

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZDA OKSİDATİF
STRES,KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU,KEMİK
YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİ VE YAŞAM
KALİTESİ**

Dr. Neslihan SORAN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

ŞANLIURFA
2009

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZDA OKSİDATİF
STRES, KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU, KEMİK
YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİ VE YAŞAM
KALİTESİ**

Dr. Neslihan SORAN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr.Özlem ALTINDAĞ

ŞANLIURFA
2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyiminden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanım Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ'a, bilgilerinden yararlandığım Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özcan EREL'e ve Doç. Dr. Nurten AKSOY'a , Ortopedi ve Travmatoloji A.D. başkanı Prof.Dr.Erdem IŞIKAN, Nöroloji A.D.başkanı Prof.Dr. Yaşar ÖZKUL'a ve bölüm başkanımız Doç. Dr. Pelin YAZGAN'a teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Gaziantep Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı çok değerli hocam Prof. Dr. Savaş GÜRSOY' a ve ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı, Yrd. Doç.Dr. Murat ULUDAĞ'a, öncelikle pek çok sıkıntıyı birlikte aştığımız ve pek çok güzelliği paylaştığımız bölüm arkadaşlarım olmak üzere birlikte çalıştığımız bütün asistan arkadaşlarıma, özellikle Dr. Ahmet DEMİRKOL'a teşekkür ederim. Birlikte çalıştığımız tüm yardımcı hastane personeline teşekkür ederim.

Her konuda bana destek olan sevgili eşim Yrd.Doç.Dr.Mustafa SORAN'a ve kızıma, hayatım boyunca her konuda bana destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Dokusu ve Metabolizması	3
2.1.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)	4
2.1.2. Kemik Dokusunun Hücreleri	5
2.1.2.1. Osteoblastlar	5
2.1.2.2. Osteoklastlar	5
2.1.2.3. Osteositler	5
2.1.2.4. Endosteal Hücreler	6
2.2. Osteoporoz	6
2.2.2. Osteoporoz Sınıflandırılması	7
2.2.2.1. Primer Osteoporoz	7
2.2.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi	8
2.2.4. Osteoporozda Patogenez	9
2.2.4.1. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri	11

2.2.4.2. Osteoporoz Patogenezinde Oksidatif	12
Kapasitenin Rolü	
2.2.5. Osteoporozda Klinik Bulgular:	12
2.2.6. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	13
2.2.7. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri	15
2.2.8. Osteoporozda Tedavi	16
2.2.8.1. Kemik Rezorpsiyonunu Önleyen İlaçlar	16
2.2.8.1.1. Kalsiyum	16
2.2.8.1.2. Vitamin D	16
2.2.8.1.3. Östrojen	17
2.2.8.1.4. Kalsitonin	18
2.2.8.1.5. Bifosfonatlar:	18
2.2.8.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri	19
2.2.8.2. Kemik Formasyonunu Artıran İlaçlar	19
2.2.8.2.1. Paratiroid Hormon (PTH) ve İlgili Peptidler	20
2.2.8.2.2. Stronsiyum Tuzları (ST)	20
2.2.8.3. Osteoporoz Tedavisinde Gelecek	20
2.2.9. Osteoporozda Yaşam Kalitesi	21
2.3. Serbest Radikaller (SR)	22
2.3.1. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	22
2.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri	23
2.3.2.1. Proteinlere Etkileri	23
2.3.2.2. Nükleik Asitlere ve DNA' ya Etkileri	23
2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri	24
2.3.2.4. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	24
2.3.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	24
2.3.3.1. Antioksidan Etki Mekanizmaları	24

2.3.4. Oksidatif Stres	26
2.3.4.1. Nitrik Oksidin (NO*) Oksidatif Etkileri	26
2.3.5. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Seçimi	29
3.2. Örneklerin Hazırlanması	30
3.2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	30
3.2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
3.3. Toplam Antioksidan Kapasite Ölçümü	31
3.4. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	40
6. KAYNAKLAR	43
7. EKLER	

Ek 1 Osteoporozlu Hasta Sağlık Değerlendirme Anketi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kemikte 'remodelling'in safhaları

Şekil 2. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler

Şekil 3. Normal (a) ve osteoporotik kemik (b)

Şekil 4. L-Arjininden ve oksijenden nitrik oksit sentezi

Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda TAS karşılaştırma

Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda TOS karşılaştırması

Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda OSI karşılaştırılması

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kemiğin yapısı

Tablo 2. Osteoporoza bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri

Tablo 3. Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 4. Doruk kemik kitlesini belirleyicileri olarak düşünölen faktörler

Tablo 5. Kemik döngüsünde etkili lokal ve sistemik faktörler

Tablo 6. Osteoporozda kullanılan görüntöleme yöntemleri

Tablo 7. DEXA sonuçlarının yorumlanması

Tablo 8. Laboratuvar incelemeleri

Tablo 9. Kemik döngüsünün formasyon, rezorpsiyonda yer alan biyokimyasal belirleyicileri

Tablo 10. Osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik rezorpsiyonunu önleyen ilaçlar

Tablo 11. Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri

Tablo 12. Kemik formasyonunu stimüle eden ilaçlar

Tablo 13. Gelecekte osteoporoz tedavisinde kullanılabilecek ajanlar

Tablo 14. Reaktif oksijen partikülleri

Tablo 15. Serbest oksijen radikallerini oluşturan kaynaklar

Tablo 16. Postmenapozal osteoporoz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda demografik özellikler

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal belirteçler

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda KMY ve t skorları

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun oksidatif kapasite, antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunda QUALEFFO 41 alt başlık ve total skor sonuçları

Tablo 21. Hasta grubunda risk faktörleri ile KMY ve oksidatif stres belirteçleri ilişkisi

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal belirteçlerle TAS, TOS, OSI

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunda BMD, TAS, TOS, OSI arasındaki ilişki

Tablo 24. Hasta grubunda QUALEFFO ile BMD, TAS, OSI, TOS arasındaki ilişki

KISALTMALAR

ALP	Alkalin fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
ATPaz	Adenozin trifosfataz
DNA	Deoksi ribonükleik asit
FSH	Folikül stimülan hormon
GnRH	Gonodotropin releasing hormon
IFN	İnterferon
IL-1	İnterlökin 1
İL-6	İnterlökin 6
L1	Lomber 1
L2	Lomber 2
L3	Lomber 3
L4	Lomber 4
L5	Lomber 5
LH	Lüteinize hormon
MR	Magnetik rezonans
T4	Torakal 4
T12	Torakal 12
TNF	Tümör nekroz faktör
TSH	Tiroid stimülan hormon
QUALEFFO-41	Quality of Life Questionnaire

ÖZET

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ ve BİYOKİMYASAL PAREMETRELERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışma, postmenapozal osteoporozlu kadınlarda, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve oksidatif stres belirteçleriyle ilişkisinin araştırılması amacıyla planlandı.

Yöntem: Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve postmenapozal osteoporoz tanısı almış olan 44 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda yaşam kalitesi QUALEFFO-41, serum oksidatif stres düzeyi Erel yöntemi, kemik mineral yoğunluğu dual enerji x-ray absorpsiyometri ölçümüyle belirlendi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve beden kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda kontrollere göre serum toplam oksidan kapasite yüksek, toplam antioksidan kapasite düşük bulundu ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$ sırasıyla). Kemik mineral yoğunluğu değerleri ile oksidatif stres indeksi, antioksidan kapasite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca, antioksidan kapasite ile QUALEFFO-41 yaşam kalitesi ölçeğinin ağrı ve fiziksel fonksiyon alt başlıkları ile negatif; QUALEFFO-41 yaşam kalitesi ölçeğinin total skoru ile OSI indeksi arasında negatif ilişki tespit edildi ($r = -0,138$ $p = 0,37$ ve $r = -0,085$ $p = 0,58$ ve $r = -0,080$ $p = 0,60$ sırasıyla).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre osteoporozun oksidatif stres oluşturan bir hastalık olduğu, oksidatif stresin hastalığın patogenezinde direkt rolü olabileceği gibi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ve bağımsız günlük yaşam aktivitelerini de olumsuz etkilediği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Postmenapozal osteoporoz, oksidatif kapasite, yaşam kalitesi.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE AND IT'S RELATION WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Objective: This study was planned to investigate of health related quality of life and relation with biochemical parameters in women with postmenopausal osteoporosis.

Methods: This study was conducted at the Physical Medicine and Rehabilitation Outpatients Clinic of Harran University. Forty-four patients with Postmenopausal osteoporosis and 40 healthy women were included in the study. Quality of life was evaluated by QUALEFFO-41, plasma oxidative stress markers were determined by Erel's method, bone mineral density was measured by using dual-X-ray absorptiometry (DXA).

Findings: There were no significant differences between two groups with respect to age and body mass index (BMI) ($p > 0.05$). Plasma total oxidant status were higher in patients than in healthy controls, plasma total antioxidant status were lower in patients than in healthy controls ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$, respectively). Furthermore, bone mineral density was not correlated with oxidative stres index and total antioxidant capacity. In addition, pain and social function subscales of QUALEFFO-41 were significantly negative correlation with oxidative stres index; total score of QUALEFFO-41 was showed significantly negative correlation with oxidative stres index ($r = -0,138$ $p = 0,37$ ve $r = -0,085$ $p = 0,58$ ve $r = -0,080$ $p = 0,60$ respectively).

