

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROTİK RAT MODELİNDE ALFA LİPOİK
ASİDİN KEMİK REZORPSİYONU ÜZERİNE OLAN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ufuk GÜRSESLİ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ

ADANA-2011

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROTİK RAT MODELİNDE ALFA LİPOİK
ASİDİN KEMİK REZORPSİYONU ÜZERİNE OLAN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ufuk GÜRSESLİ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet KÜRKCÜ

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
DHF2008D7 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:

ADANA-2011

KABUL VE ONAY

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Osteoporotik Rat Modelinde Alfa Lipoik Asidin Kemik Rezorpsiyonu Üzerine Olan Etkinliğinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/02/2011

İmza

Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi

İmza

Prof. Dr. İltar UZEL
Çukurova Üniversitesi

İmza

Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ
Çukurova Üniversitesi

İmza

Doç. Dr. Nurhan GÜLER
Yeditepe Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun.....tarih vesayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi, tecrübeleri ve ilgileriyle bana destek veren değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Kürkçü'ye başta olmak üzere doktora eğitimim boyunca üzerimde emeği bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Emin Esen'e, tüm doktora hayatım boyunca değerli bilgilerini paylaşan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Yakup Üstün'e, doktora hayatım boyunca sonsuz desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve örnek aldığım Sayın Dr. Ebru Deniz Karşlı, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür Erdoğan ve Öğr. Gör. Dr. M. Emre Benlidayı'ya, Çalışmanın cerrahi dönemindeki katkılarından dolayı veteriner hekim Sayın Dr. Kenan Dağlıoğlu ve tüm TIBDAM personeline, Tezimin istatistiksel analizini yapan Çağla Sarıtürk'e, Çalışmanın tüm aşamalarında her türlü desteğini esirgemeyen Sayın Dt. Burcu Çam'a, Çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Sayın Öğr. Gör. Dr. Ufuk Tatlı'ya, Dr. Ulaş Görmez'e, Dr. Alper Yıldız'a, Dt. İbrahim Damlar'a, Dt. Şule Nur Kurt'a, Dt. Seda Özturan'a, Dt. Andaç Durukan'a, birlikte çalıştığım Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki değerli ameliyathane personellerimize, Doktora boyunca aynı kaderi paylaştığımız diğer asistan arkadaşlarıma, Tüm eğitim hayatım boyunca sonsuz destek ve güvenlerini hissettiğim anneme, babama ve abime, Her konuda desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Nimet Mazmanoğlu'na, Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoporoz Hakkında Genel Bilgi	3
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Osteoporozun Sınıflandırılması	4
2.1.2.1. Primer Osteoporoz	5
2.1.2.2. Sekonder Osteoporoz	6
2.1.3. Osteoporoz Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler	6
2.1.3.1. Maksimum Kemik Kütlesi	6
2.1.3.2. Yaşlanma İle İlgili Kemik Kaybı	7
2.1.3.3. Menopoz Sonrası Kemik Kaybı	7
2.1.3.4. Sistemik Hastalıklara Bağlı Kemik Kaybı	8
2.1.4. Osteoporozda Tanı ve Tedavi Yöntemleri	8
2.1.4.1. Osteoporozda Tanı Koyma	8
2.1.4.1.1. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri	11
2.1.4.1.1.1. Kemik Yapım Göstergeleri	12
2.1.4.1.1.2. Kemik Yıkım Göstergeleri	12
2.1.5. Normal Kemik Fizyolojisi ve Postmenopozal Osteoporoz	15
2.1.5.1. Normal Kemik Fizyolojisi	15
2.1.5.2. Kemik Dokusunun Hücreleri	16
2.1.5.3. Kemik Gelişiminde Etkili Olan Hormonlar	17

2.1.5.4. Kemik Metabolizmasında Etkili Olan Sitokinler	18
2.1.5.5. Postmenopozal Osteoporoz	18
2.1.5.6. Osteoporozun Alveolar Kemik Üzerine Etkisi	19
2.1.6. Osteoporoz Tedavisi	20
2.1.6.1. İlaçsız Tedavi	20
2.1.6.2. Medikal Tedavi	21
2.2. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	27
2.3. Alfa Lipoik Asit	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Cerrahi Uygulama	31
3.2. Radyodansitometrik İnceleme	32
3.3. Histomorfometrik İnceleme	33
3.4. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. Radyografik Değerlendirme Bulguları	38
4.2. Histomorfometrik Analiz Bulguları	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Alfa lipoik asidin kimyasal yapısı	29
Şekil 3.1.	Operasyon esnasındaki görüntü.	32
Şekil 3.2.	Alüminyum kama ve örneklerin dijital radyografik görüntüsü Radyodansitometrik ölçüm için seçilen alan siyah çerçeve ile belirtilmiştir	33
Şekil 3.3.	Dehidratasyon ünitesi.	33
Şekil 3.4.	Vakumlu infiltrasyon ünitesi.	34
Şekil 3.5.	Polimerizasyon ünitesi.	34
Şekil 3.6.	Plastik lam yapıştırma ünitesi.	35
Şekil 3.7.	Exakt 300 CP hassas kesme ünitesi.	35
Şekil 3.8.	Exakt 400 CS mikro-aşındırma ünitesi.	36
Şekil 4.1.	Kondil Dansitometri (mm/Al)	39
Şekil 4.2.	Femur Dansitometri (mm/Al)	39
Şekil 4.3.	Vertebra Dansitometri (mm/Al)	40
Şekil 4.4.	Kondilden alınan kesit. Kemik hacmi (BV)	41
Şekil 4.5.	Kondilden alınan kesit. Trabeküler Kalınlık (TbTh)	42
Şekil 4.6.	Kondilden alınan kesit. Trabeküler Ayrıklık (TbSp)	42
Şekil 4.7.	SHAM grubunda dekalsifiye edilmemiş kondil kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)	43
Şekil 4.8.	Ovx grubunda dekalsifiye edilmemiş kondil kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)	43
Şekil 4.9.	ALA grubunda dekalsifiye edilmemiş kondil kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)	44
Şekil 4.10.	Femurdan alınan kesit. Kemik Hacmi (BV)	45
Şekil 4.11.	Femurdan alınan kesit. Trabeküler Kalınlık (TbTh)	46
Şekil 4.12.	Femurdan alınan kesit. Trabeküler Ayrıklık (TbSp)	46
Şekil 4.13.	SHAM grubunda dekalsifiye edilmemiş femur kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)	47

Şekil 4.14.	Ovx grubunda dekalsifiye edilmemiş femur kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)	47
Şekil 4.15.	ALA grubunda dekalsifiye edilmemiş femur kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)	48
Şekil 4.16.	ALA grubunda dekalsifiye edilmemiş vertebra kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X2)	49
Şekil 4.17.	Vertebradan alınan kesit. Kemik Hacmi (BV)	49
Şekil 4.18.	Vertebradan alınan kesit. Trabeküler Kalınlık (TbTh)	50
Şekil 4.19.	Vertebradan alınan kesit. Trabeküler Ayrıklık(TbSp)	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Kondil, femur, vertebra dansitometrik ölçümlerinin ort. değerleri	38
Çizelge 4.2.	Kondilin histomorfometrik sonuçları	41
Çizelge 4.3.	Femurun histomorfometrik sonuçları	45
Çizelge 4.4.	Vertebranın histomorfometrik sonuçları.	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ALA:	Alfa lipoik asit
ALP:	Total alkalen fosfataz
ASBMR:	Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Birliği
BALP:	Kemik Alkalen Fosfataz
BMD:	Kemik Mineral Yoğunluğu
BRONJ:	Bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu
BSO:	Butionin sulfoksimin
BV:	Kemik hacmi
CTx:	Karboksi Terminal Telopektid
DEXA:	Dual Enerji X Işını Absorpsiyometri
DNA:	Deoksiribonükleik asid
DPA:	Dual Foton Absorpsiyometri
DPD:	Deoksiipridinolin
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GH:	Büyüme hormonu
HP:	Hidroksipirolin
HPLC:	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
HRT:	Hormon Replasman Tedavisi
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1:	İnterlökin – 1
IL-6:	İnterlökin – 6
µCT:	Mikrotomografi
LPS:	Lipopolisakkarit
mA:	Miliamper
mmAl :	Milimetre alüminyum
MORE:	Raloksifen değerlendirme çoklu sonuçları
MR:	Manyetik Rezonans
msn:	Milisaniye
Nac:	N-Asetil Sistein

NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
Ncm:	Newtonsantimetre
NF _κ B:	Nükleer Kappa B
NO:	Nitrik oksit
NTx:	Amino Terminal Telopeptid
OC:	Osteokalsin
OPG:	Osteoprotegerin
Ovx:	Overektomi
P1P:	Prokollajen I uzantı peptidleri
P1CP:	Prokollajen Karboksi Terminal Peptid
P1NP:	Prokollajen Amino Terminal Peptid
PDGF:	Plateletten Derive Büyüme Faktörü
PGE2:	Prostaglandin E2
PON-1:	Paraoksonaz 1
PTH:	Paratiroid hormonu
PYD:	Pridinolin
QCT:	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
QUS:	Kantitatif Ultrasonografi
RANK:	Nükleer Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL:	Nükleer Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı
RIA:	Radioimmunoassay
ROS:	Reaktif oksijen türevleri
SD:	Standart sapma
SERM:	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SEXA:	Tek Enerji X Işını Absorpsiyometri
SPA:	Tek Foton Absorpsiyometri
SOD:	Superoksit dismutaz
SR:	Stronsiyum Ranelate
TbSp:	Trabeküler ayrıklık
TbTh:	Trabeküler kalınlık
TbWi:	Trabeküler genişlik
TGF-β:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta

TIBDAM:	Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi
TME:	Temporomandibular eklem
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TRAP:	Plazma Tartarat-dirençli Asit Fosfataz

ÖZET

OSTEOPOROTİK RAT MODELİNDE ALFA LİPOİK ASİDİN KEMİK REZORPSİYONU ÜZERİNE OLAN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Osteoporoz kemik kütlelerinde azalma ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin veya kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır.

Osteoporozun patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Alfa lipoik asit (ALA) güçlü bir antioksidan olup güçlü etkileri antioksidan savunma sistemini geliştirmektedir. ALA osteoklastik kemik rezorpsiyonunu baskılayarak kemik kaybını inhibe etmektedir.

Bu çalışmanın amacı osteoporotik rat modelinde alfa lipoik asidin kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmada 75 adet 3 aylık Wistar türü rat kullanılmıştır. Tüm hayvanlar rastgele 3 gruba ayrılmıştır. SHAM grubu, Ovx grubu ve ALA grubu. Ovx ve ALA grubundaki hayvanlara bilateral overektomi, SHAM grubundaki hayvanlara sahte/yalancı overektomi uygulandı. ALA grubundaki hayvanlara 60 gün boyunca intraperitoneal olarak 50mg/kg/gün alfa lipoik asit verildi. Tüm hayvanlar 60 günün sonunda sakrifiye edildi.

Çıkarılan sağ mandibular kondil, sol femur ve 5.lumbar vertebra örnekleri üzerinde dijital radyodansitometrik ölçümler ve histomorfometrik analizler yapıldı. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Histomorfometrik ve radyodansitometrik analizler SHAM grubunda trabeküler yapının normal olduğunu, Ovx grubunda trabeküler yapının bozulduğunu göstermiştir. Trabeküler kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve genişliğin Ovx grubunda SHAM grubuna kıyasla düştüğünü görmekteyiz. ALA grubunu Ovx grubu ile karşılaştırıldığında trabeküler yapıda belirgin bir iyileşme görmekteyiz.

Bu çalışmanın sonuçları, postmenapozal osteoporozda alfa lipoik asit uygulamasının kemik yıkımını azalttığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Alfa Lipoik Asit, Osteoporoz, Overektomi, Oksidatif Stres, Histomorfometrik Çalışma

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ALPHA LIPOIC ACID ON BONE RESORPTION IN THE OSTEOPOROTIC RAT MODEL

Osteoporosis which is characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue leading to increased bone fragility and fracture probability, is a systemic disease

Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of Osteoporosis. Alpha lipoic acid (ALA) is powerful antioxidant which has potent effects in the enhancement of antioxidant defense system. ALA can inhibit bone loss by suppressing osteoclastic bone resorption

The purpose of this study was to evaluate the effects of alpha lipoic acid on bone resorption in the osteoporotic rat model

75 skeletally mature female Wistar rats were used. The animals were randomly divided into 3 groups. SHAM group, Ovx group and ALA group. Animals in Ovx and ALA were subjected to bilateral ovariectomy and SHAM group animals were sham operated. ALA group received 50mg/kg/day alpha lipoic acid with intraperitoneal injection for 60 days.

All animals were sacrificed on the 60st postoperative day. Digital radiodensitometric analysis, and histomorphometric examinations were performed on the harvested right mandibular condyle, left femur and 5.lumbar vertebrae. The data were statistically analyzed. Histomorphometric and radiodensitometric analyses showed that SHAM group had normal trabecular structure. Ovx group had deteriorated trabecular structure. Trabecular bone volume, trabecular thickness and width was lower in Ovx group. than in SHAM group. And significant improvement in trabecular structure in ALA group compared with Ovx group

Results of this study suggest that administration of alpha lipoic acid reduce the bone resorption in postmenopausal women osteoporosis

Key Words: Alpha Lipoic Acid, Osteoporosis, Ovariectomy, Oxidative Stress Histomorphometric Study

1.GİRİŞ

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin veya kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır¹. Osteoporoz kırık veya omur cisimlerinde deformite gibi komplikasyonların ortaya çıkmadığı dönemde asemptomatiktir. Kırık olmaksızın düşük kütlesi ile karakterize bu dönem osteopeni olarak adlandırılır.

Osteoporozun etyolojisi multifaktöryeldir. Bilinen risk faktörleri artmış yaş, ince vücut yapısı, ailesel osteoporoz hikayesinin olması, menapoz ile birlikte kadın cinsiyet hormonlarının azalması, fazla miktarda alkol ve kafein kullanımı, sigara tiryakiliği, vitamin-D ve kalsiyum açısından fakir beslenme, kronik ilaç kullanımı (Kortikosteroid, antikonvülsan ilaç), sistemik rahatsızlıklar (Hiperparatiroidizm, Diyabet, Multiple Myeloma, Kronik Böbrek Yetmezliği, Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu) dır¹.

Osteoporozla yönelik tedavi yaklaşımları esas olarak azalmış kemik yoğunluğunun artırılarak kırık riskinin azaltılmasına dayanır. Bu amaçla birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bunların arasında kalsiyum ve aktif D vitamini, hormon replasman tedavisi (HRT), selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), bifosfonatlar, paratiroid hormon, stronsiyum ranelat (SR), kalsitonin sayılabilir. Günümüzde en sık kullanılan ilaç grubu bifosfonatlardır². Bifosfonat ilaç grubunun uzun dönemde kemik mineral yoğunluğunu belirgin şekilde artırdığı ve kırık riskini anlamlı derecede düşürdüğü birçok klinik ve deneysel hayvan çalışmasında gösterilmiştir³.

Osteoporozun tedavisinde antioksidanların yerini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Oksidatif stresle ilişkili birçok rahatsızlıkta antioksidanların kullanımı önerilmektedir. Oksidatif stres seviyelerinin kemik mineral yoğunluğu ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu ve antioksidan seviyelerinin osteoporoz hastalarında düşük seviyede olduğu rapor edilmiştir^{4,5}. Antioksidanlardan n-asetil sistein (NAC) ve Askorbatın overektomize edilmiş farelerde kemik rezorpsiyonunu engellediği rapor edilmiştir⁶. Bu da osteoporoz tedavisinde oksidatif stresin azaltılmasına olanak sağlayan antioksidanların kullanılmasını desteklemektedir.

Alfa lipoik asit (ALA) doğal olarak var olan kısa zincir yağ asidi olup 2 sülfür molekülü içeren bir antioksidandır. Lipoik asid nörodejenerasyonun, iskemik reperfüzyon yaralanmalarının engellenmesi veya hafifletilmesinde, AIDS ve hepatik hastalıklarda da kullanılmaktadır^{7,8}.

Çalışmamızda osteoporotik rat modeli kullanılmıştır ve alfa lipoik asidin, overektomize ratın mandibular kondil başı, femur ve vertebraındaki kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu uygulama gelecekte osteoporoza bağlı kemik rezorpsiyonun engellenmesinde antioksidanların kullanımının önemini daha iyi anlamamız açısından örnek teşkil edecektir. Osteoporotik rat modelinde ALA'nın uygulandığı başka bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde (Ç.Ü.TIBDAM) yetiştirilen hayvanlar kullanılarak ve Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz Hakkında Genel Bilgi

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Osteoporoz kemik kitlesinin azalması ile karakterize bir metabolik bir hastalık olarak tarif edilir; kemik dokusunun yapısındaki bozukluk ve kemiğin kırılma riskinin artması bu deyimini tamamlar. Osteoporoz iskeletin dayanıklılığını bozan ve kırık yatkınlığında artmaya yol açan kemik dokusunun miktarında ve yapısal düzeninde anormalliklerle karakterli bir hastalıktır. İlk yıllarda osteoporoz denilince gözenekli kemik şeklinde histolojik tanı kastedilirken, sonraki yıllarda mineralizasyonun normal olduğu fakat kemik dokusunda kemik kitlesinin azaldığı durum olarak belirtilmeye başlanmıştır. Osteoporozu bu şekilde tanımlama günümüzde basit olarak ifade edilen kemik kitlesinde azalma şeklindeki tanıma götürmüştür. Bununla birlikte osteoporoz karakteristik olarak kırık oluşumu ile tanımlanır. Bu kırıkların osteoporoz tanısı için histolojik incelemelerden önce yaşa bağlı olarak kemik kitlesinde azalma sonucu oluşabileceğini ortaya konmuştur. Bu tarihsel gelişim osteoporozun herhangi bir tanımında kırık bulunmasının gerekli olduğu aksi takdirde klinik olarak bir anlam ifade etmediği sonucunu ortaya çıkarmıştır^{9,10}.

Sadece kemik kitlesi esas alarak yapılacak osteoporoz tanımında açık olmayan nokta bu parametre ile kırık riski arasındaki ilişkidir. Bu nedenle düşük kemik kitlesi de yüksek kan basıncı veya yüksek kolesterol konsantrasyonu gibi kavramlardır. Hiperkolesterolemide myokard infarktüs riskinde artış olduğu gibi kemik kitlesi düşerken kırık riski de artar. Diğer hastalıkların aksine hastanın klinik durumunu gösteren ve geniş ölçüde kabul edilen kemik mineral yoğunluğunun (BMD) bir seviyesi yoktur. Sonuçta, BMD değerleri, kırık gelişecek kişileri hariç tutabilen oldukça spesifik seviyelerden, hiçbir zaman kırık oluşmayan bir çok kişiyi içine alan oldukça sensitif seviyeler arasında sıralanmaktadır.

Büyük oranda kabul edilen osteoporoz için ortalama BMD seviyesi genç kişilerin ortalama seviyelerinin 2 SD (standart sapma) aşağısıdır. Bu kriter, ölçüm yeri olarak omurga veya kalça kullanıldığında, vertebra veya kalça kırıkları olan hastaların % 90 veya daha fazlasını içine alır. Böylece bu değer, daha önce önerilmiş olan ‘ kırık

eşik değerine ‘ karşılılık gelir. Osteoporozun etkisini belirlemek için yapılabilecek diğer bir yaklaşım da kırık oluşumunun değerlendirilmesidir. Osteoporoz kırıkları üç ayırt edici özelliğe sahiptirler. Kırık insidansı 1.Kadınlarda daha fazladır, 2. Yaşla birlikte hızlı bir artış gösterir, 3. Büyük oranda trabeküler kemik içeren iskelet bölgelerinde yüksektir. Osteoporozlu kişilerde en çok etkilenen bölgeler olan kalça, vertebra ve distal ön kol kırıkları bu özellikleri gösterir. Proksimal humerus ve distal femur bölgeleri bu epidemiyolojik özellikleri taşır. Kemik dansitometri yönteminin gelişimi ile kemik kitlesi ve kırık riski arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendirme imkanına sahibi olunmuştur. Böylece yaşlılardaki kemik kırıklarının çoğunun kısmen de olsa düşük kemik dansitesine bağlı olduğu ortaya konmuştur¹¹. Toplumlarda kırık insidansı gençlik ve çok yaşlılık devrelerinde zirve yapmak üzere ikili bir model oluşturur. Gençlerde sıklıkla ağır travmaları takiben uzun kemik kırıkları görülür. Kalça (proksimal femur) kırıkları en ağır osteoporoz kırıklarıdır. Olguların % 80’i düşme ile ortaya çıkar. 50 yaş üzeri kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülür.

Vertebra kırıklarının çoğunun asemptomatik olması ve tanı kriterleri mevcut olmadığından epidemiyolojik bilgiler yeterli değildir. Erkeklerde yaşla belirgin artış olmaktadır. Kadınlarda ise yaşla daha doğrusal bir ilişki gözlenmektedir. 70 yaşından önce vertebra kırığı oranı kalça kırığı oranından daha fazladır. Fakat sonraki yaşlarda bu farklılık gözlenmemektedir. Kadınlarda gözlenen vertebra kırıklarının % 90’ı hafif veya orta derecede travmalarla oluşurken, erkeklerdekinin % 37’si ağır travma sonucu ortaya çıkmaktadır¹².

2.1.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Etyolojik sınıflandırmaya göre osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere ikiye ayrılır.

1.Primer Osteoporoz

- a. Menopoz Sonrası Osteoporoz (tip 1)
- b. Senil Osteoporoz (tip 2)
- c. Juvenil Osteoporoz

2.Sekonder Osteoporoz

- a. Endokrin nedenlere bağlı olanlar (Glukokortikoid aşırılığı, Tiroid hormonu aşırılığı, Hipogonadizm, Diabetes Mellitus, Hiperparatiroidizm)

- b. Malign hastalıklara bağlı olanlar (Multiple Myelom, Lösemi, Lenfoma)
- c. İlaç kullanımı (Heparin, etanol, antikonvülzanlar, kemoterapotikler)
- d. Kollojen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar (Ehler Danlos Sendromu, Osteogenezis İmperfekta)
- e. Karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıkları (Primer bilier siroz, Hemokromatozis, Subotal gastrektomi)
- f. Romatolojik hastalıklar (Romatoid artrit)

2.1.2.1. Primer Osteoporoz

Primer osteoporozun etiyopatogenezinden sorumlu faktörlerin çokluğu gerçek patogenetik mekanizmanın hangisi olduğunu ayırt etmede sorunlara yol açar. Çünkü osteoporoz tanısı koyduracak lde bir kemik kaybı uzun bir sürede gelişir. Başka bir deyişle önemli derecede kemik kaybından sonra, klinik olarak tanı konabilir düzeye gelir. Trabeküler kemikte %30 kadar bir azalma olup radyolojik olarak gösterilene dek oldukça zor tanı konur. Erken tanı zorluğu vardır.

Yaşam boyu aktif bir doku olma özelliğini koruyan kemik dokusunda formasyon (oluşum) ve rezorpsiyon (yıkım) olayı kemik dokusunun devamlılığı için bir denge halindedir. Bu denge yaşlanma ile yıkım yönüne kaymaktadır. Kemik kitlesinin azalmasının yaşlanmanın normal bir sonucu olduğu eskiden beri bilinmektedir. 30–50 yaş arasındaki her iki cinste de trabeküler kemik kitlesi oldukça hızlı bir azalma gösterir. Kadınlarda menopozun eklenmesiyle azalma hızı artar. kemik mineral yoğunluğunun 1 g/cm²'den daha az olması kırık olasılığını arttırır. Kadınlarda vertebral kemik kaybı femura ve aynı yaştaki erkeklere göre daha hızlıdır. Yaşam boyunca kadınlar trabeküler kemiğin %50'sini kortikal kemiğin %35'ini kaybederler¹³.

