



## Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Oksidatif Stres Belirteçlerinin İncelenmesi

### Examination of Oxidative Stress Markers in Women with Postmenopausal Osteoporosis

İD Okan Dikker, İD Mustafa Şahin\*, İD Sevgi Atar\*\*, İD Seldağ Bekpınar\*\*\*

İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

\*Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

\*\*İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Postmenopozal osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak kemiklerde kırılma eğiliminin arttığı bir hastalıktır. Oksidatif stres osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda; postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda ve ayrıca sağlıklı kontrollerde; kemik mineral yoğunluğu, rutin laboratuvar testleri, 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>, malondialdehit, protein karbonil ve total antioksidan kapasite düzeyleri ölçüldü. Malondialdehit düzeyleri ELISA metoduyla, protein karbonil ve total antioksidan kapasite düzeyleri ise kolorimetrik metodlar ile ölçüldü.

**Bulgular:** Malondialdehit düzeylerinin her iki postmenopozal grupta azaldığı, protein karbonil düzeylerinin ise osteoporozu olmayan postmenopozal grupta arttığı saptandı.

**Sonuç:** Bu sonuçlar, osteoporoz ile oksidatif stres arasında bir ilişki kurmayı güçleştirmektedir. Daha spesifik antioksidan ve oksidan moleküllerin ölçümünün konuya katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, oksidatif stres

## Abstract

**Objective:** Postmenopausal osteoporosis is a disease with increased fracture tendency in the bones based upon reduced bone mineral density. Oxidative stress is an important risk factor for osteoporosis. In our study, it was aimed to investigate the levels of oxidative stress markers in women with postmenopausal osteoporosis.

**Materials and Methods:** In postmenopausal women with and without osteoporosis and also in healthy controls; the bone mineral density, routine laboratory tests, 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, malondialdehyde, protein carbonyl and total antioxidant capacity levels were measured. Malondialdehyde levels were measured by the ELISA method, protein carbonyl and total antioxidant capacity levels by the colorimetric method.

**Results:** Malondialdehyde levels were found to decrease in both postmenopausal groups, protein carbonyl levels increased in postmenopausal group without osteoporosis.

**Conclusion:** These results make it difficult to establish a relationship between osteoporosis and oxidative stress. We think that measurement of more specific antioxidant and oxidant molecules will contribute to the issue.

**Keywords:** Osteoporosis, bone mineral density, oxidative stress

## Giriş

Osteoporoz (OP) yüksek prevalanslı mortalite ve morbidite sebebi olan; düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin artışı ile karakterize sistemik ve dejeneratif bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Östrojen eksikliğinin ise postmenopozal OP (POP) yol açma

mekanizmaları oldukça karmaşık ve çok yönlü görülmektedir (2). Bunların en önemlilerinden biri de oksidatif strestir (3,4). İnsanlarda oksidatif stresin kemik homeostazı üzerine etkisi, klinik çalışmaların çelişkili sonuçlarından dolayı çok net değildir. Malondialdehit (MDA), lipit peroksidasyonunun son ürünüdür. Lipid hidroperoksitlerin, doymamış yağ asidi aldehytleri, alkanlar, epoksi yağ asitleri, hidroksi yağ asitleri gibi ürünlere yıkılması ile

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mustafa Şahin, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye  
Tel.: +90 364 219 30 00 E-posta: mustafaistanbulx@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6073-563X

Geliş Tarihi/Received: 19.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 22.06.2018