Results: In a conclusion we thought that imbalance in oxidant/antioxidant status may play a role in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and quality of life and daily living activities may affected by oxidative stres.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, oxidative stress markers, quality of life.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu, kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterizedir (1).

Osteoporoz, insidansı yüksek bir halk sağlığı sorunudur. Osteoporozla bağlı kırıklar, özellikle kalça ve omurga kırıkları artmış mortalite, sakatlıklar ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle osteoporozun risk faktörlerinin tanımlanması ve önleme ve tedavi programlarının geliştirilmesi gereklidir.

Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin postmenapozal OP'un patogeneğinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Organizmada fizyolojik olaylar sırasında oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Endojen ve eksojen faktörlere bağlı olarak üretilen reaktif oksijen radikallerini organizmada antioksidan savunma sistemleri dengelemeye çalışır. Antioksidan savunma sisteminde herhangi bir yetersizlik, dengenin oksidanlar lehine kaymasına neden olmaktadır (2,3).

Nitrik oksit (NO), hem hücre içi hem de hücre dışında düzenleyici işlev gören küçük, reaktif bir serbest radikal moleküldür. Endotel, trombosit, vasküler düz kas hücreleri, nöronlar ve diğer NO üreten hücrelerden salınan NO birçok hücre işlevi düzenlemektedir. NO alt grupları; nöronal (nNOS veya NOS-1), indüklenebilir (iNOS veya NOS-2), ve endotelyal (eNOS veya NOS-3) nitrik oksit içerir. Endotelde sentezlenen nitrik oksit formu kemiğin yapısında bulunur. Östrojenler endotelyal hücrelerde ve osteoblastlarda eNOS aktivitesi ve mRNA'yı uyararak eNOS'un sentezlettiği NO yoluyla, kemiklerde seks hormonlarının etkilerini düzenlemede rol oynar (4). İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) sadece inflamatuvar cevapta ortaya çıkar. İnterlökin-1 (IL-1) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) gibi sitokinler, iNOS'nin ortaya çıkmasına neden olur. İnterferon (IFN) gama ve diğer sitokinler iNOS'in güçlü uyarıcısıdır. Şiddetli inflamasyonda artan iNOS, kemik döngüsünü ve şekillenmesini inhibe eder.

Hayvan deneyleri, eNOS'un kemik oluşumu ve osteoblast aktivitesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynadığını göstermiştir. Endotel hücresi kaynaklı endotelin, NO ve serbest oksijen radikalleri (SOR) gibi birçok maddenin osteoklast fonksiyonlarını etkileyebileceği son zamanların popüler yaklaşımıdır (5,6). $TNF\alpha$, IFN- γ ve IL-1 kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu sitokinler, osteoblast ve osteoklastlarda NO üretimine de neden olurlar. Düşük doz NO'nun kemik rezorpsiyonunu artırdığı ve yüksek dozlarının ise inhibe ettiğini bildiren yayınlar vardır. Sıçanlarda NO, ooforektomi sonrası oluşan kemik dansitesinde ve kitlesindeki azalmayı inhibe etmekte ve bu etkileri östrojen kullanımına yakın derecede olmaktadır (6). Sonuç olarak oksidatif stres belirteçlerinin, postmenapozal osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda, Şanlıurfa ve çevresinde yaşayan postmenapozal OP'lu hastaların, serum oksidatif ve antioksidatif düzeyleri ile yaşam kaliteleri arasında bir ilişkinin varlığını araştırmayı 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 (8). 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	

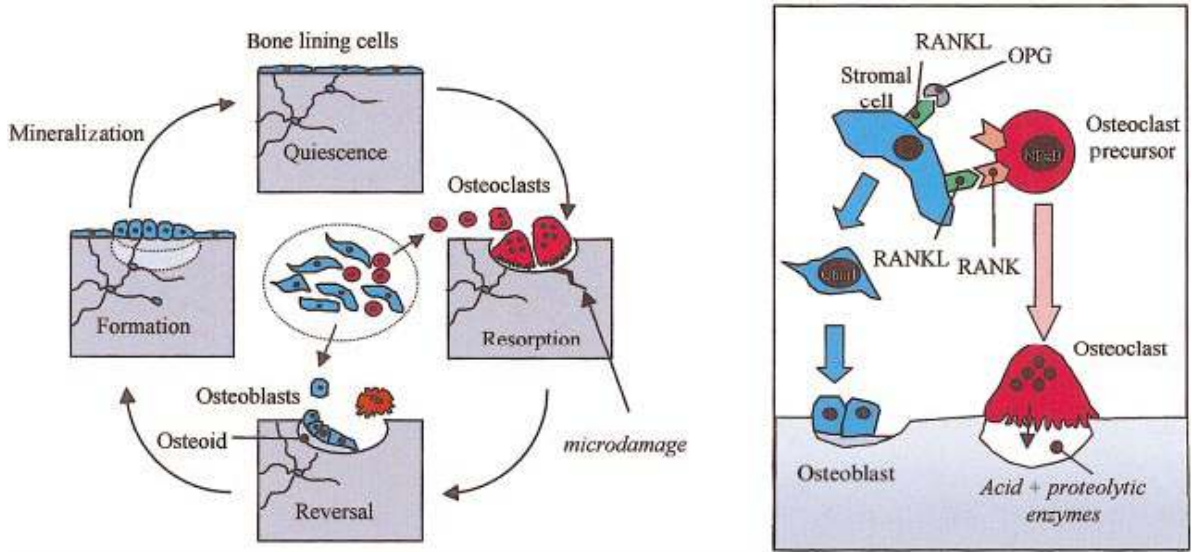
Erişkinde iki türlü kemik dokusu vardır: Kortikal ve trabeküler kemik. Tüm kemik kitlesinin %80’ini kortikal kemik oluşturmasına rağmen, metabolizması daha aktif olan trabeküler kemiktir. Kortikal kemik, ağırlıklı olarak radius, kafatası ve uzun kemiklerde bulunur. Trabeküler kemik ise iç destek yapısıdır. Kalça, omurga ve femurda yer alır (9).

Menopoza giren kadınlarda, trabeküler kemik kaybı daha hızlı olduğundan, OP’a bağlı erken kırıklar genellikle trabeküler kemiğin zengin olduğu omurga bölgelerinde görülür (10).

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 iki 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 (11). 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) ile 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 (12) 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 (13).

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 (14). Osteoklastlarda tanımlanan süperoksit dismutaz enziminin kemik yıkımını durdurabildiği bilinmektedir (15). 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 (13).

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 (13).

2.2. Osteoporoz

Kemik kütlelerinin azalması, mikroyapısal dokunun bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır (1). Osteoporozla ilgili 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

2.2.2.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. **Etyolojiye 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 (1, 16).

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 (17).

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

2.2.2.1. 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 (18).

2. Tip II Osteoporoz (Senil osteoporoz): 70 yaşından sonra kadınları ve erkeklerde hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Kemik kaybindan sorumlu iki mekanizma bilinmektedir. Bunlar: 1. Barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi, 2. Osteoblastik aktivitenin azalmasıdır (19, 20, 21).

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 (22).

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 muyenede, dorsal kifoskolyoz, kuş göğsü, anormal yürüyüş mevcut olup, selim bir hastalıktır. Uzun kemik korteksinde incelme, 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 (23).

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 (24).

2.2.4.Osteoporozda Patogenez

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör üzerinde durulmuştur. (25).

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 (26, 27). Erkekler tüm yaşamları boyunca DKK'nin % 20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoza sonrası hızlanır, kayıp % 45-50 dir. KMY'nin her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar (21, 28). DKK belirleyicileri olarak düşünülen etkenler tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. DKK belirleyicileri olarak düşünülen etkenler

Genetik	Beslenme	Egzersiz	Diğer çevresel etkenler	Hormonal etkenler
İrksal (siyah ırkta 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 (+,-) Premenstüral 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 kavileri 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 (29). 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) ₂ D ₃	Albumin	Kalsiyum	Tetrasiklinler	Platelet GF
Glukagon	Bakteri	Magnezyum	Tiazidler	Transforming GF
Parathormon	endotoksinleri	Pirofosfat	Antikonvülzanlar	
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 (30).



- 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 fazlalaşacaktır.