Primer osteoporoz hem yaşlılık hem de menopoz sonrası durumla ilişkilidir. Yaşlılığa bağlı osteoporozda trabeküler ve kortikal kemik kitlesinin azalması daha uyumlu bir ilişki gösterirken, menopoz sonrası osteoporozda trabeküler kemiğin kaybı abartılı olarak artmıştır. Osteoporozda kemik kitlesindeki azalma, kemik yıkımının daha fazla olmasındandır. Ancak yıkımdaki artmada homojen değildir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Yapılan incelemelerde osteokalsin, alkelen fosfataz, idrar hidroksiprolin düzeyleri kemik dansitometri ölüm sonuçları ile ters ilişki

göstermiştir¹⁴. Bunun anlamı osteoporozda yıkımın aşırı olması yapımın az olmasındandır.

Son yıllarda patogenezi konusunda üzerinde durulan görüşler vardır. İlkinde kemikte yıkım artmıştır, yeniden oluşum azalmıştır. Bu tip osteoporoz için yüksek dönüşüm hızlı tip denir. Menopoz sonrası osteoporoz buna örnek gösterilebilir. İkincisinde ise kemik yıkımı artmamış, ancak yeniden oluşum azalmıştır. Bu tip düşük dönüşüm hızlı osteoporozdur.

2.1.2.2. Sekonder Osteoporoz

Senil ve menopoz sonrası tip osteoporozun dışında endokrin nedenlere bağlı olanlar daha büyük oranda görülmektedir. Endokrin nedenlerin başında glukokortikoid aşırılığı gelmektedir. Bu problem endojen veya eksojen kökenli olabilir. Uzun süreli glukokortikoid kullanan hastaların %50'sinde osteoporoz gelişmektedir. Glukokortikoid dışında tiroid hormonunun aşırılığına bağlı olarak da osteoporoz gelişmektedir. Diabetes mellitus, hiperparatiroidizm, hipogonadizm, malign hastalıklar osteoporozun diğer nedenleridir.

2.1.3. Osteoporoz Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler

Maksimum kemik kitlesi, yaşlanma ile ilişkili kemik kaybı, menopoz sonrası kemik kaybı, sistemik hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı kemik kaybı üzerinde durulması gereken konulardır.

2.1.3.1. Maksimum Kemik Kitlesi

Osteoporozun patogenezinde, pik kemik kitlesi, üzerinde en çok durulan bir konudur. Normalde kemik kitlesi kadınlarda erkeklerden daha azdır. Erkeklerde kemik kitlesi %25–30 daha yüksektir¹⁵. Bunun sonucunda kadınlar ile erkekler arasında ileri dönemlerde osteoporoz gelişiminde fark oluşur ve bu durum kırık görülme sıklığını da etkiler.

Cins ve genetik özelliklerin pik kemik kitlesi üzerinde belirleyici rolleri vardır. İki cinslerde yapılan çalışmalarda kemik mineral dansitesi aynı bölgelerde aynı düzeyde bulunur. Siyah ırkta osteoporoz daha az sıklıkta görülmektedir. Bunun nedeni kemik kitlesinin fazla olmasıdır. Bu gözlem ırksal faktörlerin katkısını düşündürmektedir.

Pik kemik kitlesinin yeterli oluşması üzerine beslenme önemli bir etki göstermektedir. Özellikle puberte-geç erişkinlik döneminde yeterli kalsiyum alınmasının kemik kitlesi üzerine olumlu etki gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Beslenmenin dışında fiziksel aktivite ve egzersizin olumlu etkilerini de göz ardı etmememiz gerekmektedir. Egzersizin oluşturduğu fiziksel stres piezoelektirik etkisiyle hücrelere iletilir, osteoblastlar yeni kemik yapımı için uyarılır¹⁶. Eskiden beri uzun süreli yatak istirahatlerinin, uzun süreli alçıkların osteoporotik etkisi bilinmektedir. Egzersiz programı uygulanan normal kişilerde de kemik kitlesinin arttığı gözlenmiştir¹⁷.

2.1.3.2. Yaşlanma İle İlgili Kemik Kaybı

Yaşlanma kemik yapısında önemli değişikliklerle birlikte. Kemik dokusu hem aktif ve dengeli, hem de sağlam bir dokudur. Osteoblast ve osteoklastlar yeniden yapım olayı ve minerilizasyon ile kemiğin sağlamlığını sürdürürler. Yaşlanma ile kemik turnover hızı ve kemik remodeling ünitelerinin sayısı artmıştır. Eğer formasyon azalırse rezorpsiyon artar yani kemik kaybı artar. Osteoporozda yapım yıkım dengesi bozulmuştur. Senil osteoporozda olaya başka kolaylaştırıcı faktörler de eklenir. Yaşla birlikte diyetle alınan kalsiyum miktarı azalmaktadır. Ayrıca barsakta kalsiyum emilimi de azalmıştır¹⁸. Yaşlanma ile ayrıca paratiroid hormonu (PTH) düzeyleri artmaktadır. Bu durum kemik turnoverini artırır^{19,20}. PTH düzeylerindeki artma ile 1-alfa-hidroksilaz enziminin uyarılmasında bir azalma gözlenir. Böbrekte 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi azalmakta ve böbrek yoluyla kalsiyum kaybı artmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D'nin üretimi de azalmaktadır. Ayrıca da osteoporozun patogenezinin sorumlu faktörlerden bir tanesi de kalsitonin düzeylerinin yaşlanma ile azalmasıdır^{21,22}. Çünkü kalsitonin kemik rezorpsiyonunun güçlü bir engelleycisidir.

2.1.3.3. Menopoz Sonrası Kemik Kaybı

Menopoz sonrası kemik kaybının hızlandığını çok iyi bilinmektedir. Kadınlarda menopoz sonrasında over fonksiyonlarının azalması sonucunda kandaki östrojen seviyesi azalmakta ve kemikte osteopenik değişiklikler meydana gelmektedir^{23,24,25}. Sadece menopoz ile değil overlerin östrojen yetmezliğine yol açan her patoloji (hipogonadizm, hiperprolaktinemi) sonuçta osteoporozu neden olmaktadır. Östrojenin kemik üzerine kalsiyum dengesini ayarlayan hormonlar yoluyla etkili olduğu

düşünülmektedir. (PTH, kalsitonin) Östrojen eksikliğine bağlı kemik yıkımında artma ve birbirini izleyecek şekilde paratiroid hormon sekresyonu ve böbrek 25(OH)-1a-hidroksilaz aktivitesinde azalma sonucunda bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması etyopatogeneizde önemlidir²⁶.

2.1.3.4. Sistemik Hastalıklara Bağlı Kemik Kaybı

Osteoporozun patogenezinde sigara, östrojenlerin hepatik metabolizmasını artırarak etkili olmaktadır²⁷. Alkol ise kalsiyum emilimini azaltarak, atılımı ise arttırarak etki etmektedir²⁸. Ayrıca alkol kortikosteroid artışına sebep olarak osteoporozu kolaylaştırmaktadır.

2.1.4. Osteoporozda Tanı Ve Tedavi Yöntemleri

2.1.4.1. Osteoporozda Tanı Koyma

Günümüzde osteoporoz tanısı klinik, radyolojik, histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle yapılmaktadır. İskelet sistemindeki kemik kütleinin, dansitesinin ve mineral içeriğinin ölçümü kemik fizyolojisi hakkında fikir vermektedir. Bundan dolayı “Kemik Mineral Yoğunluğu’nun kırık riskinin belirlenmesinde en önde gelen ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında radyografik yöntemler, dansitometrik foton absorpsiyon yöntemleri ve histomorfometri gibi metodlar yer almaktadır.

1) Radyografik Yöntemler²⁹

- A) Standart Radyografiler
- B) Kemiksel Radyometri:
- C) Radyografik Fotodansitometri
- D) Dijital Görüntü İşleme (alüminyum kamalar)
- E) Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

2) Dansitometrik Foton Absorpsiyon Yöntemleri

- A) Tek Foton Absorpsiyometri (SPA)
- B) Dual foton Absorpsiyometri (DPA)
- C) Tek Enerji X Işını Absorpsiyometri (SEXA)
- D) Çift Enerji X Işını Absorpsiyometri (DEXA)

3) Diğer Tanı Yöntemleri

- A) Kantitatif Ultrasonografi (QUS)
- B) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
- C) Kemik Biyopsisi
- D) Kemik Sintigrafisi

Radyografik yöntemler arasında olan standart röntgen grafilerinin değerlendirilmesi geçmişte yaygın olarak kullanılmaktayken günümüzde önemini yitiren bir yöntemdir. Bu metodun kemik kaybını belirlemedeki duyarlılığı son derece azdır, kemik yoğunluğu ancak %20-30 azaldığı zaman fark edilebilmesi nedeniyle erken tanıya yerini kaybetmiştir²⁹. Klinik uygulamada osteoporozun göstergesi olan kırıklar standart radyografiler ile saptanmaktadır.

Kemiksel radyometri yöntemi kortikal kemik kalınlığının metakarplar ve radius üzerinden ölçülmesine dayanır. Radyografik fotodansitometride mineral içeriği bilinen standart filmlerle karşılaştırılan radyografilerde filmler bir optik dansitometre ile okutularak kemik kütlesi hakkında fikir verebilmektedir. Kantitatif bilgisayarlı tomografiler dışındaki radyografik metodlar günümüzde geçerliliğini yitirmiş yöntemlerdir²⁹.

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) hacimsel mineral ölçümü yapan bir tekniktir. QCT'lerde ölçüm birimi gram/cm^3 'dür. Radyasyon dozu 200–900 mrem arasında değişmektedir. Oldukça pahalı bir yöntemdir. En büyük avantajı, vertebra cismindeki mineral içeriğini spinal çukurlıklardan, osteofitlerden ve vertebra dışı kalsifikasyonlardan ayırarak ölçmesidir.

Günümüzde dansitometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve güvenilirliği kabul görmüş yöntem DEXA'dır. DEXA da yüksek rezolüsyon ile elde edilen görüntüler ard arda incelemeler sırasında aynı bölgenin ölçüldüğüne emin olmaya olanak tanıdıkları için netliğe önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Duyarlılık oranı yüksektir. Tarama iki boyutludur (g/cm^2), alansal yoğunluğu verir³⁰. Hastaya uygulanan radyasyon dozunun düşük olması avantajlarından biridir. DEXA ile yapılan BMD ölçümlerinde sıklıkla kullanılan parametre T skorudur. T skoru, hastadan elde edilen BMD ölçümüyle genç erişkin popülasyonda ölçülen BMD arasındaki fark ile genç erişkin standart sapması arasındaki oranından elde edilir. Genç erişkin popülasyon 20–40 yaş aralığındaki sağlıklı bireylerden seçilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine

göre; T skorunun -1 den büyük değerleri normal, -1 ile -2,5 arası değerler osteopeni, -2,5'den küçük değerler ise osteoporoz olarak değerlendirilmektedir^{31,32}. Diğer dansitometrik yöntemler ise tek foton absorpsiyometri (SPA), dual foton absorpsiyometri (DPA), tek enerji x ışını absorpsiyometri (SEXA) yöntemleridir. SPA yöntemi sadece yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir. DPA yönteminin ise yalancı negatif sonuç verebilmesi, radyoizotop maliyetinin yüksek olması ve yılda bir kez kaynağın değiştirilme zorunluluğu gibi olumsuzlukları vardır.

Ultrasonografi radyasyon içermeyen, ucuz ve kolay uygulanan bir tekniktir. Tek başına ultrasonografinin kemik yoğunluğu ölçümünde kullanılabilirliği şüphelidir³³. Son yıllarda kemiğin mikro-strüktüel yapısı ve yoğunluğunun değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olabileceği ifade edilen manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Genç sağlıklı deneklerde MR sonuçlarının DEXA ile ölçülen kalkan kemik mineral yoğunluğu ve QCT ile ölçülen distal radial kemik mineral yoğunluğu ile korele olduğu saptanmıştır³⁰. Ancak QCT'ye benzer şekilde yüksek maliyeti rutin kullanımını sınırlamaktadır.

Bir diğer BMD ölçüm metodu da kemik histomorfometri yöntemidir. Histomorfometrik ölçümler günümüze değin 20 yılı aşkın bir süreçte kullanılmıştır. Hastanın iliyak kemiğinden alınan biyopsiden elde edilen kesitlerde kortikal kemik kalınlığı, trabeküler kalınlık, total kemik ve kansellöz kemik hacmi gibi parametreler incelenebilmektedir³⁴. Günümüzde kemik kalitesi hakkında bilgi verecek diğer invaziv olmayan tekniklerin gelişmesine karşın, histomorfometri kemik dokusunun yapısını hücresel düzeyde gösterip ölçebilen tek yöntem olarak varlığını korumaktadır. Yöntemin en büyük dezavantajı ise biyopsi işlemine gereksinim duyulması ve kesit hazırlama sürecinin uzun zaman almasıdır. Osteoporozda tanı amacıyla kullanımda yeri yoktur

Son dönemlerde nükleer tıp yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Kemik Sintigrafisi; 99 m Teknesyum difosfonat kullanılarak kemikte tutulan radyoizotop miktarı değerlendirilir. Kemiğin fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir. Akut vertebra kırıkları, malign tümörler, hiperparatiroidi, Paget hastalığı ve ileri dönem osteomalazilerde tutulum artışı görülür. Ayırıcı tanıda yararlıdır.

2.1.4.1.1. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

Biyokimyasal analizler osteoporoz tanısında genellikle diğer radyolojik yöntemlere yardımcı olması amacıyla kullanılmaktadır. Sürekli yıkım ve yapım şeklinde devam eden kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri, kemikteki protein ve enzimlerle, bunların metabolitlerinin serum ve idrardaki ölçümleridir. Biyokimyasal anlamda kemik metabolizmasının izlenmesi, kemik yapımı sırasında salınan enzimlerle; kemik yıkımı sırasında üretilen yıkım ürünlerinin ölçümü ile gerçekleştirilir.

Osteoporozda görülen kemik kaybı, kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengesizliğin sonucudur. Serum ve/veya idrarda ölçülebilen biyokimyasal göstergeler, osteoporoz tanısında ya da kemik kitlesinin ölçümünde kullanılamazlar. Osteoporozun tedavi sürecinde yapılan biyokimyasal ölçümler, osteoporoz için kullanılan ilaçların kemik yapım-yıkım döngüsü üzerine etkisi ve tedavideki başarısının değerlendirilmesinde yardımcı olur. Kemik yapım ve yıkımına ilişkin kullanılan başlıca göstergeleri şunlardır^{35,36}.

A) Kemik Yapım Göstergeleri

- 1) Total Alkalen Fosfataz (ALP)
- 2) Kemiğe Özgü Alkalen Fosfataz
- 3) Osteokalsin
- 4) Tip1 Prokollojenin karboksiterminal (P1CP) ve aminoterminal propeptidleri (P1NP)

B) Kemik Yıkım Göstergeleri

- 1) Açlık Üriner Kalsiyum
- 2) Hidroksipirolin (HP)
- 3) Üriner ve serum Pirinidyum çapraz bağları (Piridinyum, Deokspiridinyum)
 - a. Karboksi Terminal Telopeptid (CTX)
 - b. Amino Terminal Telopeptid (NTx)
- 4) Hidroksilizin Glikozidleri
- 5) Tartara Dirençli Asit Fosfataz (TRAP)
- 6) Serbest Gama-Karboksiglutamik Asit
- 7) Osteopontin (Kemik Sialoproteini)

2.1.4.1.1.1. Kemik Yapım Göstergeleri

ALP'in kemik, karaciğer, böbrek ve plasenta kaynaklı izoenzimleri vardır. Karaciğer fonksiyonları normal olan sağlıklı kişilerde total ALP'in yaklaşık %50'si kemik kökenlidir. Kemiğe özgü ALP, osteoblastların membranında lokalizedir ve osteoblast fonksiyonu, kemik yapımı ve mineralizasyonu gösterir. Postmenopozal dönemde kemik döngüsündeki artışa bağlı olarak serum ALP normalin 2 katına kadar yükselebilir. Osteomalazi, Paget hastalığı, primer hiperparatiroidi ve kemik metastazlarında ALP artmaktadır³⁶. Osteokalsin predominant olarak osteoblastlar tarafından sentezlenen nonkollajenöz proteindir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi yükselmektedir. Ancak dolaşımında çok çabuk yıkılır ve yaşla, diüurnal ritimle serum düzeyleri değişir. Puberte, primer hiperparatiroidi, renal osteodistrofi ve kemik metastazlarında, paget hastalığında ve akromegali de serum osteokalsin seviyesi artar. Osteokalsin, osteoporozun tanısından ziyade tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılır.

Tip I kollajen kemik organik matriksin yaklaşık %90'ını oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri, yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler karboksiterminal(PICP) ve aminoterminal(PINP) olarak bilinir ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu ayrışan peptidler dolaşımında radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülebilir. Son zamanlarda kemik formasyonunun takibinde PICP, kemik ALP ve total ALP ile osteokalsin ölçümleri önerilmektedir.

2.1.4.1.1.2. Kemik Yıkım Göstergeleri

Osteoklastik aktivite kollajen yıkım ürünlerinin ölçümü ile belirlenir. Kemik yıkımını değerlendiren en ekonomik yöntem açlık üriner kalsiyum ölçümüdür. Bununla birlikte, sadece belirgin artış olan olguların saptanabilmesi ve duyarlılığının az olması bir dezavantajdır³⁵.

Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan hidroksiprolin, kollajen yıkımıyla serbest hale gelir ve dolaşıma geçer. %90'ı karaciğerde metabolize olur, %10'u ise idrarla atılır. Diyetdeki hayvansal proteinlere ve akut enfeksiyonlara bağlı olarak idrar HP düzeyleri artar. Duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür. Geçmişte uzun bir süre tek kemik yıkımı belirteci olarak görülen üriner hidroksiprolinin büyük bir

kısımının esasen yeni oluşmuş olan kollajenin yıkımından, kemik dışı dokulardaki kollajenden ve diyetten geldiği belirlenmiştir.

Asit fosfataz kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimidir. Plazma TRAP düzeyi osteoklastik aktiviteyi yansıtır, ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir testtir. Serbest Gama- Karboksiglutamik Asit de osteokalsinin yıkım ürünüdür. İdrarda ve serumda ölçülebilir.

Son 10 yılda kemik yıkımını değerlendirmede en fazla ümit veren parametrelerden olan kollajen hidroksipridinyum çapraz bağları Piridinolin (PYD) ve Deokspiridinolin (DPD) fibriler kollajenin ekstraselüler matürasyonu sırasında ve matür kollajenin yıkımı sırasında açığa çıkar. PYD ve DPD ölçümleri yeni oluşan kollajenin yıkımından ve diyetten etkilenmez. PYD kemik, kartilaj, ligament ve damar duvarında bulunurken, DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. DPD, kemik biyopsilerindeki rezorbsiyona ilişkin histomorfometri ve kinetik analizler ile uyumlu bulunan bir kemik yıkım göstergesidir.

Kemik yıkımının en iyi biyokimyasal belirleyicileri, tip1 kollojen pirinidyum çapraz bağları ve bağlantılı peptidleridir³⁷. PYD ve DPD'in idrardaki atılım miktarları yüksek basınç sıvı kromatografi (HPLC) veya radyoimmunoassay yöntemlerle ölçülmektedir. Piridinolin bağlantıları ya serbest aminoasitler ya da amino veya karboksi terminal telopeptidleri (NTx ve CTx) olarak bulunur³⁵.

CTx ve NTx hem idrarda hem de serumda ölçülebilmektedir. CTx'in bir varyantı olan ICTP ise sadece serumdan ölçülebilmektedir. Primer hiperparatiroidi, paget hastalığı, romatoid artrit, osteoporoz ve hiperparatiroidi gibi kemik dönüşümünün hızlandığı olgularda yükselir. Üriner immunoassay yöntemi ile ölçülen NTx ve CTx seviyelerinin total ve serbest pridinolinlere ve diğer yıkım parametrelerine oranla menopoz sonrası osteoporoz hastalarında daha belirgin yükseldiği antirezorptif tedavilerle belirgin şekilde baskılandığı gösterilmiştir³⁵. Serumda ICTP ölçümü ise değişik hastalıklar ve menopozda oluşan kemik kollojen metabolizmasındaki değişiklikleri saptamakla birlikte tedaviye yanıtı değerlendirmede çok duyarlı ve özgül bir parametre değildir³⁵.

Kemik döngüsü göstergelerinin menopoz öncesi ve sonrası periyotta kemik kaybının takip edilmesi, terapötik yanıtın takibi, terapötik ajanın seçilmesi, kırık riskinin

öngörülmesi, diğer metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılması gibi klinik kullanımı vardır.

Menapozda ve sonrasında kadınlar genelde her yıl vertebral kemik yoğunluğunun % 1'ini kaybederler. Bununla birlikte kadınların % 35'i geç perimenapozal dönemde daha hızlı kemik kaybetmektedirler³⁷. Biyokimyasal göstergeler hızlıca kemik kaybeden bu grubu saptayabilir. Kemik kaybı, tekrarlayan dansitometrik ölçümlerle saptanabilir; ancak pahalı ve zahmetlidir. Dansitometrik yöntemlerin aksine piridinyum gibi çapraz bağları gibi biyokimyasal göstergeler 2- 3 ay gibi kısa sürede kemik döngüsü hakkında bilgi verebilmektedir. 20 yıldan uzun bir süre için osteoporoz hastası olan 653 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada ölçülen en yüksek NTx, CTx, OC ve BALP değerleri en düşük kemik kitlesine sahip kadınlarda bulunmuştur³⁸. Bir başka araştırmanın sonuçları ise idrar NTx ile serum OC'ın bir yıllık spinal kemik mineral dansitesi değişikliklerini en iyi tahmin eden kemik belirleyicileri olduğunu göstermektedir³⁷.

Muhtemelen kemik biyokimyasal göstergelerinin klinik kullanımlarından biri de antirezorptif tedavinin etkinliğinin monitorizasyonudur. Sonuçlar, antirezorptif tedavinin başlamasını takiben dört ila altı hafta içinde kemik yıkım göstergelerinin ve iki ila üç ay içinde kemik yapım göstergelerinin anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir^{39,40}. Antirezorptif ajanlar, tedavi ajanı ve kullanılan göstergeye bağlı olarak kemik yıkım göstergelerinde %20-80 arasında bir azalmaya yol açabilmektedir. Rezorpsiyon göstergelerinde beklenen düşmenin olmaması, tedaviye uyumsuzluğu veya tedavinin dozunu veya tipini değiştirmek gerektiğini gösterebilir⁴¹.

Mevcut klinik çalışmalar, kırık riskini tahmininde biyokimyasal belirleyicilerinin kullanımını tam olarak desteklememektedir. Kesitsel bir çalışmada kalça kırığı olan bireylerin kemik döngü hızlarının kırığı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir⁴². Osteoporotik kırığı olan ve olmayanların kemik belirleyicilerinin kıyaslandığı retrospektif çalışmalar, kırık ile kemik döngüsü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından yetersizdir. Bazı prospektif çalışmalar kemik mineral dansitesindeki bir standart deviasyondaki azalmanın kırık riskini 2-4 kat arttırdığını belirtmektedir. Buradan yola çıkarak kemik belirleyici biyokimyasal incelemelerin kırık riskini belirlemede kemik mineral dansitesine katkısının ne olacağını konusunda

soruları karşımıza çıkartmaktadır⁴². Kırık riskini belirlemede biyokimyasal göstergeleri BMD verileri ile birlikte değerlendirmek çok daha yararlıdır.

Sonuçta biyokimyasal belirteçler, analitik ve biyolojik değişkenliği ve yanıtıcı sonuçlar verebilmesine rağmen osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmasında, tedavi seçimine yardımcı olmasında, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve monitörizasyonunda görev alan değerli göstergelerdir.

