neticesinde kalsiyum absorpsiyonunun azalması ve PTH düzeyinin artması kemikte kırılabilirliğe eğilimi artırır (92).

Kalsiyum ve D vitamininin birlikte kullanılması sinerjik etki göstermektedir. Birçok çalışmada kombinasyonların hem kadın hem de erkeklerde kırık riskini önemli derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Üç yıl süren plasebo kontrollü çalışmada yaşları 65 üzeri olan 445 kadın ve erkeğe günlük 500 mg kalsiyum, 700 IU D vitamini verilmiştir. Çalışma sonucunda kalsiyum ve D vitamini desteği alan kadın ve erkeklerin %50'sinde non-vertebral semptomatik kırık riskinde önemli derecede düşme kaydedilmiştir (93).

2.2. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Oksidatif stres genel olarak prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulduğu patolojik bir tablodur. Canlı organizmadaki serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir ve başlıca hedef molekülleri çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitleridir (94).

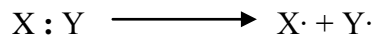
Oksidatif stres ve buna bağlı biyolojik etkilerin birçok hastalıkla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bu hastalıklar arasında kalp damar hastalıkları, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, bazı kanser türleri, nörodejeneratif hastalıklar, katarakt, respiratuvar distres sendromu, romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır (95,96). Ancak serbest radikal ve antioksidan sistemlere ait enzimlerin referans değerleri hakkında literatürde bazı çalışmalar olmasına rağmen halen çok fazla veri bulunmamaktadır (97-99).

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen en çok kabul gören tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasalrn olduğu şeklinde dir. Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede bir birine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur (100).

Bir serbest radikalrn  yolla ortaya çıkabilir: (101)

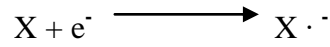
1. Kovalent bağ taşıyan bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesiyle oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağ oluşturana her iki elektron atomlardan birisinde kalır.



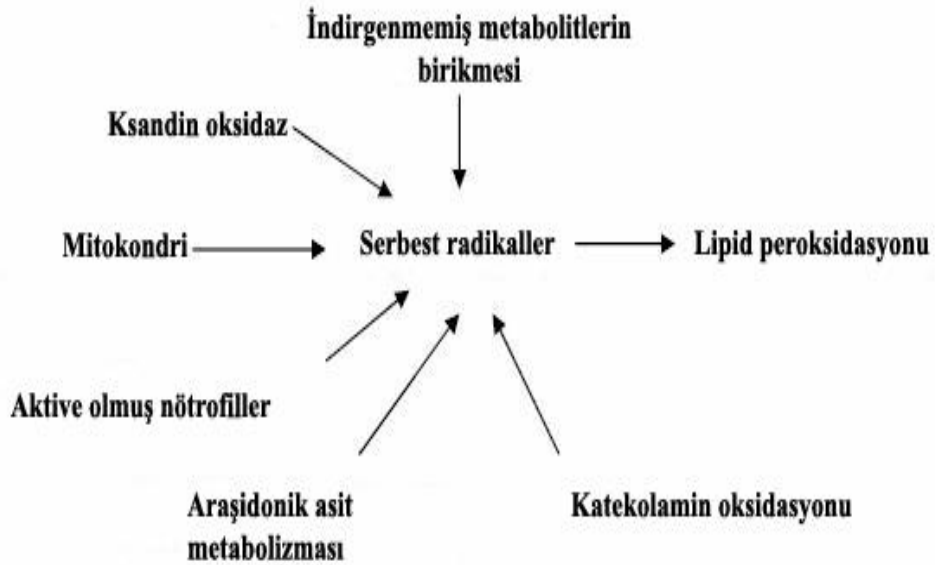
3. Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (100). Serbest oksijen radikalleri yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif olduklarından tüm hücre bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliği gösterirler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (102).

2.2.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Moleküler oksijen (O_2), birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yaptığından, aerobik canlılar için hayati öneme sahiptir. Fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücrel aktivite, SOR oluşumuna yol açabilmektedir (Şekil 2.3) (103,104).



Şekil 2.3. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Oksijen dünyada en çok bulunan moleküldür. Oksijen; travma, ödem, oklüzyon gibi dokuda beslenme ve dolaşım bozukluğu meydana getirebilen durumlarda doku tarafından üretilen bazı metabolitlerle reaksiyona girerek serbest oksijen radikallerini oluşturmaktadır. Bu serbest oksijen radikalleri dokuda daha fazla hasar meydana getirebilmektedir (105). Reaktif oksijen ürünleri Çizelge 2.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.5. Reaktif oksijen ürünleri

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO·)	Hidrojen Peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO·)	Singlet Oksijen	(O ₂)
Peroksil	(ROO·)	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ⁻)	Hipoklorid	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO)	Lipit Hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO·)

2.2.1.2. Lipit Peroksidasyonu (LP)

Günümüzde serbest radikaller nedeniyle, biyomoleküller, membranlar ve dokularda meydana gelen oksidasyonun pek çok patolojik olayda önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (102). Organizmada herhangi bir nedenle aşırı miktarda üretilen SOR'nin nükleik asitler, lipitler, çeşitli proteinler ve polisakkaritler gibi biyomoleküllerle etkileşmesi, hücre ve doku hasarlarına yol açmaktadır. Bunların içerisinde oksidatif hücre hasarı bakımından en önemli olanı, membran lipitlerinin oksidasyonudur (106).

LP; fosfolipit, glikolipit, gliserid ve sterollerin yapısında bulunan poliansature yağ asitlerinin SOR etkisiyle alkol, aldehit, hidroksiasit, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisidir. Yüksek oranda fosfolipit içeren biyomembranlar ve subsellüler organeller, organizmada peroksidasyonun gerçekleştiği başlıca yerlerdir (107).

2.2.1.2.1. Lipit Peroksidasyonunun Mekanizması

LP'nun oluşumu başlama, yayılma ve sonlanma şeklinde 3 aşamada gerçekleşir:
(107)

Başlama: Redoks katalisti olarak görev yapan Fe^{+++} veya Cu^{++} gibi geçiş metal iyonlarının varlığında, serbest radikallerin hepsi, LP'nu başlatabilir. Peroksidasyon, serbest radikallerin, poliansature yağ asidinin metilenik yan zincirinden bir hidrojen atomu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar. Böylece, yağ asidi zinciri üzerinde karbon merkezli bir lipit radikali oluşur. Radikal oluşumunu takiben yağ asidi zincirindeki çift bağlar, konjuge dien şeklinde yeniden düzenlendikten sonra, O_2 ile reaksiyona girerek peroksi radikali oluştururlar.

Yayılma: Peroksi radikali diğer bir peroksi radikaliyle birleşebilir ya da membran proteinleriyle etkileşebilir. Fakat en önemlisi, bu radikallerin kendilerine komşu yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarını çıkartabilmeleri ve peroksidatif zincir reaksiyonunu yaymalarıdır. Peroksidasyon bir kere başladıktan sonra otokatalitik olarak yayılabilmekte ve yüzlerce yağ asidi zinciri, lipit hidroperoksitlerine çevrilebilmektedir.

Sonlanma: Lipit hidroperoksitleri, hem proteinleri veya bazı metal kompleksleri varlığında, siklik peroksitler ya da endoperoksitler üzerinden çeşitli ürünlere yıkılmaktadır. Çoğu, biyolojik olarak aktif olan bu ürünler $-OH$, $-OOH$, $-COOH$ veya $-CHO$ grupları içeren kısa zincirli yağ asitleri ile etan ve pentan gibi gazlardır.

2.2.1.2.2. Lipit Peroksidasyonunun Sonuçları

Peroksidasyon sırasında oluşan peroksi radikalleri, lipit hidroperoksitler ve bunların yıkım ürünleri, biyomembranlar, subsellüler organeller ve enzimler üzerinde toksik etkilerini gösterirler. Membran permeabilitesini ve mikroviskositesini değiştirirler. Böylece, membranın H^+ ve Ca^{++} gibi diğer iyonlara karşı geçirgenliği artar

ve transmembran iyon gradiyenti bozulduğundan membran potansiyelinde düşme gözlenir. Sonuçta membran akışkanlığı azalır. Membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna yol açarlar. Çünkü enzimler dahil birçok protein yapısında bulunan serbest tiyol (-SH) gruplarını, disüflitlere (S-S) oksitleyerek, bu bileşiklerin aktivite yada fonksiyonlarının değişmesine neden olurlar.

Subsellüler organellerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar. Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu çözerler, mikrozomal enzim aktivitelerini değiştirirler, hatta lizozomal hidrolitik enzimler gibi organel içeriklerinin de salınımına yol açarlar (103,107).

2.2.1.3. Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarının Dokular Üzerine Etkileri

Serbest oksijen radikalleri ile makromoleküller (proteinler, DNA/RNA, lipitler, karbonhidratlar) arasındaki etkileşimler reversible ve irreversible oksidatif hasara yol açabilir (108).

DNA/RNA üzerine olan etki; deoksiriboz halkasının ayrılması, baz hasarı, zincir kırılmaları sonucunda mutasyonlar, translasyonel hatalar ve protein sentezi inhibisyonu şeklindedir.

Proteinler üzerine olan etki sonucu agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol grupları modifikasyonu meydana gelir. Sonuçta enzim aktivitelerinde değişimler, iyon transportu değişimleri, hücre içine Ca^{+2} girişinde artış olur.

Çoklu doymamış yağ asitlerine etki; lipit peroksidasyon ürünlerinin oluşumu, hücre membran akışkanlığında azalma, permeabilite değişiklikleri ve membrana bağlı enzimlerin aktivitelerinde değişikliklere yol açar.

Karbonhidratlar üzerine olan etki sonucu özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve oksoaldehitler (glioksal vs.) oluşur. Antimitotik özellik gösteren oksoaldehitler karsinogenez ve yaşlanmada rol oynarlar (108).

2.2.2. Antioksidanlar

Organizmada tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sırasında sürekli olarak oksidanlar üretilmektedir (109). Bu reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta, antioksidan savunma sistemleri olarak bilinen bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir (100). Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge halinde bulunur (109). Bu radikallerin oluşma hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (110).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi, hem de hücre dışı savunma mekanizmalarıyla etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma albümin, bilirubin, transferrin, serüloplazmin, ürik asit, vitaminler gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadırlar. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (111).

Antioksidanlar etkilerini başlıca şu yollarla gösterirler:

- Serbest radikal oluşumunun önlenmesi veya serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılması
- Katalitik metal iyonlarının uzaklaştırılması
- Çöpçü (scavenger) etki; serbest oksijen radikalleri ile etkileşerek onları yakalama ve daha az reaktif başka bir moleküle çevirerek etkisiz hale getirme (antioksidan enzimler)
- Söndürücü (quencher) etki; serbest oksijen radikalleri ile etkileşime girip onlara bir proton aktararak aktivitelerinin azaltılması veya inhibe edilmesi (flavanoidler, vitaminler)
- Onarıcı (repair) etki

- Zincir kırıcı (chain breaking) etki; serbest oksijen radikallerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri bağlayarak zincir reaksiyonlarının yavaşlatılması veya sonlandırılması (transferrin, ferritin, serüloplazmin).

Birçok antioksidan bu etkilerden birkaç tanesini bir arada gösterebilmektedir (109).

2.2.2.1. Enzim Yapısındaki Antioksidanlar

2.2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz

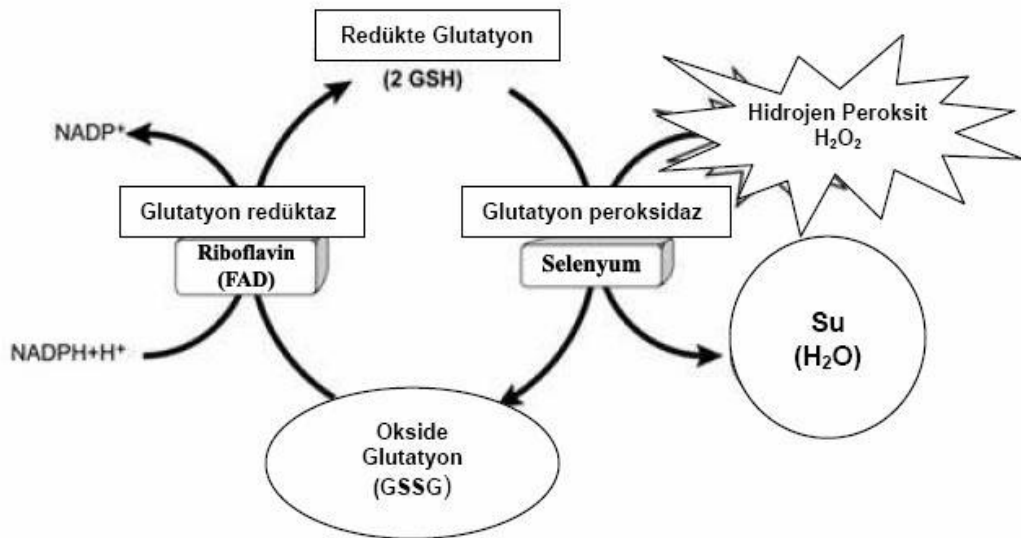
Bu enzim süperoksidin, hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hücresel düzeydeki süperoksidin en önemli düzenleyicisidir. İnsanlarda iki tipi bulunmaktadır (112). Bunlardan biri sitozolde bulunan dimerik, bakır ve çinko içeren izomeri (Cu-Zn SOD), diğeri ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan ihtiva eden izomeridir (MnSOD) (113). SOD'ler metalloproteinler olup dismutasyon reaksiyonunu katalizleyerek, yani bir süperoksid molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksid molekülünü H_2O_2 'ye indirgeyerek çalışmaktadırlar. Dismutasyon olayı normalde pH 4,8 de en hızlı olacak şekilde cereyan etmektedir. Fizyolojik şartlar altında bu reaksiyon oldukça yavaştır. Fizyolojik pH'da SOD varlığında bu tepkime 4 kat daha hızlı çalışmaktadır. SOD tarafından meydana getirilen H_2O_2 'nin katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından metabolize edilmesi nedeniyle SOD, katalaz ve GPx ile birlikte çalışmaktadır. İnsanlarda SOD'nin doğuştan yokluğu tespit edilememiştir. Bunun nedeni bu tarz mutasyonların fetal oluşlarıdır. Romatoid artrit, diabetes mellitus, Behçet hastalığında süperoksid üretimi ile temizleyici sistem arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiş, bunun yanı sıra Down sendromluların eritrositlerinde Zn SOD'nin yüksek olduğu, prematürelerin ve Psöriasislerin lökositlerinde ise düşük olduğu gösterilmiştir (114).

2.2.2.1.2. Glutasyon Peroksidaz

Hiperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Her biri selenyum içermekte olan dört alt tipi bildirilmiştir. Hidrojen peroksid ve lipit hidroperoksidlerin yıkımını katalizleyerek membran lipitlerini ve hemoglobini oksidatif strese karşı korumaktadır. Hidroperoksidler enzim aktivitesi ile indirgenmekte iken glutasyon ise yükseltgenmektedir. GPx'in hidrojen peroksid ve hidroperoksidleri indirgemesi glutasyon redüktaz ve NADPH mevcudiyetine bağlıdır (114,115). Glutasyon redüktaz glutasyonun okside formunun redüksiyonundan sorumludur. GPx aktivitesindeki azalma şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır ve bu durum özellikle selenyum eksikliği durumlarında karşımıza çıkmaktadır. Çünkü selenyum bu enzimin integral bir parçasıdır. E vitamini yetersizliği durumlarında membranları oksidatif strese karşı GPx korumaktadır (116).

2.2.2.1.3. Glutasyon Redüktaz

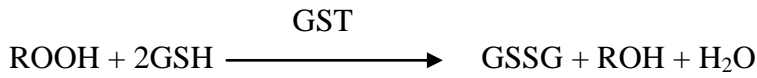
GPx'in reaksiyonu sırasında oluşan okside glutasyonu (GSSG) redükte glutatona (GSH) dönüştürerek dolaylı olarak antioksidan etki gösteren bir enzimdir. Bu kataliz gerçekleştirilirken koenzim olarak NADPH kullanılır. GR enziminin hücresel fonksiyonu GSH:GSSG oranının 20:1 olarak kalmasını sağlamaktır (Şekil 2.4) (117).



Normal şartlarda GR ile GSSG'nin redüksiyonu oldukça hızlıdır, ancak oksidatif stres söz konusu olduğunda GSSG birikimi olabilir. Bu durumda GSSG ya hücrelerden transport olur veya protein sülfhidrilleri ile etkileşerek protein-disülfidlenmiş glutatyon ürünleri oluşumuna neden olur (118).

2.2.2.1.4. Glutatyon-S-Transferaz (GST)

Glutatyon-S-transferazlar, hücresel detoksifikasyon ve transporttan sorumlu iki protein alt birimden oluşan multifonksiyonel protein ailesidir. Genel olarak üç sitozolik ve bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılır. GST ailesi hepatositlerdeki başlıca detoksifiye edici sistemdir (119). Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksitlere karşı GST'ler, selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi gösterirler.



GST'ler, glutatyonun reaktif metabolitlerle konjugasyonunu sağlayarak organizmadan uzaklaşmasını sağlamaktadır (120).

2.2.2.1.5. Katalaz

Bir hemoproteindir. Dokularda farklı düzeyde bulunur. En fazla karaciğer ve böbrekte, en az ise bağ dokusunda bulunmaktadır. Dokularda başlıca mitokondri ve peroksizomlarda bulunmakla beraber, nadiren sitozolde de bulunabilmektedir. SOD ve katalaz beraber çalışmaktadır; birinin yaptığı hidrojen peroksidi diğeri su ve oksijene dönüştürmektedir. İnsan eritrositleri katalazdan zengindir ve kandaki katalaz aktivitesi eritrositlerden kaynaklanmaktadır (113).

