



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ OSTEOPOROTİK RAT
MODELLERİNDE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİNİN KEMİK ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN BİYOMEKANİK VE DANSİTOMETRİK OLARAK
İNCELENMESİ**

GÜRKAN KAYA
DOKTORA TEZİ

AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Beyza KAYA

DİYARBAKIR 2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Gürkan KAYA'nın hazırladığı "DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ OSTEOPOROTİK RAT MODELLERİNDE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİNİN KEMİK ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN BİYOMEKANİK VE DENSİTOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Beyza KAYA

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Beyza Kaya
Üye	Doç. Dr. Ela Tules Kadiroğlu
Üye	Yard. Doç. Dr. Nedim Güneş
Üye	Yard. Doç. Dr. Nihat LAÇIN
Üye	Yard. Doç. Dr. Nesrin SARUHAN

İmza

Tarih: 16/11/2017

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu dönem projesinin kendi çalışmam olduğunu, dönem projesinin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu dönem projesindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu dönem projesi çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu dönem projesinin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve dönem projesini Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

01/11/2017

Gürkan KAYA



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana destek veren değerli hocam Prof. Dr. Beyza KAYA'a,

En başından beri Diş Hekimliği Mesleğini öğreterek, en önemli kısmı meslek etik ve ahlakını öğreten İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nin bütün hocalarına ve asistanlarına,

Dansitometri ölçümlerinde bilgisini paylaşarak desteğini veren Prof. Dr. Veysi AKPOLAT'a,

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinin tüm çalışanlarına,

Bütün hayatım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim aileme,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Beyan.....	I
Teşekkür sayfası.....	II
İçindekiler dizini.....	III
Şekiller dizini.....	VI
Tablolar dizini.....	VIII
Simgeler ve Kısaltmalar.....	IX
Özet.....	1
Abstract.....	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Kemik.....	5
2.1.1.Kemik Hücreleri (Şekli Kemik Hücreleri).....	5
2.1.1.1.Osteositler.....	5
2.1.1.2.Osteoblastlar.....	6
2.1.1.3.Osteoklastlar.....	6
2.1.1.4.Osteoprogenitör hücreler.....	6
2.1.2. Kemik matriksi.....	7
2.1.3. Osteoporoz.....	8
2.1.3.1. Osteoporoz Sınıflandırması.....	9
2.1.3.1.1. Primer Osteoporoz	9
2.1.3.1.2. Sekonder Osteoporoz.....	10
2.1.3.2. Tanı.....	12

2.1.3.2.1.Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.1.3.2.2.Osteoporozda rutin laboratuvar incelemeleri.....	13
2.1.3.3. Osteoporozun çene kemikleri üzerine etkisi.....	15
2.1.3.4. Tedavisi.....	15
2.1.3.4.1.Diyet.....	16
2.1.3.4.2.Sigara.....	16
2.1.3.4.3.Alkol kullanımı.....	16
2.1.3.4.4.Egzersiz.....	17
2.1.3.4.5.Osteoporozun medikal tedavisi.....	17
2.1.3.4.6.Kalsiyum.....	19
2.1.3.4.7.D Vitamini.....	19
2.1.3.4.8.Bifosfonatlar.....	20
2.1.3.4.9.Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM).....	20
2.1.3.4.10.Östrojen.....	20
2.1.3.4.11.Kalsitonin.....	21
2.1.3.4.12.Paratiroid Hormon (PTH).....	21
2.2.Üzüm Çekirdeği.....	22
2.2.1.Üzüm çekirdeğinin bileşenleri.....	22
2.3. Kemik Biyomekaniği.....	25
2.3.1. Biyomekanik Terminoloji ve Kemğin Biyomekanik Özellikleri.....	26
2.3.2. Kemik Biyomekaniğine Etki Eden Faktörler.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33

3.1.GEREÇ.....	33
3.2.YÖNTEM.....	33
3.2.1.Deney Hayvanları ve Grupları.....	34
3.2.2.Üzüm Çekirdeği Uygulaması.....	36
3.2.3.Cerrahi Uygulamalar.....	37
3.2.4.Dansitometrik Ölçüm ve Analizler.....	41
3.2.5.Kemik Biyomekanik Ölçüm ve Analizleri.....	41
3.2.6.İstatistiksel Analizler.....	45
4.BULGULAR.....	46
4.1.Dansitometrik Bulgular.....	46
4.1.1.Tanımlayıcı İstatistikler ve Anova Tablosu.....	51
4.1.2.Gruplararası çoklu karşılaştırma sonuçları.....	52
4.2.Biyomekanik Bulgular.....	53
4.2.1.Tanımlayıcı İstatistikler ve Anova Tablosu.....	55
4.2.2.Gruplararası çoklu karşılaştırma sonuçları.....	56
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	58
6.KAYNAKLAR.....	64
7.ÖZGEÇMİŞ.....	75

ŞEKİLLER

Şekil 1. A) Yük-deformasyon eğrisi.....	27
Şekil 2. Kuvvetin cisimler üzerindeki etkisi.....	28
Şekil 3. Randomizasyon ölçümü.....	34
Şekil 4. Ülkemizde yetişen siyah üzüm.....	36
Şekil 5. Üzümden ayrılmış ve kurutulmuş siyah üzüm çekirdeği.....	36
Şekil 6. Anestezide kullanılan ilaçlar.....	37
Şekil 7. Karın bölgesi traşlanarak sabitlenen denek.....	37
Şekil 8. Operasyon kesisi.....	38
Şekil 9. Suturla bağlanmış overler.....	38
Şekil 10. Eksize edilmiş overler.....	39
Şekil 11. Suture edilmiş batin kas dokusu.....	39
Şekil 12. Suture edilmiş deri dokusu.....	40
Şekil 13. Instron cihazı.....	41
Şekil 14. Kırma testi için cihaza yerleştirilmiş rat femuru.....	42
Şekil 15. Kırılmadan sonra femur görüntüsü.....	42
Şekil 16. Kırma testi için cihaza yerleştirilmiş sağ rat mandibulası.....	43
Şekil 17. Deney sonrası kırılmış mandibula.....	43
Şekil 18. Instron cihazı tarafından çizilen yük-deformasyon eğrisi.....	44
Şekil 19. Deneklerin sağ femurlarının dansitometri başlangıç ölçüm sonuçları.....	45
Şekil 20. Deneklerin sağ mandibula dansitometri başlangıç ölçüm sonuçları.....	46
Şekil 21. Kontrol grubunun deney sonunda femurlarının dansitometrik ölçümleri.....	46

Şekil 22. OVE grubunun deney sonunda sağ femurlarının ölçümleri.....	47
Şekil 23. SHAM grubunun deney sonunda sağ femurlarının ölçümleri.....	47
Şekil 24. OVÜÇE grubunun deney sonunda sağ femurlarının ölçümleri.....	48
Şekil 25. Kontrol grubunun deney sonunda sağ mandibulalarının ölçümleri.....	48
Şekil 26. SHAM grubunun deney sonunda sağ mandibulalarının ölçümleri.....	49
Şekil 27. OVE grubunun deney sonunda sağ mandibulalarının ölçümleri.....	49
Şekil 28. OVÜÇE grubunun deney sonunda sağ mandibulalarının ölçümleri.....	50
Şekil 29. Tüm grupların sağ femur dansitometri ortalamalarının karşılaştırılması.....	51
Şekil 30. Tüm grupların sağ mandibula bölgesi ölçümlerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 31. Deneklerin sağ femurlarının kırılma değerleri.....	52
Şekil 32. Deneklerin sağ mandibulalarının kırılma değerleri.....	53
Şekil 33. Sağ mandibula kırılma değerlerinin gruplararası karşılaştırılması.....	55
Şekil 34. Sağ femur kırılma değerlerinin gruplararası karşılaştırılması.....	56

TABLÖLAR

Tablo 1. Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri.....	14
Tablo 2. Osteoporozun medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	18
Tablo 3. 100 gr taze üzümün besinsel değeri.....	22
Tablo 4. Dansitometri Ölçümlerinin istatistik değeri.....	50
Tablo 5. Dansitometri ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	51
Tablo 6. Grupların kırılma değeriinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 7. Grupların kırılma değeriinin birbirlerine göre karşılaştırılması.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Amper
ALP	Alkalen Fosfataz
ANOVA	Analysis of Variance
BMC	Kemik Mineral İçeriği (Bone Mineral Content)
BMD	Kemik Mineral Yoğunluğu (Bone Mineral Density)
BMP	Kemik Morfogenetik Protein (Bone Morphogenetic Protein)
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat (3'-5'-Siklik Adenozin Monofosfat)
°C	Derece Celsius
DEXA	Çift Enerji X-ıGını Absorbsiyometri
εu	Maksimum Strain
gr	Gram
gis	Gastro İntestinal Sistem
HCl	Hidrojen klorür
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu
IJO	Juvenil İdiyopatik Osteoporoz
IL	İnterlökin
ıU	İnternational ünit (biyolojik doz)
kV	Kilowatt
LH	Luteinizan Hormon
m	Metre
µm	Mikrometre

mm	Milimetre
MPa	Megapaskal
N	Newton
OP	Osteoporoz
Pa	Paskal
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PTH	Paratiroid Hormon
RKÇ	Randomize klinik çalışmalar
s	Saniye
SD	Standart Sapma (Standart Deviation)
S	Sertlik
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
σ	Maksimum Stres (Maksimum Eğme Dayanımı)
T₃	Triiyodotronin
T₄	Tiroksin
TGF-β	Transform Edici Büyüme Faktörü- β
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TPBT	Üç Nokta Eğme Testi (Three Point Bending Test)
U	Depolanan Enerji
u	Dayanıklılık
Vitamin D	1,25-dihidroksivitamin D ₃ (Kalsitriol)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ OSTEOPOROTİK RAT MODELLERİNDE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİNİN KEMİK ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN BİYOMEKANİK VE DANSİTOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Gürkan KAYA

Danışmanı: Prof. Dr. Beyza KAYA

Anabilim Dalı: Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan osteoporotik rat modelleri üzerinde, doğal bir antioksidan olan üzüm çekirdeğinin kemik üzerine olan etkileri dansitometrik ve biyomekanik kırma testi uygulanarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 40 adet rat rastgele dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna hiçbir işlem ve ilaç uygulanmadı. OVE ve OVÜÇE gruplarına overektomi işlemi uygulanarak osteoporotik hale getirildi. Sham(SH) grubu ise overektomi işlemi taklit edilerek overler açıldı fakat overektomi yapılmadan operasyon sonlandırıldı. OVÜÇE grubuna 8 hafta boyunca günde 300 mg/kg olacak şekilde üzüm çekirdeği ekstresi gavaj yöntemiyle verildi. OVE ve SH gruplarına ise her gün aynı miktarda musluk suyu gavaj yöntemiyle verildi.

Bulgular: Deney sonucunda kurban edilen deneklerin sağ mandibula ve sağ femurları tam orta noktadan üç nokta kırma testi uygulanarak kemik kırılabilirlikleri ölçüldü. Her iki ölçüm sonucunda SH grubuyla Kontrol grubu arasında hiçbir fark bulunmadı($P>0,05$). OVE grubunda ise Kontrol grubuna göre her iki ölçümde belirgin düzeyde düşüş görüldü($P<0,05$). OVÜÇE grubunda ise Kontrol grubuna göre kemik kırılabilirliğinde farklılık bulunamazken($P>0,05$), kemik yoğunluğunda artış gözlemlendi($P<0,05$).

Sonuç: Bu sonuçlar üzüm çekirdeği kullanan bireylerde, osteoporozun vücutta meydana getirdiği negatif etkilerin ortadan kalkabileceği ve osteoporozla ilgili karşılaşılacak komplikasyonların engellenebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Deneysel osteoporoz, üzüm çekirdeği ekstresi, antioksidan, kemik mineral yoğunluğu

The Study of Grape Seed Extract's Effects on Osteoporotic Rats' Bone by Using Biomechanic and Densitometric Technique

Student's Name and Surname: Gürkan KAYA

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Beyza KAYA

Department: Oral and Maxillofacial Surgery

ABSTRACT

Aim: In this study on the osteoporotic rats, which has formed experimental, had been studied the effects of the grape seed extract that is natural antioxidant by using densitometry and biomechanic breaking test on the bone.

Material and Method: 40 rats were grouped in to 4 groups randomly. Any medicine or process was applied to the control group. By using ovariectomy to the OVE and OVÜÇE groups it has become osteoporotic. As for Sham(SH) group ovaries were dissected by ovariectomy process but the operation was completed before ovariectomy was spread. Grape seed extract was given to OVÜÇE group for 8 weeks and 300 mg/kg for a day by using the method of gavage. As for to the OVE and SH groups, it has been given in the same quantity with tap water gavage method everyday.

Results: By using three point bending test at the middle point bone fragility was measured from the sacrificed subjects' right mandibula and right femurs. No differences could found about SH and control groups($P>0,05$). But on the contrary, there was a decrease in OVE group compared to control group in both of measurments($P<0,05$). In OVÜÇE group compared to control group there was no difference in the bone fragility ($P>0,05$), it was observed an increase in the bone intensity.

Conclusion: These results showed that the person who use grape seed extract can eliminate the negative effects of osteoporosis that happen in the body and can obstruct the complications which may happen due to osteoporosis.

Key words: Grape seed extract, Bone mineral density, ovariectomy in rats, antioxidant

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik, kalsiyum ve fosforun hidroksiapatit kristalleri şeklinde kollajen yapı üzerine birikmesiyle meydana gelen, kendi mimari yapısını düzenleyen oldukça karmaşık bir dokudur (1,2). Kemik dokunun meydana gelmesinde birçok hücre, protein, enzim, sitokin ve hormon koordineli olarak çalışır (2,3). Bu esnada meydana gelebilecek herhangi bir aksama, aralarında osteoporoz (OP), osteomalazi ve osteopeni gibi çeşitli iskelet sistemi hastalıklarının fizyopatolojik temelini oluşturur (4,5).

Osteoporoz, kemik kitlesinin düşmesi ve mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, sebebi birçok etkene bağlı olabilen sistemik bir hastalıktır (6). Özellikle menopoz sonrası dönemde kadınlarda ve yaşlı bireylerde kemik kırıklarına sebep olmaktadır. Kırıkların büyük çoğunluğu el bileği, kalça ve omurgada görülmektedir (7).

Postmenopozal osteoporoz olan kadınlarda menopoz sonrasında over fonksiyonlarının azalması ve dolayısıyla kandaki östrojen seviyesinin düşmesine bağlı gelişen osteoporoz tipidir. 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 (6,7,8).

Daha önceleri kırıklara neden olmadıkça teşhis edilemeyen osteoporoz, günümüzde önceden önlenebilir, teknolojik gelişmelerle birlikte tanısı koyulabilir ve ilaçlarla tedavi edilebilir bir hastalıktır (8). Osteoporoz sonucu kemik miktarındaki kayıp genellikle bütün kemik kütlesinde görülmektedir. Bu nedenle tedavide kullanılacak ilaçların tüm iskelet yapısına etkili olması gerekmektedir. Bu amaçla yapılan çeşitli klinik çalışmalarla bifosfonat ve antirezorptif ilaçların etkinliği gösterilmiştir (9,10). Fakat bu ilaçların kullanımında karşılaşılan gastrointestinal tahriş ile böbrek fonksiyonlarının etkilenmesinin yanında intravenöz kullanımı sonrası bifosfonata bağlı osteonekrozlar gibi yan etkileri ortaya çıkmaktadır (11).

Osteoporozdaki kemik kütlesinin, dansitesinin ve mineral içeriğinin ölçümü kemik fizyolojisi hakkında fikir vermektedir. Bundan dolayı “Kemik Mineral Yoğunluğu”nun (BMD) kırık riskinin belirlenmesinde en önde gelen ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar mikroradyografi, çift enerji X ışını absorbsiyometri (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 (8,12).

Son zamanlarda osteoporozun tedavisinde antioksidanların etkisine yönelik çalışmalar da mevcuttur. Oksidatif stres seviyesinin kemik mineral yoğunluğu ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu ve antioksidan seviyesinin osteoporoza sahip bireylerde daha düşük seviyede olduğu görülmüştür. Bu konu üzerindeki araştırmalar antioksidanların osteoporoz tedavisinde kullanımını desteklemektedir (12).

Üzüm çekirdeği ekstresi (Vitis Vinifera), yüksek miktarda polifenolik bileşiklerden olan proantosiyanidinler ihtiva etmektedir. Proantosiyanidinler yoğunluk derecesine bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin inhibisyonunu sağlarlar (13). Yapılan araştırmalar, proantosiyanidinlerin, vazodilatasyon, antikarsinojenik, antialerjik, antiinflamatuvar, antifungal, antiartritik, antibakteriyel, kardiyoprotektif ve antiviral gibi çeşitli farmakolojik ve terapötik etkileri olduğunu ortaya koymuştur (14).

İnsanlarda olduğu gibi östrojen yokluğunun erken döneminde hızlı kemik kaybına bağlı turnover artışı ratlarda da görülmektedir (6). İnsanlarda görülen osteoporozun önlenmesi ve osteoporozun kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılabilmesi için yapılan medikal ajan çalışmalarının birçoğu ratlar üzerinde yapılmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı, overektomize edilerek osteoporotik hale getirilen rat modellerinde, ağız yoluyla alınan üzüm çekirdeğinin kemik dokusundaki kütleli kayıp üzerine etkilerinin mekanik ve dansitometrik olarak incelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kemik

Kemik, embriyolojik olarak mezenşimal hücrelerden enondral ya da membranöz kemikleşme sonucu farklılaşan bir dokudur. Kemikler iskelet sistemini oluşturup vücudu destekler, hayati organları çevreleyerek korur, kaslarla birlikte hareketi sağlar, kan hücrelerini yapan kemik iliğini içerir ve kalsiyum deposu olarak görev alırlar. Kemik; bir çatı içerisinde bütünleşmiş birçok hücreden oluşan, metabolik ve biyolojik yönden dinamik bir dokudur. Bu özelliğiyle incelendiğinde, büyümesi ve tamiri çok sayıda biyomekanik, biyokimyasal, hücresel, hormonal ve patolojik olayın kombine reaksiyonu ile yapılır (15-16).