2.1.5. Normal Kemik Fizyolojisi ve Postmenopozal Osteoporoz

2.1.5.1. Normal Kemik Fizyolojisi

Kemik, mineralize kollajen çatisı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağdokusudur. Ana görevi normal postürün ve bedensel hareketlerin sağlanmasının yanı sıra, beyin ve spinal kord gibi önemli yapıları korumak ve basta kalsiyum ve diğer iyonlar için depo görevi yaparak, gerekli durumlarda bu minerallerin yavaş yavaş kana geçmesini sağlamaktadır⁴³. Yapı- fonksiyon ilişkisi içinde kemiklerde sürekli bir yıkım ve yeniden yapım süreci vardır, buna yeniden yapılanma (remodeling) adı verilir. Yeniden yapılanma sürecinde osteoklastların aktivasyonu, kemiğin yıkımı ve yeni kemik oluşumu şeklinde olaylar gerçekleşir. Kemiğin yıkım süreci yaklaşık bir ay, yapım süreci ise yaklaşık beş ay sürmektedir. Yeniden yapılanma süreci toplam altı ayda tamamlanmakla birlikte çeşitli nedenlerle bu süre bir yıla kadar uzayabilir.

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelen ve ağırlığının %70'ini minerallerin, %5-8'ini suyun, geri kalanı da organik ya da ekstrasellüler matriksin oluşturduğu bileşik bir yapıdadır. Mineral kısmının %95'i spesifik bir kristal olan hidroksiapatitden meydana gelmektedir. Organik fazın %5'i Tip 1 kollojen, geri kalanı da nonkollojen proteinlerden oluşmuştur⁴⁴.

Organik matriks kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. Kemiğin inorganik kısmını ise başlıca kalsiyum fosfatın yer aldığı hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Kemik dokusunun %1'den azını temsil eden ve mineralize olmayan kemik matriksine osteoid adı verilir. Kemik matriksi kemik modeling ve remodelinginin regülasyonunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerini de içerir⁴⁵.

2.1.5.2. Kemik Dokusunun Hücreleri

Kemik dokusu hücreleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerden oluşmaktadır. Osteoblastlar, kemik matriksinin yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Kemik iliği stromal kök hücreleri ve konnektif doku mezenşimal kök hücrelerinden köken almaktadırlar. Osteoblastların temel fonksiyonları kollajen ve nonkollajen kemik matriks proteinlerinin yapımı ve sekresyonudur. Osteoblastlar ayrıca farklı uyarı altında İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), plateletten derive büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi bir dizi büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Osteoblastlar kemik mineralizasyon hızını düzenleyen alkalen fosfatazın da sentezinden sorumludur⁴⁶.

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonu için gerekli multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar tartarat rezistan asit fosfataz, kollajenaz ve katepsinleri içeren lizozomal enzimlerden zengindir.

Osteositler, osteoblastların mineralize matriks içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişen ve köprüleşme yapan matriksin tutunduğu, temel yapı taşları haline gelen hücrelerdir. Osteositler mekanik uyarıları algılayarak kemikte yeniden yapılanmaya neden olurlar⁴⁶.

Yeniden şekillenmenin hücresel temelini anlaşılmaması son zamanlarda hız kazanmıştır. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ligand (bağlanma molekülü) ailesine ait bir membran molekülü olan nükleer kappa B (NF κ B) reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) osteoklast yapımı için gerekli bir moleküldür. RANKL'in kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. Osteoblastlar yanında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklara bağlı kemik kaybında RANKL'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir. RANKL iki farklı reseptörle etkileşir. Bunlar osteoklast progenitör hücre yüzeyinde bulunan bir sinyal reseptörü olan (NF κ B) reseptör aktivatörü (RANK) ve TNF reseptör ailesine ait bir molekül olan osteoprotegerin (OPG) sitokin reseptörüdür. RANK, RANKL ve OPG reseptörünün osteoklastik kemik rezorpsiyonunda anahtar rol oynadığı in-vivo ve in-vitro çalışmalarca gösterilmiştir. Osteoblastlar yüzeylerinden RANKL açığa çıkarırlar. RANKL osteoklast prekürsörlerinden açığa çıkarılan RANK ile etkileşerek osteoklast farklılaşmasını aktive eder. Olgun osteoklastlardaki RANK ile RANKL'in etkileşmesi

osteoklastın aktivasyonuna ve sağkalımının uzamasına neden olur. Osteoprotegerin (OPG), osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından salgınır. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve anti-resorptif etkilidir. Onun kemik dokudaki biyolojik etkileri, RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir OPG/RANKL oranını azaltan glukokortikoidler, OPG sentezini inhibe ederken, RANKL sentezini arttırlar. IL-1, IL-4 ve TNF- α gibi bazı sitokinler ve prostaglandin E2 de RANKL sentezini arttırlar. Bunlar gibi birçok faktör kemik rezorpsiyonuna sebep olurken OPG/RANKL oranını artıran östrojen, (osteoblastik hücrelerde OPG sentezini artırır ve RANKL sentezini inhibe eder) ve TGF- β (OPG sentezini artırır) anti-resorptif etki gösterir

2.1.5.3. Kemik Gelişiminde Etkili Olan Hormonlar

Seks hormonlarının kas iskelet sistemi üzerinde olan etkileri bilinmektedir İskelet büyümesinde kadınlarda östrojenin önemi büyüktür. Östrojen eksikliğinde intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır. Ayrıca östrojen böbreklerde vitamin D sentezini hızlandırır. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu ve sitokinlerin sentezinde yavaşlatma gibi görevleri de mevcuttur.

Kemik metabolizmasını etkileyen bir başka faktör de D vitamindir. D vitamini intestinal reseptörlere bağlanarak kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini artırır. Pozitif bir kalsiyum dengesi sağlamaktadır. Diğer bir etkisi ise direkt ve indirekt olarak PTH sekresyonunu inhibe eder. Vitamin D'nin ve kalsiyum absorpsiyonunun azalması PTH düzeyini artırarak kemik dokusu üzerine olumsuz yan etkilere neden olmaktadır.

Kemik rezorpsiyonunun majör inhibitörlerinden biri de kalsitonindir osteoklast aktivitesini azaltarak kemik yıkımını engellemektedir⁴⁷. Paratroid hormonu ise 84 aminoasitli polipeptid yapısındaki bir hormondur. PTH normal kemik kütlesinde veya defektif osteoblastogenezise bağlı osteopenide, yeni osteoblastların oluşumunu etkilemeden kemik oluşumunu arttırmaktadır. Yüksek dozlarda formasyonu inhibe ettiği halde, düşük dozlarda ise kemik formasyonunu aktive ettiği bilinmektedir.

Glukokortikoid kullanımı dikkat etmemiz gereken başka bir husustur. Çünkü glukokortikoide bağlı osteoporoz sekonder osteoporozun en yaygın seklidir birçok çalışma glukokortikoidlerin osteoblastik proliferasyonu ve osteoblast fonksiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Glukokortikoidler, osteoblastların Tip I kollojen gibi kemik matriks komponentlerinin yapımını inhibe etmekte, osteoblastik ve osteositik apoptozu arttırmaktadır. Glukokortikoidler ayrıca sistemik olarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır ve sekonder hiperparatroidiye neden olur. Glukokortikoidlerin kemik rezorpsiyonunu arttırıp arttırmadığı konusunda ise tartışmalar mevcuttur⁴⁸.

2.1.5.4. Kemik Metabolizmasında Etkili Olan Sitokinler

İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II (IGF I-II) iskelet üzerine olan anabolik etkileri nedeni ile kemik hücrelerinin fonksiyonlarının regülasyonunda oldukça önemli rol alırlar. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) ise kemik hücrelerinin replikasyonunu modifiye eder. Mezenkimal hücreler üzerine önemli etkileri de vardır. Bunlar, ekstrasellüler matriks proteinlerden fibronektin, kollojen, osteonektin, osteopontin ve onların reseptörlerinin sentezini arttırırlar. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) de iskelet gelişiminde ve kemik formasyonunda rol alan çok önemli bir proteindir. İn vitro olarak FGF ler osteoblastik seri hücreleri için mitojeniktir. PDGF de trombositlerden köken alan bir polipeptittir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) Östrojen tarafından regüle edilen bir sitokindir. IL-1 ve TNF- α lokal üretilen ve hem kemik yıkımının en kuvvetli stimülatörü hem de kemik yapımında etkinliği iyi bilinen inhibitörlerdir. TNF- α ve IL-1 nin, romatoid artrit ve postmenopozal osteoporoz gibi inflamatuvar hastalıklarda ve malignensilerde görülen kemik yıkımından sorumlu oldukları düşünülmektedir.

2.1.5.5. Postmenopozal Osteoporoz

Menapoz sonrası görülen östrojen yetersizliği kemikte yapım-yıkım dengesizliğine ve artmış kemik döngüsüne neden olur. Östrojen eksikliğine bağlı osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki azalma, kemik kütlelerinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α

(TNF- α) gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir. Östrojen eksikliğine bağlı olarak sitokin artışı, stromal hücrelerin sitokinlere daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Böylece stromal hücrelerden çok sayıda faktör salınmaktadır. Bu faktörler IL-1, IL-6 ve nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı'dır. RANKL osteoklast prekürsörlerinden açığa çıkarılan RANK ile etkileşerek osteoklast farklılaşmasını aktive eder. Ayrıca östrojen eksikliği sonucu matür osteoklastların aktivasyonu artmakta, apoptozis azalmaktadır⁴⁹.

Östrojen, osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu stimüle eden faktörleri inhibe etmekte, osteoklast apoptozisini hızlandırmakta olup östrojen eksikliği sonucu osteoklastogeneziste artma, osteoklastların yaşam sürelerinin uzaması ile osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin azalması gibi çeşitli hücrel değişiklikler meydana gelmektedir⁵⁰. Östrojen eksikliği sonucu, osteoblastların, RANKL üretimi artmakta ayrıca Osteoprotegerin (OPG) üretimi de azalmaktadır. Osteoprotegerin ise reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand için yalancı reseptör görevi görür, osteoblastın RANKL üretimi ve aktivitesini azaltır ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder⁵¹.

Östrojen böbreklerde doğrudan 1-alfa hidroksilasyon aşamasında etki ederek vitamin D sentezini hızlandırır. Dolayısıyla barsak epitelinin villus sayısı ve emilim yüzeyi artar, kalsiyum transportunda görevli proteinlerin sentezi hızlanır ve dolayısıyla barsaktan kalsiyum emilimi artar. Menopozla birlikte barsak kalsiyum emilimi azalması gözlenir. Ayrıca kemik dokuda PTH'a karşı kısmi direnç oluşturur ve dolaylı yoldan serum PTH düzeylerini arttırır. Östrojenin bir başka işlevi de prostaglandin sentezinin inhibisyonudur. Prostaglandinler özellikle prostaglandin E kemik döngü hızını arttırmaktadır. Prostaglandinlerin yapımının azalmasıyla kemik döngüsü yavaşlayacaktır, bu da kemik yıkımını azaltacaktır. Bütün bu bilgilerin eşliğinde menopoz sonrası görülen östrojen eksikliğinin hangi mekanizma ile kemikte yapım-yıkım dengesizliğine ve artmış kemik döngüsüne sebebiyet verdiğini daha iyi anlamaktayız⁵².

2.1.5.6. Osteoporozun Alveoler Kemik Üzerine Etkisi

Osteoporoz ve alveolar kemik kaybı arasındaki ilişki yıllardan beri bilinmektedir. Osteoporozun alveoler kemik üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Overektomize edilmiş bir hayvan çalışmasında uzun süreli östrojen

eksikliğinin mandibulanın kortikal kalınlığında azalmaya sebebiyet verdiği bulunmuştur⁵³.

Yapılan başka çalışmalarda östrojen eksikliğinin alveolar kemik mikro yapısında değişikliklere neden olduğu bulunmuştur^{54,55}. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunda azalmaya sebep olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur^{56,57}.

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında overektomi yapılan sıçanlarda östrojen hormonunun eksikliği ile artmış kemik rezorpsiyonu ve buna bağlı olarak diş çekimi sonrasında maksillanın bukkal kortikal destekte önemli ölçüde azalma⁵⁸, diş çekimi iyileşme döneminde yeni kemik formasyonunda azalma görüldüğu tespit edilmiřtir⁵⁹.

Osteoporotik kadınlar ile sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı klinik çalışmada mandibular kemik mineral içeriğinin osteoporotik kadınlarda belirgin bir şekilde düştüğu gösterilmiştir^{31,60}. Birçok çalışmada benzer sonuçlar rapor edilmiştir^{61,62}. Yapılan bir çalışmada osteoporotik hastalarda anterior maksilla ve posterior mandibulada radyografik paternin değiştiği gösterilmiřtir⁶³. Yukarıda belirtilen örneklerin dişında yapılan farklı çalışmalarda alveolar kemik azalması ile osteoporozun direk bir ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır^{64,65,66}.

Yapılan başka bir çalışmada dental periapikal radyoraflarla kemik trabekülasyonunun incelendiği analizler sonucunda dental radyograflarda tespit edilen azalmış alveolar trabekuler kemik paterni ve radyografik bulguların osteoporoz veya osteopeni tanısında kullanılabileceği belirtilmiřtir⁶⁷. Wowern ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada osteoporotik hastalarda maksiller alveoler kemikte sağital yöndeki rezorpsiyon miktarının kontrol grubuna göre belirgin derecede fazla bulmuřlardır⁶⁸.

Tüm bu çalışmaların sonucu osteoporoz ile maksiller ve mandibular alveolar kemik yapısında değişikliklerin meydana geldiğini gösterir. Bu yüzden oral radyografik bulgular erken teşhis için yararlı olabilmektedir. Bu yapısal değişiklikler maksillada daha belirgin olmasına rağmen mandibulada da trabeküler yapı değişiklikleri gözlenmektedir⁶⁹.

2.1.6. Osteoporoz Tedavisi

2.1.6.1. İlaçsız Tedavi

İlaçsız tedavi protokolünde diyet ve egzersizin yeri önemlidir. Özellikle menopoza girmiş bayanların günlük olarak alması gereken kalsiyum ve D vitamininin

önemi büyüktür. Egzersiz mekanik olarak müsküler aktiviteyi artırır ve kemikte remodeling olayının başlamasına yol açar. Egzersizin osteoporozlu kadınlara kemik mineral dansitesinde sağladığı faydalar egzersizin azaltılması veya bırakılması ile azalmaya başlamaktadır. Postmenopozal dönemdeki kemik kaybı hızının egzersizle azaldığı bilinmektedir.

2.1.6.2. Medikal Tedavi

Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır

Kalsiyum ve D vitamini: Kalsiyum ve D vitamini kemik fizyolojisinde ve dolayısı ile osteoporoz gelişiminde tartışmasız önemleri olan maddelerdir. Kalsiyum alımı, doruk kemik dokusunun gelişmesinde ve korunmasında önemlidir. Postmenopozal kadınlarda kalsiyumun kemik üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif çalışmalarda, kalsiyumun iki yıl sonrasında kemik kaybını %2 oranında azalttığı gösterilmiştir⁷⁰. Yapılan başka bir çalışmada da yeterli miktarda kalsiyum alanlarda osteoporozla bağlı gelişen kırık riskinin düştüğü gösterilmiştir⁷¹.

D vitamini güneş ışığı yardımı ile deride sentez edilen steroid yapısında bir hormon olarak kabul edilmektedir. Serum kalsiyum düzeyini normal sınırlarda tutmak başlıca görevidir. D vitamini, kalsiyum ve fosforun ince bağırsaktan emilimlerini sağlarken böbrekten atılmalarını da azaltır. Kalsiyum ve vitamin D'nin kombinasyonu osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Bu görevleri birincil olmamakla beraber yardımcı ajanlar olarak kullanılmaktadır.

Kalsitonin: Kalsitonin, tiroid parafoliküler hücreleri tarafından salgılanan bir peptittir. Osteoklastlar üzerine direk etki ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Kalsitonin üretimi ve salınımı kan iyonize kalsiyum tarafından düzenlenir. Kalsiyum seviyesi düştüğünde kalsitonin salınımı azalırken, yüksek kalsiyum seviyesi kalsitonin seviyesini artırmaktadır. Yapılan 5 yıllık, plasebo kontrollü, prospektif bir çalışmada 200 IU/gün kalsitonin kullanan kadınlarda, yeni vertebra kırıklarının meydana gelme riskinin plaseboya göre %33 oranında azaldığı tesbit edilmiştir⁷².

Bifosfanatlar: Bifosfanatlar doğal pirofosfat analoglarıdır. Pirofosfatlar bir oksijene bağlanmış iki fosforik asitten oluşmuş olup polifosfatların en basit şeklidir

Bifosfonatlar, pirofosfattaki oksijenin yerine karbon içerirler ve fosfor-karbon-fosfor yapısı ile kimyasal veya enzimatik yıkıma dirençli hale gelirler. Bifosfonat grubu ilaçlar ayrıca nitrojen içeren (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat, zoledronik asit) ve nitrojen içermeyenler (etidronat, tiludronat, klodronat) olarak da iki gruba ayrılır.

Bifosfonatların en önemli etkileri kemik rezorpsiyonunu önlemeleridir. Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu dört farklı şekilde engeller⁷³

- 1) Enzimatik hidrolize mukavementleri ile,
- 2) Hidroksiapatit kristallerine aşırı bağlanma kapasiteleri (Bağlandıkları kristaller osteoklastlarca alınınca bunların kemik rezorpsiyon kapasitesi engellenir) ve bunların erimelerini önlemeleri ile,
- 3) Osteoblastların osteoklastları aktiviteye sevkeden etkilerini, osteoklastların kemik yüzeyine bağlanmalarını ve bu hücrelerin asit ve enzim salgılarını engellemeleri ile,
- 4) Osteoklastların yaşam sürelerini kısaltmaları ile gerçekleşir.

Bifosfonatların, antianjiojenik ve antineoplastik etkileri ile tümör hücrelerinin apoptozisine sebep olurken, özellikle pamidronat ve zoledronat gibi nitrojen içerikli bifosfonatların ise, tümör hücrelerinin kemik matriksine adhezyonunu engellediği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir⁷⁴. Bifosfonatların düzenli kullanımının kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu bilinmektedir.

Bifosfonatlar başlıca, kemik metastazlarının önlenmesi ve tedavisinde, orta ve şiddetli malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde, kemik kanserlerinde ağrının azaltılmasında, multipl miyeloma olgularında ve Paget hastalığı tedavisinde de kullanılmaktadır^{75,76}. Alendronat postmenapozal osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Birçok çalışma oral alendronat tedavisinin osteoporotik kırık riskini azalttığını göstermiştir.

Yan etkileri minimaldir. Mide tahrişine ait şikayetler ve diyare hastanın şikayetleri arasındadır. Özellikle ilk kez 2003 yılında Marx tarafından tanımlanan bifosfonata bağlı çene kemiklerinin osteonekrozu (BRONJ) günümüzde giderek büyüyen ve dişhekimlerinin sıkça karşılaşmaya başladıkları majör sorunlardan biridir⁷⁷. Bifosfonatın tipi ve verilen total dozu osteonekroz olusumundaki risk faktörleri arasında

en önemlisidir. Özellikle intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz oluşma riski, oral bifosfonat kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri: Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) farklı dokulardaki östrojen reseptörlerinin agonistik-antagonistik profilini düzenleyebilen bir grup bileşikten oluşmaktadır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve meme dokusunda ise östrojen antagonisti olarak etki gösterirler. Selektif östrojen reseptör modülatörleri önceleri sadece meme kanseri tedavisi ve ovulasyon indüksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise postmenapozal kemik kaybının ve buna bağlı kırıkların önlenmesi amacıyla yönelik olarak ta kullanılmaktadır.

Raloksifen osteoporoz önleme ve tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan bir SERM' dir. Raloksifenin osteoporozlu postmenapozal kadınlarda fraktür riski üzerine etkisini gösteren en geniş kapsamlı araştırma MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasıdır. 7705 postmenapozal osteoporozu olan kadında, kemik kitlesi ve fraktürler üzerine raloksifenin etkinliğini araştıran randomize, kontrollü, prospektif bir klinik çalışmadır. Üç yıllık raloksifen tedavisi, plaseboya oranla, spinal kemik dansitesinde %2,6 ve femur boynu kemik dansitesinde %2,1 artışa yol açmıştır. Ayrıca vertebral kırığı olmayan bayanlarda, spinal kırık riskini %55 ve birden fazla vertebral kırığı olanlarda spinal kırık riskini %30 azaltmıştır. Raloksifen tedavisi elbileği ve kalça kırığı riskinde bir azalmaya yol açmamıştır⁷⁸.

Raloksifen dışında Tamoksifen de insanlar üzerinde kullanılan SERM'lerdendir. Tamoksifenin kemik doku üzerine olan etkisi osteoklastik aktiviteyi doğrudan inhibe etmesi ve IGF-1 sekresyonuna pozitif etkisi ve dolayısıyla kemik formasyonunu arttırması yönünde olmaktadır.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Yıllardır kabul gören ve tüm sistemi etkileyerek menopoza bağlı değişimlerin önlenmesinde yaygın olarak kullanılan tedavi şekli Hormon Replasman Tedavisi (HRT) dir. Günümüze kadar birçok olumlu veya olumsuz veriler elde edilmesine ve benzer etki gösterebilecek ilaç arayışlarına rağmen hala bazı sistemlerdeki olumlu etkilerini sağlayabilecek bir alternatifi bulunamamıştır. HRT postmenapozal kadınlarda, kemik hücreleri üzerindeki östrojen reseptörleri aracılığı ile kemik kaybını önlemekte ve kemik dansitesini arttırmaktadır. Plasebo

kontrollü prospektif bir çalışmada, farklı rejimlerde uygulanan HRT 3 yıl sonunda, kemik dansitesinde vertebral düzeyde %3,5-5 ve kalça düzeyinde %1.7 düzeyinde bir artışa yol açmıştır⁷⁹. Ancak ilacın yararlarının dışında çok ciddi zararları da tesbit edilmiştir. Meme kanseri, pulmoner emboli, inme riskinde artma ve koroner kalp hastalığı gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlanmıştır^{80,81}.

Stronsiyum Ranelat (SR): Stronsiyum Ranelat (SR), bir iz element olan stronsiyumun ranelik asitle oluşturduğu tuzdur ve iki atom stronsiyum içerir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, SR'nın osteoporoz tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir^{82,83,84}. Stronsiyumun kemik üzerindeki in vivo etkileri doza bağlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, yüksek dozda stronsiyumun kalsitriol oluşumunu azalttığı ve defektif kemik mineralizasyonuna yol açtığını göstermiştir⁸². Düşük dozda verilen stronsiyum ise kemik rezorpsiyonunu azaltıp kemik formasyonunu uyarak kemik kitlesinde artış sağlamaktadır. Klinik çalışmalar, SR' nin postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımını destekler niteliktedir. Doz belirlemek amacıyla erken postmenopozal kadınlarda yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 2 yıl süreyle verilen günlük 1 gr SR' nin lomber omurga BMD'sinde düşmeyi önlediği gösterilmiştir⁸².

Prospektif, plasebo kontrollü bir çalışmada, SR'ın üç farklı dozu (500mg, 1gr ve 2gr) veya plasebo 353 osteoporotik kadına verilmiştir. İki yıllık tedavi sonrasında, 2gr SR alan hastalarda plaseboya oranla yeni vertebral kırık gelişimi %44 oranında azalmıştır⁸⁵.

Paratiroid hormon (PTH): PTH, paratiroid bezlerden plazma iyonize kalsiyum düzeyindeki düşmeye yanıt olarak salgılanan bir hormondur. Normokalsemiyi sağlamak üzere kemikten kalsiyum mobilizasyonu ve böbrekte distal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır. PTH kemik üzerinde hem katabolik hem de anabolik etki gösterebilmektedir. Primer hiperparatiroidide olduğu gibi kemiğin sürekli salgılanan bir PTH'ya maruz kalması kemik döngüsünü arttırarak katabolik etkiyle kemik kaybına yol açarken, aralıklı düşük dozda PTH verilmesi anabolik etkiyle yeni kemik formasyonunu uyarır. Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada vertebra kırığı olan 1637 postmenopozal kadın 20 µgr/gün PTH, 40 µgr/gün PTH veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Ortalama 18 ayın sonunda 20 µgr/gün PTH alan grupta

vertebra kırık riski %65 ve nonvertebra kırık riski % 53 azalmıştır. 40 µgr/gün PTH alan grupta da benzer sonuçlar bulunurken, yan etkilerin daha fazla olduğu da gözlenmiştir⁸⁶.