2.2.4.1. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri:

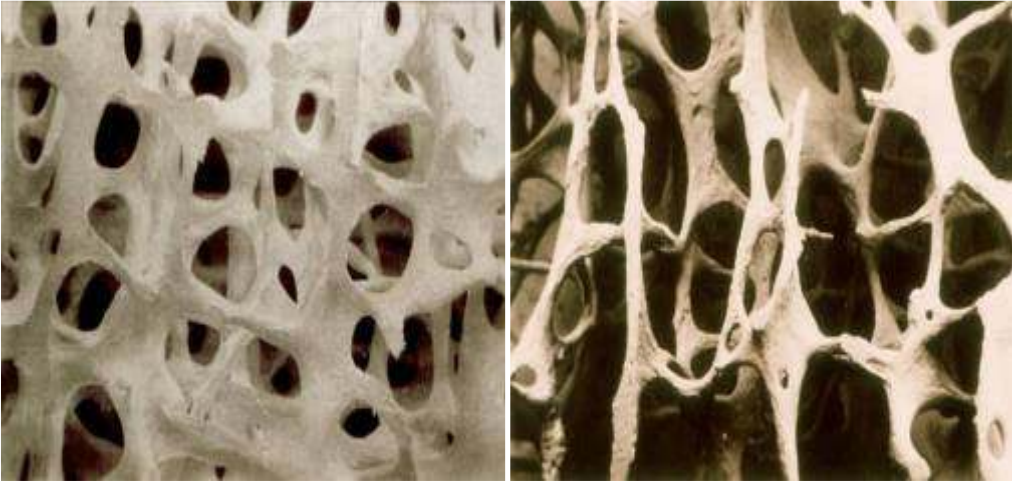
- Matrikste mineralizasyon defekti vardır.
- Trabeküler bağlantılarda kayıp olur.
- Kortikal porozite artar.
- Mikroskobik harabiyet meydana gelir.
- Sement çizgilerinin birikimi meydana gelir. Sement çizgileri, yeniden yapılanma sürecinde artan kollajen liflerden meydana gelir. Yaşın ilerlemesi ile döngünün artması, hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgi sıklığını artırır.
- 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 yavaşlayabilir ve kemik daha sert bir hal alır. Yaşla birlikte mikro kırık sayısı artar ve mikro kırıklara en sık osteoporotik kemikte rastlanır (30).

Bütün bu özellikler, kemik kırılabilirliğini artırır (28, 31).

a

b



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

2.2.4.2. Osteoporoz Patogenezinde Oksidatif Kapasitenin Rolü:

Son çalışmalar, oksidatif stresin osteoklast fonksiyonları ve farklılaşmasında önemli etkisi olduğunu desteklemiştir (7). 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 (32).

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 (33).

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 (33, 34).

2.2.6. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri

Direkt radyografik incelemeler	
Kemik sintigrafisi	
Ultrasonografi	
Absorbsiyometri yöntemleri	*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 (35).

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 frajilite 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) (36).

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 belirteçlerinden yararlanılır (Tablo 9) (37, 38, 39).

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. Bifosfonatlar
6. Selektif östrojen reseptör modulatörleri (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 (40). 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 (41).

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 kırık durumunda kas kuvvetini ve nöromüsküler koordinasyonu artırmanın, düşme eğilimini azaltarak kalça kırığı insidansının azaltılması yönünde etkileri vardır (42).

2.2.8.1.3. Östrojen:

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkisi, kalsiyum dengesi üzerinden olduğu kadar kemik doku üzerinden de gerçekleşmektedir. Aşağıda östrojenin kemik metabolizmasındaki 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 hızı artar. Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojenler, özellikle E serisi (PGE₂) olmak üzere prostaglandin sentezini azaltırlar ve bu yolla kemik döngüsü 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 (43).

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 (44, 45). Östrojen tedavisine Ca eklenmesi ile vertebral kompresyon kırıklarının %80 azaldığı gözlenmiştir (46). Kemik yoğunluğunu korumak

için 1-2 mg östradiol (E₂) ya da 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterlidir (47, 48). Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E₂ kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır (49).

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 baskılar (50). Yan etki olarak, bulantı, yüz kızarması, ishale neden olur. PTH'un tersi bir etki ile hipokalsemiye neden olur.

Intranazal sprey uygulanması, yüksek döngülü genç postmenopozal osteoporozlu kadınlarda gün aşırı 200 IU, yerleşmiş OP'da ise günlük 200 IU şeklinde önerilmektedir (51).

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 (52).

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 deri döküntüsü, trombositopeni, kemik ağrısında artış ve göz rahatsızlıklarıdır (53).

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

İbandronat, pamidronat, tiludronat ve zoledronat yurtdışında nadiren kullanılan diğer bifosfanatlardandır.

2.2.8.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (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 (54).

Raloksifen: Raloksifen ikinci 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 (55). Raloksifenin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi şu an sadece vertebral kırık riskini azaltabildiği yönündedir (56). Raloksifen kullanımında en sık görülen yan etki, ateş basmasıdır (55).

2.2.8.2. Kemik Formasyonunu-Yapımını Artıran İlaçlar:

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

Tablo 12. Kemik Formasyonunu-Yapımını Stimüle 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 (57). Aralıklı olarak ve düşük dozlarda verildiğinde ise, anabolik ve kemik yapımını artırıcı bir etki göstermektedir. Bu etkisi; kemik hücrelerinden insülin-benzeri büyüme faktörü I (IGF-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 (58). 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, geçiçi olarak osteoklastik aktiviteyi azalttığı ve uzun süreli kullanımda ise kemik yapımını uyardığı ve olumlu trabeküler kemik dengesi sağladığı saptanmıştır (59, 60).

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 (61). Bu ilaçlar tablo 13'de sıralanmıştır.

Tablo 13. Gelecekte osteoporoz tedavisinde kullanılabilecek ajanlar

1. İpriflavon(İP)
2. PTH r P (1-36)
3. Proton Pompa İnhibitörleri
4. İntegrin Antagonistleri
5. Amilin
6. Osteoprotegerin
7. Serbest O₂ radikalleri oluşumunu önleyecek ajanlar (41)
8. NO oluşturan ajanlar (SİN-1) (42)
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

2.2.9. Osteoporozda Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür. Yaşam kalitesinin kesin bir tanımı olmamakla birlikte, sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik hali olarak kabul edilmektedir (62).

Osteoporotik kırıklar; kronik ağrı, uzun süreli sakatlıklar, yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır (37, 63). Osteoporozlu hasta ciddi fiziksel semptomlar yanında sosyal ve mental olarak da etkilenebilir. Bu nedenle osteoporozlu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (64). Yaşam kalitesi değerlendirme skalaları olarak Nottingham Sağlık Profili, Hastalık Etki Profili; Short Form 36 (SF 36) veya QUALEFFO kullanılabilir (64, 65). QUALEFFO-41'in osteoporozlu hastalarda doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği çalışmalarda gösterilmiştir (65). 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 (66).

2.3. Serbest Radikaller (SR)

Serbest radikal, atomik ya da 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) (3, 67, 69, 70, 71, 72, 73).

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 (3, 72). 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. Otooksidasyon 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 organizmanın 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 (74).

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 (75).

2.3.2.1. Proteinlere Etkileri

Proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- Proteinlerin fragmantasyonu,
- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar (72, 76).

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 (71, 72, 77).

2.3.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diabetin patogenezinde rol alırlar. Gözün vitröz hümöründe bol miktarda bulunan hiyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (72, 78).

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 reaksiyondur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve bir çok hastalığa neden olur (77).

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 (72, 79).

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: Hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu gruba örnek olarak verilebilir.

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 (72).

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,

- Troloks- C,
- Asetilsistein,
- Mannitol,
- Adenozin gibi (72).

2.3.4. Oksidatif Stres

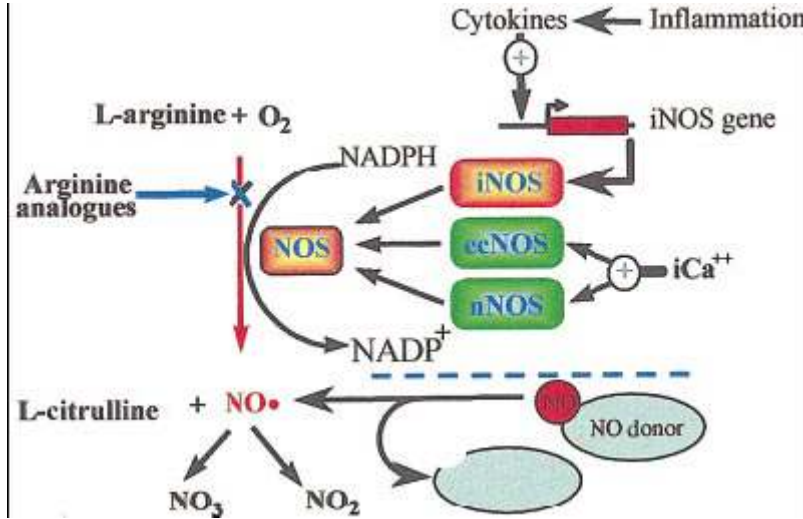
Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluştuğunu biliyoruz. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle etkileşerek serbest oksijen radikalleri oluşturabilmektedir. 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 şekil 2'de L-Arjininden ve oksijenden nitrik oksit sentezi görülmektedir.



Şekil 2. 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^* radikalının stabil son ürünleri nitrit ve nitrattır. Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür (80, 81, 82).