2.2.2.2. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

2.2.2.2.1. Antioksidan Vitaminler

Vitaminlerin yeterli miktarda alınmaları normal büyüme gelişme ve sağlığın sürdürülebilmesi için gereklidir (121). Günümüzde vitaminlerin nutrisyonel durumu kandaki konsantrasyonlarının ölçümü ile ortaya çıkmaktadır.

Vitaminlerin günlük alınması gereken miktarları (The Recommended Dietary Allowance; RDA) Amerikalı ve Kanadalı toplumların serum veya kan referans değerlerinin alt sınır konsantrasyonunu sağlayacak vitamin alınımı temel alınarak yapılmıştır (122).

Vitamin eksikliği yaygın olmamasına karşın doğumsal metabolizma bozukluklarında veya diyet ile alımının ciddi şekilde kısıtlanması sonucunda eksiklik görülebilir. Sıklıkla karşılaşılan vitamin eksikliği nedenleri beslenme bozuklukları, besinlerin emilimini etkileyen bazı hastalıklar, aşırı kan kayıpları, hemodiyaliz, metabolik nedenler ve bazı ilaçların kullanılmasıdır. Vitamin düzeylerinin arttığı durumlar RDA düzeylerinin aşıldığı zamanlarda görülmektedir (123).

Vitamin düzeylerinin referans aralıkların dışına çıkmasına neden olabilecek durumlarda kişilerin vitamin düzeylerinin laboratuvar testleri ile belirlenmesi gerekliliği önem kazanır. Bu gereksinim yeni yöntemlerin kullanılması ile elde edilen sonuçların geliştirilmesini ve değerlendirilme konusunu gündeme getirir (123).

Günümüzde laboratuvarlarda plazma, tam kan veya eritrositlerde vitaminlerin konsantrasyonlarını, vitamin durumunu kesin olarak değerlendirecek objektif metodlar ve veriler halen bulunmamaktadır (121). Kullanılan RDA değerlerinin ölçüm metodlarından bağımsız referans değerler olmadıkça kesin olamayacağı bildirilmiştir (122).

Vitamin C (askorbik asit), diyetle alınması zorunlu bir vitamindir. Biyolojik sıvılarda çözünen vitamin C'nin antioksidan etkileri; (124)

- Güçlü bir elektron donörüdür ve redükleyici ajandır, serbest radikallere karşı scavenger görevi yapar,
- O_2^- radikali, OH radikali ve hipokloröz asidi indirger,
- Aktif nötrofil ve monositlerden kaynaklanan oksidanları nötralize eder,

- Demir ve bakır içeren reaksiyonlara etki eder,
- Lipit peroksidasyonu başlamadan önce sulu ortamdaki peroksil radikalleri ile direkt olarak reaksiyona girerek membranları peroksidatif hasardan korur,
- LDL oksidasyonunu önler ve elektronları membrandaki E vitaminine transfer eder,
- Oluşan E vitamini radikalini redükte ederek E vitaminini yeniden oluşturur, böylece E vitamininin yeniden kullanılmasını sağlar. Ayrıca antiproteazların oksidan maddelerle inaktive olmasını engeller (125).

Vitamin E yağda çözünen esansiyel bir vitamindir. Vitamin E'nin, insan dokusunda en fazla bulunan ve en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan alfa tokoferol formu antioksidan aktivitesi de en yüksek olan formudur (126,127). Alfa tokoferolün yapısında bulunan fenolik hidroksil gruplu aromatik halka antioksidan aktiviteden sorumludur (128).

- Alfa tokoferol oluşan reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerine karşı çok güçlü bir scavengerdir (127).
- E vitamini, peroksidler üzerindeki nötralize edici etkisini kendisinin bir fenolik hidrojen atomunu peroksil radikaline transfer etmek suretiyle yapar.
- Tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırarak serbest radikal etkilerinden korur ve bu nedenle zincir kırıcı antioksidan olarak bilinmektedir (129).

Vitamin A siklohekzenil halkası taşıyan bir poliizopren bileşiğidir (123). Doğadaki en potent ve en iyi bilinen provitamin A, β -karotendir (130). A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karoten antioksidan özelliklerini söndürücü etki ile göstermektedir. Karotenoidlerin yapısındaki konjuge çift bağlar antioksidan aktiviteden sorumludur. Son derece güçlü bir singlet O_2 temizleyicisi olan β -karoten ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleri ile de doğrudan reaksiyon vererek lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu önleyebilir. Bu reaksiyon esnasında β -karoten membran iç yüzünde antioksidan rol oynarken vitamin E dış yüzde görev yapar (131). Her β -karoten molekülü iki peroksil radikalini bağlayarak ortamdan uzaklaştırır. Ortamdaki oksijen konsantrasyonunun yüksek olması halinde ise reaktif bir peroksil radikali oluşur (131).

Ayrıca B vitaminlerinden olan B₁, B₂ ve B₆'da antioksidan etki gösterirler. B₁ ve B₂ vitaminleri etkilerini gösterirken diğer vitaminler veya enzimler ile etkileşirken (132), B₆ vitamini direkt etki gösterir (133).

2.2.2.2.2. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albümine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albümin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albümin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albümine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda miyeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler (110,111).

2.2.2.2.3. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir (110,111).

2.2.2.2.4. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipit peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır (110,111).

2.2.2.2.5. Serüloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan serüloplazminden kaynaklanır. Serüloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Serüloplazmin demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu

inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (110,111).

2.2.2.2.6. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir (110,111).

2.3. Stronsiyum (Sr)

Crawford tarafından 1790 yılında İrlanda'nın Strontian şehrinde tanımlanan ve doğada 20'e yakın mineralin yapısında karışık olarak bulunan, 2 değerlikli toprak alkali ve 38 atom numaralı kimyasal bir element olan stronsiyum kimyasal özelliklerine göre kalsiyum (Ca) ve baryuma (Ba) benzer (134). Kalsiyumdan (Ca) daha yumuşaktır, taze halde kolaylıkla kesilebilir. Bilinen 16 izotopu vardır, bunlardan en önemlisi Sr 90 olup, yarılanma ömrü 29 yıldır (135). Açıkta bırakıldığında hızla okside olarak sararır, celestit ve strontianat meydana gelir. Stronsiyumun kimyasal özellikleri Çizelge 2.6'da, fiziksel özellikleri ise Çizelge 2.7'de gösterilmiştir (136).

Çizelge 2.6. Stronsiyumun kimyasal özellikleri

Elektronik konfigürasyonu	[Kr].5s ²
Kabuk yapısı	2.8.18.8.2
Elektron ilgisi	0 kJmol ⁻¹
Elektronegatiflik	0,95 (pauling birimine göre) 0,72 (sanderson elektronegatifliğine göre)
Atomik yarıçapı	200 pm
Oksidasyon sayısı	2

Çizelge 2.7. Stronsiyumun fiziksel özellikleri

Yoğunluğu	2,630 g/ml
Erime noktası	777 °C (1050 K)
Kaynama noktası	1382 °C (1655 K)
Molar hacmi	33,94 ml/mol
Mineral sertliği	1,5
Isı iletkenliği (300 K)	0,353 W/cm/K
Özgül ısı	0,300 J/g/K
Buharlaşma entalpisi	137 kJ/mol
Atomlaşma entalpisi	164 kJ/mol

İnsanlar sıklıkla Sr tozları ile kontamine olurlar. Bunun nedeni stronsiyumun solunum havasında, toprakta, içme suyunda ve besin maddelerinde bulunmasıdır (135). Su ve toprakta 0,1-0,45 mmol/L gibi değişik yoğunluklardadır. Hububat, sebze, deniz mahsülleri, baharat ve süt ürünlerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Başlıca alım yolu su ve yiyeceklerdir (137). Normal bir diyetle günde 0,023-0,046 mmol/L Sr alınır. Sr kimyasal reaksiyonlar sonucunda insolubl formdan solubl hale geçer. Solubl form da insolubl forma oranla insan sağlığını daha fazla tehdit eder. Solubl formdaki Sr içme suyunu kirletir. İnsan ve hayvanda gıda ve su ile alınan Sr alıma bağlı olarak kan, yumuşak doku ve çoğunlukla kalsifik dokular olmak üzere kemikte vardır; Sr aslında kemiğe yönelimi olan bir elementtir, kemikte birikir, kemik dağılımı doğrudan plazma düzeyleri ile ilgilidir ve vücutta total Sr'un %99'dan fazlası kemiktedir. Sr bulunduğu ortamda kalabilir, dokuyu bozabilir veya atılabilir. İnsan vücudu Sr ve Ca' u birbirinden ayırt edemeyebilir ve Ca yerine Sr absorbe edilebilir. Ayrıca Sr-90; Ca ile kimyasal benzerlik gösterdiğinden kemik ve dişte toplanma özelliğindedir. Sr'un stabil formları sağlık problemi oluşturmamasına rağmen, kontrolsüz dozlarda uygulanırsa kemikte malignite ve lösemi gelişimine neden olabilir. Sr-90'da bu risk daha fazladır. Proteine bağlanmaz. Tek başına verilirse barsaktan %20-30'u emilir, Ca varlığında emilim daha azdır. Sr/Ca emilim oranı 0,45-0,50'dir (138,139). Kadın ve erkekte emilim erkekler lehine hafif farklılık gösterir. Barsaktan emilim pasif difüzyon ve aktif transportla olur.

Sr ve Ca barsak duvarında benzer taşıyıcı sistemle taşınır. Bu sistemin Ca'a affinitesi daha fazladır. Sr'un aktif emilimi vitamin D'ye bağlıdır. Yaş ilerledikçe, şelatör ajanlar, gıda Ca ve fosfor (P) içeriği arttıkça emilim azalır. Fizyolojik plazma konsantrasyonları oral alıma bağlıdır ve ortalama 0,11-0,31 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Oral verildikten sonra ekstraselüler sıvı Ca içeriği değişmez. Farmakolojik dozda intravenöz verilmesi PTH'ın geçici düşmesine bağlı olarak Ca'un böbrekten emiliminin azalmasına yol açar ve plazma Ca konsantrasyonu düşer. İdrar ve feçesle atılır; stronsiyumun vücuttaki oranı idrar analizi ile saptanabilir. Yarılanma ömrü 41 gündür (138,139).

2.3.1. Kullanım Alanları

Deniz taşımacılığı, hava istasyonları, uzay araçları, renkli televizyonların katot tüplerinin camında, çinko metalinin saflaştırılmasında kullanılır. Volatil Sr tuzları kolaylıkla koyu kırmızı alev çıkardığından havai fişek yapımında kullanılır. Sr titinatın özellikle refraktif indeksi yüksektir ve optik yayılımı elmaştan fazladır ve bu yüzden optik uygulamalarda kullanılır. Kontrollü miktarları göz hastalıkları ve kemik kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (140,141).

2.3.2. Osteoporoz Tedavisindeki Yeri

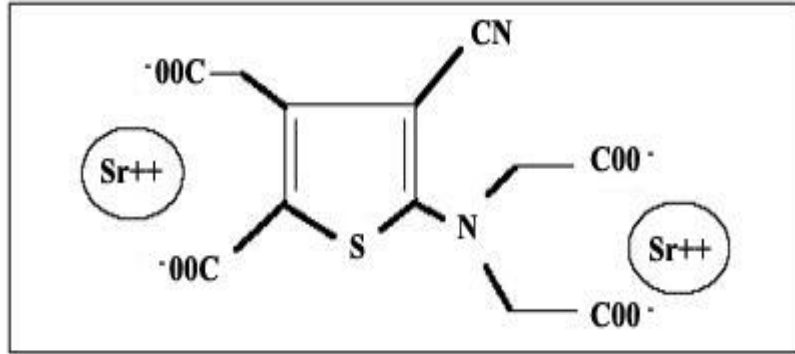
Mineraller ve eser elementler kemik hücrelerine direkt veya indirekt etkilerle formasyon ve rezorpsiyon sürecini değiştirirler. Bir eser element olan stronsiyum hücre fizyolojisi için gerekenden yüksek dozlarda verildiğinde kemikte farmakolojik etki gösterir. Kemikteki anabolik etkileri ile antirezorptif özelliğindedir. Stronsiyum doğada yaygın bulunan, osteoporoz tedavisi için önerilen bir eser elementtir (138).

Almanya'da 1910 yılında Sr'un kemik dansitesi ile ilgili olduğu; kemik yapımını uyardığı, yıkımı baskıladığı gösterilmiştir. On yıl sonra bir başka Alman araştırmacı mineralize kemikte Sr ve Ca etkisinin tek başına Ca'dan fazla olduğunu göstermiştir. Sr iskelet gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Doza bağımlı olarak kemik Sr içeriği artar. Yeni kemikte ve trabeküler kemikte eski ve kompakt kemikten fazladır (138).

Stronsiyum tuzları 35 yıldır osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (142), 1980'li yıllardan sonra Sr'un kemik yapımını uyardığı, yıkımı baskıladığı yönündeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sr ile ilişkili bu çalışmalar in vitro hücre kültürlerinde, deney hayvanlarında; maymun ve overektomize (OVX), immobilize sıçanlarla fareler ve insanlarda klinik olarak gösterilmiştir (137,139).

2.3.2.1. Stronsiyum Ranelat

Deneysel çalışmalarda önceleri Sr klorid daha sonraları di-stronsiyum tuzu olan ve S12911 olarak da gösterilen Sr ranelat (SrR) kullanılmıştır. SrR 5-[bis (karboksimetil) amino]-2-karboksi 4-siyano-3-tiyofenasetik asid di-stronsiyum tuzudur ve organik bir yapı olan ranelik asit ve nonradyoaktif Sr'nin stabil iki atomunun bir araya gelmesi ile oluşur (Şekil 2.5). Maymun ve köpeklerde ranelik asidin Emilimi (%6-26) ve volüm dağılımı düşüktür. Metabolize olmaz, yarı ömrü kısadır ve yaklaşık 1 saattir. Ranelik asidin atılımı idrar ve oral alınırsa intestinaldir. Düşük emilim ve hızlı eliminasyonu vardır (143,144).



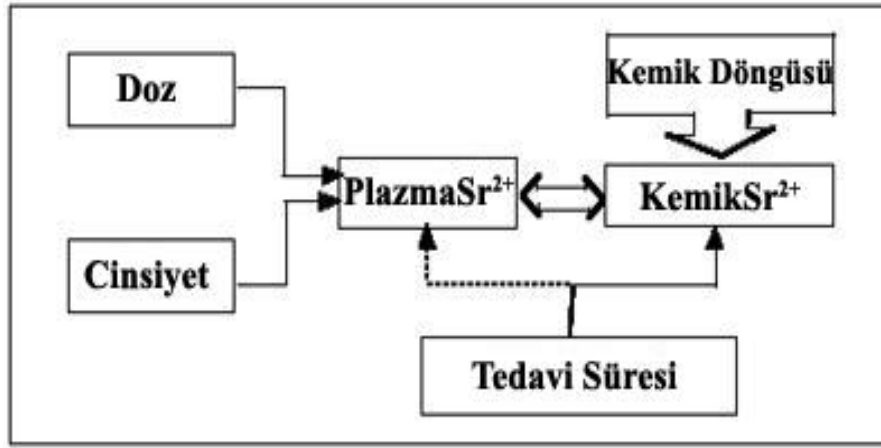
Şekil 2.5. Stronsiyum ranelat

Sr ranelatinin relatif molekül ağırlığı 513,49 g/mol olup anhidroz haldedir ve %34,1 Sr içerir. SrR biyoyararlılığı ve gastrik toleransı Sr laktat ve glukonata göre daha iyidir. Gastrointestinal sistemden iyi emilir ve daha iyi tolere edilir. Oral kullanımda

biyoyararlılığı %27'dir, Ca ile birlikte verilmesi biyoyararlılığı anlamlı olarak azaltır (139,142,144).

2.3.2.2. Kemik Üzerine Etkileri

Stronsiyum aksiyal ve apendiküler iskelet için etkilidir. Kemiğe etkisi doza bağlıdır. Yüksek dozlarda alınınca kalsitriol ve kemik mineralizasyonunu azaltıcı etki yapar (Şekil 2.6) (138,139,141,145).



Şekil 2.6. Kemik stronsiyum içeriğini etkileyen faktörler

Stronsiyum ile vertebral kemik dansitesi ve dayanıklılığında artış olmaktadır. Sr ile yapılan uzun süreli bir çalışmada (STRATOS); postmenopozal kadınlara 2 g/gün Sr verilmiş ve vertebrada KMY'ü artışı, kemik rezorbsiyonunda azalma saptanmıştır (146).

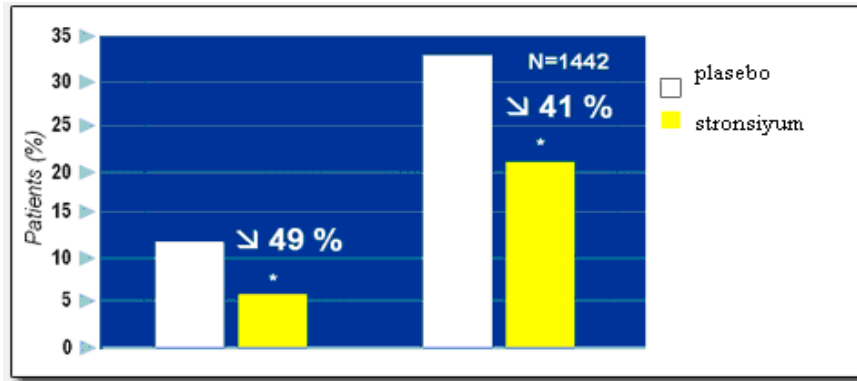
Kemik mineralizasyonunda defekte neden olmadan kemik dayanıklılığını geliştirmesi önemlidir. İn vitro olarak Sr; proosteoblastik hücrelerin çoğalmasını artırır, osteoprogenitör hücrelerin replikasyonunu stimüle eder, osteoblastlarda nonkollajen protein sentezi kadar kollajenin sentezini de artırır (145).

