

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Geriatric Osteoporoz Hastalarında Oksidatif Stres
ve İdrar Deoksipiridinolin Seviyelerinin
Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet DEMİR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. TURGAY ULAŞ

ŞANLIURFA

2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Geriatrik Osteoporoz Hastalarında Oksidatif Stres ve
İdrar Deoksipiridinolin Seviyelerinin Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet DEMİR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. TURGAY ULAŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1157 numaralı proje ile desteklenmiş

ŞANLIURFA

2013

TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve yanımda hissettiğim, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr Turgay ULAŞ'a

Çalışmamda emeği bulunan Prof. Dr. Nurten AKSOY ve Biyokimya A.D. personeline

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tefvik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE Prof. Dr. Mehmet HOROZ, Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. Ayşenur TORUN, Yrd. Doç. Dr Fatih KURNAZ, Yrd Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Uzm. Dr. Haşim NAR, Uzm. Dr. Mehmet Emin DEMİR 'e

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan aileme. Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim Tevhide' ye ve varlığı ile hayatımıza hayat katan kızımız Zeynep Ela' ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Mehmet DEMİR

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

| | |
|--|-----|
| Teşekkür | i |
| İçindekiler | ii |
| Kısaltmalar | iii |
| Tablo Listesi | iv |
| Şekil Listesi | v |
| Özet | vi |
| Abstract | vii |
| 1. Giriş ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 2 |
| 2.1. Kemik Dokusu ve Metabolizması | 2 |
| 2.2. Osteoporoz | 4 |
| 2.3. Serbest Radikaller | 20 |
| 3. Oksidatif Stres Ve Deoksipiridinolin Düzeylerinin Osteoporoz İle İlişkisi | 26 |
| 4. Materyal ve Metod | 29 |
| 5. Bulgular | 32 |
| 6. Tartışma | 38 |
| 7. Kaynaklar | 42 |

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 b : 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
PGE2 : Prostaglandin E2
PTH : Paratiroid hormon
TGF- α : Transforming growth factor- α
TGF-b : Transforming growth factor-b
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
TNF-b : Tümör nekrozis faktör -b
TRAF : Tartarata rezistan asit fosfataz
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
RNS : Reaktif Nitrojen Türleri
SOD : Süperoksid dismutaz
GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz
MDA : Malondialdehit
PON : Paraoksanaz
AOPP : İleri düzey protein oksidasyon ürünleri
TBA : Tiyobarbitürik asit
NO : Nitrik Oksit
NO2 : Nitrit
NO3 : 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
CAT :Katalaz
OPG :Osteoprotegerin
OPG :Osteoprotegerin ligandı
PTH :Paratiroid hormon
RANK : Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı
BSO : L-buthionin-(S,R)-sulfoksimin
SOR : Serbest Oksijen Radikali

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Kemiğin yapısı | 2 |
| Tablo 2. Osteoporozla bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri | 5 |
| Tablo 3. Sekonder osteoporoz nedenleri | 6 |
| Tablo 4. DKK belirleyicileri olarak düşünölen etkenler | 8 |
| Tablo 5. Kemik döngüsünde etkili lokal ve sistemik etkenler | 9 |
| Tablo 6. Osteoporozda kullanılan görüntöleme yöntemleri | 12 |
| Tablo 7. DEXA sonuçlarının yorumlanması | 13 |
| Tablo 8. Laboratuvar incelemeleri | 13 |
| Tablo 9. Kemik döngüsünün yapım ve yıkımda yer alan biyokimyasal belirleyicileri | 14 |
| Tablo 10. Osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik rezorpsiyonunu önleyen ilaçlar | 14 |
| Tablo 11. Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri | 15 |
| Tablo 12. Kemik Formasyonunu-Yapımını Stimüle Eden İlaçlar | 18 |
| Tablo 13. Gelecekte osteoporoz tedavisinde kullanılabilecek ajanlar | 19 |
| Tablo 14. Reaktif oksijen partikülleri | 20 |
| Tablo 15. Serbest Oksijen Radikallerini Oluşturan Kaynaklar | 21 |
| Tablo 16. Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik verileri, biyokimyasal bulguları | 33 |
| Tablo 17. Yirmidört saatlik idrarda dpd-düzeylerinin korelasyon analizi | 35 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Kemikte ‘remodeling’in safhaları | 3 |
| Şekil 2. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler | 9 |
| Şekil 3. Normal kemik | 10 |
| Şekil 4. Osteoporotik kemik | 11 |
| Şekil 5. L-Arjininden ve oksijenden nitrik oksit sentezi | 25 |
| Şekil 6. Gruplar arası Deoksipiridinolin düzeyleri | 36 |
| Şekil 7. Gruplar arası TOS düzeyleri | 36 |
| Şekil 8. Gruplar arası OSI düzeyleri | 37 |
| Şekil 9. Gruplar arası TAS düzeyleri | 37 |
| Şekil 10. Deoksipiridinolin düzeylerinin ROC analizi grafiği | 38 |

ÖZET

Geriatrik Osteoporoz Hastalarında Oksidatif Stres ve İdrar Deoksipiridinolin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Dr.Mehmet DEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Uzmanlık Tezi

Amaç: Biz bu çalışmada geriatrik osteoporoz hastalarında oksidatif stres parametreleri ile idrarda deoksipiridinolin düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Material ve metod: Bu kesitsel çalışmaya 65 yaş üstü 80 geriatrik hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı; Grup 1 (n=40) osteoporozu olan hastalardan ve Grup 2 (n=40) osteoporozu olmayan hastalardan oluşturuldu. Bu hastalardan DEXA ile kemik yoğunluğu ölçümü yapıldı, Venöz kan örneklerinden oksidatif stres parametreleri ve 24 saat idrar örneğinden deoksipiridinolin bakıldı.

Bulgular: Gruplar arası yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Grup 2 ile karşılaştırıldığında Grup 1 hastalarında total antioksidan status ve oksidatif stres indeksi değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmaz iken ($p > 0,05$), total oksidan status ve idrar deoksipiridinolin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,01$). Pearson korelasyon analizinde idrar deoksipiridinolin ve oksidatif stres indeksi düzeylerinin bakılan hiçbir parametre ile ilişkisi olmadığı görüldü (hepsi için $p >0,05$). ROC-curve analizinde idrar deoksipiridinolin düzeylerinin 30.80 üzerindeki değerleri osteoporoz hastalarını tespit etmede %67 sensitivite ve %68 spesifite ile gösterdiği görüldü (eğri altındaki alan = 0,734; %95 güvenlik aralığı: 0,624-0,844).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız oksidatif stresin osteoporoz hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini, ayrıca deoksipiridinolin düzeylerinin de bu hastalıkta tarama testi olarak kullanılabilceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz, total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi, deoksipiridinolin

ABSTRACT

Evaluation of oxidative stress parameters and urinary deoxypyridinoline levels in geriatric patients with osteoporosis

Mehmet DEMİR, Md

Expertise Thesis, Department of Internal Medicine

Aim: In this study, we aimed to evaluate the oxidative stress parameters and urinary deoxypyridinoline levels in geriatric patients with osteoporosis.

Methods: Eighty geriatric patients over 65 years were recruited for this cross-sectional study. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=40) consisted of patients with osteoporosis, and Group 2 (n=40) consisted of patients without osteoporosis. Bone mineral density measurement was performed for all patients using the DEXA. Oxidative stress parameters were analyzed in blood samples, and deoxypyridinoline levels were analyzed in 24-hour urinary samples of all study subjects.

Results: There were no statistically significant differences in age and gender among the groups (both $p > 0.05$). Compared to Group 2, Group 1 total antioxidant status and oxidative stress index levels were not statistically different (both $p > 0.05$), whereas total oxidant status and 24-hour urinary deoxypyridinoline levels were significantly increased (both $p < 0.01$). In Pearson analysis, OSI and urinary deoxypyridinoline levels were not found to be correlated with any other parameters ($p > 0.05$). ROC-curve analysis revealed that urinary deoxypyridinoline levels predicted osteoporosis with a 67% sensitivity and 68% specificity over the level of 30.80 (area under the curve = 0,734; 95% confidence interval: 0,624-0,844).

Conclusions: Our study demonstrated that oxidative stress would play a role in the pathogenesis of osteoporosis; moreover urinary deoxypyridinoline levels may be a screening test for osteoporosis.

Keywords: Bone mineral density; osteoporosis, total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index, deoxypyridinoline

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 için 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. Kemik döngüsünü (turnover) ölçme de noninvaziv teknikler olarak gelişen bu belirleyiciler osteoporozda teşhis ve tedavinin takibinde önemli bir avantaj sağlanmaktadır. 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. Biyokimyasal belirleyiciler (Osteokalsin, Piridinolin ve piridinolin içeren peptidler, Total ve kemik Alp vb) metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde tarama ya da tanısal amaçlı kullanılabilirler gibi tedavi rejimlerinin yararını değerlendirmek için de başvurulan yöntemlerdir (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). Oksidatif stres de serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup bu dengeye etki ederek 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 alıp almadığı tam olarak aydınlatılamamış ve çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (9, 10, 11).

Literatürde osteoporoz hastalarında oksidatif stres ve idrar deoksipiridinolin düzeylerinin araştırıldığı yeterli olabilecek sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bilgilerimize

göre geriatric hastalarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bizlerde bu çalışmamızda kemik yoğunluğu ölçümü ile oksidatif stres ve idrarda deoksipiridinolin düzeylerinin ilişkilerini geriatric osteoporoz hastalarında değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusu ve Metabolizması

Kemiğin; mekanik, koruma ve metabolik olmak üzere üç temel işlevi vardır. Kemik doku, hücreler ve ekstrasellüler matriksten oluşmuştur (12). Kemiğin bileşenleri tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Kemiğin yapısı

| | |
|-----------------------------|---|
| Mineral(%65) | Hidroksiapatit |
| Organik matriks(%35) | Kollagen ve proteinler, lipidler |
| Hücreler | Osteoblast, yüzey hücreleri, osteosit, osteoklast |
| Su | |

Erişkinde iki türlü kemik dokusu vardır: Kortikal ve trabeküler kemik. Tüm kemik kitlesinin %80’ini kortikal kemik oluşturmasına rağmen, metabolizması daha aktif olan trabeküler kemiktir. Kortikal kemik, ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur. Trabeküler kemik ise iç destek yapısıdır. Kalça, omurga ve femurda yer alır (13).

