



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER İLE BİYOKİMYASAL
BELİRLEYİCİLERİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Banu ÇAVDAROĞLU

KAYSERİ – 2007



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER İLEBİYOKİMYASAL
BELİRLEYİCİLERİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Banu ÇAVDAROĞLU

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hüseyin DEMİR**

KAYSERİ - 2007

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OSTEOPOROZ	3
2.2. SERBEST RADİKALLER	16
2.3. SİTOKİNLER	24
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	57
KABUL ONAY SAYFASI	69

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
DEXA	: Dual enerji x-Ray absorpsiyometri
FGF	: Fibroblast growth faktör-I
GH	: Growth hormon
GMCSF	: Granulosit makrofaj koloni stimülatör faktör
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IGF-I	: İnsülin benzeri growth faktör-I
IGF-II	: İnsülin benzeri growth faktör-II
IL-1 β	: Interlökin-1 beta
IL-4	: Interlökin-4
IL-6	: Interlökin-6
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MCSF	: Makrofaj koloni stimülatör faktör
OHP	: Hidroksiprolin
OK	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
DPD	: Deoksipiridinolin
PDGF	: Plateletlerden derive growth faktör
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PTH	: Paratiroid hormon
TGF- α	: Transforming growth factor- α
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
TNF- β	: Tümör nekrozis faktör - β
TRAF	: Tartarata rezistan asit fosfataz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri

SOD	: Süperoksid dismutaz
GSH-P _x	: Glutasyon Peroksidaz
MDA	: Malondialdehit
PON	: Paraoksonaz
AOPP	: İleri düzey protein oksidasyon ürünleri
TBA	: Tiyobarbitürik asit
NO	: Nitrik Oksit
NO ₂	: Nitrit
NO ₃	: Nitrat
NOS	: Nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	: İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz
NTX	: N-telopeptid
CTX	: C-telopeptid
PICP	: Prokollojen karboksiterminal propeptid
PINP	: Prokollojen aminterminal propeptid
NAC	: N-asetil sistein
BSO	: L-buthionin-(S,R)-sulfoksimin

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Kemik metabolizmasını etkileyen faktörler	6
Tablo II. Osteoporoz sınıflaması.....	9
Tablo III. Osteoporoz risk faktörleri.....	11
Tablo IV. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	13
Tablo V. Bifosfanatların dozaj ve rejimleri.....	15
Tablo VI. Hasta grupları ve kontrol grubunun femur boyun T, femur total T ve L ₁ -L ₄ T skorları	33
Tablo VII. Grupların özelliklerinin karşılaştırılması	34
Tablo VIII. Gruplar arası özelliklerin minimal maksimal değerleri.....	34
Tablo IX. Gruplar arası kemik yapım ve yıkım belirteçleri.....	34
Tablo X. Gruplar arası proinflatuar sitokinler	35
Tablo XI. Gruplar arası antioksidan enzim aktivitesi düzeyleri	36
Tablo XII. Gruplar arası tiol düzeyleri.....	37
Tablo XIII. Gruplar arası protein oksidasyon ürün düzeyleri.....	37
Tablo XIV. Gruplar arası lipid peroksidasyon ürün düzeyleri.....	38
Tablo XV. Gruplar arası NO düzeyleri	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Memeli hücrelerinde serbest radikal oluşumu.....	18
Şekil 2. Hücresel makromoleküllerin serbest radikal kaynaklı hasarı ve ürünleri	20
Şekil 3. ROS kaynaklı protein oksidasyonu.....	22
Şekil 4. AOPP oluşumu ve etkileri	23
Şekil 5. Hasta grupları ve kontrol grubunun TNF- α düzeyleri	36
Şekil 6. Hasta grupları ve kontrol grubunun AOPP düzeyleri.....	38
Şekil 7. Hasta grupları ve kontrol grubunun MDA düzeyleri.....	39
Şekil 8. MDA ile Femur Boynu T Skoru arasındaki ilişki	39
Şekil 9. MDA ile Femur Total T Skoru arasındaki ilişki.....	40
Şekil 10. MDA ile L ₁ -L ₄ T Skoru arasındaki ilişki.....	40
Şekil 11. NO ile Femur Boynu T Skoru arasındaki ilişki.....	41

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA OKSİDATİF
STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROİNFLAMATUAR
SİTOKİNLER İLE BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİN İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Oksidatif stres; osteoporozu da içeren birçok patolojik durumda hücrel fonksiyonları değiştirebilir. Bu çalışmanın amacı postmenapozal osteoporozlu kadınlar ve postmenapozal sağlıklı kontrollerde lipid peroksidasyonunun son ürünü; malondialdehid (MDA), protein oksidasyonunun son ürünü; ileri düzey oksidasyon ürünleri olarak bilinen AOPP, bir antioksidan olarak bilinen tiol, bir lipid antioksidanı olarak bilinen paraoksonaz 1 (PON 1) aktivitesi, IL-1 β , IL-6, TNF- α ' yı içeren proinflamatuvar sitokin düzeyleri , serbest nitrojen radikali olarak bilinen NO düzeylerini karşılaştırmak ve bunların kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsü belirleyicileri ile ilişkisini değerlendirmektir.

Bu çalışma 90 postmenapozal olgudan oluşturuldu. Postmenapozal kadınlar osteoporoz varlığına göre, postmenapozal osteoporozu olanlar da osteoporoz tedavisi alıp almamasına göre iki gruba ayrıldı. MDA, AOPP, tiol, PON 1, IL-1, IL-6, TNF- α , nitrik oksit, alkalen fosfataz, ve osteokalsinin serum seviyeleri ve deoksipiridinolinin idrar seviyeleri ölçüldü. Lomber ve proksimal femur kemik mineral yoğunlukları DEXA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Osteoporotik grupta serum MDA, AOPP, TNF- α ve tiol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$). PON 1 aktivitesi ve NO hasta grubunda kontrol grubuna oranla düşüktü. MDA seviyeleri ile femur boyun T skoru , femur total T skoru ve L₁ - L₄ T skoru arasında negatif NO ile femur boyun T skoru arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu.

Osteoporotik hastalarda artmış reaktif oksijen radikal seviyeleri prooksidan bir ortam yaratarak MDA, AOPP, TNF- α ve tiol seviyelerinin artmasına yol açar. Sonuç olarak lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu osteoporozun patogenezinde bir role sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, malonildialdehid (MDA), paraoksonaz 1 (PON-1), proinflamatuvar sitokinler, nitrik oksit (NO), oksidatif stres, antioksidan sistem.

**EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATIENTS WITH
POSTMENAUPOSAL OSTEOPOROSIS AND INVESTIGATION OF ITS
RELATIONS WITH PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND
BIOCHEMICAL MARKERS**

SUMMARY

Oxidative stress may change cellular function in multiple pathological conditions, including osteoporosis. The aims of this study were to compare malondialdehyde (MDA) levels, end products of lipid peroxidation, AOPP levels end products of protein oxidation, thiol as known antioxidant, serum paraoxonase 1 (PON1) activities as known lipid antioxidant and proinflammatory cytokines including IL-1, IL-6, TNF- α , induced by reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide as known reactive nitrogen species in women with postmenopausal osteoporosis (PMO) and non-osteoporotic postmenopausal healthy controls and to assess the relationship between bone mineral density and these oxidant/antioxidant parameters, proinflammatory cytokines and bone turnover markers.

The study group consisted of 90 postmenopausal subjects. The postmenopausal women were divided into 2 groups according to the presence of osteoporosis and the osteoporotic women were divided into 2 groups according to anti-osteoporotic drug treatment. Serum levels of malondialdehyde (MDA) levels, end products of lipid peroxidation, AOPP levels end products of protein oxidation, thiol as known antioxidant, serum paraoxonase 1 (PON1) activities as known lipid antioxidant and proinflammatory cytokines including IL-1, IL-6, TNF- α , nitric oxide as known reactive nitrogen species, alkaline phosphatase, osteocalcin and urinary levels of deoxypyridinoline were measured. Bone mineral density was measured at the lumbar spine and proximal femur using DXA.

The serum MDA, AOPP, TNF- α and thiol levels were higher significantly in the patient group than controls ($p < 0.005$). PON1 activity and NO were found to be lower in the patient group than the control group. There was a negative correlation between MDA levels and femur neck T score, femur total T score vs L₁ - L₄ T score and there was a positive correlation between NO levels and femur neck T score. Increased ROS levels in osteoporotic patients may result in a pro-oxidation environment, which in turn could result in increased MDA, AOPP, TNF- α and thiol

levels. As a result, lipid peroxidation and protein oxidation may have a role in the pathogenesis of the osteoporotic patients.

Key Words: Osteoporosis, lipid peroxidation, protein oxidation, malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP), paraoxonase 1 (PON 1), thiol, proinflammatory cytokines, nitric oxide (NO), oxidative stress.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP); düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikro yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin artışı ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1).

Osteoporozun tanınması yaklaşımında hastanın ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi yanında, kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri ve biyokimyasal incelemelerin de önemli yeri vardır. Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik kullanılmaktadır. Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), kemik mineral yoğunluğu ölçümünde en çok tercih edilen yöntemlerin başında gelir. Biyokimyasal belirleyiciler, metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde tarama ya da tanınması amaçlı kullanılabildikleri gibi tedavi rejimlerinin yararını değerlendirmek için de başvurulan yöntemlerdir. Kemik döngüsünü (turnover) ölçmede noninvaziv teknikler olarak gelişen bu belirleyiciler osteoporozda teşhis ve tedavinin takibinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bunlar idrar ve serum belirleyicileri olup, osteoblast ya da osteoklastlar tarafından salgılanan enzimler veya kemik yapımı ya da yıkımı sırasında kemik bağ dokusundan salgılanan enzimatik olmayan peptidlerdir (2-5).

Kemik, osteoklastlar ve osteoblastlar gibi çeşitli tip hücrelerden oluşan kompleks bir dokudur ve bu hücreler kemik yeniden yapılanması (remodeling) denen ve sürekli devam eden bir yenilenme ve tamir kaskadının birincil aktörleridir. Bu kaskad sırasında her iki tip hücrenin aktiviteleri arasında bir denge vardır ve bu

denge çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından dikkatli bir şekilde koordine edilir (6-8).

Lokal üretilen ve kemik yeniden yapılanmasını (remodeling) etkileyen sitokinlerden en önemlileri kemik yıkımının en kuvvetli stimülatörü ve kemik yapının da en iyi bilinen inhibitörü olan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) dır (7,8).

Oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup sonuçta doku hasarına neden olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu ve oksidatif stres arasındaki muhtemel ilişkiye değinilmiş ve oksidatif stresin osteoporoz gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir. İnsan vücudunda oksidanlarla lipid peroksidasyonu sonucu malonildialdehid (MDA), protein oksidasyonu sonucu ileri düzey protein oksidasyonu ürünleri (AOPP) oluşur ve vücuttaki vitamin A, C ve E, urat, sistein, seruloplazmin, transferrin, albümin, tiol gibi antioksidan moleküller ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, paraoksonaz (PON1) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimler de bu moleküllere karşı savunma mekanizmasını oluşturur. Birçok biyolojik olayda yer alan nitrik oksit (NO) de osteoporozda rol oynayan kısa ömürlü serbest radikallerden biridir (9-16).

Bu çalışmanın amacı postmenapozal osteoporozda protein ve lipid oksidatif stresinin rolünü araştırmak ve ayrıca proinflamatuvar sitokinlerle ve kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu amaçla tedavi alan ve almayan postmenapozal osteoporozlu hastalarda ve osteoporozu olmayan postmenapozal kadınlarda; antioksidan enzim aktiviteleri, antioksidan molekül düzeyleri, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu ürünleri, nitrik oksid seviyeleri, proinflamatuvar sitokinler ve kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri arasındaki ilişki araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ

2.1.1. Osteoporoz Tanımı

1993 Dünya Osteoporoz Kongresinde yapılan tanımlama ile OP, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmıştır (17).

Amsterdam'da 1996 yılında yapılan Dünya Osteoporoz Kongresi bildirisine göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama, World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü-WHO) tarafından önerilen DEXA tanı yöntemi kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (18). Buna göre;

Normal : Genç erişkin ortalamasına göre -1 standart sapmadan (SD) daha düşük olmayan kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri (T-skoru ≥ -1.0)

Osteopeni (Düşük kemik kitlesi): Genç erişkin ortalamasına -1.0 ile -2.5 SD arasında olan göre KMY değerleri ($-1.0 \leq T\text{-skoru} \leq -2.5$)

OP : Genç erişkin ortalamasına göre -2.5 SD'nın altında olan KMY değerleri (T-skoru ≤ -2.5)

Yerleşmiş OP : Genç erişkin ortalamasına göre -2.5 SD'nın altında olan KMY değerleri ve bir veya daha fazla osteoporotik fraktür varlığı (T-skoru ≤ -2.5)

Bu tanımlamaya göre OP tanımı için kırık varlığı şart değildir. Kırık varlığı ile yerleşmiş OP'dan söz edilmektedir.

2.1.2. Kemik Doku ve Fizyolojisi

Kemik, organik ve inorganik unsurlardan oluşan ve yaşayan bir dokudur. Kollajen ve kollajen dışı proteinlerin oluşturduğu kemik bağ dokusu ile kemik hücrelerinden oluşan organik bölüm kemiğin % 30'unu oluşturur. Organik bölümün %2'sini oluşturan hücreler osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerken % 98'ini oluşturan kemik bağ dokusunun % 95'ini tendon ve derininde majör yapısal proteini olan Tip I kollajen oluşturur. Kemik bağ dokusunun oluşumuna katkıda bulunan kollajen dışı proteinlerin başlıcaları; osteokalsin, trombospondin, fibronektin ve proteoglikanlardır. Kemiğin inorganik bölümü ise bütün kemik dokusunun %70'ini içerip, büyük çoğunluğunu kalsiyum ve hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) kristalleri oluşturur (19,20).

Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendini tamamen yenileyebilen metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir. Kemik yıkım ve yapım olayı hayat boyunca devam eder; iskelet dokusunun büyümesi sürecinde bu işlemler daha hızlı oluşur. Büyüme metabolik aktivitenin daha çok yapım tarafında kalmasının sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. Matürasyon sağlandıktan sonra ise yetişkinlerde normal yapının korunması ve kemik üzerine uygulanan mekanik güçlere kemiğin adapte olabilmesi için kemik dokuda yıkım (rezorpsiyon) ve yapım (formasyon) olayları dengeli bir şekilde devam eder ki buna kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denir (21).

2.1.3. Kemik Doku Hücreleri

Osteoblastlar: Osteoblastlar kemik yapımını sağlayan, kemik bağ dokusunu sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Bu hücreler daha önceden osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar. Ayrıca kemik bağ dokusunun esas yapısı olan Tip I kollajen ile kemik mineralizasyon hızını düzenleyen alkalen fosfatazın da sentezinden sorumludurlar (21,23).

Osteoklastlar: Kemik yıkımından sorumlu çok çekirdekli dev bir hücredir. Monosit yolu ile hematopoetik kök hücreden köken alırlar. İçerdiği enzimleri salgıladıkları zaman kemik bağ dokusu çözülür, kalsiyum ve fosfat serbestleşir. Osteoklastlar kemik yüzeyi üzerinde veya rezorbe kemiğin bulunduğu boşluklarda bulunur ve tartarata resistan asit fosfataz sentezlerler (21,23).

Osteositler: Osteoblastlar mineralize kemik bağ dokusu içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişir ve osteosit adını alırlar. Osteositlerin fizyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir (21,23).

2.1.4. Kemiğin Mineral Yapısı

Kemik temelde mineralize olmuş bağ dokusundan ibarettir. Esas mineral kristali hidroksiapatittir. Bunun dışında; kalsiyum, sodyum, karbonat, potasyum ve magnezyum da kristal içerisinde bulunmaktadır (23).

Kemiğin içerdiği en önemli katyon kalsiyumdur. Tüm vücut kalsiyumu yaklaşık 1200 gr olup, %99.9'u kemiklerde depolanmıştır. Kemiklerdeki kalsiyum büyük oranda hidroksiapatit, az miktarda da amorf, kalsiyum-fosfat şeklinde bulunmaktadır ve vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum ile dinamik bir denge içindedir. Kemik mineral içinde kalsiyumdan sonra en önemli yeri fosfor alır ve her zaman organizmadaki fosfat ile dengededir (21).

2.1.5. Kemiğin Yeniden Yapılanması

Kemik formasyonu beraber düzenlenen üç süreçle meydana gelir: osteid kemik bağ dokusunun yapımı, matürasyonu ve bunu takiben kemik bağ dokusunun mineralizasyonu. Normal erişkin kemikte bu süreçler aynı hızda meydana gelir. Kemik dokusu osteoklast ve osteoblastların koordineli çalışması ile yeniden düzenlenen (remodeling) bir durumdadır. Remodeling alanındaki hücrel aktivitenin temeli aktivasyon, rezorbsiyon, formasyon sekanslarıdır ve kemik yapım ve yıkımının meydana geldiği bölgelerde görülür (20-21).

Kemik yıkım ve yapımında rol oynayan sitokinler ve diğer lokal faktörler birbirlerinin ve sistemik hormonların kontrolü altında sentezlenir. Bu faktörler Tablo I' de gösterilmektedir (22).

Tablo I. Kemik metabolizmasını etkileyen faktörler

UYARICILAR	KEMİK YIKIMI	KEMİK YAPIMI
SİTOKİNLER	IL 1 α ve β IL-6 Tümör Nekrozis Faktör $\alpha - \beta$ Transforming Growth Faktör α Koloni Stümüle Edici Faktör	İnsülin like growth faktör 1-2 Transforming Growth Faktör β Fibroblast Growth Faktör Platelet Kökenli Büyüme Faktörü Tümör Nekrozis Faktör α
HORMONLAR	Parathormon 1,25(OH)Vitamin D Tiroid Hormonları Glukokortikoidler(in vivo)	Parathormon 1,25(OH)Vitamin D İnsülin Büyüme Hormonu Glukokortikoidler(in vivo)
DİĞER FAKTÖRLER	Prostaglandinler	Florid
BASKILAYICILAR		
SİTOKİNLER	Gama-interferon Transforming Growth faktör- β İnterlökin-4	
HORMONLAR	Kalsitonin Östrojen Progesteron Glukokortikoidler(in vitro)	

2.1.5.1. Kemik Yıkımında Uyarıcı Etkili Lokal Faktörler Prostaglandin (PG)

Osteoklast üzerindeki etkileri çalışılan denek türlerine göre farklı bulunmuştur. Bu nedenle etkileri tam bilinmemektedir. Ancak organ kültürlerinde E serisi PG'lerin kemik yıkımını uyardığı gösterilmiştir. Kemik yıkımını uyaran bir çok hormon, sitokinler ve büyüme faktörleri aynı zamanda PG üretimini de artırır (19,23).