2.1.1.Kemik Hücreleri (Şekli Kemik Hücreleri)

- Osteositler,
- Osteoblastlar,
- Osteoklastlar,
- Osteoprogenitör hücreler,

2.1.1.1.Osteositler: kemiğin matriksi içinde lakün olarak adlandırılan boşluklarda yerleşmiş olgun osteoblastlardır. Her osteositten çıkan sitoplazmik uzantılar diğer osteositlere uzanarak bir bağlantı oluştururlar. Lakünlerde bulunan kanallar yardımıyla da kan damarlarına ve diğer lakünlere bağlanırlar. Lokal faktörlerden etkilenerek kemiğe etki eden kuvvetler karşısında siklik adenosin monofosfat (cAMP), osteokalsin ve IGF salgılanmasını sağlarlar. Bu faktörlerin salgılanmasıyla birlikte, osteoblastların sayısı artarak kemikte remodeling ve kemik apozisyonu görülür. Ayrıca osteositler ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor konsantrasyonun düzenlenmesinde de önemli rol alırlar (15,16,17).

2.1.1.2.Osteoblastlar: canlı, metabolik yönden aktif, kemik yapımı ve tamirinden sorumlu hücrelerdir. Kübik ya da alçak prizmatik hücrelerden meydana gelmiştir. Büyük çekirdekleri olup sitoplazmaları koyu bazofiliktir. Osteoid doku ve tip I kollajeni, proteoglikanları ve osteokalsin, osteonektin, glikoproteinleri, osteopontin, osteoprotegerin gibi bazı proteinleri salgılar. Ayrıca kemik yenilenmesinde önemli rol aldıkları düşünülen, BMP (bone morphogenic protein), TGF- β , IGF-I, IGF-II, IL-1, PDGF gibi sinyal proteinlerini salgılar. Kemik yapım aktivitesi sonlanmaya başladığında, osteoblastların bir kısmı oluşturdıkları matriks içinde hapsolarak osteositlere dönüşürken, diğer kısmı periost ve endosteal örtücü yüzey hücrelerine dönüşürler (15,16,17).

2.1.1.3.Osteoklastlar: hormonal ve hücrel mekanizmaların kontrolünde kemik rezorpsiyonu yapan hücrelerdir. Kemik yüzeylerine tutunmuş “cutting cones” olarak adlandırılan gruplardaki bu hücrelerin fonksiyonu; içerdikleri kollajenaz ile diğer proteolitik enzimleri salgılayarak, kemiğin inorganik ve organik matriksi ile kalsifiye kartilajı çözmek ve “Howship Lakünaları” olarak adlandırılan kemik yüzeyi erozif alanları oluşturmaktır. Osteoklastlar, kemik iliğinin içinde yer alan granülositik makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin birleşmesiyle meydana gelir. İnterlökin-1, -3, -6 ve -11, TNF- α ve TGF- α ’nın osteoklast oluşumunu etkileyen faktörler olduğu düşünülmektedir. Osteoklastlar hormonlara karşı da çok duyarlıdır. Örneğin paratiroid hormonu hücrede RNA sentezini arttırmada etkilidir, kalsitonun hormonu bunun tersini yapmaktadır. Kemik yıkımı, kemiğin şekillenmesinde ve yenilenmesinde önemli rol oynar. Bu olay osteoklast ve osteoblastların uyumlu çalışması neticesinde gerçekleşmektedir (16,18).

2.1.1.4.Osteoprogenitör hücreler: Haversian kanallarında, periosteumun iç tarafında ve endosteumda bulunurlar. Embriyonik mezenkimden köken alırlar ve kemik büyümesinde aktif rol oynarlar. Mitoz ile bölünerek osteoblastlara farklılaşabilirler. Düşük oksijen konsantrasyonlarında kondrojenik hücrelere dönüşebilirler (18).

2.1.2. Kemik matriksi

Kemik matriksi; organik ve inorganik bileşenlerden meydana gelmektedir. Kemğin vücuttaki görevlerini tam olarak yerine getirebilmesi ancak dokudaki organik ve inorganik matriks bileşenlerinin uyumlu birlikteliğine bağlıdır. Kemik ağırlığının yaklaşık olarak % 20'si sudur. Hacminin ise çoğunu kollajen oluştururken, kemiğin kuru ağırlığının % 60-70'ini inorganik kalsiyum fosfat, % 30-35'ini ise organik fibröz protein ve kollajen oluşturur. Kemikteki hücre sayısı, kemik iliğine kıyasla daha azdır. (16,19).

Kemik organik matriksi osteoid adı verilen ve osteoblastlar tarafından salgılanan non-mineralize organik yapıdan oluşur. % 90'ını tip I kollajen; % 10'unu ise nonkollajenöz proteinler (glikoproteinler, proteoglikanlar), peptitler, karbohidratlar ve lipidler oluşturur. Nonkollajenöz proteinlerin, hücrelerin organik matrikse tutunmalarında büyüme faktörlerinin salınımında ve organik matriksin oluşmasında görev yaptıkları düşünülmektedir. Gelişmiş bir kemik dokuda lifler porlar bırakacak şekilde paralel dizilmiş olup, aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşiktir (20).

Kemik inorganik elemanlarını ise kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum, sodyum gibi maddeler oluşturur. Vücuttaki kalsiyumun % 99'u, fosforun % 85'i, magnezyum ve sodyumun % 40-60'ı iskelet sisteminde bulunmaktadır. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklinde kemik kollajenlerinin yanında amorf madde ile birlikte organize olmuşlardır. Osteoid mineralizasyonu sayesinde, hidroksiapatit kristalleri kollajenlerle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlarlar. (17,19).

Kemiğin üç ana unsuru olan kollajen, mineraller ve hücreler stabil değildir ve sürekli yenilenirler. Bu yenilenme, kemiğe etki eden kuvvetlerle ilişkili olup, basınç altındaki kemikte rezorpsiyon, gerilim kuvvetleri altında ise apozisyon görülür. Ölen hücrelerin yerine yenisi yapılırken, kollajen ve mineraller devamlı olarak yıkılır ve yeniden yapılırlar. "Remodelling" adı verilen bu olay sayesinde rezorbsiyon ve depozisyon işlemleri arasındaki denge korunur ve kemiğin şekli ve hacmi neredeyse değişmeden kalır. Rezorpsiyon, depozisyon kadar hızlı yapılmadığında kemiğin kırılabilirliği artar (Paget hastalığı). Yeniden yapılanmadaki (remodelling) dengenin rezorbsiyon lehine bozulmasında ise osteoporoz ortaya çıkar (21).

2.1.3. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğinin arttığı, kemik doku kütlesindeki kayıp ve kemik gücündeki azalmayla birlikte kemik yapısının bozulduğu sistemik bir hastalıktır. OP ile birlikte kemiğin dayanıklılığı azaldığından, kırılabilirliği arttırmakta ve günlük aktiviteler sırasında karşılaşılan minimal travmalar, kırık oluşmasına yol açmaktadır. Pik kemik kütlesi ve OP nedenli kırıklar arasında güçlü bir ilişki bulunur. Total kemik kütlesi intrauterin hayattan 20'li yaşlara kadar pik noktasına ulaşır. 30'lu yaşların bitmesinden itibaren vücutta kemik miktarında azalma başlar. Özellikle kadınlarda menopoza bağlı östrojen eksikliği nedeniyle meydana gelen kemik kaybı ilk 5–10 yıl oldukça hızlıdır. Kemik kaybı daha sonraki süreçte azalarak devam eder (22,23). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, ortalama yaşam süresinin artışıyla birlikte kırıklarla ilişkili mortalite (ölüm oranı), morbidite (hastalık hali veya hastalığa yakalanan kişi sayısı) ve tedavi maliyetleri açısından değerlendirildiğinde OP önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 50 yaş ve üzeri 8milyon kadın, 2 milyon erkek bireyin OP'den etkilendiği ve bu sayının 2020 itibarıyla 14 milyonun üstüne çıkacağı tahmin edilmektedir. Tüm dünyada 200 milyon OP'li kadın olduğu ileri sürülmektedir. (24,25,26,27,28).

2.1.3.1. Osteoporoz Sınıflandırması

1996 yılında OP'da kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve kırık varlığını temel alan bir dizi kriter, WHO tarafından "osteoporozda tanı kriteri" olarak açıklandı. Günümüzde halen OP tanısında kullanılan bu kriterlerde;

-BMD'nin genç erişkine göre 1 standart sapmanın (SD) altında olması, **Normal**

-BMD'nin genç erişkine göre -1 SD ile -2,5 SD arasında olması, **Osteopeni (Düşük Kemik Kütlesi)**

-BMD'nin genç erişkine göre -2,5 SD'den fazla olması, **Osteoporoz**

-BMD'nin genç erişkine göre -2,5 SD'nin üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması, **Yerleşik Osteoporoz** olarak tanımlandı (25).

OP, birçok değişik açılardan (yaş, lokalizasyon, tutulan kemik doku, etiyolojik köken ve histolojik görünüm) sınıflandırılabilir. Her sınıflandırma diğerinden farklı avantajlara sahiptir. Ancak bu sınıflandırmalardan en yaygın olanı etiyolojiye göre yapılan sınıflandırmadır.

2.1.3.1.1. Primer Osteoporoz

Primer OP'nin kökeninde hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık veya faktör yoktur. Primer OP kendi içinde "Postmenopozal OP (Tip I OP)", "Senil OP (Tip II OP)" ve "İdiyopatik OP" olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Ayrıca idiyopatik OP, juvenil ve erişkin OP olmak üzere iki alt grupta incelenir.

1. Postmenopozal OP (Tip I OP): Postmenopozal OP'de menopozla birlikte östrojen eksikliğine bağlı kemik eksikliği gözlenir. Postmenopozal OP'de PTH salınımı azalır, kalsitonin salınımı artar. D vitamini yapımı ve barsaktan emilen Ca miktarı azalır. 55–75 yaş aralığındaki kadınlarda daha sık görülür. Kadın-erkek oranı 6:1'dir. Trabeküler kemikte daha yoğun kayıp gözlenir. İlerleyen yaşla birlikte kemik kaybı yıllık ortalama %0,25–1 civarında normal kabul edilir. Bu oran premenopozda %2– 3'tür. Kadınlarda kemik kaybının %75'i ilk 15 yıl içinde gerçekleşir (26,29,30,31).

2. Senil OP (Tip II OP): Yaşlanmaya bağlı olarak gelişen OP çeşididir. İlerleyen yaşla birlikte kemik yenilenmesi ile deride D vitamini yapımı azalır ve barsaklardan kalsiyum emilimi bozulur. Buna bağlı olarak PTH ve ALP kısmen yüksektir. Çoğunlukla 70–85 yaş aralığındaki kadın ve erkeklerde görülür. Görülme sıklığı kadınlarda 2 kat fazladır. Yavaş kemik kaybı ile karakterizedir. Kortikal ve trabeküler kemikte kayıp gözlenir. Ancak, kortikal kemikte kayıp daha ön plandadır (29,32,33,34,35,36,37).

3. İdiyopatik OP: İdiyopatik OP diğer OP çeşitlerinden daha farklı özellikler taşır. Juvenil ve erişkin olmak üzere iki tipi vardır. Juvenil idiyopatik OP (IJO), oldukça nadir görülen ve genellikle 8–14 yaş aralığındaki çocuklarda rastlanmaktadır. Hastalık akut seyirlidir ve puberte ile birlikte düzelir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir(39,40,41). Kalsitonin ve D vitamini eksikliğinin IJO patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Erişkin idiyopatik OP de IJO gibi nadir görülür. Kadınlarda doğumu takiben görülebildiği gibi premenopozda da gelişebilir. 23–86 (ortalama yaş 60) yaş aralığındaki erkeklerde kadınlara oranla daha sık karşılaşılır. Senil OP ile iç içedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, düşük kemik yapım hızı ve osteoblastik fonksiyonlara rastlanılmıştır (41,42,43).

2.1.3.1.2. Sekonder Osteoporoz

Doğal menopozal süreç ya da yaşlanma harici etkenlerle (yaşam biçimi, endokrin, hipogonadal, gastrointestinal, hematolojik, romatolojik ve bazı kronik hastalıklarla medikal ilaçlar) ortaya çıkan durum sekonder OP olarak adlandırılır. Kadınlarda gözlenen kemik kaybının %80'i primer OP kaynaklıdır ve bu oranın % 30'unda kemik kaybını hızlandıran ikincil bir neden bulunur. Erkeklerde prevelans %64'tür. Ancak son verilere göre, yaş ve cinsiyetle ilişkilendirilen primer OP'nin aksine sekonder OP'de gözlenen prevelansların sırasıyla erkeklerde %21, kadınlarda ise %17,5 olduğu saptanmıştır (44,45,46,47).

Değişik açılardan osteoporozun sınıflandırılması:

1) Yaşa göre sınıflandırılması:

-Jüvenil OP

-Erişkin OP

-Senil OP

2) Lokalizasyona göre sınıflandırılması:

-Genel OP

-Bölgesel OP

3) Etkilediği kemiğe göre sınıflandırılması:

-Trabeküler OP

-Kortikal OP

4) Etyolojiye göre sınıflandırılması:

-Primer OP (Primer Op kendi içinde postmenopozal OP, Senil OP, İdiopatik OP olmak üzere 3 alt başlıkta incelenir)

-Sekonder OP

5) Histolojik görünümüne göre sınıflandırılması

-Hızlı kemik döngülü OP

-Yavaş kemik döngülü OP

2.1.3.2. Tanı

Kemik metabolizması, yeni kemik yapımı ve eski kemiklerin yıkımı olmak üzere iki karşıt aktivite ile tanımlanır. Yeniden yapılanma olarak isimlendirilen bu durum, hayat boyu bir denge içinde devam eder. Osteoporoz ise, yapım ve yıkım arasındaki dengesizlik, kemik döngüsündeki artış ve kemik kalitesinde bozulma sonucu ortaya çıkar (48).

Osteoporozun tanısı, tedavisi ve izlenmesi için, kemik metabolizmasının çok yönlü değerlendirilmesi gereklidir (17,48).

2.1.3.2.1.Görüntüleme Yöntemleri

BMD ölçümleri kemik yoğunluğu azaldıkça artan kırık riski bağlamında osteopeni derecesini saptamak, düşük kemik yoğunluğu ve kırık ile ortaya çıkan osteoporoz tanısını desteklemek, tedavi gereksinimi olup olmadığına karar vermek ve tedavinin etkinliğini saptamak amacı ile kullanılan yöntemlerdir. İdeal dansitometrik ölçüm; hızlı uygulanabilir ve güvenilir olmalı, az hata payı olmalı, kişiyi düşük oranda ışına maruz bırakmalı, kırık riski konusunda fikir verebilmeli, trabeküler ve kortikal kemiği ayrı olarak değerlendirebilmeli ve tedavinin etkinliğinin takibinde güvenli olarak kullanılabilmelidir (48,50).

Osteoporoz derecesinin belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi, tek ve çift foton absorbsiyometri, DEXA ve ultrasonografi yöntemlerinden biri kullanılmaktadır. DEXA aralarında en çok tercih edilen yöntemdir (49,50)

Direk kemik grafilerinde ortaya çıkan değişikliklerin saptanabilmesi ancak iskelet kütleindeki %30-50 kayıptan sonra mümkün olmaktadır ve bu durum tanı koyma işlemini geciktirebilir (49,51).

Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri: (52):

- a. Konvansiyonel radyografiler
- b. Radyogrametri
- c. Fotodansitometri (Radyografik absorbsiyometri)
- d. Kompüterize dijital absorbsiyometri
- e. Tek foton absorbsiyometri
- f. Çift foton absorbsiyometri
- g. Tek enerji X ray absorbsiyometri
- h. Çift enerji X ray absorbsiyometri
- i. Tek enerji kantitatif kompüterize tomografi
- i . Çift enerji kantitatif kompüterize tomografi
 - ii.Periferik kantitatif kompüterize tomografi
 - ii.Kantitatif ultrasonografi
 - ii.Magnetik rezonans görüntüleme
 - ii.Nötron aktivasyon analizi
 - ii.Proton aktivasyon analizi
 - ii.Skening slit fluografi
- j.Compton scattering
- k. Kemik sintigrafisi

2.1.3.2.2.Osteoporozda rutin laboratuvar incelemeleri

Primer osteoporoz'lu hastalarda yapılan laboratuvar testleri sonuçları genellikle normal sınırlarda ölçülmektedir. Sekonder osteoporoz'un ekarte edilmesi için, eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, açlık kan şekeri, kreatinin, serumda kalsiyum ve fosfor, total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki mutlaka yapılmalıdır. Böylece diyabet, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maliniteler, kemik metastazı yapmış kanserler gibi sekonder osteoporoz nedenleri ekarte edilebilir (27,28).

Bu testlerin yeterli olmadığı, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi durumlarda ise; 24 saatlik idrarda kalsiyum, serum ve/veya idrar elektroforezi, prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, TSH, Serbest T3-T4, PTH, LH,

FSH, serum kortizol düzeyi, Bence Jones Protein incelemelerinin yapılması gereklidir (17,50).

Osteoblast ve osteoklastların aktiviteleri, yapım-yıkım esnasında dolaşıma atılan kemik matriksi elemanlarının ölçülmesiyle elde edilirler. Kan ve idrarda tespit edilebilen bu elemanlar kemik metabolizmasındaki akut farklılıkları hemen saptayabilirler. Kolay tekrar edilebilen yöntemlerdir. Kemik yapım-yıkımının biyokimyasal belirleyicileri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri (53)

Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri	Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri
- Total Alkalen Fosfataz (ALP) - Kemik Alkalen Fosfatazı - Osteokalsin - Tip 1 Kollajenin Karboksi Terminal Propeptidi (PİCP) - Tip 1 Kollajenin Amino Terminal Propeptidi (PİNP)	- Asid Fosfataz - Hidroksiprolin - Hidroksilizin - Piridolin - Deoksipiridolin - Kemik Sialoprotein - Kollajen Çapraz Bağlanma Molekülleri - Kollajen 1'in Tellopeptidleri - Beta2 - Mikroglobulin

2.1.3.3. Osteoporozun çene kemikleri üzerine etkisi

İlk olarak 1960'larda, Osteoporoz ve oral kemik kaybı arasındaki ilişki belirtilmiştir (54). Amerika'da 60 yaş üstü tüm bireylerin en az %40'ının osteoporozdan nedeniyle diş kaybına uğradıkları belirtilmiştir (55). Sistemik kemik kaybının diş kaybına yol açtığını ortaya konmuştur.