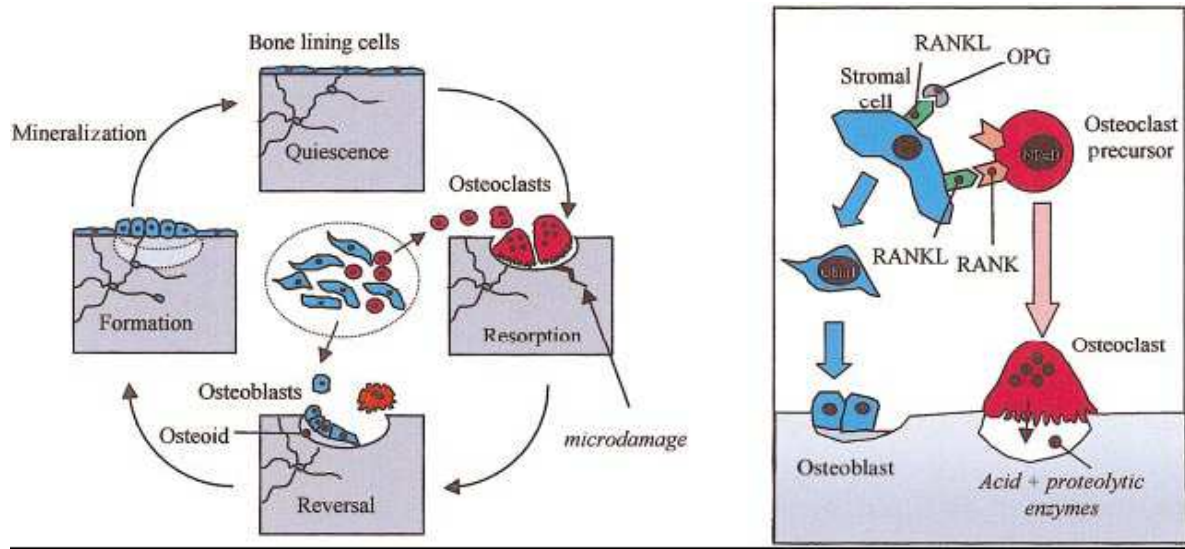
Menopoza giren kadınlarda, trabeküler kemik kaybı daha hızlı olduğundan, OP’a bağlı erken kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu omurga bölgelerinde görülür.

2.1.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemiğin yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) süreci bir döngü halindedir. Kemik oluşumu ve gelişimi fetal hayatta başlar, bebeklik çağında hızlanır.

Kemik gelişim hızının en fazla olduğu dönem ilk 2 yaştır. Adolesan dönemde hızlı bir şekilde longitudinal büyüme görülürken kemik gelişim hızı orta derecededir. Geç adolesan dönemde longitudinal büyüme durur ancak kemik yoğunluğu artmaya devam eder ve 35 yaşına kadar artmanın devam ettiği kabul edilmektedir (14).

Erişkin insanda iskeletin boyutunda herhangi bir azalma ya da artış meydana gelmez. Buna rağmen kemik dokusu devamlı olarak yıkılır ve yapılır. Erişkinde bu aktivite başlıca kemiğin yeniden yapılanması yolu ile oluşur. Yeniden yapılanmada kemik yıkımını kemik yapımı takip eder. Böylece kemiğin kendi kendini tamir mekanizması kurulmuş olur ve strese karşı adaptasyon sağlanır. İlikte stromal hücreler ve osteoblastlar makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), reseptör aktivatörü nükleer faktör kapa B-ligandı (RANKL) açığa çıkarırlar. Bunlar monosit/makrofaj hücrelerindeki reseptörleriyle etkileşime girerek, osteoklastta değişimi sağlarlar. Bu işlem osteoprotegerin (OPG) ile inhibe edilir. Kemikte ‘remodeling’in safhaları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Kemikte ‘remodeling’in safhaları

2.1.2. Kemik Dokusunun Hücreleri

2.1.2.1. Osteoblastlar

Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklılaşırlar (15) Osteoblastlar bol miktarda bulunan alkali fosfataz enzimleri aracılığıyla mineralizasyona yardımcı olurlar. Osteoklastların rezorbe ettiği kemiğin yerine yavaş şekilde haftalar içinde yenisini sentezlerler. Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin, özellikle tip 1’in sentezidir (16).

2.1.2.2. Osteoklastlar

Kemik yıkımını sağlayan osteoklastların yüzeyleri, işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi, eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. Fırçamsı kenar bölgesi, kemik yıkımını gerçekleştirir. Osteoklastlar, kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) reseptörleri içerirler. Osteoklastların ürettiği katepsin, TRAP ve diğer enzimler, kollajeni düşük pH'da yıkabilmektedirler. Serbest oksijen radikallerinin osteoklastlarca üretildikleri ve fırçamsı kenarda yoğunlaşabildikleri gösterilmiştir (17). Osteoklastlarda tanımlanan süperoksit dismutaz enziminin kemik yıkımını durdurabildiği bilinmektedir (18). Osteoklastlar, kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasından sorumlu hücrelerdir.

2.1.2.3. Osteositler

Sayıda en fazla olan kemik hücreleridir. Osteoblastlardan köken alırlar. Remodeling ve remodeling kontrolünde aktif görev alır. İyon değişimine aktif katılırlar. Mekanosensör hücrelerdir, kemiğin işlevsel adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Osteosit sayısı (yoğunluğu) hem kortikal hem de trabeküler kemiğin kütlesini belirler, yaşlanma ile osteosit sayısı azaldıkça kemik kütlesi azalır, mikrokırıkların onarılamaması nedeniyle kemik kalitesi bozulur (16).

2.1.2.4. Endosteal Hücreler

Kemiklerin iç yüzeyinin %80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. İnaktif osteoblastlardan oluştuğu düşünülmektedir. Osteositler ve kanalikülleri ile birlikte koruyucu bir tabaka oluştururlar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de yer alırlar (16).

2.2. Osteoporoz

Kemik kütlesinin azalması, mikroyapısal dokunun bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır (19). Osteoporozla bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 2. Osteoporozla ilgili kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri

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

2.2.1.Osteoporoz Sınıflandırılması

Osteoporozun değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır:

- 1. Yaşa göre:** Juvenil, erişkin, senil
- 2. Lokalizasyona göre:** Genel, bölgesel
- 3. Tutulan kemik dokuya göre:** Trabeküler, kortikal
- 4. Etiyolojiye Göre:** Primer, sekonder
- 5. Histolojik Görünüme Göre:** Hızlı kemik yapım- yıkım döngülü, yavaş döngülü

En sık ve geçerli olan sınıflama, etyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır (19, 20).

Etyolojiye göre sınıflamada;

I.Primer Osteoporoz:

1. Tip 1 (postmenopozal),
2. Tip 2 (senil),
3. İdyopatik Juvenil tip

II. Sekonder Osteoporoz:

Günümüzde sekonder OP nedenleri oldukça fazla sayıda olup bunlardan en sık karşılaşılanlar tablo 3’de sunulmuştur (21).

Tablo 3. Sekonder osteoporoz nedenleri

| |
|---|
| 1. Endokrin Nedenler |
| 2. Kemik İliği Tutulumu |
| 3. İlaçlar |
| 4. Kronik Hastalıklar |
| 5. Vitamin, mineral ve protein eksiklikleri |
| 6. Genetik Hastalıklar |
| 7. Gebelik ve emzirme |

2.2.2. Primer Osteoporoz

Primer osteoporoz üç kısımda incelenir:

1. Tip I Osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz): Sıklıkla, 50–75 yaş arasında, trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Östrojen eksikliği sonucu, kemik kaybı hızlanır, paratiroid hormon (PTH) sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. PTH salınımının azalmasına bağlı olarak, 1,25(OH)₂D₃ vitamini sentezinde azalma olur ve böylece kalsiyum absorpsiyonu bozulurak kemik kaybı hızlanır. Postmenopozal osteoporoz patogeneğinde, östrojen eksikliğiyle beraber, postmenopozal kalsitonin seviyesinin düşmesi, osteoklastik aktivitenin artıp osteoblastik aktivitenin azalması, beslenmenin bozulması ve fiziksel aktivitenin azalmasının da rol oynadığı düşünülmektedir (22).

2. Tip II Osteoporoz (Senil osteoporoz): 70 yaşından sonra kadınları ve erkeklerde hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Kemik kaybından sorumlu iki mekanizma bilinmektedir. Bunlar: 1. Barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi, 2. Osteoblastik aktivitenin azalmasıdır (23-25).

Proksimal humerus, femur, tibia, pelvis kırıkları ve çoklu kama tarzında vertebra kırıkları sıktır. Parathormon ve alkalin fosfataz düzeyleri hafifçe artmış ve 1,25 (OH)₂D₃ kan düzeyi azalmıştır (26).

3. Jüvenil Tip Osteoporoz: İdyopatik Jüvenil Osteoporoz (İJO) karakteristik olarak puberteden önce başlar. Hızlı ilerleyen şekilleri, daha erken yaşlarda da görülebilir. Artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik yapımı ana patofizyolojik durumlardır. 1-25 dihidroksi vitamin D3 eksikliği, kalsitonin eksikliği, patolojide öne sürülen nedenlerdir. Fizik muayenede, dorsal kifoskolyoz, kuş göğsü, anormal yürüyüş mevcut olup selim bir hastalıktır. Uzun kemik korteksinde inceltme, vertabralarda kama şeklinde kompresyon kırıkları metafiziyel kırıklar yaygındır.

2.2.3.Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz hakkında epidemiyolojik bilgilerimiz yetersizdir. Çünkü hastalığın tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon geliştirilememiştir (27).

Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan kırık sıklığı araştırmalarında, kırık sıklığı erkeklerde 7.3/1000 kişi/yıl, kadınlarda 19/1000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (28).

2.2.4.Osteoporozda Patogenez

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör üzerinde durulmuştur.(29)

1. Doruk kemik kütlesi (DKK)
2. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı
3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

1.Doruk kemik kütlesi (DKK): Yetişkinde kemik kütlesi, iskelet gelişimi sırasında ulaşılan en fazla kemik miktarı olan DKK'ye ve daha sonra meydana gelen kemik kayıp hızına bağlıdır (30,31). Erkekler tüm yaşamları boyunca DKK'nın % 20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoz sonrası hızlanır, kayıp % 45-50 dir. KMY'nin her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar (24, 32). DKK belirleyicileri olarak düşünülen etkenler tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. DKK belirleyicileri olarak düşünölen etkenler

| Genetik | Beslenme | Egzersiz | Diğer çevresel etkenler | Hormonal etkenler |
|--|---|--|-------------------------|---|
| Irksal (zencilerde risk düşük) Aile hikayesi (-) | Kalsiyum (+,-) Vitamin D (+) Malnütrisyon (-) | Günlük fiziksel aktivite (+) İmmobilizasyon (-) Uzay uçuşu (-) | Sigara içme (-) | Gecikmiş puberte (-), Primer gonadal yetersizlik (-), Sekonder gonadal yetersizlik (-) Oral kontraseptif kullanımı (+,-) Multiparite (+,-) Laktasyon (+,-) Premenstrüal gerilim (-) |