2.1.5.2. Kemik Metabolizmasında Etkili Sistemik Hormonlar

Parathormon : Fizyolojik olarak hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. PTH, klasik etkilerini böbrek ve kemikte spesifik

reseptörleri üzerinden cAMP aracılığı ile oluştururlar. Kemiklerden kalsiyum ve fosfor serbestleşmesini sağlar, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır ve fosfor reabsorbsiyonunu inhibe eder. Böbrek distal tubül hücrelerinde 1.25 (OH)2D3 sentezini artırır (19-21).

D vitamin: D vitamin hormonu olan 1.25 (OH)2 D3, intestinal kalsiyum-fosfor absorpsiyonu ve mineralizasyon için gereklidir. Ayrıca 1.25 (OH)2 D3 iskelet dokusunda da etkilidir (19).

Kalsitonin: Kalsitonin asıl olarak tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salgınır. Ayrıca timus, adrenal ve hipofizden de salgılanır. Kemik yıkımını engelleyip, plazma kalsiyumunu düşürür (24,25).

Growth hormon (GH): GH, en iyi kartilaj büyümesi üzerindeki etkileri ile bilinir. Bu etki direkt ve indirekt olarak IGF-I'in hormon bağımlı üretimi ile gerçekleştirilir (25).

Tiroid hormonları: Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarının eksikliği kretenezmin çok iyi bilinen iskelet deformitelerine yol açar. İskelet maturitesinden önce tirotoksikoz longitudinal iskelet gelişimini artırır. Erişkinlerde tirotoksikoz, artmış kemik turnoverine, hiperkalsürüriye, ALP'da artışa ve hiperkalsemiye yol açar. Bu da PTH sekresyonunu ve kalsitriol sentezini azaltır. Hem tirotoksikoz hem de hipotiroidizm tedavisine OP eşlik edebilir (25).

Glukokortikoidler: Kemik yapımı ve yıkımında bifazik etki gösterirler. İn vivo olarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve sekonder hiperparatiroidizme yol açarak indirekt olarak kemik yıkımını artırır. Organ kültürlerinde düşük dozda glikokortikoidler osteoklastik aktiviteyi artırır, yüksek seviyelerde baskırlar. Glukokortikoidler uzun vadede invivo ve invitro olarak kemik yapımını inhibe ederler. Osteoblast replikasyon ve diferensiyasyonunu azaltırlar (19).

İnsülin: Normal iskelet gelişimi yeterli miktarlarda insülin bulunmasına bağıdır. Kontrolsüz diyabetli annelerin fetusları tarafından üretilen fazla miktarda insülin iskelet dokusu ve diğer dokuların fazla büyümesine yol açar ve tedavi edilmeyen diabetes mellitus iskelet gelişimi ve mineralizasyonunu bozar (19).

2.1.6. Epidemiyoloji

Osteoporoz, 25 milyon ABD'li olmak üzere tüm dünyada 200 milyon kişiyi etkileyen ve en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. OP ve buna bağı kırıklar

gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle OP'a bağlı gelişen kırıklar maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde OP ve komplikasyonları için yılda yaklaşık 10 milyar dolar harcanmakta olup ve bu rakamın önümüzdeki 30 yıl içinde 3 kat artacağı tahmin edilmektedir (7).

Türkiye'de kalça kırığı insidansı İstanbul için %3.4, kırsal bölgeler için ise %2.3 bulunmuştur. Elli yaş üzeri kadınlarda vertebra kırık prevalansı Avrupa'nın 19 ülkesinde % 6-20 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde bu oran % 9'dur (26)

2.1.7. Etyoloji ve Sınıflandırma

OP etyopatogenezi göre primer OP ve sekonder OP olarak ayrılır. Primer OP; postmenapozal (Tip I OP), senil (Tip II) ve idiyopatik OP (Tip III) olarak 3 alt gruba ayrılır (26,27). Osteoporoz sınıflandırması Tablo II de gösterilmiştir. Bu tabloda sekonder osteoporoz nedenleri de yer almaktadır.

2.1.8. Osteoporoz Patogenezi

Sekonder OP'da kemik kaybının patogenezi belirli iken primer OP'un patogenezi belirlemek zordur (28). Konsepsiyondan epifiz kapanmasına kadar geçen büyüme döneminde kemik hacminde progresif artış meydana gelir ve pik kemik kitlesinin %90-95'i bu dönemde kazanılır. Konsolidasyon döneminde ise %5-10'luk bir kemik kazancı söz konusudur. İskeletin büyüme ve sağlamlanma sırasında kemik yapımı yıkımdan daha fazladır. Kemik kitlesi 20-30 yaşına kadar artar, bu yaşlarda pik düzeye ulaşır. Erişkin dönemde yapım ve yıkımın birbirine denk olduğu bir plato dönemi vardır. Daha sonra denge negatif yönde değişerek kemik kitlesi kaybı başlar. Yılda ortalama, erkeklerde kortikal kemikten % 0.3, trabeküler kemikten %0.3 ve kadınlarda kortikal ve trabeküler kemikten % 1 oranında kemik kitlesi kaybedilir. Bu durum yeniden yapılanma dengesinin hafifçe yıkım yönünde bozulmasından kaynaklanır (27).

Tablo II. Osteoporoz Sınıflaması

I. Primer Osteoporoz:

1. Tip 1 (postmenopozal)
2. Tip 2 (senil)
3. İdyopatik Jüvenil tip

II. Sekonder Osteoporoz:

1. Endokrin Nedenler

a. Adrenal Korteks

- Cushing Hastalığı
- Addison Hastalığı

b. Gonad Hastalıkları

- Hipogonadizm

c. Östrojen-Testesteron Yetmezliği

- Over Hastalıkları
- Anoreksia Nervoza
- Turner Sendromu
- Egzersiz Amenorezi
- Gecikmiş Puberte
- İyatrojenik Over Yetmezliği
- Primer Testiküler Yetmezlik
- Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik

d. Hipofizer Hastalıklar

- Akromegali
- Hipopituitarizm

e. Şeker Hastalığı

f. Tiroid Hastalıkları

- Hipertiroidi

g. Hiperparatiroidi

2. Kemik İliği Tutulumu

a. Miyeloma

b. Lösemi

c. Metastatik Hastalıklar

d. Gaucher Hastalığı

e. Anemiler

3. İlaçlar

a. Kortikosteroidler

b. Heparin

c. Antikonvülsanlar

d. İmmüsupresifler

e. Alkol

f. GnRH agonistleri

g. Metotreksat

h. Siklosporin

i. Uzun Süreli Antiasit Kullanımı

j. Tiroid Ekstreleri

4. Kronik Hastalıklar

a. Kronik Böbrek Hastalıkları

b. Kronik Karaciğer Hastalıkları

c. KDAH

d. Kronik Mide-Barsak Hastalıkları

e. Kronik İnflamatuvar Artropatiler

f. Kronik Debilite/Hareketsizlik

5. Eksiklikler

a. Kalsiyum Eksikliği

b. D Vitamini Eksikliği

c. C Vitamini Eksikliği

d. Protein Eksikliği

e. K Vitamini Eksikliği

6. Genetik Hastalıklar

a. Osteogenesis İmperfekta

b. Homosistinüri

c. Ehlers-Danlos Sendromu

d. Laktaz Eksikliği

e. Marfan Sendromu

7. Gebelik ve Laktasyon

2.1.8.1. Kemik Kaybının Gelişimi

Yaşam boyunca kaybedilen total kemik kitlesi erkeklerde %20-30, kadınlarda %45-50 arasında değişir (29). Kemik kaybı erkeklere nazaran kadınlarda daha belirgindir. Gelişme sırasında yapım ve yıkım arasındaki pozitif dengenin aksine, OP'da rezorbe olan kavite yeni kemikle tamamen doldurulamaz ve sürekli olarak kemik kaybı meydana gelir. Kemik kaybı cins, yaş, çeşitli hormonal ve hormonal olmayan faktörlere göre değişiklikler gösterir. Primer OP patogenetik açıdan Tip I ve Tip II OP olarak iki grupta incelenir (30).

Tip I OP (Postmenapozal OP) : Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Tip I OP'da osteoklastik aktivite artmıştır. Bunun nedeninin ostoblastların PTH' a duyarlılığın artmasının yanı sıra apoptozis azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun baskılanması da söz konusudur. Tip I OP' da östrojen yetmezliğine bağlı olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler artar ve kemik yıkımına neden olur. İntestinal D vitamini reseptör yetmezliğinin nedeninin de östrojen eksikliği olduğu ileri sürülmektedir. Hormonal defisitinin diğer önemli bir sonucu da IGF I, IGF II ve TGF büyüme faktörlerinin baskılanmasıdır. Ayrıca kalsitonin yapımı da azalmaktadır (31).

Tip II OP (Senil OP) : Tip II OP patogenezinde ortaya çıkan değişiklikler şu şekilde özetlenebilir. Genellikle gıda ile yetersiz kalsiyum alımı söz konusudur. İntestinal kalsiyum absorpsiyonu da azalmıştır. Yaşlılarda kalsiyum malabsorpsiyonunun daha çok D vitamini eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni güneşten yetersiz yararlanma, gıdada D vitamini eksikliği veya karaciğerde hidrosilasyonun azalması olabilir (31).

2.1.9. Osteoporoz Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması, hastalık ortaya çıkmadan önce toplumdaki yatkın kişileri saptamak ve risk altındaki kişilere uygulanabilecek önleyici tedbirlerle hastalığın ortaya çıkışını önlemek için gereklidir OP'da risk faktörleri Tablo III'te gösterilmiştir (28, 29, 32).

Tablo III. Osteoporozda risk faktörleri

1. Genetik Faktörler	4. Yaşam Tarzı
* Beyaz ırk	* İnaktivite, sedanter yaşam
* Kadın olmak	* Sigara kullanımı
* Aile öyküsü	* Yetersiz ultraviyole
* Minyon tip	* Alkol, kafein aşırı tüketimi
2. İleri Yaş	5. Sekonder OP'a yol açan hastalığın bulunması
3. Nutrisyonel Faktörler	6. OP'a yol açan ilaç kullanımı
* Yetersiz kalsiyum alımı	
* Düşük vücut ağırlığı	
* Anoreksia nervoza	
* Düşük D vitamini alımı	
* Fosfatlı ve Proteinli gıdanın fazla tüketimi	

2.1.10. Klinik Bulgular

Osteoporoz'da klinik semptomların ve komplikasyonların gelişmesinden önce uzun süren sessiz bir dönem vardır. Eğer OP'lu bir kişide kırık gelişmemişse hiçbir semptom yoktur. OP bir kırık gelişimiyle komplike hale gelirse kırığın kendine özgü semptom ve bulgular görülür (33).

Osteoporozun ana klinik semptom ve bulguları bel ağrısı, spinal kifoz, boy kısalması, el bileği, kalça vertebraları çoklu kırıklarıdır. Kompresyon fraktür sendromu olan hastalarda bel ağrısı en sık görülen semptomlarıdır. Multipl kompresyon kırıkları ortaya çıktıktan sonra spinal deformite ve progresif dorsal kifozla bağlı kronik ağrı ortaya çıkabilir. Oluşan bu deformite, 'dowager's hump' olarak tanımlanan yaşlı dul kadın kamburudur (29).

2.1.11. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporoz'un tanınmasında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesiyle birlikte KMY, kemik biyopsisi ve biyokimyasal incelemeleri de önemlidir. Kemik histolojisi ile hastalığın fokal yapısı, kemik kitlesi veya radyografi ile bölgesel özellikleri ve biyokimyasal çalışmalarla da bozukluğun aktivitesinin tümüyle değerlendirilmesi sağlanır (34).

2.1.11.1. Osteoporozda Biyokimyasal Belirleyiciler

Biyokimyasal belirleyiciler kemik yıkım ve yapım dinamiği hakkında bilgi veren, invaziv olmayan, pek çok laboratuvarında yapılan tetkiklerdir. İskelet metabolizmasındaki akut değişiklikleri gösteren tek duyarlı yaklaşım biyokimyasal belirleyicilerin ölçülmesidir (35).

Kemik yapım belirleyicileri arasında ALP, osteokalsin, aminoterminal ve karboksiterminal propeptid, osteonektin ve kemik sialoproteini yer alsa da bunların iskelet dokusuna en spesifik olanının osteokalsin olduğu düşünülür. Osteokalsin diurnal bir ritim gösterir ve dolaşımdaki ömrü oldukça kısadır (29,31,36).

Kemik yıkım belirleyicileri arasında kalsiyum, tartarat rezistan asit fosfataz, hidroksiprolin, hidroksilizin, piridinolin ve deoksihidridinolin yer alır. İskelet dokusuna en hassas olanı piridinolin ve deoksihidridinolindir (29,31,36).

2.1.11.2. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporoz'un tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri OP'un derecesini ve kırık riskini belirlemek, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (34).

Bu sebeple: konvansiyonel radyografi, radyogrametri, fotodansitometri, kompüterize dijital absorbsiyometri (CDA), tek foton absorbsiyometri (SPA), çift foton absorbsiyometri (DPA), tek enerji X-ray absorbsiyometri (SXA), çift enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA), kantitatif kompüterize tomografi (QCT), kantitatif ultrason (QUS), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi teknikler kullanılsa da altın standart çift enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)' dir (37).

Çift enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA): İlk defa 1987 yılında kullanılmıştır. Günümüzde altın standart olarak kabul edilir. DEXA sistemleri ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu "trabeküler ve kortikal" olarak ölçülebilmektedir. Kemik mineral içeriğini gr, kemik mineral yoğunluğunu gr/cm^2 olarak ölçer (34,37).

2.1.12. Osteoporozdan korunma

Günümüzde OP tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik kaybını yavaşlatabilir veya önleyebilirler. Ancak ilaç kesildikten sonra kemik kayıp hızı tedavi öncesi düzeyine yükselir. OP geliştikten sonra, yeni kemik yapımı sağlansa bile

kemiklerin biyomekanik dayanıklılığının yeniden sağlanıp sağlanmayacağı şüphelidir. Bu nedenle OP'un önlenmesine yönelik yaklaşımlar önem kazanmaktadır. OP'dan korunma yollarını; kalsiyum ve D vitamini alımının artırılması, risk faktörlerinin azaltılması, diyetle ilgili diğer faktörler ve fiziksel aktivite-egzersizler olmak üzere 5 grup altında toplamak mümkündür (38).

2.1.13. Osteoporoz Tedavisi

Günümüzde OP tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar; kemik yapımını uyarırlar ve kemik yıkımını inhibe edenler şeklinde 2 gruba ayrılırlar. Bunlar Tablo IV'de gösterilmiştir (39).

Tablo IV. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

I. Kemik Yıkımını İnhibe Edenler		II. Kemik Yapımını Uyarırlar
Östrojenler	Tiaziddiüretik	Floridler
Progestojenler	Kalsiyum	Sodyum florid
Antiöstrojenler	Vitamin D Deriveleri	Anabolik steroidler
Tamoksifen	Kalsiferol ve kolokalsiferol	Stanazolol
Raloksifen	Kalsitriol	Oksandrolone
Tibolone	Alfakalsidol	Nandrolone
Kalsitoninler	İpriflavone	Paratiroid hormon ve peptidler
Bifosfanatlar		Stronsiyum ranelat
Etidronat		Kalsitrol
Klodranat		
Pamidronat		
Tiludranat		
Alendronat		
Risedonat		

2.1.13.1. Kemik Yıkımını inhibe Eden İlaçlar

İpriflavone: Postmenapozal OP'lu kadınlarda kemik kitlesi üzerine faydalı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ama kırık riskini azaltıcı etkinliği henüz ortaya konmamıştır (38).

Tiazid diüretikler : Epidemiyolojik çalışmalarda tiazid alan olguların KMY değerinin tiazid almayan gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. OP'lu kişilerde diüretikler verilecekse tiazid diüretikler tercih edilmelidir (25).

D Vitamini ve metabolitleri : OP tedavisinde kullanılan D vitamini türevleri; D vitamini (kolekalsiferol), 25 (OH) D vitamini (kalsiferol), 1.25 (OH)₂ D₃ vitamini (kalsitriol) ve 1-α (OH) D vitamini (alfakalsidiol) 'dir. D vitamin kullanımının yararları konusundaki çalışma sonuçları çelişkilidir. Çelişkinin en önemli nedeni bu bileşiklerin bir yandan barsaktan kalsiyum emilimini artırırken diğer yandan kemik yıkımını hızlandırmasıdır. Yaşlı bireyler için önerilen günlük D vitamini dozu 400-800 IU'dur. Bu doz çoğu vitamin preparatının içerdiği dozdur (25).

Kalsitoninler: Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden 32 aminoasitli peptid olarak sentezlenen kalsitoninin osteoklast aracılı kemik yıkımının güçlü bir inhibitörüdür. Bugün için kullanılan kalsitoninler; domuz, insan, somon ve yılan balığı kalsitoninleri olup, bunların içinde en etkili olanı somon kalsitonindir (7).

Kalsitonin; 100 IU parantral haftada 3 defa veya günlük olarak kullanıldığında kemik dansitesini koruyabilir veya vertebral kemik kitlesinde artışa yol açabilir(7). Özellikle vertebral fraktür sendromunda kalsitoninin analjezik etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) : Kadınlarda OP tedavisinin esası HRT'dir. Mevcut veriler HRT'nin multipl iskelet bölgelerinde kemik kitlesini koruduğu ve kırık riskini azalttığını göstermektedir (28).

Bifosfanatlar: Bifosfanatlar doğada bulunmayan kemiğin hidroksiapatit kristallerine karşı büyük bir afinite gösteren sentetik bileşiklerdir. Bunlardan alendronat ve risedronat OP tedavisi için FDA dan onay almıştır (40).

Bifosfanatların en önemli etkisi kemik yıkımını inhibe etmesidir (41). Osteoporoz tedavisinde bifosfanatların etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak temel etkinlikleri şu şekilde özetlenebilir: Kalsiyum-fosfor kristallerine bağlanır. Mineralin fazla çözünmesini engeller. Osteoklast ana hücrelerinin dağılımı ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmayı baskılar. Osteoklastların olgunlaşmasını baskılar ve aktivitesini engeller (42, 43).

Klinikte OP tedavisinde en yaygın kullanılan bifosfonatların dozları ve kullanım süreleri Tablo V'de gösterilmiştir (41).