Yapılan çalışmalarda mandibulada kortikal porozitenin yaşla arttığı, mandibula içinde kortikal porozitede değişiklikler olduğu, kemik rezorpsiyon ve depozisyonunun mandibula gövdesine zıt olarak alveolar proste daha aktif olduğu bulunmuştur (56). Kortikal kalınlığın metabolik kemik kaybını değerlendirmede yararlı bir değer olduğu ve gonial kortikal kalınlığın 1 mm'den az olmasının metabolik kemik kaybının göstergesi olduğu belirtilmiştir (57). Ayrıca postmenopozal dönemdeki kadınlara mandibular mental foramenin bulunduğu yerdeki kortikal genişlik ile ağızda mevcut diş sayısı arasında uyumlu bir ilişki olduğu, diş sayısının azalmasına bağlı olarak, kortikal kalınlığın da azaldığı belirtilmiş, postmenopozal dönemdeki kadınlarda, osteoporoz ile diş kaybı ilişkisi ortaya konmuştur (58).

Semptomatik osteoporozla sahip bireylerin maksillasındaki kemik mineral içeriği değerinin, aynı yaştaki sağlıklı ve menopoz yaşı aynı olan kadınların mineral değerine göre daha düşük olması ile osteoporozun maksiller kemikteki rezorpsiyonu ciddi şekilde artıracığını düşündürmüştür (59). Dişsiz bayanlarda semptomatik osteoporoz, maksilladaki (büyük olasılıkla maksiller trabeküler alanlardaki daha şiddetli osteoporotik değişikliklerden dolayı) rezidüel sırt kaybı açısından yüksek risk oluşturmaktadır (60).

2.1.3.4. Tedavisi

Osteoporozda tedavi yaşam tarzı değişikliklerini kapsayacak şekilde kalsiyum ve D vitaminin yeteri kadar alındığı bir diyet programı, sigara ve alkol tüketiminden uzak durulması, kas ve iskelet sisteminin dayanıklılığını arttıracak egzersiz programlarının yapılması olarak sıralanabilir (61,62)

2.1.3.4.1.Diyet

Malnutrisyondan korunmak için beslenme ile gerekli kaloringin alınması önemlidir. Günlük Ca^{+2} ihtiyacı (postmenopozdaki kadınlar ve yaşlı erkekler için) 1200-1500 mg olduğundan bu yemekler ile veya Ca^{+2} içeren tabletler ile yerine konmalıdır. Alınan Ca^{+2} 'un kemiklere ulaşması için D vitamini 400-800 IU/gün yeterli olmaktadır (49).

Kemik sağlığının korunması ve kalsiyum absorpsiyonun etkin biçimde sağlanması için magnezyum ve potasyumun gerekli olduğu ve postmenopozal osteoporozdan korunma amacıyla yeterli miktarlarda alımının gerekliliği vurgulanmaktadır. 40-59 yaş aralığında ortalama alınması gereken magnezyum dozunun 258 mg/gün, 60 yaş ve üstünde 236 mg/gün olduğu belirtilmiştir (63). Diyetle alınan yeterli miktardaki protein ile kemik ve kas sağlığı olumlu etkilenmekte, yaşla artan kemik kaybı ve osteoporoz sebebi ile gelişen komplikasyon oranı azalmaktadır (64).

2.1.3.4.2.Sigara

Sigara içen kadınlarda kemik kaybının daha erken başladığı ve osteoporotik kırık oluşum riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (65). Sigaranın kemik kaybının ne şekilde hızlandığı tam olarak bilinmese de sigara kullananlarda nikotinin D vitamin aktivitesini baskılayarak kalsiyum absorpsiyonunda bozulmaya sebep olduğu, sigaranın beta östradiol seviyesini düşürdüğü ve osteoporoz riskini arttırdığı tespit edilmiştir (66).

2.1.3.4.3.Alkol kullanımı

Alkol, kalsiyum dengesini düzenleyen hormonları etkileyerek kemik formasyonunu ve kalsiyum emilimini azaltmakta ayrıca kalsiyum atılımını arttırmaktadır. Böylece osteopeniye neden olmaktadır. 11000 kadının katıldığı üç farklı kesitsel çalışmada günde iki üniteden fazla alkol tüketiminin düşme sayısını artırarak osteoporotik kırık riskini arttırdığı da belirlenmiştir (67).

2.1.3.4.4.Egzersiz

Düzenli egzersiz yapılması kassal aktiviteyi artırır ve kemikte remodeling olayının başlamasına yol açar. Kemik mineral yoğunluğunun artması egzersizin tipine ve sıklığına göre değişir. Osteoporozlu kadınlarda egzersizin kemik mineral dansitesinde sağladığı faydalar egzersizin azaltılması veya bırakılmasından sonra süratle ortadan kalkmaya başlar (68). Son yıllarda egzersiz konusundaki ortak kanı egzersiz programının postmenopozal dönemde kemik kaybı hızını yavaşlattığıdır. Yapılan araştırmalar kemik üzerine yaratılan dinamik streslere karşı alınan biyolojik cevabın kemik kütlesinde artış olduğunu göstermiştir(68,69).

Kemik kütlesini korumak için yapılabilecek en yararlı egzersizler yerçekimine karşı ayakta yapılan egzersizlerdir (49-69) . Yapılan bir çalışmada, postmenopozal osteoporozu bulunan ve düzenli olarak aerobik ve ağırlık çalışan 18 kadın hastanın hepsinin omurgalarında BMD artışı gözlenmiştir (70).

2.1.3.4.5.Osteoporozun medikal tedavisi

Osteoporozun tedavisi için farklı çeşitlerde farmakolojik tedavi seçeneği bulunmaktadır (Tablo 2). Temel amaç; kemik kütlesinin korunması, kaybın yerine konması ve kırıkların önlenmesidir. Tedavide kullanılan ilaçlar, kemik rezorbsiyonunu azaltanlar, kemik formasyonunu arttıranlar, hem kemik rezorbsiyonunu azaltanlar hem de kemik formasyonunu arttıranlar olmak üzere üç temel grupta incelenebilir (71).

Tablo 2. Osteoporozun medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kemik rezorbsiyonunu azaltanlar

- Kalsiyum
 - D vitamini
 - Östrojen
 - Kalsitonin
 - Bifosfonatlar
 - Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
-

Kemik formasyonunu arttıranlar

- Floridler
 - D vitamini metabolitleri
 - PTH
 - Östrojen/Progesteron/Androjen kombine ilaçlar
-

Kemik rezorbsiyonunu azaltanlar ve kemik formasyonunu arttıranlar

- Anabolik steroidler
- D vitamini türevleri
- Stronsiyum ranelat

2.1.3.4.6.Kalsiyum

Önemli hücrel ve metabolik fonksiyonları olan kalsiyumun %99'u kemiklerde hidroksiapatit şeklinde depolanır. Geri kalan %1'lik kısım ekstrasellüler sıvılarda ve yumuşak dokularda yer alır. Kemiklerde bulunan kalsiyumun sadece %1'i ekstrasellüler sıvılarla yer değiştirebilir. Çok düşük olan bu miktar dahi önemli bir tampon görevi görür (72).

Yemeklerle kalsiyumun yetersiz alınması, hücrel fonksiyonları engellediği gibi serum kalsiyum seviyesini sabit tutmak için görevli olan kontrol mekanizmalarını aktive etmekte ve kemiklerden kalsiyum yer değiştirmesine neden olmaktadır. Serum kalsiyum seviyesindeki azalma sonucu PTH seviyesinin artmasıyla birlikte osteoklastik kemik resorpsiyonu arttırmakta ve dolaylı olarak kemik kütlesinde ve dayanıklılığında azalmaya neden olmaktadır. 50 yaş ve üstü kadınlarda alınması gereken kalsiyum miktarının 1200-1500 mg\gün olarak belirtilmiştir (73,74). Kalsiyumun osteoporotik kırık riskini azalttığı da bilinmektedir. 5 yıllık plasebo kontrollü çift kör çalışmada kalsiyum takviyesi yapılan ortalama yaşları 75 olan 830 postmenopozal kadında yaşa göre optimal kalsiyum alımı ile kırık riskinin %66 oranında azaldığı bildirilmiştir (75).

2.1.3.4.7.D Vitamini

D vitamini, cildin güneşe temasıyla üretilen, vitaminden ziyade bir steroid öncü hormondur. D vitamini intestinal kalsiyum absorpsiyonunun regülasyonunda oynadığı rol nedeniyle osteoporoz tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Kalsiferol ve metabolitleri (alfakalsidol, kalsitriol) hücre çekirdeğine bağlanarak protein sentezini, hücre membranına bağlanarak kalsiyum değişimini artırır, kan PTH seviyesini azaltırlar. Kemik üzerinde anabolik etki meydana getirirler. Yapılan çalışmalarda D vitamini ve kalsiyum kombinasyonunun özellikle yaşlı postmenopozal kadınlarda kemik kaybını azalttığı , kalça total BMD'sinde artış yaptığı belirtilmiştir (76). 1992 yılında yapılan bir çalışmada kalça kırıklarında %43, vertebra dışı kırıklarda ise %32 oranında azalma tespit edilmiştir (78).

2.1.3.4.8.Bifosfonatlar

Bifosfonatlar doğal pirofosfat bileşiklerinin stabil analoglarıdır ve osteoklast aktivitesini inhibe ederek ve yaşam sürelerini kısaltarak antirezorptif etki yaparlar (79). Kemikte yarılanma süreleri 10 yıldan daha fazladır. Bifosfonatlar apatit kristallerine, özellikle de remodeling yüzeylerine güçlü bir şekilde bağlanarak bunların büyümesini, birikmesini ve çözünmesini inhibe ederler. Kullanıma girdikleri 1969 yılından beri yapılan birçok çalışmada etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebildikleri ortaya konmuştur (80). Emilim değerleri düşüktür, gıdalarla alındığı takdirde emilmeleri azalır. Bol su ile alınmalıdır. Alındıktan sonra 1/2 saat kadar yatılmamalı ve ayaklara doğru eğilmemeli, 4 saat kadar kalsiyum alınmamalıdır. Uzun süre kullanılmaları uygun değildir. Ayrıca tüm bifosfonatlar hipokalsemiye, PTH seviyesinde artmaya ve ciltte kızarıklığa neden olabilirler. Oral kullanımının özefagus ülseri ve üst gastro intestinal sistem (GİS) irritasyonu, intravenöz (IV) kullanımının ise ateş, geçici lökopeni, akut faz reaktanlarında artış, kemik ağrısı, görme problemleri, nefrotik sendrom, çenede osteonekroz gibi yan etkileri görülebilmektedir. Klinik çalışmalarda bifosfanatların doza bağımlı olarak postmenopozal kadınlarda omurga ve kalça BMD'sinde önemli derecede artış yaptığı saptanmıştır (79,81).

2.1.3.4.9.Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

SERM bileşikleri, steroid olmayan, sentetik yapıda kimyasal bileşiklerdir. Dokuların yapısına göre östrojen ile agonistik veya antagonistik etki oluşturup kemik metabolizması üzerinde östrojen benzeri uyarı oluşturmaktadırlar. Osteoporoz tedavisinde onay almış tek SERM olan raloksifenin 60 mg/gün dozda kullanımı önerilmektedir. Kemik yıkımını azaltarak KMY üzerine olumlu etkileri bulunmuştur (82).

2.1.3.4.10.Östrojen

Postmenopozal osteoporozdan korunmak amaçlı kullanılmaktadır. Bu preparatların kullanımı yapılan randomize klinik çalışmalar (RKÇ) ile sistemik östrojenin postmenopozal dönemde BMD ve kırıklar üzerine etkisi kanıtlanmıştır (74). Oral ve transdermal kullanımı mevcuttur. Östrojen replasmanı postmenopozdaki kadınlarda kemik kaybını durdurur. Düşük kemik yoğunluğu olan erken postmenopozal

kadınlarda ise menopozal semptomları tedavi eder ve kemik kaybını engeller, 50 yaşında, T skoru -1,6'dan düşük kadınlarda, menopozun ilk 10 yılı içinde düşük yada makul dozda östrojen önerilmektedir. 57 hastada yapılan karşılaştırmalı derlemede bu iki preparatın plasebo ile karşılaştırıldığında hem vertebral hem de kalça BMD üzerine olumlu etkileri ve 2 yıllık takiplerde lomber BMD'de %6.8, femur boyun BMD'sinde %4.1,lik artış bildirilmiştir (83).

2.1.3.4.11.Kalsitonin

Antirezorptif etkisi ile postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Hücre yüzeyindeki kalsitonin reseptörü yoluyla özellikle osteoklastları doğrudan etkiler, osteoklastlar küçülür ve kemik rezorpsiyonunu keserler. Osteoporozdan korunmak için kullanımı önerilmemektedir (84). Nazal sprey ve subkütan enjeksiyon şeklinde kullanılabilir. Günlük 50-100-200 IU'lik dozlarda BMD'yi doza bağlı olarak arttırdığı bulunmuştur. 1255 postmenopozal osteoporozlu kadın üzerinde yapılan çalışmada 5 yıllık intranazal 200 IU/gün salmon kalsitonin kullanımı ile yeni vertebral kırık oluşum riskinin %33 azaldığı, kalça ve vertebra dışı osteoporotik kırıklar üzerinde ise herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır. Osteoporotik vertebral kompresyon kırıklarına bağlı oluşan ağrıda kalsitonin ile anlamlı oranda azalma saptandığı da belirtilmiştir (85).

2.1.3.4.12.Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid bezlerinden salgılanan PTH 84 aminoasitlik bir polipeptittir ve serum Ca^{+2} düzeyi üzerinde değişimlere neden olur (86). Kalsiyum dengesini sağlayan temel hormondur. Kalsiyum emiliminde azalmaya bağlı sekonder hiperparatiroidi gelişmesinin kemik rezorpsiyonunu arttırdığı bilinmekle birlikte aralıklı PTH verilmesinin iskelet üzerinde bir anabolik aktivitesi olduğu ve trabeküler kemik kütlelerinde artış yaptığı belirtilmiştir (87). 2532 postmenopozal osteoporozlu kadın üzerinde yapılan RKÇ'de 100 mikrogram günlük PTH 19 subkütan enjeksiyonu ile lomber omurga BMD'sinde %6.9 total kalça BMD'sinde %2.1 oranında artış saptanmıştır. Vertebra dışı kırık riskinde farklılık saptanmazken, vertebral kırık riskinde %58 oranında azalma tespit edilmiştir (88).

2.2.Üzüm Çekirdeği

Botanikte cins adı Vitis olan ve asma olarak adlandırılan bitkinin meyvesi olan üzüm üretiminde kullanılan türler içerisinde dünyada en çok üzüm çeşidi içeren tür Vitis vinifera L. Ssp. Sativa D.C.'dir (89). İklim ve toprak yönünden çok seçici olmayışı, çok yıllık olması ve çoğalma yöntemlerinin kolay oluşu gibi nedenlerden dolayı üzüm, dünyada en yaygın yetiştiriciliği yapılan bitkilerden biridir. Dünya üzüm üretiminde ülkemiz %12 ile 5. sırada yer almaktadır. Ülkemizde üretilen üzümün, yaklaşık %40'ı çekirdekli ve çekirdeksiz kurutmalık, %30'u sofralık, %28'i şıralık, %2-3'ü de şaraplık olarak değerlendirilmektedir (90).

2.2.1.Üzüm çekirdeğinin bileşenleri

Genel olarak üzümler; su, şekerler, organik asitler, fenol bileşikleri, pektik maddeler, aroma maddeleri, azotlu maddeler, enzimler, vitaminler ve mineraller ihtiva eder. 100 gr taze üzümün besinsel değeri aşağıda belirtilmiştir (91).

Tablo 3. 100 gr taze üzümün besinsel değeri

Kalori	78 cal
Protein	0,5 g
Karbonhidrat	19 g
Yağ	0,3 g
Lif	0,9 g
Vitamin A	92 IU
Vitamin C	3,6 mg
Vitamin E	0,3 mg
Vitamin B9 (Folat)	3,6 mcg
Kalsiyum	13 mg
Demir	3 mg
Magnezyum	4,6 mg
Fosfor	9,2 mg
Potasyum	176 mg
Bor	0,7 mg
Selenyum	0,2 mcg

Üzüm çekirdeği ekstratında; fenolik asitler (p-kumarik, sinnamik, kafeik, gentisik, ferulik ve vanilik asit), trihidroksi stilbenler (resveratrol ve polidatin), flavanoidler (kateşin, epikateşin, kuersetin) bulunur (92). Kateşin ve epikateşin ve bunların galatlarından oluşan, oligometrik ve polimerik flavan-3-ol üniteleri proantosiyanidin olarak adlandırılmaktadır (93). Proantosiyanidin grubu, oligoproantosiyanidinlerdir ve farmakolojik olarak önemlidir. Proantosiyanidinler kondanse tanin bileşikleridir (94).

Proantosiyanidinlerin oksidatif strese ve serbest oksijen radikallerine karşı biyolojik, farmakolojik ve teröpatik etkileri bulunmaktadır (95,96). Düşük konsantrasyonlarda substrat oksidasyonu ya da serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif hasarı geciktirmesi, otooksidasyonu önlemesi ve hidrojen bağlama özelliği sayesinde serbest radikallerin toplanmasına yardımcı olması proantosiyanidinlerin güçlü bir antioksidan olduğunun göstergesidir (97,98).