Büyüme hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1):

Büyüme hormonu hipofiz bezinden, GH-salgılatan peptitlere yanıt olarak salgılanan bir hormondur. Karaciğer ve diğer dokularada İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 sentezini uyarır. Osteoporozda GH tedavisinin etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Östrojen tedavisi alan 80 postmenopozal kadının katıldığı, randomize, plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmada GH' nın BMD üzerindeki etkileri 3 yıldan sonra ortaya çıkmış; 4. yılda yüksek doz GH (2.5 Unite/gün) alan grupta lomber BMD'de %14 artış gözlenmiştir⁸⁷.

Statinler: Statinler kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder önlenmesinde kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda insanlarda ve hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda, statinlerin osteoporoz tedavisinde de kullanılabileceğine dair veriler elde edilmiştir. İlk defa 1999 da Mundy ve arkadaşları statinlerin kemik yapımını arttırdığını göstermişlerdir⁸⁸. Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 yıl süre ile 13 kezden fazla statin reçete edilmiş olan kadınlarda kırık riskinin statin kullanmayanlara göre % 48 daha düşük bulunmuştur⁸⁹. 1222 vaka ve 4888 kontrol bireyi içeren bir diğer çalışmada, son 6 ay içerisinde statin kullanımının kalça kırık riskini %50 azalttığı ve bu risk azalmasının statin kullanım süresiyle bağlantılı olduğu saptanmış, statin olmayan lipit düşürücülerde benzer etki gözlenmemiştir⁹⁰. Sonuç olarak tüm bu gözlemsel çalışmalar statinlerin kemikte koruyucu etkisi olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak statinlerin osteoporoz tedavisindeki etkinliklerini belirlemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

İzoflavonlar: Kimyasal yapı olarak östradiole benzeyen bir grup heterosiklik fenollerdir. Bitkilerde yoğun olarak bulunmaktadır. Yapılmış hayvan çalışmalarında izoflavonların SERM' lere benzer şekilde hem östrojenik hem de antiöstrojenik etkileri olduğunu desteklemiştir. Ancak izoflavonların kemik üzerindeki etkisinin mekanizmasını sadece östrojenik etkiyle açıklanamamakta. zira overektomize hayvanlarda yapılmış çalışmalar, izoflavonların kemik rezorpsiyonunu baskılamaktan çok kemik formasyonunu uyardığını göstermektedir⁹¹. İzoflavonların postmenopozal osteoporozdaki etkinliğini araştıran en geniş çalışma, ipriflavonla yapılmış olan 3 yıl süreli çok merkezli randomize kontrollü çalışmadır. 474 hastanın yer aldığı çalışmada ipriflavonun BMD, kemik dönüşüm parametreleri ve kırık riski üzerindeki etkileri

plaseboya benzer bulunurken, ipriflavon alan grupta %13.2 oranında lenfositopeni gözlenmiştir⁹². Sonuçta İzoflavonların postmenopozal osteoporozdaki yeri ve etkinliği net olarak belirlenememiştir.

K Vitamini: K vitamini, kan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda yer alan bir vitamindir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar K vitaminin kemik metabolizmasında da rolü olduğunu göstermektedir. K vitamini doğal olarak iki formda bulunur; K1 ve K2. Birçok yayında K vitamini eksikliği ile postmenopozal kemik kaybı ve osteoporoz arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. 241 osteoporotik hastada yapılan bir çalışmada 2 yıllık Vitamin K2 tedavisi ile yeni kırık oluşumu ve lomber trabeküler kemik kaybının önlendiği gösterilmiştir⁹³. Östrojenin tek başına kullanılmasına göre vitamin K2 ile kombine kullanılması ile postmenopozal osteoporozlu hastalarda BMD artışının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁹⁴.

Flor Tuzları: Flor osteoporoz tedavisinde kullanılmış olan ilk anabolik etkili ajandır. Osteoblastik uyarı ile yeni kemik oluşumunu arttırdığı yıllardır bilinmektedir. Ancak osteoporoz tedavisinde kullanılması gereken flor dozu ve farmasötik formulasyonu henüz tam netlik kazanamamıştır. Flor kullanımının BMD değerlerinde artış sağlanmasına rağmen, vertebral kırık insidansını azalttığına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Son yıllarda florun antirezorptif ajanlarla kombine kullanımı gündeme gelmiştir.

Denosumab: Denosumab, RANKL'a yüksek afinite ile bağlanan insan monoklonal antikorudur. Osteoprotogerinin anti-osteoklastik etkisine benzer olarak, RANKL ile RANK etkileşimini bloke etmektedir. Yapılan klinik bir çalışmada 12 aylık denosumab tedavisi sonrasında, lomber omurga, total kalça ve distal radius kemik mineral dansitelerinde anlamlı artış saptanırken kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinde doza bağımlı olarak azalma gözlenmiştir. Bu çalışma sonunda denosumabın OP'a bağlı fraktürleri önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir⁹⁵. Yapılan başka çalışmalarda da Denosumab'ın kemik yıkımında azalma ve kemik mineral yoğunluğunda da anlamlı artışlara sebep olduğu bulunmuştur^{96,97}.

2.2. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Dış yörüngelerinde en az bir adet eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküle serbest radikal denir. Başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girme eğilimleri mevcuttur⁹⁸. İki radikal karşılaştığında paylaşılmamış elektronlarını birleştirirler ve kovalent bir bağ oluştururlar. Bir radikal paylaşılmamış elektronunu radikal olmayan bir moleküle verebilir, diğer bir molekülden alabilir veya radikal olmayan bir moleküle bağlanabilir. Bu reaksiyonlardan hangisi olursa olsun radikal olmayan bir molekül sonuçta radikale dönüşür. Reaktif oksijen bileşikleri arasında süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksit radikali ve hipokloröz asid gösterilmektedir.

Serbest oksijen radikallerinin kaynakları endojen ve eksojen olabilmektedir. Endojen kaynaklar; mitokondrial elektron taşıma sistemi, oksidaz enzim sistemleri, araşidonik asid yolu, fagositoz, endoplazmik retikulum ve nükleer membranda elektron transport sisteminden oluşmaktadır. Eksojen kaynaklar ise; hava kirliliği, sigara, stres, radyasyon, kimyasallara mahruz kalma ve alkol gösterilebilir.

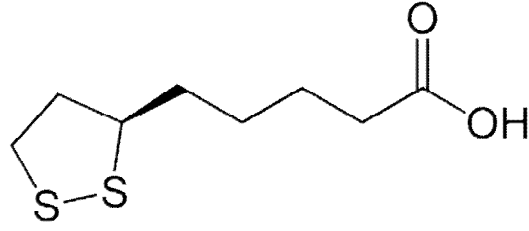
Aerobik organizmalarda, aerobik solunum ve ürünlerinin oksidasyonu sonucu oluşan bu serbest oksijen radikalleri, antioksidan sistem ile sürekli bir denge halindedir. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Serbest oksijen radikallerinin ortamda artması ve antioksidan enzimlerin azalması sonucu oksidatif stres meydana gelmektedir^{99,100}. Normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller, hücre ve dokularda birçok zararlı etkileri mevcuttur. Lipid peroksidasyonu, nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı, proteinlerin tahrip edilmesi, deoksiribonükleik asid (DNA) hasarı, hücre zarı yapısı ve fonksiyonlarında değişiklik yapması, litik enzimlerin (elastaz, proteaz gibi) aktivasyonu gibi zararlı etkilerini söylemek mümkündür.

Reaktif oksijen radikallerinin kemik doku üzerine de çeşitli etkileri mevcuttur. Reaktif oksijen radikalleri osteoklastları aktive edererek sadece osteoklastlara duyarlı sinyaller verebilmektedir. Osteoklastların sahip olduğu Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz bu hücrelerde sitokinlerin etkisiyle radikal artışına sebep olur. Reaktif oksijen radikalleri kemik doku gibi birçok dokuda sitokin üretimini artırır. Bu sitokinlerden en iyi bilineni TNF- α dır ve bu sitokinin kemik yıkımında önemli bir rolü mevcuttur^{101,102,103}.

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler. Primer görevleri oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirmektir. Antioksidanlar enzim yapısında veya enzim olmayan protein yapısında olabilirler. Suda çözünen antioksidanlar ile yağda çözünen antioksidanlar da mevcuttur. Enzim yapısında olarak katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve sitokrom oksidaz gösterilirken; enzim yapısında olmayan antioksidanlar ise α - tokoferol, α -lipoik asid, β -karoten, albumin, askorbik asid, laktoferrin, ferritin gösterilmektedir. Son zamanlarda postmenapozal kemik kaybında oksidatif stresin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Oksidatif stres seviyelerin kemik mineral yoğunluğu ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu ve antioksidan seviyelerin osteoporoz hastalarında düşük seviyede olduğu rapor edilmiştir^{4,5}. Yapılan başka bir çalışmada osteoporotik hastalarda yüksek oksidatif stres değerleri bulunmuştur. Antioksidanlardan NAC ve askorbatın overektomize edilmiş farelerde kemik rezorpsiyonunu engellediği rapor edilmiştir⁶. Parkinson'a bağlı kemik kaybının önlenmesinde antioksidanların yeri mevcuttur.

2.3. Alfa Lipoik Asit

Alfa lipoik asit (a-LA; 1,2-dithiolan-3-pentanoik asit; 6,8-dithio-oktanoik asit veya thioktik asit) fizyolojik sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren önemli bir antioksidandır. Alfa-Lipoik asit yapısında iki sülfür atomu ve bir karboksilik asit grubu bulunan beşli bir halka içermektedir¹⁰⁴ (Şekil 2.1). İlk olarak 1937'de, bazı bakterilerin gelişimleri için patates ekstraktında bulunan bir maddeye gereksinim duydukları ortaya konulmuş ve bu maddeye "*potato growth factor*" denilmiştir. 1951'de ise Reed ve arkadaşları tarafından bu madde tonlarca karaciğerden birkaç miligram olarak izole edilmiş ve a-lipoik asit olarak adlandırılmıştır.



Şekil 2.1. Alfa lipoik asidin kimyasal yapısı

Alfa Lipoik Asit (ALA) bakterilerden insanlara kadar birçok organizmada sentezlenmektedir. İnsanlarda karaciğer ve diğer dokular tarafından sentezlenerek, doğal bir kofaktör olarak görev yapmaktadır¹⁰⁵. Hem lipid hem de sulu ortamda çözünür, kolayca emilir ve hücrelere taşınarak, dihidrolipoik asit (DHLLA) 'ya indirgenir. Dihidrolipoik asidin, ALA'ya göre antioksidan etkisi daha fazladır¹⁰⁶. Alfa lipoik asidin iki ayrı izomerik konfigürasyonu vardır. R formu doğal, S formu ise sentetik olanıdır.

Ispanak başta olmak üzere brokoli, domates, bezelye ve pirinç ALA içeren bitkisel kaynaklardır. Kalp, karaciğer ve böbrek gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hayvansal dokular da ALA bakımından zengin kaynaklardır^{107,108}.

Lipoik asit; a-ketoglutarat dehidrogenaz, dallı zincir a-ketoasit dehidrogenaz, pirüvat dehidrogenaz multienzim kompleksleri için kofaktör olarak rol oynayıp, enerji metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir¹⁰⁹.

Alfa lipoik antioksidan özellikleri nedeniyle son dönemlerde araştırmacıların ilgisini bu yöne doğru itmiştir. ALA çeşitli radikallere karşı etkili olmaktadır. ALA reaktif oksijen moleküllerin etkilerini ortadan kaldırmasının yanı sıra vitamin C, vitamin E ve glutatyon gibi antioksidanları rejenere ederek yeniden kullanılabilir forma getirilmesinde de görev almaktadır^{110,111,112}. Alfa lipoik asidin diğer bir görevi ise arsenik, kadmiyum, kurşun, civa gibi toksik metallerle birleşerek onların dokuda toksik etki göstermelerine engel olmaktadır¹¹³.

Alfa lipoik asidin klinik olarak diyabet ve diyabetik nöropatilerde kullanılmaktadır¹¹⁴. Yapılan klinik çalışmalarda ALA'nın kan glukoz seviyesini düşürdüğünü ayrıca lipid peroksidasyon ürünlerini azalttığı bulunmuştur¹¹⁵. Yapılan başka çalışmalarda da ALA'nın diyabete bağlı olarak gelişen kataraktın üzerine olumlu etkileri olduğu da gösterilmiştir¹¹⁶. Nörodejeneratif hastalıklarda ALA'nın kullanımını gösteren çalışmalar da mevcuttur¹¹⁷. ALA iskemi ve reperfüzyon yaralanmalarında da kullanılmıştır¹¹⁸. Yapılan bir hayvan çalışmasında iskemik reperfüzyona maruz

birakılan hayvanlarda ALA uygulaması ile reperfüzyonun etkileri azaltılıp, bu hayvanların beyinlerindeki reaktif oksijen seviyesinin daha az olduğu ve bu hayvanların yaşama zamanlarının daha uzun olduğu bulunmuştur^{119,120}. AIDS tedavisinde de ALA'nın kullanımının faydalı olabileceği yönünde çalışmalar vardır¹²¹. Oral olarak alınan antioksidanlardan ALA'nın iyonize radyasyonun yıkıcı etkilerinden hematopoetik sistemi korumaktadır¹²². Ultraviyole radyasyona karşı koruyucu etkileri de mevcuttur¹²³.

ALA'nın kanserli hücrelere karşı etkileri de araştırılmaktadır. ALA ve DHLA'nın hücre bölünmesini durdurduğu ve çeşitli kanser hücrelerinde ve kanserli hale dönüştürülmüş hücre gruplarında apoptozisi uyardığı, normal hücre gruplarına karşı çok düşük aktivite gösterdiği belirtilmiştir^{124,125}. ALA kanser hücrelerinde apoptozisi uyarırken kanser ilaçlarının oluşturduğu toksisiteye karşı etkilidir. Yapılan bir hayvan çalışmasında adriamisin (antineoplastik ilaç) rat eritropoetik sistemde meydana getirdiği genotoksisiteye karşı etkili olduğu ve kromozom anomalilerini anlamlı bir şekilde azalttığı bulunmuştur¹²⁶. Yapılan başka bir çalışmada ALA siklofosfamidlerin sebep olduğu anormal hücre metastazları ve DNA hasarını anlamlı bir şekilde düşürmüştür¹²⁷.

ALA'nın hepatik koma ve hepatit tedavisinde de etkili olduğu ve akut alkol zehirlenmesinde ALA'nın verilebileceği tavsiye edilmiştir¹²⁸. ALA'nın hipertansiyon üzerine olan olumlu etkileri de gösterilmiştir^{129,130,131}. Hiperlipideminin oluşturduğu kemik kaybının önlenmesinde antioksidanların (ALA) önemini de göz ardı etmemek gereklidir¹³².

ALA'nın antioksidan etkinliğinden yararlanılarak kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkinliği de araştırılmıştır. Özellikle osteoporotik kadınlarda antioksidan savunmasının belirgin bir şekilde azalmasını göz önünde bulunduracak olursak ALA'nın osteoporoz tedavisinde de kullanılabilirliği umut vericidir⁵. Osteoporozu olan bireylerde antioksidan kullanımının oldukça faydalı olduğu ve osteoporozun önlenmesinde vitamin (vitamin C, vitamin E) kullanımının önemini anlatan birçok çalışma mevcuttur^{133,134}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

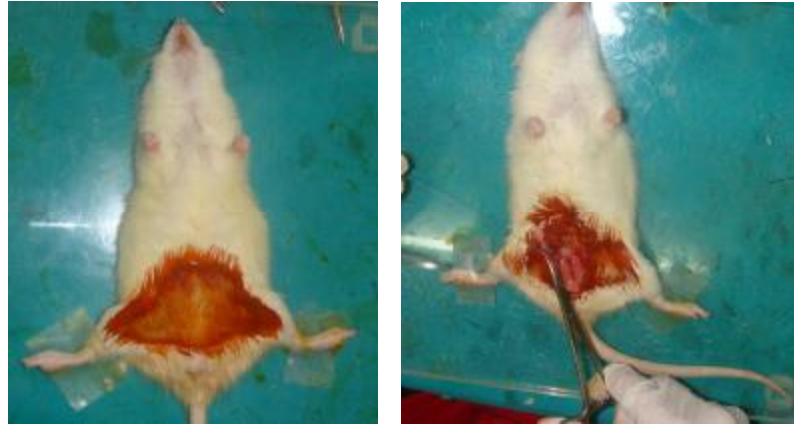
Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi (Ç.Ü.) Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 75 adet, ağırlıkları 250 ± 20 gr arasında değişen 3 aylık dişi Wistar ratı kullanıldı. Tüm hayvanların beslenmeleri, %1 kalsiyum, %0,7 fosfor, 1000 IU/kg vitamin D3 ve 300 IU/kg vitamin A (Tavas A.Ş. Adana, Türkiye) içeren standart besin ile sağlandı. Ratlar lokal hayvan barınağı şartları altında ($23\pm 2^\circ\text{C}$, 55 ± 10 nem, 12 saat gündüz-gece döngüsü) suya ve standart besine serbestçe ulaşacak şekilde barındırıldı. Hayvanlar rastgele 3 gruba ayrıldı. İlk gruptaki ratlar sahte operasyonu ile overektomize edilmeyip ve normal yem ve su ile beslenmeleri sağlandı (SHAM grubu, n=25). İkinci gruptaki ratlar dorsal yaklaşımla overektomi işlemi yapıp beslenmeleri normal yem ve su ile yapıldı (Ovx grubu, n=25). Üçüncü gruptaki ratlar ise yine dorsal yaklaşımla overektomize olup 60 gün süresince 50mg/kg/gün intraperitoneal Alfa lipoik asit verildi (Meda Pharma GmbH&Co. KG Germany) (ALA grubu n=25).

Çalışmada sırasıyla; cerrahi işlemler, cerrahi sonrası bakım, sakrifikasyon, radyolojik inceleme ve histomorfometrik incelemeler gerçekleştirildi. Cerrahi işlemler, cerrahi sonrası bakım ve sakrifikasyon aşamaları Ç.Ü. Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Radyolojik inceleme, Ç.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Radyoloji bölümünde gerçekleştirildi. Histomorfometrik incelemeler Ç.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1. Cerrahi Uygulama

Tüm ratlarda uygulanacak işlemler sırasında 50mg/kg IM. ketamin HCl (50 mg/ml Ketalar®, Parke Davis) ve 10 mg/kg Xylazine intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Standart postüre getirilip sabitlenen deneklerin arcus costalar ve inguinal bölgelerle sınırlı alandaki tüyler traşlanıp, bölge povidon iyot çözeltisi ile temizlendikten sonra 2 cm'lik bir insizyon yapıldı. Abdominal kaviteyi çevreleyen kaslar (m.obliques externus abdominis, m.obliques internus abdominis) ve abdominal kaviyeti çevreleyen membran (periton) açıldıktan sonra, omentum ekarte edilerek ovaryuma ulaşıldı. Ovaryumlara ulaşıldıktan sonra mezovaryum ve tuba uterina ligatüre

edildi ve over dokuları çift taraflı olarak eksize edildi (Şekil 3.1). Kanama kontrolü yapılarak m.obliques externus abdominis ile m.obliques internus abdominis ve cilt altı dokular 4/0 poly (glicolide-co-lactide) emilebilen dikiş ile sütüre edildi. Cilt ise 3/0 ipek dikiş materyali ile kapatıldı. SHAM grubundaki hayvanlarda karın duvarı benzer şekilde açıldıktan sonra ovaryum dokuları bulundu ancak eksiz edilmeden yerinde bırakıldı. Denekler kontrol edilip yara bakımları yapılarak kafeslerine yerleştirildi.



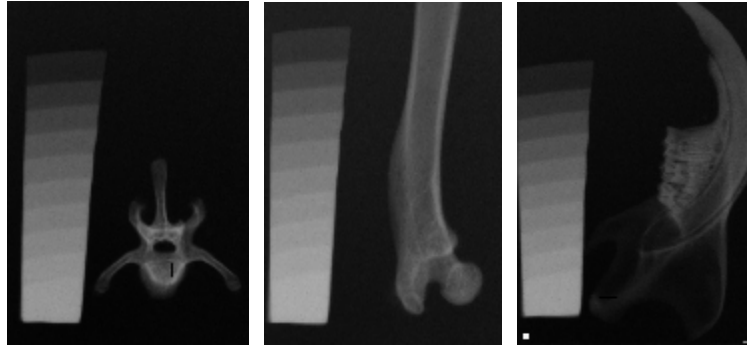
Şekil 3.1. Operasyon esnasındaki görüntü

Operasyondan 7 gün sonra başlayarak, 8 hafta boyunca her gün ALA grubuna 50mg/kg/gün intraperitoneal ALA verildi. Tüm hayvanların yaşamı, 60.günde uygulanan intraperitoneal 10 mg/kg Xylazine HCL (Rompun[®], Bayer Türk Kimya San. Ltd. İstanbul) enjeksiyonunu takiben dekapitasyon ile sonlandırıldı. Sakrifikasyondan sonra yumuşak dokular diseke edilip tüm hayvanların sağ mandibular kondil, 5. Lumbar vertebra ve sol femurları çıkarılıp, histomorfometrik ve dansitometrik inceleme için hazırlandı.

3.2. Radyodansitometrik İnceleme

Dansitometrik yöntemle inceleme için tüm örnekler yumuşak dokularından temizlendi. Örnekler dijital radyografi sensörü (RVG, Trophy Radiologie, Vincennes, Fransa) üzerine horizontal olarak yerleştirildi. 25 cm mesafeden, 65 Kvp 7.5 mA dozunda röntgen ışını 0.10 msn süresince spesimen ve sensöre dik olacak şekilde uygulandı (Philips Densomat, Eindhoven, Hollanda). Tüm incelemelerde standardizasyonu sağlayabilmek için bir alüminyum kama kullanıldı. Görüntülerin

analizinde Image J programı (Image J 1.33u, Wayne Rasband, National Institute of Health, ABD) kullanıldı. Her örneğin kemik yoğunluğu ölçümü için alüminyum kamanın her bir basamağının gri renk skala değeri kaydedilerek program kalibre edildi. Radyolojik görüntüde kondil, femur başı ve vertebradaki 1mm²'lik alan dansitometrik ölçüm için seçildi Her örnek için alüminyum kama kalınlığı ile ifade edilen milimetre cinsinden dansitometri değeri elde edildi(Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Alüminyum kama ve örneklerin dijital radyografik görüntüsü. Radyodansitometrik ölçüm için seçilen alan siyah çerçeve ile belirtilmiştir

3.3. Histomorfometrik İnceleme

Tüm gruptaki örneklerin histomorfometrik incelemesinde öncelikle örnekler %10'luk formalin ile fikse edildi. Ardından sırasıyla %70, %80, %90, %96,5 ve %99,5'lik artan derişimlerde hazırlanan 5 adet etil alkol solüsyonu içerisinde 24'er saat bekletilerek dehidrate edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Dehidratasyon ünitesi.

Dehidratasyondan sonra karanlık ortamda örnekler içerisine sıvı metilmetakrilat (Technovit® 7200 VLC, Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) infiltrasyonu gerçekleştirildi. Bu aşama vakumlu infiltrasyon ünitesi ile 12 saatlik sürede uygulandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Vakumlu infiltrasyon ünitesi

İnfiltrasyon aşamasından sonra örnekler özel şeffaf plastik kalıplar içerisine yerleştirilip Technovit® 7200 akrilik rezin içine gömüldü. Ardından polimerizasyon ünitesinde, yüksek yoğunluklu mavi ışık (450 nm) altında, 6 saat süresince akril polimerizasyonu yapıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Polimerizasyon ünitesi

Polimerizasyon aşamasından sonra örnekler yapıştırma ünitesi ile plastik lamlara polimetilmetakrilat yapıştırıcı (Technovit® 7210 VLC, Kulzer & CO. GmbH, Friedrichsdorf, Almanya) yardımıyla vakum altında yapıştırıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Plastik lam yapıştırma ünitesi

Lamlar üzerine yapışmış durumdaki örneklerden Exakt 300 CP Hassas Kesme Ünitesi'nde elmas testere ile 200 µm kalınlığında kesitler elde edildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Exakt 300 CP Hassas Kesme Ünitesi

Bundan sonra örnekler Exakt 400 CS Mikro-aşındırma Ünitesi yardımıyla 50 µm kalınlığına kadar inceltip parlatıldı (Şekil 3.8). Elde edilen kesitler %10'luk H₂O₂ ile yıkandı Toulidin Blue ile boyandı.