Tablo V. Bifosfonatların dozaj ve rejimleri

Ajan	Dozu (mg)	Rejim	Tavsiyeler
Etidronat	400	12 haftada 2 hafta	kalsiyum
Tiluduronat	50-200	28 günde 7 gün	
Alendronat	10	Günlük	kalsivum
Ibandronat	2.5	Günlük	
Pamidronat	150	Günlük veya siklik	
Klodronat	800	Günlük veya aylık aralarla	
Risedronat	5	Günlük veya 2 haftalık aralarla	

Alendronat; Bifosfanatlar içerisinde etidronatla birlikte en sık kullanılan alendronat 1995'te FDA'dan onay alan bifosfanattır. Amerika'da postmenapozal OP'lu kadınların tedavisinde kullanılan ilk hormonal olmayan ajandır. Alendronat OP progresyonunun durdurulmasında ve kırık riskinin azaltılmasında etkin bir tedavi şeklidir (44).

2.1.13.2. Kemik Yapımını Uyaranlar

Florid: Sodyum floridin uzun süre kullanılmasının kemik sağlığını azalttığını ve kırık riskini artırdığına dair çalışmalar vardır. FDA, yavaş salımlı sodyum floridin postmenapozal OP'lu kadınlarda kullanımını onaylamamıştır ve bu ilacın geleceği belirsizdir (38).

Anabolik Steroidler: Anabolik steroidlerin kemik üzerindeki etkilerini nasıl oluşturdukları bilinmemektedir. Osteoblastlar üzerine veya onların prekürsörlerine direkt etki ve/veya kemik yıkımını önleme olarak tahmin edilmektedir (38).

Paratiroid Hormon (PTH) : Günlük PTH enjeksiyonu kemik yapımını uyarır. 2 yıl süreyle yapılan tedavi vertebra KMY'nu artırmış, ancak femur boyununun KMY'nda artışa neden olamamıştır. Fakat kemik yapımı ve yıkımının biyokimyasal belirleyicilerinde artışa neden olmuştur (38).

2.1.14 Osteoporoz Rehabilitasyonu

Rehabilitasyon ile;

1. Aktivitenin artırılması,
2. Postürün düzeltilmesi,
3. Ağrının giderilmesi veya azaltılması amaçlanır.

Osteoporotik hastaların postural bozukluklarının düzeltilmesi ve düşmelerin önüne geçilmesi amacıyla yürümeyi destekleyici cihazların kullanılması önerilebilir. Omurga ve femur üzerinde oluşabilecek aşırı stresleri engellemek için yumuşak tabanlıklar, bunun dışında yürümeyi desteklemek amacıyla baston, koltuk değneği ve walker hastanın gereksinimleri doğrultusunda kullanılmalıdır.

Yaşlılar için, düşme riskinin en aza indirilebilmesi amacıyla tuvaletlere bar yerleştirilmesi, zeminin düzeltilmesi, iyi bir ışıklandırma ve diğer çevresel düzenlemeler mutlaka yapılmalıdır. Özellikle denge, propriosepsion, koordinasyon, kognitif fonksiyon ve postür problemleri olan yüksek riskli kişilerde eksternal kalça koruyucuları ve spinal ortezler verilebilir (39).

2.2. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, tüm canlı hücrelerde üretilen kararsız yapıda bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektrondan oluşan yapılardır. Dış yörüngelerinde serbest elektron bulunduran bu atom veya moleküller bu özelliklerinden dolayı oldukça reaktif bir yapıya sahiptir. Reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen türleri (RNS) insanlarda çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda oluşurlar. Serbest radikallerin büyük çoğunluğu *invivo* olarak üretilir ve amino asitler, yağ asitleri, karbohidratlar ve nükleotitler gibi birçok biyolojik molekülü okside edebilirler (45,46).

2.2.1. Serbest Radikal Kaynakları

İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar. Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (47).

Endojen Kaynaklar

- > Elektron transport sistemi
- > Oksidaz enzim sistemleri
- > Çeşitli hastalıklar (enfeksiyonlar, kalp hastalığı vs)
- > İmmun sistem aktivasyonu ve fagositoz
- > Otooksidasyon reaksiyonları
- > İskemi /reperfüzyon hasarı
- > Ağır egzersiz

Ekzojen Kaynaklar

- > Hava kirliliği ve sigara
- > UV, ısı ve stres gibi nedenler
- > Bazı ilaçlar (doksorubisin, bleomisin) ve alkol
- > Çeşitli kimyasallar: Asbest, CCL₄
- > Diyetle veya ekzojen olarak alınan eser elementler (Fe, Cu, Hg)

2.2.2. Antioksidanlar

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma albumin, bilirubin, transferrin, serüloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (48). Östrojenin de dokularda yararlı etkilerinin belki de en önemlisi oksidatif strese karşı geliştirdiği savunma mekanizmalarıdır (49).

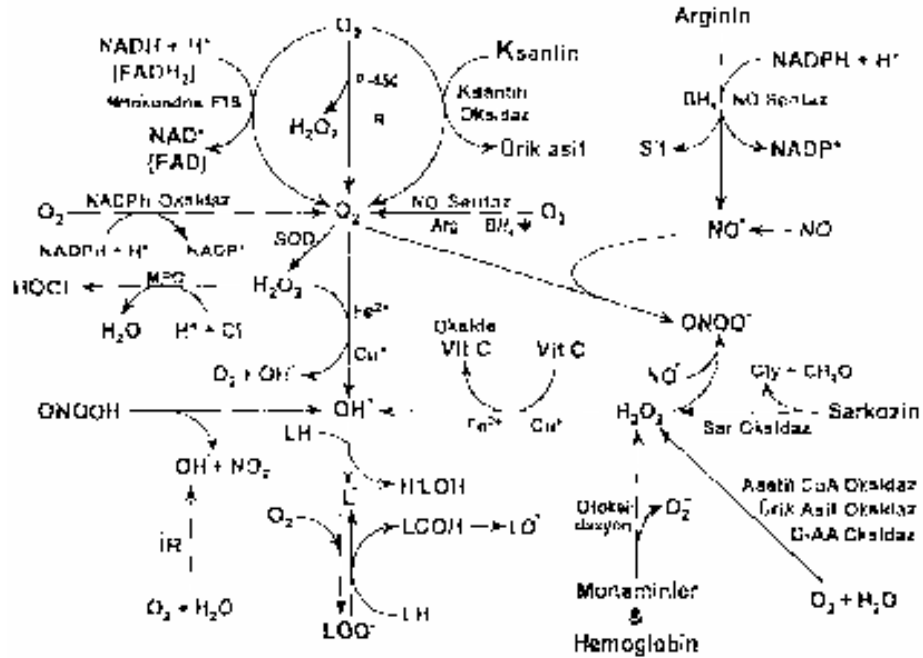
2.2.3. Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum "oksidatif denge" olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. "Oksidatif stres" olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (45).

2.2.4. Serbest Radikal Türleri

Reaktif oksijen türlerinin ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumu için oksijen gereklidir. Serbest oksijen radikallerine süperoksit: $O_2^{\cdot -}$, hidroksil radikali: OH^{\cdot} , alkoksil radikali: RO^{\cdot} , peroksil radikali: ROO^{\cdot} ve hidroperoksil radikali: OOH^{\cdot} örnek verilebilir (50).

Nitrik oksit: NO^{\cdot} , nitrojen dioksit: NO_2^{\cdot} radikalleri de RNS'yi oluşturur. Oksijen ve nitrojen serbest radikallerinin vücutta oluşumu Şekil 1'deki gibidir (51).



Şekil 1. Memeli hücrelerinde serbest radikallerin oluşumu (İR : İyonize radyasyon, Sit : Sitrüllin, D-AA: D-Amino asit, BH₄: Tetrahydrobiopterin, Gly : Glisin, L : Lipit radikali, SOD: Süperoksit dismutaz, MPO: Myeloperoksidaz)

2.2.5. Serbest Radikallerin Etkileri ve Biyolojik Hasardaki Roller

Reaktif oksijen radikalleri yaşamın başlangıcı ve biyolojik gelişimde organizma açısından faydalı etkileri ile önemli rol oynarlar (51). Bu radikaller yüksek konsantrasyonlarda birçok hücre bileşenine zarar vermesine rağmen oksidatif injuriye sebep olduğu dozlardan çok düşük dozlarda sinyal proteinlerini etkileyebilirler. Örneğin oksijen radikali, hücredeki sinyal iletimi, gen transkripsyonu ve guanilat siklaz aktivitesinin regülasyonu gibi durumlarda kritik role sahiptir (52). Bunun yanında NO da oldukça yaygın olarak bulunan bir sinyal molekülüdür ve hemen hemen vücuttaki her hücre ve organın fonksiyonuna katılır (15).

Serbest radikaller ve diğer reaktif türler protein, amino asit, lipid ve DNA gibi biyomoleküllerin oksidasyonuna neden olarak hücre hasarı ya da ölümüne yol açar (53). Bu sırada serbest radikal hasarına işaret eden birçok ürün oluşur (Şekil 2).

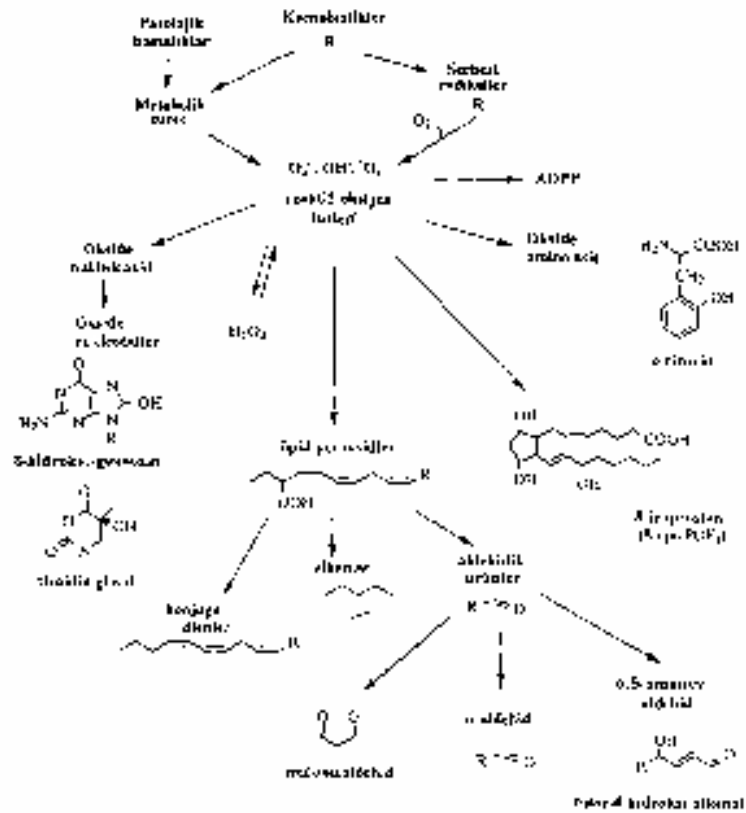
Reaktif oksijen radikallerinin kemik doku üzerine de çeşitli etkileri mevcuttur; 1) Reaktif oksijen radikalleri osteoklastları aktive eder hatta bu radikaller tarafından düzenlenen ve sadece osteoklastlara duyarlı sinyaller vardır. 2) Osteoklastların sahip olduğu NADPH oksidaz bu hücrelerde sitokinlerin etkisiyle radikal artışına sebep olur. 3) Reaktif oksijen radikalleri kemik doku gibi birçok dokuda sitokin üretimini artırırken aynı zamanda sitokinler de bu dokular da reaktif oksijen radikalleri yapılmasına sebep olur. Bu sitokinlerden en iyi bilineni TNF- α 'dır ve bunun da östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybını güçlü bir şekilde arttırdığına neredeyse şüphe yoktur (54,55).

Serbest radikallerin sitotoksik etkileri hücre hasarı ve birçok kronik hastalığın patogenezinde rol oynamanın yanında makrofaj ve diğer immun hücrelerin patojen mikroorganizmaları fagositozunda da etkilidir (53).

Endotelial hücreler tarafından üretilen NO'nun fizyolojik düzeyleri damar düz kas hücrelerinin gevşemesi ve proliferasyonu, lökosit adezyonu, trombosit agregasyonu, anjiyogenez, trombositoz, vasküler tonus ve hemodinamiğin regülasyonunda görevlidir. Bunun dışında NO nöronlar tarafından üretilir ve nörotransmitter olarak görev alır, aktive makrofajlar tarafından üretilen NO ise immün cevabın önemli bir medyatörüdür (15).

Reaktif nitrojen radikallerinin kemik dokuya etkileri; 1) NO kemik hücrelerinin sitokin aktivasyonu, cinsiyet hormon eksikliği ve mekanik zorlanma gibi çeşitli uyarıcılara karşı parakrin ve otokrin yanıtından da sorumlu olan ajandır. 2) NO osteoklastik kemik resorpsiyonunda bifazik etkilere sahiptir. İn vitro çalışmalar, düşük konsantrasyonlardaki NO'nin kemik resorpsiyonunu arttırdığını yüksek düzeylerin ise osteoklast formasyon ve aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. NO vericileri in vivo kemik rezorpsiyonu üzerine selektif inhibitör etki ile terapötik potansiyele sahiptir (15).

Normal şartlar altında antioksidan mekanizmaların çeşitliliği reaktif oksijen radikalleri üretimini kontrol etmeye hizmet eder. Karşılıklı olarak yüksek dozlar ve/veya reaktif oksijen radikallerinin yetersiz uzaklaştırılması oksidatif stresle sonuçlanır. Serbest radikaller vücudun nötralize edebileceğinden daha fazla üretildiğinde oksidatif stress durumu ortaya çıkar. Başka bir deyişle oksidatif stress antioksidan ve prooksidan stress arasında bir dengesizlik olarak tanımlanır (56).



Şekil 2. Hüresel makromoleküllerin serbest radikal kaynaklı hasarı ve ürünleri (Ksenobiotikler: Sigara, alkol, CC1₄ vs.) (47)

2.2.6. Lipit Peroksidasyonunun Klinik Önemi

Lipid peroksidasyonu insanda hücresel hasarın iyi kurulmuş mekanizmalarından biridir ve doku ve hücrelerde oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılır (57). Hücre membran peroksidasyonu direkt etkisiyle membran akışkanlığını azaltarak normalde geçişi olmayan maddelerin geçişine izin verir (Ca^{+} iyonları) ya da membrana bağlı enzimlerin inaktivasyonuna neden olur. Bu da hücre yaşlanmasına ve ölümüne neden olur (58).

Lipid peroksidazlar poliansatüre yağ asitlerinden türetilir ve oldukça unstabildirler. Membran lipidlerinde geniş bir lipit peroksidasyon ürün yelpazesi oluştururlar. Bu önemli toksik ürünler radikal hasarının bir göstergesidir ve en yaygını da malonildialdehid (MDA). Bu sebeple biyolojik sistemlerdeki oksidatif stresin ölçülmesinde en yaygın metodlardan biri MDA ölçümüdür (57,59) (Şekil 2).

Lipid peroksidasyon ürünlerinin artmış seviyeleri insanlarda ve model sistemlerde hastalıkların çeşitliliği ile ilgilidir. MDA düzeyleri diabet, miyokard enfarktüsü, Alzheimer hastalığı, kalp yetmezliği, yanık, ağır egzersiz gibi durumlarda artmaktadır (47).

Oksitlenmiş lipidler kemikte hem osteoklastik hem osteoblastik hücreler de istenmeyen etkilere sebep olur. Bu lipidler osteoklastik aktiviteyi artırırken osteoblastik diferansiyasyonu da azaltır (59).

2.2.7. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerinde de önemli etkileri vardır. Bağ dokusunun önemli bir mukopolisakariti olan hiyalüronik asit, sinoviyal sıvıda bol bulunur. O_2^{\cdot} radikali hiyalüronik asidin parçalanmasına yol açarak inflamatuvar eklem hastalıklarının oluşmasına neden olabilir (60).

2.2.8. Serbest Radikallerle Oluşan DNA Hasarı

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi endojen serbest radikaller DNA hasarına yol açar. Serbest radikaller, örneğin OH^{\cdot} , DNA bazlarında geri dönüşümsüz değişikliklere ve bu nedenle mutasyona neden olabilir (61).

2.2.9. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

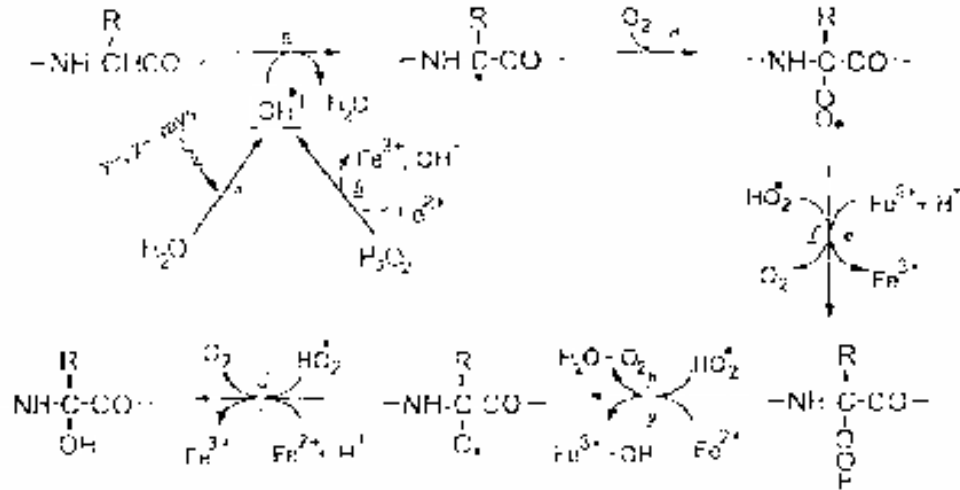
Reaktif oksijen radikalleri biyolojik moleküllerin tümüne zarar verebilirler ancak proteinler muhtemelen oksidatif hasara en duyarlı moleküllerdir ve hasarın etkisi diğer moleküllere göre oldukça fazladır. Proteinler tüm hücre ve dokularda

yer almaları ve oksidatif modifikasyona duyarlı olmaları nedeniyle oksidatif stresin faydalı bir belirteci olarak hizmet edebilirler (61).

Protein oksidasyonunun sonuçları enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (62).

Protein oksidasyonu ile ilişkili olduğu bilinen bazı hastalıklar ve hedef proteinleri şunlardır: Ateroskleroz (LDL), romatoid artrit (IgG, α -1-proteinaz inhibitör), iskemi-reperfüzyon hasarı, amfizem (α -1-proteinaz inhibitör, elastaz), nörodejeneratif hastalıklar, alzheimer (β -aktin, kreatin kinaz), parkinson, sporadik amiotrofik lateral skleroz, muskuler distrofi, ARDS, yaşlanma (glutamin sentetaz, karbonik anhidraz III, akonitaz), progeria, akut pankreatit, kataraktogenez (α -kristalinler) ve kanser (63).

Son zamanlarda protein oksidasyonunun yeni bir belirleyicisi olan ileri oksidasyon protein ürünleri (Advanced Oxidation Protein Products-AOPP) çeşitli araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır (16).