(+) koruyucu faktör; (-) risk faktörü; (+,-) her ikisinin de mevcudiyeti

2. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı: Normalde her remodeling döngüsü 120 gün sürer. Osteoporozda kemik yapım-yıkım döngü hızı artmıştır. Kemik döngüsündeki artışın kemik mineral kitlesi üzerine çeşitli etkileri vardır. Kemik döngüsünün artışına paralel olarak kemik remodeling ünitelerinin sayısı da artacaktır. Kemikte rezorpsiyon kaviteleri tam olarak dolduruluncaya kadar net bir kayıp var demektir. Artmış kemik remodelinginin diğer bir sonucu iskeletin azalmış döngü süresidir. Kemik mineral dansitesindeki artış, remodeling ünitesinin belirgin olarak tamamlanmasından 1-2 yıl sonra gerçekleşir. Eğer kemik döngüsü hızlanırsa kemik volümünün orantılı olarak daha büyük bir kısmı eskilerinden ziyade genç kemik strüktürel-yapısal üniteleri (BSU olarak da isimlendirilen forme edilen kemik yapısının sentez edilmesi ve mineralizasyonu) tarafından oluşturulur. Böylece kemiğin tam mineralize olmamış ve immatür kısmı artacaktır. Bu nedenlerle kemiğin mineral içeriği tek başına kemik döngüsündeki değişikliklerden derin bir şekilde etkilenecektir. Kemik döngüsünde 5 kat artış normal şartlarda 30 gramlık negatif bir kalsiyum dengesi ve kemik volümünde %3'lük bir azalmaya neden olacaktır (33). Kemik döngüsünde etkili lokal ve sistemik etkenler tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. Kemik döngüsünde etkili lokal ve sistemik etkenler

| Hormonlar | Biyolojik Ajanlar | İyonlar | İlaçlar | Lokal büyüme faktörleri |
|-------------------------|-------------------|------------|------------------|-------------------------|
| 1,25(OH)2D3 | Albümin | Kalsiyum | Tetrasiklinler | Platelet GF |
| Glukagon | Bakteri | Magnezyum | Tiazidler | |
| Parathormon | endotoksinleri | Pirofosfat | Antikonvülzanlar | Transforming GF |
| Tiroid hormonu | Aktive olmuş | Fosfat | İmidazol | |
| Kalsitonin | komplemanlar | Potasyum | | |
| Büyüme hormonu | İmmün | Florid | | |
| Kortikosteroidler | Sitokinler (IL-1, | | | |
| Gastrin, Sekretin | IL-6, TNF, IFN | | | |
| Seks hormonları | Antikorlar | | | |
| İnsülin | | | | |
| Prostaglandinler (PGE2) | | | | |

3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler: kemik döngüsünün artışına paralel olarak kemiğin tam mineralize olmamış ve immatür kısmı artacaktır (34).



a) Eşit miktarda kemik volümü ile doldurulmuş bir rezorpsiyon kavitesi.

b) Bir önceki rezorpsiyon bölgesinin daha az kemik ile doldurulmuş hali. Eğer bu dengeyi değiştirmeden kemik döngüsü hızlanırsa,

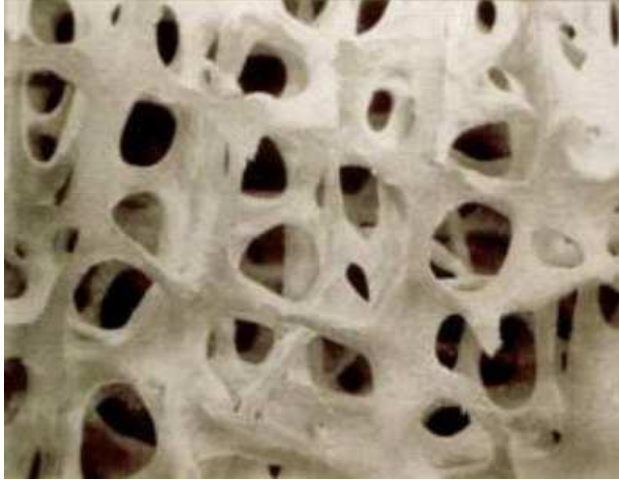
c) Trabeküler kemik kaybının hızı kemik döngüsündeki artış ile orantılı olarak artıyor.

ŞEKİL2. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

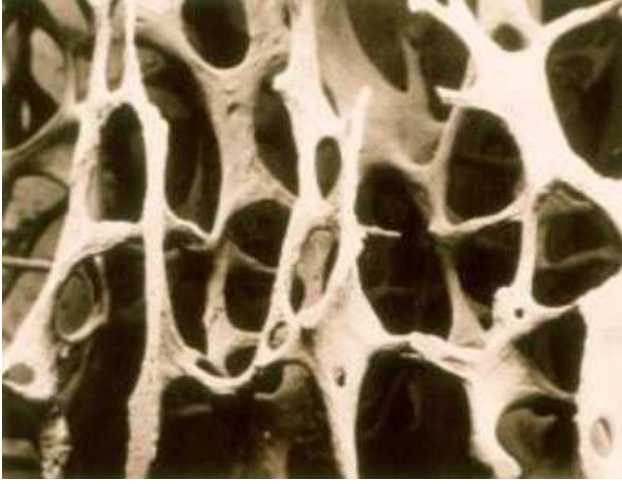
2.2.4.1. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri:

- Matrikste mineralizasyon defekti vardır.
 - Trabeküler bağlantılarda kayıp olur.
 - Kortikal porozite artar.
 - Mikroskobik harabiyet meydana gelir.
 - Sement çizgilerinin birikimi meydana gelir. Sement çizgileri, yeniden yapılanma sürecinde artan kollajen liflerden meydana gelir. Yaşın ilerlemesi ile turnover-döngünün artması, hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgi sıklığını arttırır.
 - Kemik yorgunluğu: Bütün katı yapılarda olduğu gibi kemik de tekrarlanan streslerle hasara uğrar. Ancak, nötral materyallerden farklı olarak kendini tamir edebilir. Eğer kemiğin remodeling aktivitesinde aksama olursa, bu durum stres kırıklarına yol açabilir. Osteoporozda daha az kemik dokusu olması aktivite ile ortaya çıkan zorlanmaların daha da artışı demektir. Ek olarak, trabeküler kayıp tamamlandıkça kemiğin döngüsü (turnover) yavaşlayabilir ve kemik daha sert bir hal alır. Yaşla birlikte mikrokırık sayısı artar ve mikrokırıklara en sık osteoporotik kemikte rastlanır (34).

Bütün bu özellikler, kemik kırılmasını arttırır (32, 35).



Şekil 3: Normal kemik



Şekil 4- Osteoporotik kemik

2.2.4.2. Osteoporoz Patogenezinde Oksidatif Kapasitenin Rolü:

Son çalışmalar, oksidatif stresin osteoklast fonksiyonları ve farklılaşmasında önemli etkisi olduğunu desteklemiştir (36). Osteoklastlar; hipoksi, çeşitli sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve serbest oksijen radikalleri gibi birçok lokal faktörden etkilenmektedir.

Serbest oksijen radikallerinin ve özellikle süperoksidin osteoklast oluşumu ve aktivasyonunda rol oynadıkları gösterilmiştir (37).

2.2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular

1. Kırıklar: Atravmatik kırık
2. Deformite
3. Ağrı: Akut ve kronik ağrı
4. Engellilik: a) Vücut imajında bozulma
b) Emosyonel bozukluklar
c) Fonksiyonel kısıtlılık
d) Yorgunluk

1.Kırıklar: Travma tanımlanmayabilir veya çok küçük bir travma söz konusu olabilir. Vertebral kırıklar ve periferik kırıklar şeklindedir. Vertebral kırıklar genellikle kompresyon kırıkları tarzındadır ve ağırlık taşıyan alt dorsal ve üst lomber vertebralarda görülür.

En sık kompresyon T11, T12, L1 ve L2 vertebralarda ortaya çıkar. Kadınlarda daha sık görülür (K/E = 7/1). Kırıklara bağlı olarak, akut ağrı (lokalize, şiddetli, hareketle artar, yatmakla geçer, ağrı 4-6 haftada azalarak geçmelidir), radiküler ağrı (kuşak tarzında), kronik ağrı (postüral kas ağrısı, kas spazmı) görülür. Periferik kırıklarda K/E = 2/1 dir. Femur boynu, önkol (colles) vb. kırıklar görülür. Ortopedik yaklaşım gereklidir ve kırık kaynaması gecikmez (38).

2. Deformite: Torasik kifoz artışı, gibbozite, sakral ve lomber lordoz azalması, ilerleyici boy kısalması (vertebra kırıklarının sayısına paraleldir). Deformiteler sonucunda göğüs ve karın içi organlara basınç artar; reflü özofajiti, hazımsızlık, nefes darlığı, egzersiz toleransında azalma, konstipasyon, meteorizm, tokluk ve şişkinlik hissi gibi gastrointestinal yakınmalar ortaya çıkar (38, 39).

2.2.6.Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri

| |
|---|
| Direkt radyografik incelemeler |
| Transiliak biopsi |
| Kemik sintigrafisi |
| Ultrasonografi |
| Absorbsiyometri yöntemler *Single foton absorbsiyometri (SPA), *Dual foton absorbsiyometri (DPA), *Single enerji X ray absorbsiyometri (SXA), *Dual enerji X ray absorbsiyometri (DEXA) |
| Dual enerji kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT) |
| Nöron aktivasyon analizi |
| MR spektroskopisi |

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) T, Z skorları ve Standart Sapma (SD)’ları dikkate alarak OP kırık riskinin belirlenmesi konusunda bir sınıflandırma yapmışlardır (40).

Buna göre :

- Normal:** Genç erişkin ortalama değerinin 1 SD'nin fazla altında olmayan KMY değeri ($T > -1,0$)
- Osteopeni:** Genç erişkin değerinin -1 ile -2,5 SD arasında bulunan KMY değeri ($-1,0 > T > -2,5$)
- Osteoporoz:** Genç erişkin ortalama değerinin -2,5 SD altındaki KMY değeri ($T < -2,5$)
- Yerleşmiş Osteoporoz:** Bir veya daha fazla fragilite kırığının varlığında, genç erişkin ortalama değerinin 2,5 SD altındaki KMY değeridir.

Dexa sonuçlarının yorumu tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. DEXA sonuçlarının yorumlanması

| Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) | T skoru | Z skoru |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|
| OP tedavinin takibinde | Primer OP tanısında | Sekonder OP tanısında |

2.2.7. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içinde kalır (Tablo 8) (41).

Tablo 8. Laboratuvar incelemeleri

| |
|--------------------------------|
| 1.Eritrosit sedimentasyon hızı |
| 2.Hemoglobin |
| 3. Lökosit ve lökosit formülü |
| 4.Açlık kan şekeri |
| 5.Kreatinin |
| 6.Serumda kalsiyum, fosfor |
| 7.Total alkalen fosfataz |
| 8.Karaciğer fonksiyon testleri |
| 9.Tam idrar tahlili |

Osteoporoz tanısında, kırık riskini ve tedaviyi belirlemede kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerden yararlanır (42-44) (Tablo 9).

Tablo 9. Kemik döngüsünün yapım ve yıkımda yer alan biyokimyasal belirleyicileri

| Serum | Plazma | İdrar |
|---|---|---|
| Osteokalsin (kemik G1a proteini) Total ve kemik ALP Prokollajen1ekstansiyon peptidi (karboksiterminal) Aminoterminal propeptid Tip 1 (prokollajen) | Tartarat rezistan asit fosfataz Piridinolin ve piridinolin içeren peptidler Kemik siyaloprotein | Piridinolin ve deokspiridinolin (kollajen çapraz bağları) ve ilgili peptidler Açlık idrar kalsiyumu ve hidroksiprolini İdrar hidroksilizin glikozidleri |

2.2.8. Osteoporozda Tedavi

Aşağıdaki tabloda osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik rezorpsiyonunu önleyen ilaçlar gösterilmektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik rezorpsiyonunu önleyen ilaçlar

| |
|--|
| 1. Östrojen |
| 2. Vitamin D ve aktif metabolitleri |
| 3. Kalsiyum |
| 4. Kalsitonin |
| 5. Bisfosfonatlar |
| 6. Selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM) |
| 7. İpriflavon |
| 8. Tibolon |
| 9. Tiazid diüretikler |

2.2.8.1. Kemik Rezorpsiyonunu Önleyen İlaçlar

2.2.8.1.1. Kalsiyum:

Kalsiyum absorpsiyonu, yaş ilerledikçe aktif vit D'nin azalmasına bağlı olarak azalır. (45). Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinse göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri; erkeklerde 25-65 yaş arası 1000 mg/gün, kadında 25-50 yaş arası 1000mg/gün, postmenapozal dönemde östrojen alan hastalarda 1000mg/gün, almayanlarda 1500 mg/gün, 65 yaş üzeri 1500 mg/gün olarak tavsiye edilmiştir (46).