Proantosiyanidinler üzerinde yapılan çalışmalar proantosiyanidinlerin, antioksidan aktivitelerinin yanı sıra vazodilatör, antikarsinojenik, antialerjik, antiinflamatuvar, antibakteriyel, kardiyovasküler sistemi koruyucu, immün sistemi uyarıcı, antiviral, östrojenik aktivitesinin bulunduğunu ve ayrıca fosfolipaz A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz gibi enzimlerin aktivitesinin proantosiyanidinler tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (96,99,100,101,102).

Proantosiyanidinlerin C ve E vitamini yönünden oldukça kuvvetli serbest radikal tutucu olmaları ve lipid peroksidasyonunu önlemeleri sayesinde, foto-yaşlanmaya karşı cildi koruyabileceklerini göstermiştir. Bu etkiler proantosiyanidinlerin cilt kırıklığına karşı kullanılan cilt bakım ürünlerinde kullanımlarını çok cazip hale getirmiştir. Ayrıca proantosiyanidin B2'nin saç kökünde epitelyum hücrelerinin bölünmesini artırdığı hayvan ve insan deneyleriyle gösterilmiştir (97,98).

Kateşinler şarap, çay, meyve ve çikolata gibi besinlerde bulunan polifenoller grubundan flavanollerdir. Polifenolik kateşinler ayrıca meyve ve meşrubatlarında da bulunmaktadır. Bu grup flavanoller major gruptur ve kateşin (K), epikateşin (EK), epigallokateşin (EKG) alt gruplarını içermektedir. Üzümün içerdiği kateşin miktarları; 1892 mg/kg kateşin+ 988 mg/kg epikateşin+ 353 mg/kg epigallokateşin şeklindedir. (+)Kateşin C halkasında beta hidroksil(OH) grubu taşırken, (-)epikateşin C halkasında alfa OH grubu taşımaktadır (103,104).

Kateşinlerin doğal antioksidan aktivite seviyeleri yüksektir ve bu polifenol bileşikleri, vasküler, viral, gastrointestinal ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde

kullanılırlar. Flavanoidler, antioksidan aktivitelerini gerçekleştirebilmek için fenolik hidrojen atomlarını vererek ve serbest radikalleri yakalayarak yaparlar (104,105,106,107).

Üzümün kabuğunda yüksek miktarda bulunan resveratrol, diyetle alınan önemli bir antioksidan moleküldür ve siyah üzümde daha yüksek miktarda bulunur. Kırmızı şarapta, üzümde ve diğer bazı meyvelerde bulunan resveratrolün biyolojik aktivite gösteren diğer formu trans resveratrol'dür. Resveratrolün trans izomerlerinin yanı sıra cis ve glikozit formu olan piceid formu da vardır. Resveratrol birçok bitkide organizmanın strese yanıtının bir parçası olarak bulunur. Resveratrolün tüm formları kırmızı üzümde, yeşil üzüme oranla daha çok görülmektedir (108,109,110).

Resveratrolün organizmada taşınma ve dağılım mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Moleküllerin antikarsinojenik, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerinin bulunduğu belirtilmiştir ve bununla birlikte sıçan karaciğerindeki lipid sentezini azalttığını, lökositlerdeki eikozanoid sentezini inhibe ettiğini, trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini, arasıdonat metabolizmasını engellediğini, düşük dansiteli lipoproteinleri oksidasyondan korumada vitamin E'ye göre daha iyi bir antioksidan olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (111,112,113,114).

Yapılan bazı çalışmalarda resveratrolün çeşitli enzim sistemlerini ve bağışıklık sistemini uyarak antikarsinojenik etki gösterdiği, kanser oluşumunu engellediği, oluşan kanserleri duraklattığı ve tümörün metastaz yapmasını engellediği gösterilmiştir (115).

Üzüm çekirdeği ekstratının zengin polifenol içeriğinden dolayı, kollajeni ve elastini enzimatik bozulmaya karşı koruduğu, yağ dokusunun yakımını hızlandırdığı, böylece selülit ile mücadele etmede faydalı olabileceği belirtilmiştir (116).

2.3. Kemik Biyomekaniği

Biyomekanik, internal veya eksternal kuvvetlerin canlı sistemlerde gerçekleştirdiği etkileri, mühendislik yöntemleri kullanılarak inceleyen bir bilim dalıdır. Kemik dokunun mekanik özellikleri kemiğin yapısal ve fonksiyonel karakterini yansıtan temel parametreler olarak kabul edilir. Bu parametreler tüm anatomik ünitelerden

ölçülebildiği gibi yapısal komponentlerden izole edilerek hazırlanan örneklerden de ölçülebilir (117,118).

Kemik biyomekaniği ise kemik kırılabilirliğini inceler. Kırılabilirlik genel anlamda kemiğin kırılmaya yatkınlığını ifade eden bir terimdir. Kırılabilirlik, BMD, geometrisi, gücü, kalitesi ve esnekliği ile doğrudan ilişkilidir. Kırılabilirlik (brittleness) ise normal kemiğe göre daha kolay kırılan bir kemiği ifade eder (119). Kemik, mineral ve kollajen olmak üzere iki komponenti olan kompozit bir materyaldir. Mekanik özellikleri birbirinden farklıdır. Mineral faz kemiğe güç (yük taşıma kapasitesi) ve mekanik rijidite (sertlik) kazandırırken, kollajen mekanik kuvvetlere karşı direnç, dayanıklılık ve esneklik kazandırır (118,120,121).

Biyomekanik olarak kırılabilirlik, yapısal (ekstrinsik, organ boyutu) ve materyal (intrinsik, doku boyutu) olmak üzere iki bölümde incelenir. Yapısal özellikler daha çok kemiğin mineral fazı ile ilişkilidir. Materyal özellikler ise kemiğin her iki fazı ile de ilişkilidir. Kemiğin yapısal özellikleri maksimum kırılma kuvveti (ultimate load veya ultimate force), maksimum deformasyon (ultimate displacement), sertlik (stiffness) ve kırılıncaya kadar depolanan enerji (work to failure) parametreleri ile değerlendirilir. Materyal özellikleri ise maksimum dayanım (ultimate strength), maksimum strain (ultimate strain), esneklik katsayısı (elastik modulus veya Young modulusu) ve dayanıklılık (toughness) parametrelerine göre karşılaştırılır. Kemiğin yapısal ve materyal parametreleri birlikte değerlendirilerek, kemiğin kırılabilirliği ve kalitesi hakkında bilgi edinilir. Bu yöntemle, kemik kalitesini etkileyen bazı iskelet sistemi hastalıklarının, mekanik anlamda kemikte ne tür değişikliklere neden olarak kırılabilirliği arttırdıkları saptanabilir ve gerekli tedavi prosedürleri geliştirilebilir (118,119,122,123).

İskelet sisteminin bazı hastalıkları ise kemik yapısını farklı yollarla etkileyerek kırıklara neden olabilir. Örneğin, osteopetroz ve osteomalazi önemli iskelet sistemi hastalıklarıdır ve ikisinde de kırık oluşma insidansı oldukça yüksektir. Fakat biyomekanik açıdan incelendiğinde aralarında bazı farklılıklar olduğu saptanabilir. Osteopetrozik kemikler oldukça sert (yüksek düzeyde mineralize) ve kırılabilir kemiklerdir. Kırılmadan önce çok az enerji absorbe ederler. Böyle bir kemiğin bir travma karşısında kırılma yatkınlığı oldukça yüksektir. Osteomalazi ise güçsüz ve sünek (ductile) kemikler ile karakterizedir. Osteopetrozda olduğu gibi kırılıncaya kadar depolanan enerji genellikle düşüktür. Fakat bu kemikler kırılmadan önce önemli derecede deforme olabilmektedirler. Osteomalazik kemikler genellikle yük altında şekil

değiştirirler ve deforme olurlar. Aynı durum osteopetrotik kemik için söz konusu değildir. Bu kemiklerde deformasyon miktarı çok düşüktür (119).

Sonuç olarak, kemik biyomekaniği ölçümleri ile; kemiğin yapısal ve/veya materyal özellikleri, patolojik durumlarda yapısal ve/veya materyal boyutta ne tür değişikliklere neden olarak kırılmayı kolaylaştırdığı ve patoloji ile ilişkili tedavi prosedürleri hakkında bilgi edinilebilir. Bu nedenle, kemik dokunun biyomekanik özelliklerine ilişkin bölümlerin daha iyi anlaşılabilmesi için bu özelliklerin açıklanmasında kullanılan mühendislik terminolojisinin iyi bilinmesi gerekir.

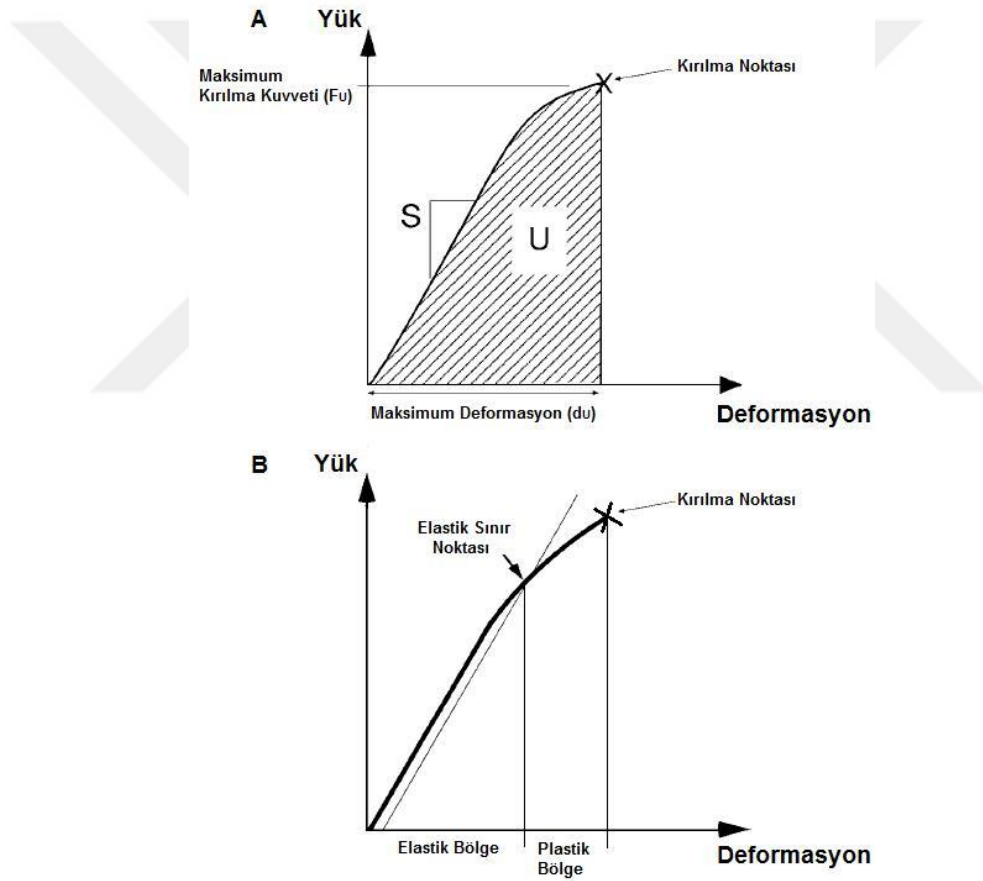
2.3.1. Biyomekanik Terminoloji ve Kemiğin Biyomekanik Özellikleri

Kemiğin mekanik özellikleri dokuya uygulanan yük (load) ve dokuda bu yük nedeniyle oluşan deformasyon (displacement) arasındaki ilişkinin saptanması sonucu belirlenir (124). Bu ilişki için çeşitli test yöntemleri ile kemiğe yük-deformasyon eğrisi (load-displacement curve) çizdirilebilir (şekil 1. A ve B). Temelde yük-deformasyon eğrisi, herhangi bir yönde uygulanan kuvvet nedeniyle dokuda gerçekleşen toplam harabiyeti gösterir (118).

Yük-deformasyon eğrisi, elastik ve plastik olmak üzere iki şekilde incelenir (şekil 1. B). Elastik bölge eğrinin başlangıç bölümünde yer alan lineer bölgedir. Kemik bu bölgede esnek davranır. Yük arttıkça oluşan deformasyon artar. Kuvvetin ortadan kaldırılmasıyla kemik orijinal formuna döner. Kemikte, yük nedeniyle oluşan deformasyon bu bölgede kalıcı olmaz. Fakat uygulanan kuvvet, elastik sınır noktası (yield point) olarak adlandırılan bölgeyi geçtiğinde kemikte oluşan deformasyon geri dönüşümsüzdür. Plastik bölge olarak adlandırılan bu bölgede kemikte oluşan değişiklik, trabeküler mikrokırıklar, lamellar kaymalar ve sonuçta oluşan kırık nedeni ile kalıcıdır. Plastik bölgenin büyüklüğü kemiğin sünekliğinin ölçüsüdür. Bu bölge ne kadar küçük olursa kemiğin o derece kırılğan olduğunu gösterir. Elastik sınır noktası bu iki bölge arasında yer alır ve elastik bölge ile birlikte kemiğin esnekliğini kaybetmeden ne kadar deforme olabileceğini gösterir (122,125,126).

Yük-deformasyon eğrisi ile kemiğin yapısal (ekstrinsik) özellikleri yani organ boyutundaki özellikleri saptanabilir (şekil 1. A). Sertlik (stiffness; S) veya yapısal rijidite (structural stiffness) önemli bir ekstrinsik parametredir ve kemiğin mineral fazı ile yakından ilişkilidir. Sertlik, uygulanan kuvvete karşı kemiğin gösterdiği direnci gösterir ve elastik bölgenin eğiminden saptanır. Yük-deformasyon eğrisinin altında

kalan kemiğin kırılıncaya kadar depoladığı enerji (work to failure; U) olarak tanımlanır ve kemiğin kırılabilirliği hakkında bilgi verir. Maksimum deformasyon (ultimate displacement) kemiğin kırılma anına kadar dokuda oluşan deformasyon miktarıdır ve kemiğin kırılabilirliği (brittleness) ile ilişkilidir. Maksimum kırılma kuvveti (ultimate load veya ultimate force) kemiğin kırılma anında gözlenen kuvvet değeridir ve dokunun yapısal açıdan genel bütünlüğünü yansıtır. Sonuç olarak yük-deformasyon eğrisinden elastik sınır bölgesi, maksimum kırılma kuvveti ve maksimum deformasyon direkt olarak ölçülebilir. Sertlik ve depolanan enerji ise yük-deformasyon eğrisinden hesaplanır (118,119,122,123,124,125,126).

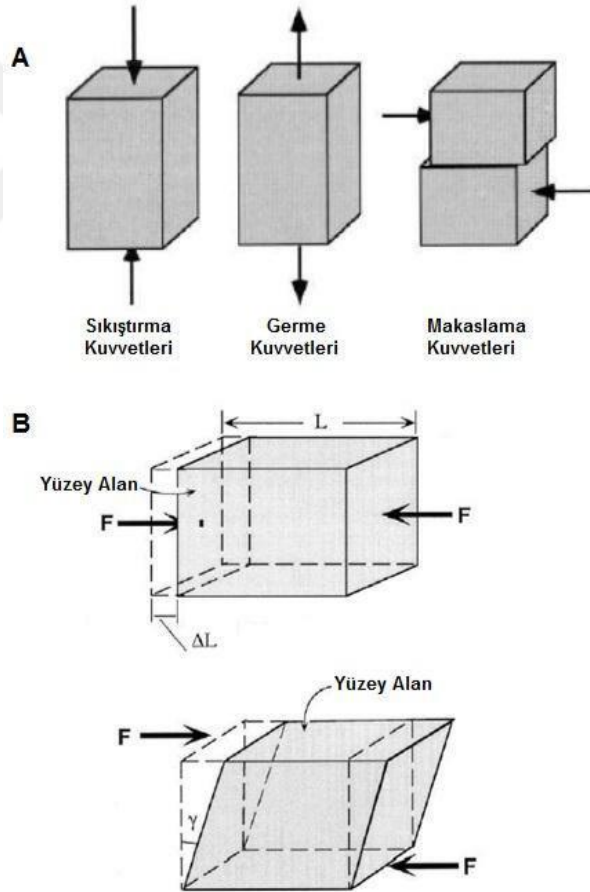


S: Sertlik, U: Depolanan enerji

Şekil 1. A) Yük-deformasyon eğrisi ve bu eğriden saptanan yapısal biyomekanik parametreler. B) Yük-deformasyon eğrisi ve bu eğrinin bölümleri (124)

Kemiğin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde materyal özelliklerinin de göz önüne alınması gerekir (122,127). Materyal özellikleri dokunun organ boyutunda elde edilen en önemli veri sertlik ve maksimum kırılma kuvvetidir (126).

Diğer ekstrinsik parametrelerde olduğu gibi sertlik ve maksimum kırılma kuvveti de kemiğin şekline ve büyüklüğüne bağlıdır. Ancak deneysel çalışmalarda büyüklüğü veya hazırlanması (tırşlanarak veya kesilerek doku şeklinin değiştirilmesi) arasındaki farklılıklar nedeni ile mekanik sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri görülebilir. Bu etkileri engellemek için uygulanan yük ve deformasyon, kesit alan (cross-sectional area) veya atalet momenti (moment of inertia) ile normalize edilerek, stres ve strain cinsinden ifade edilir (120,123). Böylece, kemiğin mekanik analizi organ boyutundan doku boyutuna geçerken, farklı geometrik özelliklere sahip materyalin sağlıklı bir şekilde karşılaştırılması sağlanır.