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Osteoporoz Derneği

Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

lipid peroksidasyonu sonlanır. Lipid peroksidasyonuna bağlı doku hasarını değerlendirmek için; konjuge dien ve peroksi radikali gibi lipid hidroperoksitlerin öncülleri veya lipid hidroperoksitler ölçülebilir ya da alkan ve aldehit yapısındaki yıkım ürünleri, floresan schiff-base bileşikleri gibi ikincil ürünler tayin edilebilir (5,6). MDA, bu yıkım ürünlerinden biridir ve üç karbonlu bir dialdehittir. Serbest ya da doku içerikleriyle kompleks halde bulunan MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep olmaktadır. Aynı zamanda karsinojenik ve mutajenik olarak da bilinir. Lipid peroksidasyonunu MDA tayini ile göstermek mümkündür (6). Protein karbonil (PK), protein oksidasyonu; proteinlerin reaktif oksijen türleri (ROS) ile direkt veya oksidatif stresin sekonder ürünleri (MDA, 4-hidroksi-2-nonenal, 2-propenal vb.) ve şeker gliksidasyon ürünleri ile indirekt reaksiyonu sonucunda modifikasyona uğramasıdır (7,8). Bu modifikasyonlar, polipeptit zincirlerinin fragmantasyonu ile düşük molekül ağırlıklı ürünlerin ya da protein-protein çapraz bağları sonucu yüksek molekül ağırlıklı ürünlerin oluşmasına neden olabilmektedir (9,10). Meydana gelen oksidatif değişiklikler sonucu protein fonksiyonlarında azalma, eğer protein bir enzim ise aktivitesinde azalma, proteolize yatkınlığında artış veya azalma, reseptör aracılı endositozunda bozulma, gen transkripsiyonunda ve immünojenik aktivitesinde değişim görülebilmektedir (11,12). Protein oksidasyonunu belirlemede; PK, nitrotirozin ve ileri protein oksidasyon ürünlerinin oluşumu ve/veya tiyol gruplarının kaybını ölçmek yaygın olarak kullanılmaktadır (13,14). PK grupları, protein oksidasyon reaksiyonlarının en majör formudur ve en çok kullanılan protein oksidasyon göstergesidir (15). Total antioksidan kapasite (TAS), doku ve vücut sıvılarındaki çok fazla sayıdaki antioksidan molekülü ayrı ayrı ölçmek zor olduğundan, biyolojik örneklerde TAS diye adlandırılan ve bütün antioksidanların toplamına karşılık gelen değer ölçülmektedir (16,17). Ancak besinsel etkilerden ve oksidatif strese adaptasyondan dolayı TAS'deki değişiklikleri yorumlamanın zor olacağı unutulmaması gerekir (17). Süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikalleri DNA, protein ve lipidlerde ciddi hasara sebep olabilmektedir. ROS'nin yüksek seviyeleri, normal selüler metabolizma (mitokondrial elektron transportu vb.) veya çevresel stimuluslardan dolayı (sitokinler, ultraviyole radyasyon vb.) normal redoks dengesinin ve oksidatif stres durumunun değişmesi sırasında üretilmektedir (18). Oksidatif stres; oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki denge olarak tanımlanır

ve genel olarak antioksidanlardaki düşüklüğü ve oksidatif hasar belirteçlerindeki yüksekliği gösterir (19,20). Oksidatif stresin diyabet, ateroskleroz, artritler, kanser ve yaşlanma gibi çeşitli dejeneratif ve metabolik hastalıkların etiyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (18). Ek olarak daha önceki çalışmalar süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerinin osteoklast diferansiyasyonu ve kemik rezorpsiyonunun neden olduğu kemik kaybının patogenezinde rol aldığını göstermiştir (21,22).