2.3.5. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (83).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında, serbest radikalleri yakalayan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik 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 göre, albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktiveştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (84, 85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ekim 2006 ile Haziran 2007 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve postmenapozal osteoporoz tanısı almış olan 44 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalar, 45-75 yaş arasında, daha önce osteoporoz tanısıyla ilaç tedavisi almamış postmenapozal osteoporozlu kadınlardı. Kontrol grubu ise 45-75 yaş arasında postmenapozal dönemde osteoporozu olmayan kişilerdi. Eğitim alan her iki grupta toplam 16 kişiydi.

Dışlama kriterleri; malignite, akut enfeksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kortikosteroid kullanımı, renal, hepatik, gastrointestinal hastalık ve travmatik kompresyon fraktürü öyküsü, 40 yaşından önce menapozla girmiş olma, diğer metabolik kemik hastalıkları ya da inflamatuvar hastalık tanısı, aktif alkol ve osteoporozu etkileyebilecek ilaç kullanımı olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubu, kullanılan ilaçlar (Vitamin, demir preparatı da dahil), sigara ve alkol kullanımı, günlük tüketilen çay-kahve miktarı, eğitim durumu, gebelik sayısı, menopoz yaşı, menarş yaşı, toplam süt verme süresi açısından sorgulandı. Kemik mineral yoğunluğu lomber ve femur olmak üzere 2 bölgede DEXA (dual enerji X-ray absorpsiyometri) yöntemi ile g/cm^2 cinsinden belirlendi, ayrıca T ve Z skorları kaydedildi. Osteoporoz tanısında, WHO tarafından belirlenmiş olan lomber KMY 'da T-skoru: -2.5 standart sapmanın altında, kemik mineral yoğunluğu $0.759 g/cm^2$ tanımı esas alındı (86). Beden kitle indeksi, kilo ve boy değerleriyle hesaplandı.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Hastalarda diğer hastalıkları dışlamak amacıyla rutin olarak hemogram ve kan biyokimyasına bakıldı. Çalışmaya alınan tüm kişilerin kemik yapım ve yıkım belirteçleri (PTH, kalsitonin, C-telopeptid, osteokalsin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat düzeyi), total oksidatif status ve total antioksidan kapasite ölçümü için 10 cc kan örneği heparinli biyokimya tüpüne alındı. Venöz kan örnekleri 3500 rpm 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri derhal -80' C de saklanarak çalışma tarihine kadar muhafaza edildi.

3.2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

- Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
- Derin dondurucu (New Brunswick Scientifi, C54285 model)
- Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı)
- Dijital pH-metre (Hanna, pH 211 model Japon)
- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)
- Moduler E 170 (Roche- Almanya)

3.2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Louril sarkozin (Sigma)
- Trizma base (Sigma)
- Disodyum hidrojen fosfat (Merck)
- Sodyum dihidrojen fosfat (Merck)
- 2,4-dinitrofenilhidrazin (Sigma)
- Hidroklorik asit (Merck)
- Trikloroasetikasit (Merck)
- 1,3 dietil tiyobarbitürik asit (Sigma)

- o-Dianisidine (Sigma)
- Ferroz amonyum sülfat (Merck)
- Hidrojen peroksit (Merck)
- Sülfürik asit (Merck)
- Gliserol (Merck)
- Xylenol orange (Sigma)
- Kalsitonin, PTH, Osteokalsin, C-telopeptid ticari kiti
- Kalsiyum, Fosfor, Alkalen fosfataz ticari kiti.

3.3. Toplam Antioksidan Kapasite Ölçümü

Örneklerin toplam antioksidan kapasitesi Erel tarafından geliştirilen yöntemle ölçüldü. Bu yöntemde uzun ömürlü dayanıklı ABTS radikal katyonu oluşturulmuştur. Karakteristik olarak mavi-yeşil renkli bu radikalın rengi antioksidanlarca redüklenerek kaybolmaktadır. Numunedeki antioksidanların renk açıcı ve/veya renksizleştirme etkisi onların toplam antioksidan kapasitesi olarak değerlendirilmiştir. Standart olarak geleneksel olarak kullanılan Vit E'nin suda çözünür analogu olan Trolox kullanılmış ve sonuçlar $\mu\text{mol trolox equiv./L}$ olarak ifade edilmiştir (84)

Total oksidatif status (TOS), total antioksidan kapasite (TAOK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) Erel yöntemi ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında bakıldı.

3.4. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

QUALEFFO ağrı, fiziksel fonksiyon günlük yaşam etkinlikleri, fiziksel fonksiyon ev işleri, fiziksel fonksiyon hareketlilik, sosyal etkinlik, genel sağlık durumu, zihinsel fonksiyon olmak üzere 7 başlık altında 41 soru içermektedir. QUALEFFO A ağrı, QUALEFFO B fiziksel fonksiyon günlük yaşam etkinlikleri, QUALEFFO C fiziksel fonksiyon ev işleri, QUALEFFO D fiziksel fonksiyon hareketlilik, QUALEFFO E sosyal etkinlik, QUALEFFO F genel sağlık durumu, QUALEFFO G zihinsel fonksiyon simgeleyen alt başlıklardır.

Yapılan bir geçerlilik çalışmasında yeniden test edilme özelliğinin ve iç tutarlığının iyi olduğu klinik olarak saptanmış, vertebra kırığı olan hastalar ve kontroller arasındaki farkı ayırt edebildiği gösterilmiştir (87). Ayrıca Türkçe için geçerli ve güvenilir olduğu bulunmuştur (88).

3.5. İstatistiksel Analiz

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

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla $58,9 \pm 5,9$ yıl ve $56,1 \pm 6,7$ yıl; beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması $29,9 \pm 4,5$ ve $34,7 \pm 6,3$ olarak hesaplandı (Tablo 16).

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik bilgiler tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Postmenapozal osteoporoz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda demografik özellikler

Parametre	Osteoporoz (n=44) mean \pm SD	Kontrol (n=40) mean \pm SD	p
Yaş (yıl)	$58,9 \pm 5,9$	$56,1 \pm 6,7$	$>0,05$
BKİ(kg/m ²)*	$29,9 \pm 4,5$	$34,7 \pm 6,3$	$>0,05$
Çay içme(adet)	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$>0,05$
Menarş yaş(yıl)	$13,6 \pm 0,7$	$13,4 \pm 0,7$	$>0,05$

BKİ *: Beden Kitle İndeksi

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal belirteçler tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal belirteçler

Parametre	Hasta (n=44) mean \pm SD	Kontrol (n=40) mean \pm SD	p
PTH (pg/ml)	$56,3 \pm 18,1$	$59,5 \pm 18,8$	$>0,05$
C telopeptid (ng/ml)	$0,5 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$	$=0,024$
Kalsitonin (pg/ml)	$2,5 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1,3$	$>0,05$
Osteokalsin (ng/ml)	$28,4 \pm 9,9$	$22,3 \pm 8,1$	$=0,003$

Hasta ve kontrol grubunda ortalama lomber total KMY değeri ve t skoru tablo18'de sunulmuştur.

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda KMY ve t skorları

Parametre	Hasta	Kontrol	p
	(n=44) mean ± SD	(n=40) mean ± SD	
Lomber total KMY (g/cm ²)*	0,67 ± 0,11	1,07 ± 0,56	<0,001
Lomber t skoru,	-3,25 ± 0,85	-0,67 ± 1,05	<0,001
Femur total KMY (g/cm ²)	0,82 ± 0,14	1,00 ± 0,14	<0,001
Femur t skoru	-0,97 ± 1,22	0,53 ± 1,20	<0,001

KMY (g/cm²)*: Kemik mineral yoğunluğu

Hasta ve kontrol grubuna ait oksidatif kapasite, antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi tablo 19'da sunulmuştur.

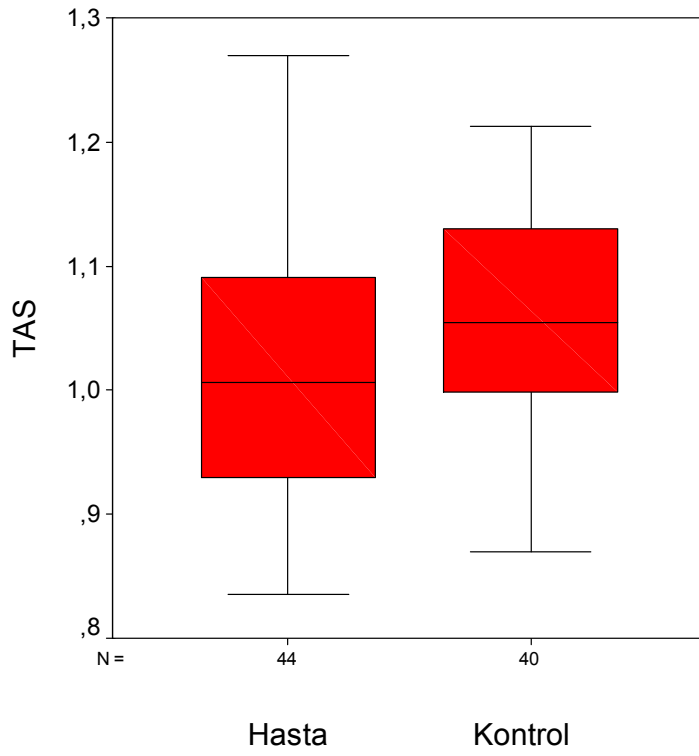
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun oksidatif kapasite, antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi

Parametre	Hasta (n=44)	Kontrol (n=40)	p
	mean ± SD	mean ± SD	
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv. /L) *	10,6 ± 3,4	9,3 ± 2,2	=0,040
TAS (mmol Trolox Eqv. /L) **	1,01 ± 0,09	1,05± 0,09	=0,047
OSİ (Arbitrary Unit) ***	10,1 ± 2,7	8,7 ± 1,7	=0,007

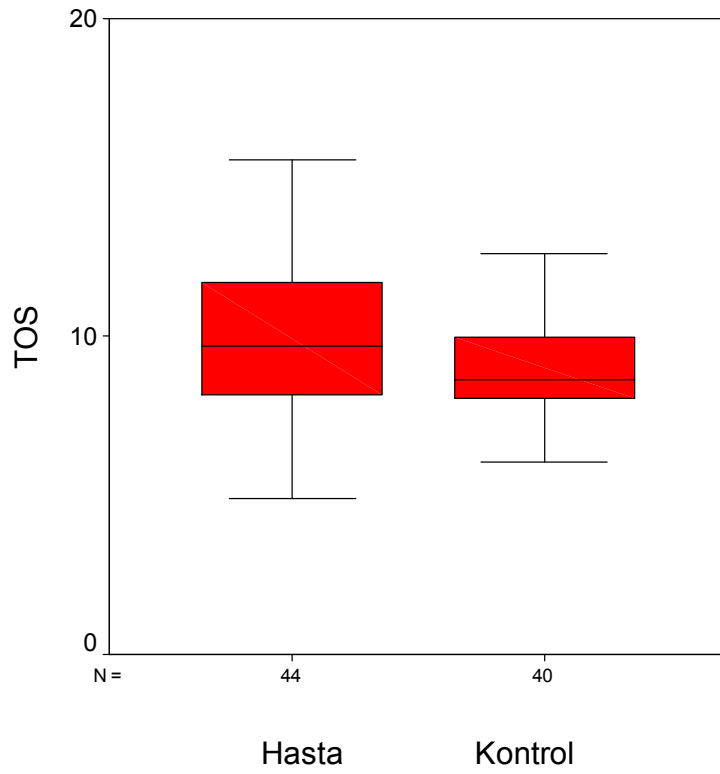
TOS*: Total Oksidan Seviye

TAS**: Total Antioksidan Seviye

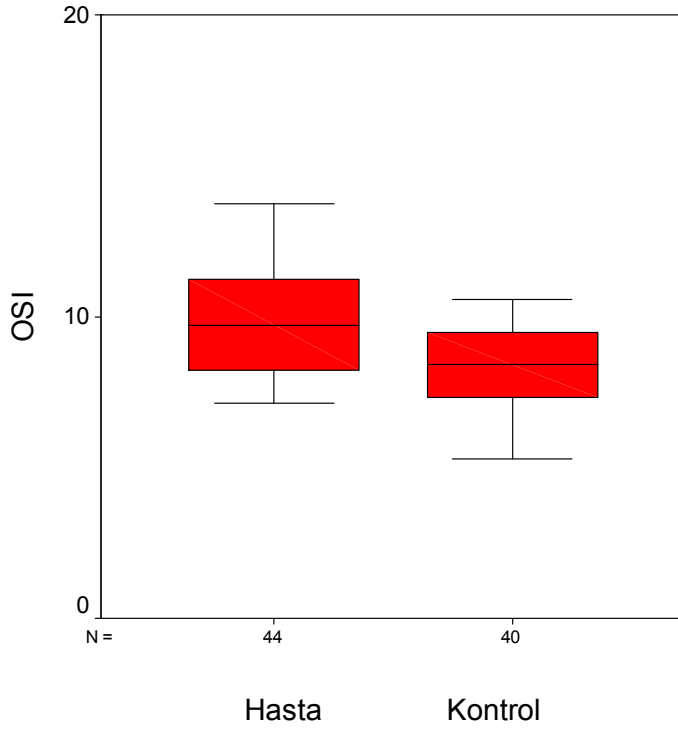
OSİ***: Oksidatif Stres İndeksi



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda TAS karşılaştırma



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda TOS karşılaştırması



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda OSI karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubuna ait QUALEFFO 41 alt başlık ve total skor sonuçları tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunda QUALEFFO 41 alt başlık ve total skor sonuçları

Parametre	Hasta(n=44)	Kontrol (n=40)	p
	mean ± SD	mean ± SD	
QUALEFFO A	54,3 ± 21,3	34,3 ± 21,8	<0,001
QUALEFFO B	31,1 ± 17,8	17,1 ± 13,4	<0,001
QUALEFFO C	52,3 ± 22,4	30,2 ± 13,9	<0,001
QUALEFFO D	46,7 ± 17,9	27,7 ± 12,4	<0,001
QUALEFFO E	71,9 ± 16,2	68,7 ± 15,1	>0,05
QUALEFFO F	68,1 ± 15,4	57,7 ± 17,5	=0,005
QUALEFFO G	54,3 ± 9,6	55,4 ± 7,3	>0,05
QUALEFFO total	57,4 ± 30,5	41,9 ± 8,5	=0,003

Hasta ve kontrol grubunda risk faktörleri ile KMY ve Oksidatif stres belirteçleri ilişkisi tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. Hasta grubunda risk faktörleri ile KMY ve oksidatif stres belirteçleri ilişkisi

Parametre	Femur Total KMY	Femur t skoru	TOS	OSI
Yaş(yıl)	$r = -0,338$ $p = 0,002$	$r = -0,336$ $p = 0,002$		
Menapoz yaşı(yıl)		$r = -0,273$ $p = 0,012$		$r = 0,037$ $p = 0,756$
Gebelik sayısı(adet)			$r = 0,016$ $p = 0,885$	$r = -0,003$ $p = 0,977$
Menarş yaşı(yıl)		$r = -0,229$ $p = 0,039$		

Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal belirteçlerle TAS, TOS, OSI, ilişkisi tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal belirteçlerle TAS, TOS, OSI

Parametre	TAS	TOS	OSI
Osteokalsin			
Hasta	$r = 0,171$ $p = 0,26$	$r = -0,108$ $p = 0,48$	$r = 0,06$ $p = 0,96$
Kontrol	$r = 0,276$ $p = 0,08$	$r = 0,111$ $p = 0,49$	$r = -0,229$ $p = 0,15$
Ctelopeptid			
Hasta	$r = 0,168$ $p = 0,27$	$r = 0,036$ $p = 0,81$	$r = -0,002$ $p = 0,98$
Kontrol	$r = 0,322$ $p = 0,04$	$r = 0,172$ $p = 0,28$	$r = -0,035$ $p = 0,82$
Kalsitonin			
Hasta	$r = 0,12$ $p = 0,43$	$r = 0,06$ $p = 0,69$	$r = 0,074$ $p = 0,63$
Kontrol	$r = -0,302$ $p = 0,05$	$r = 0,135$ $p = 0,4$	$r = 0,441$ $p = 0,004$

Hasta ve kontrol grubunda BMD, TAS, TOS, OSI, arasındaki ilişki tablo 23'de sunulmuştur.

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunda BMD, TAS, TOS, OSI arasındaki ilişki

	TAS	TOS	OSI
Parametre			
Femur t skoru			
Hasta	<i>r=-0,055 p=0,72</i>	<i>r=0,041 p=0,79</i>	<i>r=0,009 p=0,95</i>
Kontrol	<i>r=0,106 p=0,51</i>	<i>r=0,118 p=0,46</i>	<i>r=0,037 p=0,82</i>
Lomber t skoru			
Hasta	<i>r = 0,137 p =0,37</i>	<i>r = -0,135 p =0,38</i>	<i>r =- 0,221 p = 0,15</i>
Kontrol	<i>r=0,172 p=0,28</i>	<i>r=-0,005 p=0,97</i>	<i>r=-0,052 p=0,75</i>

Hasta ve kontrol grubunda QUALEFFO ile BMD, TAS, OSI, TOS ve yaş arasındaki ilişkisi tablo 24'de sunulmuştur.