Şekil 2. A) Saf kuvvetler B) Sıkıştırma kuvveti etkisi altındaki bir cisimde gözlenen boyca kısıalma deformasyonu (ΔL) ve makaslama kuvveti etkisi altındaki bir cisimde gözlenen açısal deformasyon (γ)(118)

Stres, birim alan başına uygulanan kuvvet olarak tanımlanır ve kuvvetin alan başına yoğunluğunu gösterir. Strain birim uzunluk başına meydana gelen deformasyondur. Stres, metrekare başına kuvvet (N/m^2), diğer bir ifade ile paskal (Pa) olarak standardize edilir. Strain birimsizdir ve μ strain ($\times 10^{-6}$ mm/mm) veya yüzde ($\times 10^{-2}$ mm/mm) olarak ifade edilir. Mekanik fizikte üç tip saf (tek-yönlü) kuvvet bulunur. Bu kuvvetler; germe (tensile), sıkıştırma (compression) ve makaslama (shear) kuvvetleridir. Bu kuvvetlerin dokuda oluşturduğu stres ve strain tanımları kuvvetin uygulanma doğrultusuna göre yapılır. Eğer kemik dikey kuvvetlerin etkisi altında ise germe veya sıkıştırma stresine, paralel kuvvetlerin etkisi altında ise makaslama stresine maruz kalır (şekil 2 A) (118,120,126,128,129).

Kemikte meydana gelen stres bileşenleri etki eden kuvvetlerin kompleks kombinasyonları şeklinde gerçekleşir. Eğme (bending) ve burma (torsion) stresi bu duruma örnek olarak verilebilir.. Eğme geriliminde kemiğin konveks yüzünde germe kuvvetleri, konkav yüzünde sıkıştırma kuvvetleri meydana gelir. Burma stresinde ise kemik boyunca oluşan makaslama stresi nedeniyle germe kuvvetleri kemiği uzatırken, sıkıştırma kuvvetleri kısaltır. Strainde adlandırma streste olduğu gibi uygulanan kuvvet yönüne doğru yapılır. Germe ve sıkıştırma kuvvetleri altında materyalde gözlenen deformasyon boyca uzama veya kısalma şeklindeyken, makaslama kuvveti altında açılmal deformasyon gözlenir. (şekil 2. B) (118,120,126).

Stres-strain eğrisi ile kemiğin materyal özellikleri yani doku boyutundaki özellikleri saptanabilir. Yük-deformasyon eğrisinde kemiğin kırıldığı andaki maksimum kırılma kuvveti stres-strain eğrisinde maksimum dayanım olarak belirlenir. İki parametrede de benzer yöntemle saptanmasına karşın, özellikle kemiğin geometrik özelliklerini etkileyen patoloji ve ilaçlı tedavi prosedürlerinde farklı eğilim gösterirler. Maksimum dayanım kemiğin geometrik özelliklerinden etkilenmez fakat maksimum kırılma kuvveti kemiğin büyüklüğü ile yakın ilişkidir. Maksimum strain (ultimate strain veya süneklik (ductility)) kemiğin kırıldığı anda gözlenen strain değeridir ve kırılmalık ile ters orantılıdır. Kırılgan kemiklerde maksimum strain düşük değerdedir. Stres-strain eğrisinde maksimum dayanım noktasına kadar eğri altında kalan alan dayanıklılık (toughness) veya strain enerjisi olarak ifade edilir ve kemiği kırmak için gereken enerji miktarını belirler. Dayanıklılık kemik biyomekaniği açısından önemli bir parametredir. Dayanıklılığı yüksek bir kemik kırılmaya karşı daha çok direnç gösterir ve deformasyon yeteneği daha yüksektir (122,124,128,129,130).

Stres-strain eğrisi de yük-deformasyon eğrisinde olduğu gibi elastik ve plastik olmak üzere iki bölümden oluşur. Elastik sınır noktasıyla birbirinden ayrılır. Elastik sınır kademeli bir geçişi ifade eder ve kemik yapısında kalıcı hasar oluşturmaya başlayan stresi yansıtır. Eğride nadiren tespit edilir. Esneklik katsayısı (elastik modulus) elastik bölgenin eğiminden belirlenir. Esneklik katsayısı dokunun intrinsik sertliğini (intrinsic stiffness) ifade eder ve uygulanan gerilmeye karşı kalıcı bir hasar oluşmadan ne kadar deforme olabileceğini gösterir. Esneklik katsayısı, eğer dokuya germe veya sıkıştırma kuvvetleri uygulanıyorsa Young modulusu, makaslama kuvveti uygulanıyorsa makaslama katsayısı veya kesme katsayısı olarak adlandırılır(120,128,129,131).

2.3.2. Kemik Biyomekaniğine Etki Eden Faktörler

Kemiğin morfolojik yapısı dikkate alındığında kortikal ve trabeküler kemik aynı materyalden oluşmalarına rağmen, yapısal özellikleri birbirinden farklıdır. Bu farklılık mekanik özelliklerine de yansır. Kortikal kemiğin kompakt yapısı trabeküler kemiğe göre daha güçlü ve sert olmasını sağlar. Kortikal kemiğin temel unsuru osteonlardır. Osteonlar, kemiğin uzun eksenini boyunca maksimum dayanıklılık sağlar. Trabeküler kemik için dayanımı tanımlamak oldukça zordur. Her trabekülanın bireysel dayanımı söz konusudur. Bu nedenle bireysel katkıların toplamıyla oluşan bir dayanıma sahiptir. Kortikal kemik; eğme, burma ve sıkıştırma kuvvetlerine karşı dayanıklıyken, trabeküler kemik germe ve makaslama kuvvetlerine karşı dirençlidir. Trabeküler kemik, kortikal kemiğin % 10'u kadar sert ve 500 katı kadar sünektir (128,129,130,131).

Kemik anizotropik bir materyaldir; yani kemiğin mekanik özellikleri kuvvetin uygulama yönüne bağlı olarak değişir. Örneğin, plastik deformasyon transvers yükleme ile azalır ve kemik bu yönde daha kırılğan bir yapıya bürünür. Kemiğin anizotropik davranışı her iki tip kemikte de gösterilmiştir. Kortikal kemik, germe yüküne nazaran sıkıştırma yüküne karşı daha dayanıklıdır. Lomber vertebralara ait trabeküler kemiğin sıkıştırma dayanımı, horizontal eksene göre vertikal eksende daha büyüktür. Yapılan bir çalışmada, insan femur kemiğine germe kuvveti longitudinal ve transvers olmak üzere iki eksende uygulanmış ve dayanımın 133 MPa'dan 51 MPa'a, elastikiyet katsayısının da 17×10^6 MPa'dan 11.5×10^6 MPa'a azaldığı gösterilmiştir (128,129).

Porozite (gözeneklilik) kemik biyomekaniğini etkileyen diğer bir faktördür. Sağlıklı bireylerde trabeküler kemiğin porozitesi %70–80 aralığında yer alır. Kortikal kemikte ise bu oran %2–4 kadardır. Osteoporoz gibi kemik hastalıklarında kortikal

kemiğin porozite oranı %10–12'lere kadar çıkabilir. Porozite kemiğin dayanımı ve esneklik katsayısı ile yakından ilişkilidir. Genel kabul, porozitede gözlenen küçük bir artışın mekanik dayanım ve intrinsik sertlikte büyük azalışlara neden olduğu yönündedir (124).

Kemiğin biyomekanik özelliklerini belirleyen faktörlerden biri de kemik kütlesidir (bone mass). Trabeküler kemiğin yapısal davranışını başlıca; kemik kütlesi, mikromimarisi (trabeküla geometrisi, uzaysal dağılımı ve birbirleriyle olan bağlantısı) ve materyal özellikleri belirler. Bu etkenlerden herhangi birinde gözlenen değişiklik kemiğin yüke karşı dayanma yeteneğini azaltarak, kemik bütünlüğünü bozar. Günlük hayatta karşılaştığımız yük çoğunlukla eğme ve sıkıştırma kuvvetlerinin etkisiyle oluşur. Trabeküler BMD kortikal kemiğin ancak %25'i kadardır. Bu nedenle, anılan kuvvetlere karşı kortikal kemiğin dayanımı oldukça yüksektir. Örneğin, trabeküler BMD'deki %20'lik bir azalışın, trabeküler sertlikte (intrinsik sertlik) ve dayanımda %36'lık bir azalışa neden olduğu söylenmektedir (126).

Kemiğin geometrik özellikleri de kemik biyomekaniğini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle kortikal kemiğin geometrik özellikleri kemiğin kırılmaya karşı gösterdiği direnci yansıtır. Kesit alanı büyük olan kemik daha güçlü ve dayanıklıdır. Kortikal kesit alanında gözlenen %25'lik bir azalış, kesme katsayısında %6'lık bir azalışa neden olur. Bu azalış aynı oranda kırılma kuvvetine de yansır (126,127).

Kemik biyomekaniğine etki eden diğer faktörler, yaş, cinsiyet ve kemik metabolizmasını etkileyen bazı iskelet sistemi hastalıklarıdır. Kemik kütlesi, geometrisi ve kemiğin materyal özellikleri yaşla birlikte değişir. Kemik kütlesi ve mimarisinde yaşa-bağımlı degradasyon kemik bütünlüğünü önemli derecede bozar. Kemik kütlesi, pik değerine ulaştıktan sonra hem erkekte hem de kadın da, özellikle kadında premenopozal kemik kaybına bağlı olarak, yaşla birlikte azalır. Örneğin, omurilik, kalça ve ön kol olmak üzere kırıkların yoğun olarak gözlemlendiği bölgelere ait BMD değerlerindeki azalış, 80 yaşındaki bir erkekte %13–18, kadında %15–54 kadardır. Gözlenen bu bozulma kemiğin hem mimarisini hem de kütlesini etkileyerek, dayanımı bu değerlerle orantılı olacak şekilde azaltır (132,133,134,135,136,137,138,139).

Cinsiyet ilk bakışta mekanik özellikler üzerinde etkisiz gibi görünse de yaşla birlikte önemi ortaya çıkar. Bu farklılık OP'de daha belirgindir. Yaşla birlikte her iki cinsiyette de trabeküler kemiğin hacim fraksiyonu (trabeküler kemik hacmi/toplam kemik hacmi) dengeli bir şekilde azalır. Erkeklerde hacim fraksiyonunda gözlenen

azalışın nedeni trabekülalarda gerçekleşen incelmedir. Bu incelme, dengeli ve kademeli olarak gerçekleşir; trabeküler ağ ve kemik bütünlüğü korunur. Ancak, kadınlarda azalış, trabeküla kaybı, yani trabeküler seperasyondaki artıştır. Bu durumda trabeküler ağ ve kemik bütünlüğü bozulurken, geriye kalan trabekülalar orjinal çaplarını korur. Mimari yapıda karşımıza yaşla birlikte çıkan cinsiyet farklılığı kemiğin kırılma kuvvetinde önemli farklılıklara yol açar. Örneğin, vertebral trabeküler kemiğe ait BMD değerinde gözlenen incelme-nedenli BMD’de %10’luk bir azalış, kemiğin kırılma kuvvetini %20 azaltır. Ancak, kadınlarda olduğu gibi trabeküla kaybı söz konusu ise kuvvette gözlenen azalma %70 kadardır (140,141,142,143).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.GEREÇ

Çalışmamızda:

- 240±20 gr ağırlığında 12 haftalık erişkin 40 adet dişi Wistar-Albino sıçan
- Ketalar ® flakon (Ketamin HCl, Pfizer, Zentiva Sağlık Ürünleri San. Ve Tic A.Ş. Lüleburgaz-Kırklareli-Türkiye)
- Alfazyne ® flakon (Xylazin hidroklorid, Alfasan International B. V. Woerden, Hollanda)
- Steril cerrahi set
- Cerrahi el aletleri
- İnsülin enjektörü
- 3-0 yarım yuvarlak 20 mm ipek dikiş ipliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş. Türkiye)
- 3-0 yuvarlak 20 mm pegesorb dikiş ipliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş. Türkiye)

3.2.YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın 2016-07 nolu izni ile Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Deneklerin dansometri ölçümleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında bulunan Dansitometri cihazıyla (Hologic-Discovery) gerçekleştirilmiştir.

Deneklerden alınan mandibula ve femurların mekanik testleri Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DUBTAM), INSTRON ® cihazıyla gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Deney Hayvanları ve Grupları

Çalışmamızda 40 adet Wistar-Albino cinsi 240 ± 20 gr ağırlığında 12 haftalık yetişkin dişi sıçanlar kullanıldı. Denekler deney süresi boyunca 21 ± 1 °C sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40-60, ışık periyodu 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde otomize edilmiş olan ortamda, metal kafesler içinde muhafaza edilmişlerdir. Denekler normal su (çeşme suyu) ve İstanbul Yem Sanayii tarafından hazırlanan yemlerle beslenmişlerdir. Yemlerin içeriği şu şekildedir:

- Ham protein (en az % 24)
- Ham selüloz (en az % 7)
- Kalsiyum (% 1-2.8)
- Sodyum (% 0.5-0.7)
- Sodyum Klorür (en çok % 1)
- Fosfor (En az % 0.9)
- Lizin (%1)
- HCl'de çözülmeyen kül (en çok % 2)
- Metiyonin (en az % 0.6)
- Enerji (2650 kcal/kg)

40 adet rat ağırlıkları ortalama değer olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı.



Şekil 3. Randomizasyon ölçümü

1. Grup: **Kontrol grubu** : Kontrol grubu deneklere hiçbir işlem uygulanmadı. Diğer deneklerle aynı ortamda normal beslenmesine devam etti.
2. Grup: **Sham grubu (SH)** : Overektomi yapılacak gibi overler açıldı ve overler alınmadan 8 hafta boyunca gavaj yoluyla günde bir defa salin solusyonu verildi ve normal beslenmesine devam etti.
3. Grup: **Overektomize grup (OVE)** : Overektomi yapıldı ve 8 hafta boyunca günde bir defa salin solusyonu gavaj yoluyla verildi ve normal beslenmesine devam etti.
4. Grup: **Overektomize + Üzüm çekirdeği grubu (OVÜÇE)** : Overektomi yapıldı ve normal beslenmesinin yanında 8 hafta boyunca deneklere gavaj yoluyla 300 mg/kg olacak şekilde üzüm çekirdeği verildi. Türkiye’de yetişen siyah üzüm (Vitis Vinifera) çekirdekleri(Şekil 4) toz haline getirilerek kullanıldı.

3.2.2.Üzüm Çekirdeği Uygulaması

Siyah üzüm çekirdekleri suyla karıştırılarak oluşturulan karışım OVÜÇE grubu deneklerine gavaj yöntemiyle her gün aynı saatte verildi. Deneklerin ağırlıklarına göre günlük tek doz 300 mg/kg olacak şekilde, 8 hafta boyunca üzüm çekirdeği ekstresi verildi.

SH ve OVE gruplarına aynı miktarda musluk suyu gavaj yöntemiyle hergün aynı saatte tek doz uygulandı.



Şekil 4. Ülkemizde yetişen siyah üzüm



Şekil 5. Üzümden ayrılmış ve kurutulmuş siyah üzüm çekirdeği

3.2.3.Cerrahi Uygulamalar

Deney hayvanlarının anestezisi, 0,1 ml Xylazin hidroklorid (Alfazyne, Alfasan International B.V. Woerden,Hollanda) ve 0,2 ml Ketamin'in (Ketalar, Pfizer,

Zentiva Sağlık Ürünleri San. Ve Tic A.Ş. Lüleburgaz-Kırklareli-Türkiye) intramuskuler enjeksiyonu ile sağlandı.

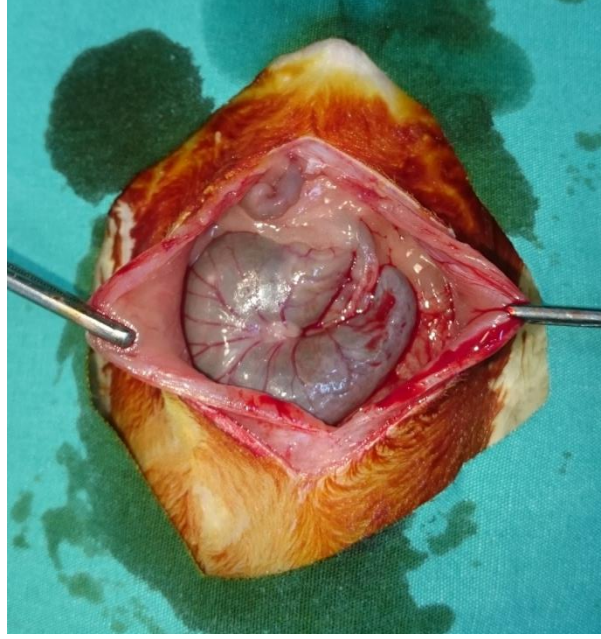


Şekil 6. Anestezide kullanılan ilaçlar



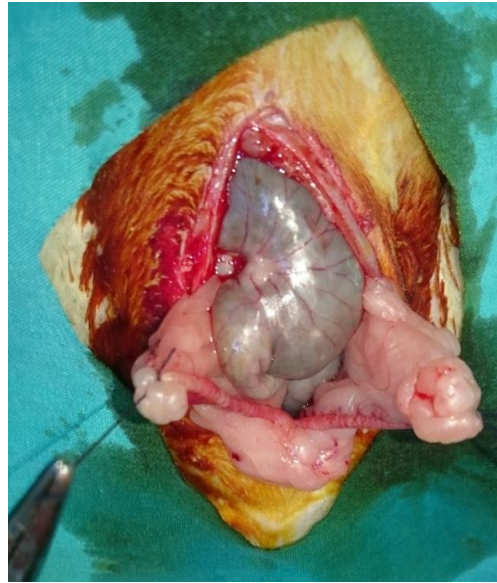
Şekil 7. Karın bölgesi traşlanarak sabitlenen denek

Karın bölgesi tıraşlanarak standart pozisyonda sabitlenen deneklerin karın bölgesi povidon iyot çözeltisi ile silinmiştir.