Stronsiyum düşük dozda (2-5 µg) uygulandığında hücre diferansiyasyonu ve kemik formasyonuna; yüksek konsantrasyonda (20-100 µg) mineralizasyonu

değiştirerek intakt nodül formasyonuna; ilaç dozunda uygulandığında hidroksiapatit formasyonuna neden olur (147).

İzole sıçan osteoklastlarında Sr, preinkübe kemik katmanlarında doza bağımlı olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Sr ranelat, yine doza bağımlı olarak tavuk kemik iliği kültürlerinde vitronektin reseptörlerinin alfa subünitleri ve karbonik anhidraz II yapımını inhibe eder (143).

Sr direkt ya da matriks araçlarını etkileyerek, osteoklast farklılaşması ve aktivitesini inhibe ederek antirezorptif etki gösterir. Kullanımı sırasında kemik alkalen fosfataz (ALP) da anlamlı artış, çapraz bağlı üriner piridiumda (NTX) anlamlı azalma gözlenmiştir. Kemik histolojisinde mineralizasyon defekti gösterilmemiştir. Yeni vertebral deformite oluşumunu %44 azaltır. Plasebo ve 2g/gün dozunda Sr uygulanan çalışmada; her iki grupta da benzer yan etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmada; kalça fraktür riskinin %41 oranında azaldığı ve bu sonuçlara göre Sr'un vertebral ve nonvertebral OP vakalarında yeni, güvenli ve etkili bir ajan olduğu vurgulanmıştır (Şekil 2.7) (144).



Şekil 2.7. Stronsiyumun plaseboya karşı kalça fraktür riski üzerine etkisi (148)

Stronsiyum, plasebo kadar iyi tolere edilir. Stronsiyum 1g/gün gibi düşük dozlarda, erken postmenopozal OP'u olmayan kadınların kemik kaybını önlemede etkilidir. Bununla beraber aşırı dozlar Ca metabolizmasını bozabilir. Ancak Ca metabolizması ve kemik Ca içeriği üzerinde anlamlı toksik etkiler oluşturmaz. Stronsiyum yeni kompakt kemikte 3-4 kat, yeni kansellöz kemikte eski kemik dokuya oranla 2 kat fazla bulunmuştur. Sr kolaylıkla değişikliğe uğrayabilir. Kemikte matür

kristale doğru iyonize hale geçebilir. Sr yüksek dozlarda yeni kemik dokuda heterojen olarak dağılır, ancak kristal düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmaz (149).

Stronsiyum absorpsiyon testi ile Ca emilimine östrojenin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; intestinal Ca absorpsiyonunun östrojen ile artmadığı saptanmıştır. Yüksek dozlarda Ca verilen olgularda östrojen ile taşınan Sr'un aktive olduğu bulunmuştur. Sekiz normal postmenopozal kadının incelendiği çalışmada östrojenin kısa dönem fizyolojik dozdaki tedavisinin intestinal Ca absorpsiyonunu düzenlemediği görülmüştür (150).

Stronsiyumun kemikteki etkileri kemik mineral yoğunluğu ve içeriğinin ölçülmesiyle belirlenebilir. Sr kemik üzerinde olumlu etkilerinin gösterilmesinden bu yana postmenopozal OP tedavisinde kullanılmaktadır. Ca ve Sr'un karışımı uygulandığında Sr'un molünün, Ca'un molüne oranı %0-3,5 arasında değişmektedir (151).

Sr tuzu S12011'in uygulandığı bir çalışmada, maymun iliak kemiklerin mineralizasyonunda Sr'un dağılımı ve etkileşimi incelenmiştir. İncelenen 20 maymundan dört tanesi kontrol grubunu oluşturmuş, 12 maymun yüksek doz (750, 275 veya 100mg/kg/gün oral) Sr tedavisinden 13 hafta sonra, 4 maymun da 750 veya 100 mg/kg/gün oral tedaviden 6 hafta sonra değerlendirilmiştir. Sr dağılımı X-ray mikroanaliz ile saptanmıştır. Kontrol grubunda kemik minerallerinin homojen olarak dağıldığı görülürken özellikle yüksek dozlarda Sr uygulanan vakaların yeni kemik dokularında heterojen bir dağılım bulunmuştur. Çalışmada kemik kitlesi üzerindeki olumlu etkilerin gösterilmesinden sonra Sr'un postmenopozal OP'u önleyici ve tedavi edici olduğu sonucuna varılmıştır (152).

Ratlarda farmakolojik ve toksik dozlarda Sr'un Ca metabolizmasına etkilerinin incelendiği bir çalışmada; 0, 87,5, 175 ve 875 mmol/gün Sr uygulanan 4 grup oluşturulmuştur. Altmış günün sonunda kemik formasyon, rezorpsiyon, Ca balansı ve intestinal Ca absorpsiyonu değerlendirilmiştir. Altmış dört günün sonunda kan ve femur örnekleri alınarak Ca ve Sr'un kemik ve kandaki düzeyleri ölçülmüştür. 175 mmol/gün uygulananlarda Ca'un metabolik parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. 87,5 mmol/gün Sr uygulananlarda kemik Ca içeriğinde artış saptanmıştır. İlginç olarak 875 mmol/gün dozunda ise kemik ve serum Ca içeriğinde azalma saptanmıştır (153).

0,5, 1 ve 2 g/gün dozlarında 2 yıl tedavi edilen postmenopozal osteoporozlu kadınlarda Sr'un kemik mineralizasyon derecesinde değişiklik yapmadan biriktiği görülmüştür. Bu bulgular, Sr'un OP tedavisinde kemik formasyonunu stimüle ettiğini göstermektedir (135).

Kemik rezorpsiyonu artması, formasyonu azalması OP nedenidir. OP tedavisi yalnızca kemik kaybının önlenmesi olmamalıdır. Kemik mekaniğ direnci artırılmalı ve tekrarlayan yeni fraktürlerin oluşumu da engellenmelidir. Stronsiyum ranelat kemik metabolizması üzerine dual etkilidir; halen kemik resorpsiyonunu azaltan, kemik formasyonunu artıran tek ajan olması nedeni ile postmenopozal osteoporozda önemli bir tedavi seçeneğidir (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

- Soğutmalı Mikrosantrifuj (Sigma,2-16K)
- Derin Dondurucu (Regal, RDD 1145)
- Etüv (Binder)
- Spektrofotometre (Analytikjena-SPECORD 50)
- Hassas Terazı (Mettler Toledo)
- Buzdolabı (Regal, RBD 4602 NCF)
- Vorteks (REAX)
- Mini santrifuj (Eppendorf)
- Su Banyosu (GFL-Wasserbad Water Bath)
- Distile Su Cihazı (Millipore)
- Mikropipet Seti (Gilson- Pipetman- P20-P100-P1000)
- pH Metre (Mettler Toledo)
- Homojenizatör (Arzum motor, el yapımı uç)

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- | | |
|--------------------------------------|----------------|
| • 1-Butanol | Riedel de Haen |
| • Amonyum Sülfat | Sigma |
| • Asetik Asit | Merck |
| • Bakır Klorür | Sigma |
| • Bakır Sülfat Pentahidrat | Merck |
| • Bovine Serum Albumin (BSA) | Sigma |
| • Disodyum Hidrojen Fosfat | Merck |
| • Etil Alkol (Etanol) | Merck |
| • Etilendiamintetraasetikasit (EDTA) | Merck |

• Folin Ciocalteu's Fenol Reagent	Sigma
• Glutasyon Redüktaz	Sigma
• Hidrojen Peroksit	Merck
• Ketamin	Pfizer (Keralar flakon)
• Ksalazin	Bayer (Rampum flakon)
• Ksantin	Sigma
• Ksantin Oksidaz	Sigma
• Nitroblue Tetrazolium Klorür (NBT)	Sigma
• Piridin	Riedel de Haen
• Potasyum Dihidrojen Fosfat	Merck
• Potasyum Sodyum Tartarat	Merck
• Redükte L-Glutasyon	Sigma
• Redükte β -NADPH	Sigma
• Sodyum Azid	Sigma
• Sodyum Dodesil Sülfat	Sigma
• Sodyum Hidroksit	Merck
• Sodyum Karbonat	Merck
• Sodyum Klorür	Merck
• Tetrametoksiopropan	Aldrich
• Tiobarbitürik Asit (TBA)	Merck
• Trikloroasetik Asit (TCA)	Merck
• Stronsiyum Ranelat	Servier (Protelos şase)

3.3. Kullanılan Deney Hayvanları

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 35 adet 200-250 g ağırlığında (90 günlük) dişi Wistar-Albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanların 1 hafta önceden laboratuvar koşullarına uyumları sağlanmış olup yem ve su tüketimleri sınırlanmamıştır. Sıçanlar deney boyunca sıcaklığı 23 ± 2 °C ve nem oranı % 55 ± 10 olan bir odada tutulmuşlardır. Hayvanların

bulunduğu laboratuvarın havalandırılması pencere tipi aspiratör vasıtasıyla sağlanmış ve aydınlatılma için 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık esasına riayet edilmiştir. Sıçanlara ilaç uygulaması her sabah 09.00-10.00 arasında yapılmıştır. Sakrifikasyondan önceki 12 saat boyunca sıçanlara yem verilmemiştir. Araştırma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.4. Çalışma Grupları

Çalışmamız her grupta 7 hayvan olacak şekilde 5 grupta yapılmıştır. Bu gruplar;

Grup I (Kontrol grubu): Bu gruptaki hayvanlar oryantasyondan 3 ay sonra sakrifiye edildi.

Grup II (Stronsiyum ranelat grubu): Bu gruptaki hayvanlara oryantasyondan sonra 3 ay boyunca her gün 500 mg/kg stronsiyum ranelat uygulandı (Şekil 3.1) ve üçüncü ayın sonunda sakrifiye edildiler.

Grup III (Overektomi grubu): Bu gruptaki hayvanlara oryantasyon sağlanır sağlanmaz overektomi yapıldı ve overektomiden 3 ay sonra sakrifiye edildiler.

Grup IV (Overektomi + stronsiyum ranelat (overektomiden hemen sonra) grubu): Bu gruptaki hayvanlara oryantasyon sağlanır sağlanmaz overektomi yapıldı ve hemen günlük 500 mg/kg olmak üzere stronsiyum ranelat üç ay boyunca uygulandı. Bu sürenin sonunda hayvanlar sakrifiye edildiler.

Grup V (Overektomi + stronsiyum ranelat (overektomiden üç ay sonra) grubu): Bu gruptaki hayvanlara oryantasyon sağlanır sağlanmaz overektomi yapıldı ve deneysel osteoporoz modelinin oluşması için 3 ay beklendi ve bu sürenin sonunda hayvanlara üç ay boyunca her gün 500 mg/kg stronsiyum ranelat tedavisi uygulandı. Bu sürenin sonunda hayvanlar sakrifiye edildiler.



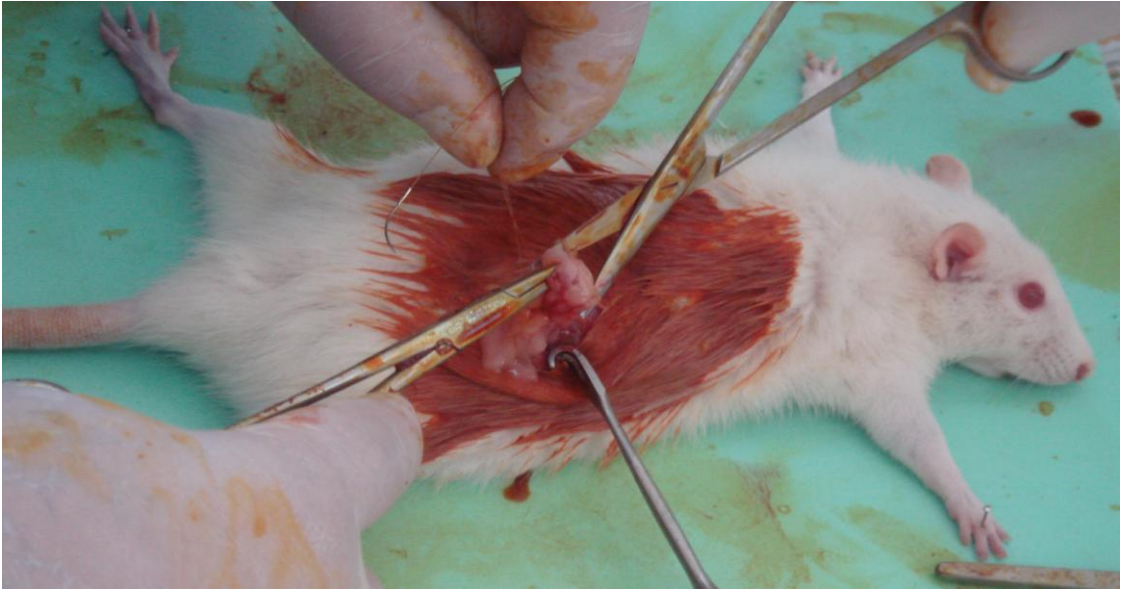
Şekil 3.1. Sıçanlara, oral olarak stronsiyum ranelatın verilmesi

3.5. Overlerin Çıkarılması

İntraperitoneal olarak uygulanan ketamin (200 mg/kg i.p.) ve ksalazin (10 mg/kg i.p.) anestezisi altındaki (Şekil 3.2) dişi sıçanların operasyon bölgesindeki tüyler temizlenerek, bölge batikon ile silindikten sonra, abdominal kaviteleri açılmış, sağ ve sol tuba uterileri bulunarak, proksimal ve distal uçları klamplenmiş ve overler izole edilmiştir (Şekil 3.3). Açıkta kalan tuba uçları ise ‘0000 krome katgüt’ ile ligate edilmiştir. Operasyon bittikten sonra, abdominal kavite ve cilt dokusu dikilmiş ve enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla batikon ile pansuman yapılmıştır. Operasyon sırasında kullanılan tüm cerrahi malzeme, operasyon öncesinde ve sonrasında sterilize edilmiştir. Operasyon, Mersin Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi görevlilerince gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. Overektomi öncesi sıçanlardan birinin anestezi altındaki görüntüsü



Şekil 3.3. Overlerin çıkarılması işleminin görüntüsü

3.6. Çalışma Örneklerinin Hazırlanması

3.6.1. Doku Örnekleri

İntraperitoneal olarak uygulanan ketamin (200 mg/kg i.p.) anestezisi altındaki dişi sıçanların karaciğer ve böbrek dokuları izole edilmiş ve dokular serum fizyolojik solüsyonundan geçirilerek temizlenmiştir (Şekil 3.4). Çalışma gününe kadar dokular derin dondurucuda saklanmıştır. Ayrıca dokuların histopatolojik analizi için doku örnekleri % 10'luk formaldehit içerisinde alınıp Histoloji Laboratuvarına gönderilmiştir.



Şekil 3.4. Dokuların çıkarılması işlemi

3.6.2. Homojenizasyon

Yaş ağırlıkları 100 mg olarak ayarlanan dokular, soğukluğu muhafaza edilerek temiz cerrahi makasla parçalara ayrıldı. Cam tüpe aktarılan doku üzerine 1/10 (w/v) olacak şekilde serum fizyolojik çözeltisi eklendi. Buz doldurulmuş plastik kap içerisinde yerleştirilen cam tüpteki doku 16.000 devir/dakika hızda 3 dakika süre ile homojenize

edildi. Homojenatın ısısı arttırılmadan tüplere aktarıldı ve tüpler numaralandı. Elde edilen homojenatlar 3000 rpm'de 10 dakika (+4 °C) santrifüj edildi ve süpernatantın protein, SOD, malondialdehit (MDA), GSH-Px ve katalaz düzeylerine bakıldı.

3.6.3. Histolojik İncelemeler İçin Dokuların Hazırlanması

Elde edilen tüm dokular %10 nötral formalin ile fikse edildi. Tüm dokular rutin ışık mikroskobik doku takip protokolüne göre takip edildi. Örnekler parafin bloklar haline getirildi ve mikrotom ile 3 µm kalınlığında kesitleri alındı. Kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Tüm kesitler Olympus BX50 ışık mikroskobunda incelendi.

3.7. Serum Ca, P, Mg, ALP ve E₂ Ölçümleri

Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkale fosfataz (ALP) ve östrojen (E₂) analizleri Cobas Integra 800 otoanalizörü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile gerçekleştirilmiştir.

3.8. Analiz Yöntemleri

Dokuların lipit peroksidasyonunu belirlemek için malondialdehit düzeylerine, antioksidan düzeylerini belirlemek için ise GSH-Px, katalaz ve SOD aktivitelerine bakıldı. Enzim aktivitelerinin U/ mg protein olarak belirtebilmek için ise tüm dokuların protein düzeyleri ölçüldü.

3.8.1. Protein Ölçümü (Lowry Metodu)

Deneyin Prensi: Alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşmaktadır. Bu kompleks fosfomolibdatfosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteus-Phenol Reaktifi)

redüklemekte ve koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Burada rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (154).

Kullanılan Reaktifler:

A Reaktif: 0,1 N NaOH çözeltisi kullanılarak %2'lik Na₂CO₃ çözeltisi hazırlanır.

B₁ Reaktif: %1'lik CuSO₄.5H₂O çözeltisi hazırlanır.

B₂ Reaktif: %2'lik Na-K-Tartarat çözeltisi hazırlanır.

B Reaktif: B₁ ve B₂ eşit hacimde karıştırılır.

C Reaktif: 50 mL B reaktifine 1mL A reaktifi eklendi. Reaktif taze hazırlanmalı ve bekletilmeden kullanılmalıdır.

D Reaktif: 1 mL Folin-Ciocalteus-Phenol Reaktifi, 5 mL distile su ile karıştırılır.

Protein standardı: 250 mg/100 mL bovin serum albümin (BSA) 20, 40, 80, 160, 320, 640 µg/mL protein içerecek şekilde dilüe edilerek çalışma standartları hazırlandı.