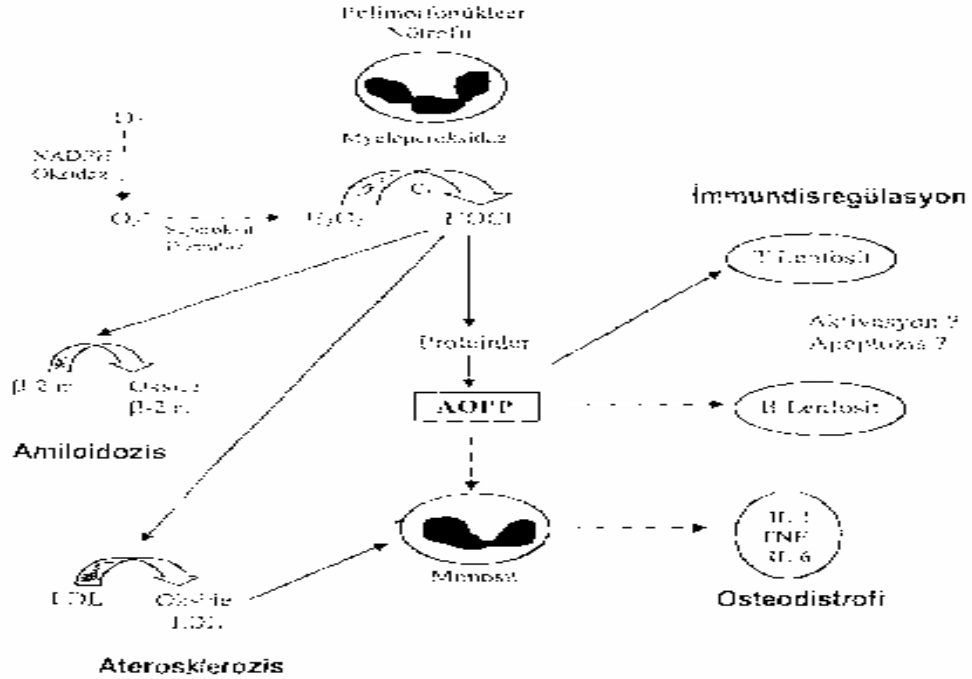


Şekil 3. ROS Kaynaklı Protein Oksidasyonu (94)

İleri düzey protein oksidasyonu ürünü (AOPP) ilk kez 1996' da Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastalarda tanımlanan protein oksidasyonunun derecesini belirlemede duyarlı bir belirteçdir (16) (Şekil 3-4). Bunun dışında AOPP düzeyleri

yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği, diabet, HIV pozitif hastalar ve hipoksik prematüre yenidoğanlarda yüksek bulunmuştur (64).

Sonuç olarak AOPP oksidanların zararlı aktiviteleri konusunda yeni bir moleküler temel oluşturmuş ve oksidatif streste proinflamatuvar etkili medyatör gibi davrandığı ve immundisregülasyona, osteoporoza, ateroskleroza katkısı olduğu düşünülmüştür (65,66).



Şekil 4. AOPP oluşumu ve etkileri (β -2 m : β -2 mikroglobülin)

2.2.10. Oksidatif hasara karşı hücresel koruma

Reaktif oksijen radikallerinin kararlı durum seviyelerini; bunların üretim miktarı ve temizleme mekanizmaları arasındaki oran belirler. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve tioredoksin redüktazı içeren antioksidatif enzimler Reaktif oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasında güçlü etkilere sahip olmasına rağmen hücrelerdeki konsantrasyonları çok yüksek değildir. Bunlardan en belirgin olanları glutatyon ve tioredoksin dir. Oksidasayondan sonra bunların okside formları glutatyon redüktaz ve tioredoksin redüktaz ile indirgenmiş forma dönüştürülür. İn vitro olarak östrojen bu enzimlerin osteoklastik ekspresyonunun arttırır (67,68). Paraoksonaz (PON1) de yüksek dansiteli lipoproteinler (high-density lipoprotein=HDL) üzerinde bulunan bir antioksidan enzimdir (69). Nonenzimatik

antioksidanlar için de durum aynıdır. Bunlardan aminoasitler ve proteinler de ROS çöpcüleridir. Sülfidril grupları, beta karoten ve ürik asit de aynı şekilde önemli antioksidanlardır (69). Güçlü endojen serbest radikal çöpcülerinden biri olan melatonin bu etkisini direkt olarak yaparken aynı zamanda indirekt bir antioksidandır. Melatonin çeşitli hücre serilerinde ve kemik iliği mezenşimal hücrelerinde osteoblastik diferansiyasyonu artırır (70-72).

Thioeredoksin (Thiol): Thiol antioksidanları hücre sinyallerinin major düzenleyicisidir. Thioeredoksin ve glutasyon major doku thiol antioksidanlarıdır. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda overiektominin glutasyon ve thioeredoksin seviyelerinde ciddi bir azalmaya sebep olduğu ve tek bir doz 17 β östradiolün bile her iki antioksidanın ve rejeneratif enzimlerinin hızlı bir şekilde normale dönmesini sağladığı gösterilmiş olup östrojen eksikliğinin sebep olduğu azalmanın kemik hücrelerindeki sinyalleri azalttığı ve bununla ilişkili kemik kaybına neden olduğu bildirilmiştir (73).

Serum Paraoksonaz (PON1): Kalsiyum bağımlı bir esteraz olarak bilinir. Plazma, barsak, böbrek ve karaciğer gibi dokularda yaygın olarak bulunur ve organofosfatların hidrolizini katalize eder. PON1; yalnızca HDL'ye bağlanır ve bir antioksidan enzim olarak bilinir. Okside olmuş lipoproteinler içindeki lipid peroksitleri hidrolize eder. PON1 düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein=LDL) ve HDL 'leri bakır iyonu ve serbest radikallerin oluşturduğu oksidasyondan korur. PON1 aktivitesi makrofajlarda ve serumda oksidatif stresle tersine ilişkilidir (162). PON1 aktivitesi romatoid artrit, yaşla ilgili makular dejenerasyon, ülseratif kolit, steatohepatoz ve Behçet hastalığı gibi inflamasyon durumlarında ve oksidatif stress altında ROS patogenezi ile ilgili hastalıklarda azalmıştır (74-78).

2.3. SİTOKİNLER

2.3.1. Kemik Yıkımında Stimülatör Etkili Sitokinler

IL-1 β , IL-6 ve TNF- α : Kemiğin yeniden yapılanması osteoklast ve kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar, makrofajlar, T lenfositleri ve kemik iliği fibroblastları arasındaki etkileşimin sonucudur. Bu hücreler mediatör olarak fonksiyon yapan sitokinleri salgılaya yeteneğindedirler. Bunlardan IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve β 'nın kemik üzerindeki etkileri bilinmektedir. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α

potent kemik yıkım stimülatörü ve kemik yapım inhibitörleri olup, östrojen eksikliğinde kemik kaybına neden olurlar (19,21).

Östrojen tarafından regüle edilen sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α olup; IL-1 β ve TNF- α lokal üretilen ve hem kemik yıkımının en kuvvetli stimülatörü hem de kemik yapımında etkinliği iyi bilinen inhibitörleridir. IL-1 β ve TNF- α in vitro kemik yıkımı yaparlar ve canlıya infüze edildiğinde kemik kaybı ve hiperkalsemiye yol açarlar. IL-1 β ve TNF- α , osteoklastların osteoblastlar üzerine inhibitör etkisini aktive ederler ve osteoklast apoptozunu engellerler. Bununla birlikte osteoblast yapımını ya direkt olarak osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu stimüle ederek ve/veya stromal hücrelerin preosteoklastojenik aktivitesini hızlandırarak artırırılar. Ayrıca IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ; makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCSF) ve granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF) gibi osteoklast prekürsör hücrelerin matür osteoklastlara dönüşümünü regüle eden sitokinlerin de güçlü aktivatörleridir (22).

Tümör nekrozis faktör - α ve IL-1 β 'nin, romatoid artrit ve postmenopozal OP gibi inflamatuvar hastalıklarda ve malignensilerde görülen kemik yıkımından sorumlu oldukları düşünülmektedir (24,79).

Son zamanlarda IL-6 kemik üzerine etkili bir ajan olarak bu sitokinlere katılmış olup kemik yıkımında merkezi bir rolü olduğu, yaş ve menapozla birlikte arttığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-1 ve IL-6'nın normal kemik yeniden yapılanmasında ve postmenopozal OP patogeneğinde önemli rol aldıkları kabul edilmektedir. Östrojen ve androjenler IL-6 geni ekspresyonunun düzenli inhibitörleridir ve HRT'nin kemik koruyucu etkisini bu mekanizmayla yaptığı düşünülmektedir (8).

Transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α): TGF- α , osteoklastik kemik yıkımının güçlü bir stimülatörüdür (22).

Koloni stimüle eden faktörler (CSF): Osteoklast maturasyonu için gerekli olan bu faktörler IL-3, CSF-1 ve G-MCSF'dir (23).

2.3.2. Kemik Yapımında Uyarıcı Etkili Sitokinler

İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II (IGF I-II): IGF kemik replikasyon hücrelerinde, kemik bağ dokusu sentezinde ve kemik yapımında artışa neden olur. IGF I-II'nin ikisi de kemik bağ dokusunda yapılan hücrelerde sentezlenir. IGF-I, IGF II'ye göre daha güçlü bir osteoblast aktifleyicisidir (19).

Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) : TGF- β kemik yapımını stimüle ve kemik yıkımını baskılayıcı etkisi vardır. Prekürsör hücrelerden osteoblast farklılaşmasını artırıcı ve matür osteoblastlardan kollajen sentezini stimüle edici etkileri vardır (19).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Asidik ve bazik olan FGF kartilajın gelişimi ve farklılaşması için klinik öneme sahiptir. FGF hücre kültürlerinde kollajen sentezini inhibe eder, ancak *invivo* kemik yapımını artırır (19).

Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) : PDGF trombositlerde daha fazla bulunan sistemik bir büyüme faktörü olan polipeptittir. Hücre kültürlerinde osteoklast yapımını inhibe eder (19).

Tümör nekrozis faktör - α (TNF- α): Kaşektin olarak da bilinen bu faktör çift yönlü etkiye sahiptir. Hem osteoblast hücre proliferasyonu hem de kemik yıkımını artırır (19).

2.3.3. Kemik Yıkımında Baskılayıcı Sitokinler

Gama interferon: T lenfositlerden sentezlenen multifonksiyonel bir lenfokindir. Potent olmamakla birlikte osteoklastik kemik yıkımını inhibe eder (19).

Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β): İmmun sistem hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen multifonksiyonel bir polipeptiddir. Kemik yıkımı sırasında kemik bağ dokusundan serbestleşir. Prekürsörlerden osteoklast proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe eder. Matür osteoklastlarda süperoksit üretimini azaltarak tartarat rezistan asit fosfataz yığılmasını engelleyerek direkt inhibisyon yapar (23).

İnterlökin - 4: Hem osteoklast farklılaşmasını hem de aktivitesini inhibe eder (22).

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2007 ile Eylül 2007 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve postmenapozal osteoporoz tanısı konan 59 hasta ve 21 postmenapozal sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. 35 hastadan oluşan I. Grup osteoporoz tedavisi almayan hastalardan, 24 hastadan oluşan II. grup osteoporoz tedavisi alan hastalardan, III. grup ise 21 sağlıklı postmenapozal kadından oluşturuldu.

Grupların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), kan biyokimyasal değerlerinden açlık kan şekeri (AKS), kreatinin, kan üre azotu (BUN), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), serum glutamik oksaloasetat transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvat transaminaz (SGPT), osteokalsin (OK), idrar DPD ölçümlerinin yanında proinflatuar sitokinlerden IL-1, IL-6, TNF- α , ileri düzey protein oksidasyon ürünü AOPP, lipid peroksidasyonu son ürünü MDA, bir antioksidan olan Thiol ve bir antioksidan enzim olan PON1 seviyelerine bakıldı ve DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. WHO'nun (Dünya Sağlık Örgütü) osteoporoz kriterlerine uygun olan postmenapozal hastalar (WHO'ya göre osteoporoz; kişinin kemik mineral yoğunluğunun genç sağlıklı kontrollere göre 2,5 SD'den daha fazla azalmasıdır, yani T-skorunun -2,5 SD'den daha az olmasıdır).

2. Bağımsız mobilitesi olan hastalar

3. Sekonder OP nedeni olan hastalıkları bulunmayanlar (İmmobilizasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, gastrik cerrahi, malapsopsiyon sendromları, karaciğer ve böbrek hastalıkları)

4. Oksidatif stres artışı ile giden hastalığı olmayanlar (Demans, kardiyovasküler sistem hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, renal ve hepatik yetmezlik, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar)

5. Malnutrisyonu olmayanlar

6. Son 6 ay içinde antioksidan vitamin preparatı veya hormon replasman tedavisi kullanmayanlar olarak belirlendi.

Ayrıca özellikle tam kan sayımı, ESH, CRP tetkiklerinde infeksiyon ve inflamasyon bulguları olan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalarda, herbiri en az bir yıldır hiç adet görmeyen, anamnezlerinde ve laboratuvar tetkikleri sonucunda sekonder OP düşündürecek herhangi bir patolojisi saptanmayan olgular postmenopozal OP olarak kabul edildi. Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, menapoz süresi, gebelik sayısı, emzirme süresi, osteoporoz risk faktörleri ve aktivite durumu kaydedildi.

Birinci gruba OP tanısı yeni konan veya eskiden konmuş ancak halihazırda ilaç kullanmayan hastalar, ikinci gruba OP için (bifosfonat kullanan 15, SERM kullanan 2, stronsiyum kullanan 3, kalsitonin kullanan 3 ve kalsitonin-stronsiyum-alendronatın üçünü birden kullanan 1 hasta olmak üzere) antiosteoporotik tedavi alan hastalar, üçüncü gruba ise sağlıklı postmenopozal olgular alındı.

Her üç gruptaki tüm olgulardan günlük kemik turnover ritminden etkilenmemek amacıyla sabah aç karnına kan alınmasına özen gösterildi. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek, ayrılan serumlar ve idrar örnekleri -70°'de muhafaza edildi.

Proinflamatuvar mediatörler ve oksidan-antioksidan sistem belirleyicileri EÜTF Araştırma Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi. IL-1, IL-6, TNF- α ; Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile (IL-1, IL-6, TNF- α ; ELISA, BIOSOURCE, Nivelles, Belgium. Katolog no; sırasıyla KAC1211, KAC1261, KAC1751) çalışıldı.

Malondialdehit (MDA) Tayini

Serum MDA tayini Ohkawa ve ark.'ları tarafından geliştirilen metotla gerçekleştirildi. Metotun prensibi, lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin renk şiddetinin 532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar µmol/L olarak değerlendirildi (80).

Nitrik oksit (NO) Tayini

Nitrik oksit tayininde Moshage ve ark.'ları tarafından geliştirilen metot kullanılmıştır. NO radikalinin çok kısa ömürlü olması nedeni ile stabil metabolitleri olan NO₂ (nitrit) ve NO₃ (nitrat) iyonlarının plazma düzeyleri ölçümü yapılarak plazma NO düzeyleri saptanmıştır. Çünkü üretilen NO çok hızlı bir şekilde önce nitrite sonra nitrata dönüşür. Gries reaksiyonu, NO₂⁻'in primer bir aromatik amin ile (sülfanilamid) diazotizasyonu ve N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit (NNED) ile mor renkli azo bileşikleri oluşturması esasına dayanır. Sonuçlar µmol/L olarak değerlendirildi (81).

AOPP Tayini

İleri düzey protein oksidasyon ürünü tayini, Witko-Sarsat ve ark.'ları tarafından geliştirilen spektrofotometrik metotla gerçekleştirildi. Fosfat tamponu (PBS pH 7.4) ile dilüe (1:5) edilen serum ve kloramin-T standart çözeltilerinin (0-200µmol/L) 400µL'sine 200µL asetik asit ve 100µL 1.16mol/L KI ilave edildi. Reaksiyon karışımının absorbandsı spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçüldü. AOPP düzeyleri, kloramin-T ekivalentlerinden µmol/L olarak belirlendi. Sonuçlar µmol/L olarak değerlendirildi (16).

Thiol Tayini

Plazma thiol seviyelerinin tayini, Hu ML ve ark.'larının geliştirdiği metotla gerçekleştirildi. Metot serbest thiol gruplarının 5.5-ditiyo bis (2 nitrobenzoik asit) (DTNB) ile oksitlenmesi sırasında oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'nin renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar µmol/L olarak değerlendirildi (82).

Plazma Paraoksonaz Seviyesi Ölçümü

Plazma paraoksonaz aktivitesi ölçümü substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün ölçümü esasına dayanan Ruiz ve

ark.'larının metodu ile ölçüldü. Plazma paraoksonaz düzeyleri; 2 mmol/L CaCl₂, 1 mol/L NaCl ve 2 mmol/L paraokson (O-O-dietil-O-p-nitrofenilfosfat) içeren 0.1 mol/L pH:8 Tris-HCl buffer çözeltisi kullanılarak; 1400 µl bu reaktif karışımına 40 µl serum örneğinin ilave edilmesiyle oluşan 4-nitrofenolün 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi. Sonuçlar U/L olarak değerlendirildi (83).

IL-1β, IL-6, TNF-α Tayini

IL-1β, IL-6 ve TNF-α ölçümleri bir solid faz sandviç ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Bu belirteçlere spesifik monoklonal antikorların plate çukurcuklarına yerleştirilmesinin ardından; numuneler ve konsantrasyonları bilinen spesmenler bu çukurcuklara pipetlendi. Bir dizi inkübasyon ve yıkama aşamasını takiben oluşan kolorimetrik değer 450 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır (IL-1, IL-6, TNF-α; ELISA, BIOSOURCE, Nivelles, Belgium. Katolog no; sırasıyla KAC1211, KAC1261, KAC1751).

Ölçümler

Bu çalışmada tam kan sayımı Symex XT 2000i -Roche Diagnostik- İsviçre cihazında empetan yöntemi ile ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); Westergreen yöntemi (Vacutainer sedimantasyon tüpünde Greiner Lab®-Austria) ile bir saatlik değerlendirmeye çalışıldı (normal değerleri 0-20 mm/saat). Kan biyokimyasal ölçümleri Kone Lab 60 İ otoanalizatöründe Kone kiti kullanılarak çalışıldı. CRP ölçümleri; immunonephelometry sistem ile (Dade Behring®-Germany firmasının kitiyle) çalışıldı (normal değerleri 0-6mg/L arasında) (intra assay CV: %3.1, inter assay CV: %2).