Tablo 24. Hasta grubunda QUALEFFO ile BMD, TAS, OSI, TOS arasındaki ilişki

Parametre	TOS	TAS	OSI	Femur t skoru	Lomber t skoru	Femur BMD	Lomber BMD	Yaş
QUALEFFO A	$r = 0,161$ $p = 0,29$	$r = -0,138$ $p = 0,37$	$r = 0,081$ $p = 0,06$	$r = -0,161$ $p = 0,29$	$r = -0,133$ $p = 0,38$	$r = -0,198$ $p = 0,19$	$r = -0,173$ $p = 0,26$	$r = 0,192$ $p = 0,21$
QUALEFFO B	$r = 0,002$ $p = 0,98$	$r = -0,085$ $p = 0,58$	$r = 0,071$ $p = 0,64$	$r = -0,385$ $p = 0,01$	$r = -0,237$ $p = 0,12$	$r = -0,417$ $p = 0,005$	$r = -0,269$ $p = 0,07$	$r = 0,497$ $p = 0,001$
QUALEFFO C	$r = -0,232$ $p = 0,12$	$r = 0,038$ $p = 0,08$	$r = -0,274$ $p = 0,07$	$r = -0,118$ $p = 0,44$	$r = 0,120$ $p = 0,43$	$r = -0,153$ $p = 0,32$	$r = 0,113$ $p = 0,46$	$r = 0,312$ $p = 0,039$
QUALEFFO D	$r = 0,202$ $p = 0,18$	$r = 0,075$ $p = 0,62$	$r = 0,299$ $p = 0,04$	$r = -0,389$ $p = 0,009$	$r = -0,305$ $p = 0,044$	$r = -0,423$ $p = 0,004$	$r = -0,258$ $p = 0,091$	$r = 0,354$ $p = 0,019$
QUALEFFO E	$r = -0,015$ $p = 0,92$	$r = -0,13$ $p = 0,38$	$r = -0,006$ $p = 0,97$	$r = -0,27$ $p = 0,07$	$r = -0,029$ $p = 0,085$	$r = -0,26$ $p = 0,08$	$r = -0,032$ $p = 0,83$	$r = 0,029$ $p = 0,85$
QUALEFFOF	$r = 0,083$ $p = 0,59$	$r = -0,007$ $p = 0,96$	$r = 0,118$ $p = 0,44$	$r = -0,286$ $p = 0,06$	$r = -0,157$ $p = 0,31$	$r = -0,288$ $p = 0,58$	$r = -0,199$ $p = 0,19$	$r = 0,342$ $p = 0,023$
QUALEFFO G	$r = 0,029$ $p = 0,85$	$r = 0,111$ $p = 0,47$	$r = -0,015$ $p = 0,92$	$r = 0,172$ $p = 0,26$	$r = 0,218$ $p = 0,15$	$r = 0,153$ $p = 0,32$	$r = 0,167$ $p = 0,27$	$r = 0,389$ $p = 0,009$
QUALEFFOT otal	$r = -0,109$ $p = 0,48$	$r = -0,086$ $p = 0,57$	$r = -0,080$ $p = 0,60$	$r = -0,061$ $p = 0,69$	$r = -0,073$ $p = 0,63$	$r = -0,078$ $p = 0,61$	$r = -0,058$ $p = 0,70$	$r = 0,286$ $p = 0,06$

5.TARTIŞMA

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 (89, 90). Çeşitli çalışma sonuçları, osteoporozun patofizyolojisinde oksidatif stresin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir (91). Otoriteler artmış reaktif oksijen partiküllerinin hastalığın nedeni olmadığını, sürecin primer bozukluğa ikincil olarak gelişerek patogeneizde yer aldığını savunmaktadır (75). Menapoz döneminde oksidatif stresde artma ve eritrositlerde glutatyon, total tiol, alfa tokoferol ve askorbik asit gibi bazı antioksidanlarda azalma olduğu gösterilmiştir (92). Bu durum, bir antioksidan ve serbest radikal tutucu olarak işlev gören östradiolün menopoz döneminde hızla azalması ile açıklanmaktadır (93).

Değişik romatizmal hastalıkları kapsayan oksidatif stres ve antioksidan kapasite karşılaştırmalarında; tüm hasta gruplarında oksidatif stresin anlamlı ölçüde yüksek; antioksidan kapasitenin ise düşük olduğu gösterilmiştir (92, 94).

Postmenapozal kadınlarda görülen artmış plazma TNF alfa düzeylerinin indüklenen oksidatif stresle de ilişkili olduğu (92); serbest oksijen radikallerinin kemik resorpsiyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (95). Bu etkinin sıklıkla osteoklastların farklılaşması üzerinden gerçekleştiği yaygın kabul görmektedir (5, 6, 96, 97, 98).

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 (99).

Çalışmamızda, sağlıklı postmenapozal kadınlara göre, postmenapozal osteoporozlu hastalarda TOS ($p= 0.04$) ve OSİ ($p= 0.007$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Bulgularımız TOS ve OSİ parametrelerinin osteoporoz gelişiminde ve/veya sürecin prognozunda etkili olduğunu düşündürmektedir.

Epidemiyolojik veriler, antioksidanların hastalıkların insidansında azalmaya neden olduğunu desteklemektedir (100). Sontakke (101) ve Maggio (98)

postmenapozal osteoporotik kadınlarda, plazmada güçlü antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz düzeyinin önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Bir diğer çalışmada (92) ise postmenapozal kadınlarda TAS değerlerinde anlamlı azalma ve TOS değerlerinde anlamlı artma olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta grubunda toplam antioksidan kapasite anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0.04$). Bu sonuca göre, TAS'un hastalığın önlenmesinde önemli bir parametre olabileceği kanısına varılabilir.

Wolf ve arkadaşlarının (102) yaptığı çalışmada, postmenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve serum antioksidanları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da KMY ile TOS, TAS ve OSİ parametreleri arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilemedi. Oksidatif stres ve diğer parametreleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanması; bunların osteoporoz sürecinde etkili oldukları düşüncesini desteklemektedir. Ancak KMY ile ilgili doğrudan bir etkisinin olduğunu göstermenin kolay olmadığını düşünüyoruz. Çünkü KMY'nin başta genetik, vitamin D düzeyi, doruk kemik kütlesi, osteokalsin ve kemiğe spesifik antijen değerlerinin yanı sıra çok sayıda hormon ve sitokinlerin etkileşimleri ile düzenlendiği bilinmektedir. Oksidatif stres ve ilgili parametrelerin bu karmaşık oluşuma doğrudan etkili olduğunu gösterebilmek için en azından hasta sayısının daha fazla olması gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının CTx ve Osteokalsin parametreleri arasındaki farkın anlamlılığı; hasta grubunda yıkım göstergelerinin yapıma göre daha etkili olduğu, kontrollerde ise bu parametrelerin en azından dengede ya da yapım yönünde olduğu düşüncesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda yaş ve menapoz yaşı ile KMY, femur T skorları arasındaki negatif ilişkiler beklenen sonuçlardır. Doğal olarak yaşın ya da menapoz yaşının artmasının KMY ve T değerlerinde azalma ile sonlanacağı bilinmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda TAS-Kalsitonin parametreleri arasında negatif; OSİ-Kalsitonin parametreleri arasında pozitif bir ilişkinin varlığını saptandı. Bu ilişki, TAS ile kalsitoninin etki yönünden paralel olduğu her ikisinin de osteoporozu önlemeye yönelik olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle birinin artması diğerinin

azalmasına neden olabilir. Kalsitonin-OSİ arasındaki pozitif ilişkinin ise, organizmaya osteoporotik bir stres uygulandığında bunu önlemeye yönelik mekanizmaların da benzer oranda yanıt oluşturmaları ile açıklanabileceği kanısındayız.

Fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik boyutları ile kronik bir süreç olan osteoporozun yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur (1,103). Hall ve arkadaşları (104) ,vertebra kırığı olan ve olmayan osteoporozlu kadın hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarında, vertebra kırığı olan grupta fiziksel fonksiyon ve mental sağlık skorlarında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (104). Adachi ve arkadaşlarının araştırmasında ise, kalça kırığı geçiren osteoporozlu kadın hastalarda fiziksel fonksiyon puanları düşük bulunmuştur (105). Diğer taraftan kronik süreçlerin başta depresyon olmak üzere yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiledikleri birçok çalışmada gösterilmiştir (65, 106, 107).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ağrı, mental ve sosyal fonksiyonlar gibi bazı yaşam kalitesi skorlarının, antioksidan enzim aktiviteleri ve NO seviyeleri ilişkili olduğu bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda yaşam kalitesi parametrelerinden QUALEFFO A ağrı skalası ile TAS indeksi arasında negatif ilişki tespit edildi. Bu durum TAS'un artması ile doğal olarak osteoporotik ağrının azalacağını göstermektedir. QUALEFFO B fiziksel fonksiyon ile TAS indeksi arasında negatif ilişkinin varlığı, her ikisinin de osteoporozu önlemede paralel etkiye sahip olması ile açıklanabilir. Değerlerden birinin azalması diğerinin kompanse etmek için artması ile sonlanabilir. Diğer taraftan oksidatif stres değerleri arttıkça, QUALEFFO genel sağlık anlayışı skorunda azalma olduğu saptandı.

Sonuç olarak, oksidatif stres parametreleri ile osteoporoz tablosunun kesiştiği düşüncesindeyiz. Bu kesişmenin osteoporozun neden mi yoksa sonucu mu olduğu tartışılabilir. Biz oksidatif stres parametrelerinin osteoporozun patogenezinde ve/veya prognozunda etkili olabileceğini; bunun sonucu olarak da olguların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyebileceklerini düşünmekteyiz. Osteoporozun tanı ve tedavisinde etkili olduğunu düşündüğümüz oksidatif stres parametreleri çalışmalarının daha geniş hasta ve kontrol grupları üzerinde yapılması gerektiğine inanmaktayız.