Deneyin Yapılışı: Ağzı kapanan mika tüplere;

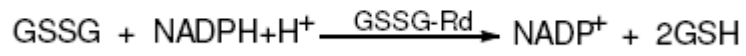
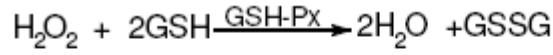
	Kör tüpü	Numune tüpü	Standart
Numune (µL)	-	300	-
Distile su (µL)	300	-	-
Standart (µL)	-	-	300
C reaktifi (µL)	3000	3000	3000
Karıştırılarak 15 dakika beklendi.			
D reaktifi(µL)	300	300	300

Tüpler vorteksenerek 20-30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Spektrofotometrede 750 nm'de numunenin ve standardın absorbanısı köre karşı okundu.

Her bir örnek için protein miktarı, BSA standart çözeltileri ile hazırlanan standart eğrisine göre ve dilüsyon faktörüyle çarpılarak hesaplandı. %10'luk doku homojenatlarında ve 10.000 g süpernatant fraksiyonlarında protein miktarı mg olarak bulundu.

3.8.2. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümü

Deneyin Prensi: GSH-Px tarafından katalizlenen reaksiyonda GSH'nın H₂O₂ ile oksidasyonu sonucu oluşan GSSG'nin glutasyon redüktaz (GSSG-Rd) kataliziyle tekrar GSH'a dönüşmesi sırasında tüketilen NADPH konsantrasyonu üzerinden 340 nm'de oluşan absorbans azalmasının 4 dakika boyunca izlenmesi prensibine dayanır.



Kullanılan Reaktifler:

Fosfat tamponu	0,05 M (pH 6,8) (5mM EDTA içerir)
Redükte L-Glutasyon çözeltisi	0,15 M
NADPH çözeltisi	7,2 mM
Glutasyon Redüktaz çözeltisi	100 U/mg protein/mL
Sodyum Azid çözeltisi	2 M
Hidrojen Peroksit çözeltisi	30 mM

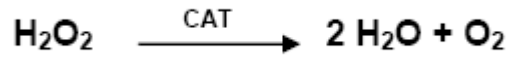
	Örnek (Doku Homojenizati)
Fosfat Tamponu	2,65 mL
Redükte Glutasyon çöz.	0,1 mL
NADPH çözeltisi	0,1 mL
Glutasyon Redüktaz çözeltisi	0,01 mL
Sodyum Azid çözeltisi	0,01 mL
Numune	0,1 mL
Hidrojen Peroksit çözeltisi	0,1 mL

Hazırlanan çözelti 25 °C'de 2 dakika inkübe edildikten sonra 340 nm'deki absorbansı ölçüldü ve bu değere karşı spektrofotometre sıfırlandı. Bu çözelti üzerine 0,1 ml H₂O₂ çözeltisi eklenerek 2 dakika boyunca enzim aktivitesindeki düşüş gözlemlendi (155).

Her numune ve kontrol tüpü için, 2. ve 4. dakikalarda OD değerleri kullanılarak, $\Delta OD / dk$ değerleri hesaplandı. Daha sonra numune $\Delta OD / dk$ değerlerinden kontrol değerleri çıkarılarak net $\Delta OD / dk$ değerleri elde edildi. Doku GSH-Px aktivitesi, miligram protein başına (\ddot{U} / mgr protein) spesifik aktivite cinsinden verildi.

3.8.3. Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini

Katalaz aktivitesi tayini Aebi tarafından tarif edilen yöntemle yapıldı (156). Yöntemin esası, H_2O_2 substratının katalaz ile enzimatik yıkılmasının 240 nm de izlenmesidir.



Kullanılan Reaktifler:

Potasyum Dihidrojen Fosfat Çözeltisi (A): 0,681 g KH_2PO_4 bidistile suda çözülerek 100 mL'ye tamamlandı.

Disodyum Hidrojen Fosfat Çözeltisi (B): 2,77 g $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ bidistile suda çözülerek 155 mL'ye tamamlandı.

Fosfat Tamponu (50 mM pH 7,0): A/B oranı 1/1,55 olacak şekilde karıştırılarak hazırlandı ve pH 7'ye ayarlandı.

Hidrojen Peroksid Çözeltisi (30 mM): 34 μl %30 luk H_2O_2 10 mL'ye fosfat tamponu ile tamamlandı.

Deneyin Yapılışı: Kuvarz spektrofotometre küvetlerine 10 μl 10.000 g süpernatant fraksiyonu ve üzerlerine 1990 μl fosfat tamponu ilave edildi. Örnek küvetine 1 mL 30 mM H_2O_2 ilave edildi ve hemen karıştırılarak örneğin absorbansındaki azalma köre karşı 1 dakika boyunca 240 nm'de izlendi. Spesifik aktivitesi ünite/mg protein cinsinden hesaplandı.

3.8.4. Süperoksid Dismutaz Enzim Aktivitesi Tayini

Deneyin Prensibi: Oksidatif yolla enerji üretimi sırasında oluşan endojen ve eksojen kaynaklı toksik süperoksit radikallerinin suya ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandıran SOD enzim aktivitesinin ölçüm prensibi, ksantin varlığında ksantin oksidazın açığa çıkardığı süperoksit radikallerinin nitroblue tetrazolium (NBT) ile 560 nm’de absorblanan rengin ölçülmesine dayanır (157).

Kullanılan Reaktifler:

Sodyum Hidroksid Çözeltisi (0,1 N): 0,4 g NaOH bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlandı.

Stok Ksantin Çözeltisi (3 mM): 4,6 mg ksantin tartılıp, 1 mL 0,1 N NaOH çözeltisinde hafif ısı uygulaması ile çözülerek bidistile su ile 10 mL’ye tamamlandı. Çözelti +4 °C’de bir hafta dayanıklıdır.

Ksantin Çözeltisi (0,3 mM): Stok ksantin çözeltisinden 1 mL alınarak bidistile su ile 10 mL’ye tamamlandı. Her deney günü taze olarak hazırlandı.

Etilendiamintetraasetik Asid Çözeltisi (0,6 mM): 22,32 mg Na₂EDTA. 2H₂O bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlandı.

Sodyum Karbonat Çözeltisi (400 mM): 4,24 g Na₂CO₃ bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlandı.

BSA Çözeltisi (1 g/L): 10 mg BSA bidistile suda çözülerek 10 mL’ye tamamlandı.

Nitroblue Tetrazolium Klorür (NBT) Çözeltisi (0,15 mM): 1,226 mg NBT bidistile suda çözülerek 10 mL ye tamamlandı. Her deney günü taze olarak hazırlandı.

SOD Çalışma Reaktifi: 10 mL 0,3 mM ksantin, 5 mL 0,6 mM Na₂EDTA, 3 mL 400 mM Na₂CO₃, 1,5 mL 1 g/L BSA, 5 mL 0,15 mM NBT karıştırılarak her deney günü taze olarak hazırlandı.

Amonyum Sülfat Çözeltisi (2 M): 26,428 g (NH₄)₂SO₄ bidistile suda çözülerek 100 mL’ye tamamlandı.

Ksantin Oksidaz Çözeltisi (167 U/L): 2 mg ksantin oksidaz soğutulmuş (NH₄)₂SO₄ çözeltisinde çözülerek 1 mL’ye tamamlandı.

Bakır Klorür Çözeltisi (0,8 mM): 13,64 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bidistile suda çözülerek 100 mL'ye tamamlandı.

Deneyin Yapılışı: 2,85 ml SOD reaktifi örnek ve kör tüpüne aktarıldı. Örnek tüpüne 100 µl süpernatant ilave edildi ve her iki tüpe de 50 µl ksantin oksidaz eklendi. Tüpler 25 °C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra tüplere 100 µl CuCl_2 çözeltisi eklendi. En son aşama olarak da kör tüpüne 100 µl süpernatant eklenerek karıştırıldı. Kör ve örnek tüplerinin 560 nm'de absorbanları ayrı ayrı ölçülüp SOD aktivitesi tespit edildi. Spesifik aktivite U/mg protein cinsinden ifade edildi.

3.8.5. Malondialdehit (MDA) Ölçümü

Lipit peroksidasyon ürünlerinden en stabili olan MDA'nın tiobarbütirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe kırmızı rengin absorbanı spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır (158).

Kullanılan Reaktifler:

Stok tetrametoksipropan çözeltisi: 0,92 gr tetrametoksipropan 1 mL'de çözülür.

Günlük tetrametoksipropan çözeltisi: 10 mL'lik stok çözelti 100 mL'ye distile su ile tamamlanır. Çalışma sırasında günlük çözelti tekrar 1/10 oranında seyreltilir.

SDS çözeltisi: 8,1 gr SDS tartılıp 100 mL'ye distile su ile tamamlanır ve çözülür.

Asetik Asit çözeltisi: 20 mL asetik asit distile su ile 100 mL'ye tamamlanır ve pH'sı 3,5'e ayarlanır.

TBA çözeltisi: 0,8 gr TBA tartılıp 100 mL'ye distile su ile tamamlanır ve ısıtılarak çözülür.

n-bütanol-piridin çözeltisi (15:1): Stok piridin 1 mL'si 15 mL n-bütanol ile karıştırılır.

Deneyin Yapılışı:

	Kör	Standart	Örnek
Standart (1/10 dilüe) (µL)	-	50	-
Örnek (µL)	-	-	50
SDS çöz. (µL)	100	100	100
Asetik Asit çöz. (µL)	750	750	750
TBA çöz. (µL)	750	750	750
Distile su (µL)	400	350	350

Tüpler 95 °C’de 30 dakika süre ile inkübe edilir. Musluk suyunda soğutulur. 500 µL distile su eklenir. 2,5 mL n-bütanol-piridin karışımı eklenip tüpün kapağı kapatılarak karışımlar beyazlaşınca kadar vortekslenir. 4000 rpm’de 15 dakika santrifüjlenir. Süpernatant fazdan 1 mL alınıp 532 nm’de köre karşı spektrofotometrik olarak ölçülür.

3.9. İstatiksel Analiz

SOD, MDA GSH-Px ve katalaz değerleri bakımından 5 grup arasındaki istatistiksel farklılıkların test edilmesinde ANOVA ve alt grup karşılaştırmalarında LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma değerleri verildi ve değişkenler için Error bar grafikleri çizildi. Analizler SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Serum Ca, P, Mg, ALP ve E₂ Sonuçları

Tüm grupların ölçülen serum Ca, P, Mg, ALP ve E₂ değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Serum Ca, P, Mg, ALP ve E₂ Bulguları

Parametreler	Gruplar				
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)	Grup V (n=7)
Ca (mg/dl)	9,5±0,5	9,8±0,3	9,1±0,4	9,2±0,3	9,0±0,4
P (mg/dl)	3,6±0,6	3,8±0,5	3,4±0,5	3,3±0,4	3,1±0,5
Mg (mg/dl)	2,9±0,5	2,9±0,3	2,6±0,6	2,5±0,5	2,2±0,4
ALP (U/L)	404±137	410±126	420±130	425±131	430±140
E ₂ (pg/ml)	29,7±11,5	32,9±10,2	12±9,3*	18±8,5*	10±2,9*

*: p<0,05 Grup I ile kıyaslandığında

4.2. Karaciğer Dokusuna Ait Bulgular

4.2.1. Antioksidan Sisteme Ait Bulgular

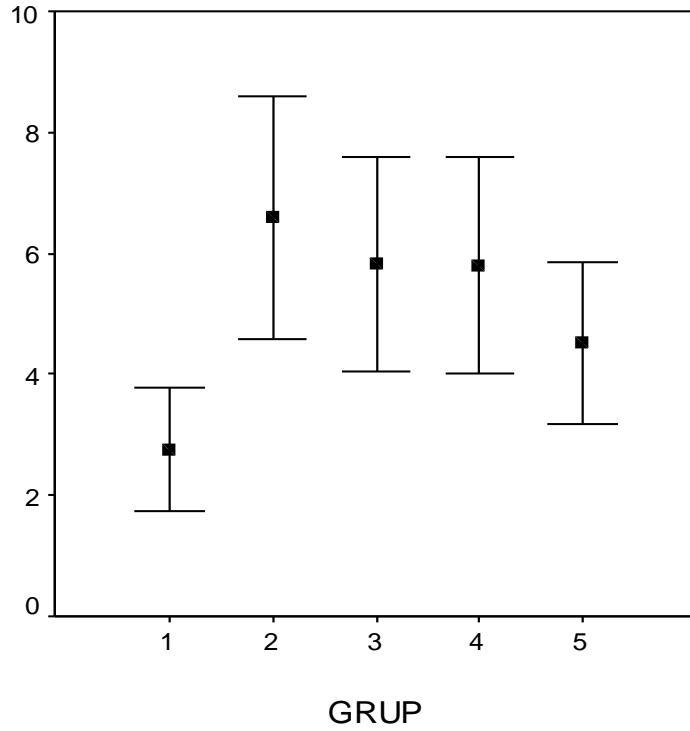
Tüm gruplara ait karaciğer MDA düzeyleri ile SOD, GSH-Px ve katalaz enzim aktivitelerinin sonuçları Çizelge 4.2 ve 4.3’te, tüm grupların error bar grafikleri ise Şekil 4.1-4.4’te gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri (ortalama ± standart sapma)

Parametreler	Gruplar				
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)	Grup V (n=7)
MDA (nmol/ mg p)	2,7±1,1	6,5±1,9 ^a	5,8±1,9 ^a	5,8±1,9 ^a	4,5±1,4 ^{a,b}

a: $p < 0,05$ Grup I ile kıyaslandığında

b: $p < 0,05$ Grup II ile kıyaslandığında



Şekil 4.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyi error bar grafiği

Çizelge 4.3. Karaciğer dokusu SOD, GSH-Px, katalaz aktiviteleri (ortalama ± standart sapma)

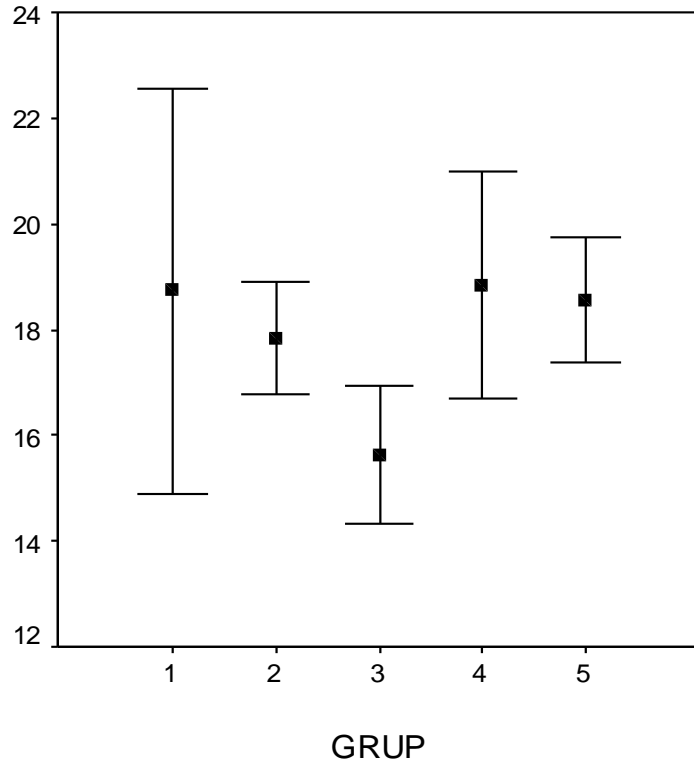
Parametreler	Gruplar				
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)	Grup V (n=7)
SOD (U/mg p)	18,7±4,2	17,8±1,0	15,6±1,4	18,8±2,3	17,9±2,5
GSH-Px (U/mg p)	25,7±11,9	21,4±8,7	16,8±3,6 ^a	12,1±2,2 ^{a,b}	42,0±7,7 ^{a,b,c,d}
Katalaz (U/mg p)	911,7±599,4	1289±349,5	1263,6±265,8	1763,5±573,1 ^a	3426,7±581,2 ^a ,b,c,d

a: $p < 0,05$ Grup I ile kıyaslandığında

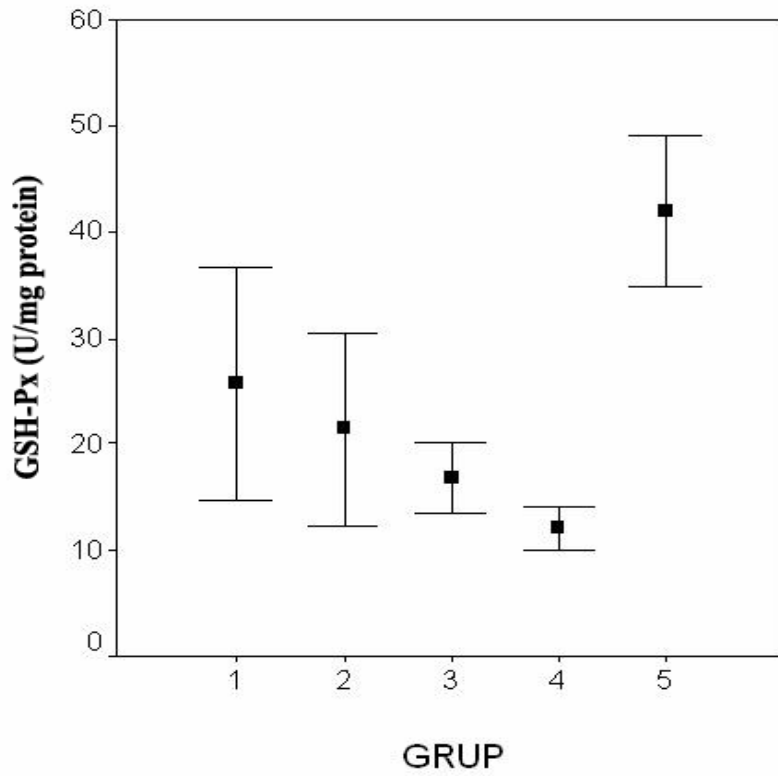
b: $p < 0,05$ Grup II ile kıyaslandığında

c: $p < 0,05$ Grup III ile kıyaslandığında

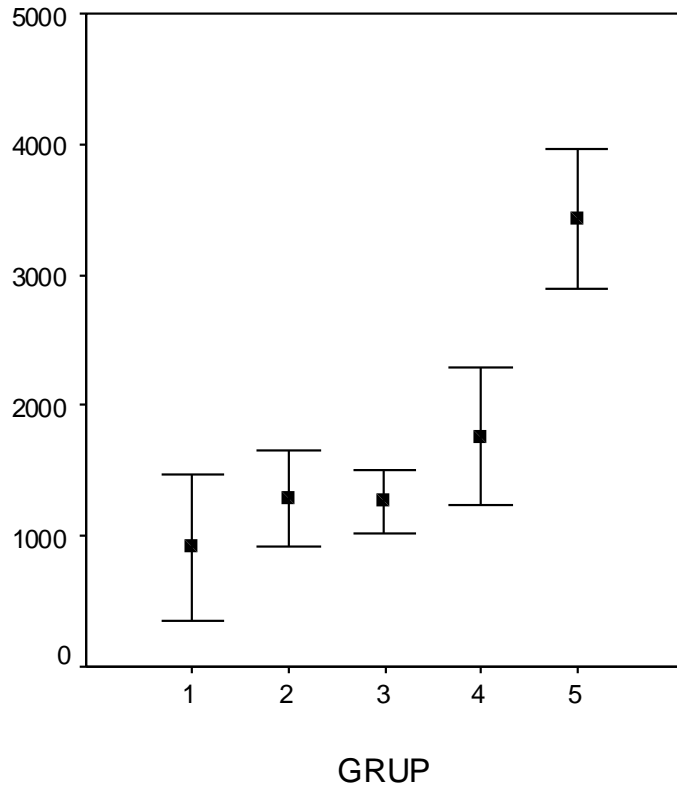
d: $p < 0,05$ Grup IV ile kıyaslandığında