2.2.8.1.2. Vitamin D:

Yaşlılıkla birlikte deri ve böbreklerin aktif D vitamini sentez kabiliyetleri ve intestinal Ca emilimi azalması, östrojen eksikliğine bağlı olarak 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinde azalma, PTH'a renal 1,25 (OH) 2D3 üretme cevabının azalması nedeniyle osteoporozlu hastalarda aktif D vitamini kullanılır.

Osteoporozun en önemli komplikasyonu olan fraktür durumunda kas kuvvetini artırmak, nöromüsküler koordinasyonun artırılması ve düşme eğilimini azaltarak kalça kırığı insidansının azaltılması yönünde etkileri vardır (47).

2.2.8.1.3. Östrojen:

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkisi, kalsiyum dengesi üzerinden olduğu kadar kemik doku üzerinden de gerçekleşmektedir. Aşağıdaki tabloda dolaylı ya da doğrudan etkileri verilmiştir (Tablo11).

Tablo 11. Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri

| |
|--|
| 1. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu |
| 2. Sitokinlerin sentezinde yavaşlama |
| 3. Büyüme faktörlerinin sentezinde artış |
| 4. Kalsitonin üzerinde olumlu etki |

Prostaglandinler, özellikle E serisi prostaglandinler, düzeyleri artınca döngü (turnover) hızı artar. Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojenler, özellikle E serisi (PGE₂) olmak üzere prostaglandin sentezini azaltırlar ve bu yolla kemik döngüsü (turnover) hızının yavaşlamasına yardımcı olurlar.

Östrojen, kemik ve hemopoetik hücreler tarafından sentez edilen ve kemik yıkımının potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatır ve dolayısıyla postmenopozal kemik yıkımında azalma sağlar. Östrojen, kemik yapımının düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik yapımı üzerine yardımcı etki sağlar (48).

Östrojene cevap kortikal kemik ile trabeküler kemik arasında farklılık gösterir. Trabeküler kemiklerde belirgin bir artış saptanırken ön kol gibi kortikal kemiklerde, sadece kemik yapısı korunur. Östrojen tedavisi ile ön kol ve kalça kırıkları %50-60 oranında azalmaktadır (49, 50). Östrojen tedavisine Ca eklenmesi ile vertebral kompresyon kırıklarının %80 azaldığı gözlenmiştir (51). Kemik yoğunluğunu korumak için 1-2 mg östradiol (E₂) ya da 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterlidir (52, 53). Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E₂ kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır (54).

2.2.8.1.4. Kalsitonin:

Kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerince üretilen, 32 aminoasitli bir peptiddir ve kemik yıkımını önler. Osteoklastların kalsitonin reseptörleri vardır ve kalsitonin, osteoklastların faaliyetini hızla inhibe eder (55). Bulantı, yüz kızarması, ishale neden olur. PTH'nin tersi bir etki ile hipokalsemiye neden olur.

İntranazal sprey uygulanması, yüksek döngülü genç postmenopozal osteoporozlu kadınlarda gün aşırı 200 IU, yerleşmiş OP'da ise günlük 200 IU şeklinde önerilmektedir (56).

2.2.8.1.5. Bifosfonatlar:

Bifosfonatların kemik üzerindeki en büyük etkisi osteoklastlar yoluyla oluşan kemik yıkımını inhibe etmeleridir. Bifosfonatlar kemik mineral yoğunluğunda artış oluşturmaktadır.

En sık kullanılan bifosfonatlar alendronat, etidronat, risedronat, klodronat, tiludronat, ibandronat ve pamidronattır (57).

Bifosfonatlar ile tedavide çok az yan etki rapor edilmiştir. Ağız yoluyla verilen pamidronat, ibandronat ve alendronat ile doza bağlı özofageal ve gastrik yan etkiler görülebilir. Çoğu bifosfonatta yan etki olarak gözlenen ateş, önerilen dozda alendronatta rastlanmaz. Çok nadir diğer yan etkiler rash-döküntü, trombositopeni, kemik ağrısında artış ve göz rahatsızlıklardır (58).

Tüm bifosfonatlar gastrointestinal yoldan zayıf absorbe olurlar ve biyoyararlanımları yiyeceklerle veya kalsiyum içeren sıvılarıyla alındığında belirgin olarak azalır. Bu nedenle yiyeceklerden bir saat önce alınmalıdır.

İbandronat, pamidronat, tiludronat, zoledronat-(yurtdışında) nadiren kullanılan bifosfanatlardandır.

2.2.8.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM):

Günümüzde alfa ve beta olarak adlandırılan iki ayrı östrojen reseptörü olduğu bilinmektedir ve östrojenin ve SERM'lerin farklı dokularda farklı reseptörleri uyararak etki gösterdikleri düşünülmektedir (59).

Raloksifen: İkinci kuşak bir SERM olup, östrojen reseptörüne bağlanır. Bazı dokularda östrojen aktivitesini taklit ederken (östrojen agonistik etki), diğerlerinde inhibe eder (östrojen antagonistik etki). Raloksifen oral uygulamadan sonra hızla emilir. Oral alınımı takiben büyük oranda ilk-geçiş metabolizmasına ve enterohepatik döngüye tabi olur. Raloksifenin kemik yıkımını azalttığı ve kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (60). Raloksifenin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi şu an sadece vertebral kırık riskini azaltabildiği yönündedir (61). Raloksifen kullanımında en sık görülen yan etki ateş basmasıdır (60).

2.2.8.2. Kemik Formasyonunu-Yapımını Artıran İlaçlar:

Kemik formasyonunu-yapımını stimüle eden ilaçlar Tablo 12' de sunulmuştur.

Tablo 12. Kemik Formasyonunu-Yapımını Stimule Eden İlaçlar

| |
|--|
| 1. Flor |
| 2. Kemik büyüme faktörleri (IGF I - II, TGF) |
| 3. Paratiroid hormon |
| 4. Paratiroid hormon reseptör agonistleri |
| 5. Vitamin D analogları |
| 6. Stronsiyum Tuzları |
| 7. Zeolit A |
| 8. Anabolik steroidler |

2.2.8.2.1. Paratiroid Hormon (PTH) ve İlgili Peptidler:

Paratiroid hormon devamlı olarak ve yüksek dozlarda tatbik edildiğinde, osteoklastik kemik yıkımını artırmaktadır (60). Aralıklı olarak ve düşük dozlarda verildiğinde ise, anabolik ve kemik yapımını artırıcı bir etki göstermektedir. Bu etkisi; kemik hücrelerinden insülin-benzeri büyüme faktörü I (İGF-1) ve transforming büyüme faktörü 13 (TGF-13) üretimini artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. PTH daha ziyade trabeküler kemikte, dolayısıyla omurgada etkin olmaktadır, kalçada etkisi azdır (59). PTH'nin bu etkisi 1-25 dihidroksi vitamin D3 ile daha da artmaktadır.

2.2.8.2.2. Stronsiyum Tuzları (ST) :

Stronsiyumun kemik üzerine etkileri, dozajına önemli oranda bağımlıdır. Yüksek dozdaki ST, kalsitriolü ve kemik mineralizasyonunu azaltır. Diğer yandan düşük dozlarda oral ST verilmesinin, sıçanlarda osteoid ve trabeküler kemik hacmini artırdığı, mineralizasyonu etkilemediği gösterilmiştir. Kısa süreli olarak verilen düşük dozların, geçici olarak osteoklastik aktiviteyi azalttığı ve uzun süreli kullanımda ise kemik yapımını uyardığı ve olumlu trabeküler kemik dengesi sağladığı saptanmıştır (63, 64).

2.2.8.3. Osteoporoz Tedavisinde Gelecek:

Osteoporoz tedavisinde, osteoklast fonksiyonlarını değiştirerek yıkımı önleyecek veya çeşitli mekanizmalarla osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik yapımını uyarabilecek bazı biyoefektif ajanların kullanımının ileride mümkün olabileceği düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır (65). Bu ilaçlar tablo 13’de sıralanmıştır.

Tablo 13. Gelecekte osteoporoz tedavisinde kullanılabilecek ajanlar

| |
|--|
| 1. İpriflavon (İP) |
| 2. PTH r P (37) |
| 3. Proton Pompa İnhibitörleri |
| 4. İntegrin Antagonistleri |
| 5. Amilin |
| 6. Osteoprogeterin |
| 7. Serbest O ₂ radikalleri oluşumunu önleyecek ajanlar (46) |
| 8. NO oluşturan ajanlar (SİN-1) (47) |
| 9. Kalsiyum kanal blokerleri |
| 10. Angiotensin II reseptör blokerleri veya ACE inhibitörleri |
| 11. Prostaglandin inhibitörleri |
| 12. İz elementler (Mn, Zn, Cu, Silicon) |
| 13. Tirozin kinaz inhibitörleri |
| 14. Matriks metalloproteinaz inhibitörleri |
| 15. Monoklonal antikorlar: Denosumab |

2.2.9. Osteoporozda Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür. Sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir (66).

Osteoporotik kırıklar; kronik ağrı, uzun süreli sakatlıklar, yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır (42, 67). Osteoporozlu hasta ciddi fiziksel semptomlar yanında sosyal ve mental olarak da etkilenebilir. Bu nedenle osteoporozlu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (68).

Yaşam kalitesi değerlendirme skalaları olarak Nottingham Sağlık Profili, Hastalık Etki Profili; Short Form 36 (SF 36) veya QUALEFFO kullanılabilir (68, 69). QUALEFFO-41'in osteoporozlu hastalarda doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği çalışmalarda gösterilmiştir (69). Beş alanda 41 soru içerir. Bu alanlar; ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sağlık algılaması ve mental fonksiyondur. QUALEFFO vertebral kırığı olan hastalarda da geçerli bulunmuştur (70).

2.3. Serbest Radikaller

Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 14) (71, 72, 73-77).

Tablo 14. Reaktif oksijen partikülleri

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

2.3.1. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve eksojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir (71, 76). Bunlar tablo 15' de sunulmuştur.

Tablo 15. Serbest Oksijen Radikallerini Oluşturan Kaynaklar

| Endojen Kaynaklar | Eksojen Kaynaklar |
|---|---|
| 1.Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemler 2.Fagositik hücreler 3. Otoksidasyon 4.Oksidan enzimlerin reaksiyonları 5. İskemi-reperfüzyon 6. Prostaglandinler | 1.Çevresel ajanlar 2.Radyasyon 3.Antineoplastik ajanlar 4. Stres |

2.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Sağlıklı bir organizmada toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Organizmada normal fizyolojik olaylar sırasında gelişen ya da çevresel zararlı ajanlara maruz kalınmasıyla ortaya çıkan eksojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (78).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede ROS ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrası reperfüzyon sırasında ROS artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarı artar.