Hastaların KMY ölçümü için Hologic QDR 4500 A DEXA (Hologic INC 02154-USA) cihazı kullanıldı ve L1- L4 vertebralar, femur boynu ve femur total yoğunluğu gr/cm² olarak ölçüldü. Vertebra KMY' nda L1-L4 ortalamaları alındı. Vücut kitle indeksi (Body mass index=BMI) vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Parametrik koşulu sağlayan veriler ($X \pm SD$) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uyan veriler arasındaki farklılığa One Way Anova Testi kullanılarak bakıldı. Post Hoc olarak Scheffe prosedürü kullanıldı. İki grup arasındaki farklılığa ise

Student t Testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerde üç grup arasındaki farklılığa Kruskal-Wallis varyans analizi testi, iki grup arasındaki farklılığa ise Mann-Whitney U Testi kullanılarak bakıldı. Gerekli yerlerde Banferroni düzeltmesi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye; normal dağılıma uyanlarda Pearson Korelasyon katsayısı, normal dağılıma uymayanlarda ise Spearman Korelasyon katsayısı hesaplanarak bakıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu

Bu çalışmaya 1996 World Healty Organization (WHO) tarafından önerilen DEXA tanı yöntemi kullanılarak elde edilen değerlere göre osteoporoz tanısı konan 59 postmenapozal osteoporozlu kadın hasta ve kontrol grubu olarak 21 gönüllü postmenapozal sağlıklı kadın alındı. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri ve laboratuar sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubuna çalışmaya başlamadan önce testler ve hastaların kullanacağı tedaviler ve yan etkileri hakkında bilgi verildi ve etik hasta onam formları doldurtuldu. Hastalar çalışmaya alınmadan önce mevcut ve geçirilmiş hastalıklar yönünden sorgulandı. Sorgulanmış ve sistemik muayene yapılmış olmasına rağmen rutin laboratuar tetkiklerinde enflamasyonu ve enfeksiyonu düşündüren bulgular mevcut olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

1– Hasta grupları ve kontrol grubunun femur boyun T, Femur total T ve L₁ - L₄ T skorlarının karşılaştırılması (Tablo VI)

Çalışmaya alınan hastaların femur boyun T, femur total T ve L₁ - L₄ T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). III. grup her iki gruba göre farklıydı.

Tablo VI. Gruplar arasında Femur Boyun T, Femur Total T, Lumbal T skorları

	I.Grup n;35 (X±sd)	II.Grup n;24 (X±sd)	III.Grup n;21 (X±sd)
Femur Boyun T Skoru (g/cm²)	-2.5± 0,7	-2.8±0.7	0.0±0.8*
Femur Total T Skoru (g/cm²)	-1.9±0.7	-2.2±0.5	0.2±0.6*
L₁-L₄ T Skoru (g/cm²)	-2.8±1.0	-3.1±0.9	0.1±0.7*

* : Farklı olan grubu gösterir

2–Hasta grupları ve kontrol grubunun yaş, boy, ağırlık, BMI, menapoz yaşı, emzirme sürelerinin karşılaştırılması (Tablo VII-VIII)

Çalışmaya alınan toplam 80 postmenapozal olgunun gruplar arası karşılaştırması yapıldığında; I.grupta ortalama yaş 56.28±5.58 yıl, boy 155.4±8.2 cm, ağırlık 67.7±9.3 kg, menapoz yaşı 43.97±5.54 yıl, BMI'si 27.7±4.1 kg/m², emzirme süresi 48.28±45.41 ay, II.grupta ortalama yaş 58.20±5.29 yıl, ağırlık 66.5±10.7 kg, boy 157.8±6.05 cm, menapoz yaşı 47.20±2.0 yıl, BMI'si 26.3±3.2 kg/m², emzirme süresi 52.00±51.77 ay, III.grupta ortalama yaş 54.47±5.40 yıl, boy 156.20±6.5 cm, ağırlık 75.45±8.4 kg, menapoz yaşı 46.90±6.75 yıl, BMI'si 30.35±2.6 kg/m², emzirme süresi 35.80±31.94 ay bulundu. Grupların ortalama ağırlık, BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ancak yaş, menapoz yaşı, boyu, gebelik, çocuk, doğum sayıları, emzirme süresi, menarş yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

2–Hasta grupları ve kontrol grubunun mesleklerinin karşılaştırılması
Gruplar arasında meslek grupları açısından fark yoktu.

Tablo VII. Grupların özelliklerinin karşılaştırılması

	1.Grup (X±sd)	2.Grup (X±sd)	3.Grup (X±sd)	p
Sayı	35	24	21	
Yaş (yıl)	56.28±5.58	58.20±5.29	54.47±5.40	p>0.05
Ağırlık (kilogram)	67.7±9.3	66.5±10.7	75.45±8.4	p<0.05
Boy (cm)	155.4±8.2	157.8±6.05	156.20±6.5	p>0.05
Menopoz yaşı(yıl)	43.97±5.54	47.20±2.0	46.90±6.75	p>0.05
BMI (kilo(kilogram)/boy ² (metre))	27.7±4.1	26.3±3.2	30.35±2.6	p<0.05
Emzirme süresi(ay)	48.28±45.41	52.00±51.77	35.80±31.94	p>0.05

Tablo VIII. Gruplar arası özelliklerin min – max değerleri

	I. Grup (min-max)	II. Grup (min-max)	III. Grup (min-max)
Yaş (yıl)	45-65	49-65	49-62
BMI (boy/cm ²)	20-37	20-33	23-34
Menopoz yaşı (yıl)	32-55	37-55	25-53
Menarş yaşı (yıl)	12-16	12-17	12-18
Gebelik Sayısı	0-14	0-10	0-9
Çocuk Sayısı	0-12	0-9	0-5
Emzirme Süresi (ay)	0-152	0-192	0-109

Tablo IX. Gruplar arasında kemik yapım ve yıkım belirteçleri

	I.Grup n;35 (X±sd)	II.Grup n;24 (X±sd)	III.Grup n;21 (X±sd)	p
Ca (mg/dl)	9.6 ± 0.5	9.6 ± 0.5	9.4 ± 0.3	p>0.05
P (mg/dl)	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.5	3.7 ± 0.4	p>0.05
ALP(U/I)	75,2±52,9	56,5±22,3	64,8±38,5	p>0.05
Osteokalsin (ng/mL)	2,9±2,4	2,6±1,7	2,6±2,2	p>0.05
Deoksipiridinolin ((pmol/μmol)creat)	10,6±7,6	9,6±7,9	8,2±3,8	p>0.05

3–Hasta grupları ve kontrol grubunun kemik yapım ve yıkım belirteçleri düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo IX)

I.,II. ve III.gruplar arasında kemik döngüsü belirteçleri olan ALP, OK ve DPD açısından fark yoktu ($p>0.05$). OK ve DPD düzeyleri I.grupta en yüksek, III.grupta en düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

OK ile IL-1 β ve DPD arasında zıt yönde (sırasıyla $r:-0,354$, $p:0,037$; $r:-0,492$, $p:0,038$), DPD ile IL-1 β , ALP ve TNF- α arasında doğru yönde (sırasıyla $r:0,668$, $p:0,000$; $r:0,578$, $p:0,006$; $r:0,493$, $p:0,023$) ve güçlü bir ilişki saptandı.

4–Hasta grupları ve kontrol grubunun proinflamatuvar sitokin (IL-1 β ,IL-6,TNF- α) düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo X) (Şekil 5)

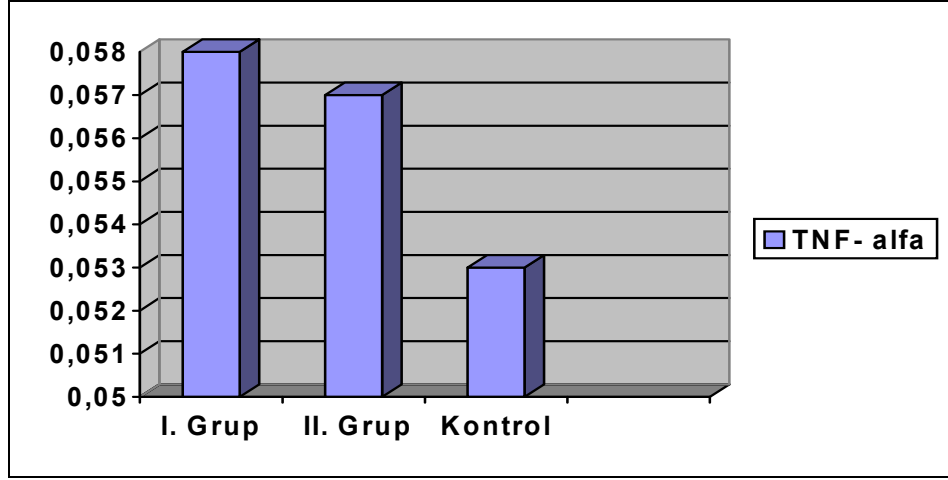
Hastaların IL-1 β düzeyleri kontrol grubu ile mukayese edildiğinde hasta grupları ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı. IL-6 düzeyleri ilaç kullanan II.grupta yüksek, ilaç kullanmayan I.grupta ve kontrol grubu olan III. Grupta, II. Gruba oranla düşük bulunmasına rağmen bu istatistiki olarak anlamlı değildi.Hasta ve kontrol grupları arasında (I. ve III.gruplar) TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0.05$) ve tedavi almayan I. Grupta TNF- α düzeyleri en yüksek , tedavi alan II.grupta daha düşük ve sağlıklı kontrollerden oluşan III.grupta en düşüktü. TNF- α ile IL-6 ve IL-1 β arasında doğru yönde (sırasıyla $r: 0,351$, $p:0,049$; $r: 0,470$, $p:0,042$) korelasyon mevcuttu.

Tablo X. Gruplar arasında proinflamatuvar sitokinler

	I.Grup n;35 ($\bar{X}\pm sd$)	II.Grup n;24 ($\bar{X}\pm sd$)	III.Grup n;21 ($\bar{X}\pm sd$)	p
IL-1(pg/ml)	9,5 \pm 2,2	11,3 \pm 4,6	10,9 \pm 2,6	$p>0.05$
IL-6(pg/ml)	67,8 \pm 17,2	71,4 \pm 25,2	64,4 \pm 13,8	$p>0.05$
TNF- α (pg/ml)	0,058 \pm 0,007* ^c	0,057 \pm 0,014	0,053 \pm 0,005* ^a	$p<0.05$

a: I. gruba farklı olan grubu gösterir.

c:III. grupba farklı olan grubu gösterir.* :0.05'e göre anlamlı



Şekil 5. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun TNF-alfa düzeyleri

5-Hasta grupları ve kontrol grubunun PON-1 enzim aktiviteleri düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo XI)

Çalışmaya alınan hastaların ortalama PON seviyeleri I.grupta $156,5 \pm 97,0$, II.grupta $151,8 \pm 88,8$, III.grup olan kontrol grubunda en yüksek değerdeydi ve $162,6 \pm 105,2$ idi.Ancak gruplar arasında PON düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo XI. Gruplar arasında antioksidan enzim aktivitesi düzeyleri

	I.Grup n;35 ($X \pm sd$)	II.Grup n;24 ($X \pm sd$)	III.Grup n;21 ($X \pm sd$)	p
PON-1 (U/L)	$156,5 \pm 97,0$	$151,8 \pm 88,8$	$162,6 \pm 105,2$	$p>0.05$

6- Hasta grupları ve kontrol grubunun thiol düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo XII)

Çalışmaya alınan hastaların ortalama thiol seviyeleri I.grupta $257,8 \pm 98$, II.grupta $207,6 \pm 85,6$, III.grupta $191,7 \pm 91,6$ idi ve gruplar arasında Thiol düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p<0.05$) ve fark I.grupla III.grup arasındaydı.

Tablo XII. Gruplar arası tiol düzeyleri

	I.Grup	II.Grup	III.Grup	
	n;35	n;24	n;21	p
	(X±sd)	(X±sd)	(X±sd)	
THİOL(μmol/L)	257,8±98,0* ^c	207,6±85,6	191,7±91,6* ^a	p<0.05

a: I. gruba farklı olan grubu gösterir.

c:III. grupba farklı olan grubu gösterir.

* :0.05'e göre anlamlı

7- Hasta grupları ve kontrol grubunun protein oksidasyonu ürünlerinin karşılaştırılması (Tablo XIII) (Şekil 6)

Çalışmaya alınan hastaların ortalama AOPP seviyeleri I.grupta $197,0 \pm 103,8$, II.grupta $135,3 \pm 45,2$, III.grupta $154,1 \pm 31,8$ idi ve gruplar arasında AOPP düzeyleri açısından anlamlı fark vardı (p<0.05).Fark I. ve II. gruplar arasındaydı.

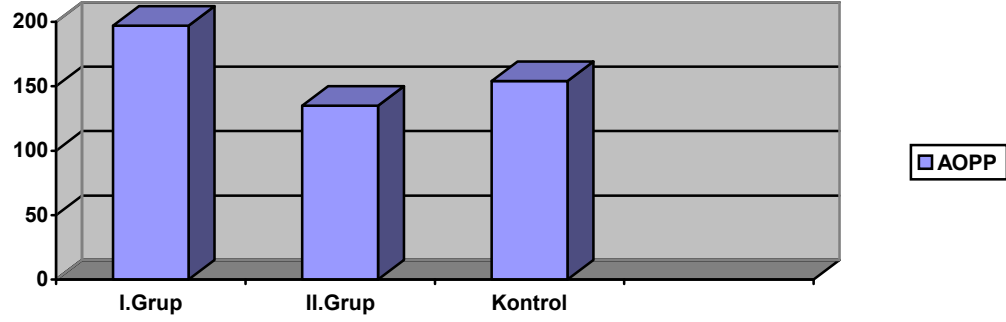
Tablo XIII. Gruplar arası protein oksidasyon ürün düzeyleri

	I.Grup	II.Grup	III.Grup	
	n;35	n;24	n;21	p
	(X±sd)	(X±sd)	(X±sd)	
AOPP(μmol/L)	197,0±103,8* ^b	135,38±45,21* ^a	154,17±31,82	p<0.05

a: I. gruba farklı olan grubu gösterir.

b:II. gruba farklı olan grubu gösterir.

* :0.05'e göre anlamlı



Şekil 6. Hasta grupları ve kontrol grubunun AOPP düzeyleri

8. Hasta grupları ve kontrol grubunun ve lipid peroksidasyonu ürünlerinin karşılaştırılması (Tablo XIV) (Şekil 7, 8, 9, 10)

Çalışmaya alınan hastaların ortalama MDA seviyeleri I.grupta $7,4 \pm 2,9$, II.grupta $5,6 \pm 2,5$, III.grupta $3,0 \pm 1,8$ idi ve gruplar arasında MDA düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p < 0,05$) ve fark I. ve III., II ve III. gruplar arasındaydı. MDA ile NO ve thiol arasında ise zıt yönde (sırasıyla $r: -0,403$, $p: 0,020$; $r: -0,373$, $p: 0,033$), MDA ile IL-1, TNF- α ve AOPP arasında doğru yönde (sırasıyla $r: 0,569$, $p: 0,011$; $r: 0,519$, $p: 0,016$; $r: 0,479$, $p: 0,038$), MDA ile femur boynu T skoru, femur total T skoru ve $L_1 - L_4$ T skoru arasında zıt yönde (sırasıyla $r: -0,371$, $p: 0,001$; $r: -0,382$, $p: 0,001$; $r: -0,396$, $p: 0,000$) güçlü bir ilişki mevcuttu.

Tablo XIV. Gruplar arası lipid peroksidasyon ürün düzeyleri

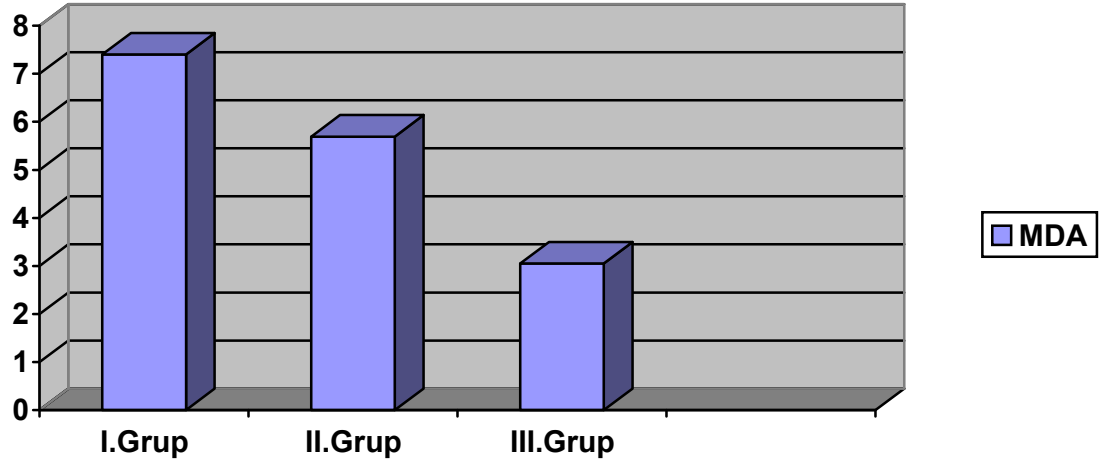
	I.Grup n;35 (X±sd)	II.Grup n;24 (X±sd)	III.Grup n;21 (X±sd)	p
MDA (nmol/mL)	$7,40 \pm 2,95^{*c}$	$5,69 \pm 2,51^{*c}$	$3,05 \pm 1,85^{*ab}$	$p < 0,05$

a: I. gruba farklı olan grubu gösterir.

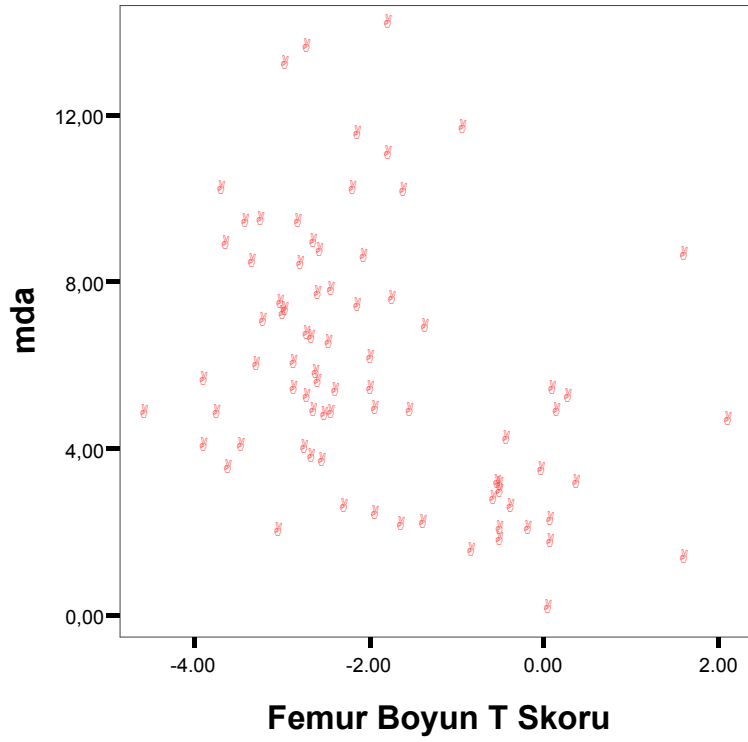
b:II. gruba farklı olan grubu gösterir.

c:III. grupba farklı olan grubu gösterir.