6. KAYNAKLAR

1. Conference Report. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. The Ame of Medicine. 1993; 94: 646-650.
2. Lunec J and Blake D: Oxygen free radicals:Their relevance to disease processes, in the metabolic and molecular basis of acquired disease (Eds Cohen D,Levis B,and Albert KG). Balliere Tindall, London 1990; 189-212.
3. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem 1993; 26, 351-357.
4. Van't Hof RJ and Ralston SH. Nitric oxide and bone. Immunology. 2001; 103: 255-261.
5. Zaidi M, Alam ASM, Bax BE et al: Role of the endothelial cell in osteoclast control: New Perspectives. Bone 1993;14: 97-102.
6. Wimalawansaa SJ, De Marco G, Gangula P et al: Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss. Bone 1996; 18: 301-304.
7. Özgöçmen S, Kaya H, Fadillioğlu E, Aydoğan R, Yılmaz Z. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide postmenopausal osteoporosis. Molecular and Cellular Bichemistry. 2007; Jan; 295 (1-2): 45-52.
8. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. Favus MJ (Ed.): Primer on mineral metabolism. Lippincott-Raven, Philadelphia,1993; 3-9.
9. Rosen CJ, Tenenhouse A. Biochemical markers of bone turnover. Postgraduate Medicine.1998; 104 (4):101-14.
10. Compston JE, Rosen CJ. Osteoporosis Fast Facts (third edition). Health Press Limited, 2002.
11. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bülteni 1993; 1:73-7.
12. Fawcett DW. A text book of histology (12 th edition). Chapman Hall, New York USA, 1994; 194-233.
13. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz (1.baskı) Ankara. Türkiye Klinikleri 2006 Temmuz; 10-24.
14. Key LL, Ries WL, Taylor RG, Hays BD, Pitzer BL. Oxygen derived free radicals in osteoclast: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. Bone 1990;11:15-19.

15. Oursler MJ, Li L, Osdoby P. Characterizations of an osteoclast membrane protein related superoxide dismutase. *J. Bone Miner Res.* 1989; 4 (Suppl) :591A.
16. Iqbal MM. Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *South Med J*, 2000; 93(1):2-18.
17. Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism; (Ed): Favus MJ, 1993; 230.
18. Kologlu S. Osteoporoz, Ajans-Türk Basın ve Basım A.S. Ankara, 1998; 1-7.
19. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1993; 7(3): 459-477.
20. Morgan SL, Sarag KG, Julian BA, Blair H. Osteopenic Bone Diseases. *Arthritis and Allied Conditions*. 14th Edition vol 2 p:2449-2496.
21. Kanis JA, Delmas P. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1997; 7: 390-406.
22. Kutlu M, Çalışkaner Z. Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. *Endokrinolojide Yönelişler*, 1993; 4 (1): 42-52.
23. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon Cilt-3. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 1199-1215.
24. Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Kutsal GY (ed). Osteoporoz. (2. baskı). Ankara Güneş Kitabevi. 2005: 5-36.
25. Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler. Osteoporozda Kemik Kalitesi Kutsal GY, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004; 3-70.
26. Harper KD, Weber JJ. Secondary Osteoporosis Diagnostic Considerations. *Endocrinology and Metabolism. Clin Nort Am* 1998; 2: 325-347.
27. Rizzoli R, Bonjour JP. Determinants of peak bone mass and mechanism of bone loss. *Osteop int.* 1999; 9:17-23.
28. Rodan AG, Rodan SB. The Cells of Bone. *Osteoporosis* Lippincott-Raven, Philadelphia. 1995;1-40.
29. 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; pp. 143-223.

30. Taşan E. Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 17-32.
31. Buck Walter JA, Glimcher MJ, Cooper RR. Bone Biology. J Bone and Joint Surg 1995; 77 A:1256-1289.
32. 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; 85:632-629.
33. Akarırmak Ü. Osteoporozda klinik ve risk faktörleri İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 33-40.
34. Overgaard K, Hansen MA, Riis BJ, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. Calcified Tissue Int. 1992; 50: 30-35.
35. Kanis JA, McCloskey EV, Takats D, Pande K. Assessment of Bone Mass, Quality and Architecture. Osteoporosis Int. 1999; 2:24-28.
36. Ataman Ş. Osteoporozda Laboratuvar İncelemeleri. Kutsal YG (ed). Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz. Ankara. Güneş Kitabevi. 2001; 99.
37. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL, ed. Physical Medicine & Rehabilitation, Philadelphia: Saunders, 2000; 894-912.
38. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998; 27:303-23.
39. Sindel D. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. Prospect Tıp Derg 1998; 2:143-7.
40. NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on optimal calcium intake. JAMA, 1994; 272: 1942-8.
41. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention, and treatment in primary care. Geriatrics, 1998; 53:22-40.
42. Tüzün Ş. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Osteoporoz sempozyumu, İstanbul, 1999; 83-89.
43. Seyisoğlu H. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Osteoporoz sempozyumu, İstanbul, 1999; 73-81.
44. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med, 1985; 102: 319-24.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*, 1984; 63: 759-63.
49. 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.
50. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1998; 12;338(11):736-46.
51. 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.
52. Berker E. Bifosfonatlar ve florid tuzları. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). *Menopoz ve Osteoporoz*. İstanbul. 2000; 446-51.
53. Akarırmak Ü. Osteoporoz Tedavisinde bifosfonatlar ve deneysel tedaviler İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul 1999; 91-99.
54. 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: 105-112.
55. 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.
56. 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; 282:637-645.

57. 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 ; 60-65.
58. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA et el: Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: A multicentre trial. *BMJ*, 1990; 7; 1340-1344.
59. Reginster JY: Miscelaneous and experimental agents. *Am J Med Science*, 1997; 313: 33-40.
60. 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: 517-523.
61. Patel S: Current and potential future drug treatments for osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55:700-714.
62. Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In:Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME,Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Toronto: Mosby, 2003; 517-530.
63. Arasıl T. Günümüzde osteoporoz. Kutsal YG. *Osteoporoz cep kitabı*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005; 1-8.
64. Akyüz G. Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi. Kutsal YG, Sarıdoğan M eds. *Osteoporoz Tanı ve Tedavi Klavuzu* , İstanbul, Deomed medikal yayıncılık, 2005; 165- 70.
65. Lips P, Van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16(5):447-55.
66. 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: 150-160.
67. 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; 74; 2157-2184.
68. Liebler CD. Antioxidant Reactions Of Carotenoids. *Annals New York Academy Of Sciences*. 1994; 20 – 30.
69. Sökmen A, Gürel E. Bitki Biyoteknolojisi. Ed. Babaoğlu M., Gürel E., Özcan S. Bölüm 7, *Sekonder Metabolit Üretimi*. Selçuk Üniversitesi Vakfı Yayınları, Konya, 2001; 211-261.

70. 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, 990-997.
71. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?, *Lancet*, 1994; 344: 8924, 721-724.
72. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
73. Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application. *Am J Med*, 1991; 91: 3, 31-38.
74. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 92-95.
75. 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.
76. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
77. Cheeseman KH, Slate TF. An Introduction To Free Radical Biochemistry. *Br Med Bull*. 1993; 49(3): 479-80.
78. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 1991; 40: 4, 405-412.
79. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. *Clin Lab Med*, 1993; 13: 2, 463-480.
80. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, 1996.
81. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1995.
82. Burtis CA, Ashwood ER. *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1999.
83. Yao JK, Reddy R, Mc Elhinny LG et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998; 32: 1, 1-8.
84. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.

85. 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, 1106-1114.
86. Varenna M, Bineli L, Zucchi F, Rossi V, Sinigaglia L. Prevalence of osteoporosis and fractures in a migrant population from southern to northern Italy: a cross-sectional, comparative study. *Osteoporosis Int*. 2003; 14:734-740.
87. Lips P, Cooper C, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1999; 10: 150-60.
88. Koçyiğit H, Gülseren Ş et al. The reliability and validity of Turkish version of quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Clin Rheumatol*, 2003; 22: 18-23.
89. WHO Technical Report Series. Assessment of Fracture Risk and its Application to screening for Postmenopausal Osteoporosis, 1994; 843.
90. 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.
91. 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>.
92. Vural P, Akgül C, Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42 (3):220-3.
93. Göktaş UB, Bilgihan A, Özel Ü, Kurdoğlu M, Erdem A. Postmenopozal Dönemde Oksidatif Stres; AOPP (İleri Düzey Protein Oksidasyonu) ve Lipid Peroksidasyonu. *Türk J Biochem*, 2005; 30 (1) 1-172.
94. Karatas F, Ozates I, Canatan H, Halifeoğlu I, Karatepe M, Colak R. Antioxidant Status ve Lipid Peroxidation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Indian J Med Res*. 2003 Oct; 118: 178-81.
95. Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res*, 1999; 14:129-135.
96. 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; 106:852-859.