Çoğu hastalıklarda artmış ROS hastalığın sebebi değildir, primer bozukluğa ikincil olarak oluşur ve ardından patogeneizde yer alırlar (79).

2.3.2.1. Proteinlere Etkileri

Proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- Proteinlerin fragmentasyonu,
- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar (76, 80).

2.3.2.2. Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri

DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır (75, 76, 81).

2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diyabetin patogeneğinde rol alırlar. Gözün vitröz hümöründe bol miktarda bulunan hiyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (76, 82).

2.3.2.4. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve bir çok hastalığa neden olur (81).

2.3.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya "antioksidanlar" olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (76, 83).

2.3.3.1 Antioksidan Etki Mekanizmaları

A. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

B. Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

C. Onarıcı etki:

D. Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (76).

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

A. Endojen antioksidanlar

1- Enzim olanlar;

- Süperoksit dismutaz (SOD),
- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px),
- Katalaz (CAT),
- Glutasyon s transferaz (GST),
- Glutasyon redüktaz (GSH-Rx),
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

2- Enzim olmayanlar;

- α -tokoferol (E vitamini),
- β -karoten,
- Askorbik asit,
- Melatonin,
- Ürik asit,
- Bilirubin,
- Glutasyon,
- Seruloplazmin,
- Albumin,
- Transferin,
- Ferritin gibi.

B. Eksojen antioksidanlar

- Allopürinol,
- Folik asit,
- C vitamini,
- Trolox- C,
- Asetilsistein,
- Mannitol,
- Adenozin gibi (76).

2.3.4. Oksidatif stres

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluştuğunu biliyoruz. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle etkileşerek serbest oksijen radikalleri oluşturabilmektedirler. Hücrede oluşan ROS, "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar.

Ancak bazen hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla ROS oluşabilir. Organizmada hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla ROS meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır.

Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir

2.3.4.1. Nitrik Oksidin (NO) Oksidatif Etkileri

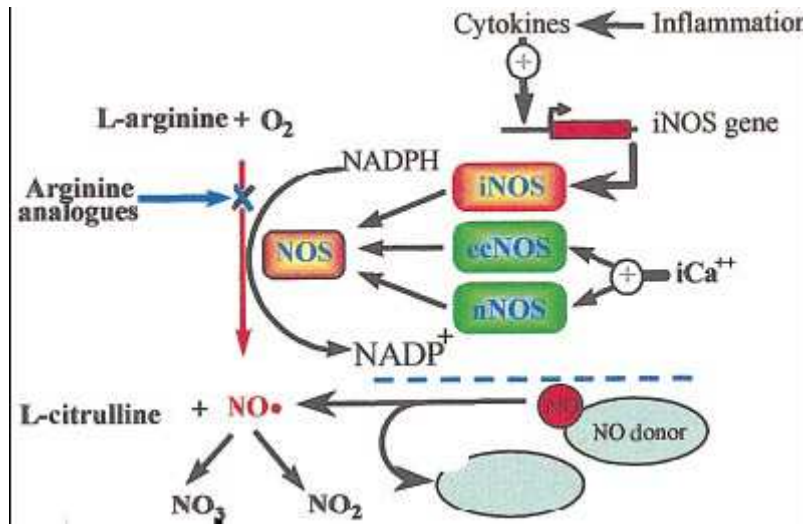
Nitrik oksit (NO) hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. NO sentezi bazı hücrelerde bir reseptöre bir stimülatörün bağlanmasına veya nöronlarda bir sinir uyarısına yanıt olarak meydana gelir.

NO muskarinik veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arjinin ve oksijenden, nitrik oksit sentaz etkisiyle sentezlenir. NO sentezinin insanda vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde kesin bir role sahip olduğu bilinmektedir. Aşağıdaki şekilde L-Arjininden ve oksijenden nitrik oksit sentezi görülmektedir.

2.3.5.Total Antioksidan Kapasite

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile m¼cadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. V¼cudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını s¼rd¼rebilmesinde kan ¼ok ¼nemlidir. Kan antioksidanların b¼t¼n v¼cuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (84).

Total antioksidan kapasiteye en b¼y¼k katkı plazmada bulunan antioksidan molek¼llerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında, serbest radikalleri yakalayan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Alb¼min, ¼rik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavanoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ¼rik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır Plazmada antioksidanlar etkileşim i¼indedir. Bu sinerjizme ¼rnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferol¼ yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ¼l¼m¼, antioksidanların tek tek ¼l¼m¼nden daha değerli bilgiler verebilir. Bu y¼zden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ¼l¼m¼ yaygınlaşmaktadır (85, 86).



şekil 5. L-Arjininden ve oksijenden nitrik oksit sentezi-

Nitrik oksit kemik hücre fonksiyonlarında önemli etkileri olan bir serbest radikaldir. Nitrik oksitin süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit (O_2^-) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. Böylece nitrik oksitin fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar. Vasküler tonüsün düzenlenmesi için süperoksit (O_2^-) ve nitrik oksit (NO^*) arasındaki fizyolojik dengenin önemli olduğu ileri sürülmektedir. Peroksinitrit, nitrik oksit toksisitesinin başlıca sorumlusudur. Peroksinitritin proteinlere doğrudan zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2^*), hidroksil radikali (OH^*), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşür. Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. NO^* radikalinin stabil son ürünleri nitrit ve nitrattır. Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür (87-88).

3. Oksidatif stres ve deokspirinodilin düzeylerinin osteoporoz ile ilişkisi

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 (89). Ayrıca daha önceki çalışmalar süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikallerinin osteoklast diferansiasyonu ve kemik rezorpsiyonunun neden olduğu kemik kaybının patogeneğinde rol aldığını göstermiştir (90-92). 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-PGF2 α ve inflamatuvar yanıtın bir belirteci olan 15-keto-dihidro- PGF2 α 'yı idrar örneklerinde ölçtüler ve KMY ve kantitatif ultrason (QUS) ölçümleri ile karşılaştırdıklarında; 8-iso-PGF2 α 'yı KMY ve QUS ile negatif yönde ilişkili olarak rapor ettiler (93) 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).

Postmenapozal osteoporoz; östrojen eksikliği ve buna bağlı artmış osteoklastik aktivite ve kemik kaybıyla karakterize bir hastalıktır (94). Östrojen eksikliğinin osteoklastik rezorpsiyonu stümüle ettiği düşünölen mekanizmalar içinde; osteoklastlar üzerine direkt rezorptif etkileri, osteoklast indükleyici sitokin olan RANK ligandının (RANKL) upregölasyonu veya osteoblastların osteoprotegrin reseptörlerinin downregölasyonu sayılabilir (95). Buna ek olarak osteoporoz patogenezinde çeşitli inflamatuvar sitokinlerin rolü tartışılmaktadır. Östrojenin osteoklast destekleyici kemik iliğı stromal hücrelerinde, monositlerde ve lenfositlerde osteoporoz gelişiminde rolü olduğı düşünölen proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1b, IL-6 ekspresyonunu suprese ettiği rapor edilmiştir (96). Kemik dışında lipidler, endotelial hücreler ve nöronlar gibi diğör yapılarda da östrojenin yararlı etkileri vardır ve bu etkisini oksidatif savunmayı artırarak gösterdiği ortaya konmuştur (97). Östrojen benzer bir şekilde kemikte de oksidatif savunmayı artırır. Oksidatif savunmanın arttırılması hücrelerde reaktif radikallerin azaltılması ile gösterilebilir. Reaktif oksijen radikalleri yüksek konsantrasyonlarda birçok hücre bileşenine zarar verebilir ve ayrıca oksidatif injuriye sebep olduğı dozlardan çok daha düşük dozlarda sinyal proteinlerini etkiler (98). Süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri DNA, protein ve lipidlerde ciddi hasara sebep olur. ROS'un yüksek seviyeleri, normal selöler metabolizma (mitokondrial elektron transportu v.b.) veya çevresel stimuluslardan dolayı (sitokinler, UV radyasyon v.b.) normal redoks balansının ve oksidatif stres durumunun değışmesi sırasında üretilir (99).

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-1b, IL-2, IL-6, IL-8) ve östradiol, osteokalsin, idrarda DPD düzeylerini ölçtöler. Bu çalışmada sonuç olarak, postmenapozal dönemdeki kadınlarda östrojen düzeyindeki azalma ile birlikte IL-6 ve TNF- α düzeylerinde artış olduğı gözlenmiştir. Ancak sitokinler ile östrojen, KMY ve kemik döngü belirteçleri arasında bir ilişki görülmemiştir (100). Sitokinlerle ilgili olarak bu çalışmalara ters düşen çalışmalar da mevcuttur. Yıldız ve ark.'ları postmenapozal dönemdeki 108 kadın olgunun kemik mineral yoğunluğu ile serum sitokin, osteokalsin ve intakt parathormon değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında (postmenapozal sağılıklı, 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 (101).

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 (102). Yapılan başka bir çalışmada IL-6 serum düzeyinin kemik kaybı ile ilişkili olduğu ama menopoz sonrası 10 yıldan itibaren bu ilişkinin olmadığı belirtilmektedir (103).

Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisini belirleyen temel etkiler arasında kemik döngüsünün hızı önemli bir yer tutmaktadır. Buna bağlı olarak kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olması beklenen bir bulgudur (104, 105). 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 (106). 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 (107). 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 döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur (43). Literatürde kemik mineral yoğunluğu ile biyokimyasal göstergeler arasındaki muhtemel ilişkiye ters düşen sonuçlar da mevcuttur. Peker ve ark.'ları 35 postmenopozal osteoporozlu ve 15 postmenopozal sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada KMY ile biyokimyasal göstergeler arasında ilişki bulmamışlardır (108). Gürer ve ark.'ları postmenopozal 23 osteoporotik ve 44 osteopenik ve premenopozal 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 (109).

4. MATERYAL ve METOD

4.1. Çalışma dizaynı ve hastalar

Bu kesitsel çalışmaya Ağustos-2011 ile Ocak-2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi dâhiliye polikliniklerine başvuran 65 yaş üstü hastalar alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı.

Ardışık olarak ve dışlama kriterine sahip olmayan 80 geriatric hasta iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=40) osteoporozu olan hastalardan ve Grup 2 (n=40) yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri benzer osteoporozu olmayan hastalardan oluşturuldu. Osteoporozu neden olabileceği düşünülen endokrin hastalıklar (Tiroid, DM, prolaktinoma, cushing, hiperph); Osteoporoz tedavisi alıyor olmak; steroid, thiazid diüretik, antikoagulan, LH-RH agonisti, antikonvulzan, piaglitazon, heparin, metotrexat, alüminyum içeren antiasit tedavisi olanlar; böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar; çölyak hastalığı, geçirilmiş gastrektomi operasyonu, malabsorbsiyonu olanlar; total parenteral beslenmesi, immobil olanlar; sigara ve alkol kullanımı olanlar; erken menopoz öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bu hastalardan DEXA ile kemik yoğunluğu ölçümü yapıldı, L2-L4 vertebra ve femur boynundaki T skoru -2,5 altında olanlar osteoporotik kabul edildi. Venöz kan örneklerinden oksidatif stres parametreleri ve 24 saat idrar örneğinden deoksipiridinolin bakıldı.