Şekil 3.8. Exakt 400 CS Mikro-aşındırma Ünitesi

Boyama işleminden sonra örneklerden ışık mikroskobuna (Olympus BX50, Tokyo, Japonya) bağlı dijital fotoğraf makinesi (Camedia C4040; Olympus Corp, Tokyo, Japonya) ile 2X büyütmede dijital görüntü alındı. Görüntüler kişisel bilgisayara taşındı ve histomorfometrik analiz için geliştirilmiş yazılım programı (TAS V 1.2.9; Steve Paxton, University of Leeds, Leeds, West Yorkshire, İngiltere) ile ölçümleri yapıldı. Öncelikle kesitlerde seviyeleme yapılarak binary (her piksel için olası en fazla iki değere sahip olan) görüntüler elde edildi. Bundan sonra program içerisinde mevcut özellik kullanılarak görüntüde trabeküler yapılar ortaya çıkartıldı. Ölçüm yapılacak alan olarak, kondil, femur başı ve vertebradaki 1mm²'lik bölge seçildi. Histomorfometride kullanılan birimlendirmede Parfitt et al.¹³⁵ tarafından 1987 yılında tarif edilen ve Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Birliğince (ASBMR) kabul edilen birimlendirme sistemi kullanıldı. Histomorfometrik değerlendirmede 5 parametre kullanıldı.

Kemik Hacmi (BV): Mineralize olmuş ve olmamış kemik dokusu hacminin seçili alandaki toplam doku hacmine oranı olarak belirlenir, birimi %'dir

Trabeküler Kalınlık (TbTh): Kansellöz kemik trabeküllerinin üç boyutta kalınlığı olarak belirlenir, birimi mikrometre (mcm)'dir.

Trabeküler Genişlik (TbWi): Trabeküllerin iki boyutta genişliği olarak belirlenir, birimi mikrometre (mcm)'dir

Trabeküler Ayrıklık (TbSp): Kemik hacmi içerisindeki trabeküler kalınlık miktarı çıkarıldıktan sonra kalan alan olarak belirlenir, birimi mikrometre (mcm)'dir.

Node/Terminus Oranı (NNd/NTm): Node sayısının uç noktaları sayısına oranı olarak belirlenir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak belirlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren ölçümlerde One-Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen ölçümlerin karşılaştırılmasında da Kruscal Wallis testi kullanıldı. Grupların kendi içindeki karşılaştırılmalarında da post-hoc analizler uygulandı. Tüm testlerde anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

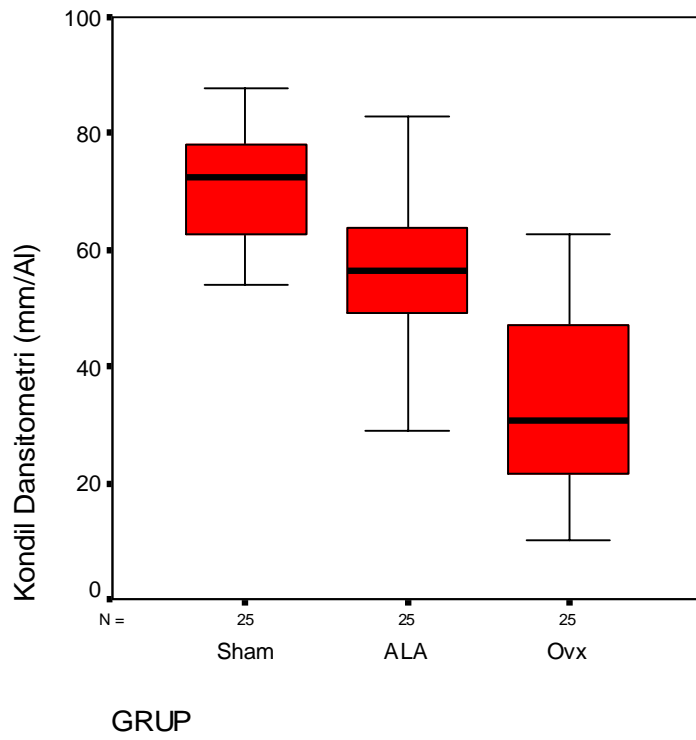
4. BULGULAR

4.1. Radyografik Değerlendirme Bulguları

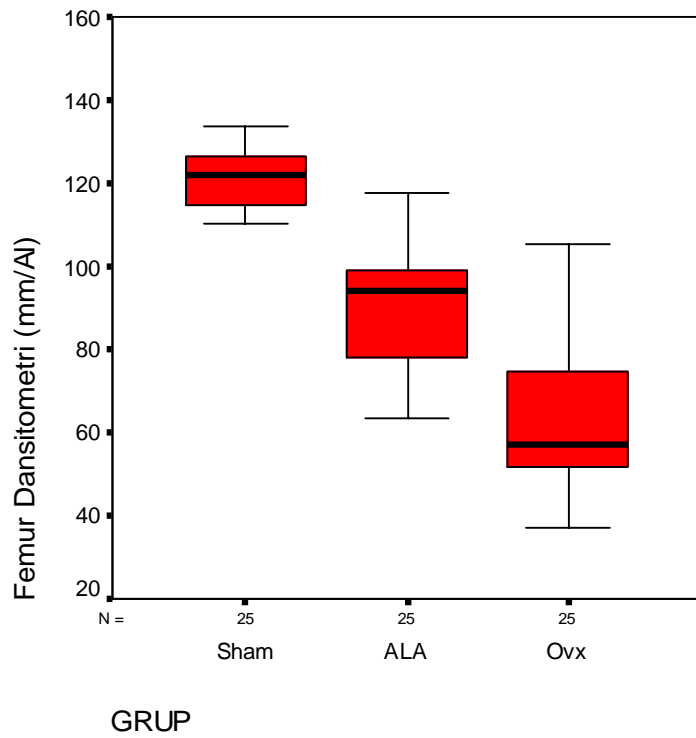
Çalışmamızda TME kondil dansitometrik ölçümlerde ortalama kemik yoğunluğu SHAM grubunda $68,9\pm 13,9$ mm/Al, Ovx grubunda $33,6\pm 16,1$ mm/Al, ALA grubunda ise $56,1\pm 13,4$ mm/Al olarak bulundu. Kemik yoğunluğunda Ovx grubunda SHAM grubuna göre anlamlı olarak bir fark bulundu. ALA grubundaki kemik mineral yoğunluğu Ovx grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$, $p<0,001$). (Çizelge 4.1, Şekil 4.1). Femurda yapılan dansitometrik ölçümlerde Ovx grubunun ($61,5\pm 16,5$ mm/Al) kemik yoğunluğu SHAM grubuna ($174,0\pm 18,8$ mm/Al) göre azalma gösterirken, ALA grubunun ($88,7\pm 18,2$ mm/Al) kemik yoğunluğunun ise Ovx grubuna ($61,5\pm 16,5$ mm/Al) göre anlamlı olarak arttığı belirlendi ($p=0,0001$, $p<0,001$). (Çizelge 4.1, Şekil 4.2). Ovx grubu vertebraların ($89,4\pm 24,3$ mm/Al) kemik yoğunluğu, SHAM grubuna ($129,3\pm 19,9$ mm/Al) göre azalma gösterirken, ALA grubu ($105,2\pm 18,4$ mm/Al) kemik yoğunluğunda Ovx grubuna göre anlamlı bir artış belirlendi ($p=0,0001$, $p<0,001$), (Çizelge 4.1, Şekil 4.3).

Çizelge 4.1. Kondil, femur, vertebra dansitometrik ölçümlerinin ortalama değerleri

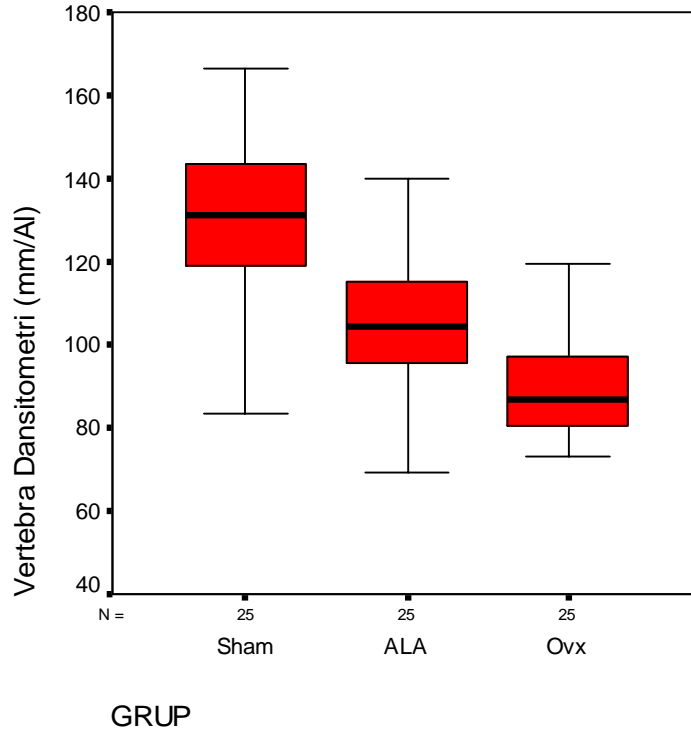
	SHAM(n=25) Ort±SS	Ovx(n=25) Ort±SS	ALA(n=25) Ort±SS	p
Kondil(mm/Al)	$68,9\pm 13,9$	$33,6\pm 16,1$	$56,1\pm 13,4$	0,0001
Femur(mm/Al)	$174,0\pm 18,8$	$61,5\pm 16,5$	$88,7\pm 18,2$	0,0001
Vertebra(mm/Al)	$129,3\pm 19,9$	$89,4\pm 24,3$	$105,2\pm 18,4$	0,0001



Şekil 4.1. Kondil Dansitometri (mm/Al)



Şekil 4.2. Femur Dansitometri (mm/Al)



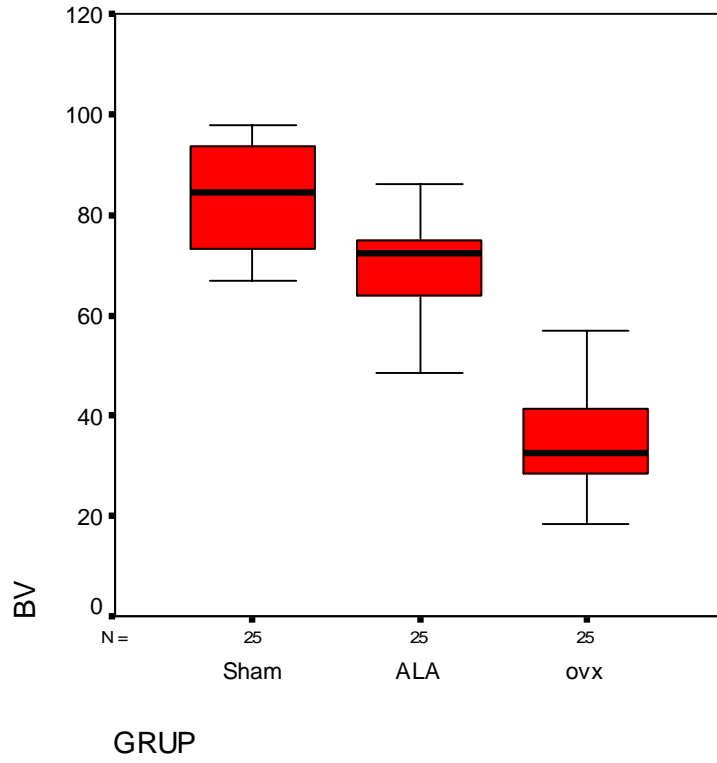
Şekil 4.3. Vertebral Dansitometri (mm/Al)

4.2. Histomorfometrik Analiz Bulguları

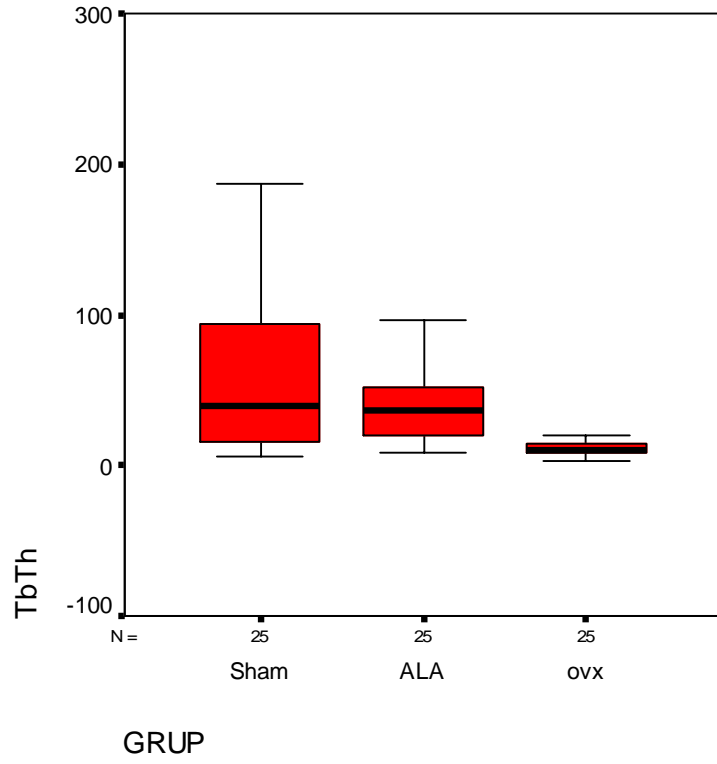
SHAM, Ovx ve ALA gruplarındaki kondil kesitlerinin histomorfometrik değerlendirmeleri çizelge 4.2’de gösterilmektedir. Çalışmamızda kondilden yapılan histomorfometrik ölçümlerde Ovx grubunun SHAM grubu ile karşılaştırıldığında; BV, TbWi, TbTh, NNd/NTm’de azalma görülürken TbSp’de artış gözlemlendi. Trabeküler kemik yapısındaki azalma ve osteoporotik durum izlendi. ALA grubunda ise Ovx grubuna göre BV, TbWi, TbTh, NNd/NTm’de artış gözlenirken, TbSp’de ise azalma gözlemlendi (Şekil 4.4, 4.5 ve 4.6). Node-terminus oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Şekil 4.7, 4.8, 4.9).

Çizelge 4.2. Kondilin histomorfometrik sonuçları

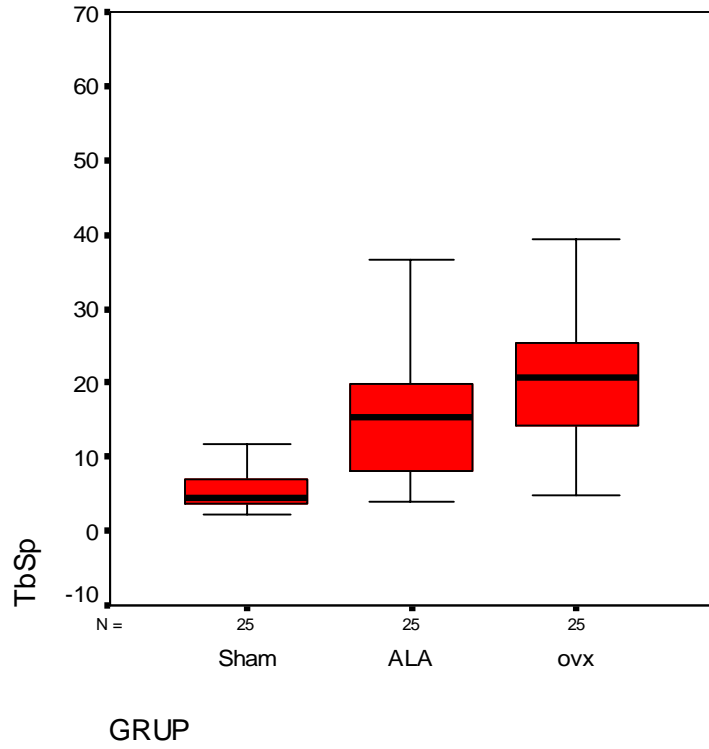
	SHAM (n=25)	Ovx (n=25)	ALA(n=25)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Kemik Hacmi (%)	84,4±10,8	34,8±9,2	68,9±10,5	0,0001
Trabeküler kalınlık (mcm)	58,9±54,4	12,0±7,0	37,0±22,4	0,0001
Trabeküler genişlik (mcm)	73,7±64,5	14,4±8,3	44,4±26,8	0,0001
Trabeküler ayıklık (mcm)	5,8±3,3	23,1±13,0	16,8±13,5	0,0001
Node-terminus oranı	8,2±7,4	3,3±2,4	3,7±3,7	0,0001



Şekil 4.4. Kondilden alınan kesit. Kemik hacmi (BV)



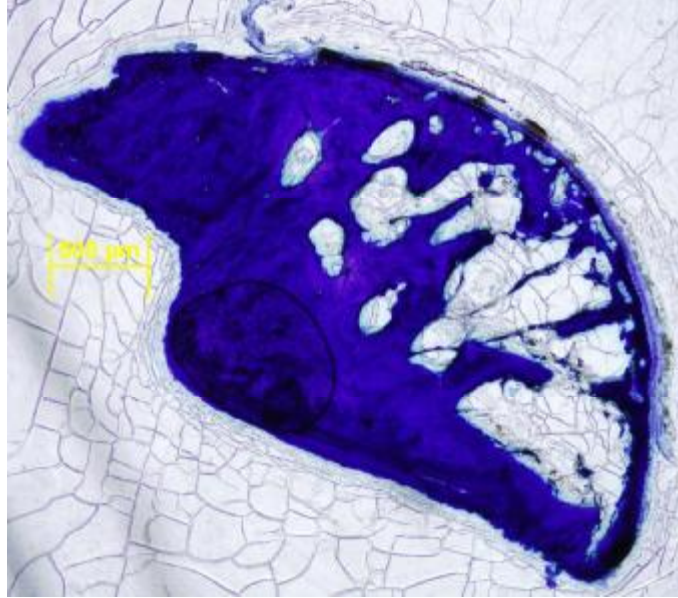
Şekil 4.5. Kondilden alınan kesit. Trabeküler Kalınlık (TbTh)



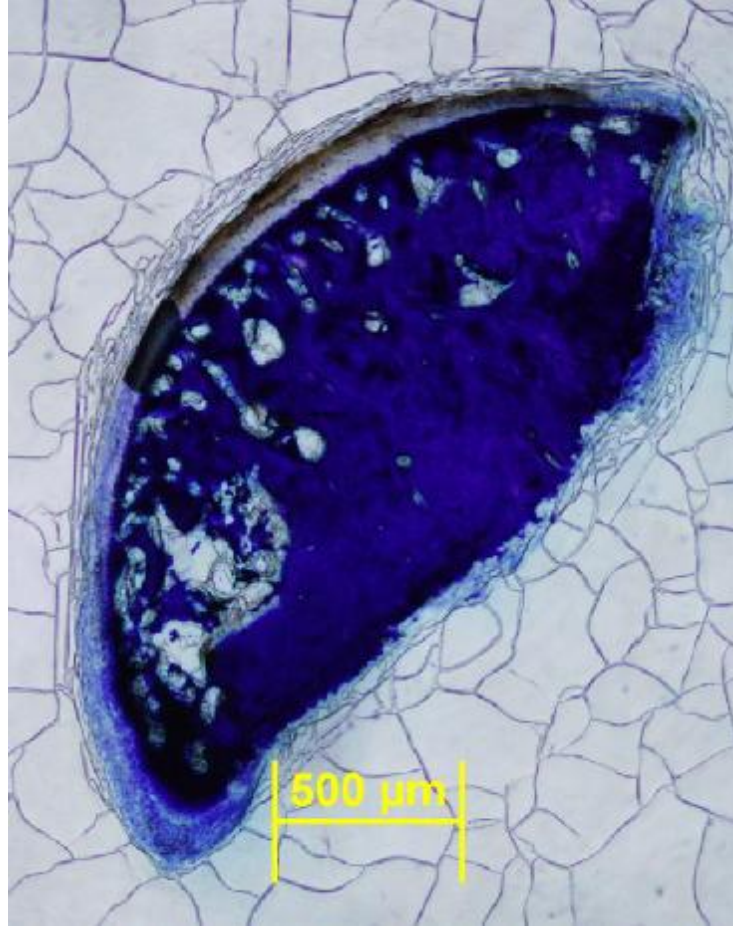
Şekil 4.6. Kondilden alınan kesit. Trabeküler Ayrıklık (TbSp)



Şekil 4.7. SHAM grubunda dekalsifiye edilmemiş kondil kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)



Şekil 4.8. Ovx grubunda dekalsifiye edilmemiş kondil kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)

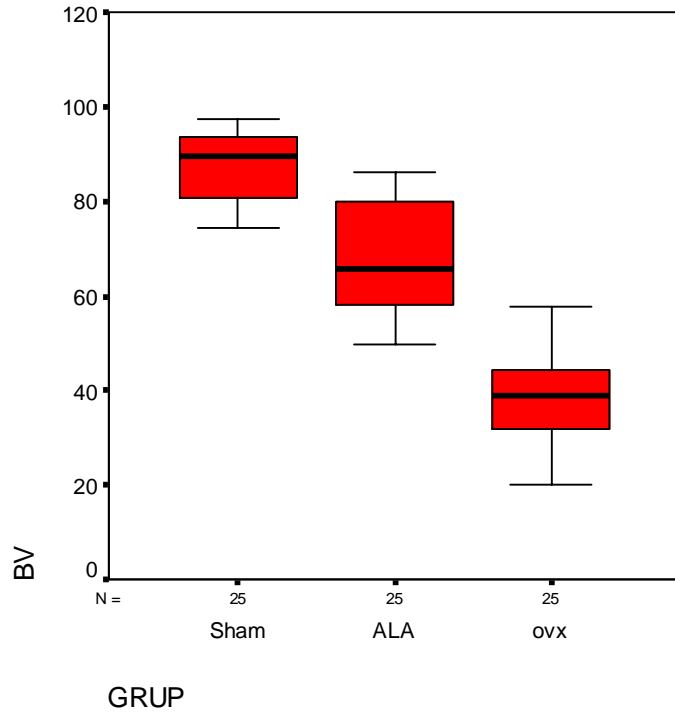


Şekil 4.9. ALA grubunda dekalsifiye edilmemiş kondil kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)

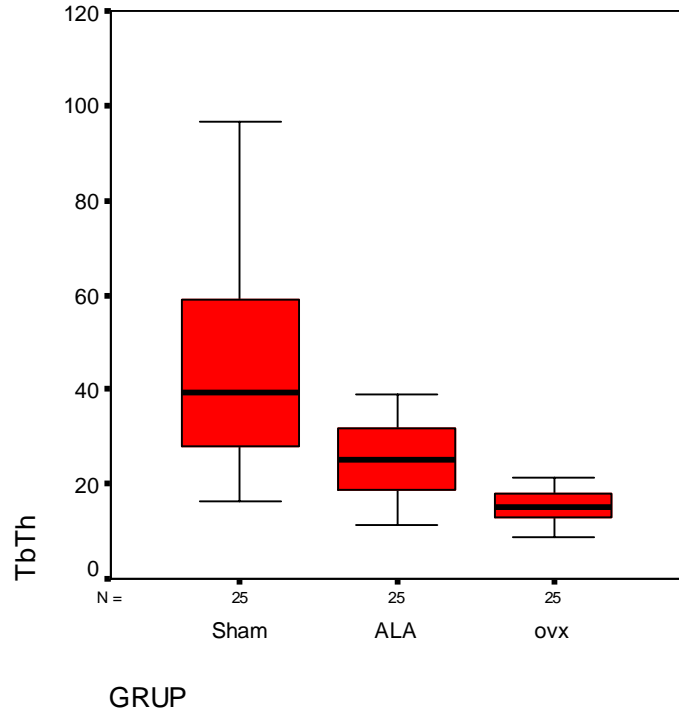
Tüm ratların femur örneklerinin histomorfometrik değerlendirmesi çizelge 4.3’de gösterilmektedir. Ovx grubunun SHAM grubu ile karşılaştırdığımızda; BV, TbWi, TbTh, NNd/NTm’de azalma görülürken TbSp’de artış gözlemlendi. ALA grubunda ise Ovx grubuna göre BV, TbWi, TbTh, NNd/NTm’de artış gözlenirken, TbSp’de ise azalma gözlemlendi ($p=0,0001$, $p<0.001$). (Şekil 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15).