97. 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; 112:915-923.
98. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifici 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.
99. Güçbey Ş. Postmenapozal osteoporozlu hastalarda serumda total oksidatif ve antioksidatif kapasite ölçümü. Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi FTR A.D. Uzmanlık Tezi. Gaziantep, Kasım 2007.
100. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of Controlled Release*, 2006;113; 189-207.
101. Sontakke AN, Tare RS. Duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clin Chim Acta*, 2002; 318(1-2):145-8A.
102. 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; 82:581–588.
103. Shoback D. Osteoporoz ve glukokortikoidlerin yol açtığı osteoporoz. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH (ed) *Current romatoloji tanı ve tedavi*. 1. baskı, İstanbul, Güneş Kitapevi Ltd Şti. 2006; 54: 401-415.
104. Hall SE, Criddle RA et al. A case- control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int*. 1999; 9:508-515.
105. Adachi JD, Ioannidis G et al. The influence of osteoporotic fractures on health-related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporosis Int*. 2001;12:903-908.
106. Vrkljan M, Thaller V, Lovricevic I, et al. Depressive disorder as possible risk factor of osteoporosis. *Coll Antropol*, 2001; 25(2):485-492.
107. Lyles KW. Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001; 49 (6): 827.

EKLER

Ek 1

OSTEOPOROZLU HASTA SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

A- AĞRI

Bu bölümdeki beş soru **geçtiğimiz haftadaki** durumunuzu sorguluyor.

1) Geçen hafta içinde kaç kez bel ağrınız oldu?

- hiç
- haftada 1 gün veya daha az
- haftada 2-3 gün
- haftada 4-6 gün
- her gün

2) Eğer bel ağrınız olduysa, gündüz bu ağrınız ne kadar süre devam etti?

- hiç
- 1-2 saat
- 3-5 saat
- 6-10 saat
- bütün gün

3) En kötü durumda iken bel ağrınız ne kadar şiddetlidir?

- bel ağrım yok
- hafif
- orta
- şiddetli
- dayanılmaz

4) Diğer zamanlarda bel ağrınız nasıldır?

- bel ağrım yok
- hafif
- orta
- şiddetli
- dayanılmaz

5) Bel ağrınız yüzünden geçen hafta uykunuz bozuldu mu?

- haftada birden az
- haftada bir
- haftada iki
- iki gecede bir
- her gece

B- FİZİKSEL FONKSİYONLAR: GÜNLÜK YAŞAM ETKİNLİKLERİ

Aşağıdaki 4 soru **şimdiki** durumunuzu sorgulamaktadır.

6) Giyinirken sorunlarınız var mı?

- hiç yok
- az derecede
- orta derecede
- bazen yardıma gerek var
- yardımsız mümkün değil

7) Banyo veya duş yaparken sorunlarınız var mı?

- hiç yok
- az derecede
- orta derecede
- bazen yardıma gerek var
- yardımsız mümkün değil

8) Tuvalete ulaşırken veya kullanırken sorunlarınız var mı?

- hiç yok
- az derecede
- orta derecede
- bazen yardıma gerek var
- yardımsız mümkün değil

9) Uykunuz nasıldır?

- deliksiz uyku
- ara sıra uyanma
- sık sık uyanma
- bazen saatlerce uyanık yatarım
- bazen uykusuz bir gece geçiririm

C- FİZİKSEL FONKSİYONLAR: EV İŞLERİ

Aşağıdaki 5 soru **şimdiki** durumunuzla ilgilidir. Eğer evinizde bu işleri başkası yapıyorsa, lütfen bu işleri siz kendiniz yapıyormuşsunuz gibi cevaplandırın.

10) Temizlik yapabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- mümkün değil

11) Yemek hazırlayabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- mümkün değil

12) Bulaşık yıkayabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- mümkün değil

13) Günlük alışverişinizi yapabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- mümkün değil

14) Yaklaşık 9 kg. ağırlığında bir nesneyi (örneğin bir süt kolisi veya bir yaşında çocuk) kaldırıp en az 9 metre taşıyabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- mümkün değil

D- FİZİKSELFONKSİYONLAR:HAREKETLİLİK

Aşağıdaki 8 soru **şimdiki** durumunuzla ilgilidir.

15) Sandalyeden kalkabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- sadece yardımla

16) Öne doğru eğilebiliyor musunuz?

- kolaylıkla
- oldukça kolay
- orta derecede
- çok az
- imkansız

17) Diz üstü çömelebiliyor musunuz?

- kolaylıkla
- oldukça kolay
- orta derecede
- çok az
- imkansız

18) Evin üst katına merdivenle çıkabiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- en az bir kez dinlenmekle
- sadece yardımla
- imkansız

19) Doksan metre yürüyebiliyor musunuz?

- hiç durmadan hızlıca
- hiç durmadan yavaşça
- en az bir kez durup yavaşça
- sadece yardımla
- imkansız

20) Geçen hafta kaç kere sokağa çıktınız?

- her gün
- haftada 5-6 gün
- haftada 3-4 gün
- haftada 1-2 gün
- haftada bir kereden az

21) Toplu taşıma araçlarına binebiliyor musunuz?

- zorlanmadan
- biraz zorlanarak
- orta derecede zorlanarak
- çok güçlükle
- sadece yardımla

22) Osteoporozdan kaynaklanan bedensel şekil değişikliklerinden etkilendiniz mi?

(örneğin boyunuzun kısalması, belinizin kalınlaşması, sırtınızın şekli gibi)

- hiç etkilenmedim
- biraz
- orta derecede
- epeyce
- pek çok

E- SOSYAL ETKİNLİKLER

23) Halen spor yapıyor musunuz?

- evet
- evet ama bazı kısıtlamalarla
- hiç

24) Bahçe işlerinizi yapabiliyor musunuz?

- evet
- evet ama bazı kısıtlamalarla
- hiç
- bahçem yok

25) Halen herhangi bir hobiyle uğraşıyor musunuz?

- evet
- evet ama bazı kısıtlamalarla
- hiç

26) Sinema ve tiyatro benzeri yerlere gidebiliyor musunuz?

- evet
- evet ama bazı kısıtlamalarla
- hiç
- yakınımnda hiç bir sinema ve tiyatro yok

27) Son 3 ay içinde arkadaşlarınızı veya akrabalarınızı kaç kere ziyaret ettiniz?

- haftada bir veya daha sık
- ayda bir veya iki kere
- ayda bir kereden az
- hiç

28) Son 3 ay içinde sosyal etkinliklere kaç kere katıldınız (kulüpler, yardım dernekleri, dini ve sosyal toplantılar) ?

- haftada bir veya daha sık
- ayda bir veya iki kere
- ayda bir kereden az
- hiç

29) Bel ağrınız veya rahatsızlığınız yakın ilişkilerinize engel oluyor mu (cinsel ilişkiler dahil) ?

- hiçbir şekilde
- biraz
- orta derecede
- aşırı derecede
- ilişkim yok

F- GENEL SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ

30) Yaşınıza göre, genel olarak sağlığınız için hangisini söyleyebilirsiniz?

- mükemmel
- iyi
- yeterli
- vasat
- kötü

31) Geçtiğimiz hafta için, genel yaşam kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?

- mükemmel
- iyi
- yeterli
- vasat
- kötü

32) On yıl öncesiyle karşılaştırdığınızda, şimdi genel yaşam kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?

- şimdi çok daha iyi
- şimdi biraz daha iyi
- değişiklik yok
- şimdi biraz daha kötü
- şimdi çok daha kötü

G- ZİHİNSEL FONKSİYONLAR

Aşağıdaki 9 soruyu yanıtlarken **geçen haftaki** durumunuzu gözönüne alınız.

33) Kendinizi yorgun hissediyor musunuz?

- sabahları
- öğleden sonraları
- sadece akşamları
- yorucu işlerden sonra
- hemen hemen hiçbir zaman

34) Moraliniz bozuk mu?

- hemen hemen her gün
- haftada 3-5 gün
- haftada 1-2 gün
- ara sıra
- hemen hemen hiçbir zaman

35) Kendinizi yalnız hissediyor musunuz?

- hemen hemen her gün
- haftada 3-5 gün

- haftada 1-2 gün
- ara sıra
- hemen hemen hiçbir zaman

36) Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?

- hemen hemen her gün
- haftada 3-5 gün
- haftada 1-2 gün
- ara sıra
- hemen hemen hiçbir zaman

37) Geleceğinizden ümitli misiniz?

- hiçbir zaman
- nadiren
- bazen
- sık sık
- her zaman

38) Ufak tefek şeylere üzülür müsünüz?

- hiçbir zaman
- nadiren
- bazen
- sık sık
- her zaman

39) İnsanlarla kolaylıkla ilişki kurabiliyor musunuz?

- hiçbir zaman
- nadiren
- bazen
- sık sık
- her zaman

40) Gün boyunca keyfiniz yerinde mi?

- hiçbir zaman
- nadiren
- bazen
- sık sık

her zaman

41) Tamamen bağımlı olmaktan korkuyor musunuz?

hiçbir zaman

nadiren

bazen

sık sık

her zaman