4.2. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

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

4.3. Kan örneklerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki her bir bireyin ön kol venöz damarından alınan 5 cc kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra TOS ve TAS düzeylerinin ölçüleceği serum örneği elde etmek için tüpler 10 dakika kadar 1500 r/dak devir hızında santrifuj edildi. Elde edilen tüm serum örnekleri etiketlendikten sonra analiz edilecekleri güne kadar biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda -80°C’de saklandı.

4.4. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (110).

4.5. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (111).

4.6. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (112,113). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \times 100$$

TAS, $\mu\text{mol trolox Equiv. / L.}$

4.7. Deoksipiridinolin düzeyinin ölçümü

Deoksipiridinolin: hastalardan 24 saatlik idrar toplanarak, siemens marka immulit 2000 hormon cihazında kemiluminesans yöntemiyle çalışıldı.

4.8. Diğer Biyokimyasal parametreler

Glukoz, Na (sodyum), K (potasyum), Üre, Kreatinin, Ast, Alt, Albumin, Alp, Ca, P, Mg, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL-Kolesterol (HDL-K), LDL-Kolesterol (LDL, CRP, ST3, ST4, ACTH, Kortizol, PTH, HbA1c gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitler ile yine Roche Cobas İntegra 800 otoanalizör cihazında ölçülmüştür

4.9. İstatiksel analiz

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 18,0 (Illniosis, Chigago, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için *One Sample Kolmogorov Smirnov* testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi. Kategorik değişkenler için *Ki-kare* testi uygulandı. Parametrik sayısal verilerin analizi için *Independent Sample T test*, non-parametrik dağılım gösterenler için ise *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Osteoporoz hastalarında oksidatif stres ve deoksipiridinolin düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisi için *Pearson korelasyon* analizi kullanıldı. İdrar deoksipiridinolin düzeylerinin osteoporoz hastalarında kullanılabilirliği ile ilgili ise *ROC-curve* analizi uygulandı. Tüm sonuçlar için iki yönlü p değerinin $< 0.05'$ in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Hastalara ait genel klinik, antropometrik, biyokimyasal bulguları tablo 10 de gösterilmiştir. Gruplar arası yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Grup 1 hastalarında TAS ve OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmaz iken ($p > 0,05$), TOS ve idrar deoksipiridinolin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Pearson korelasyon analizinde idrar deoksipiridinolin ve OSI düzeylerinin bakılan hiçbir parametre ile ilişkisi olmadığı görüldü (hepsi için $p >0,05$).

ROC-curve analizinde idrar deoksipiridinolin düzeylerinin 30.80 mg/mL üzerindeki değerleri osteoporoz hastalarını tespit etmede %67 sensitivite ve %68 spesifite ile gösterdiği görüldü (eğri altındaki alan = 0,734; %95 güvenlik aralığı: 0,624-0,844).

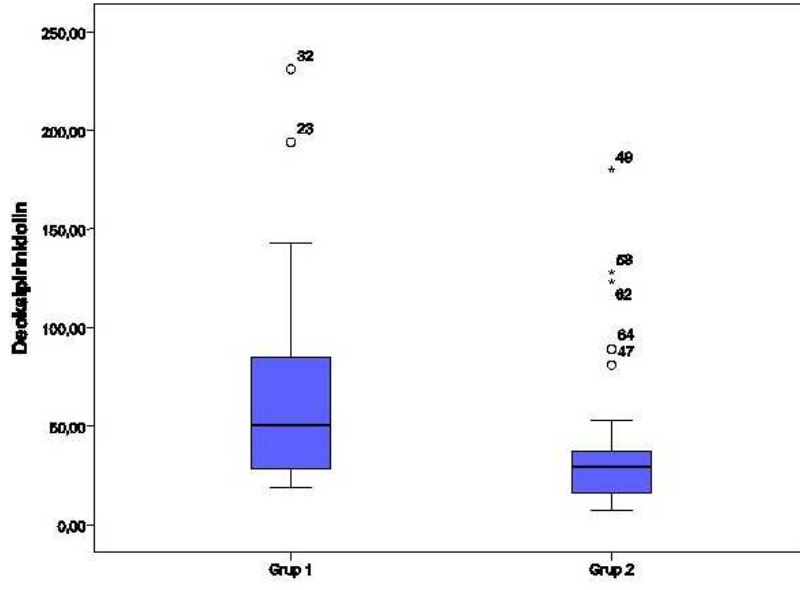
Tablo 16. Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik verileri, biyokimyasal bulguları

| | Grup 1 (n=40) | Grup 2 (n=40) | p değeri |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Yaş (yıl) | 71,77±6,47 | 70,02±4,84 | 0,176 |
| Cinsiyet (K/E) | 30/10 | 28/12 | 0,617 |
| BMI (kg/m ²) | 28,62±2,84 | 27,48±3,85 | 0,138 |
| Açlık KŞ (mg/dL) | 105,37±14,22 | 106,20±17,64 | 0,819 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,73±0,16 | 0,70±0,17 | 0,438 |
| Üre (mg/dL) | 33,55±8,41 | 31,30±8,66 | 0,242 |
| ALT (U/L) | 17,82±7,42 | 20,10±7,63 | 0,180 |
| AST (U/L) | 19,52±6,22 | 21,50±7,55 | 0,206 |
| Albumin (g/dL) | 3,19±0,66 | 3,24±0,52 | 0,732 |
| ALP (U/L) | 93,02±30,15 | 85,75±30,05 | 0,283 |
| Ca (mg/dL) | 9,28±0,63 | 9,21±0,05 | 0,607 |

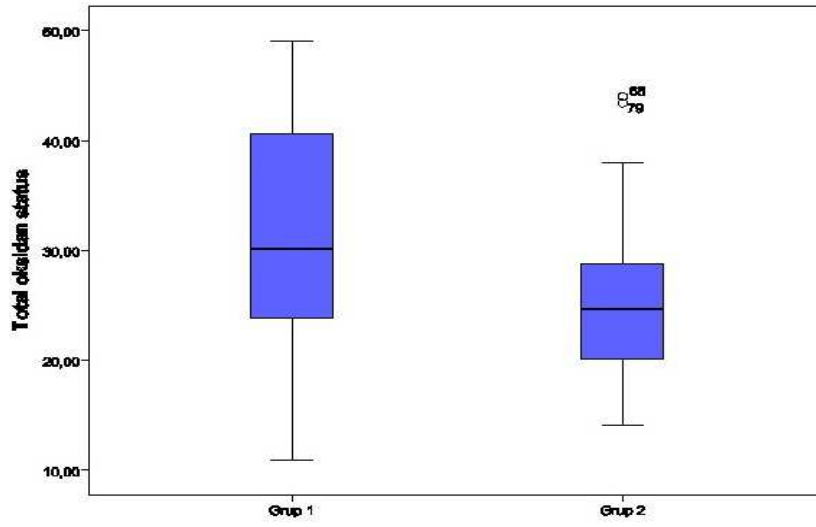
| | | | |
|---|--------------|--------------|-------|
| Fosfor (mg/dL) | 3,46±0,57 | 3,31±0,56 | 0,250 |
| T.kolesterol(mg/dL) | 191,32±41,02 | 179,80± | 0,282 |
| Mg (mg/dL) | 1,99±0,28 | 1,99±0,23 | 0,997 |
| LDL (mg/dL) | 112±30,7 | 103,7±40,4 | 0,271 |
| HDL (mg/dL) | 46,8±10,9 | 45,27±13,51 | 0,574 |
| TG (mg/dL) | 162,27±90,4 | 156,52±80,52 | 0,765 |
| TSH (mIU/L) | 1,78±1,07 | 1,95±1,16 | 0,498 |
| PTH (pg/mL) | 83,05±48,1 | 58,2±19,2 | 0,004 |
| Sed mm/saat | 24,02±13,8 | 21,6±11,04 | 0,395 |
| CRP (mg/dL) | 1,87±2,57 | 1,24±0,86 | 0,150 |
| Hemoglobin (g/dL) | 12,70±1,49 | 15,8±2,01 | 0,320 |
| OSİ Arbitrary Units | 3,44±1,20 | 3,01±1,24 | 0,127 |
| Tos $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L | 31,81±10,02 | 25,56±7,37 | 0,002 |
| Tas: $\mu\text{mol trolox}$ Equiv. / L | 0,94±0,13 | 0,89±0,18 | 0,208 |
| DPD (mg/ml) | 63,80±48,1 | 36,3±36,2 | 0,005 |

Tablo 17: Yirmidört saatlik idrarda dpd-düzeylerinin korelasyon analizi

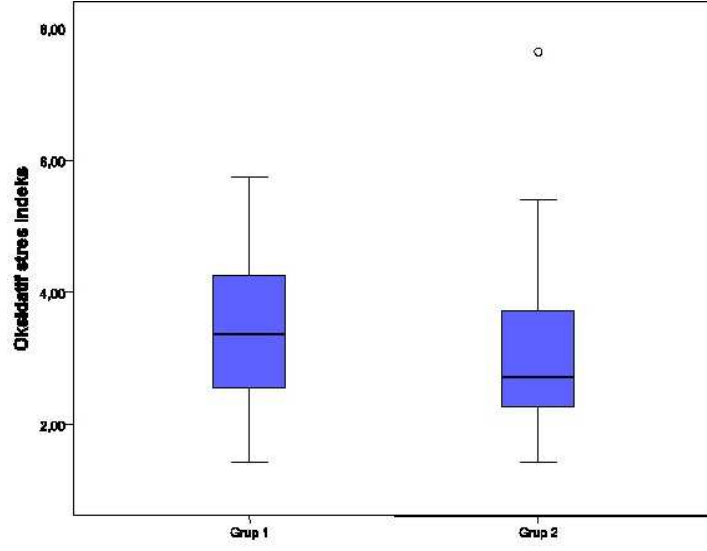
| | Deoksiipiridinolin | | Oksidatif stres indeksi | |
|---|--------------------|-------|-------------------------|-------|
| | r | P | r | P |
| Yaş (yıl) | 0,236 | 0,143 | 0,105 | 0,520 |
| Gukoz (mg/dL) | 0,057 | 0,726 | 0,040 | 0,808 |
| BMI (kg/m ²) | 0,049 | 0,765 | 0,116 | 0,475 |
| Üre (mg/dL) | 0,040 | 0,806 | 0,157 | 0,334 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,276 | 0,084 | 0,076 | 0,641 |
| Alt (U/L) | 0,065 | 0,691 | 0,187 | 0,248 |
| Albumin (g/dL) | 0,081 | 0,619 | 0,014 | 0,931 |
| Alp (U/L) | 0,138 | 0,397 | 0,019 | 0,907 |
| Ca (mg/dL) | 0,366 | 0,020 | 0,161 | 0,320 |
| P (mg/dL) | 0,010 | 0,953 | 0,191 | 0,237 |
| Mg (mg/dL) | 0,199 | 0,218 | 0,195 | 0,228 |
| LDL (mg/dL) | 0,056 | 0,733 | 0,035 | 0,829 |
| HDL (mg/dL) | 0,327 | 0,039 | 0,090 | 0,580 |
| T.Kolesterol (mg/dL) | 0,057 | 0,725 | 0,080 | 0,626 |
| TG (mg/dL) | 0,171 | 0,291 | 0,041 | 0,802 |
| Hb (g/dL) | 0,031 | 0,848 | 0,087 | 0,595 |
| Crp (mg/dL) | 0,009 | 0,954 | 0,044 | 0,786 |
| Tsh (mIU/L) | 0,131 | 0,421 | 0,220 | 0,172 |
| Pth (pg/mL) | 0,093 | 0,569 | 0,400 | 0,011 |
| Sedim (mm/saat) | 0,102 | 0,533 | 0,055 | 0,737 |
| Tas µmol trolox Equiv. / L | 0,184 | 0,255 | 0,143 | 0,380 |
| Tos µmol H ₂ O ₂ Equiv. / L | 0,210 | 0,193 | 0,405 | 0,009 |
| OSİ Arbitrary Units (AU) | 0,011 | 0,941 | - | - |