Şekil 4.2. Karaciğer dokusu SOD aktivitesi error bar grafiği



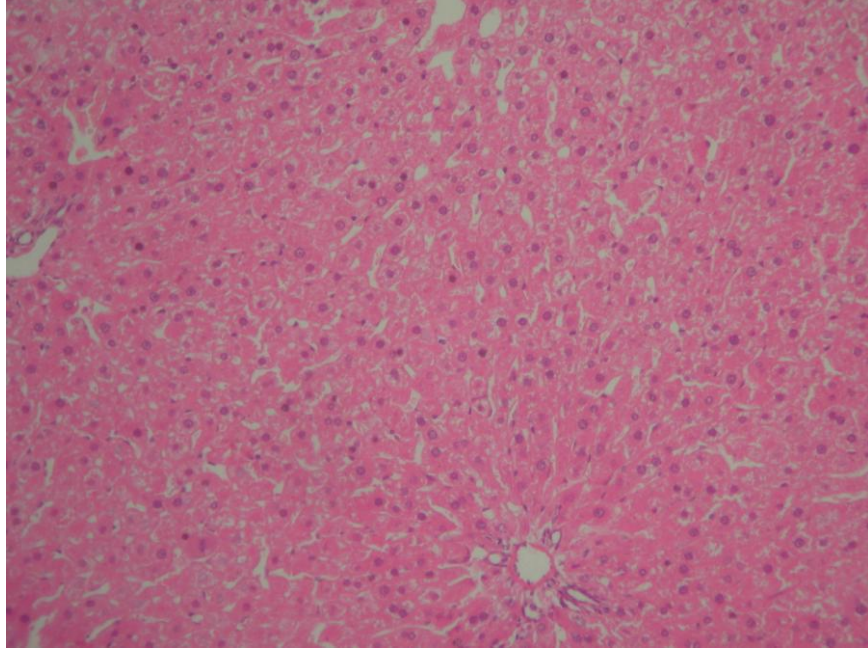
Şekil 4.3. Karaciğer dokusu GSH-Px aktivitesi error bar grafiği



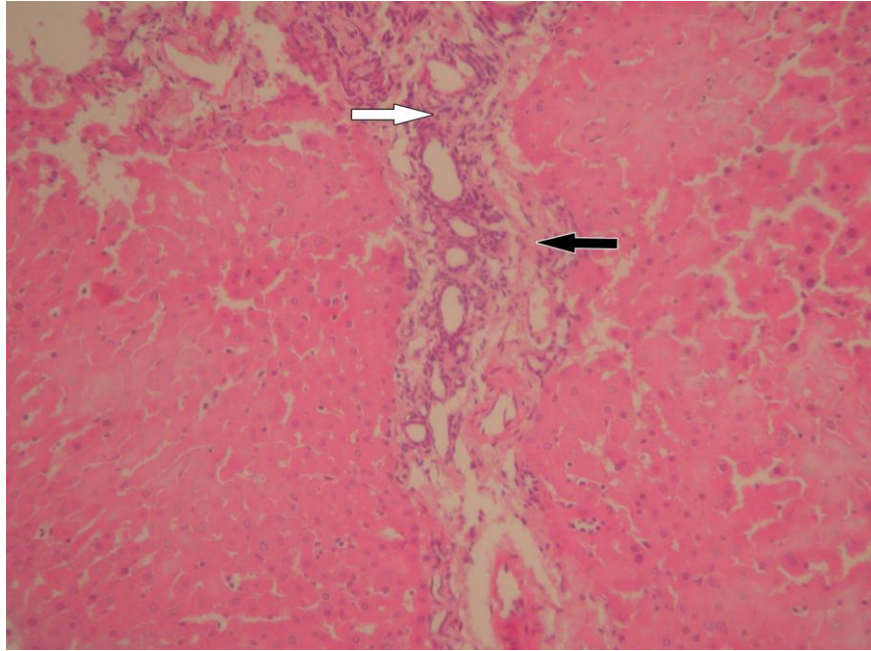
Şekil 4.4. Karaciğer dokusu katalaz aktivitesi error bar grafiği

4.2.2. Histolojik Bulgular

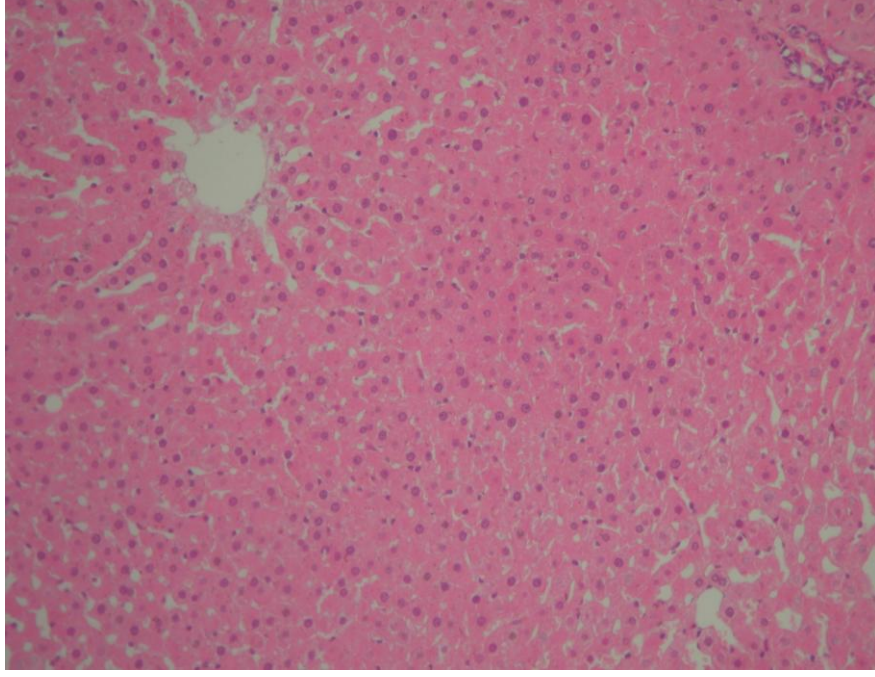
I., III. ve IV. gruba ait karaciğer dokusu örnekleri ışık mikroskopik seviyede normal morfolojik özelliklere sahip iken, II. ve V. grupta belirgin lökositik hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu artışı saptandı. Tüm grupların ışık mikroskobu altındaki görüntüleri Şekil 4.5-4.9'da gösterilmiştir.



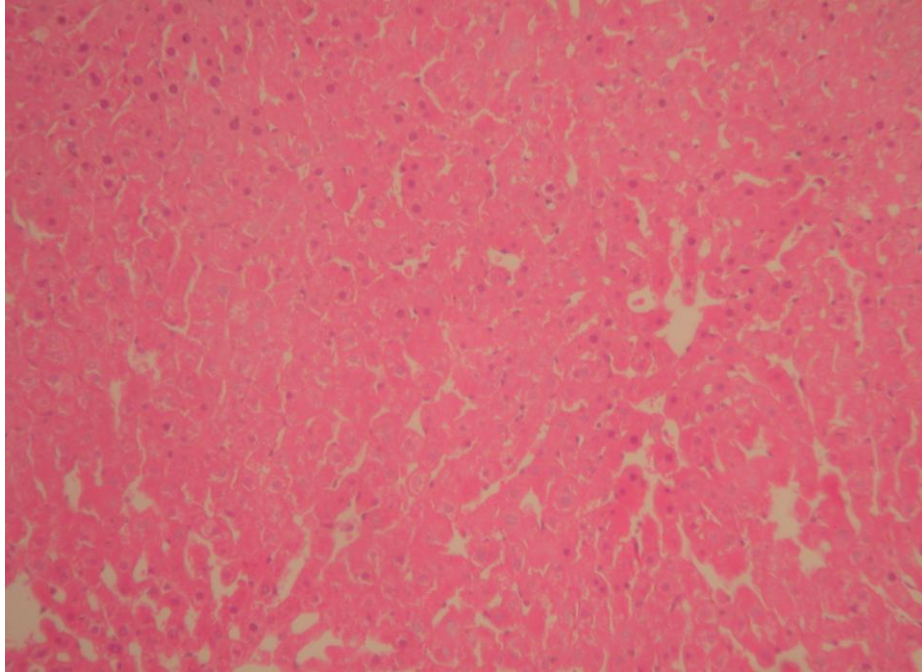
Şekil 4.5. Grup I - Normal morfolojik özelliklere sahip karaciğer dokusu gözlenmekte. x600



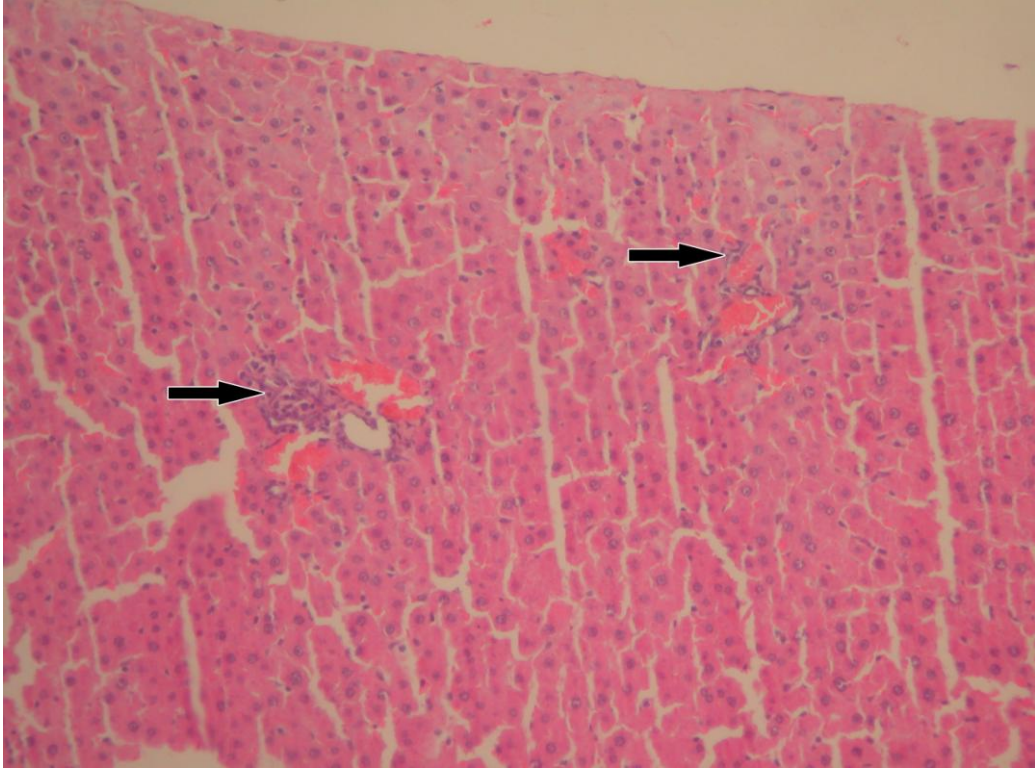
Şekil 4.6. Grup II - Karaciğer dokusunda belirgin bağ dokusu artışı (siyah ok) ve lökositik hücre infiltrasyonu (beyaz ok) izlenmekte. x600



Şekil 4.7. Grup III - Normal morfolojik özelliklere sahip karaciğer dokusu izlenmekte. x600



Şekil 4.8. Grup IV - Normal morfolojik özelliklere sahip karaciğer dokusu izlenmekte. x600



Şekil 4.9. Grup V - Karaciğer hücreleri arasında lökositik hücre infiltrasyonu gözlenmekte (ok). x600

4.3. Böbrek Dokusuna Ait Bulgular

4.3.1. Antioksidan Sisteme Ait Bulgular

Tüm gruplara ait böbrek MDA düzeyleri ile SOD, GSH-Px ve katalaz enzim aktivitelerinin sonuçları Çizelge 4.4 ve 4.5'te, tüm grupların error bar grafikleri ise Şekil 4.10-4.13'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Böbrek dokusu MDA düzeyleri (ortalama \pm standart sapma)

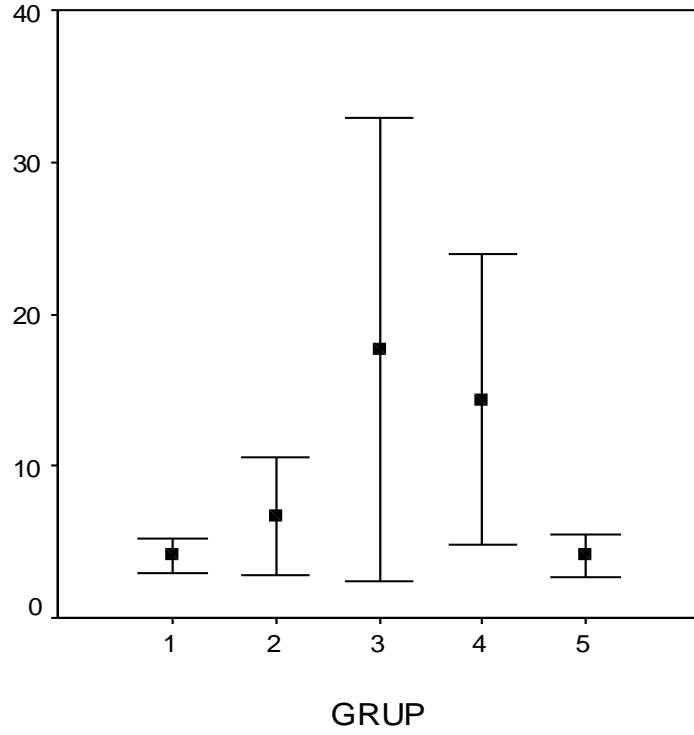
Parametreler	Gruplar				
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)	Grup V (n=7)
MDA (nmol/ mg pro)	4,1 \pm 1,2	6,7 \pm 3,7	17,7 \pm 16,5 ^{a,b}	14,4 \pm 10,3 ^a	4,1 \pm 1,5 ^{c,d}

a: $p < 0,05$ Grup I ile kıyaslandığında

b: $p < 0,05$ Grup II ile kıyaslandığında

c: $p < 0,05$ Grup III ile kıyaslandığında

d: $p < 0,05$ Grup IV ile kıyaslandığında



Şekil 4.10. Böbrek dokusu MDA düzeyi error bar grafiği

Çizelge 4.5. Böbrek dokusu SOD, GSH-Px, katalaz aktiviteleri (ortalama \pm standart sapma)