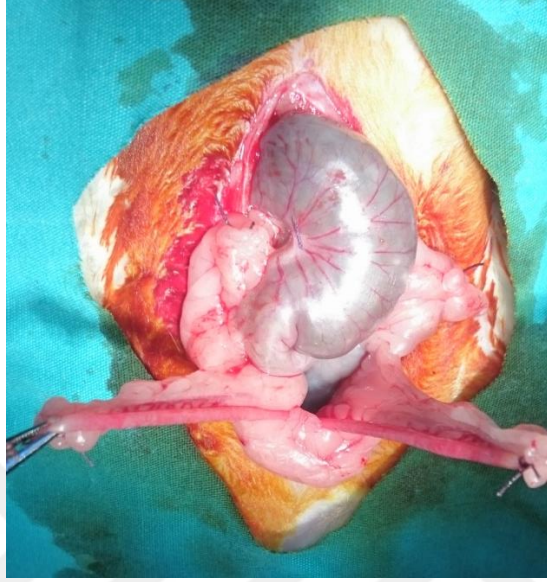
Şekil 8. Operasyon kesisi

Dorsal orta hatta yaklaşık 1,5 cm uzunluğunda bir kesi atıldı. Bu kesiğin kranial terminali 13. kostanın kaudal ucuna yaklaşık 2 cm uzaklıkta sonlandırıldı. İnsizyon bölgesine ait deri parçası kesik üzerinden uzaklaştırılarak kas kütleğinde omurganın laterale doğru yaklaşık 1,5-2 cm uzunluğunda bir kesi yapıldı.



Şekil 9. Suturla bağlanmış overler

Over, dorsal kas kütlesinin altında tespit edildi. Kas kütlesi uzaklaştırıldı. Fallop tüpü forsepsle klemplenerek resorbe olabilen suturla düğümlendi; böylece overleri besleyen kan dolaşımı kesilerek over eksize edildi.



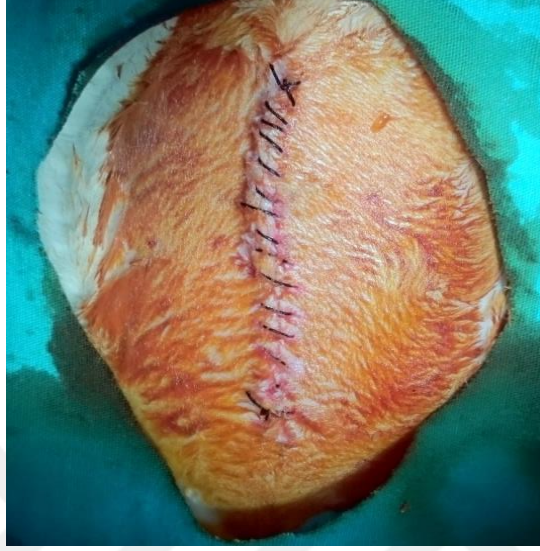
Şekil 10. Eksize edilmiş overler

Uterin kord, suturla düğümlenmiş şekilde vücut içine bırakıldı. Diğer over de bu şekilde eksize edildikten sonra oluşabilecek herhangi bir enfeksiyonu engellemek için sıçanların vücut içi serum fizyolojik solüsyonuyla yıkandı.



Şekil 11. Suture edilmiş batın kas dokusu

Bu işlemlerin ardından kas dokusu kas dokusu rezorbe olabilen suturla kapatıldı. Cilt dokusu ise ipek suturla suture edilerek operasyon tamamlandı.



Şekil 12. Suture edilmiş deri dokusu

Operasyondan hemen sonra her ratın gluteal kas içine tek doz antibiyotik (Gentamisin 0,05 ml/kg) enjeksiyonu yapıldı. Ayrıca opere edilen denekler birbirlerine zarar vermelerini engellemek için ayrı kafeslerde tutuldu.

8 hafta sonunda bütün deneklere tekrar 0,1 ml Xylazin hidroklorid (Alfazyne, Alfasan International B. V. Woerden, Hollanda) ve 0,2 ml Ketamin'in (Ketalar, Pfizer, Zentiva Sağlık Ürünleri San. Ve Tic A.Ş. Lüleburgaz-Kırklareli-Türkiye) intramuskuler enjeksiyonu ile anestezi verildi. Bütün deneklerin dansitometri ölçümleri yapıldı.

Dansitometri ölçümü yapılan bütün denekler servikal dekapitasyon yöntemiyle kurban edildi. Sağ femurları ve sağ mandibulaları çıkarıldı ve serum fizyolojik içerisinde yarım saat bekletildi.

3.2.4.Dansitometrik Ölçüm ve Analizler

Dansitometri ölçümleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda Hologic-Discovery-ODR serisi cihazla yapıldı.

Ölçümler, Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometri cihazı (DXA; Norland XR-46) ile yapıldı. Tüm ölçümler, küçük hayvanlar için düzenlenmiş deneysel ölçüm protokolü (Tarama hızı: 10 mm/s, Rezolüsyon: 0,5x0,5mm, Anot voltajı: 100 kV, Akım: 1,3 mA) uygulanarak gerçekleştirildi (18,137,138).

Ölçüm ve analizler tüm sağ femur ve sağ yarım mandibula olacak şekilde iki bölgede yapıldı.

Sonuçlar, Illuminatus DXA™ yazılımı (V 4.2.0, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT, USA) ile değerlendirildi.

3.2.5.Kemik Biyomekaniği Ölçüm ve Analizleri

Sakrifikasyon işleminden sonra deneklerden alınan sağ mandibula ve sağ femur kemiklerinin biyomekanik analizleri Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DUBTAM) bulunan Instron cihazıyla yapıldı(şekil12).



Şekil 13. Instron cihazı

Alınan örnekler üç nokta kırma testi için kuvvet noktası tam orta nokta olacak şekilde cihaza yerleştirildi. Diğer tüm mekanik testlerde olduğu gibi, üç nokta eğme testinin yapıldığı ortam sıcaklığı ölçülen ve hesaplanan parametreleri etkilediğinden, ortam sıcaklığı 22-24°C'ye sabitlendi. Eğme yükü 1 mm/s hızla verildi (141). Uygulanan eğme kuvveti sonucunda oluşan sinyaller 12 bit'lik A/D çevireç kullanılarak 1000 örnek/s duyarlılıkla kayıt edildi.



Şekil 14. Kırma testi için cihaza yerleştirilmiş rat femuru



Şekil 15. Kırılmadan sonra femur görüntüsü

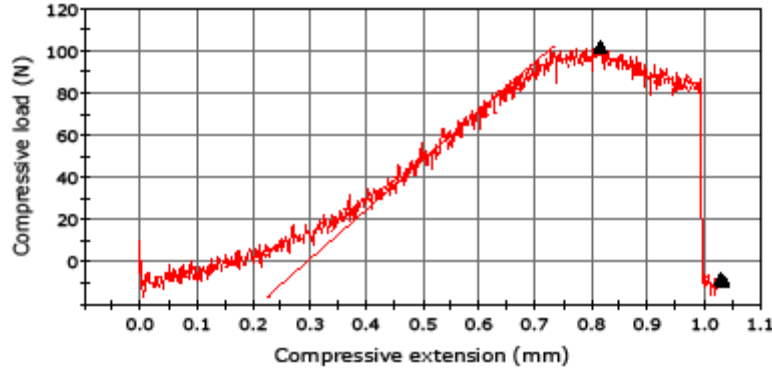


Şekil 16. Kırma testi için cihaza yerleştirilmiş sağ rat mandibulası



Şekil 17. Deney sonrası kırılmış mandibula (kırık hattı izlenmektedir)

Çalışmada, kemiğin mekanik özelliklerini belirlemek amacıyla femoral diyafize üç nokta bükme testi uygulandı. Test sonunda yük-deformasyon eğrisi çizdirilerek; maksimum kuvvet (F_U ; N), maksimum deformasyon (d_U ; mm), kırılıncaya kadar depolanan enerji (U ; mJ) ve sertlik (S ; N/mm) direkt olarak elde edildi (şekil 17). Bu parametreler LoggerPro yazılımı (V 3.8.3, Vernier Software & Technology, Orlando, FL, USA) kullanılarak değerlendirildi.



Şekil 18. İnstron cihazı tarafından çizilen yük-deformasyon eğrisi

3.2.6.İstatistiksel Analizler

Çalışmada SH grubundan 1 adet sıçan cerrahi operasyondan sonra iyileşme tamamlanmadan öldü. SH grubu 9 sıçan üzerinden değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen tüm sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Her gruptaki veri dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilks testi ile belirlendi.

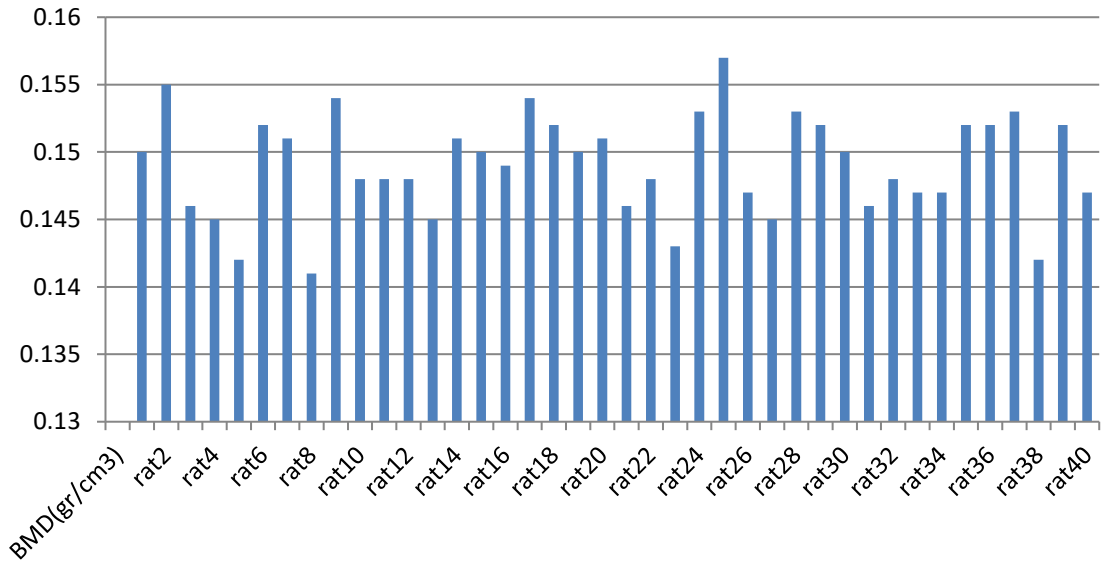
Grupların kemik mineral yoğunluğu analizlerinde tek-yönlü ANOVA kullanılırken, gruplar arasındaki farklar Tukey HSD testi ile belirlendi. Kemik biyomekaniği parametrelerinin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılıma uygun ölçümler tek-yönlü ANOVA ile test edilirken, normal dağılıma uymayan ölçümler de Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerde gruplar arasındaki farklar Tukey HSD post-hoc testi ile belirlendi.

Kemik biyomekaniğine ilişkin istatistiksel değerlendirmelerde, mesnet noktaları arasındaki mesafe modele kovaryat alınarak, bu parametre ile ilişkili ölçümlerde modeldeki etkisi giderildi. Çalışmada, anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme ve grafiklerin çizilmesinde SPSS (V 11.5.1, Lead Technologies, Inc., Chicago, IL, USA) ve Statistica (V 8.0, Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA) programları kullanıldı.

4.BULGULAR

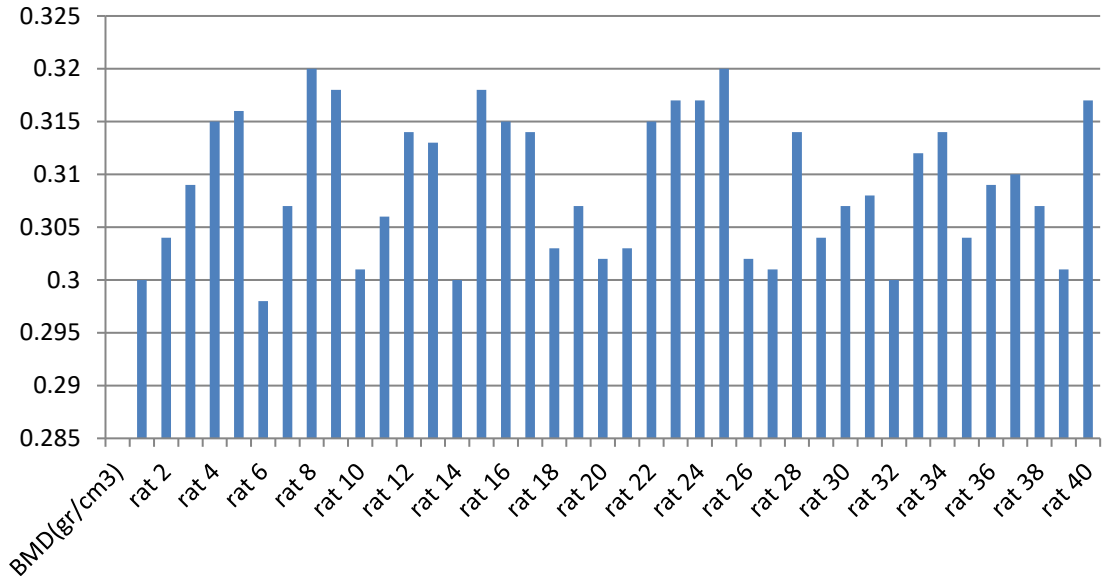
4.1.Dansitometrik Bulgular

Deney başlangıcında bütün denekler üzerinde uygulanan dansitometri sonuçları tablolarda gösterilmiştir.



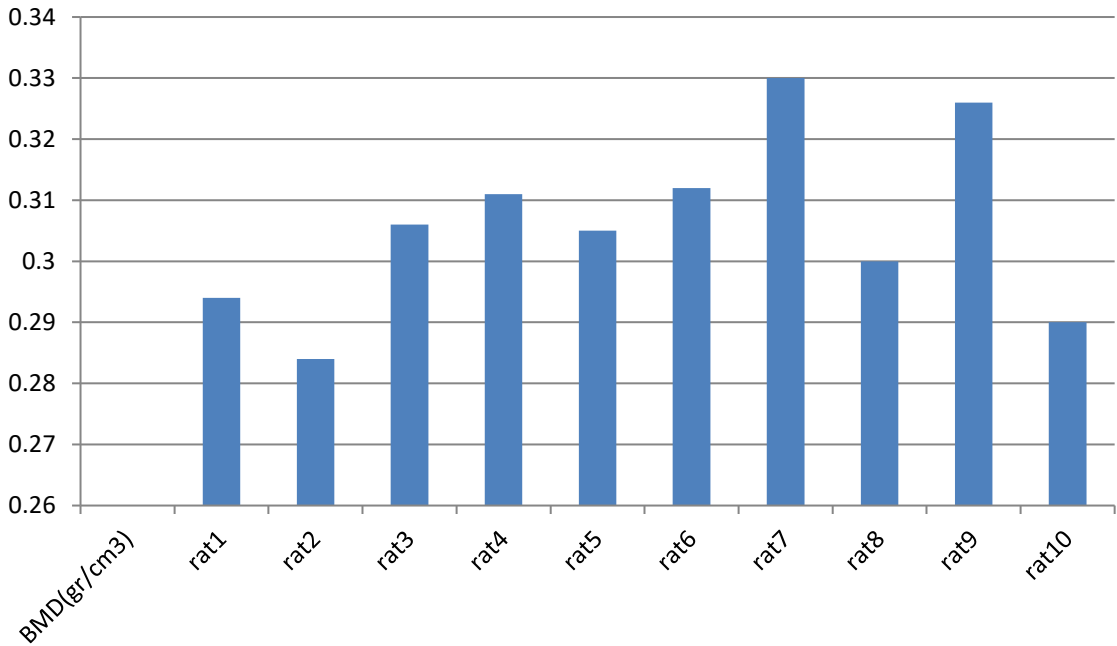
Şekil 19. Deneklerin sağ femurlarının dansitometri başlangıç ölçüm sonuçları

Deneyin başlangıcında bütün deneklerin sağ femurlarının ölçümleri yapıldı. Ölçüm sonucunda bütün ratların değerlerinin ortalaması 0,147 gr/cm³ olarak ölçüldü.