Çalışmamızda; POP'li kadınlardaki oksidatif stres belirteçlerinin serumdaki düzeylerini incelemeyi amaçladık. Bu çalışmaya ait bulguların OP'nin oluşum mekanizmasına ve tedavisine yönelik araştırmalara ışık tutabileceği kanısındayız.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza fizik tedavi polikliniğine başvuran toplam 110 gönüllü dahil edilmiştir. Gönüllüler 3 grup olarak incelenmiştir: 1) OP'si olan postmenopozal grup: Yaşları 45 ile 75 arasında değişen ve Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri (23) esas alınarak OP tanısı konulmuş 40 postmenopozal kadından oluşmaktadır. 2) OP'si olmayan postmenopozal grup: Yaşları 45 ile 65 arasında değişen OP'si olmayan 40 postmenopozal kadından oluşmaktadır. 3) Kontrol grubu: Yaşları 35 ile 50 arasında değişen, rutin tetkikleri [glukoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), ürik asit, paratiroid hormon (PTH), tiroid stimulan hormon (TSH), 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> düzeyleri] istenmiş, premenopozal dönemde olduğu bilinen (düzenli adet gördüğü bilgisi alınan) ve OP tanısı almamış olan 30 kadından oluşmaktadır. Güç analizi ile örneklem büyüklüğü belirlenmiş ve olgu seçiminde polikliniğe gelen hastalardan çalışmaya dahil olma kriterine uygun olanlar rastgele seçilmiştir. Güç analizi Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak randomizasyon çalışması yapılmamıştır ancak olgu seçimi çalışmaya dahil etme/etmeme kriterlerine göre yapılmıştır (23).

**Çalışma protokolü:** Polikliniğe başvuran hastalardan klinisyen hekim tarafından kemik mineral dansitesi ile rutin tetkikler istenmiştir. Gönüllüler laboratuvara kan vermek için geldiklerinde, rutin tetkiklerinin yanı sıra çalışma için ilave bir tüp kan alınmıştır. Kanın 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjü ile elde edilen serumlar -80 °C'de saklanmıştır.

**Tablo 1. Çalışma gruplarının oksidan-antioksidan dengesi ile ilişkili parametrelerin güç analizleri**

	Kontrol grubu (n=30)	Osteoporozu olmayan postmenopozal grup (n=40)	Osteoporozu olan postmenopozal grup (n=40)	$\alpha$ yanılma düzeyi	$\beta$ yanılma düzeyi	Güç (1- $\beta$ )
MDA (ng/mL)	57±12	48±9 <sup>a</sup>	50±9 <sup>a</sup>	0,058	0,058	0,942
PK (nmol/mL)	18,1 (10,7-25,9)	25,0 (22,8-40,3) <sup>a</sup>	22,6 (15,8-29,3)	0,078	0,078	0,922
TAS (mmol/L)	1,72±0,07	1,77±0,09	1,75±0,11	0,175	0,175	0,825

Güç analizi G\*Power 3.1.9.2 ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gaussian dağılım göstermeyen protein karbonil veri setinde Horn algoritması (23) ile aşırı uç değerler (N=5) atıldıktan sonra One-Way ANOVA analizi için güç analizi uygulanmıştır  
MDA: Malondialdehit, PK: Protein karbonil, TAS: Total antioksidan kapasite

Serumda oksidan/antioksidan dengeyi belirlemek için MDA, PK, TAS düzeyleri tayin edilmiştir.

**Malondialdehit ölçümü:** Serumda MDA düzeyleri ELISA yöntemi ile tayin edildi (Uscn Life Science Inc. Wuhan, China). Analitik ölçüm aralığı 24,6-2000 ng/mL'dir. Alt ölçüm sınırı 8,6 ng/mL'dir. Bu kit insan MDA'sı için yüksek sensitivitededir ve analogları arasında herhangi bir çapraz reaksiyon görülmemiştir. Geri kazanım yüzdesi ortalama %85'tir. Rapor edilen ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) değeri <%10, ölçümler arası CV değeri <%12'dir.

**Protein karbonil ölçümü:** Serumda PK düzeyleri kolorimetrik kit yöntemi ile tayin edildi (Cayman Chemical, USA). Testin analitik ölçüm aralığı 1-100 nmol/mL'dir. Rapor edilen ölçüm içi CV değeri %4,7, ölçümler arası CV değeri %8,5'dir.

**Total antioksidan kapasite ölçümü:** Serumda TAS düzeyleri kolorimetrik kit (Randox, Lot 362601, UK) yöntemi ile tayin edildi. Analitik ölçüm aralığı 1,3-1,77 mmol/L'dir.