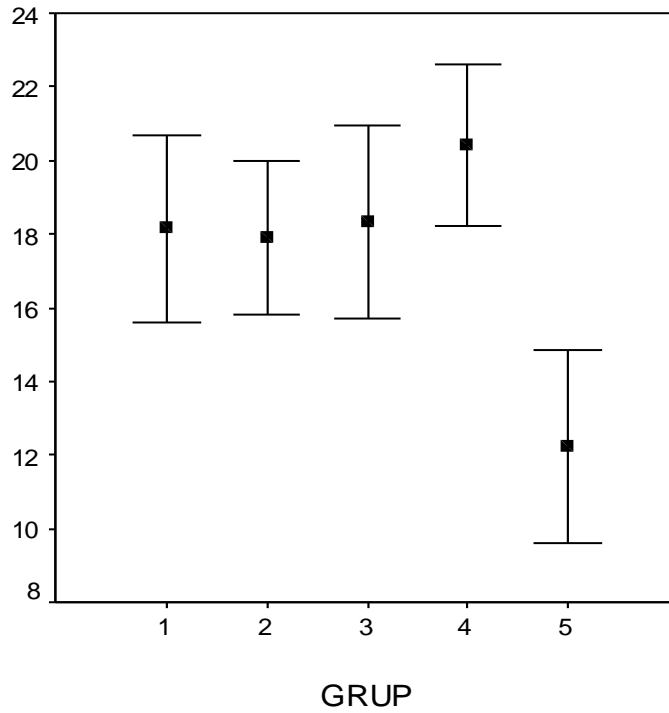
Parametreler	Gruplar				
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)	Grup V (n=7)
SOD (U/mg p)	18,1 \pm 2,7	17,9 \pm 2,0	18,3 \pm 2,8	20,4 \pm 2,4	12,2 \pm 2,8 ^{a,b,c,d}
GSH-Px (U/mg p)	6,5 \pm 6,8	2,9 \pm 3,8	0,2 \pm 0,1 ^a	0,2 \pm 0,1 ^a	14,8 \pm 2,3 ^{a,b,c,d}
Katalaz (U/mg p)	574,1 \pm 289,0	679,4 \pm 191,5	992,5 \pm 490,4 ^a	999,8 \pm 271,7 ^a	1475,4 \pm 262,9 ^{a,b,c,d}

a: p<0,05 Grup I ile kıyaslandığında

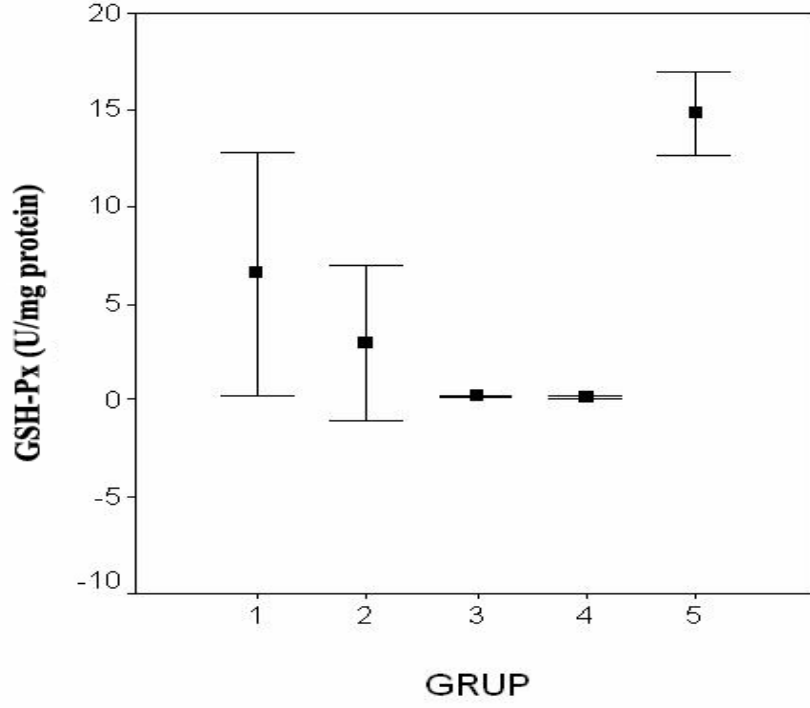
b: p<0,05 Grup II ile kıyaslandığında

c: p<0,05 Grup III ile kıyaslandığında

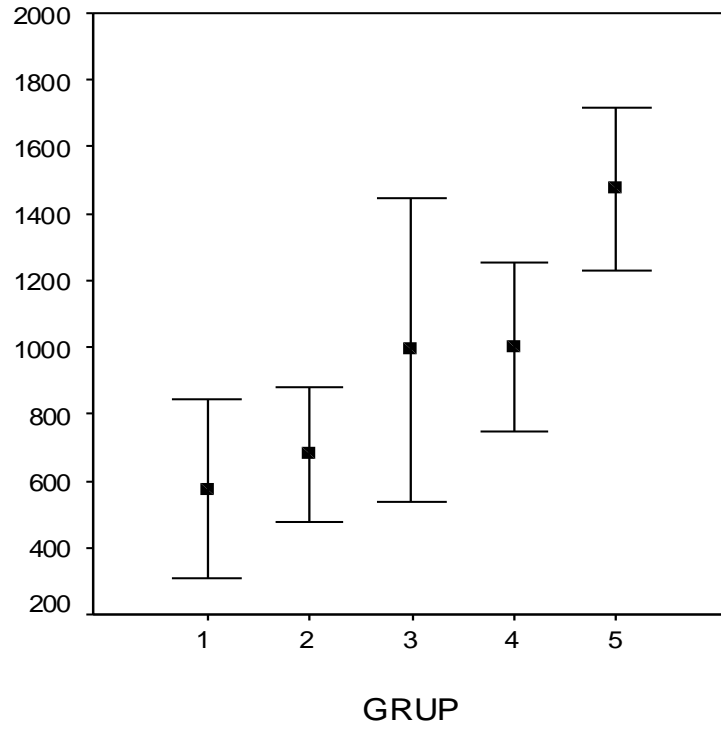
d: p<0,05 Grup IV ile kıyaslandığında



Şekil 4.11. Böbrek dokusu SOD aktivitesi error bar grafiği



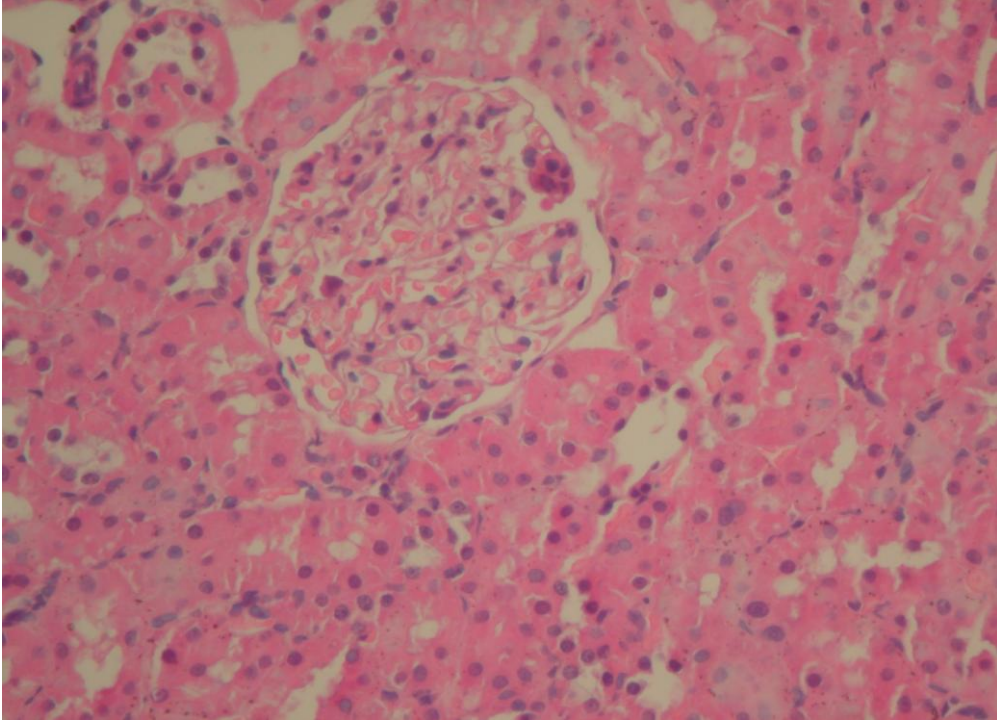
Şekil 4.12. Böbrek dokusu GSH-Px aktivitesi error bar grafiği



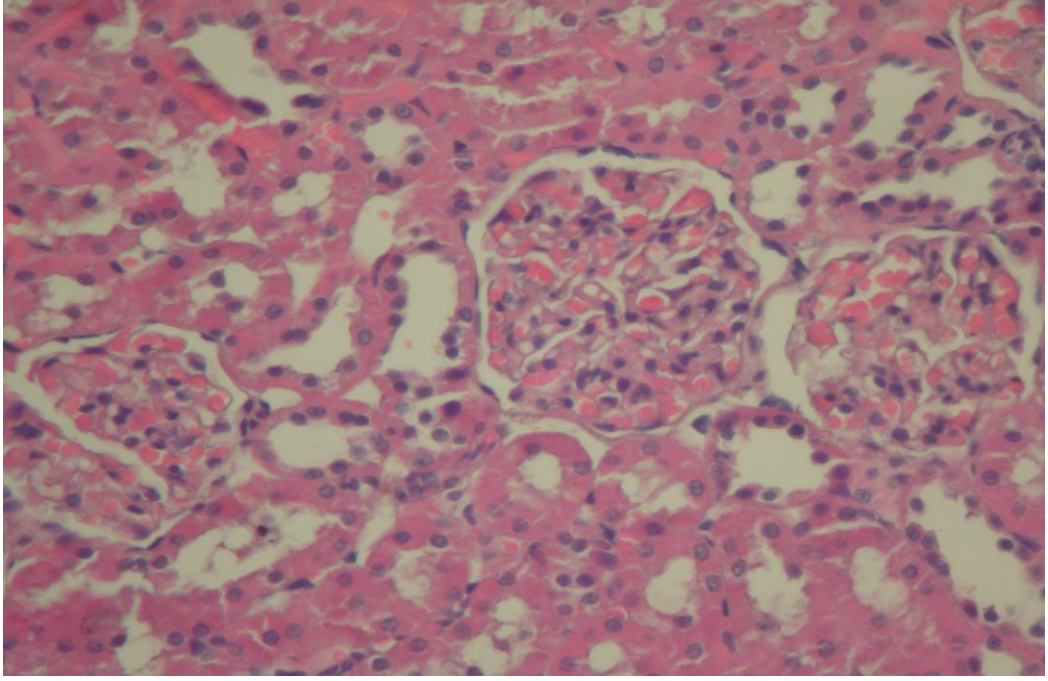
Şekil 4.13. Böbrek dokusu katalaz aktivitesi error bar grafiği

4.3.2. Histolojik Bulgular

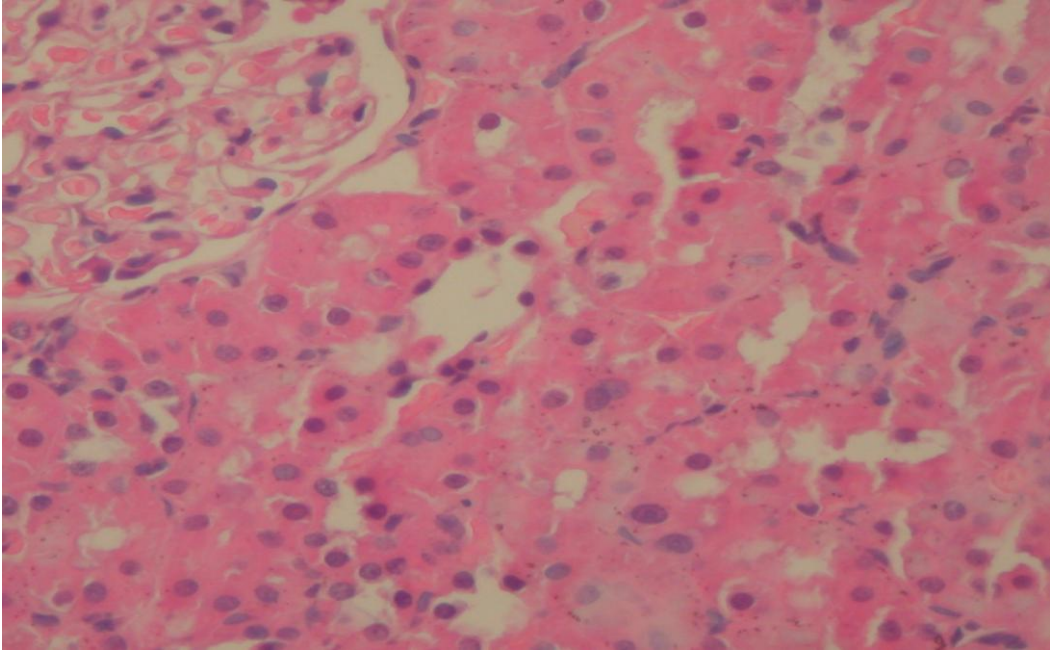
I., II. ve III. gruba ait böbrek dokusu örnekleri ışık mikroskopik seviyede normal morfolojik özelliklere sahipti. IV. ve V. gruba ait böbrek dokusu örneklerinde tübüllerde dilatasyon ve tübül lümenlerinde homojen madde birikimleri saptandı. Tüm grupların ışık mikroskobu altındaki görüntüleri Şekil 4.14-4.18'de gösterilmiştir.



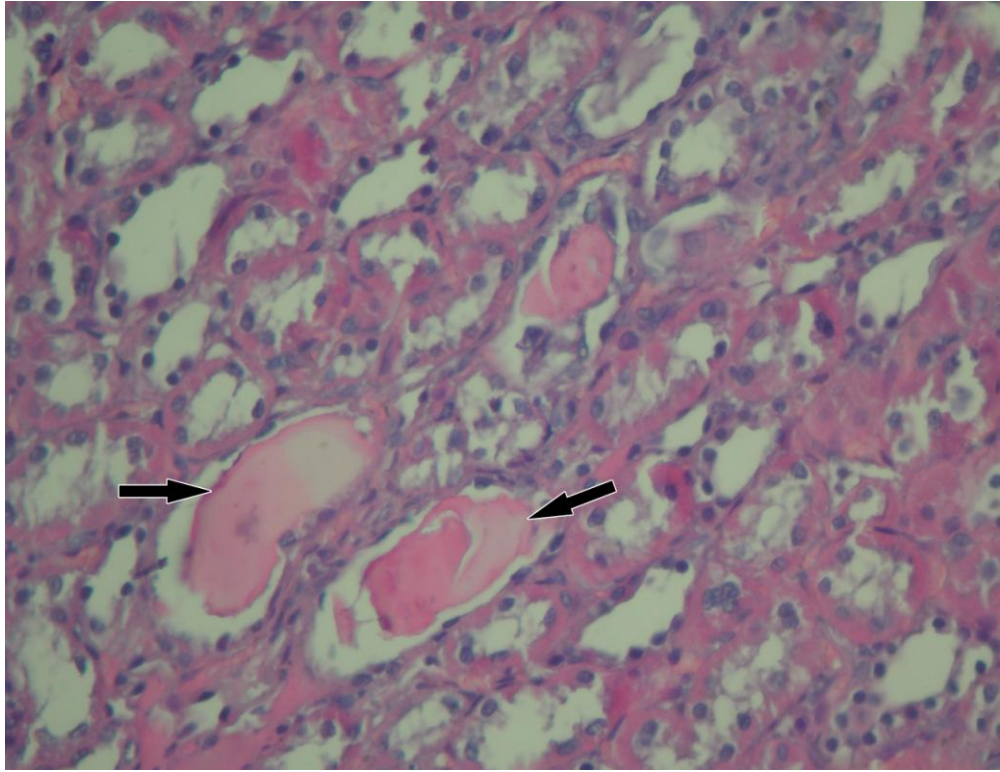
Şekil 4.14. Grup I - Normal morfolojik özelliklere sahip böbrek dokusu izlenmekte. x1200



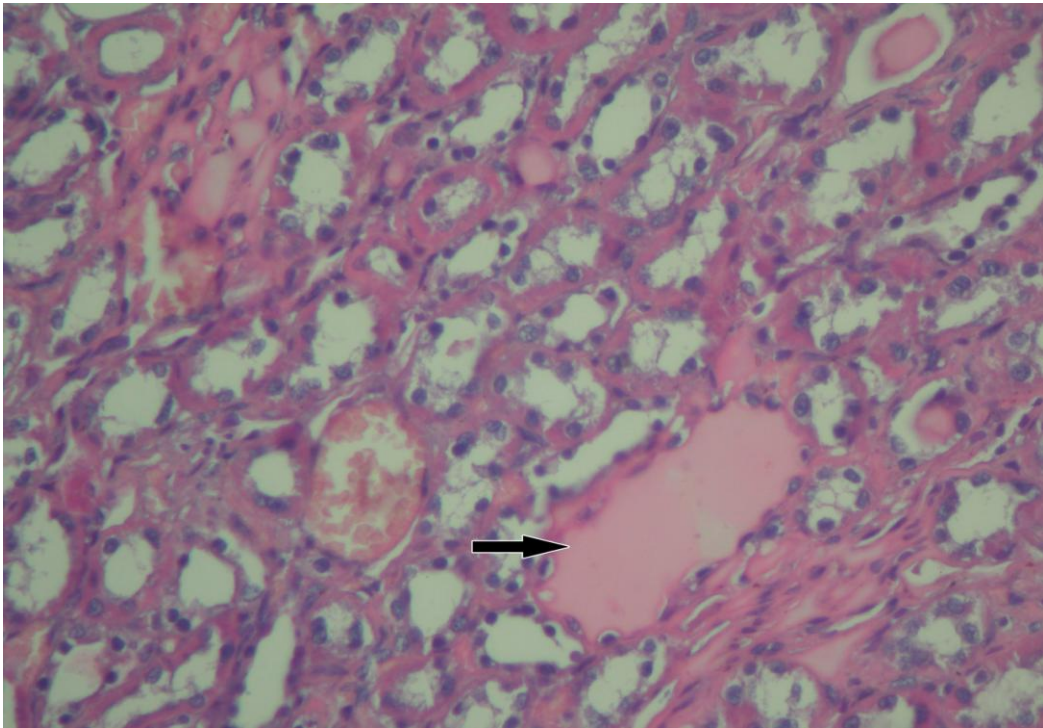
Şekil 4.15. Grup II - Normal morfolojik özelliklere sahip böbrek dokusu izlenmekte. x1200



Şekil 4.16. Grup III - Normal morfolojik özelliklere sahip böbrek dokusu izlenmekte. x1200



Şekil 4.17. Grup IV - Böbrek tübüllerinde dilatasyon ve homojen madde birikimleri (ok) gözlenmekte.
x1200



Şekil 4.18. Grup V - Böbrek tübüllerinde dilatasyon ve homojen madde birikimleri (ok) gözlenmekte.
x1200

5. TARTIŞMA

İskelet sistemi karasal hayvansal yaşamın temelidir. İskelet sistemini oluşturan kemikler doğurgan yıllarda travmalara karşı yeterince güçlüyken, menopozdaki kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kemikler zayıflamakta ve nöromusküler fonksiyonlar azalmaktadır. Bu değişiklikler kırık riskinde belirgin bir artışla beraberdir. Yaşlılıkta ve özellikle de menopozdaki kadınlarda kemik kitlesi azalmakta ve kemik yapım/yıkım döngüsü yıkım lehine gelişerek kemik–mineral yoğunluğu azalmakta ve kırık riski artmaktadır (159).