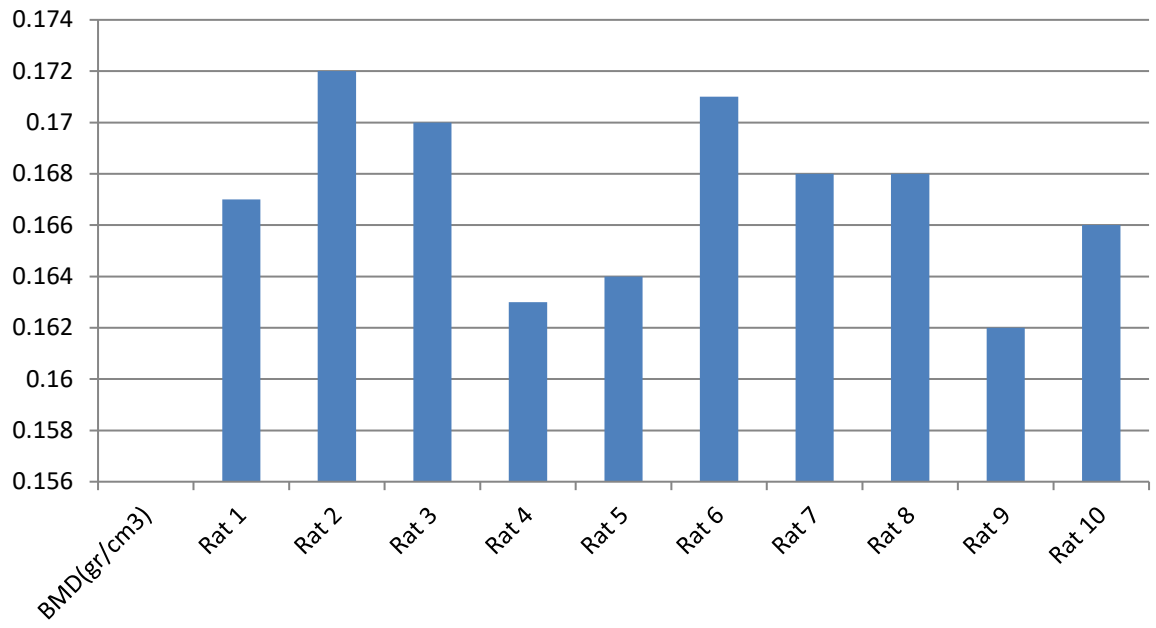


Şekil 20. Deneklerin sağ mandibula dansitometri başlangıç ölçüm sonuçları

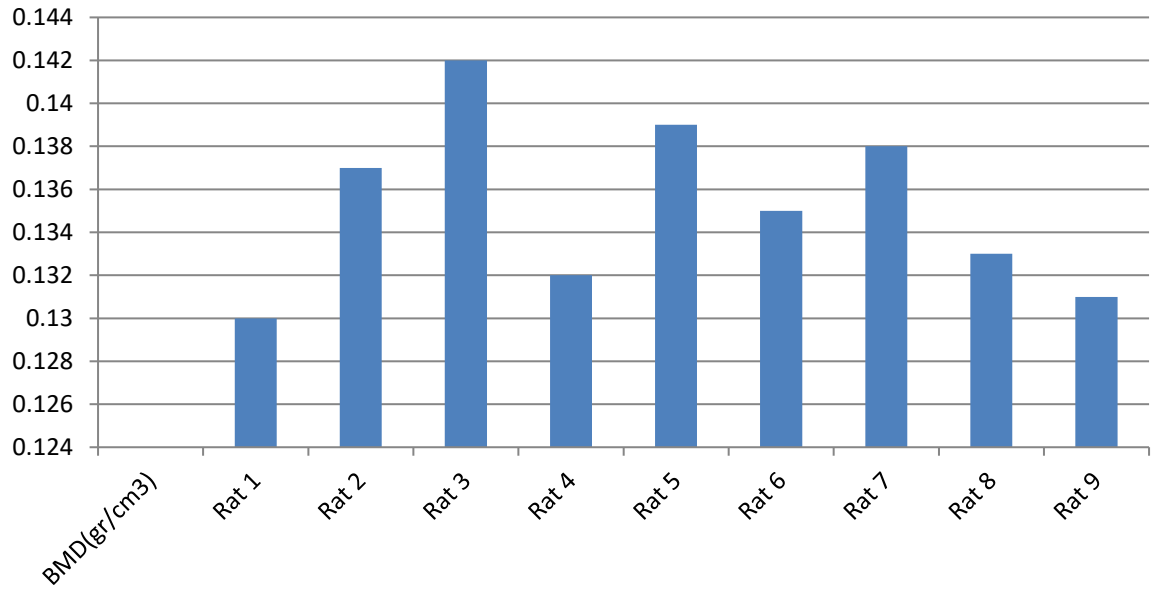
Deney başlangıcında bütün deneklerin sağ mandibula dansitometri ölçüm ortalaması 0.307 gr/cm3 olarak belirlenmiştir.



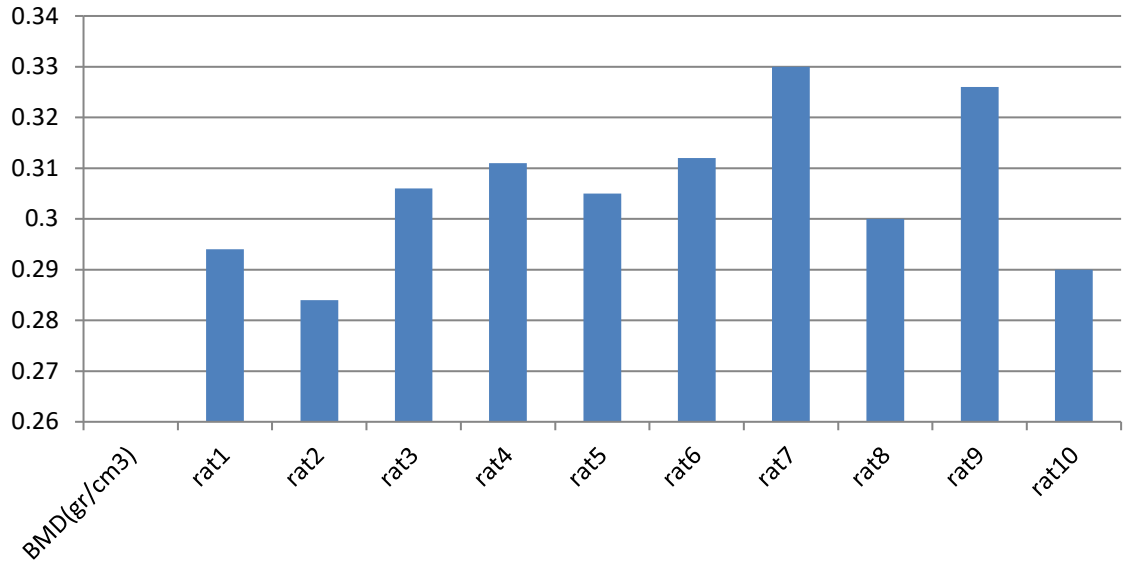
Şekil 21. Kontrol grubu ratların deney sonunda sağ femurlarının dansitometrik ölçümleri



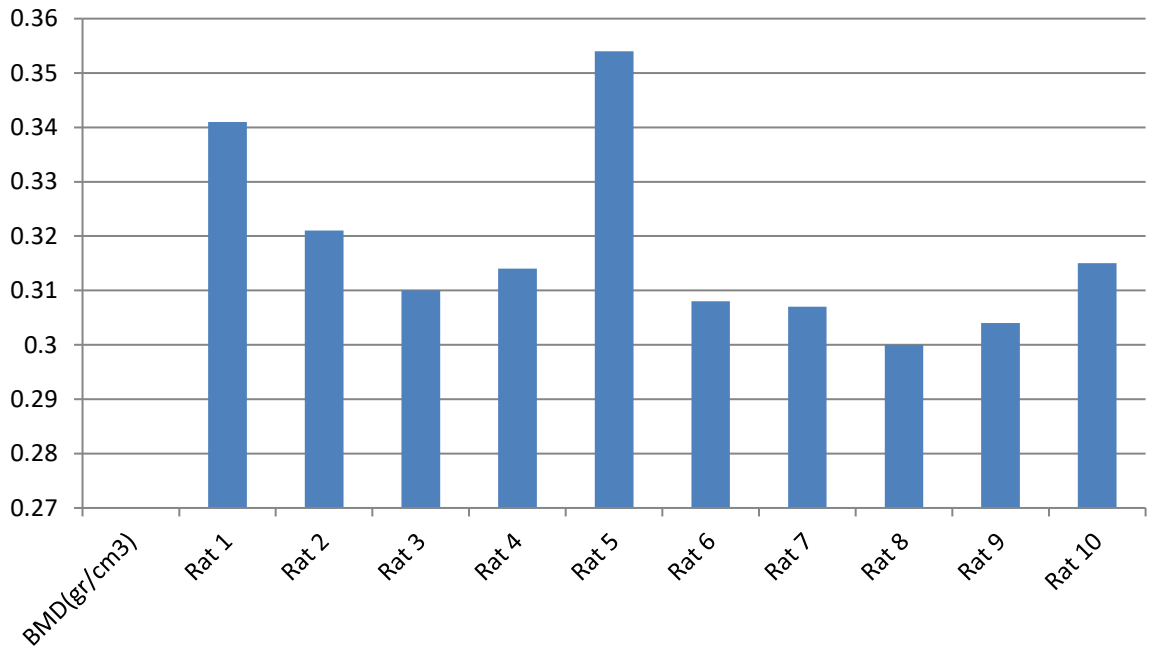
Şekil 22. OVE grubu ratların deney sonunda sağ femurlarının dansitometrik ölçümleri



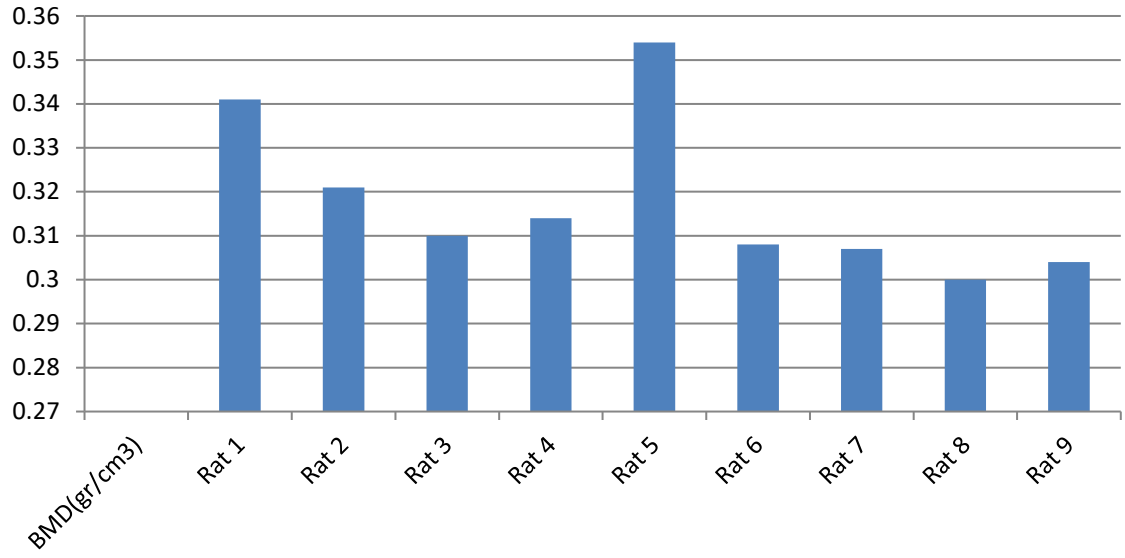
Şekil 23. SHAM grubu ratların deney sonunda sağ femurlarının dansitometrik ölçümleri



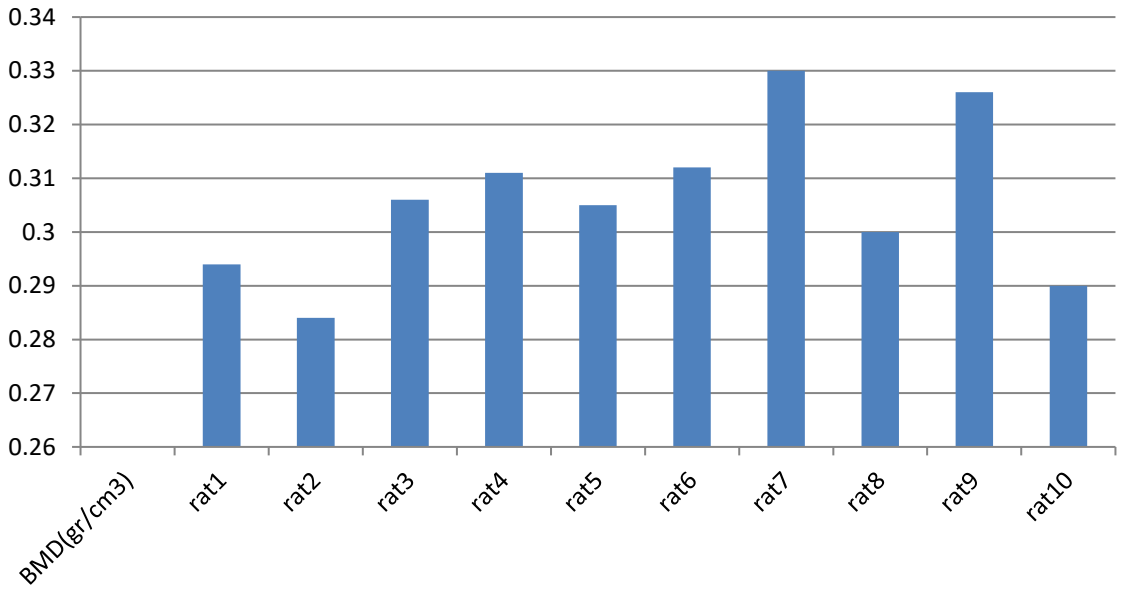
Şekil 24. OVÜÇE grubu ratların deney sonunda sağ femurlarının dansitometrik ölçümleri



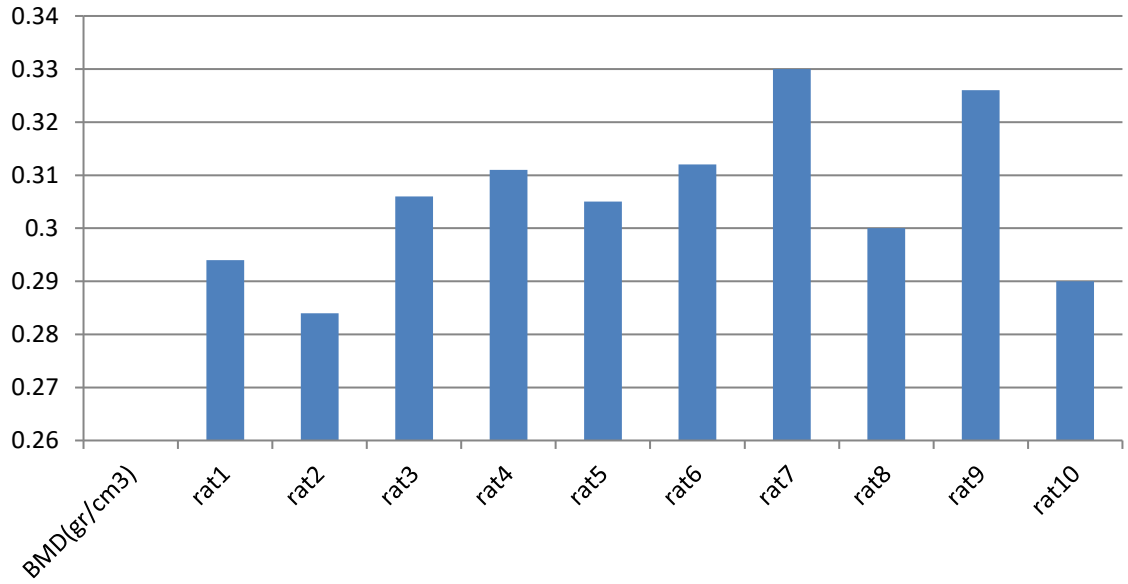
Şekil 25. Kontrol grubu ratların deney sonunda sağ mandibulalarının dansitometrik ölçümleri



Şekil 26. SHAM grubu ratların deney sonunda sağ mandibulalarının dansitometri ölçümleri



Şekil 27. OVE grubu ratların deney sonunda sağ mandibulalarının dansitometri ölçümleri



Şekil 28. OVÜÇE grubu ratların deney sonunda sağ mandibulalarının dansitometri ölçümleri

4.1.1. Tanımlayıcı İstatistikler ve Anova Tablosu

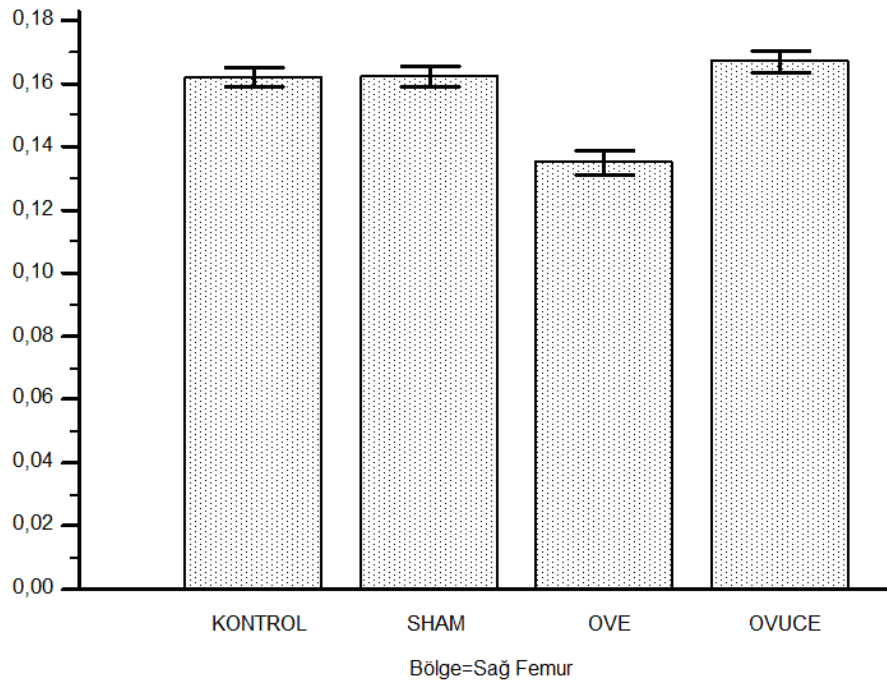
Tablo 4. Dansitometri Ölçümlerinin istatistik değerleri

Bölge	Gruplar	n	Mean	Std. Deviation	Std. Error	F	p
sağ femur	Kontrol	10	0,1620	0,00279	0,00088	177,138	0,000
	Sham	9	0,1626	0,00340	0,00113		
	Ove	10	0,1346	0,00430	0,00136		
	Ovuce	10	0,1671	0,00338	0,00107		
sag mandibula	Kontrol	10	0,2951	0,01126	0,00356	43,027	0,000
	Sham	9	0,2944	0,00976	0,00325		
	Ove	10	0,2462	0,01750	0,00553		
	Ovuce	10	0,3174	0,01719	0,00544		