**Menopoz ve osteoporoz tanı kriterleri:** En az 1 yıl süreyle spontan amenoreesi olan kadınlar "menopozlu" olarak değerlendirilmiştir (24).

Hastalarımız kemik mineral yoğunlukları (KMY), Dual enerji X-ray absorpsiyometri yöntemini kullanan kemik dansitometresinde (GE Healthcare, Lunar 8548 model, USA) ölçülmüştür. Hastalara ait KMY ölçümleri için, lomber L1- L4 spine, L2- L4 spine bölgelerinde, femoral boyun ve femur toplam bölgelerinde olmak üzere 4 farklı bölgeden ölçüm yapılmıştır. KMY sonuçları g/cm<sup>2</sup> (1 cm<sup>2</sup>'deki g cinsinden mineral içeriği) olarak verilmiş olup, bu değerden, her bir ölçüm bölgesine göre, t ve z skorları hesaplanmıştır.

**T skoru:** Hastanın KMY değerinin genç erişkin popülasyonunun KMY ortalama değeri ile karşılaştırılması sonucu elde edilen standart sapma olarak tanımlanmasıdır (t skoru=hastanın ölçülen KMY değeri-genç erişkin ortalama KMY değeri/genç erişkin standart sapması).

**Z skoru:** Hastanın KMY değerinin kendi yaş grubu KMY ortalama değeri ile karşılaştırılması sonucu elde edilen standart sapma olarak tanımlanmasıdır (z skoru=hastanın ölçülen KMY değeri-aynı yaş grubu ortalama KMY değeri/aynı yaş grubu standart sapması).

KMY genç erişkine göre -2,5 standart sapma ve daha düşük olan kişiler "OP'li" kabul edilmiştir (24). Bizim çalışmamızdaki OP hasta grubumuz, lomber OP'si olan; yani lomber spine L1- L4 ve L2- L4 bölgelerinden en az birinde, ölçülen KMY t skorunun -2,5 ve daha az olduğu hastalardan oluşmuştur. Bir hastada lomber spine L1- L4 ve L2- L4 bölgesinde ölçülen KMY t skor ölçümlerinden en düşüğü değerlendirmeye alınmıştır. Hasta gruplarımızda, lomber OP ile birlikte femoral bölgedeki t skoru -2,5 ya da daha düşük olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Ancak, lomber bölgede OP'si olmayıp, sadece femur boyun ve toplam femur bölgelerinden birinde ya da her ikisinde ölçülen KMY t skoru -2,5 ve daha az olan hastalar OP grubuna dahil edilmemiştir.

Kontrol grubundaki normal adet gören kadınlar için z skorları değerlendirilmeye alınmıştır. Z skoru -2,0'ın üzerinde olan kadınlar

için KMY ölçüm sonuçları "yaşa göre beklenen aralıkta" olarak yorumlanmış ve normal KMY'ye sahip oldukları gösterilmiştir.

**Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:** Obez kişiler [vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m<sup>2</sup>], kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar (D<sub>3</sub> vitamini, Ca desteği vb.), OP tedavisi görenler, östrojen tedavisi alanlar ve aşağıda belirtilen sekonder OP'ye yol açabilecek durumlardan en az birine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Sekonder OP nedenleri aşağıda sıralanmıştır (25).

**1. Endokrin hastalıkları:** Diabetes mellitus, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, over agenezisi, Cushing hastalığı.

**2. Gastrointestinal sistem hastalıkları:** Subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, ağır malnütrisyon, primer biliyer siroz, kronik obstrüktif sarılık.