Primer osteoporoz, postmenopozal kadınları etkileyen önemli hastalıklardan biridir. Kırık riskinin artması mineral yoğunluğunun ve kemik mimarisinin bozulmasına bağlıdır. Osteoporotik kırıklar; özellikle vertebra, el bileği, omuz, pelvis ve kalça kırıklarını kapsamaktadır. Bu kırıkların yaşlı popülasyonda morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkileri bulunmaktadır (160).

Osteoporoz tedavisinde son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanılan ilaçlardan birisi de stronsiyum ranelattır. Stronsiyum; hem kemik doku kültüründe kemik yapımını, hem de osteoblast prekürsör kopyalanması ve kemik hücre kültüründe kollajen sentezini artırır. Osteoklast farklılaşmasını ve rezorbsiyon aktivitesini azaltarak kemik rezorbsiyonunu azaltır. Bunlar da, kemik dönüşümünün kemik yapımı yönünde yeniden dengelenmesini sağlamaktadır. Tedavi edilen kemik dokularında, stronsiyum genel olarak kristal yüzeye absorbe olup, yeni oluşan kemiğin apatit kristalindeki kalsiyumun yerini önemsiz miktarda alır. Stronsiyum kristal özelliklerini değiştirmez. Kalsiyumla karşılaştırıldığında, DEXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde iyileşmeye yol açmaktadır (161).

Yapılan araştırmalarda uzmanlar, stronsiyum ranelatin vertebral ve nonvertebral osteoporoz tedavisinde yeni, etkin ve güvenilir bir ajan olduğu görüşünde birleşmişlerdir (162). Özellikle yan etki profilinin düşük olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Tüm çalışmaların analizi sonucunda, postmenopozal osteoporozlu hastalarda stronsiyumun 2 g/gün dozunda kullanımı ile yeni kemik kırığı oluşumunun plaseboya göre anlamlı derecede daha az olduğu ve riskin bir yıl kullanımla %49, üç yıl kullanımla %41 azaldığı gösterilmiştir (163).

Stronsiyumun postmenopozal osteoporozda kullanımının yaygınlaşması ile beraber bu ilacın lipit peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine etkileri ise bilinmemektedir ve yaptığımız araştırmalarda da konu hakkında literatür bilgisine rastlanmamıştır.

Stronsiyumun oksidatif stres açısından değerlendirilmesi amacıyla yapmış olduğumuz bu çalışmada, osteoporoz modeli oluşturmak için sıçanlara overektomi yapılmıştır. Bu model deneysel osteoporoz oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (164). Bu nedenle stronsiyumun lipit peroksidasyonu üzerine etkisini araştırdığımız bu çalışmada bu model tercih edilmiştir.

Serbest radikallerin lipit moleküllerine verdiği zararın en yaygın gösterimi, lipit peroksidasyonun en önemli ürünü olan MDA'dır (165). Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. Lipit peroksidasyonundaki artış da oksidatif stresin en önemli göstergesidir.

Bu çalışmada karaciğer dokusunda ölçülen MDA düzeylerinde; Grup II (stronsiyum ranelat), III (overektomi) ve IV [overektomi + stronsiyum ranelat (overektomiden hemen sonra)] 'te istatistiksel olarak Grup I (kontrol)'e göre anlamlı bir artış gözlenirken, Grup V [overektomi + stronsiyum ranelat (overektomiden üç ay sonra)]'te ise Grup I'e göre anlamlı bir artış, Grup II'ye göre ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Böbrek dokusunda ölçülen MDA düzeyleri ise, Grup III ve IV'te, Grup I'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grup V'in MDA düzeyi ise Grup III ve Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. Grup V'in MDA düzeyi Grup I ile aynı bulunmuştur. Histolojik sonuçlarda da görüldüğü üzere böbrek dokusunda biriken stronsiyum lipit peroksidasyonunu arttırmamaktadır.

Yalın ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hasta grubu olarak postmenopozal osteoporozlu 30 kadın ve kontrol grubu olarak postmenopozda 30 kadın seçilmiştir. Alınan örnekler analiz edildiğinde, MDA seviyesi hasta grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar MDA seviyesindeki bu artışı ROS'lerin aşırı üretiminin antioksidan enzimler ile dengede tutulamamasının sonucu olarak endojen lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak yorumlamışlardır (166).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan kalsitonin ile yapılan bir araştırmada, herhangi bir işlem yapılmayan sıçanlar, overektomi yapılanlar ve overektomi yapıp kalsitonin verilen sıçanlar olarak gruplara ayrılmıştır. Bu incelemede karaciğer ve böbrek dokusu MDA konsantrasyonları ölçülmüş ve kontrol grubu ile overektomi ve overektomi+kalsitonin grupları karşılaştırılmıştır. Sonuçta overektomi+kalsitonin grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında karaciğerde anlamlı bir yükselme tespit edilirken, böbrekte farklılık bulunamamıştır. Overektomi grubu kontrol ile kıyaslandığında ise MDA seviyesi yüksek bulunurken, katalaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu bulgular sonucunda overektomi ve kalsitoninin oksidatif hasara yol açtığı sonucuna varılmıştır (164). Bizim çalışmamızda ise katalaz aktivitesinde anlamlı olmasa da bir yükselme tespit edilmiş ve overektomi sonucunun katalaz aktivitesini tetikleyebileceği izlenimi oluşmuştur.

Alendronat ile yapılan bir diğer çalışmada da gruplar aynı şekilde belirlenmiş ve her iki dokuda da overektomi ve alendronat gruplarında MDA seviyesinde anlamlı artışlar bulunmuştur. Alendronatın lipit peroksidasyonunu arttırdığı ve antioksidan sistemi etkilediği bundan dolayı da dokularda oksidatif strese neden olduğu belirtilmiştir (167).

Başkol ve arkadaşları 26 osteoporozlu ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'da artış tespit etmişlerdir(168). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile örtüşen bir MDA yükselmesi tespit edilmiştir.

Bu çalışmada stronsiyumun antioksidan sistem üzerine etkisini belirlemek için bakılan enzim aktivitelerinden SOD, karaciğer dokusunun grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken böbrek dokusunda Grup V'te diğer tüm gruplara göre daha düşük aktivite tespit edilmiştir.

Yalın ve arkadaşlarının osteoporotik kadınlar ile yaptığı çalışmada SOD aktivitesinde yükselme görülmüş fakat anlamlı olmadığından, osteoporozda SOD aktivitesinin çok önemli rol oynamadığı kanaatine varılmıştır. Aynı çalışmada GSH-Px aktivitesinin ise azaldığı belirtilmiştir (166).

Bizim çalışmamızda karaciğer ve böbrek dokularında ölçülen GSH-Px aktivitesi ise Grup I ile diğer tüm gruplar karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV de kontrole göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Grup V'e ait değer ise tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Karaciğer dokusunda ise Grup IV Grup II'ye göre

anlamli derecede d̨şük bulunmuştur. Overektomi grubunda çıkan sonuç literatür bilgileri ile birbirini desteklerken, stronsiyum+overektomi grubunda (grup V) bu enzimin aktivitesinin anlamli derecede yüksek çıkmış olması, postmenopozal dönemde stronsiyum kullanımının antioksidan enzimleri arttırarak oluşan oksidatif strese karşı organizmada defans etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Lean ve arkadaşları kemirgenler üzerinde yaptıkları çalışmada; overektomi sonrasında sıçan kemik iliğinde glutatyon ve glutatyon redüktazın önemli ölçüde azaldığını ve bu azalmanın ekzojen 17-β östradiol tarafından hızlı bir şekilde normalize edildiğini ve 17-β östradiolün osteoklast benzeri hücrelerde in vitro olarak glutatyon ve glutatyon redüktazı artırdığını göstermişlerdir (169).

Azavedo ve arkadaşlarının yaptığı, östrojen ve antioksidan sistem arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada östrojenin katalaz aktivitesine etkili olmadığını ama SOD ve GSH-Px aktivitelerini düşürdüğünü belirtmiştir (170). Bu tespiti ters düşecek çalışmada mevcuttur. Yalın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, östrojen seviyesi ile SOD ve GSH-Px aktivitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (166).

Delibaşı ve arkadaşlarının araştırmasında da östrojen tek başına antioksidan özelliğe sahipken, HRT tedavisinden önce ve sonra ürik asit, total bilirubin, albümin, östradiol seviyeleri ve total antioksidan kapasiteye bakılmıştır. Tedaviden sonra artmış total antioksidan kapasite düzeyleri tespit edilmiştir (171).

Yaptığımız çalışmada karaciğerde katalaz aktivitesinin Grup IV'te Grup I'e göre, Grup V'te ise diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Böbrek katalaz aktivitesine bakıldığı zaman yine Grup V'in diğer tüm gruplara nazaran anlamli derecede arttığı ve Grup III ve Grup IV'ünde Grup I'e göre yüksek olduğu bulunmuştur.

Stronsiyum gibi osteoporozun tedavisinde kullanılan kalsitonin ile yapılan bir çalışmada overektomi+kalsitonin grubuna ait katalaz aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamli derecede düşük bulunmuştur (164).

Bir diğer osteoporoz ilacı olan alendronat ile yapılan çalışmada da katalaz aktivitesi böbrek dokusunda artarken, karaciğer dokusunda azalmış olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sadece overektomi grubunun katalaz aktivitesi ise hem karaciğerde hem de böbrekte anlamli derecede azalmış olarak bulunmuştur (167).

Özgöçmen ve arkadaşları postmenopozal osteoporozlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada SOD, GSH-Px ve katalazın eritrosit enzim aktivitelerini ve MDA seviyesini ölçmüşlerdir. Katalaz ve GSH-Px eritrosit enzim aktivitelerini osteoporozu olmayan sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük, MDA seviyesini ise yüksek olarak tespit etmişlerdir (172).

Sontakke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, postmenopozal osteoporoz, renal osteodistrofi ve kemik kırıkları bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda test grubunda artmış osteoklastik aktivitenin göstergesi olarak MDA'nın ortalama değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Artan oksidatif strese SOD ve GSH-Px anlamlı derecede baskılanırken, GR'ın ortalama değeri değişmemiştir (173).

Maggio ve arkadaşları 75 osteoporozlu ve 75 osteoporoz olmayan kontrolden oluşan iki grup hastada eritrosit SOD ve plazma GSH-Px aktivitesini ölçmüşler ve bu antioksidanları osteoporozlu grupta kontrol grubuna göre düşük rapor etmişlerdir. Diğer taraftan bir lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın plazma seviyeleri arasında fark bulamamışlardır. Bu sonuçlara göre de, osteoporozda antioksidan aktivitenin belirgin bir şekilde düştüğünü öne sürmüşlerdir (174).

Sonuç olarak gerek literatür bilgilerinden anlaşıldığı gibi gerekse bizim çalışmamızda görüldüğü üzere postmenopozal osteoporozda lipit peroksidasyonu artmaktadır. Tek başına stronsiyum kullanımı lipit peroksidasyonu arttırırken, antioksidan enzimler üzerinde anlamlı değişikliklere yol açmamaktadır. Oysa diğer çalışmalar göz önüne alındığında bazı osteoporoz ilaçları lipit peroksidasyonunu arttırırken antioksidan enzimleri de etkilemektedir. Overektomiden hemen sonra stronsiyumun başlandığı grupta MDA seviyesindeki artış hem stronsiyum hem de overektomi grupları ile benzerlik gösterirken, antioksidan enzimler üzerine etkileri overektomi grubu ile benzerlik göstermektedir. Deneysel postmenopozal osteoporoz modeli oluşturulmuş gruba stronsiyum verildiğinde MDA seviyesindeki artışın daha az olduğu ve antioksidan enzimlerin aktivitesinde ise artış olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasındaki bu önemli farklılık kemik metabolizmasına bağlı olabilir. IV. grupta normal kemik metabolizması devam ederken, grup V de ise kemik yapım ve yıkımındaki dengeler değişmiş kemik yıkım oranı artmıştır. Lipit peroksidasyonu ve antioksidan

enzimler arasındaki değişikliğin nedeninin kemik metabolizmasındaki bu farklılıktan kaynaklanabileceği düşünölmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Stronsiyum antioksidan özelliğe sahip değildir ve lipit peroksidasyonunu artırmaktadır.
2. Postmenopozal osteoporozda oksidatif stres artmakta ve antioksidan savunma baskılanmaktadır.
3. Menopoz tam oluşmadan stronsiyum kullanımı, menopoza bağlı diğer faktörlerinde değişimde olmasından dolayı lipit peroksidasyonunu oldukça artırmıştır.
4. Postmenopozal osteoporozda stronsiyumla birlikte C, E vitamini gibi antioksidanların kullanılması, stronsiyumunun yaratacağı hasarı azaltabilir.
5. Sıçanlar üzerinde yapılan bu deneyler, insanlar üzerinde de yapılarak kullanım amacına uygun daha kesin sonuçlara varılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Kanis JA, Jonell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D.** Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int*, **2004**;75(2):90-99.
2. **Eryavuz M.** Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, **2002**;2(1):1-10.
3. **Kanis JA, Güler C.** An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int*, **2000**;11:192-202.
4. **Delmas PD.** Do we need to change the WHO definition of osteoporosis. *Osteoporos Int*, **2000**;11:189-191.
5. **Cooper C.** Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int*, **1999**;2:2-8.
6. **Tüzün F.** Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu*, **1999**;9-15.
7. **Arya SN.** Osteoporosis. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*, **2000**;5(2):169-178.
8. **Eskiyurt N.** Osteoporozda risk faktörleri. *Prospect*, **1998**;2(3):110-112.
9. **Suzuki T.** Risk factors for osteoporosis in Asia. *J Bone Miner Metab*, **2001**;9:133-141.
10. **NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (editorial).** Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, **2001**;285(6):785-795.
11. **Struan FA, Ralston SH.** Genes and osteoporosis. *TEM*, **1997**;8(6):232-236.
12. **Ralston HS.** Genetic determinants of susceptibility of osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol*, **2003**;3:286-290.
13. **Mann V, Ralston SH.** Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*, **2003**;32:711-717.
14. **Chu Lau EM, Cooper C.** Risk factors for osteoporosis in Europa. *J Bone Miner Metab*, **2001**;19:142-145.

15. **Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD.** Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int*, **2004**;15(6):439-446.
16. **Newton BI, Cooper RC, Gilbert JA, Johnson RB, Zardiackas LD.** The ovariectomized sheep as a model for human bone loss. *J Comp Path*, **2004**;130:323-326.
17. **Enriori PJ, Enriori CL.** The pathogenesis of osteoporosis in older women and men: a review. *J Biochem Mol Biol*, **2002**;82(1):1-6.
18. **Conde FA, Aronson WJ.** Risk factors for male osteoporosis. *Urologic Oncology*, **2003**;21(5):380-383.
19. **Eryavuz Sarıdoğan M.** Osteoporoz epidemiyolojisi. *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri*, 19. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**: 6-21.
20. **Reid IR.** Relationship among body mass, its components and bone. *Bone*, **2002**;31(5):547-555.
21. **Locke CT, McColl RS.** Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporos Int*, **2000**;11(1):1-24.
22. **Brouns F, Vermeer C.** Functional food ingredients for reducing the risks of osteoporosis. *Trends in Food & Technology*, **2000**;11:22-23.
23. **Rizzoli R, Amman P, Chevalley T, Bonjour PJ.** Protein intake and bone disorders in the elderly. *J Bone Spine*, **2001**;68(5):383-392.
24. **Kaptoge S, Welch A, McTaggart A, Mulligan A, Dalzell N, Day NE, Bingham S, Khaw KT, Reeve J.** Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of age. *Osteoporos Int*, **2003**;14(5):418-428.
25. **Baron JA, Farahmad BY, Weiderpass E, Michaelsson K, Alberts A, Persson I, Ljunghall S.** Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med*, **2001**;161(7):983-988.
26. **Arden NK.** *Risk factors for osteoporosis*. 1st Ed. London: Current Medical Literature Ltd, **1999**:36-50.
27. **Watts NB.** Diagnosis and evaluation of patients with osteoporosis. *South Med J*, **2004**;97(6):540-541.
28. **Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone*, **2002**;31(4):508-514.

29. **Taxel P, Kenny A.** Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clinical Cornerstone*, **2000**;2(6):11-19.
30. **Tanakol R.** Sekonder osteoporoz. *T Klin J PM&R*,**2002**;2(1):30-39.
31. **Zhang-Wong JH, Seman MV.** Antipsychotic drugs menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health*, **2002**;5(3):93-98.
32. **Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S.** Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci*, **2001**;6(2):128-132.
33. **Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y.** Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, **2004**;22(5):500-508.
34. **Compston J.** *The pathogenesis of osteoporosis*. 1nd Ed. London: Current Medical Literature Ltd,**1999**:17-35.
35. **Rosen CJ.** Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2000**;14(2):180-193.
36. **Garcia-Moreno C, Catalan MP, Ortiz A, Alvarez L, Piedra CD.** Modulation of survival in osteoblasts from postmenopausal women. *Bone*, **2004**;35(1):170-177.
37. **Lemaire V, Tobin FL, Groller LD, Cho CR, Suva LJ.** Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, **2004**;229(3):293-309.
38. **Vaananen HK, Liu Yk, Lehenkari P, Uemara T.** How do osteoclasts resorb bone?. *Materials Science and Engineering C*, **1998**;6:205-209.
39. **Gensure RC, Gardella TJ, Jüppner H.** Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide and their receptors. *Biochem and Biophys Res Commun*, **2005**;328(3):666-678.
40. **Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ.** The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis. Bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*, **2004**;35(1):312-319.
41. **Gennari C.** Calcitonin bone-active isoflavones and vitamin D metabolites. *Osteoporos Int*, **1999**;2:81-90.