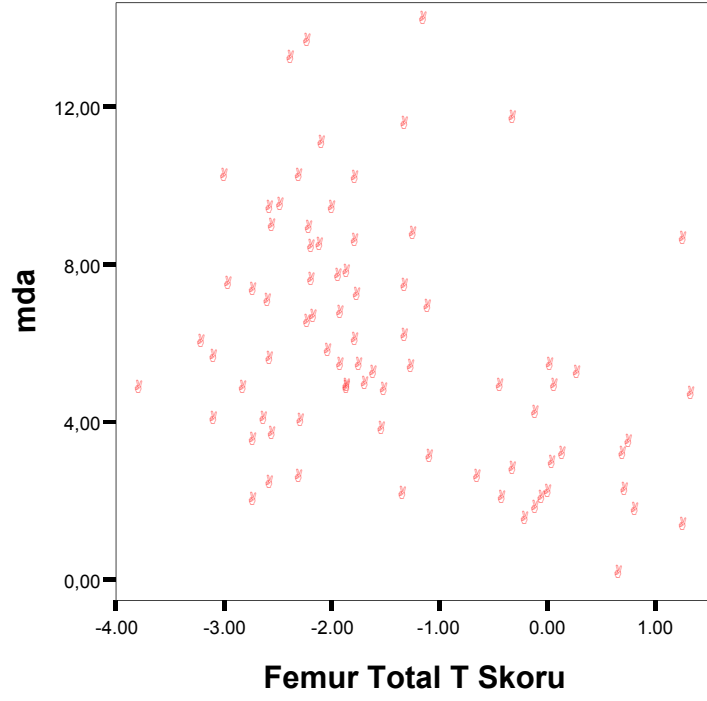
* :0.05'e göre anlamlı



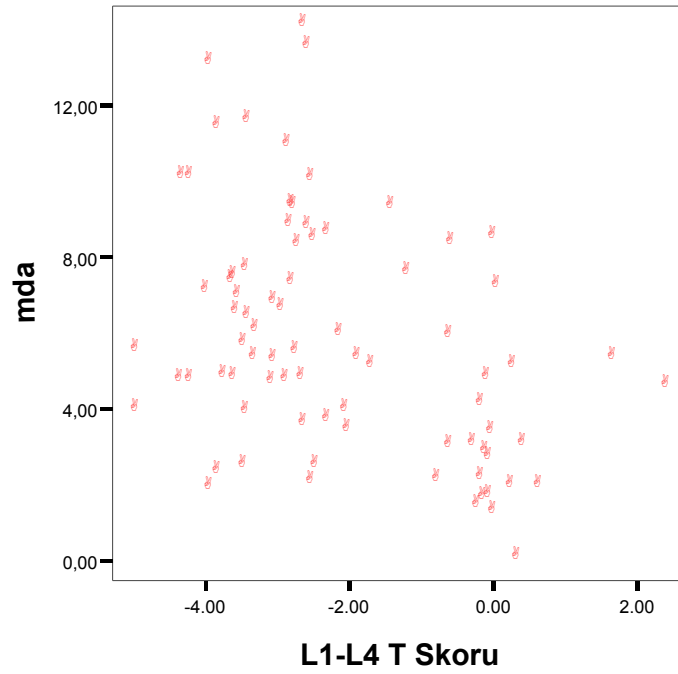
Şekil 7. Hasta grupları ve kontrol grubunun MDA düzeyleri



Şekil 8. MDA ile femur boyun T skoru arasındaki ilişki



Şekil 9. MDA ile femur total T Skoru arasındaki ilişki



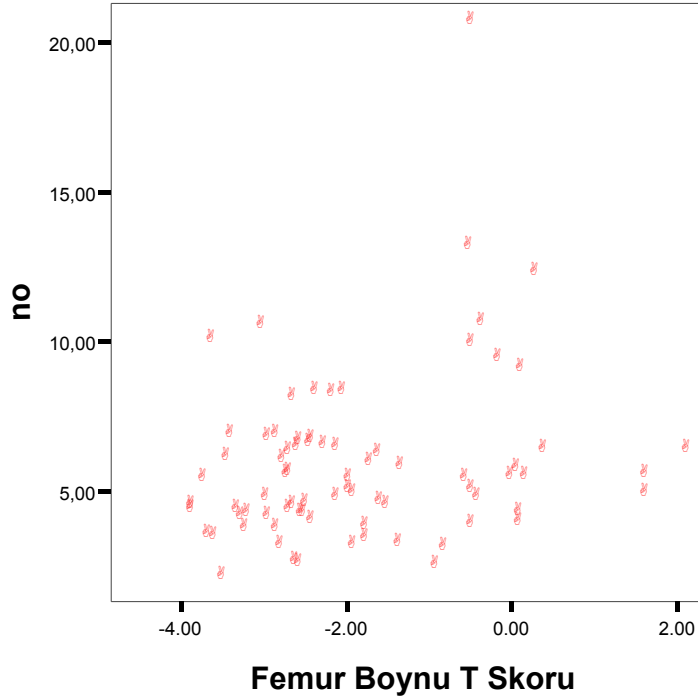
Şekil 10. MDA ile L1-L4 T skoru arasındaki ilişki

9- Hasta grupları ve kontrol grubunun nitrik oksid düzeylerinin karşılaştırılması (Tablo XV) (Şekil 11)

Çalışmaya alınan hastaların ortalama NO seviyeleri I. grupta $5,3 \pm 1,7$, II. grupta $5,2 \pm 2,2$, III. grupta $6,9 \pm 4,1$ idi ve gruplar arasında NO düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). III. grupta NO düzeyleri I. ve II. gruba göre belirgin yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. NO ile OK ve IL-1 arasında doğru (sırasıyla $r: 0,255$, $p: 0,025$; $r: 0,424$, $p: 0,014$), NO ile MDA arasında zıt yönde ilişki ($r: -0,403$, $p: 0,020$) mevcuttu. Ayrıca NO ile KMY değerlerinden femur boynu T skoru arasında da doğru yönde ilişki tesbit ettik ($r: 0,239$, $p: 0,036$).

Tablo XV. Gruplar arasında NO düzeyleri

	I.Grup	II.Grup	III.Grup	p
	n;35	n;24	n;21	
	($\bar{X} \pm sd$)	($\bar{X} \pm sd$)	($\bar{X} \pm sd$)	
NO ($\mu\text{mol/L}$)	$5,38 \pm 1,76$	$5,23 \pm 2,20$	$6,99 \pm 4,19$	$p > 0,05$



Şekil 11. NO ile Femur Boynu T skoru arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, kalitesinin bozulması ve kırık için risk artışına yol açan kemik gücünün azalması ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozun kısa ve uzun dönem sonuçları; ağrı, fiziksel yetersizlik, tedavi maliyetinde artış, yaşam kalitesinde bozulma, yeni kırık riskinde ve mortalite de artıştır. Osteoporotik kırık baş kemikleri dışında vücudun herhangi bir kemiğinde oluşabilir; kırıkların en sık görüldüğü bölgeler omurga, el bileği ve kalça bölgesidir. Osteoporotik kırıklar kronik ağrı, uzun süreli sakatlıklar ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır. Sağlık ve teknoloji alanındaki gelişmeler insan ömrünü uzatmaktadır. İleri yaşlarda ortaya çıkan hastalıklara göreceli olarak daha sık rastlanmaktadır, osteoporoz da bu hastalıklardan birisidir. Ayrıca mevcut sağlık koşullarındaki iyileşmeye bağlı olarak insan yaşam beklentisindeki artış günümüzde osteoporozla bağlı kırık ve diğer komplikasyonlarını önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir (17,40).

Osteoporoz Amerika'da postmenapozal beyaz kadınların en az dörtte birini ve 80 yaş üzerindeki kadınların % 70'ni etkilediği bir kemik hastalığıdır. Avrupa Birliği ülkelerinde ise her 30 saniyede bir osteoporotik kırığın meydana geldiği ve bu kırıkların yıllık tedavi maliyetinin 25 milyar Euro olduğu bildirilmiştir (84). Osteoporoz sadece kadınlarla sınırlı bir hastalık olmayıp erkekleri de etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada 2050 yılında bütün dünyada erkeklerde kalça kırığı insidansının % 310, kadınlarda kalça kırığı insidansının ise % 240 oranında artacağı bildirmektedir. Bir kişide hayat boyunca kombine olarak kalça, ön kol ve

vertebra kırığı görülme riski %40 olarak bildirilmiş olup bu oran hayat boyunca kardiyovasküler hastalık görülme oranıyla eşittir (85).

Önemi ve yol açtığı sağlık harcamaları her yıl giderek daha büyük boyutlara ulaşan OP konusunda yapılan çalışmalar duyarlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmış ve çeşitli ilaçların kullanımı ile de hastalığın doğal seyrinin etkilenmesi olası hale gelmiştir (17).

Postmenapozal osteoporoz; östrojen eksikliği ve buna bağlı artmış osteoklastik aktivite ve kemik kaybıyla karakterize bir hastalıktır (86). Östrojen eksikliğinin osteoklastik rezorpsiyonu stümüle ettiği düşünülen mekanizmalar içinde; osteoklastlar üzerine direkt rezorptif etkileri, osteoklast indükleyici sitokin olan RANK ligandının (RANKL) upregülasyonu veya osteoblastların osteoprotegrin reseptörlerinin downregülasyonu sayılabilir (87). Buna ek olarak osteoporoz patogenezinde çeşitli inflamatuvar sitokinlerin rolü tartışılmaktadır. Östrojenin osteoklast destekleyici kemik iliği stromal hücrelerinde, monositlerde ve lenfositlerde osteoporoz gelişiminde rolü olduğu düşünülen proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ekspresyonunu suprese ettiği rapor edilmiştir (22). Kemik dışında lipidler, endotelial hücreler ve nöronlar gibi diğer yapılarda da östrojenin yararlı etkileri vardır ve bu etkisini oksidatif savunmayı artırarak gösterdiği ortaya konmuştur (49). Östrojen benzer bir şekilde kemikte de oksidatif savunmayı artırır. Oksidatif savunmanın artırılması hücrelerde reaktif radikallerin azaltılması ile gösterilebilir. Reaktif oksijen radikalleri yüksek konsantrasyonlarda birçok hücre bileşenine zarar verebilir ve ayrıca oksidatif injuriye sebep olduğu dozlardan çok daha düşük dozlarda sinyal proteinlerini etkiler (88).

Süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri DNA, protein ve lipidlerde ciddi hasara sebep olur. ROS'un yüksek seviyeleri, normal selüler metabolizma (mitokondrial elektron transportu v.b.) veya çevresel stimuluslardan dolayı (sitokinler, UV radyasyon v.b.) normal redoks balansının ve oksidatif stres durumunun değişmesi sırasında üretilir (89). Oksidatif stres; oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki imbalans olarak tanımlanır ve genel olarak antioksidanlardaki düşüklüğü ve oksidatif hasar belirteçlerindeki yüksekliği ima eder. Oksidatif stresin diyabet, ateroskleroz, artritler, kanser ve yaşlanma gibi çeşitli dejeneratif hastalıkların etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (45). Ayrıca daha önceki çalışmalar süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikallerinin osteoklast diferansiyasyonu ve

kemik rezorbsiyonunun neden olduğu kemik kaybının patogenezinde rol aldığını göstermiştir (90, 91, 92).

Kemik turnoveri kemik dokusunun canlılığını sağlayan ve birbirini takip eden kemik formasyonu, kemik rezorbsiyonu ve mineralizasyon dönemlerinden oluşan bir dögüdür. Kemik turnoveri kemikte yaşlanmaya ve yıpranmaya bağılı süreci önlemektedir. Turnover sürecindeki kemik formasyon ve rezorbsiyon hızlarını göstermek için serum ve idrardaki biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Osteoporozlu hastalarda bu belirteçler kemik kayıp hızını belirlemek ve verilen tedavinin etkinliğini saptamak için kullanılır. Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisi kemik kuvvetinin temel belirleyicileridir ve kemiğin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde esansiyel faktörlerdir. Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisini belirleyen temel etkiler arasında kemik dögüsünün hızı önemli bir yer tutmaktadır. Buna bağılı olarak kemik dögüsünün biyokimyasal göstergelerinin kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olması beklenen bir bulgudur (93,94).

Ohta ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranını ve ALP ile osteokalsin serum seviyelerinin premenopozal kadınlara göre önemli derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir (95). Minura ve ark.'ları, premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken; postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), piridinolin ve ALP değerleri ile KMY arasında negatif korelasyon ve PICP miktarı ile kemik kaybı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (96). Yine Garnero ve ark.'larının menopoz sonrası 20 yıldan fazla geçmiş olan 653 Avrupalı kadında yaptıkları çalışmada, en düşük kemik yoğunluğuna sahip kadınlarda osteokalsin, NTX, CTX ve kemik ALP seviyeleri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük kemik yoğunluğu olan yaşlı kadınlarda kemik dögüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur (97). Menopoz sonrasında kemik dögüsündeki bu hızlanma özellikle antirezorptif ilaçlarla yapılan ve KMY ile kemik dögüsünün göstergelerinin değerlendirildiği çok sayıda ilaç çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmaların tamamına yakınında antirezorptif tedavi ile kemik dögüsü göstergelerinin hemen hepsinde azalma gösterilmiştir. Özellikle Raisz ve ark.'larının çalışmalarında kısa süreli yüksek doz

risedronat ile kemik göstergelerinin çok kısa süre içinde bile etkilendiği ve anlamlı düşüşler olduğu tespit edilmiştir (98).

Literatürde kemik mineral yoğunluğu ile biyokimyasal göstergeler arasındaki muhtemel ilişkiye ters düşen sonuçlar da mevcuttur. Peker ve ark.'ları 35 postmenapozal osteoporozlu ve 15 postmenapozal sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada KMY ile biyokimyasal göstergeler arasında ilişki bulmamışlardır (99). Gürer ve ark.'ları postmenapozal 23 osteoporotik ve 44 osteopenik ve premenapozal 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada osteoporoz ve osteopeni olan olgularda KMY ile ALP, osteokalsin, TRAP ve CTX seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit ettiler (100).

Bizim çalışmamızda osteoporoz tedavisi almayan, alan ve kontrol grupları arasında kemik döngüsü belirteçleri olan ALP, OK ve DPD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). OK ve DPD düzeyleri osteoporotik olan ve herhangi bir ilaç almayan grupta en yüksek, kontrol grubunda en düşük, ancak ilaç tedavisi alan grup ile kontrol grubu arasındaki OK düzeyleri birbirine çok yakın bulunmuştur. Bu sonuç yazındaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir ve kontrol grubundaki hastalarda aynı kemik döngüsü hızının devam etmesi durumunda yakın zamanda osteoporoz gelişeceği rahatlıkla öngörülebilir. Diğer yandan ALP açısından durum osteokalsinden biraz daha farklı olabilir. Total ALP kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen kemik dışı kaynaklarının olması dolayısıyla osteoporozdaki duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Kemiğe spesifik ALP'nin bakılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı belirtilmektedir (100). Ancak rutin olarak kemiğe spesifik ALP bakılması pratik ve ucuz bir yöntem değildir. Kemik yıkım ürünlerinden DPD de tedavi alan ve tedavi almayan grupta kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edildi. Kemik yıkım göstergelerinin osteoporotik hastalarda artması beklenen bir bulgu olmakla beraber kemik yapım göstergelerinin de KMY düşük hastalarda artmış bulunması paradoks gibi algılanabilir. KMY düşük olan olgularda kemik yıkım ürünlerine ek olarak yapım göstergelerinin kan seviyelerinin yüksek olması hızlı kemik döngüsüne işaret etmektedir. Esas olarak artmış olan yıkımı karşılamak için yapım süreci de hızlanmıştır. Hızlı kemik döngüsün düşük kemik kitlesi ile birlikteliği ve osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçların kemik döngüsünü baskılayarak KMY'yi artırdığı çok sayıda klinik araştırmada gösterilmiştir (93,94).

Ayrıca çalışmamızda OK ile IL-1 β ve DPD arasında negatif korelasyon (sırasıyla r:-0,354, p:0,037; r:-0,492, p:0,038), DPD ile IL-1 β , ALP ve TNF- α arasında pozitif korelasyon (sırasıyla r:0,668, p:0,000; r:0,578, p:0,006; r:0,493, p:0,023) tesbit edildi. Bu korelasyonlar proinflamatuvar sitokinlerin kemik formasyonunu baskılayıcı ve kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisini ortaya koyan çalışmalarla benzerlik taşımaktaydı (22).

Lean ve ark.'ları kemirgenler üzerinde yaptıkları çalışmada; overiektomi sonrasında rat kemik iliğinde glutasyon ve thioedoksinin (major thiol antioksidanları) ve glutasyon ve thioedoksinin redüktazlarının (bu bileşiklerin okside formlarını indirgenmiş forma dönüştüren enzimler) önemli ölçüde azaldığını ve bu azalmanın ekzojen 17- β östradiol tarafından hızlı bir şekilde normalize edildiğini gösterdiler. Dahası *N*-asetil sistein (NAC) veya askorbatın doku glutasyon seviyelerini arttırarak overiektominin indüklediği kemik kaybına engel olduğunu, glutasyon sentezinin spesifik bir inhibitörü olan *L*-buthionin-(S,R)-sulfoksimin (BSO) kuvvetli bir şekilde kemik kaybına yol açtığını tesbit ettiler. Bu çalışmada; 17- β östradiolün osteoklast benzeri hücrelerde *in vitro* olarak glutasyon ile glutasyon ve thioedoksin redüktazları arttırdığı; yine *in vitro* olarak NAC'nin osteoklastik formasyonu ve NF- χ B aktivasyonunu önlediği gösterildi. Sonuç olarak bu çalışma östrojen eksikliğinin osteoklastlarda thiol antioksidanını azaltarak osteoporoza yol açtığını gösterdi (73). Son bir çalışmada da Lean ve ark.'ları 17- β östradiol varlığında GSH-P_x'in (H₂O₂ için intrasellüler major antioksidan enzim) makrofajlarla karşılaştırıldığında osteoklastlarda daha fazla arttığını bildirmişlerdir (92).