**3. Bağ dokusu hastalıkları:** Romatoid artrit.

**4. Malign hastalıkları:** Multipl myelom, lösemi, lenfoma, herhangi bir karsinom varlığı.

**5. İlaçlar:** Heparin, glukokortikoidler, antikonvülsanlar, metotreksat, uzun süreli antiasit kullanımı.

**6. Diyet:** Diyetle Ca azlığı, artmış protein tüketimi.

**7. Diğer nedenler:** Kronik böbrek hastalığı, alkolizm, skorbüt. Çalışma için İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 17.02.2015 tarih ve 273 sayı ile onay alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler MedCalc (MedCalc Software, Broekstraat, Mariakerke, Belgium) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart deviasyon; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil) olarak gösterildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-Way ANOVA analizi; post-hoc karşılaştırmalarda Tukey HSD veya Tamhane's T2 testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılıp; Mann-Whitney U testi ile yapılan post-hoc çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık 3 grup için p<0,017 düzeylerinde değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. OP'si olan ve olmayan kadınların yaş ortalaması kontrol grubundan, OP'si olan grubun yaş ortalaması ise olmayan gruptan daha yüksek bulundu. OP'li grubun VKİ değerleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Ancak OP'si olmayan postmenopozal grubun VKİ değerleri diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Her üç grupta da obez kişi (>30 kg/m<sup>2</sup>) yoktu. Kontrol ve OP'li grupların yaklaşık %50'si aşırı kilolu (25-30 kg/m<sup>2</sup>) iken, OP'si olmayan postmenopozal grubun %80'i aşırı kilolu idi. Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları Tablo 3-5'te gösterilmiştir. Serumda glukoz, üre, ürik asit ve TSH düzeyleri ile ALT aktivitesi gruplar arasında bir farklılık göstermedi. Serum kreatinin düzeylerinin OP'li

postmenopozal kadınlarda, OP'si olmayanlara göre, anlamlı azalma gösterdiği bulundu. AST aktivitesi ise OP'si olmayan menopozlu kadınlarda kontrole göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 3). P, PTH ve 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> düzeyleri gruplar arasında bir farklılık göstermedi. ALP ve Ca düzeyleri ise postmenopozal her iki grupta yüksek bulundu. Ancak bu parametrelerde postmenopozal iki grup arasında fark yoktu. (Tablo 4). MDA düzeylerinin her iki menopozlu grupta azaldığı, PK düzeylerinin ise OP'si olmayan postmenopozlu grupta arttığı saptandı. TAS düzeyleri ise gruplar arası bir farklılık göstermedi (Tablo 5).

## Tartışma

Östrojen eksikliğinin, POP'ye nasıl yol açtığı konusunun anlaşılmasında önemli gelişmeler sağlandığı halde bunun altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşık ve çok yönlü görülmektedir (2). Üzerinde durulan en önemli mekanizmalardan biri oksidatif streştir (3,4). Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına neden olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda KMY ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilmiş ve oksidatif stresin OP gelişmesinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmiştir (26-28). Östrojenin, bir hormon olmasının yanı sıra aynı zamanda bir antioksidan olarak kemik

**Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik özellikleri**

	Kontrol grubu (n= 30)	Osteoporozu olmayan postmenopozal grup (n= 40)	Osteoporozu olan postmenopozal grup (n= 40)
Yaş (yıl)	43±5	56±6 <sup>a</sup>	61±9 <sup>a,b</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±3,8	27,1±3,0 <sup>a</sup>	25,2±3,0 <sup>b</sup>
T skor	0,8 (-0,6-1,1)*	-0,1 (-0,6-1,0)	-2,8 [-3,1-(-2,6)] <sup>a,b</sup>
g/cm <sup>2</sup>	1,20 (1,12-1,30)	1,14 (1,07-1,26)	0,82 (0,79-0,84) <sup>a,b</sup>

Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart deviasyon; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil) olarak gösterildi.  
<sup>a</sup>: p<0,05; kontrol grubu ile karşılaştırmalarda ve <sup>b</sup>: p<0,05 postmenopozal osteoporozu olmayan grup ile karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı (\*: z skor)  
 VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 3. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri**