Çizelge 4.3. Femurun histomorfometrik sonuçları

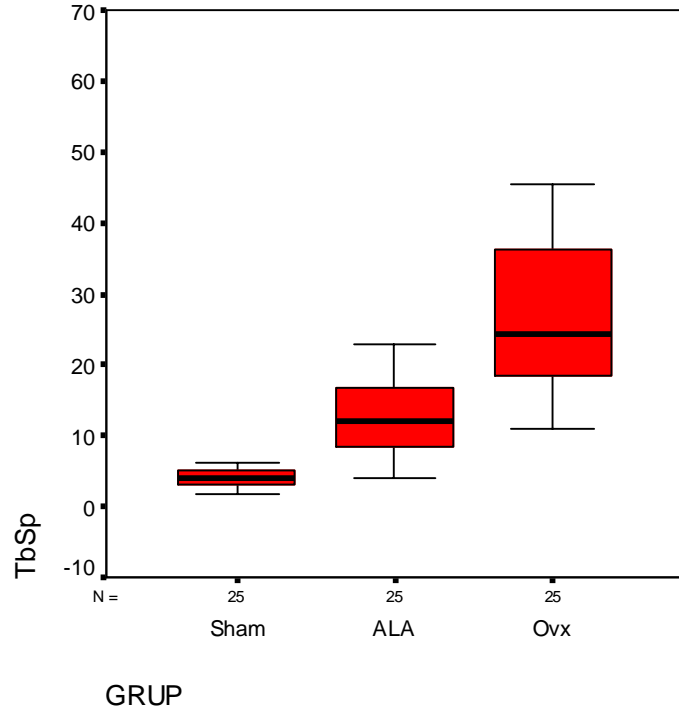
	SHAM (n=25)	Ovx (n=25)	ALA(n=25)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Kemik hacmi (%)	87,9±7,5	37,3±9,2	68,2±11,8	0,0001
Trabeküler kalınlık (mcm)	43,9±21,0	15,5±4,2	26,9±12,5	0,0001
Trabeküler genişlik (mcm)	52,6±25,2	18,6±5,1	32,2±15,0	0,0001
Trabeküler ayırlık (mcm)	7,4±11,8	26,5±10,1	13,6±9,1	0,0001
Node terminus oranı	25,3±40,0	1,3±1,0	5,9±7,2	0,0001



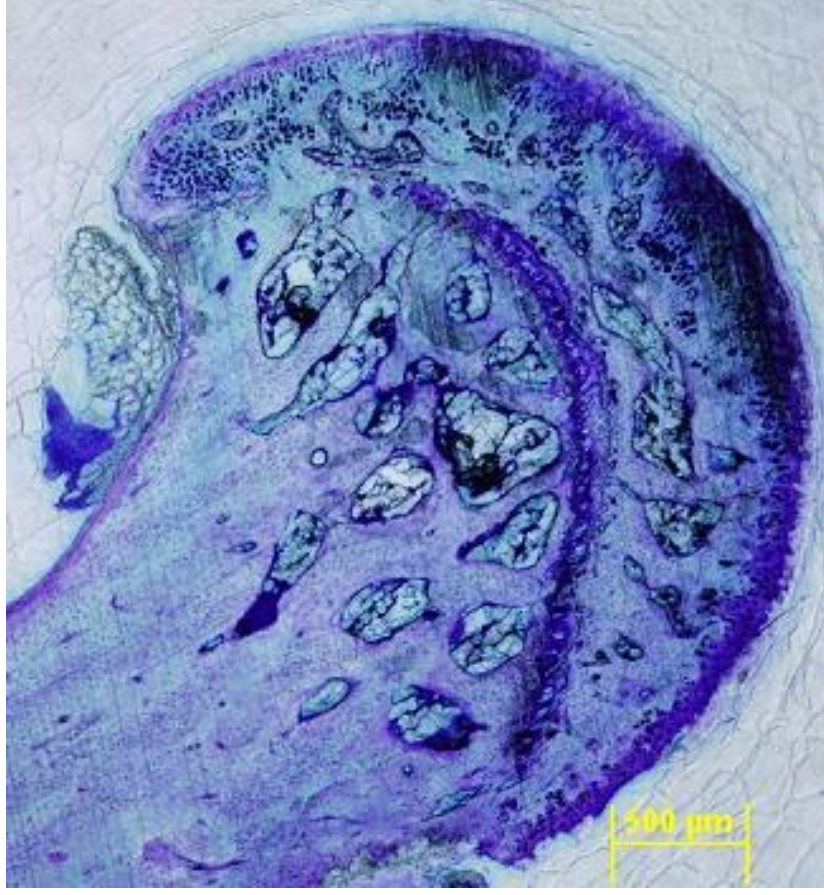
Şekil 4.10. Femurdan alınan kesit. Kemik Hacmi (BV)



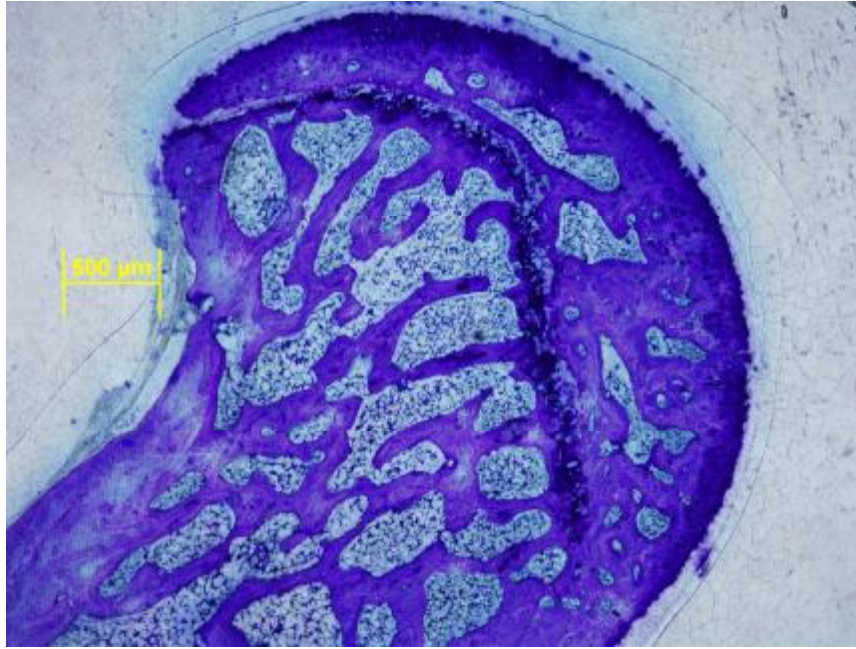
Şekil 4.11.Femurdan alınan kesit. Trabeküler Kalınlık (TbTh)



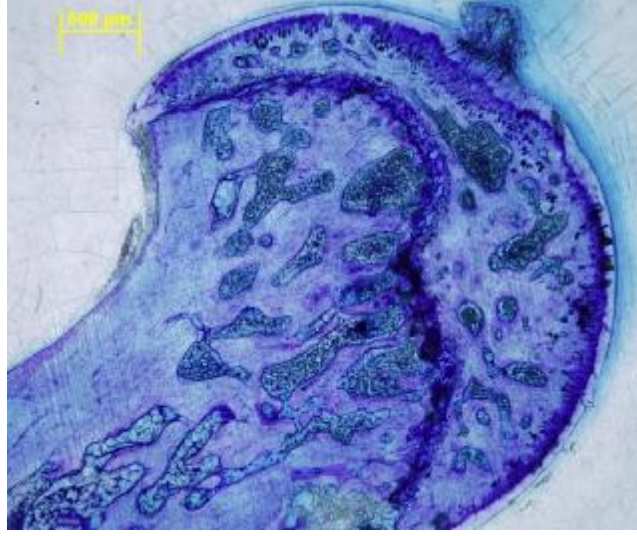
Şekil 4.12. Femurdan alınan kesit. Trabeküler Ayırıklık (TbSp)



Şekil 4.13. SHAM grubunda dekalsifiye edilmemiş femur kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)



Şekil 4.14. Ovx grubunda dekalsifiye edilmemiş femur kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)

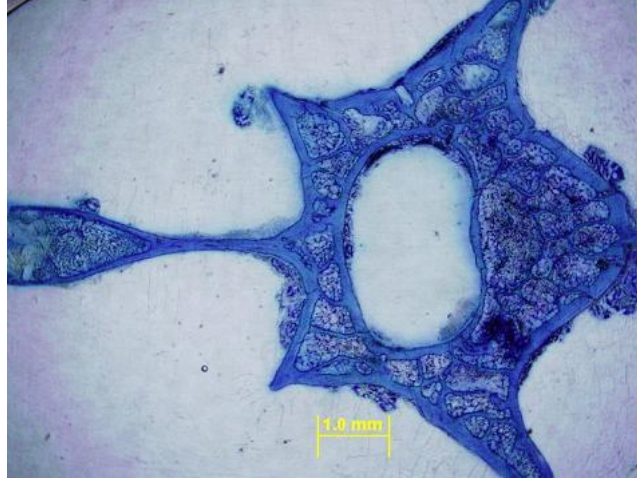


Şekil 4.15. ALA grubunda dekalsifiye edilmemiş femur kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X4)

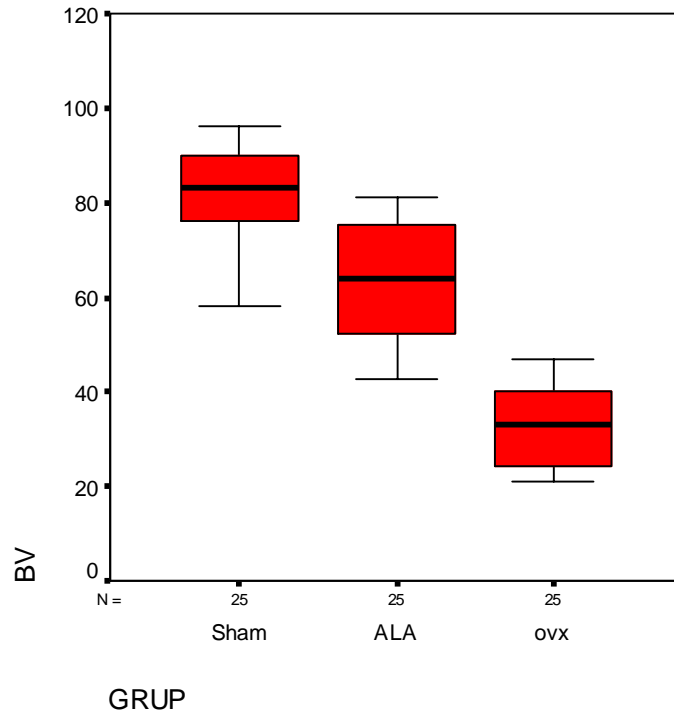
Tüm grublardaki vertebra örneklerinin histomorfometrik ölçüm değerleri çizelge 4.4’de gösterilmektedir. Ovx grubunun SHAM grubu ile karşılaştırdığımızda; BV, TbWi, TbTh, NNd/NTm’de azalma görülürken TbSp’de artış gözlemlendi. ALA grubunda ise Ovx grubuna göre BV, TbWi, TbTh, NNd/NTm’de artış gözlenirken, TbSp’de ise azalma gözlemlendi. Histomorfometrik parametrelerin ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,0001$, $p<0,001$). (Şekil 4.16, 4.17, 4.18, 4.19)

Çizelge 4.4. Vertebranın histomorfometrik sonuçları

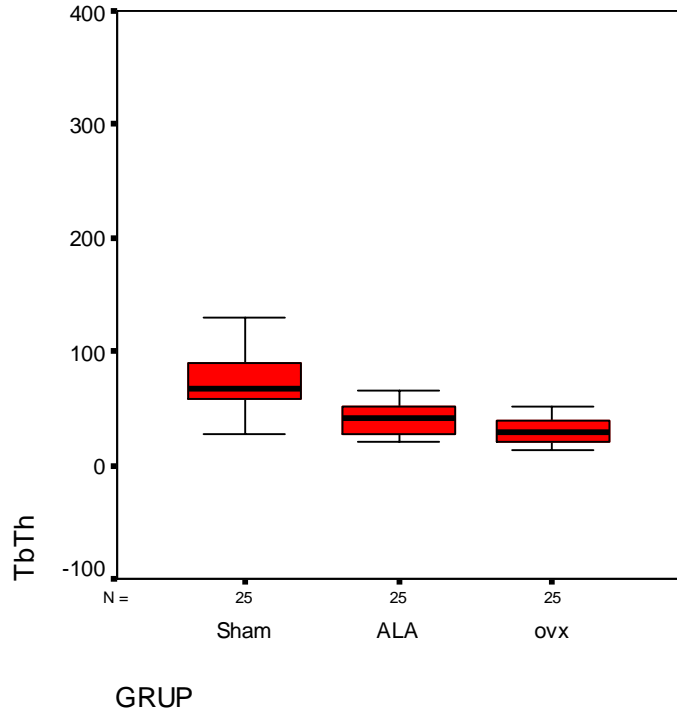
	SHAM(n=25)	Ovx(n=25)	ALA(n=25)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Kemik hacmi(%)	80,4±11,9	32,6±8,2	63,7±11,7	0,0001
Trabeküler kalınlık (mcm)	85,6±51,6	31,7±16,7	44,7±24,6	0,0001
Trabeküler genişlik (mcm)	102,5±61,9	38,0±20,0	53,5±29,5	0,0001
Trabeküler ayrıklık (mcm)	18,9±13,4	71,4±44,3	24,1±12,4	0,0001
Nodeterminus oranı	9,9±13,9	1,3±1,0	3,7±2,4	0,0001



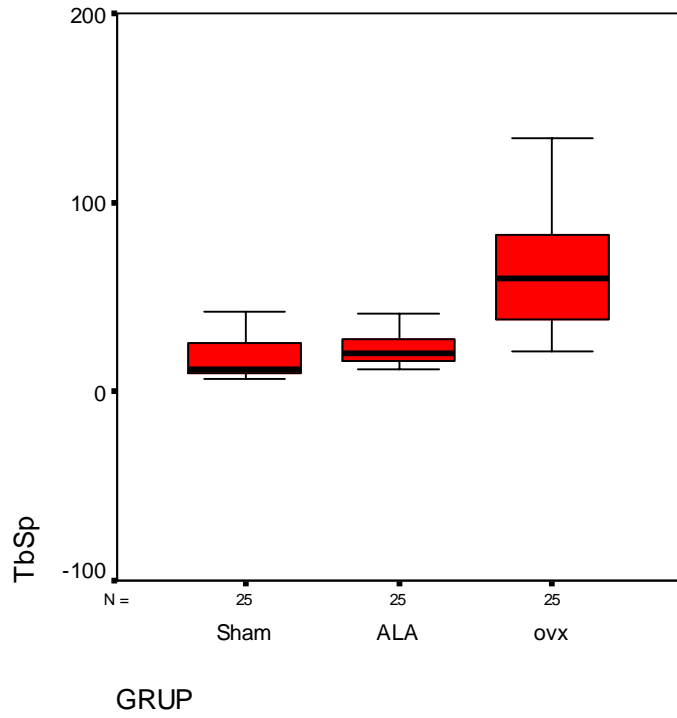
Şekil 4.16. ALA grubunda dekalsifiye edilmemiş vertebra kesiti, Toluidine Blue, Büyütme (X2)



Şekil 4.17. Vertebradan alınan kesit. Kemik Hacmi (BV)



Şekil 4.18. Vertebradan alınan kesit. Trabeküler Kalınlık (TbTh)



Şekil 4.19. Vertebradan alınan kesit. Trabeküler Ayrıklık(TbSp)

5. TARTIŞMA

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin veya kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır¹. Yaygın morbidite ve hatta mortalite nedeni olmasından dolayı önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir¹³⁶. Osteoporozun etiyojisi multifaktöryel olup, artmış yaş, ince vücut yapısı, ailesel osteoporoz hikâyesinin olması, menopoza ile birlikte kadın cinsiyet hormonlarının azalması, fazla miktarda alkol ve kafein kullanımı, sigara, vitamin-D ve kalsiyum açısından fakir beslenme, kronik ilaç kullanımı (Kortikosteroid, antikonvülsan ilaç), sistemik rahatsızlıklar (Hiperparatiroidizm, Diyabet, Multiple Myeloma, Kronik Böbrek Yetmezliği, Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu) ise bilinen risk faktörleridir¹.

Postmenopozal osteoporoz kadınlarda menopoza sonrasında over fonksiyonlarının azalması ve dolayısıyla kandaki östrojen seviyesinin düşmesine bağlı gelişen osteoporoz tipidir²⁵. Östrojen eksikliğine bağlı osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki azalma, kemik kütlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Overektomiye bağlı olarak gelişen osteoporozda kemik dokunun histolojik yapısında görülen en büyük değişim trabeküllerin zayıflaması ve alveolar alanların genişlemesidir^{137,138,139,140,141}. İnsanlarda olduğu gibi östrojen yokluğunun erken döneminde hızlı kemik kaybına bağlı turnover artışı ratlarda da görülmektedir¹⁴². İnsanlarda görülen osteoporozun önlenmesi ve osteoporozun kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılabilmesi için yapılan medikal ajan çalışmalarının birçoğu ratlar üzerinde yapılmaktadır^{143,144}.

Cerrahi overektomi yapılarak östrojen eksikliği oluşturulan hayvanlar arasında en sık kullanılanı ratdır^{145,146}. Overektomize rat modelinde kortikal ve kanselöz osteopeni meydana gelmektedir¹⁴⁷. Overektomize rat modelleri dışında düşük kalsiyum diyeti, orşiektomi (kastasyon), glukokortikoid ve heparin ile indüklenen osteoporoz gibi çeşitli yaygın osteoporoz modelleri oluşturulmuştur. İmmobilizasyon ve kullanmamaya bağlı osteoporoz modelleriyle de bölgesel osteoporoz modelleri oluşturulmuştur¹⁴⁸. Ratlarda overektomi yapıldıktan ilk sekiz haftanın sonunda kemik yapımı kademeli olarak azalır. Erben et al.¹⁴⁹ osteoporotik deney hayvanlarında hem

tibia'nın proksimalinde hem de vertebraların trabeküler bölümlerinde kemik kütlede azalma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca overektomi yapılmış ratlarda tibia'nın trabeküler kemik oranının %77 oranında düştüğü Martel et al. tarafından bildirilmiştir¹⁵⁰.

Bu deneysel çalışmada postmenopozol osteoporozun kemik trabeküler yapısı üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacı ile osteoporotik rat modeli tercih edilmiştir.

Osteoporoz ve alveolar kemik kaybı arasındaki ilişki yıllardan beri bilinmektedir. Osteoporozun alveolar kemik üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Overektomize edilmiş bir hayvan çalışmasında uzun süreli östrojen eksikliğinin mandibulanın kortikal kalınlığında azalmaya sebebiyet verdiği bulunmuştur⁵³.

Yapılan başka çalışmalarda östrojen eksikliğinin alveolar kemik mikro yapısında değişikliklere neden olduğu bulunmuştur^{54,55}. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunda azalmaya sebep olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur^{56,57}.

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında; overektomi yapılan ratlarda östrojen hormonunun eksikliği ile artmış kemik rezorpsiyonu ve buna bağlı olarak diş çekimi sonrasında maksillanın bukkal kortikal desteğinde önemli ölçüde azalma⁵⁸, diş çekimi iyileşme döneminde yeni kemik yapımında azalma görüldüğü tespit edilmiştir⁵⁹.

Osteoporotik kadınlar ile sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı klinik çalışmada mandibular kemik mineral içeriğinin osteoporotik kadınlarda belirgin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir^{31,60}. Birçok çalışmada benzer sonuçlar rapor edilmiştir^{61,62}. Yapılan bir çalışmada osteoporotik hastalarda anterior maksilla ve posterior mandibulada radyografik paternin değiştiği gösterilmiştir⁶³. Yukarıda belirtilen örneklerin dışında yapılan farklı çalışmalarda alveolar kemik azalması ile osteoporozun direk bir ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır^{64,65,66}.

Osteoporozun mandibular kondil üzerine olan etkilerini gösteren birçok çalışma da mevcuttur. Tanaka et al.¹⁵¹ overektomize edilmiş ratlarda mandibular kondilin ön ve arka bölümünde kemik kaybının olduğunu, arka kondil bölgesindeki osteoklast sayısı ve erozyona uğramış yüzey miktarının ön kondil bölgesine göre anlamlı olarak fazla olduğunu saptamışlardır

Tanaka et al.¹⁵² yaptıkları başka bir çalışmada overektomize edilmiş ratların mandibular kondilini histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar overektomi sonrasında kondilin kartilajına bağlanan subkondral bölgesinde geçici bir kemik kaybının gözlemlendiğini, kondil santral bölgesindeki kemik kaybının kondilin subkondral bölgesindeki göre anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir. Toller östrojen eksikliğinin subkondral kemikte osteoporotik değişikliklere sebep olduğu göstermiştir¹⁵³.

Yapılan başka bir çalışmada Cheng et al.¹⁵⁴ overektomize rat modelinde ratların TME'lerini histolojik olarak incelemişlerdir. Overektomi uygulanan ratların TME'de 1. ve 2. haftalarında değişiklik gözlenmediği, 4. ve 8. haftalarda ise kondiler kartilaj kalınlığında artışın, 12. haftanın sonunda da TME'de ciddi dejeneratif değişikliklerin olduğu saptanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada overektomi yapılan ratlarda 4 hafta sonunda mandibular kondilin ön ve merkez kısımlarında artiküler yumuşak dokuda kalınlaşmanın olduğu, 8. haftanın sonunda kondilin ön kısmında osteofitin, kondil arka kısmında ise kemik hacminde belirgin bir azalmanın görüldüğü rapor edilmiştir¹⁵⁵.

Yasuka et al.¹⁵⁶ overektomize edilip östrojen tedavisi uyguladıkları ratlarda mandibular kondili histomorfometrik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar overektomize edilen ratlarda 1. ve 2. haftanın sonunda artiküler yumuşak doku kalınlığında artışın, kondil ön ve arka kısımdaki kemik hacminde azalmanın olduğu göstermişlerdir. Östrojen tedavisi uygulanan grupta ise tüm histomorfometrik parametrelerde iyileşmenin olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir¹⁵⁷.

Yapılan çalışmalarda osteoporozun mandibular kondil üzerine olan olumsuz etkileri görülmektedir^{154,155,156}. TME rahatsızlıklarının özellikle kadınlarda yüksek prevelans göstermesinin hormonal (östrojen) dengesizlik ile ilişkili olabileceğinin mümkün olduğu gösterilmiştir¹⁵⁷. Gruber ve Gregg TME disfonksiyonunda osteoporozun potansiyel etkisinin olabileceğini, osteoporozun erken teşhisi ve antirezorptif tedavisinin gelecekte TME disfonksiyonu tedavisinde önemli bir yer sahibi olabileceğini belirtmiştir¹⁵⁸. Yapılan başka bir çalışmada Kirk içsel TME rahatsızlıklarının cerrahi tedavisinin başarısında osteoporozun önemli bir risk faktörü

olabileceğini belirtmiştir. Preoperatif teşhis ve risk faktörlerinin değerlendirilmesinin TME cerrahisinin uzun dönem başarısına olumlu katkılarının olacağını önermiştir¹⁵⁹.