42. **Mukherjee D, Sen U, Bhattacharyya SP, Mukherjee D.** The effect of calcitonin on plasma calcium levels and bone metabolism in the fresh water teleost *Channa punctatus*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, **2004**;138(4):417-426.
43. **Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G.** Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter. *Calcif Tissue Int*, **2004**;74(2):150-156.
44. **Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Moris HA.** Determinants of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels: the role of renal synthesis and catabolism of vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **2004**;89-90(1-5):111-113.
45. **Nakamura T.** The importance of genetic and nutritional factors in responses to vitamin D and its analogs in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int*, **1997**;60(1):119-123.
46. **Khosla S, Melton LJ, Riggs BL.** Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int*, **2001**;69(4):189-192.
47. **Schiessl H, Frost HM, Jee Ws.** Estrogen and bone-muscle strength and mass relationship. *Bone*, **1998**;22(1):1-6.
48. **Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi ML.** Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **2002**;81(1):1-24.
49. **Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F.** Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, **2001**;29(6):498-505.
50. **Tamura Y, Okinaga H, Takami H.** Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2004**;58(9):500-504.
51. **Gimeno EJ, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada Charneco M, Luna del Castillo JD, Olea N.** Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int*, **1997**;61(5):370-376.
52. **Lakatos P.** Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone?. *Calcif Tissue Int*, **2003**;73(3):205-209.
53. **Duncan Bassett JH, Williams GR.** The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **2003**;14(8):356-364.
54. **Öncel S.** Osteoporozda klinik bulgular. *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri*, 16. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **1998**: 73-80.

55. **Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, Delmas P, Falch JA, Felsch B, Hozowski K, Johnell O, Diaz-Lopez JB, Lopez Vaz A, Marchand F, Raspe H, Reid DM, Todd C, Weber K, Woolf A, Reeve J, Silman AJ.** Mortality associated with vertebral deformity in men and women: result from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*, **1998**;8(3):291-297.
56. **Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H.** Health impact associated with vertebral deformities: result from European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int*, **1998**;8(3):364-372.
57. **Tamayo-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidaes H, Mota-Bolfeta R, Feuntes F.** Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient management. *The American Journal of Medicine*, **1997**;103(2A):44-50.
58. **Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, Ferko N, Parkinson W, Cook RJ.** Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int*, **2003**;14(8):677-682.
59. **Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ.** Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int*, **1999**;9(3):206-213.
60. **Ebeling PR, Akesson K.** Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practices & Research Clinical Rheumatology*, **2001**;15(3):385-400.
61. **Grampp S, Steiner E, Imhof H.** Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol*, **1997**;7(2):11-19.
62. **Güven Z.** Görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri*, 19. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**:107-123.
63. **Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK.** Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J*, **2003**;12(2):104-112.
64. **Olmez N, Kaya T, Gunaydın R, Vidinli BD, Erdogan N, Memis A.** Intra and interobserver variability of Kleerekoper's method in vertebral fracture assessment. *Clin Rheumatol*, **2005**;24(3):215-218.
65. **Genant HK, Morii H.** Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the consensus development conference at the second international conference on osteoporosis, Osaka 1997. *J Bone Miner Metab*, **1998**;16(4):206-214.
66. **Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP.** Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporoz Int*, **2005**;16(1):93-100.

67. **Adams JE.** Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol*, **1997**;7(2):20-31.
68. **Cummings SR, Bates D, Black DM.** Clinical use of bone densitometry. *JAMA*, **2002**;288(15):1889-1897.
69. **Tüzün Ş.** Osteoporoz tanı yöntemleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu*. İstanbul, **1999**:41-50.
70. **Glüer CC.** The use of bone densitometry in clinical practice. *Baillier's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2000**;14(2):195-211.
71. **Kanis JA.** Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*, **2002**;359(9321):1929-1936.
72. **Bonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U.** The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int*, **2004**;15(7):511-519.
73. **Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC.** Role of Ca(2+) and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*, **2002**;93(1):37-49.
74. **Inzerillo AM, Zaidi M.** Osteoporosis: trends and intervention. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, **2002**;69(4):220-231.
75. **Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S.** Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*, **2003**;14(7):577-582.
76. **Barlow DH.** Menopause and HRT-- the state of the art in Europa. *Maturitas*, **2005**;51(1):40-47.
77. **Skouby SO, Barlow D, Samsioe G, Gompel A, Pines A, Al-Azzawi F, Graziottin A, Hudita D, Rozenberg S.** Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Mauritas*, **2004**;48(1):19-25.
78. **Briksen K, Abrahamsen B, Kasem M.** Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Current Obstetric & Gynaecology*, **2005**;15(4):251-258.
79. **Dinçer G.** Osteoporozda medikal tedavi yaklaşımları. *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri*, 19. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**:231-258.
80. **Haris ST.** Bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical studies of etidronate and alendronate. *Osteoporos Int*, **2001**;12(S3):11-16.

81. **Reginster JY, Haklin V, Henrotin Y, Gosset C.** Treatment of osteoporosis: role of bone-forming agents. *Osteoporos Int*, **1999**;9(S2):91-96.
82. **Morello KC, Wurtz GT, DeGregoria MW.** SERMs: current status and future trends. *Critical reviews in Oncology/Hematology*, **2002**;43(1):63-76.
83. **Delmas PD.** Treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Lancet*, **2002**;59(8):2018-2026.
84. **Yamauchi H, Suzuki H, Orimo H.** Calcitonin for the treatment of osteoporosis: dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab*, **2003**;21(4):198-204.
85. **Ettinger MP.** Aging bone of osteoporosis. *Arch Intern Med*, **2003**;163(3):2237-2246.
86. **Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ.** The divalent salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, **1996**;18(6):517-523.
87. **Meunier PJ, Roux C, Seman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, **2004**; 350(5):459-468.
88. **Weber P.** Vitamin K and bone health. *Nutrition*, **2001**;17(10):880-887.
89. **Simonelli C.** Parathyroid hormone: a new treatment option for osteoporosis. *P&T*, **2002**;27(8):410-413.
90. **Cortet B.** Combination therapy for osteoporosis. *J Bone Spine*, **2004**;71(5):363-364.
91. **Eskiyurt N.** Osteoporozda egzersiz ve spor. *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri*, 19. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**:234-242.
92. **Eskiyurt N.** Osteoporozda beslenme. *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri*, 19. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**:224-233.
93. **Moyad MA.** The potential benefits of dietary and/or supplemental calcium and vitamin D. *Urol Oncol*, **2003**;21(5):384-391.
94. **Vassale C, Petrozzi L, Btto N, Andreassi MG, Zucchelli GC.** Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *J Intern Med*, **2004**;256(4):308-315.
95. **Zima T, Stipek S, Tesar V, Nemecek K, Mechurova A.** Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. *Cas Lek Cesk*, **1995**;134(10):291-295.

96. **Kuhn MA.** Oxygen free radicals and antioxidants. *Am J Nurs*, **2003**;103(4):58-62.
97. **Gil L, Siems W, Mazurek B, Gross J, Schroeder P, Voss P, Grune T.** Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. *Free Radical Research*, **2006**;40(5):495-505.
98. **Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P.** Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, **1997**;43(4):562-568.
99. **Gouado I, Mbiapo TF, Moundipa FP, Teugwa MC.** Vitamin A and E status of some rural populations in North of Cameroon. *Int J Vitam Nutr Res*, **1998**;68(1):21-25.
100. **Atlan N, Dincel AS, Koca C.** Diabetes mellitus and oxidative stress. *Turk J Biochem*, **2006**;31(2):51-56.
101. **Halliwell B, Gutteridge JMC.** *Free radicals in biology and medicine*. 3rd Ed., London: Oxford Science publications, **2001**:22-24.
102. **Halliwell B.** Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med*, **1991**;91(C3):14-21.
103. **Freeman BA, Crapo JD.** Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* **1982**;47(5):412-426.
104. **Halliwell B, Gutteridge JMC.** *Free radicals in biology and medicine*. 2nd Ed., Oxford: Clarendon Pres, **1989**:432-433.
105. **Harris RJ, Symon L, Branston NM, Bayhan M.** Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, **1981**;1(2):203-209.
106. **Dargel R.** Lipid peroxidation a common pathogenetic mechanism? *Exp Toxic Pathol*, **1992**;44(4):169-181.
107. **Gutteridge JMC, Halliwell B.** The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci*, **1990**;15(4):129-135.
108. **Southorn PA, Powis G.** Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proc*, **1988**;63(4):381-389.
109. **Abrescia P, Golino P.** Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, **2005**;3(1):159-171.

110. **Serafini M, Del Rio D.** Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report*, **2004**;9(3):145-152.
111. **Halliwell B.** Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*, **1995**;49(10):1341-1348.
112. **Peterson SV, Enghild JJ.** Extracellular superoxide dismutase: structural and functional considerations of a protein shaped by two different disulfide bridge patterns. *Biomed Pharmacother*, **2005**;59(4):175-182.
113. **Fang YZ, Yang S, Wu G.** Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition*, **2002**;18(10):872-879.
114. **Leopold JA, Loscalzo J.** Oxidative enzymopathies and vascular disease. *Arterioscler thromb Vasc Biol*, **2005**;25(7):1332-1340.
115. **Bierl C, Voetsch B, Jin RC, Handy DE, Loscalzo J.** Determinants of human plasma glutathione peroxidase (GPx-3) expression. *J Biol Chem*, **2004**;279(26):26839-26845.
116. **Bompart GJ, Prevot DS, Bascand JL.** Rapid automated analysis of glutathione reductase, peroxidase and s-transferase activity: application to cisplatin-induced toxicity. *Clin Biochem*, **1990**;23(6):501-504.
117. **Akyol Ö.** Oxidative stress in schizophrenia. *The Medical Journal of Kocatepe*, **2004**; ek sayı:15-25.
118. **Brigelius R, Muckel C, Akerboom TP, Sies H.** Identification and quantitation of glutathione in hepatic protein mixed disulfides and its relationship to glutathione disulfide. *Biochem Pharmacol*, **1987**;32(17):2529-2534.
119. **Shidhu P, Garg ML, Dhawan DK.** Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats. *Chemico-Biological Interactionz*, **2004**;150(2):199-209.
120. **Liebert J, Matlawska I, Bylka W, Murias M.** Protective effect of aquilegia vulgaris on APAP induced oxidative stress in rats. *J Ethnopharm*, **2005**;97(2):351-358.
121. **Talwar DK.** Biological variation of vitamin in blood of healthy individuals. *Clinical Chemistry*, **2005**;51(11):240-246.
122. **Ihara H.** Stability of fat-soluble and water-soluble vitamins in artificially prepared, vitamin enriched, lyophilized serum. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **2004**;18(4):240-246.
123. **Burtis CA, Ashwood ER.** *Tietz fundamental of clinical chemistry*. 2nd Ed. USA Saunders Company, **1994**:251-258.

124. **Rose RC, Bode AM.** Biology of free radical scavengers an evaluation of ascorbate. *FASEB J*, **1993**;7(12):1135-1142.
125. **Robert FC.** Vitamin C: The nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. *Medical Hypotheses*, **1985**;18(1):61-77.
126. **Traber MG.** Utilization of vitamin E. *Biofactors*. **1999**;10(2-3):115-120.
127. **Schneider C.** Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res*, **2005**;49(1):7-30.
128. **Burton G, Joyce W, Ingold K.** Is vitamin E the only lipid soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes?. *Arc Biochem Biophys*, **1983**;221(1):281-290.
129. **Van Haften RI, Haenen GR, Evelo CT, Bast A.** Effect of vitamin E on glutathione-dependent enzymes. *Drug Metabolism Reviews*, **2003**;35(2-3):215-253.
130. **Bahattacharya CG.** A simple method of resolution of a distribution into gaussian components. *Biometrics*, **1967**;23(1):115-135.
131. **Mascio DP, Murphy ME, Sies H.** Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr*, **1991**;53(S1):194-200.
132. **Bohles H.** Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. *Int J Vitam Nutr Res*, **1997**;67(5):321-328.
133. **Jain SK, Lim G.** Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na⁺ + K⁺)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic Biol Med*, **2001**;30(3):232-237.
134. **Kaya A.** Osteoporoz tedavisinde stronsiyumun yeri. *Endokrinolojide Diyalog*, **2005**;2(2):103-110.
135. **Özdemir F, Esen E.** Stronsiyum ve osteoporoz. *Osteoporoz dünyasından*, **2004**;10(2):77-79.
136. <http://www.kimyaevi.org>
137. **Jonathan VW.** Fight-even prevent-osteoporosis with the hidden secrets of this bone-building miracle mineral,2003,<http://www.tahoma-clinic.com/strontium.shtml>.
138. **Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C.** Mechanism of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*, **2001**;69(3):121-129.

139. **Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Amman P.** Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*, **2001**;28(4):446-453.
140. **Brandi ML.** New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. *Am J Med*, **1993**;95(5A):69-74.
141. **Marie PJ.** Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int*, **2003**;14(I3):9-12.
142. **Reginster JY, Haklin V, Henrotin Y, Gosset C.** Treatment of osteoporosis: role of bone-forming agents. *Osteoporos Int*, **1999**;S2:91-96.
143. **Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I.** Strontium ranelate a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today*, **2008**;39(2):89-101.
144. **Reginster JY.** Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des*, **2002**;8(21):1907-1916.
145. **Boivin G, Meunier PJ.** The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis reseach. *Osteopors Int*, **2003**;14(S3):119-124.
146. **Meunier PJ, Slosman DO.** Strontium ranelate: dose dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis 2 year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **2002**;87(5):2060-2066.
147. **Verbeckmoes SC, De Broe ME, D'Haese PC.** Dose dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization. *Kidney Int*, **2003**;64(2):534-543.
148. **Meunier PJ, Roux C, Seman E.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, **2004**;350(5):459-468.
149. **Meunier PJ, Reginster JY.** Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, **2003**;14(3):66-76.
150. **Dijkgraaf-ten BM.** Effect of estrogen on intestinal strontium absorption in postmenopausal women. *Maturitas*, **2000**;336(3):195-201.
151. **Nielsen SP, Slosman D.** Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*, **1999**;2(4):371-379.
152. **Boivin G, Deloffre P.** Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S12911) administration. *J Bone Miner Res*, **1996**;11(9):1302-1311.

153. **Morohashi T, Sano T, Yamada S.** Effects of strontium on calcium metabolism in rats. I. A distinction between the pharmacological and toxic doses. *Jpn J Pharmacol*, **1994**;64(3):155-162.
154. **Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ.** Protein measurement with the Folin Phenol reagent. *J Biol Chem*, **1961**;193(1):265-275.
155. **Paglian D, Valentine WN.** Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, **1967**;70(1):158-169.
156. **Aebi H.** Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, **1984**;105:121-126.
157. **Sun Y, Oberley LW, Ying L.** A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, **1988**;34(3):497-500.
158. **Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, **1979**;95(2):351-358.
159. **Cummings SR, Melton LJ.** Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, **2002**;359(9319):1761-1767.
160. **Lindsay R, Meunier PJ.** Optimizing bone formation and resorption with strontium ranelate: An innovative therapeutic approach to osteoporosis. *Osteoporosis*, **2003**;14(supl. 2):66-76.
161. **Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I.** Strontium ranelate a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today*, **2005**;39(2):89-101.
162. **Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP.** Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos*, 2002;13.
163. **Meunier PJ.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New England J Med*, **2004**;350(5):459-468.
164. **Hatungil R, Yalin S, Comelekoglu U, Bagis S, Nayci A, Ogenler O, Guler V, Berkoz M, Eroglu P.** Effect of calcitonin on lipid peroxidation in ovariectomized rats. *Chinese J of Pathophysiology*, **2006**;22(suppl. 13):248.
165. **Hagihara M, Nishigaki I, Maseki M, Yagi K.** Age-dependent changes in lipid peroxide levels in the lipoprotein fractions of human serum. *J Gerontol*, **1984**;39(3):269-272.
166. **Yalm S, Bagis S, Aksit CS, Arslan H, Erdogan C.** The effect of free radicals and antioxidants on postmenopausal osteoporosis. *Asian J of Chem*, 2006;18(1):1-7.

167. **Yahn S, Hatungil R, Comelekoglu U, Bagis S, Ogenler O, Nayci A, Eroglu P, Berkoz M.** Alendronatin lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler üzerine etkisi. XXXI. Ulusal Fizyoloji Kongresi Bildiri Özetleri, Gaziantep, **2005**:212.
168. **Baskol G, Demir H, Cavdaroglu B.** Assessment of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with osteoporosis. *Erciyes Medical Journal*, **2007**; 29(4):268-273.
169. **Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, Fuller K, Chambers TJ.** Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclasts formation. *Endocrinology*, **2005**;146(2):728-735.
170. **Azevedo RB, Lacava ZG, Miyasaka CK, Chaves SB, Curi R.** Regulation of antioxidant enzyme activities in male and female rat macrophages by sex steroids. *Braz J Med Biol Res*, **2001**;34(5):683-687.
171. **Delibasi T, Kockar C, Celik A, Kockar O.** Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly*, **2006**;136(31-32):510-514.
172. **Ozgoçmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Yilmaz Z.** Effects of calcitonin, risedronate and raloxifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Arch of Med Research*, **2007**;38(2):196-205.
173. **Sontakke AN, Tare RS.** A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clin Chim Acta*, **2002**;318(1-2):145-148.
174. **Maggio D, Barabani B, Pierandrei M.** Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women. Results of a cross-sectional study. *JCEM*, **2003**;88(4):1523-1527.

ÖZGEÇMİŞ

08.06.1981 yılında Malatya’da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Malatya’da tamamladı. 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. Aynı yıl Adıyaman Kadın Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesine ataması yapıldı. 2005 yılında, halen sahibi ve mesul müdürü olduğu Duygu Eczanesini Mersin’de açtı. 2005 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı ve halen devam etmektedir.