	Kontrol grubu (n=30)	Osteoporozu olmayan postmenopozal grup (n=40)	Osteoporozu olan postmenopozal grup (n=40)
Glukoz (mg/dL)	94±7	97±9	93±11
Üre (mg/dL)	27±8	32±9	30±8
Kreatinin (mg/dL)	0,71±0,16	0,74±0,13	0,66±0,12 <sup>b</sup>
Ürik asit (mg/dL)	4,0 (3,2-4,4)	3,9 (3,3-4,9)	4,1 (3,6-4,4)
AST (U/L)	16 (15-19)	19 (17-21) <sup>a</sup>	19 (16-22)
ALT (U/L)	16 (12-23)	17 (14-22)	16 (13-19)
TSH (µIU/mL)	1,6 (1,1-2,5)	2,0 (1,2-3,3)	1,7 (1,1-3,0)

Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart deviasyon; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil) olarak gösterildi.  
<sup>a</sup>: p<0,05; kontrol grubu ile karşılaştırmalarda ve <sup>b</sup>: p<0,05 postmenopozal osteoporozu olmayan grup ile karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı  
 AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, TSH: Tiroid stimulan hormon

**Tablo 4. Çalışma gruplarının kemik metabolizması ile ilişkili parametreleri**

	Kontrol grubu (n=30)	Osteoporozu olmayan postmenopozal grup (n=40)	Osteoporozu olan postmenopozal grup (n=40)
Kalsiyum (mg/dL)	9,4 (9,3-9,8)	9,9 (9,6-10,2) <sup>a</sup>	9,9 (9,6-10,1) <sup>a</sup>
Fosfor (mg/dL)	3,7±0,5	3,7±0,5	3,8±0,4
ALP (U/L)	51±12	78±25 <sup>a</sup>	73±22 <sup>a</sup>
PTH (pg/mL)	44±17	48±13	47±14
25-hidroksivitamin D <sub>3</sub> (ng/dL)	12,4 (9,8-17,9)	11,5 (8,6-16,0)	12,6 (10,7-20,3)

Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart deviasyon; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil) olarak gösterildi.  
<sup>a</sup>: p<0,05; kontrol grubu ile karşılaştırmalarda  
 ALP: Alkalen fosfat, PTH: Paratiroid hormon

**Tablo 5. Çalışma gruplarının oksidan-antioksidan dengesi ile ilişkili parametreleri**

	Kontrol grubu (n=30)	Osteoporozu olmayan postmenopozal grup (n=40)	Osteoporozu olan postmenopozal grup (n=40)
MDA (ng/mL)	57±12	48±9 <sup>a</sup>	50±9 <sup>a</sup>
PK (nmol/mL)	18,1 (10,7-25,9)	25,0 (22,8-40,3) <sup>a</sup>	22,6 (15,8-29,3)
TAS (mmol/L)	1,72±0,07	1,77±0,09	1,75±0,11

Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart deviasyon; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25.persentil–75.persentil) olarak gösterildi.  
<sup>a</sup>: p<0,05; kontrol grubu ile karşılaştırmalarda  
MDA: Malondialdehit, PK: Protein karbonil, TAS: Total antioksidan kapasite