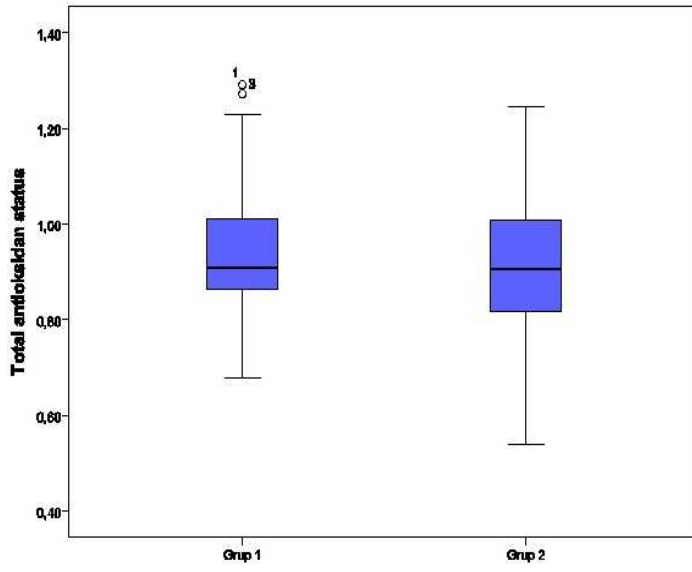
Şekil 6: Gruplar arası Deoksipiridinolin düzeyleri



Şekil 7: Gruplar arası TOS düzeyleri

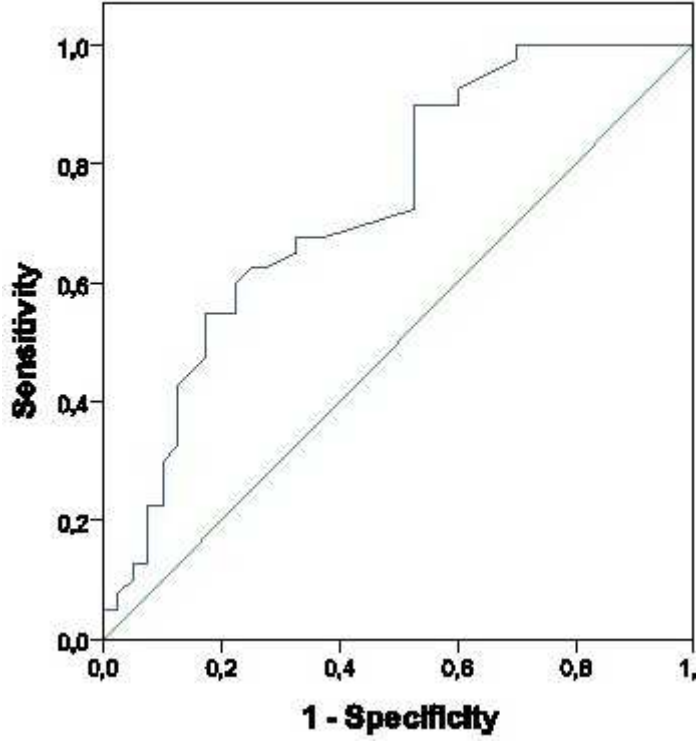


Şekil 8: Gruplar arası OSI düzeyleri



Şekil 9: Gruplar arası TAS düzeyleri

ROC Curve



Şekil 10: Deoksipiridinolin düzeylerinin ROC analizi grafiği

6.TARTIŞMA

Bu çalışma geriatric osteoporoz hastalarda oksidatif stres parametreleri ile idrar deoksipiridinolin düzeylerini araştıran ilk çalışma olup ana sonuçları şu şekildedir. (i) İdrar deoksipiridinolin düzeyleri osteoporoz hastalarında yüksek bulunmuştur, (ii) oksidatif stres indeksi her iki grupta benzer bulunmuştur, (iii) oksidatif stres ile idrar deoksipiridinolin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır, (iv) idrar deoksipiridinolin düzeyleri geriatric osteoporoz hastalarını tespit etmede zayıf derecede etkin bir yöntemdir

Osteoporoz kemik kalitesinin azalması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların yaşam kalitelerini etkileyebilmesi, uzun süreli ve pahalı tedavileri gerektiren komplikasyonlara hatta ölüme yol açabilmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (114, 115). Oksidatif stresin osteoporoz hastalarındaki rolü çok fazla sayıda çalışmada bakılmıştır. Sonuçlar genel anlamda çelişkilidir.

Çeşitli çalışma sonuçları, osteoporozun patofizyolojisinde oksidatif stresin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir (9). Otoriteler artmış reaktif oksijen partiküllerinin hastalığın nedeni olmadığını, sürecin primer bozukluğa ikincil olarak gelişerek patogeneizde yer aldığını savunmaktadır (79). Menapoz döneminde oksidatif stresde artma ve eritrositlerde glutatyon, total tiol, α tokoferol ve askorbik asit gibi bazı antioksidanlarda azalma olduğu gösterilmiştir (10). Serbest oksijen radikallerinin kemik resorpsiyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (11). Bu etkinin sıklıkla osteoklastların farklılaşması üzerinden gerçekleştiği yaygın kabul görmektedir (116-120).

Epidemiyolojik veriler, antioksidanların hastalıkların insidansında azalmaya neden olduğunu desteklemektedir (121). Sontakke (122) ve Maggio (120) postmenapozal osteoporotik kadınlarda, plazmada güçlü antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz düzeyinin önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Bir diğer çalışmada ise postmenapozal kadınlarda TAS değerlerinde anlamlı azalma ve TOS değerlerinde anlamlı artma olduğu gösterilmiştir (10). Osteoporozu olan hasta grubu ve sağlıklı kontrollerde oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin karşılaştırıldığı bir çalışmada; TAS ve OSİ değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu, ancak TOS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadığı rapor edilmiştir (123).

Wolf ve arkadaşlarının (124) yaptığı çalışmada, postmenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve serum antioksidanları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise geriatrik osteoporoz hastalarının TAS ve OSİ değerleri geriatrik sağlıklı kontrollere göre benzer, TOS düzeyleri ise yüksek olarak bulundu.

Kemik turnoveri kemik dokusunun canlılığını sağlayan ve birbirini takip eden kemik formasyonu, kemik rezorpsiyonu ve mineralizasyon dönemlerinden oluşan bir döngüdür. Kemik turnoveri kemikte yaşlanmaya ve yıpranmaya bağlı süreci önlemektedir. Turnover sürecindeki kemik formasyon ve rezorpsiyon 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 döngüsünün hızı önemli bir yer tutmaktadır. Buna bağlı olarak kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olması beklenen bir bulgudur (104, 105).

Literatürde bir kemik turnoveri olan deokspiridinolinin osteoporoz hastalarındaki düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcut olup ve genel anlamda osteoporoz olmayan hastalara göre düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. 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 (106). Minura ve ark.'ları, premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken; postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid, piridinolin ve ALP değerleri ile KMY arasında negatif korelasyon ve karboksiterminal propeptid miktarı ile kemik kaybı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (107). 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 döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur (44).

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 (108). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olacak şekilde idrar deoksipiridinolin düzeyleri geriatrik hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur.

Deoksipiridinolin düzeylerinin osteoporoz hastalarında tarama testi olarak kullanılabilirliği ile ilgili yapılmış bir çalışma bilgilerimize göre bulunmamaktadır. Deoksipiridinolin düzeyleri kolay uygulanabilirliği, ucuz olması gibi nedenlerden dolayı osteoporoz hastalarında kullanılabilir bir belirteçtir. Geriatrik osteoporoz hastalarında kullanılabilirliği amacıyla çalışmamızda yaptığımız analiz sonucunda osteoporozu tespit etmede orta düzeyde etkin bir belirteç olarak tespit ettik. Deoksipiridinolin düzeylerinin 30,80 md/dL üzerindeki değerinin üstünde olması geriatrik osteoporoz hastalarını göstermede % 67 sensitivite ve % 68 spesifiteyle gösterebileceğini tespit ettik.

Çalışmamızın göz önünde bulundurulabilecek çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak hasta sayımız az, tek merkez çalışması olması ve kesitsel bir çalışma olması ana kısıtlılıklarıdır. Ayrıca tarama testi olarak deoksipiridinolinin orta derecede osteoporozu göstermesi hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız oksidatif stresin osteoporoz hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini - neden veya sonucu olduğu- göstermemiştir. Fakat deoksipiridinolin düzeylerinin bu hastalıkta tarama testi olarak kullanılabilirliğini, bu vesile ile bu hastalığın erken tanı ve takibinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Yinede çalışmamızın çok merkezli daha fazla hasta sayısı ile yapılan özellikle randomize prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

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*. Blackwell Science Ltd. London 1997: 14-147.
3. Sindel D. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DEXA yöntemi. *Galenus* 1998; 22-7.
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, 30-1.
5. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. In: *Theoretical consideration and clinical use in osteoporosis*. *Am J Med* 1993; 95: 5-11. örnek
6. Özgoçmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Yılmaz 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 1563-81.
8. Ersler WB, Harman SM, Keller ET. Immunologic aspects of osteoporosis. *Dev Comp Immunol* 1997; 21: 487-99.
9. Yalın S, Bağış S, Polat G, Doğruer N, Hatungı R. Osteoporoz oksidatif Stres Hastalığı Mıdır?. 18. Ulusal Biyokimya Kongresi, Trabzon. <http://www.Turk J Biochem.com>.
10. Vural P, Akgül C, Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42 (Pt 3):220-3.
11. Göktaş UB, Bilgihan A, Özel Ü, Kurdoğlu M, Erdem A. Postmenapozal Dönemde Oksidatif Stres; AOPP (İleri Düzey Protein Oksidasyonu) ve Lipit Peroksidasyonu. *Tutk J Biochem*, 2005; 30 (1) 1-172.
12. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. Favus MJ (Ed.): *Primer on mineral metabolism*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1993, 3-9.
13. Clifford J. Rosen, MD; Alan Tenenhouse, MD: Biochemical markers of bone turnover. *Postgraduate Medicine*, 1998, 104 (4):101-14.
14. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. *Romatoloji Bülteni* 1993; 1: 73-7.