Basu ve ark.'ları 48 kadın ve 53 erkek hasta ile yaptıkları çalışmada oksidatif stresin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini araştırdılar. Oksidatif stresin bir belirteci olan 8-iso-PGF_{2 α} ve inflamatuvar yanıtın bir belirteci olan 15-keto-dihidro-PGF_{2 α} 'yı idrar örneklerinde ölçtüler ve KMY ve kantitatif ultrason (QUS) ölçümleri ile karşılaştırdıklarında; 8-iso-PGF_{2 α} 'yı KMY ve QUS ile negatif yönde ilişkili olarak rapor ettiler (9).

Sontakke ve ark.'ları her biri 30 kişilik gruplardan oluşan postmenapozal osteoporoz, renal osteodistrofi ve kemik fraktürü bulunan hastalar ile 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum total alkalen fosfataz seviyesini osteoblastik aktivitenin bir indeksi, serum kalsiyum ve fosforu kemik remodeling durumunun indikatörü, MDA seviyesini lipid

peroksidasyonunun son ürünü ve serum SOD, GSH-P_x ve glutatyon redüktaz enzimlerini enzimatik antioksidasyonun göstergeleri olarak kabul ettiler. Çalışma sonucunda test grubunda artmış osteoklastik aktiviyenin göstergesi olarak MDA'nın ortalama değerleri anlamlı şekilde yüksekti. Artmış oksidan strese SOD ve glutatyon peroksidaz anlamlı derecede deprese olmuştu. Glutatyon redüktazın ortalama değerleri değişmemişti. Postmenapozal hastalarda azalmış osteoblastik aktivitenin belirteci olarak ALP düzeylerinde anlamlı azalma bildirdiler (10) .

Maggio ve ark.'ları yaşlı osteoporotik kadınlarda plazma antioksidanları ile KMY arasında doğru yönde bir ilişki buldukları çalışmalarında; 75 osteoporotik (femoral boyun T skoru < -3.5) ve 75 nonporotik kontrolden oluşan iki grup hastada plazma vitamin C, E ve A, ürik asit seviyelerini, plazma ve eritrosit SOD ve plazma glutatyon peroksidaz aktivitelerine ölçtüler ve bu antioksidanları osteoporotik grupta kontrol grubuna göre düşük olarak rapor ettiler. Diğer taraftan bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın plazma seviyeleri arasında fark bulmadılar. Osteoporotik yaşlı kadınlarda vitamin A, C and GSH-P_x aktivitelerini femur boyun KMY skoru ile önemli derecede ilişkili olarak değerlendirdiler (11) .

Varanasi ve ark.'ları yaptıkları çalışmada semptomatik vertebral fraktürü olan 15 erkek hasta ile 17 erkek kontrolü periferik monosit DNA'larında mitokondrial DNA delesyonu varlığı yönünden kıyasladılar. Polimeraz zincir reaksiyon analizi ile kontrol grubunda %29 ve hasta grubunda %60 mitokondrial delesyon tesbit edildi. Southern blotting ve polimeraz zincir reaksiyonu 2 hastada delesyon açığa çıkardı ve delesyon bulunan hastalarda kan laktik asit değerleri referans değerlerinden yüksek bulundu. Mitokondrial DNA delesyonlarının etkisiz oksidatif fosforilasyona, elektron transport zincirinde elektronların defektif transportuna ve artmış serbest oksijen radikal üretimine neden olduğu, persistan metabolik asidozun varlığının oksidatif stresi artırarak kemik metabolizması üzerine istenmeyen etkilere sebep olduğu rapor edildi (13).

Bai ve ark.'ları insan osteoblastlarına benzeyen hücreler olarak adlandırılan MG63 hücre serilerinin yenidoğan fare kalvaryalarından elde edilen fare osteoblastlarıyla kültüründe yaptıkları çalışmalarında; H₂O₂ ve süperoksit anyonu tarafından artırılan hücre içi ROS seviyelerinin, MG63 hücrelerinde, fare kemik iliği stromal hücrelerinde ve kalvaryal osteoblastlarda RANKL (osteosit indükleyen sitokin) mRNA ve protein ekspresyonunun artırdığını rapor ettiler (101).

Morton ve ark.'ları postmenapozal 277 düzenli vitamin C kullanan ve 994 kullanmayan hasta ile yaptıkları çalışmada; vitamin C kullanan hastalarda radius orta shaftı, femur boynu ve total kalça KMY değerlerinin kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tesbit ettiler (102).

Başkol ve ark.'ları 26 osteoporotik ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA'da artış ve lipid antioksidanı olarak bilinen PON-1'de anlamlı azalma tesbit ettiler (103).

Özgöçmen ve ark.'ları postmenapozal osteoporozlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın eritrosit enzim aktivitelerini ve MDA ile NO seviyelerini ölçtüler. Katalaz ve glutatyon peroksidaz eritrosit enzim aktivitelerini osteoporozu olmayan sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük, MDA ve NO seviyelerini ise yüksek olarak tesbit ettiler. Proksimal femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri NO seviyeleri ile korele idi (6).

Çalışmamızda, lipid ve protein sistemlerin oksidatif stresini değerlendirmek için; lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ve ileri düzey bir protein oksidasyon ürünü olan AOPP, antioksidan sistemi değerlendirmek için ise lipid antioksidanı olarak bilinen PON-1 ve protein antioksidanı olan thiol seviyeleri ölçüldü. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla osteoporozlu hastalarda MDA, AOPP, thiol ve PON-1 'in birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır ve osteoporozda oksidatif stres ve antioksidan sistemin bu kadar geniş şekilde analiz edildiği nadir çalışmalardan biridir. MDA düzeylerini literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak I. ve II. grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tesbit ettik. Bu durum osteoporotik hastalarda lipid peroksidasyonunun artmış olduğunu gösteriyordu. AOPP seviyelerinde I. ve II. gruplar arasında anlamlı fark vardı ve antiosteoporotik ilaç kullanan II. Grupta kontrol grubunun ortalama seviyelerinin de altına inmişti. Daha önce Özgönül ve ark.'ları overektomize ratlarda yaptıkları çalışmada tamoksifenin ratların beyinde MDA seviyelerini anlamlı şekilde azalttığının göstermişlerdi (104). Ayrıca bilgilerimize göre antiosteoporotik ilaçların AOPP seviyesini azalttığıyla ilgili bir çalışma daha önce hiç yayınlanmamıştı ve bu çalışma bu yönüyle de özellik taşımaktadır.

Tedavi alan ve almayan grupta PON 1 seviyeleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu oksidatif hasarın görüldüğü hastalıklarda yapılan çalışmalarla Başkol ve ark.'larının osteoporotik

hastalarda yaptığı çalışmalardaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir (105,106). Okside olmuş lipidlerin serum PON-1 aktivitesini inhibe ettiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Serum PON-1 inaktivitesinin artışı osteoporotik hastalarda ROS nesillerinin artışına bağlıdır (69). Oksidize lipidler kemik hücrelerini doğrudan reseptör yoluyla ya da proinflamatuvar sitokinler gibi inflamatuvar aracılı arttırarak etkileyebilirler (59,107). Kumon ve ark.'ları serum PON-1 aktivitesinin interlökinler tarafından azaltıldığını rapor ettiler (106). Osteoporozda sitokinlerin artışı ile ilgili birçok çalışma bildirilmiştir. Sonuç olarak serum PON-1 aktivitesinin azalışı bu sitokinlerin artışı ile ilişkili olabilir. Ayrıca PON-1 aktivitesi inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak da azalabilir. Van Lenten ve ark.'ları ile Feingold ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda akut faz yanıtı sırasında PON-1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (107,108).

Osteoporozlu hastalarda artmış ROS düzeyleri, pro-oksidan bir durum oluşturarak AOPP ve MDA düzeylerinin yükselmesine ve PON-1 aktivitesinin azalmasına neden olur. Sonuç olarak, osteoporoz patogeneğinde artmış lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu rol oynayabilir. Bu sonuç ileriki zamanlarda planlanacak yeni çalışmalara ışık tutacak bir bilgidir.

Thiol seviyeleri ile ilgili olarak literatürde farklı çalışmalar da mevcuttu. Callister ve ark.'ları akut respiratuvar distres sendromu gelişen hastalarda yaptıkları çalışmada serum ve bronkoalveoler lavaj sıvılarının thiol seviyelerini artmış olarak tesbit ettiler (109). Gromer ve ark. ve Burke-Gaffney ve ark.'ları yapmış oldukları çalışmalarda viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve iskemi-reperfüzyon injurisini içeren oksidatif stres ve inflamasyon durumlarında thiolün extraselüler seviyelerinin arttığını gösterdiler (110,111). Quinlan ve ark.'ları yaptıkları çalışmada kardiyopuloner bypass geçiren hastalarda serum thiol seviyelerini artmış olarak bulmuşlar ve oksidatif hasar için potansiyel bir prooksidatif riski gösterdiğini rapor etmişlerdir (112).

Çalışmamızda thiol seviyeleri diğer oksidatif stresin artmış olduğu hastalıklarda olabileceği gibi tedavi almayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak tesbit edildi ve bunun artmış oksidatif strese bir yanıt olabileceği düşünüldü. Antiosteoporotik ilaç kullanan grupta thiol seviyeleri kullanan gruba göre düşüktü. Bu sonuç çoğu antirezorbtifler olan bu ilaçların antioksidan ihtiyacını azalttığını gösterebilir ve belki de tedavinin etkinliği ile ilgili olabilir. Thiolün diğer oksidatif stresin arttığı hastalıklar da olduğu gibi osteoporoz

için de bir prooksidatif risk göstergesi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde bir belirteç olup olamayacağını araştırılması için daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır ve eğer böyle ise osteoporozun erken tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tiyol önemli bir veri olabilir.

Çalışmamızda MDA ile NO ve thiol arasında ise negatif yönde (sırasıyla r:-0,403, p:0,020; r:-0,373, p:0,033), MDA ile IL-1, TNF- α ve AOPP arasında pozitif yönde (sırasıyla r:0,569, p:0,011; r:0,519, p:0,016; r:0,479, p:0,038) korelasyon tespit edildi ve bu korelasyonlar hipotezimizi destekler nitelikteydi. MDA ile femur boynu T skoru, femur total T skoru ve L₁ - L₄ T skoru arasında negatif yönde (sırasıyla r:-0,371, p:0,001; r:-0,382, p:0,001; r:-0,396, p:0,000) güçlü bir korelasyon mevcuttu.

Soykan ve ark.'ları yaptıkları çalışmada (72 postmenapozal ve 36 premenapozal kadının alındığı) postmenapozal kadınları osteoporotik olanlar ve olmayanlar olarak ayırmışlardır. Çeşitli sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) ve östradiol, osteokalsin, idrarda DPD düzeylerini ölçtüler. Bu çalışmada sonuç olarak, postmenapozal dönemdeki kadınlarda östrojen düzeyindeki azalma ile birlikte IL-6 ve TNF- α düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Ancak sitokinler ile östrojen, KMY ve kemik döngü belirteçleri arasında bir ilişki görülmemiştir (113).

Jagger ve arkadaşlar ratlar üzerinde yaptıkları deneylerde BSO veya overiektomi varlığında ortaya çıkan kemik kaybının solubl TNF- α reseptörleri ve TNF- α gen ekspresyonunun ortadan kaldırılması ile inhibe edileceğini, her iki durumdada TNF- α sinyallerinin azalmasının artmış kemik rezorbsiyonunu ve kemik formasyonundaki defisiti ortadan kaldırdığını, overiektomi gibi BSO tarafından thiol antioksidanının azaltılmasının TNF- α sinyalleri aracılığı ile kemik kaybına neden olduğunu rapor ettiler. Dahası solubl TNF- α reseptörleri ile tedavinin overiektomize farelerde kemik kaybını önlenmesine rağmen kemikteki thiol defansının azalttığını gösterdiler. Bu çalışma östrojen eksikliğinin oluşturduğu kemik kaybı modeli ile tutarlıdır, östrojen eksikliği kemik hücrelerinde thiol antioksidanını azaltır bu sebeple artmış ROS TNF- α ekspresyonunu artırarak kemik kaybına neden olur (114).

Gür ve ark.'ları 50 osteoporotik ve 30 postmenapozal nonporotik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum sitokin ve osteokalsin seviyelerini ve 6 aylık kalsitonin tedavisi ile bu değerlerdeki değişimleri rapor ettiler. Bu çalışmada osteokalsin, TNF- α , IL-2 ve IL-8 düzeyleri osteoporotik grupta önemli derecede yüksekti. Buna karşılık IL-6 ve IL-10 düzeyleri önemli derecede düşüktü. Hastalar

kemik döngüsüne göre ayrıldığında; döngünün normal olduğu grupta IL-6 ve IL-10 önemli derecede düşük, döngünün yüksek olduğu grupta TNF- α , IL-2 ve IL-8 önemli derecede yüksek olduğu, sonuç olarak yüksek döngülü osteoporozda TNF- α , IL-2 ve IL-8 ve düşük döngülü olanda IL-6 ve IL-10 daha önemli bir role sahip olabileceği bildirildi (115).

Sitokinlerle ilgili olarak bu çalışmalara ters düşen çalışmalar da mevcuttur. Yıldız ve ark.'ları postmenopozal dönemdeki 108 kadın olgunun kemik mineral yoğunluğu ile serum sitokin, osteokalsin ve intakt parathormon değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında (postmenapozal sağlıklı, postmenapozal osteoporotik tedavi alan ve postmenapozal osteoporotik tedavi almayan) gruplar arasında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , osteokalsin, intakt parathormon seviyeleri arasında anlamlı fark bulmadılar (116). Birtane ve ark.'larının 40 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada, lomber omurga, femur torakanter ve Ward's üçgeni KMY T skoruyla hiçbir sitokin değeri arasında anlamlı korelasyon gözlememişlerdir. Menopozdan sonra sitokin düzeylerinin kendiliğinden sınırlanmış olarak azaldığı belirtilerek, postmenopozal sekizinci yılda yapılan kemik iliği kültürlerinde premenopozal dönemden daha düşük ve normal sınırlarda sitokin düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (117). Yapılan başka bir çalışmada IL-6 serum düzeyinin kemik kaybı ile ilişkili olduğu ama menopoz sonrası 10 yıldan itibaren bu ilişkinin olmadığı belirtilmektedir (118).

Çalışmamızda hastaların IL-1 β ve IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile mukayese edildiğinde hasta grupları ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı. Korelasyon saptamamanın muhtemel nedeninin osteoporotik olgularımızın ortalama postmenopoz sürelerinin 10 yıldan fazla olmasıyla bağlantılı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda tedavi almayan grup ile kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Tedavi almayan grupta TNF- α düzeyleri en yüksek, tedavi alan grupta daha düşük ve sağlıklı kontrollerden oluşan grupta en düşük olarak saptandı. IL-1, TNF- α ve IL-6 kemik resorpsiyonu üzerine etkili sitokinlerdir (110). TNF- α ile IL-6 ve IL-1 β arasındaki pozitif korelasyon (sırasıyla $r: 0,351$, $p:0,049$; $r: 0,470$, $p:0,042$) bu sitokinlerin bilinen fonksiyonlarını desteklemektedir. Çalışmamızda osteoporotik gruplarda TNF- α dışındaki sitokinlerde artış görülmedi. Bu sonuç belki de invitro çalışmalarda kemik yıkımına yol açtığı gösterilen bu sitokinlerin serum seviyelerinden çok kemik mikroçevresinde

buldukları miktarın daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Pacifici ve ark.'larında belirttiği gibi sitokinlerin tekil değil de kümülatif etkilerinin osteoporozla ilişkisi olabilir (22). Sonuç olarak, özellikle postmenopozal dönemde sitokinlerin serum seviyelerinden çok kemik mikroçevresindeki düzeylerinin KMY ile korele olabileceği düşünüldü.

NO, vazodilatasyon, nörotransmisyon, trombosit agregasyonu, inflamasyon gibi birçok fizyolojik sürecin yürütülmesinde rol alan önemli bir moleküldür. Ayrıca östrojen ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin kemik metabolizmasındaki etkilerini de düzenlediği tespit edilmiştir. NO osteoklastik kemik resorpsiyonunda bifazik etkilere sahiptir. *In vitro* çalışmalar, düşük konsantrasyonlardaki NO'nun kemik resorpsiyonunu arttırdığını göstermiştir. NO metabolitlerinin postmenopozal kadınlarda ve amenoreik atletlerde azaldığı da rapor edilmiştir. NO'nun yüksek düzeyleri osteoklast formasyon ve aktivitesini inhibe etmektedir. Bu bulgular, NO donörlerinin osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kullanışlı olabileceğini düşündürmüştür. NO verilmesinin ratlarda ovariectomi sonrası ve kortikosteroid kullanımı sonrasında gelişen kemik kayıplarını önlediği rapor edilmiştir (15).

NO, nitrik oksit sentaz enziminin (NOS) üç izoformu tarafından sentezlenir. Endotelial form (eNOS) kemik dokuda yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen, indüklenebilen form (iNOS) başlıca proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak salgılanır. iNOS kaynaklı NO, romatoid artrit gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda görülen kemik kaybında önemli bir rol oynamaktadır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar eNOS'a bağlı olarak sentezlenen NO'nun östrojenin kemik metabolizması üzerindeki etkilerine öncülük ettiğini göstermiştir (15).

Jamal ve ark. 6201 günlük nitrat kullanan ve 74 intermittant nitrat kullanan hasta arasında yaptıkları çalışmada hastaların kalça ve topuk KMY'lerini ölçtüler. Günlük nitrat alan kadınların almayanlarla kıyaslandığında kalça KMY değerleri önemli derecede yüksekti fakat topuk KMY değerleri benzerdi. Ancak intermittant nitrat kullanan hastalarda kalça ve topuk KMY değerleri önemli derece yüksekti (119).

Beacker ve ark.'ları 30 sağlıklı erken postmenapozal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yarısına günlük oral 18 gr L-arjinin (NO'nun doğal prekürsörü) ve diğer gruba 18 gr dekstroz plasebo olarak verildi. Kemik rezorpsiyonunu azaltmada ve kemik yapımını arttırmada etkili bulunmadı (120).

Wimalawansa ve ark.'ları ratlar üzerinde yaptığı çalışmada 24 dişi rata, 36 haftalıkken overiektomi yapmışlar. Overiektomize ratlar; ilaç almayanlar, 17 β östradiol, nitrogliserin (0.2 mg/kg/gün), östrojen+nitrogliserin alanlar olarak dört gruba ayrıldı. Overiektomize ratlarda oluşan BMD kaybı ve femur ağırlık kaybı östrojenle, nitrogliserinle ve her ikisi ile tedavi edilenlerde geri döndü ve nitrogliserinin overiektominin indüklediği kemik kaybını geri döndürdüğü bu etkinin de azalmış kemik rezorbsiyonu ya da artmış kemik formasyonu ile ilgili olabileceği rapor edildi (121). Wimalawansa ve ark.'larının yaptığı randomize kontrollü bir yıllık başka bir pilot çalışmada oofektomi yapılan bir grup hastaya günde bir kez nitrogliserin merhem (yaklaşık 15 mg aktif nitrogliserin) ve başka bir gruba da standart HRT tedavisi verildi. 1 yılın sonunda hastalar arasında KMY değerleri arasında fark yoktu. Ne östrojen ne de nitrogliserin gruplarının ikisinde de idrar N-telopeptid düzeylerinde değişiklik yoktu. Östrojen serum osteokalsin ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz değerlerini azaltmasına rağmen nitrogliserin terapisi bu iki kemik formasyon belirtecini de arttırdı. Sonuç olarak cerrahi menapoz hastalarda nitrogliserinin kemik kaybını önlemede östrojen kadar etkili olduğu ve postmenapozal kemik kaybını önlemede HRT'ye alternatif etkili ve güvenli bir ilaç olduğu rapor edildi (122).