Postmenapozal osteoporozda östrojen eksikliği ve buna bağlı artmış osteoklastik aktivite ve kemik kaybı görülmektedir. Östrojen eksikliğinin osteoklastik rezorpsiyonu stimüle ettiği düşünülen mekanizmalar içinde; osteoklastlar üzerine direkt rezorptif etkileri, osteoklast indükleyici sitokin olan RANK ligandının upregülasyonu veya osteoblastların osteoprotegrin reseptörlerinin downregülasyonu sayılabilir¹⁶⁰. Ayrıca osteoporoz patogenezinde çeşitli inflamatuvar sitokinlerin rolü tartışılmaktadır. Östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir. Bu proinflamatuvar sitokinlerin osteoporoz gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir¹⁶¹.

Son zamanlarda postmenapozal kemik kaybında oksidatif stresin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Oksidatif stres seviyelerinin kemik mineral yoğunluğu ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu ve antioksidan seviyelerinin osteoporoz hastalarında düşük seviyede olduğu rapor edilmiştir⁴. Yapılan başka bir çalışmada osteoporotik hastalarda yüksek oksidatif stres değerleri bulunmuştur¹⁶². Wolf et al.¹⁶³ yaptığı çalışmada diyetle alınan, total ve serum antioksidanlar ile menapoz dönemindeki kadınların Kemik Mineral Yoğunluğu (BMD) 'nun arasında bir ilişkinin bulunmadığını bildirmektedir.

Özgöçmen et al.¹⁶⁴ yaptığı bir çalışmada oksidatif stresin postmenapozal kemik kaybında rolü olabileceği ve osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların da oksidatif stresi azaltıcı yönde etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bai et al.¹⁶⁵ ise RANKL'ın salınımında serbest oksijen radikallerinin rolünü araştırmışlardır. Serbest oksijen radikallerinin RANKL salınımını stimüle ettiği ve osteoklastogenezde önemli stimülan etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Jagger et al.¹⁶⁶ ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada BSO (butionin sulfoksimin; glutasyon sentez inhibitörü) veya overiektomi varlığında ortaya çıkan kemik kaybının solubl TNF- α reseptörlerinin eklenmesi ve TNF- α gen ekspresyonunun ortadan kaldırılması ile inhibe edileceğini bulmuşlardır, her iki durumdada TNF- α sinyallerinin azalmasının artmış kemik rezorpsiyonunun inhibe edileceğini belirtmişlerdir. Overiektomi gibi BSO tarafından thiol antioksidanının azaltılmasının TNF- α sinyalleri

aracılığı ile kemik kaybına neden olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışma östrojen eksikliğinin oluşturduğu kemik kaybı modeli ile benzeşmektedir, östrojen eksikliği kemik hücrelerinde tiol antioksidanını azaltır bu sebeple artmış reaktif oksijen türevleri (ROS) TNF- α ekspresyonunu artırarak kemik kaybına neden olmasıyla açıklanabilir.

Muthusami et al.¹⁶⁷ overektomize edilmiş ratlarda lipid peroksidasyonu ve hidrojen peroksit düzeyinin yükseldiğini superoksit dismutaz, (SOD), glutatyon peroksidaz ve glutatyon-S transferaz gibi enzimatik antioksidanların düzeylerinin azaldığını bildirmektedir. Hidrojen peroksidin osteoklast farklılaşmasında önemli rolü olduğunu ileri sürmektedir

Yapılan başka bir çalışmada; osteoporotik hastalarda lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu belirteçleri, antioksidan ihtiyaca sekonder olarak tiol seviyeleri ve bir inflamasyon belirleyicisi olan TNF- α seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir antioksidan enzim olan paraoksonaz 1 (PON-1) aktivitesi ve nitirik oksit (NO) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da osteoporotik hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Sonuç olarak osteoporoz gelişiminde lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunun artışı ve PON-1 gibi antioksidanların ve çift yönlü etki mekanizması olan NO'nin azalışının etkili olabileceği düşünülmüştür¹⁶⁸.

Lean et al. yaptığı bir çalışmada ratlarda overektomi sonrasında glutatyon ve thioeredoksin (major tiol antioksidanları) seviyelerinde azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Tek doz 17- β östrodiol ve antioksidan (N-asetil sistein, askorbat) verilmesi ile glutatyon ve thioeredoksin seviyelerinin normal düzeylerine ulaştıklarını ve overektominin indüklediği kemik kaybının azaldığını bildirmektedir. Ayrıca in vitro olarak NAC'nin osteoklastik formasyonu ve NF- κ B aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir⁶.

Osteoporoz tedavisinde amaç, kemik kütlesini ve kemiğin mikromimari yapısını geliştirerek kemik gücünü restore etmektir ve bu şekilde vertebra ve periferik kırık riskini azaltmak hedeflenmiştir. Bu amaçla birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bunların arasında kalsiyum ve aktif D vitamini, hormon replasman tedavisi (HRT), selektif östrojen reseptör modülatörleri, bifosfonatlar, paratiroid hormon, stronsiyum ranelat, kalsitonin sayılabilir. Günümüzde en sık kullanılan ilaç grubu bifosfonatlardır². Antirezorptif tedavi ile osteoklastik aktivitenin inhibisyonu sonucu kemik döngüsü azalır, BMD artar

Osteoporoz patogenezinde oksidatif stres artışı ile antioksidan enzim yetersizliğinin kemik kaybında rolü olduğunu düşünürsek osteoporoz tedavisinde oksidatif stresin azaltılmasına olanak sağlayan antioksidanların kullanılması daha fazla önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalar da osteoporozda antioksidan kullanımının kemik yıkımına karşı etkili olduğunu göstermiştir^{5,6,133,134}.

Çalışmamızda güçlü bir antioksidan olan Alfa lipoik asidin osteoporotik ratdaki kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkinliği değerlendirildi. Alfa lipoik asid (α-LA; 1,2-dithiolan-3-pentanoik asit; 6,8-dithio-oktanoik asit veya thioktik asit) fizyolojik sistemlerde bulunan, tiyol grubu içeren önemli bir antioksidandır¹⁰⁴. Alfa lipoik asit antioksidan özellikleri nedeniyle son dönemlerde araştırmacıların ilgisini bu yöne doğru itmiştir. ALA çeşitli radikallere karşı etkili olmaktadır. ALA reaktif oksijen moleküllerin etkilerini ortadan kaldırmasının yanı sıra vitamin C, vitamin E ve glutatyon gibi antioksidanları rejenere ederek yeniden kullanılabilir forma getirilmesinde de görev almaktadır^{110,111,112}. Alfa lipoik asid klinik olarak diyabet ve diyabetik nöropatilerde, nörodejeneratif hastalıklarda, iskemi ve reperfüzyon yaralanmalarında kullanılmaktadır^{114,118}.

Çalışmamızda osteoporotik rat modelinde alfa lipoik asidin kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkinliği radyodansitometrik ve histomorfometrik yöntemler ile değerlendirildi. Literatürde; osteoporotik rat modelinde ALA uygulamasının kemik rezorpsiyonu üzerine etkinliğini değerlendiren başka bir çalışma mevcut değildir.

Osteoporozdaki kemik kütesinin, dansitesinin ve mineral içeriğinin ölçümü kemik fizyolojisi hakkında fikir vermektedir. Bundan dolayı “Kemik Mineral Yoğunluğu”nun kırık riskinin belirlenmesinde en önde gelen ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar mikroradyografi, DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrason ve manyetik rezonans tomografi teknikleridir. Günümüzde dansitometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve güvenilirliği kabul görmüş yöntem DEXA’dır. Bu yöntemler oldukça pahalı oldukları için kolay ulaşılabilen ve pahalı olmayan teknikler önem kazanmıştır. Dijital radyografik absorpsiyometri yöntemi de bu amaçla kullanılabilen radyodansitometrik bir yöntemdir. Radyografik absorpsiyometri yönteminin hassasiyeti ve güvenilirliği birçok çalışmada rapor edilmiştir.

Radyografik absorbsiyometri ölçümleri diğer densitometrik ölçümler ile güçlü bir korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır^{169,170,171}.

Uyguladığımız radyodansitometrik absorbsiyometri yönteminde referans olarak alüminyum kama kullanıldığı için dansitometrik ölçü birimi mm/AL olarak belirtilmiştir. Bu nedenle yöntemin ölçü biriminin, diğer dansitometrik yöntemlerin ölçü birimi olan gr/cm³ ile korelasyonu mümkün olmamaktadır. Literatüre baktığımız da birçok araştırmacının dansitometrik ölçü birimi olarak mm/AL'yi kullandığını görmekteyiz^{172,173}.

Çalışmamızda TME kondil dansitometrik ölçümlerde ortalama kemik yoğunluğu SHAM grubunda 68,9±13,9 mm/Al, Ovx grubunda 33,6±16,1 mm/Al, ALA grubunda ise 56,1±13,4mm/Al olarak bulundu. Kemik yoğunluğunda Ovx grubunda SHAM grubuna göre anlamlı olarak bir fark bulundu. ALA grubundaki kemik mineral yoğunluğunun Ovx grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001). Bu sonuçlar overektomizenin başarılı bir şekilde yapıldığını göstermektedir. Femurda yapılan dansitometrik ölçümlerde kemik yoğunluğunun Ovx grubunda (61,5±16,5 mm/Al) SHAM grubuna (174,0±18,8 mm/Al) göre azaldığı, ALA grubunun (88,7±18,2 mm/Al) ise Ovx grubuna (61,5±16,5 mm/Al) göre anlamlı olarak artışı belirlendi (p<0.001). Ovx grubu vertebraların (89,4±24,3mm/Al) kemik yoğunluğu, SHAM grubuna (129,3±19,9 mm/Al) göre azalma gösterirken, ALA grubu (105,2±18,4 mm/Al) kemik yoğunluğunda Ovx grubuna göre anlamlı bir artış belirlendi (p<0.001). Çalışmamızdan elde edilen bu bulgular, güçlü bir antioksidan olan Alfa lipoik asidin kemik mikro mimarisini güçlendirip, kemik yoğunlunu arttırmış olduğunu göstermektedir.

Kemik kalitesi, kemik matriksinin kemiğin lameller ya da ağısı oluşuna göre değişen yapısı, trabeküler ağın mikroyapısı ve mineralizasyon defektleri gibi major faktörlere bağlıdır. Kemik histomorfometrisi bu faktörleri detaylı olarak değerlendirebilen bir tekniktir. Kemik dokusunun mikromimari yapısını ortaya koyan bu yöntemde kemiğin döngüsünü gösteren yıkım alanı, osteoklast sayısı, osteoid alanı ve osteoblastik apozisyon hızı gibi belirteçler de ölçülebilmektedir. Birçok deneysel ve klinik çalışmada osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların etkilerinin değerlendirilmesinde kemik histomorfometri yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmamızda histomorfometrik parametrelerden kemik hacmi (BV), trabeküler genişlik (TbWi), trabeküler kalınlık (TbTh), trabeküler ayrıklık (TbSp) ve node-terminus oranı (NNd/NTm) değerlendirildi. Kondilden yapılan histomorfometrik ölçümlerde Ovx grubunun SHAM grubu ile karşılaştırdığımızda; trabeküler ayrıklıkta artış izlenirken diğer histomorfometrik parametrelerde azalma gözlemlendi. Trabeküler kemik yapısında azalma ve osteoporotik durum gözlemlendi. ALA grubunda ise Ovx grubuna göre trabeküler ayrıklıkta azalma izlenirken diğer parametrelerde artış gözlemlendi. Node-terminus oranındaki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Femur ve vertebra örneklerinde de benzer sonuçlar elde edildi. ALA grubunda Ovx grubuna göre kemik hacminde ve trabeküler yapıdaki artışı alfa lipoik asidin osteoporozdaki oksidatif stresi ve osteoklastik aktiviteyi azaltıp kemik yıkımını etkili bir şekilde engellemesiyle açıklayabiliriz..

Literatürde ALA'nın inflamasyona karşı koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur ^{174,175}. Alfa lipoik asidin lipit peroksidleri ve peroksinitrit gibi serbest radikalleri temizleme özelliği bilinmektedir ^{176,177}. ALA bu özelliğinden dolayı COX2 aktivitesini inhibe etmektedir. COX2 inhibisyonu ile prostaglandin sentezi de inhibe edilmektedir. Prostaglandin E2 osteoblast ve stromal hücrelerden RANKL ekspresyonunu arttırmaktadır, inflamatuvar olaylardaki kemik yıkımından da RANKL sorumlu tutulmaktadır. İnterlökin 1 de prostaglandin E2 sentezini artırarak osteoklastik stimulasyonu sağlamaktadır. Ayrıca IL 1 RANKL/ OPG oranını da arttırmaktadır ^{178,179}.

Eklem hastalığının iyileştirilmesi oksidatif strese azalma, eklemlerde sitokin üretiminin azaltılması ile olmaktadır. Hyunil et al. osteoklastik kemik yıkımını indüklemek amacı LPS (gram negatif bakterilerinin hücre duvarındaki lipopolisakkarit) enjeksiyonu yapılan ve intraperitoneal olarak günlük 50mg/kg ALA enjeksiyonu uygulanan ratların kalvaryumuna interlökin 1 emdirilmiş kollojen süngerinin etkinliğini mikro CT ve histolojik incelemeler ile değerlendirmişlerdir. LPS enjeksiyonun özellikle femurun distal metafizinde belirgin bir kemik kaybına ve trabeküler kemikte osteoklast sayısında artışa neden olduğu ve interlökin 1'in kalvaryal kemikte rezorpsiyon alanlarını belirgin bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Günlük 50mg/kg ALA'nın bu IL1 ve LPS'nin indüklediği kemik yıkımını ve osteoklast formasyonunu azalttığı, ayrıca prostaglandin sentezini de inhibe ettiği bildirilmiştir¹⁸⁰.

Ratlarda artrit oluşturma modeli olarak tip 2 sığır kollojen kullanılan bir çalışmada günlük intraperitoneal olarak 10mg/kg ve 100mg/kg ALA enjeksiyonunun kemik yapıdaki etkinliği araştırılmıştır. Histolojik değerlendirmede günlük 10mg/kg ALA uygulanan ratların ayak parmaklarında orta düzeyde inflamasyonun ve sinovyal kalınlaşmanın olduğu, günlük 100 mg/kg ALA'nın ise ciddi anlamda inflamasyonu azalttığı görülmüştür. Araştırmacılar ALA'nın oksidatif stresi ve sitokinleri azalttığı ve bununla ilişkili olarak ALA'nın eklem destrüksiyonu ve kemik erozyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir¹⁸¹.

Oksidatif stresle ilişkili inflamasyonda NF-KB'nin aktivasyonu gerekmektedir¹⁸². ALA, NF-KB DNA bağlama aktivitesinin inhibisyonunu sağlayarak inflamatuvar hastalıklarda kullanılabileceğini gösteren başka bir çalışma da mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmasında 160-800 mg/kg/gün oral olarak verilen ALA'nın klinik artrit şiddeti ve kemik destrüksiyonun azalttığı gösterilmiştir¹⁸³.

Reaktif oksijen radikallerin meydana getirdiği ve kemik yıkımında önemli bir role sahip olan TNF- α nın blokajı kemik kaybının engellenmesi için önemlidir^{184.185.186}. Yapılan bir çalışmada ALA TNF- α nın insan kemik iliği hücrelerinde meydana getirdiği apoptozise engel olduğu gösterilmiştir¹⁸⁷. Rat kalvaryumuna RANKL ve RANKL ile ALA emdirilmiş membran yerleştirilen ve 10. günde sakrifiye edilen hayvanlarda kemik yapısının incelendiği çalışmada; koronal kesitlerin histolojik incelemesinde ALA'nın RANKL'in meydana getirdiği kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca araştırmacı ratlara suprakalvaryal olarak TNF- α ve TNF- α ile ALA enjeksiyonu uygulamışlardır. 5 günün sonunda sakrifikasyonun ardından yapılan mikro CT analizlerinde ALA'nın kemik rezorpsiyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermiştir. Ayrıca in vitro olarak da NFKB'nin bağlanmasını azaltarak osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği belirtilmiştir¹⁸⁸.

Yapılan başka bir in vitro çalışmada ise ALA'nın RANKL miktarını artırırken OPG üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur. RANKL/OPG oranının artmasına rağmen osteoklastik aktivitenin azaldığı tespit edilmiştir. Osteoklastik aktivitenin baskılanmasını ise ALA'nın RANKL-RANK etkileşimini ve RANK ile ilişkili sinyalleri inhibe etmesi ile ilişkilendirilmektedir¹⁸⁹.

ALA ile ilgili yapılan birçok araştırma sonucunda insanda 200-1800mg/gün arasında değişen terapötik dozlar rapor edilmiştir¹⁹⁰. Oral letal doz ratlar için 1130

mg/kg ve fareler için 502 mg/kg: intraperitoneal letal doz ratlar için 200 mg/kg ve fareler için 160 mg/kg olarak bildirilmiştir¹¹⁰. Postmenapozal osteoporozda interlökin-1 seviyesindeki artışın kemik yıkımından sorumlu olduğunu bilinmektedir, ayrıca günlük 50mg/kg ALA'nın interlökin-1'in indüklediği kemik yıkımını azalttığı bildirilmiştir¹⁸⁰. Literatürde; osteoporotik rat modelinde ALA uygulamasının kemik rezorpsiyonu üzerine etkinliğini değerlendiren başka bir çalışma mevcut olmadığından çalışmamızda uygulayacağımız ALA miktarının bu veri ışığında olmasına özen gösterdik.

Sonuç olarak, bu çalışmada ALA'nın overektomize ratlarda kondil başı, vertebra ve femurda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı trabeküler yapıyı koruduğu ve kemik mikro mimarisini güçlendirdiği gösterilmiştir. Yaptığımız bu deneysel çalışmada aldığımız olumlu sonuçlar ışığında osteoporoz tedavisinde antioksidanların kullanımının önemli olduğu vurgulanmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu deneysel çalışmada postmenopozal osteoporozun kemik trabeküler yapısı üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacı ile osteoporotik rat modeli tercih edilmiştir.

Osteoporoz patogeneğinde oksidatif stres artışı ile antioksidan enzim yetersizliğinin kemik kaybında rolü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda osteoporoz tedavisinde oksidatif stresin azaltılmasına olanak sağlayan güçlü bir anti oksidan olan Alfa Lipoik Asit'in (ALA) etkinliği araştırılmıştır.

Radyolojik değerlendirme amaçlı kullanılan dijital radyografi ve alüminyum kama tekniği sayısal sonuçlar veren güvenilir bir yöntemdir. Kondil, femur ve vertebraya yapılan dansitometrik ölçümlerde kemik mineral yoğunluğu Ovx grubunda SHAM grubuna göre azalma görülürken, ALA grubunda ise Ovx grubuna göre anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Histomorfometrik incelemede, kondil başı, femur başı ve vertebra örneklerinde osteoporoz geliştirilen Ovx grubunda SHAM grubuna göre trabeküler yapının bozulduğu, trabeküler sayının ve kalınlığının azaldığı trabeküler arası mesafenin arttığı gözlenmiştir.

ALA grubunda değerlendirilen tüm parametrelerde olumlu değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve genişlikte istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir, ayrıca trabeküler arası mesafenin azaldığı da gözlenmiştir ALA uygulaması ile osteoporotik kemiğin mikro-mimari yapısını güçlendiği izlenmiştir.

Bu çalışmanın ışığında postmenopozal osteoporozun tedavisinde antioksidanların da yeri olabileceğini unutmamız gerekir. Bu deneysel çalışmadan elde edilen sonuçların klinik etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için daha fazla deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N.** The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* **1994**; 9(8):1137-41.
2. **Keen R.** Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **2007**;21(1):109-122.
3. **Owens G, Jackson R, Lewiecki EM.** An integrating approach: Bisphosphonate Management for the Treatment of Osteoporosis. *Am J Manag Care,* **2007**; 13:290-308.
4. **Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H.** Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem. Biophys. Res. Commun,* **2001**; 288:275–279.
5. **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.
6. **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.
7. **Packer L, Tritschler HJ, Wessel K.** Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med,* **1997**; 22: 359–378.
8. **Romero FJ, Ordonez I, Arduini A, Cadenas E.** The reactivity of thiols and disulfides with different redox states of myoglobin. Redox and addition reactions and formation of thiyl radical intermediates. *J Biol Chem,* **1992**; 267:1680–1688.
9. **Aurbach GD, Marx SS, Spiegel AM.** Metabolic Bone Disease. In: Wilson JD, Foster DW, Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, **1992**.
10. **Smith R.** Osteoporosis. In: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*. Black-well Scientific Publications, Oxford, **1992**; 55666-570.
11. **Çorakçı A.** Osteoporoz'un Epidemiyolojisi ve Sınıflandırılması. In: Koloğlu S. *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**;7–22.
12. **Cooper C, Melton LJ.** Vertebral fractures. *BMJ.* **1992**; 28;304(6830):793–794.
13. **Yılmaz C.** Osteoporoz'un Etiyopatogenezi. In: Koloğlu S. *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık,**1998**: 23–46.
14. **Wark JD.** Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Bailiere's Clin Endoc Metab.* **1993**; 7(1):151-81.
15. **Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC.** Osteoporosis, clinical features, prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **1995**; 24(2):317-71.
16. **Remagen W.** *Osteoporosis*. Sandoz, **1989**; 3-42.
17. **Bauwens SF, Drinka PJ, Boh LE.** Pathogenesis and management of primary osteoporosis. *Clin Pharm.* **1986**; 5(8):639-59.

18. **Barrett-Connor E.** Epidemiology and the menopause: a global overview. *Int J Fertil Menopausal Stud*, **1993**;38 Suppl 1:6-14.
19. **Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC.** Osteoporosis, clinical features, prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **1995**; 24(2):317-71.
20. **Yılmaz C.** Osteoporoz'un Etiyopatogenezi. In: Koloğlu S. *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**; 23-46.
21. **Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC.** Osteoporosis, clinical features, prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. **1995**; 24(2):317-71.
22. **Menkes CJ.** Metabolic bone disease. Current Opinion in *Rheumatol*. **1994**; 6: 319-320,
23. **Wark JD.** Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Bailiere's Clin Endoc Metab*. **1993**; 7(1):151-81.
24. **Arslan AH.** Postmenopozal osteoporozun mandibulaya etkilerinin dansitometrik açıdan incelenmesi ve osteoporozlu hastalarda implant uygulamaları. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2004**.
25. **Erkan Ö.** Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda egzersizin kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, **2000**.
26. **Scheiber LB, Torregrosa L.** Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*, **1998**; 27:245-261.
27. **Riggs BL.** Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*, **1987**; 156(5):1342-6.
28. **Manollagas SC, Jilka L.** Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N.Eng j med*, **1996**; 332:305-311.
29. **Göksoy T.** Osteoporotik Kemiğin Görüntülenmesi ve Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**; 269-283.
30. **Kutsal YG.** Görüntüleme Yöntemleri. In: Kutsal Y.G. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2004**:193-212.
31. **Erdoğan O, Shafer DM, Taxel P, Freilich MA.** A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod*, **2007**;104(6):738.el-13.
32. **Lane NE.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*, **2006**;194(21):3-11.
33. **Arslan AH.** Postmenopozal osteoporozun mandibulaya etkilerinin dansitometrik açıdan incelenmesi ve osteoporozlu hastalarda implant uygulamaları. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **2004**.
34. **Göksoy T.** Osteoporoz Tanısında Kemik Histomorfometri. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:301-306.
35. **Biberöglü S.** Primer Osteoporoz Tiplerinin Klinik Özellikleri, Laboratuar Testleri ve Tanısal Yaklaşım, Erkeklerde Osteoporoz. In: Koloğlu S. *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**; 47-76.