- 15.Fawcett, D.W.: A text book of histology (12 th edition). Chapman Hall, New York USA, 1994:194-233,
16. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz (1.baskı) Ankara. Türkiye Klinikleri 2006 Temmuz; 10-24.
- 17.Key, L. L. ,Rirs, W. L. ,Tavlor, R. G., Havs B. D. , Pitzer B. L. : Oxygen derived free radicals in osteoclast: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. Bone 1990; 11: 15-9.
- 18.Oursler, M. J., Li, L., Osdoby, P.: Characterizations of an osteoclast membrane protein related superoxide dismutase. J. Bone Minner Res. 1989; 4 (Suppl) :591-2.
19. Conference Report. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. The Ame of Medicine. 1993; 94: 646-50.
20. Mohammad Masud Iqbal, MD, MPH, MSPH: Osteoporosis: Epidemiyology, Diagnosis, and Treatment. South Med J, 2000; 93(1):2-18.
- 21.Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism; Editor, Murray J. Favus, 1993; 230-1.
- 22.Kologlu, S. Osteoporoz, Ajans-Türk Basın ve Basım A.S. Ankara, 1998; 1-7.
- 23.Cooper C. Epidemiyology Public Health İmpact of Osteoporosis. Bailliere's Clinical Rheumatology, 1993; 7(3): 459-77.
- 24.Sarah L Morgan, Kenneth G Sarag, Bruce A Julian, Harry Blair. Osteopenic Bone Diseases. Arthritis and Allied Conditions. 14th Edition vol 2 p:2449-2496
- 25.Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1997; 7: 390-406.
- 26.Kutlu M., Çalışkaner Z.: Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. Endokrinolojide Yönelişler,1993; 4 (1) : 42-52.
- 27.Hasan oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon Cilt-3. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 1199-1215.
- 28.Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz. (2. baskı). Ankara Güneş Kitabevi. 2005: 5-36.
- 29.Tanakol R: Fizyopatolojik Etmenler. In Osteoporozda Kemik Kalitesi Gökçe Kutsal Y, Ed.Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004; 3-70.
- 30.Harper KD, Weber JJ.secondary Osteoporosis Diagnostic Considerations. Endokrinology And Metabolizm. Clin Nort Am 1998; 2: 325-47.
- 31.Rizzoli R, Bonjour JP: Determinants of peak bone mass and mechanizm of bone loss. Osteop int. 1999; 9:17-23.

- 32.Rodan AG, Rodan S B. The Cells of Bone. Osteoporosis Lippincott-Raven, Philadelphia. 1995;1-40.
- 33.Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In Recker R(ed). Bone Histomorphometry, Techniques and Interpretation. CRC Press, Boca Raton 1983; 143-223.
- 34.Doç. Dr. Ertuğrul Taşan Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 17-32.
- 35.Buck Walter J A, Glimcher M J, Cooper R R: Bone Biology. J. Bone and Joint Surg 1995; 77:1256-89.
36. Mc Cord JM: Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem 1993; 26, 351-7.
- 37.Garett 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; 85:629-632.
- 38.Prof. Dr. Ülkü Akarınmak Osteoporozda klinik ve risk faktorleri İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 33-40.
- 39.Overgaard K, Hansen M A, Riis B J, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. Calcified Tissue Int. 1992; 50: 30-5.
- 40.Kanis J A, McCloskey E V, Takats D, Pande K. Assesment of Bone Mass, Quality and Architecture. Osteoporosis Int. 1999; 2:24-8.
- 41.Ataman Ş. Osteoporozda Laboratuar İncelemeleri. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz. Ankara. Güneş Kitabevi. 2001; 99.
- 42.Sinaki M: Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL, ed. Physical Medicine & Rehabilitation, Philadelphia: Saunders, 2000; 894-912.
- 43.Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998; 27:303-23.
- 44.Sindel D. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuar yöntemler. Prospect Tıp Derg 1998; 2: 143-7.
- 45.NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on optimal calcium intake. JAMA, 1994; 272: 1942-8.

46. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention, and treatment in primary care. *Geriatrics*, 1998; 53: 22-40.
47. Doç. Dr. Şansın Tüzün İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Osteoporoz sempozyumu, İstanbul, 1999; 83-9.
48. Doç. Dr. Hakan Seyisoğlu İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Osteoporoz sempozyumu, İstanbul, 1999; 73-81.
49. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med*, 1985; 102: 319-24.
50. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: The Framingham Study. *New Engl J Med*. 1987; 317: 1169-74.
51. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis: comparison with conventional therapy. *New Engl J Med*, 1982; 306: 446-50.
52. Christiansen MS, Hagen C, Christiansen C, Transbol I. Dose response evaluation of cyclic estrogen/gestagen in postmenopausal women: placebo-controlled trial of its, gynecologic and metabolic actions. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 144: 873-9.
53. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*, 1984; 63: 759-63.
54. Reginster JY, Sarset N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int*, 1992; 51: 340-3.
55. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1998; 12;338(11):736-46.
56. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani S, Gonnell S, Civitelli K. An effective regime intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int*. 1992; 50: 381-3.
57. Berker E. Bifosfonatlar ve florid tuzları. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). *Menopoz ve Osteoporoz*. İstanbul. 2000; 446-51.
58. Prof. Dr. Ülkü Akarırmak Osteoporoz Tedavisinde bifosfonatlar ve deneysel tedaviler İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul 1999; 91-9.

59. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol.* 1998; 54: 15-112.
60. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al. The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997; 337:1641-7.
61. Bruce E, Dennis MB, Bruce HM, Ronald KK, Thomas N, Harry KG, et al. Reproduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-45.
62. Canalis E, Centrella M, Burch W et al: Insulin like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83 ; 60-5.
63. Reginster JY: Miscellaneous and experimental agents. *Am J Med Science*, 1997; 313: 33-40.
64. Canalis E, Hott M, Deloffre P et al: The divalent strontium salt S 12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, 1996; 18: 517-23.
65. Patel S: Current and potential future drug treatments for osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:700-14.
66. Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Toronto: Mosby, 2003; 517-30.
67. Arasıl T. Günümüzde osteoporoz. In: Gökçe-Kutsal Y ed. *Osteoporoz cep kitabı*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005; 1-8.
68. Akyüz G. Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi . In: Gökçe Kutsal Y, Eryavuz Sarıdoğan M eds. *Osteoporoz Tanı ve Tedavi Klavuzu* , İstanbul, Deomed medikal yayıncılık, 2005; 165- 70.
69. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):447-55.
70. Lips P, Cooper C, Agnusdei D et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: Validation of the Quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Osteoporos Int* 1999; 10: 150-60.
71. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Aydogan R, Yilmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2007; 295(1-2): 45-52.

- 72.Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., Corke, H. Antioksidant Activity and Phenolic Compounds Of 112 Traditional Chinese Medicinal Plants Associated With Anticancer, *Life Sciences*, 2004; 73; 2157-84.
- 73.Sökmen, A. Gürel, E. “Bitki Biyoteknolojisi”, Edt. Babaoğlu M., Gürel E., Özcan S. Bölüm 7, Sekonder Metabolit Üretimi. Selçuk Üniversitesi Vakfı Yayınları, Konya., 2001; 211-61.
- 74.Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery, *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79: 6, 990-7.
- 75.Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?, *Lancet*, 1994; 344: 8924, 721-4.
- 76.Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri.1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, s 3-24 ,1995.
- 77.Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application., *Am J Med*, 1991; 91: 3, 31-8.
- 78.Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 92-5.
- 79.Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların Patogenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 96-101.
- 80.Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
- 81.Cheeseman, KH., Slater, TF., An Introduction To Free Radical Biochemistry. *Br.Med.Bull*. 1993; 49(3): 479-80.
- 82.Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes*, 1991; 40: 4, 405-12.
- 83.Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis, *Clin Lab Med*, 1993; 13: 2, 463-80.
- 84.Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia, *Schizophr Res*, 1998; 32: 1, 1-8.
- 85.Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-9.

86. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 11, 1106-14.
87. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, PA pp 610-611, 1995.
88. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1999:336-356
89. Evans P, Halliwell B. Micronutrients oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr* 2001; 85: 67-8.
90. Bax BE, Alam ASMT, Banerji B et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 1153-8.
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: 632-9.
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: 728-35.
93. Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:275-9.
94. Riggs, B.L., Khosla, S., and Melton, L.J., III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 279–302.
95. 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.* 97:7829–34
96. Paccifici R. Editorial: Cytokines, estrogen and postmenopausal osteoporosis-The second decade. *Endocrinology* 1998; 3(6): 2659-61.
97. 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: 269-70.
98. Droge, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82:47–95.
99. Haddad, J.J. Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox-sensitive transcription factors. *Cell Signal*, 2002; 14: 879–97.
100. Soykan G, Yalçın P. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis; relationship with estrogen, Bone Density and Turnover Biomarkers. *Rheumatism* 2006; 21: 49-55.

101. Yıldız M, Kokino S, Turan N. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin, osteokalsin, intakt PTH Değerleri ile Kemik Mineral Yoğunluğunun İlişkisi. Osteoporoz Dünyasından 2002, 8: 80-8.
102. Birtane M, Kokino S. Postmenopozal kadınlarda serum sitokin degerleri ile kemik mineral yogunlugu ve yapım-yıkım belirteçlerinin iliskisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2001;47(2):4-9.
103. 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.
104. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. Clin Chim Acta 2001;313 (1-2): 95-105.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Peker O, Oncel S, Bahçeci O, Güner G. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Dönemdeki Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri. Osteoporoz Dünyasından Dergisi.
109. Gurer N, Basak R, Bahadır C. Kemik mineral yogunlugu ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin iliskisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (2): 54-7.
110. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38(12):1103-11,
111. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clinical Biochemistry. 2004: 37 277-85
112. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stres in infants exposed o passive smoking. Eur J Pediatr 2005; 164:775-8.

113. Aycicek A., Varma M., Ahmet K., Abdurrahim K., Erel O.. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(5): 645-51.
114. WHO Technical Report Series. Assessment of Fracture Risk and its Application to screening for Postmenopausal Osteoporosis, 1994; 843-4.
115. Lippuner K, Von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporosis Int.* 1997; 7(5): 414-25.
116. Zaidi M, Alam ASM, Bax BE et al: Role of the endothelial cell in osteoclast control: New Perspectives. *Bone* 1993;14: 97-102.
117. Wimalawansa SJ, De Marco G, Gangula P et al: Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss. *Bone* 1996; 18: 301-4.
118. Lee NK, Choi YG, Baik JY, Han SY, Jeong DW, Bae YS, Kim N, Lee SY A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood*, 2005; 106:852-9.
119. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, Urry ZL, Chambers TJ. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest.* 2003; 112:915-23.
120. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, PaciWci R, Cherubini A Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1523-1527.
121. Venkat RD, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Rami Kumar MNV. *Journal of Controlled Release*, 2006;113; 189-207.
122. Sontakke AN, Tare RS. A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clin Chim Acta* 2002; 318: 145-8.
123. Dr. Şükri Güçbey Postmenapozal osteoporozlu hastalarda serumda total oksidatif ve antioksidatif kapasite ölçümü. Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi FTR A.D. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, Kasım 2007.
124. Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M, Jackson R, Lacroix A, LeboV MS. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:581-8