Van't Hof ve ark.'ları yaptıkları çalışmada nNOS knockout farelerde kemik kitlesinin arttığını ve kemik döngüsü azaldığını rapor ettiler. nNOS izoformları farelerde kemik kitlesinin regülasyonunda ve kemik döngüsünde önemli rol oynar. Diğer taraftan NO vericilerinin farklı dozlarının overiektomize ratları osteoporozdan koruduğu rapor edilmiştir (123).

Çalışmamızda gruplar arasında NO düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak NO düzeyi kontrol grubunda en yüksekti ve bunun NO' nun osteoklast formasyon ve aktivitesini inhibe edici etkisinin oluşturduğu osteoporozdan koruyucu mekanizmanın bir sonucu olduğu düşünüldü. NO ile OK ve IL-1 arasında tesbit edilen pozitif (sırasıyla r:0,255, p:0,025; r:0,424, p:0,014), NO ile MDA arasında ise tesbit edilen negatif yöndeki korelasyonlar (r:-0,403 p:0,020) bilinen etkilerini destekler nitelikteydi. Ayrıca NO ile KMY değerlerinden femur boynu Tskoru arasında da pozitif yönde korelasyon tesbit edildi (r:0,239 p:0,036). Planlanan başka çalışmalarla NO'in osteoporoz patogenezindeki yeri değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada tedavi alan ve almayan 59 postmenapozal osteoporozlu hasta ve 21 postmenapozal sağlıklı kadında MDA, AOPP, PON-1, thiol, proinflamatuvar

sitokinler ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri değerlendirildi. Tedavi alan ve almayan osteoporozlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre MDA, AOPP, thiol ve TNF- α seviyeleri anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi. NO ve PON 1 düzeyleri osteoporotik olan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak osteoporoz gelişiminde proinflamatuvar sitokinler, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunun artışı, PON-1 gibi antioksidanların ve NO gibi osteokast aktivasyonunu baskılayan radikallerin azalışı etkili olabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada OP'lu hastalarda oksidan antioksidan sistem göstergelerinin (MDA, AOPP, PON-1, Thiol) proinflatuar sitokinlerle (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ve kemik yapım ve yıkım belirleyicileri (ALP, OK, DPD) ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Gruplar arasında kemik döngüsü belirteçleri olan ALP, OK ve DPD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). OK ve DPD düzeyleri osteoporotik olan ve herhangi bir ilaç almayan I.grupta en yüksek, III.grupta en düşüktü, gruplar arasında önemli derecede fark vardı ancak bu anlamlı değildi.

2. MDA düzeyleri I. ve II. grupta kontrol grubuna göre yüksek olarak tesbit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

3. Hasta grupları karşılaştırıldığında; I. ve II. grup AOPP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Antiosteoporotik ilaç kullanan grup olan II. grupta AOPP seviyeleri kontrol grubunun da altındaydı.

4. PON-1 seviyeleri grup I ve II'de , kontrol grubuna göre düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

5. Thiol seviyeleri I.grupta III. gruba oranla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

6. IL-1 β ve IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile mukayese edildiğinde; hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

7. I. ve III. gruplar arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$).

8. Gruplar arasında NO düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

9.Korelasyon testleri yapıldığında NO ile KMY değerlerinden femur boynu T skoru arasında, .MDA ile femur boynu T skoru, femur total T skoru ve L₁ - L₄ T skoru arasında zıt yönde ve güçlü bir ilişki tesbit edildi.

Bu çalışmada; osteoporotik hastalarda lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu belirteçleri, antioksidan ihtiyaca sekonder olarak tiol seviyeleri ve bir inflamasyon belirleyicisi olan TNF- α seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir antioksidan enzim olan PON-1 aktivitesi ve NO istatistiksel olarak anlamlı olmasa da osteoporotik hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Sonuç olarak osteoporoz gelişiminde lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunun artışı ve PON-1 gibi antioksidanların ve çift yönlü etki mekanizması olan NO'nin azalışı etkili olabilir. Tanı, tedavi ve takipte yol gösterici olup olamayacağı bakımından osteoporozda oksidatif stres ve antioksidan sistemin daha kapsamlı bir şekilde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Nordin CBE, Chatterton BE et al: The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. *Phys Med Rehab Clin North Am* 1995;6:395-414.
2. Kanis JA. Assessment of bone mass and osteoporosis. In: Kanis JA (ed), *Osteoporosis*. Blacwell Science Ltd. London 1997, pp 14-147.
3. Sindel D. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DEXA yöntemi. *Galenus* 1998; 22-27.
4. Delmas PD. Markers of bone formation and resorption. In: Favus (ed), *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Raven. New York 1993, pp 30-31.
5. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. In: *Theoretical consideration and clinical use in osteoporosis*. *Am J Med* 1993; 95: 5-11
6. Özgoçmen 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* 38 2007; 196-205
7. Merly SL. Metabolic bone diseases. In: Kelley WH, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds), *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1997, pp 1563-1581.
8. Ersler WB, Harman SM, Keller ET. Immunologic aspects of osteoporosis. *Dev Comp Immunol* 1997; 21: 487-499.

9. Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:275-279.
10. Sontakke AN, Tare RS. A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clin Chim Acta* 2002;318:145-148.
11. Maggio D, Barabani B, Pierandrei M et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women. Results of a cross-sectional study. *JCEM* 2003;88: 1523-1527.
12. Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins and risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999;14:129-135.
13. Varanasi SS, Francis RM, Berger CEM, Papiha SS, Datta HK. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:143-149.
14. Cooper C. E., Vollaard N. B. J., Choueiri T., Wilson M. T.. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* 2002; 30: 280-285.
15. Van't Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology* 2001;103:255-261.
16. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeille're-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*1996;49:1304.
17. Anon B. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:645-650.
18. World Healthy Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report serious 843. WHO 1994, Geneva.
19. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA, Poster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1998, pp 1211-1239.

20. Bayraktar M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Bayraktar M, Sözen T, Bilir M (eds), Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 1995, ss 1-19.
21. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Yılmaz C (ed), Tüm yönleriyle osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997, ss 5-29.
22. Paccifici R. Editorial: Cytokines, estrogen and postmenopausal osteoporosis-The second decade. *Endocrinology* 1998; 3(6): 2659-2661.
23. Mundy GR. Bone resorbing cells. In: Favus MJ (ed), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven, New York 1993, pp 25-32.
24. Yeşil S. Kemik anatomi ve fizyolojisi. Osteoporoz etyopatogenezi. In: Alper S, Özaksoy D, Yeşil S (eds), Osteoporoz, İzmir 1997, ss 5-15.
25. Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. Blackwell Science Ltd, London 1997, pp 56-80.
26. Dilsen G. Osteoporoz. In: Karaaslan T (ed), Klinik Romatoloji. Hekimler Yayın Birliği. Ankara 1996, ss 210-221.
27. Kleerekoper M, Avioli LV. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. In: Fovus MJ (ed), Primer On The Metabolic Bone Diseases And Disorders Of Mineral Metabolism, Raven Press. 1993, pp 223-228.
28. Francis JB, Charles H, Lindsay R, et al. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM (eds), Rehabilitation Medicine Principles and Practice (4 rd eds). Delisa lippincott. Raven Publishes, Philadelphia 1998, pp 1453-1475.
29. Matkovic V, Colachis SC, Ilich JZ. Osteoporosis: Prevention and treatment. In: Braddom RL (ed), Physical Medicine of Rehabilitation. WB Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 851-875.
30. Rosen CT, Kessenich CR. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Metab Clin North Am* 1997; 26:295-311.
31. Alper S: Osteoporozda epidemiyoloji, klinik ve biyokimyasal değişiklikler. In: Alper S, Özaksoy D, Yeşil S (eds), Osteoporoz, İzmir 1997, ss 5-15.
32. Kanis JA. Causes of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. Blackwell Science Ltd, London 1997, pp 81-113.

33. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 218-231.
34. Öztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. *Galenus* 1999 ; 71-75.
35. Taylor AK, Leuken SA, Libanati C, et al. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994, 20: 589-608.
36. Delmas PD. The role of markers of bone turnover in the assessment of fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*: 1998; 1:532-536.
37. Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Hipokrat Lokomotor* 1997; 4:19-15.
38. Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. *Drugs* 1997; 53 (5) 727-735.
39. Sinaki M. Osteoporosis. In: Delisa JA (ed), *Rehabilitation Medicine*. Lippincott Company, 1993, pp 1018-1036.
40. Rossen CJ, Kessenich CR. Comparative Clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996; 51(4):537-551.
41. Fleisch H. Bisphosphonates in Osteoporosis: An introduction. *Osteoporosis Int* 1993; 3:3-5.
42. Kabalak T. Osteoporozda bifosfanat tedavisi. In: Yılmaz C (ed), *Tüm Yönleriyle Osteoporoz* . Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997, ss 20-128.
43. Yates AS, Rotan GA. Alendronate and osteoporosis. *DDT* 1998; 3(2):69-78.
44. Ashworth L, Pharm D. Focus on alendronate. A nonhormonal option for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Formulary* 1996; 31:23-30.
45. Evans P, Halliwell B. Micronutrients oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr* 2001; 85: 67.
46. Slater T.F. Free radical mechanisms in tissue injury, *Biochem. J.*, 1984; 222, 1-15

47. De Zerafi L.L., Meerman J.H.N., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 1999; 26: 202-226
48. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995, 49 (10), 1341-1348.
49. Sack, M.N., Rader, D.J. and Cannon, R.O. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994, 343:269-270.
50. Cooper C. E., Vollaard N. B. J., Choueiri T., Wilson M. T. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* 2002 ; 30 : 280-5
51. Fang Y.Z, Yang S., Wu G. Free Radicals, Antioxidants and Nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872-879.
52. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 1997; 11:118.
53. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108:652.
54. Bax, B.E, Alam ASMT, Banerji B et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys* 1992, *Res. Comm.* 183:1153–1158.
55. Garrett, I.R., et al. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest* 1990, 85:632–639.
56. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, ed. *Oxidative stress*. London: Academic Press 1985, pp 1–8.
57. Draper HH, Hadley M. A review of recent studies on the metabolism of exogenous and endogenous malondialdehyde. *Xenobiotica* 1990; 20: 901-907.
58. Halliwell B, Gutieridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford, Second ed 1983; 19: 234.

59. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 680-687.
60. Freeman B.A., Crapo J.D. Free Radicals and Tissue Injury, *Lab. Invest.* 1982; 47: 412-25.
61. Cadet J., Douki T., Gasparutto D., Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. *Mutation Res.* 2003; 523 : 5-23.
62. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
63. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta* 2003; 329: 23-38.
64. Kalousova M., Skrha J,T. Zima. Advanced glycoxidation end products and advanced oxidation protein products in patient with diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2002; 51: 597-604.
65. Kaneda H., Taguchi J., Ogasawara K., Aizawa T., Ohno M., Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002; 162:221-225.
66. Quinlan, Gregory J., Mumby, Sharon., Lamb Nicholas J., et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to cardiopulmonary bypass: Do compromised plasma iron-binding antioxidant protection and thiol levels influence outcome. *Critic Care Med.* 28(7):2271-2276, July 2000.
67. Meister, A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J. Biol. Chem* 1994. 269:9397-9400.
68. Dickinson, D.A., and Forman, H.J. 2002. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochem. Pharmacol.* 64:1019-1026.
69. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.

70. Sanches-Higaldo M, Lu Z, Tan DX, et al. Melatonin inhibits fatty acid-induced triglyceride accumulation in ROS17/2.8 cells: implications for osteoblast differentiation and osteoporosis 2007. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jun; 292 (6).
71. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biol Signals Recept.* 2000 May-Aug;9(3-4):137-59.
72. Reiter RJ, Guerrero JM, Garcia JJ, Acuna-castroviejo D. Reactive oxygen intermediates, molecular damage, and aging. Relation to melatonin. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 20;854:410-24.
73. Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* 2003;112:915-923.
74. Baskol G, Demir H, Baskol M, et al. Assessment of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2005; 38: 951-955.
75. Baskol G, Karakucuk S, Oner AÖ, et al. Serum paraoxonase 1 activity and lipid peroxidation levels in patients with age related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2006; 220: 12-16.
76. Baskol G, Baskol M, Yurci A, Ozbakır O, Yucesoy M. Serum paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with ulcerative colitis. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 283-286.
77. Baskol M, Baskol G, Deniz K, Ozbakır O, Yucesoy M. A new marker for lipid peroxidation: serum paraoxonase activity in non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 119-123.
78. Karakucuk S, Baskol G, Oner A, Baskol M, Mirza E, Ustdal M. Serum paraoxonase activity is decreased in the active stage of Behcet.s disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1256-1258.
79. Kurokoichi K, Kambe F, Yasukawa K, et al. TNF-alpha increases expression of IL-6 and ICAM-1 genes through activation of MF-kappa in osteoblast-like ROS 17/28 cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13(8): 1290-1299 (Abstr).

80. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1978;95:351-358.
81. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Janse PLM. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem*.1995;41:892-896.
82. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993;121:257-262.
83. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.
84. Compston JE, Papapoulos SE,. Report on osteoporosis in the European Community; Current status and recommendations of future. Working party European Union Member States. *Osteoporosis Int*, 1998:531-534.
85. Kanis JA. Diagnosis of Osteoporosis and Assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;1929-1936.
86. Riggs, B.L., Khosla, S., and Melton, L.J., III. 2002. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr. Rev.* **23**:279–302.
87. Shevde, N.K., Bendixen, A.C., Dienger, K.M. and Pike, J.W. 2000. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97:7829–7834.
88. Droge, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82:47–95.
89. Haddad, J.J. 2002. Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox-sensitive transcription factors. *Cell Signal*, 14:879–897.
90. Bax BE, Alam ASMT, Banerji B et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;183:1153-1158.

91. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo ROC, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990;85:632-639.
92. Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, Fuller K, Chambers TJ. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclasts formation. *Endocrinology* 2005;146:728-735.
93. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313 (1-2): 95-105.
94. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-49.
95. Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, et al. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size matched premenopausal subjects. *Bone* 1993;14(2):111-6.
96. Minura H, Yamamoto I, Yuu I, Ohta T. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endoc J* 1995;42(6):797-802.
97. Garnero P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):303-23.
98. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women, effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis Int* 2000;11(7):615-20.
99. Peker O, Oncel S, Bahçeci O, Güner G. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Dönemdeki Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri..*Osteoporoz Dünyasından Dergisi*.
100. Gurer N, Başak R, Bahadır C. Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51 (2): 54-57.
101. Bai XC, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke ZY, Li XM, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:197-207.

102. Morton DJ, Barret-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:140-145.
103. Baskol G, Demir H, Cavdaroglu B, et al. Assessment of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with osteoporosis. *Erciyes Medical Journal* 2007; 29 (4); 268-273.
104. Ozgonul M, Oge A, Sezer ED, Bayraktar F, Sozmen EY. The effects of estrogen and raloxifene treatment on antioxidant enzymes in brain and liver of ovariectomized female rats. *Endocr Res* 2003;29:183-189.
105. Kumon Y, Nakauchi Y, Suehiro T, et al. Proinflammatory cytokines but not acute phase serum amyloid A or C- reactive protein, down regulate paraoxonase 1 (PON1) expression by Hep G2. *Amyloid* 2002; 9: 160-164.
106. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP et al. High-density lipoprotein loses its anti- inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation* 2001; 103: 2283-2288.
107. Parhami F. Possible role of oxidized lipids in osteoporosis: could hyperlipidemia be a risk factor? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 373- 378.
108. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139: 307-315.
109. M E Callister, A Burke-Gaffney, G J Quinlan, et al .Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury . *Thorax* 2006;61:521-527.
110. Gromer S, Urig S, Becker K. The thioredoxin system from science to clinic. *Med Res Rev* 2004;24:40–89.
111. Burke-Gaffney A, Callister ME, Nakamura H. Thioredoxin: friend or foe in human disease? *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:398–404.
112. Quinlan, Gregory J, Mumby, Sharon,Lamb Nicholas J, Moran et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to cardiopulmonary bypass: Do

- compromised plasma iron-binding antioxidant protection and thiol levels influence outcome? *Critic Care Med.* 28(7):2271-2276, July 2000.
113. Soykan G, Yalçın P. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis; relationship with estrogen, Bone Density and Turnover Biomarkers. *Rheumatism* 2006; 21: 49-55.
 114. Jagger C. J, Lean J. M, Davies J. T, and Chambers T. J. Tumor necrosis factor mediates osteopenia caused by depletion of antioxidants. *Endocrinology* 146: 113–118, 2005.
 115. Gur A, Denli A, Nas K, et al. Possible pathogenetic role of new cytokines in postmenopausal osteoporosis and changes during calcitonin plus calcium therapy. *Rheumatol Int* 2002;22:194-198.
 116. Yıldız M, Kokino S, Turan N. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin, osteokalsin, İntakt PTH Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğunun İlişkisi. *Osteoporoz Dünyas›ndan* 2002, 8: 80-88.
 117. Birtane M, Kokino S. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin değerleri ile kemik mineral yoğunluğu ve yapım-yıkım belirteçlerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2001;47(2):4-9.
 118. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):2032-42.
 119. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:1755-1759.
 120. Baecker N, Boese A, Schoenau E, Gerzer R, Heer M. L-arginine, the natural precursor of NO, is not effective for preventing bone loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:471-479.
 121. Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (premarin) in prevention of oophorectomy- induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2240-2244.
 122. Wimalawansa SJ. Restoration of ovariectomy-induced osteopenia by nitroglycerine. *Calcif Tissue Int* 2000;66:56-60.

123. van't Hof RJ, Macphee J, Libouban H, Helfrich MH, Ralston SH. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. *Endocrinology* 2004;145:5068-5074.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Banu ÇAVDAROĞLU'na ait "POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER İLE BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: ...7.../12.../2007

Başkan: Prof. Dr. Mehmet KIRNAP

Üye: Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Üye: Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

Üye: Doç. Dr. Mehmet HALICI

Üye: Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