36. **Tüzün Ş.** Osteoporozun Tanısında Biyokimyasal Belirteçlerin Yeri. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, **2000**:263–268.
37. **Durmaz B.** Biyokimyasal Göstergeler. In: Kutsal Y. G. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, **2004**:175-192.
38. **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):337-349.
39. **Garnero P, Shih W.J, Gineyts E, Karpf D.B.** Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, **1994**; 79(6): p. 1693-700.
40. **Prestwood K.M, Pilbeam C.C, Burleson J.A, Woodiel F.N.** The shortterm effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab*, **1994**; 79(2): p. 366-71.
41. **Khosla S.** Osteoporosis: Clinical evaluation, in Parathyroid and bone disease, A. Arnold, Editor. **2005**, MDTEXT.COM: South Dartmouth, MA.
42. **Durmaz B.** Biyokimyasal Göstergeler. In: Kutsal Y.G. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2004**:175-192.
43. **Guyton AC.** *Textbook of Medikal Physiology* (11 th ed). Williams & Wilkins, Baltimore **2006**; 979-995.
44. **Tanakol R.** Fiziopatolojik Etmenler. In: Kutsal Y.G. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2004**:3-70.
45. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* **2001**; 285:785-795.
46. **Kutlu M.** Kemik doku ve fizyolojisi; In: Yılmaz C (ed), *Tüm Yönleriyle Osteoporoz*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara **1997**, 5-29.
47. **Gennari C.** Calcitonin bone-active isoflavones and vitamin D metabolites. *Osteoporosis Int*, **1999**; 2:81-90.
48. **Tamura Y, Okinaga H, Takami H.** Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomed Pharmacother*, **2004**; 58(9): p. 500-4.
49. **Aubin JE, Bonnellye E.** Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int*, **2000**; 11:905- 913.
50. **Riggs BL, Khosla S, Melton LJ.** III Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*, **2002**; 23:279-302.
51. **Kurban S, Mehmetoğlu İ.** Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandı (Derleme makale) *Türk Biyokimya Dergisi* (Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem), **2007**; 32 (4); 178–184.
52. **Koloğlu S.** Osteoporoz'un Klinik ve Biyoşimik Tanısı ile Pratik Tedavisi İçin Öneriler ve Tedavide Kullanılan Preparatlar In: Koloğlu S. *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**: 179–252.
53. **Yang J, Farnell D, Devlin H, Horner K, Graham J.** The effect of ovariectomy on mandibular cortical thickness in the rat. *J Dent*, **2005**;33(2):123-129.

54. **Tanaka M, Toyooka E, Kohno S, Ozawa H, Ejiri S.** Long-term changes in trabecular structure of aged rat alveolar bone after ovariectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2003**;95(4):495-502.
55. **Yang J, Pham SM, Crabbe DL.** Effects of oestrogen deficiency on rat mandibular and tibial microarchitecture. *Dentomaxillofac Radiol*, **2003**; 32(4):247-51.
56. **Cao T, Shirota T, Yamazaki M, Ohno K, Michi KI.** Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clin Oral Implants Res*, **2001**;12(6):604-648.
57. **Jiang G, Matsumoto H, Fujii A.** Mandible bone loss in osteoporosis rats. *J Bone Miner Metab*, **2003**;21(6):388-395.
58. **Tanaka S, Shimizu M, Debari K, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T.** Acute Effects of ovariectomy on wound healing of alveolar bone after maxillary molar extraction in aged rats *The Anatomical Record*, **2001**; 262:203–212.
59. **Shimizu M, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T.** Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: quantitative backscattered electron image analysis. *Anat Rec*, **2000**; 259(1): 76-85.
60. **Von Wowern N, Klausen B, Kollerup G.** Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol*, **1994**;65(12):1134-8.
61. **Habets LL, Bras J, van Merkesteyn JP.** Mandibular atrophy and metabolic bone loss. Histomorphometry of iliac crest biopsies in 74 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1988**;17(5):325-9.
62. **Lee BD, White SC.** Age and trabecular features of alveolar bone associated with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2005**;100(1):92-8.
63. **White SC, Rudolph DJ.** Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **1999**;88(5):628-35.
64. **Habets LL, Bras J, van Merkesteyn JP.** Mandibular atrophy and metabolic bone loss. Histomorphometry of iliac crest biopsies in 74 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, **1988**;17(5):325-9.
65. **Atwood DA.** Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent*, **1971**; 26(3):266-79.
66. **Ortman LF, Hausmann E, Dunford RG.** Skeletal osteopenia and residual ridge resorption. *J Prosthet Dent*, **1989**; 61(3):321-5.
67. **Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S.** Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2001**; 92(3):346-352.
68. **Von Wowern N, Kollerup G.** Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent*, **1992**;67(5):656-660.
69. **Jeffcoat MK.** The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol*, **2005**;76(11):2125-32.
70. **Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N.** Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*, **2002**; 23(4): p. 552-9.

71. **Bonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M.** The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporosis Int*, **2004**; 15:511-519.
72. **Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L.** A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. *American Journal of Medicine*, **2000**; 109: 267–276.
73. **Koloğlu S.** Türkiye’de Ötiroid İyod Yetersizliği Guvatırında Kronik Nütrisyonel Yetersizlik ve Fizik Hipoaktivite Osteopenisi. In: Koloğlu S. *Osteoporoz*. 1. Baskı, Ankara: Ajanstürk Gazetecilik ve matbaacılık, **1998**: 89–162.
74. **Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P.** Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **2005**; **34**, 613-7.
75. **Ruggiero, SL, Fantasia J, Carlson E.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. **2006**; 102:433-441.
76. **Cheng, A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN.** The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal*, **2005**; 50, 4-13. 53.
77. **Marx RE.** Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment. Illinois: *Quintessence Publishing Co, Inc.* **2007**.
78. **Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR.** Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA*, **1999**; 282:637–645.
79. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *Jama*, **1996**. 276(17): p. 1389-96.
80. **Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD.** Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, **2003**; 289:3243-3253.
81. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, **2002**; 288(3): p. 321-33.
82. **Küçükdeveci A.** Yeni Tedavi Stratejileri. In: Kutsal Y.G. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2004**:369-383.
83. **Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C.** Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*, **2001**; 69(3): p. 121-9.
84. **Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y.** Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone*, **2001**; 29(2): p. 176-9.
85. **Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL.** Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis a 2- year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **2002**; 87(5): p. 2060-6.

86. **Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R.** Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, **2001**; 344(19): p. 1434-41.
87. **Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosaeus I, Bengtsson BA.** Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: a randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. **2003**;18(3):393-405.
88. **Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G.** Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. **1999**; 3;286(5446):1946-9.
89. **Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DSM.** Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*, **2000**; 355:2185-2188.
90. **Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J.** HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*, **2000**; 28;283(24):3211-6.
91. **Bahram H, Arjmandi RD.** The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency. *J Am Coll Nutr*, **2001**; 20: 398-402.
92. **Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, Gennari C, Reginster JY;** Ipriflavone Multicenter European Fracture Study Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2001**; 21;285(11):1482-8.
93. **Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M.** Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **2000** Mar;15(3):515-21.
94. **Hidaka T, Hasegawa T, Fujimura M, Sakai M, Saito S.** Treatment for patients with postmenopausal osteoporosis who have been placed on HRT and show a decrease in bone mineral density: effects of concomitant administration of vitamin K(2). *J Bone Miner Metab*, **2002**;20(4):235-9.
95. **McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB.** Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, **2006**; 354:821-831.
96. **Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK.** Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab*. **2008**; 93:2149-57.
97. **Cummings SR, San MJ, McClung MR.** Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. **2006**; 354:821-31.
98. **Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON, Tercan M, Özyazgan İ.** Serbest Radikaller. Sendrom, **1998**; 10(3):85-94.
99. **Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez DC,** I Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, **1999**; 32:595-603.
100. **Evans P, Halliwell B.** Micronutrients oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*, **2001**; 85: 67.
101. **Bax, BE, Alam ASMT, Banerji B.** Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys*, **1992**; 183:1153–1158.
102. **Garrett IR.** Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest*, **1990**; 85:632– 639.

103. **Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL.** TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest*, **2000**; 106:1481–1488.
104. **Liang JF, Akaike T.** Inhibition of nitric oxide synthesis in primary cultured Mouse hepatocytes by α -lipoic acid. *Chem Biol Interact*, **2000**;124(1):53-60.
105. **Evans J, Goldfine ID.** α -lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology&Therapeutics*, **2000**; 2: 401-413.
106. **Çakatay U.** Pro-oxidant actions of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses* **2006**; 66(1):110-7.
107. **Miller AL, Kelly GS.** Methionine and homocysteine metabolism and the nutritional prevention of certain birth defects and complications of pregnancy. *Alt Med Rev*,**1996**; 1(4): 220-235
108. **Packer L, Kraemer K, Rimbach G.** Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, **2001**; 17: 888-895.
109. **Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C.** Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem*, **2002**; 40: 463-470.
110. **Bilici D, Süleyman H, Banoğlu ZN.** Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage possibly due to its antioxidant effect. *Dig Dis Sci*, **2002**; 47(4): 856-861
111. **Arivazhagan P, Ramanathan K, Panneerselvam C.** Effect of DL- α -lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in mitochondria of aged rats. *J Nutr Biochem*, **2001**;12(1):2-6.
112. **Moini H, Packer L, Saris NE.** Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2002**; 182(1):84-90.
113. **Keith RL, Setiarahardjo I, Fernando Q, Aposhian HV, Gandolfi AJ.** Utilization of renal slices to evaluate the efficacy of chelating agents for removing mercury from the kidney. *Toxicology*, **1997**; 15;116(1-3):67-75.
114. **Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, Henriksen EJ.** The antioxidant α -lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin resistant rat skeletal muscle. *Diabetes*, **1996**; 45:1024–1029.
115. **Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA.** Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, **1995**;38(12):1425-33.
116. **Kilic F, Handelman GJ, Serbinova E, Packer L, Trevithick JR.** Modelling cortical cataractogenesis 17: in vitro effect of α -lipoic acid on glucose-induced lens membrane damage, a model of diabetic cataractogenesis. *Biochem Mol Biol Int*, **1995**; 37(2):361-70.
117. **Packer L, Tritschler HJ, Wessel K.** Neuroprotection by the metabolic antioxidant α -lipoic acid. *Free Radic Biol Med*, **1997**; 22: 359–378.
118. **Romero FJ, Ordonez I, Arduini A, Cadenas E.** The reactivity of thiols and disulfides with different redox states of myoglobin. Redox and addition reactions and formation of thiyl radical intermediates. *J Biol Chem*, **1992**; 267:1680–1688.

119. **Prehn JH, Karkoutly C, Nuglisch J, Peruche B, Krieglstein J.** Dihydrolipoate reduces neuronal injury after cerebral ischemia *J Cereb Blood Flow Metab*, **1992**; 12(1):78-87.
120. **Wolz P, Krieglstein J.** Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid and its enantiomers demonstrated in rodent models of focal cerebral ischemia. *Neuropharmacology*, **1996**; 35(3):369-75.
121. **Fuchs J, Schofer H, Milbradt R, Freisleben HJ, Buhl R, Siems W, Grune T.** Studies on lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus infected patients. *Arzneimittelforschung*, **1993**; 43:1359–1362.
122. **Wambi C, Sanzari J, Wan XS, Nuth M, Davis J, Ko YH, Sayers CM, Baran M, Ware JH, Kennedy AR.** Dietary antioxidants protect hematopoietic cells and improve animal survival after total-body irradiation. *Radiat Res*, **2008**; 169(4):384-96.
123. **Demir U, Demir T, Ilhan N.** The protective effect of alpha-lipoic acid against oxidative damage in rabbit conjunctiva and cornea exposed to ultraviolet radiation. *Ophthalmologica*, **2005**; 219(1):49-53.
124. **Wenzel U, Nickel A, Daniel H.** Alpha-Lipoic acid induces apoptosis in human colon cancer cells by increasing mitochondrial respiration with a concomitant O₂-generation *Apoptosis*, **2005**; 10(2):359-68.
125. **Van de Mark K, Chen JS, Steliou K, Perrine SP, Faller DV.** Alpha-lipoic acid induces p27Kip-dependent cell cycle arrest in non-transformed cell lines and apoptosis in tumor cell lines. *J Cell Physiol*, **2003**; 194(3):325-40.
126. **Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P, Kumarasamy P, Saravanan R.** Salubrious effects of lipoic acid against adriamycin-induced clastogenesis and apoptosis in Wistar rat bone marrow cells *Toxicology*, **2006**; 222(3):225-32.
127. **Selvakumar E, Prahalathan C, Varalakshmi P, Kumarasamy P, Saravanan R.** Modification of cyclophosphamide-induced clastogenesis and apoptosis in rats by α -lipoic acid. *Mutat Res*, **2006**; 606(1-2):85-91.
128. **Wirtschafter ZT, Smith FW.** Effect of lipoic acid on the normal rat liver. *J Lab Clin Med*, **1962**; 60: 649-654.
129. **De Champlain J, Wu R, Girouard H, Karas M, EL Midaoui A, Laplante MA, Wu L.** Oxidative stress in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. **2004**; 26(7-8):593-601.
130. **Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V.** Dietary alpha-lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, **2000**; 18(5):567-73.
131. **Vasdev S, Gill V, Parai S, Gadag V.** Dietary lipoic acid supplementation attenuates hypertension in Dahl salt sensitive rats. *Mol Cell Biochem*, **2005**; 275(1-2):135-41.
132. **Xiao Y, Cui J, Li YX, Shi YH, Wang B, Le GW, Wang ZP.** Dyslipidemic high-fat diet affects adversely bone metabolism in mice associated with impaired antioxidant capacity. *Nutrition*, **2010**.
133. **Weber P.** The role of vitamins in the prevention of osteoporosis– a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res*, **1999**; 69:194–197.
134. **Hall SL, Greendale GA.** The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: Results from the PEPI study. *Calcif Tissue Int*, **1998**; 63:183–189.

135. **Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR.** Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, **1987**; 2:595-610.
136. **Sambrook P, Cooper C.** Osteoporosis. *Lancet*, **2006**; 367: 2010–2018.
137. **Benhamou CL.** Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine*, **2007**; 74:39-47.
138. **Duarte PM, Goncalves PF, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Humberto Nociti F, Jr.** Effect of an estrogen-deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res*, **2004**; 39:107-10.
139. **Marques MR, da Silva MA, Manzi FR, Cesar-Neto JB, Nociti FH, Jr, Barros SP.** Effect of intermittent PTH administration in the periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*, **2005**; 50:421-9.
140. **Miller SC, Bowman BM.** Comparison of bone loss during normal lactation with estrogen deficiency osteopenia and immobilization osteopenia in the rat. *Anat Rec*, **1998**; 251:265-74.
141. **Prabhakara Reddy N, Lakshmana M.** Prevention of bone loss in calcium deficient ovariectomized rats by OST-6, a herbal preparation. *J Ethnopharmacol*, **2003**; 84:259-64.
142. **Wronski TJ, Lowry PL, Walsh CC, Ignaszewski LA.** Skeletal alterations in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int*, **1985**; 37(3), 324–328.
143. **Wronski TJ, Cintrón M, Doherty AL & Dann LM.** Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *Endocrinology*, **1988**; 123: 681-686.
144. **Kalu DN, Liu CC, Salermo E, Hollis B, Echon R & Ray M.** Skeletal response of ovariectomized rats to low and high doses of 17 β -estradiol. *Bone and Mineral*, **1991**; 14: 175-187.
145. **Frost HM, Jee WS.** On the rat model human osteopenias and osteoporosis. *Bone and Mineral* **1992**; 18:227-236.
146. **Kimmel DB.** Animal Model For In vivo Experimentation In Osteoporosis Research in Marcus R, Feldman D, Kelsey J(Eds).Osteoporosis, Academic Press, San Diego, Chap. 33.
147. **Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC.** Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev*, **1994**; 15(3), 275–300.
148. **Norimatsu H, Mori S, Kawanishi J.** immobilization as the pathogenesis of osteoporosis; Experimental and klinical studies. *Osteoporosis Int*, **1997**; 7:57-62.
149. **Erben RG, Bromm S, Stangassinger M.** Short-term prophylaxis against estrogen depletion-induced bone loss with calcitriol does not provide long-term beneficial effects on cancellous bone mass or structure in ovariectomized rats. *Osteoporos Int*, **1998**; 8:82-91.
150. **Martel C, Picard S, Richard V, Belanger A, Labrie C, Labrie F.** Prevention of bone loss by EM-800 and raloxifene in the ovariectomized rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2000**; 74:45-56.
151. **Tanaka M, Ejiri S, Kohno S, Ozawa H.** Region-specific bone mass changes in rat mandibular condyle following ovariectomy. *J Dent Res*, **2000**; 79(11):1907-13.
152. **Tanaka M, Ejiri S, Nakajima M, Kohno S, Ozawa H.** Changes of cancellous bone mass in rat mandibular condyle following ovariectomy. *Bone*, **1999**; 25(3):339-47.

153. **Toller, P.A.** Osteoarthritis of the mandibular condyle. *Br. Den. J*, **1973**; 134, 223–231.
154. **Cheng P, Ma X, Li S.** *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. Histologic study of the temporomandibular joints after ovariectomy in rats, **2000**; 35(6):458-61.
155. **Okuda T, Yasuoka T, Nakashima M, Oka N.** The effect of ovariectomy on the temporomandibular joints of growing rats. *J Oral Maxillofac Surg*, **1996**; 54(10):1201-10.
156. **Yasuoka T, Nakashima M, Okuda T, Tatematsu N.** Effect of estrogen replacement on temporomandibular joint remodeling in ovariectomized rats. *J Oral Maxillofac Surg*. **2000**; 58(2):189-96; discussion 196-7.
157. **Fujita T, Kawata T, Tokimasa C, Tanne K.** Influence of oestrogen and androgen on modelling of the mandibular condylar bone in ovariectomized and orchietomized growing mice *Arch Oral Biol*. **2001**; 46(1):57-65.
158. **Gruber HE, Gregg J.** Subchondral bone resorption in temporomandibular joint disorders. *Cells Tissues Organs*, **2003**;174: 17-25.
159. **Kirk WS Jr.** Risk factors and initial failures of TMJ arthrotomy and arthroplasty: a four to nine year evaluation of 303 surgical procdures. *Cranio*, **1998**; 16:154-61.
160. **Shevde NK, Bendixen AC, Dienge KM, Pike JW.** Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**; 97:7829–7834.
161. **Paccifici R.** Editorial: Cytokines, estrogen and postmenopausal osteoporosis-The second decade. *Endocrinology*, **1998**; 3(6): 2659-266.
162. **Altindag, O.** Total oxidative/antioxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol. Int*, **2008**; 28 (4), 317–321.
163. **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.
164. **Özgöçmen S, Kaya H, Fadilloğlu E.** Effects of calcitonin, risedronate, and raloxifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Arch Med Res*, **2007**; 38:196-205.
165. **Bai XC, Lu D, Liu AL.** Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast. *J Biol Chem*, **2005**; 280:17497- 17506.
166. **Jagger CJ, Lean JM, Davies JT, Chambers TJ.** Tumor necrosis factor mediates osteopenia caused by depletion of antioxidants. *Endocrinology*, **2005**; 146:113–118.
167. **Muthusami S, Ramachandran I, Muthusamy B.** Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats. *Clin Chim Acta* **2005**; 360:81-86.
168. **Çavdaroğlu B.** Postmenapozal osteoporozlu hastalarda oksidatif stresin değerlendirilmesi ve proinflamatuvar sitokinler ile biyokimyasal belirleyicilerin ilişkisinin araştırılması Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D. Yüksek Lisans Tezi, Kayseri; **2007**.
169. **Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R.** Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporos Int*, **1991**; 2:34-38.

170. **Grampp S, Genant HK, Mathur A.** Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res*, **1997**; 12:697-711.
171. **Gulam M, Thornton MM, Hodsman AB, Holdsworth DW.** Bone mineral measurement of phalanges: comparison of radiographic absorptiometry and area dual X-ray absorptiometry. *Radiology*, **2000**; 216:586-591.
172. **Benlidayi ME, Gaggl A, Buerger H, Kürkcü M, Unlügenç H, Onal D, Polat S, Sencar L.** Comparison of vascularized osteoperiosteal femur flaps and nonvascularized femur grafts for reconstruction of mandibular defects: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg*, **2009**; 67(6):1174-83.
173. **Kürkcü M, Oz IA, Benlidayi ME.** Effects of vitamin K(1) on fluoride-induced bone changes in growing rats: a histomorphometric and radiodensitometric study. *Arch Oral Biol*, **2005**;50(10):889-95.
174. **Zhang WJ, Wei H, Hagen T, Frei B.** Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2007**; 104:4077-4082.
175. **Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D, Usta U, Birtane M, Erbas H, Ture M.** Protective effects of L carnitine and alpha-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res*, **2007**; 56:303-3102.
176. **Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, Cox B, Rocha AE, Frei B, Hagen TM.** Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-(α)-lipoic acid. *FASEB J*, **2001**; 15: 700-706.
177. **Rezk BM, Haenen GR, van der Vijgh WJ, Bast A.** Lipoic acid protects efficiently only against a specific form of peroxynitrite-induced damage. *J. Biol. Chem*, **2004**; 279: 9693-9697.
178. **Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ.** Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*, **1999**; 20(3):345-57.
179. **Miyaura C, Inada M, Matsumoto C, Ohshiba T, Uozumi N, Shimizu T, Ito A.** An essential role of cytosolic phospholipase A2 α in prostaglandin E2-mediated bone resorption associated with inflammation. *J Exp Med*, **2003**; 191:1303-10.
180. **Ha H, Lee JH, Kim HN, Kim HM, Kwak HB, Lee S, Kim HH, Lee ZH.** alpha-Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis. *J Immunol*, **2006**; 176(1):111-7.
181. **Lee EY, Lee CK, Lee KU, Park JY, Cho KJ, Cho YS, Lee HR, Moon SH, Moon HB, Yoo B.** Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatol Int*, **2007**; 27(3):225-33.
182. **Packer L, Witt EH, Tritschler HJ.** Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*, **1995**; 19:227-250.

183. **Hah YS, Sung MJ, Lim HS, Jun JS, Jeong YG, Kim HO, Kim J, Hur HJ, Davaatseren M, Kwon DY, Lee SI.** Dietary alpha lipoic acid supplementation prevents synovial inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritic mice. *Rheumatol Int*, **2010**.
184. **Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, Kung VT, Williams C, Pacifici R.** Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology*. **1995**; 136:3054–3061.
185. **Kimble RB, Bain S, Pacifici R.** The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, **1997**; 12:935–941.
186. **Roggia C, Gao Y, Cenci S, Weitzmann MN, Toraldo G, Isaia G, Pacifici R.** Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: A key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2001**; 98:13960–13965.
187. **Byun CH, Koh JM, Kim DK, Park SI, Lee KU, Kim GS.** Alpha-lipoic acid inhibits TNF- α -induced apoptosis in human bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. **2005**; 20(7):1125-35.
188. **Kim HJ, Chang EJ, Kim HM, Lee SB, Kim HD, Su Kim G, Kim HH.** Antioxidant α -lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor- κ B DNA binding and prevents in vivo bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and tumor necrosis factor- α . *Free Radic Biol Med*. **2006**; 1;40(9):1483-93.
189. **Koh JM, Lee YS, Byun CH, Chang EJ, Kim H, Kim YH, Kim HH, Kim GS.** Alpha-lipoic acid suppresses osteoclastogenesis despite increasing the receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio in human bone marrow stromal cells. *J Endocrinol*, **2005**;185(3):401-13.
190. **Evans JL, Goldfine ID.** Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes *Diabetes Technol Ther*. **2000**;2(3):401-13.

ÖZGEÇMİŞ

22 11 1981 tarihinde Adilcevaz'da doğdu. İlköğrenim ve lise eğitimini Adana'da tamamladı. Yükseköğrenimini 1999-2004 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde tamamladı. 2005 yılı Eylül ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümünde Doktora eğitimine başladı. Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde Doktora eğitimi sürecinde klinik ve akademik çalışmalarda bulundu.