dokusunu oksidatif reaksiyonlara karşı koruduğu bilinmektedir (29). *In vitro* ve deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, östrojen düzeylerindeki azalmanın hücrede ROS'nin birikimine, antioksidan savunma sisteminde baskılanmaya yol açtığı ve sonuçta osteoklastların aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir (21-30). Bununla birlikte, insanlarda, oksidatif stresin kemik homeostazı üzerine etkisi, klinik çalışmaların çelişkili bulguları nedeniyle yeterince açık değildir. Oksidatif stresdeki artışın osteoblast ve osteoklast prekürsörleri arasında reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-β ligand reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-β sinyal yolu aracılığıyla kemik rezorpsiyon sürecini uyardığı bildirilmiştir (31). Konuyla ilgili klinik çalışmalar incelendiğinde, bir çalışmada, POP grubunda TAS düzeyinde azalma, total peroksit düzeyinde artma, TAS ile KMY arasında zayıf negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (32). Sendur ve ark. (33) POP grubunda OP'si olmayan gruba kıyasla MDA düzeylerini anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlar, ancak eritrosit glutatyon düzeyi açısından bir fark belirlememişlerdir. OP'li hastalarda oksidatif stresi araştıran bir meta analizde 704 çalışmadan belirli kriterleri karşılayan 17 tanesi değerlendirmeye alınmıştır. Bu 17 çalışmanın sonuçları incelendiğinde, sağlıklı kişilere kıyasla POP'li hastalarda eritrositlerde süperoksit dismutaz, serum veya plazmada katalaz, TAS, hidropersit, ileri protein oksidasyon ürünleri ve MDA düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanamamıştır. Ancak serum ya da plazmada süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (34).

Çalışmamızda oksidatif stresi belirlemek amacıyla serumda MDA ve PK düzeyleri ile TAS düzeyleri ölçüldü. OP'li postmenopozal kadınlarda MDA düzeylerinin azaldığı, PK ve TAS düzeylerinin değişmediği bulundu. OP'si olmayan postmenopozal kadınlarda da MDA düzeyleri düşüktü, ancak bu grupta PK düzeyleri yüksek bulundu, TAS düzeyleri ise değişmedi. Bu sonuçlar, OP ile oksidatif stres arasında bir ilişki kurmayı güçleştirmektedir. Adipoz dokudan kaynaklanabilecek östrojen seviyesi göz önünde bulundurularak VKİ >30 hastalar çalışmaya dahil edilmediği halde hasta gruplarındaki anlamlı farklılık dikkat çekmektedir. Adipoz dokunun östrojen kaynaklarından biri olması sebebiyle postmenopozal OP'de koruyucu olabileceği akla gelmektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

VKİ ortalamalarının gruplar arasında anlamlı olması adipoz doku kaynaklı etkileri ekarte edemediğimizi gösterebilir. Obezite ve OP arasındaki ilişkinin açığa çıkması için yaş ve VKİ değerleri göz

önünde bulundurularak geniş katımlı olgu-kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır. Daha spesifik oksidan ve antioksidan moleküllerin ölçülmesi bu konuya katkı sağlayabilir düşüncesindeyiz. İstatistiksel olarak randomizasyon çalışması yapılmamıştır ancak belirli kriterler dahilinde olgu seçimi yapılmıştır.

### Sonuç

Çalışmamızda oksidatif stresi belirlemek amacıyla serumda MDA ve PK düzeyleri ile TAS düzeyleri ölçüldü. OP'li postmenopozal kadınlarda MDA düzeylerinin azaldığı, PK ve TAS düzeylerinin değişmediği bulundu. OP'si olmayan postmenopozal kadınlarda da MDA düzeyleri düşüktü, ancak bu grupta PK düzeyleri yüksek bulundu, TAS düzeyleri ise değişmedi. Bu sonuçlar, OP ile oksidatif stres arasında bir ilişki kurmayı güçleştirmektedir. Adipoz dokudan kaynaklanabilecek östrojen seviyesi göz önünde bulundurularak VKİ >30 hastalar çalışmaya dahil edilmediği halde hasta gruplarındaki anlamlı farklılık dikkat çekmektedir. Adipoz dokunun östrojen kaynaklarından biri olması sebebiyle postmenopozal OP'de koruyucu olabileceği akla gelmektedir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 17.02.2015 tarih ve 273 sayı ile onay alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.D., M.Ş., Konsept: O.D., M.Ş., S.B., Dizayn: M.Ş., O.D., Veri Toplama veya işleme: O.D., S.A., Analiz veya Yorumlama: O.D., M.Ş., S.B., S.A., Literatür Arama: O.D., M.Ş., Yazan: M.Ş., O.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Kanis JA. Osteoporosis and its consequences. In: Kanis JA, editor. Osteoporosis. Blackwell Science Ltd. London: 1997. p. 21.



2. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186-94.
3. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Romani A, Fila E, Castaldini MC, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014;2014:569563.
4. Sheweita SA, Khoshhal KI. Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures: role of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2007;8:519-25.
5. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *J Hosp Med* 1990;43:334-44.
6. Kiliç N, Malhatun E, Elmali E, Altan N. An investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Muscle Tissue. *Gen Pharmacol* 1988;30:399-401.
7. Kahraman A, Çakar H, Vurmaz A, Gürsoy F, Koçak S, Serteser M. Ağır egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkisi. *Kocatepe Tıp Derg* 2003;2:33-8.
8. Madian AG, Myracle AD, Diaz-Maldonado N, Rochelle NS, Janle EM, Regnier FE. Differential carbonylation of proteins as a function of in vivo oxidative stress. *J Proteome Res* 2011;10:3959-72.
9. Onat T, Sözmén EY, Emerk K. İnsan Biyokimyası. 2nd ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. p. 280-758.
10. Çakatay U, Telci A, Yılmaz İA, Akçay T, Sivas A. Yaşlanmanın Plazma Oksidatif Protein Hasarına Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2000;31:220-3.
11. Schurman D, Maloney W, Smith R. Localized osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD ve Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2001. p. 385-400.
12. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
13. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Türk Geriatri Derg* 2007;10:43-8.
14. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2004;35:83-9.
15. Acharya JD, Ghaskadbi SS. Protective effect of pterostilbene against free radical mediated oxidative damage. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:238.
16. Emecen Ö, Berçik İnal B, Erdenen F, Usta M, Aral H, Güvenen G. Evaluation of oxidant/antioxidant status and ECP levels in asthma. *Turk J Med Sci* 2010;40:889-95.
17. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006;36:327-58.
18. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408:239-47.
19. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, editör. *Oxidative stress*. Academic Press, London: 1985. p. 1-8.
20. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H, et al. Profiles of antioxidants in human plasma. *Free Radic Biol Med* 2001;30:456-62.
21. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* 2003;112:915-23.
22. Bai XC, Lu D, Liu AL, Zhang ZM, Li XM, Zou ZP, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblasts. *J Biol Chem* 2005;280:17497-506.
23. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001;47:2137-45.
24. WHO. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis 1998. Report of WHO Study Group. Erişim:03.10.2016, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42088/1/9241545224\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42088/1/9241545224_eng.pdf)
25. Topçuoğlu A, Uzun H, Aydın S, Kahraman N, Vehid S, Zeybek G, et al. The effect of hormone replacement therapy on oxidized low density lipoprotein levels and paraoxonase activity in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med* 2005;205:79-86.
26. Nancy Lane, Jan Dequeker, Gregory R Mundy. Bone structure and function. *Rheumatology* 2003;2029-41.
27. Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:275-9.
28. Varanasi SS, Francis RM, Berger CEM, Papiha SS, Datta HK. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:143-9.
29. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Bergamini CM, Patella A, Castaldini C, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:333-8.
30. Hodge JM, Collier FM, Pavlos NJ, Kirkland MA, Nicholson GC. M-CSF potently augments rankl-induced resorption activation in mature human osteoclasts. *PLoS One* 2011;6:e21462.
31. Bai XC, Lu D, Liu AL, Zhang ZM, Li XM, Zou ZP, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kB ligand expression in osteoblast. *J Biol Chem* 2005;280:17497-506.
32. Yılmaz N, Eren E. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:353-7.
33. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Serter M. A Antioxidant status in patients with osteoporosis: a controlled study. *Joint Bone Spine* 2009;76:514-8.
34. Zhou Q, Zhu L, Zhang D, Li N, Li Q, Dai P, et al. Oxidative Stress-Related Biomarkers in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Dis Markers* 2016:7067984.