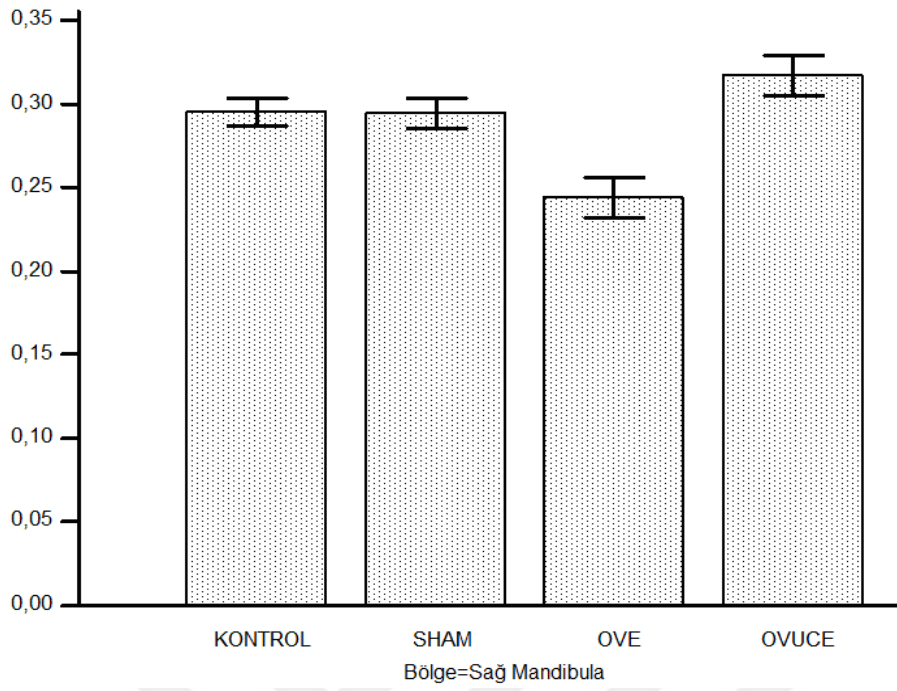
4.1.2.Gruplararası çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 5. Dansitometri ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar(Sağ Femur)	Sağ Femur ($p<0,05$)	Sağ Mandibula ($p<0,05$)
(1) KONTROL	(3)(4)	(3)(4)
(2) SHAM	(3)(4)	(3)(4)
(3) OVE	(1)(2)(4)	(1)(2)(4)
(4) OVUCE	(1)(2)(3)	(1)(2)(3)



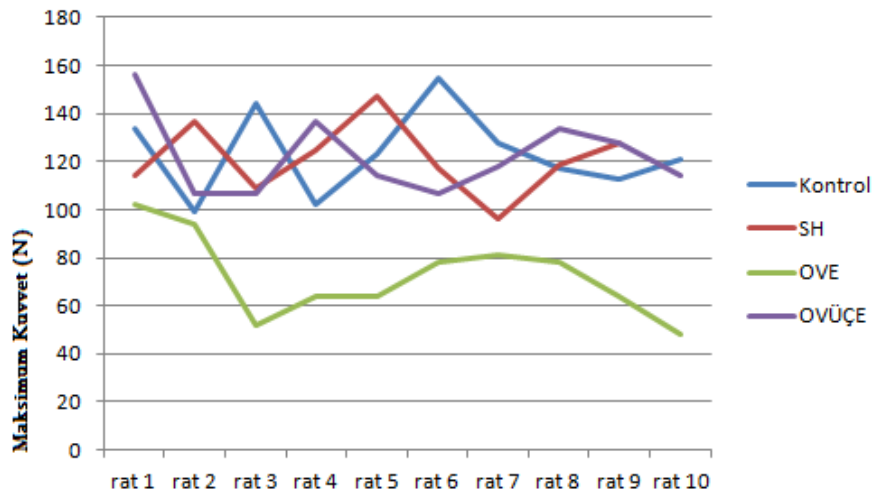
Şekil 29. Tüm grupların sağ femur dansitometri ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması



Şekil 30. Tüm grupların sağ mandibula bölgesi ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

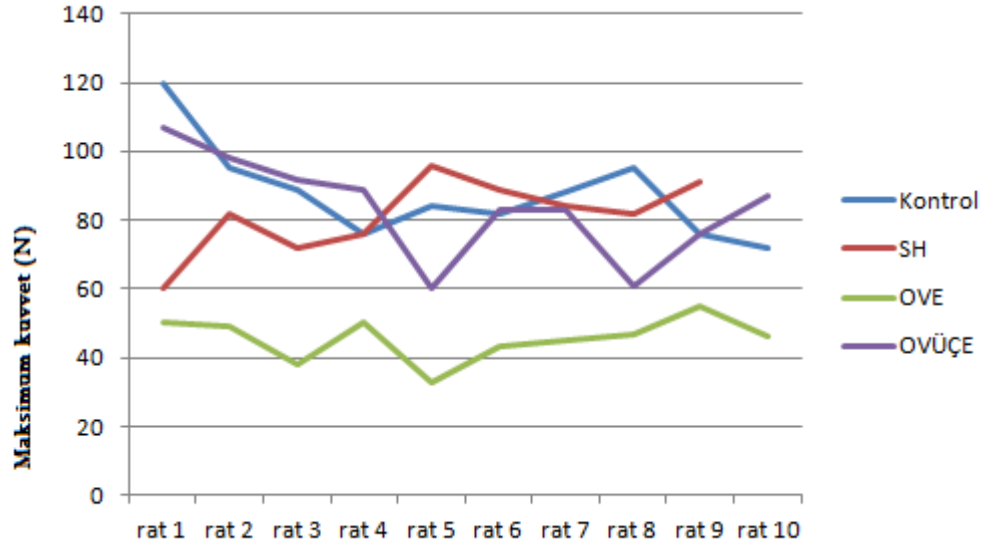
4.2.Biyomekanik Bulgular

Deneklerin sağ femurlarından deney sonunda üç nokta kırılma testi sonucunda elde edilen veriler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 31. Deneklerin sağ femurlarının kırılma değerleri

Deneklerin sağ mandibularlarından deney sonunda elde edilen üç nokta kırma testi verileri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 32. Deneklerin sağ mandibularlarının kırılma değeri

4.2.1.Tanımlayıcı İstatistikler ve Anova Tablosu

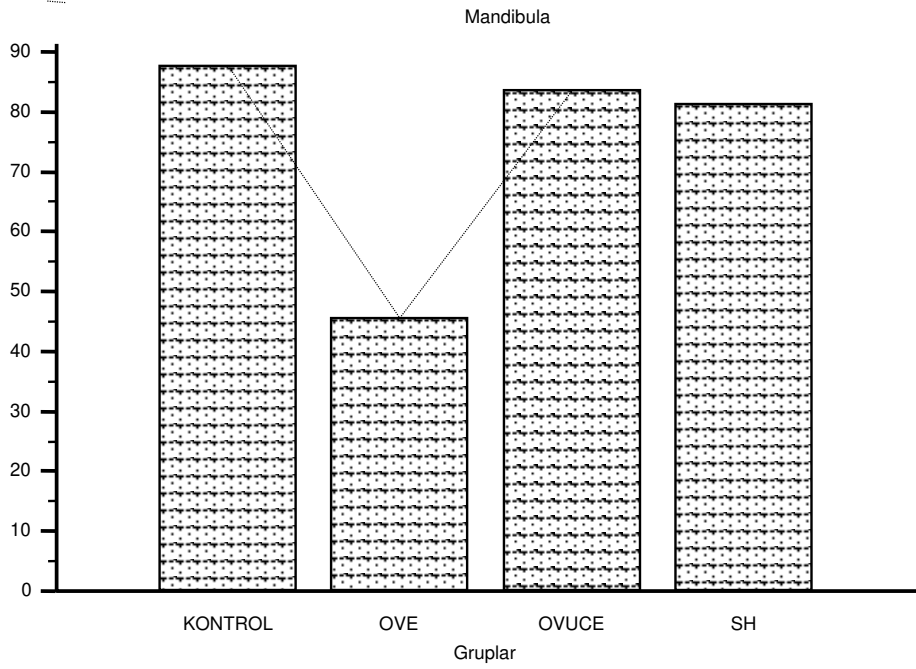
Tablo 6. Grupların kırılma değerlerinin karşılaştırılması

Bölge	Gruplar	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	F	p
Mandibula	Kontrol	10	87,7000	13,81666	4,36921	26,355	0,00
	SH	9	81,3333	10,87428	3,62476		
	OVE	10	45,6000	6,36309	2,01219		
	OVUC E	10	83,6000	14,87877	4,70508		
Femur	Kontrol	10	123,6000	17,52585	5,54216	22,357	0,00
	SH	9	121,3333	15,14100	5,04700		
	OVE	10	72,5000	17,32852	5,47976		
	OVUC E	10	122,2000	16,26038	5,14198		

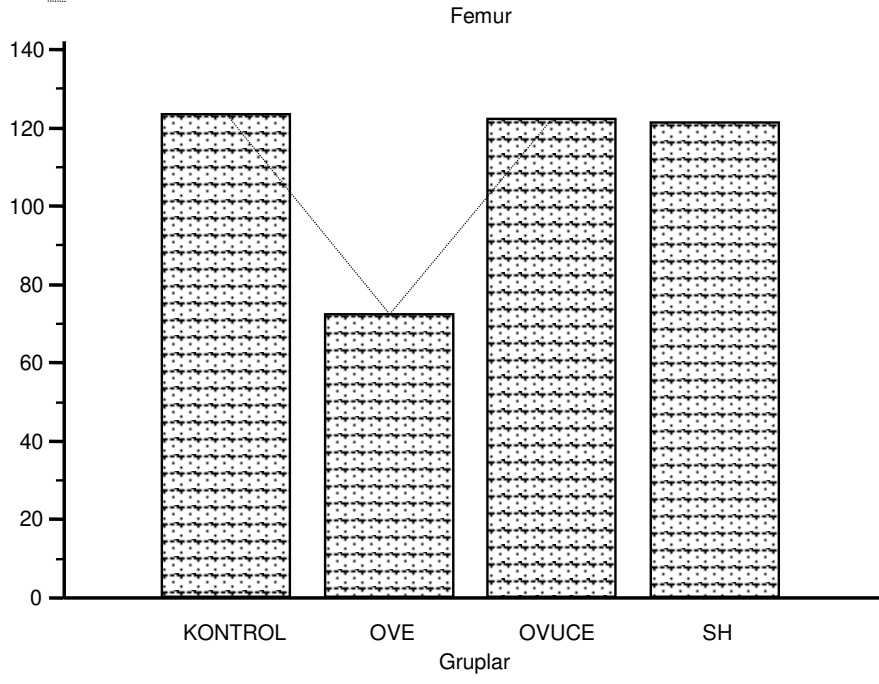
4.2.2.Gruplararası çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 7. Grupların kırılma değerlerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

Gruplar(Sağ Femur)	Sağ Femur ($p<0,05$)	Sağ Mandibula ($p<0,05$)
(1) KONTROL	(3)	(3)
(2) SHAM	(3)	(3)
(3) OVE	(1)(2)(4)	(1)(2)(4)
(4) OVUCE	(3)	(3)



Şekil 33. Sağ mandibula kırılma değerlerinin gruplararası karşılaştırılması



Şekil 34. Sağ femur kırılma değerlerinin gruplararası karşılaştırılması

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Osteoporoz kemik kütlesinde ve miktarında azalma ve vücuttaki kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır (144). Yüksek oranda morbiditeye ve hatta mortaliteye sebebiyet verdiği vaka raporlarıyla ortaya konmuştur. Bu yüzden önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (145). Osteoporozun nedenleri arasında 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) gibi faktörler bulunmaktadır (144).

İlerleyen yaşla birlikte ve özellikle postmenopozal dönemde ortaya çıkan osteoporozla ilgili komplikasyonlar, insanların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşam süresinin uzaması ve tanı yöntemlerinin yaygın kullanımının etkisiyle osteoporozun daha kolay tanı koyulabilmesiyle hastalığa olan ilgi artmış ve osteoporoz tanısı ve tedavisine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (146).

Postmenopozal osteoporoz kadınlarda menopoza sonrasında overlerin çalışmasının azalması ve dolayısıyla östrojen seviyesinin düşmesine bağlı gelişen osteoporoz tipidir. Östrojen azalması, osteoklast aktivitesinin artmasına ve osteoblast aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu durum kemik kütlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Overektomiye bağlı olarak gelişen osteoporoz, kemik dokunun histolojik yapısında trabeküllerin zayıflamasına ve alveolar alanların genişlemesine neden olmaktadır (147,148,149,150,151). İnsanlarda olduğu gibi östrojen yokluğunun erken döneminde hızlı kemik kaybına bağlı kemik kütlesindeki azalma ratlarda da görülmektedir (152). Bu nedenle osteoporoz üzerinde yapılan çalışmalar genellikle ratlar üzerinde yapılmaktadır (153,154).

Overlerin çıkarılması dışında düşük kalsiyum diyeti, orşiektomi (kastrasyon), glukokortikoid ve heparin ile indüklenen osteoporoz gibi osteoporoz modelleri oluşturulabildiği gibi immobilizasyon ve kullanmamaya bağlı osteoporoz modelleriyle

de bölgesel osteoporoz modelleri de oluşturulabilmektedir (155). Ratlarda overektomi yapıldıktan sonra sekiz hafta sonunda kemik yapımı ciddi derecede azalır. Erben ve arkadaşlarının osteoporotik deney hayvanlarında hem tibia'nın proksimalinde hem de vertebraların trabeküler bölümlerinde kemik kütlede azalma olduğunu göstermişlerdir (156). Overektomi yapılmış ratlarda tibia'nın trabeküler kemik oranının %77 oranında düştüğü Martel ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (157).

Overektomi ile ratlarda oluşturulan osteoporoz, postmenapozal kadınlardakine çok yakın klinik bulgular doğurmaktadır. Overektomize ratlarda gözlenen yüksek kemik yıkım hızı ve bunun sonucunda görülen kemik kaybı, insanlardaki postmenapozal durumda uygulanan tedavi yöntemleri ile önlenabilmektedir. Bu benzerlikler sonucunda, OP tanı ve tedavisine yönelik yapılan ilaç araştırmaları için overektomize rat modelleri en sık tercih edilen yöntemdir (158,159). Yöntem kabaca, cerrahi olarak overlerin bilateral çıkarılması olarak tanımlanabilir. Bu işlem kemik metabolizmasında regülatör olarak görev alan östrojen üretimini önemli ölçüde azaltır ve postmenopozal OP oluşmasına neden olur. Sıçanlarda overektomi yöntemi ile östrojen eksikliği oluşturularak, insanlardaki postmenopozal kemik kaybı taklit edilebilir (22,160,161,162).

Bu araştırmalar ışığında, hayvan sayısının kolay temini, insanlardaki postmenopozal kemik kaybının kolay taklit edilebilmesi, bakımındaki kolaylıklar ve cerrahi aşamalarındaki kolaylıklar göz önünde bulundurularak çalışmamızda ratlar kullanılarak osteoporotik deney modeli oluşturuldu.

Yapılan bazı çalışmalarda östrojen eksikliğinin alveolar kemik mikro yapısında anlamlı ölçüde değişikliklere neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunda azalmaya sebep olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (163,164,165,166).

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında; deneysel oluşturulan overektomize edilmiş ratlarda maxillada diş çekimi yapıp iyileşme sonrasında bukkal kortikal kemik ölçümü yapılmıştır. Diş çekimi iyileşme döneminde yeni kemik yapımında azalma görüldüğü tespit edilmiştir (166).

Osteoporoza sahip kadınlar ile sağlıklı kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada mandibular kemik mineral içeriğinin osteoporozu olan kadınlarda belirgin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir (167). Yapılan bir çalışmada osteoporoza sahip hastalarda anterior maksilla ve posterior mandibulada radyografik paternin değiştiği gösterilmiştir (171).

Yukarıda belirtilen örneklerin dışında yapılan farklı çalışmalarda alveolar kemik azalması ile osteoporozun direk bir ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır (168,169,170,172,173,174).

Osteoporozdaki kemik kütlesinin ve mineral içeriğinin ölçümü tanı ve hastalığın derecesi hakkında önemli oranda fikir vermektedir. Osteoporozun en önemli komplikasyonu olarak kabul edilen kemik mineral yoğunluğundaki azalma minimal kuvvetlerde dahi vertebra ve kalça kırıklarının ortaya çıkmasına neden olur (175). Bundan dolayı “Kemik Mineral Yoğunluğu”nun ölçümü riskin belirlenmesinde en önemli ölçüm olduğu kabul edilmektedir. Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde mikroradyografi, DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrason ve manyetik rezonans tomografi teknikleri gibi yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde dansitometrik yöntemler arasında en çok kullanılan, güvenilirliği kabul görmüş yöntem DEXA’dır (176,177,178,179). Overektomi sonrasında 8. haftada tibiada belirgin trabeküler kemik kaybı olduğu dansitometrik yöntem kullanarak ortaya konulabilmektedir. Bu değişikliklerin birkaç gün ile birkaç hafta arasında ortaya çıktığı saptanmıştır (180,181).

Kolay ulaşılabilen ve pahalı olmayan radyodansitometrik yöntem, standardizasyon ve bilgisayar destekli ölçümler sayesinde yüksek duyarlılıkta kullanılabilir. Bu yöntemin hassasiyeti ve güvenilirliği birçok çalışmada rapor edilmiştir ve bu ölçümlerin diğer dansitometrik ölçümler ile güçlü bir korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (182,183,184).

Her ne kadar yapılan çalışmalarda osteoporozlu bireylerde özellikle femur üzerinde çok çalışılmış olsa da mandibula bölgesinde dansitometri ölçümü yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışmamızda ratların sağ femurların başlangıç ve bitiş dansitometri ölçümleri karşılaştırıldığı gibi, sağ mandibula bölgesinin de dansitometri ölçümleri de karşılaştırılmıştır.

Son yıllarda postmenapozal OP ‘da oksidatif stresin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Oksidatif stres birikmesinin kemik mineral yoğunluğu ile ters bir ilişki içerisinde olduğu ve antioksidan seviyelerinin osteoporoz hastalarında ciddi oranda düştüğü rapor edilmiştir (182). Yapılan diğer bir çalışmada osteoporotik hastalarda oksidatif stres değerleri çok yüksek bulunmuştur (183).

Wolf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağız yoluyla alınan, total ve serum antioksidanlar ile postmenapozal OP'a sahip kadınların Kemik Mineral Yoğunluğu (BMD) 'nun arasında bir ilişkinin bulunduğunu bildirmektedir (184).

Osteoporozun ortaya çıkışında oksidatif stres artışı ile antioksidan enzim yetersizliğinin kemik kaybında rolü olduğu düşünülürse, osteoporozun tedavisinde oksidatif stresi azaltmaya yönelik antioksidanların kullanılması daha fazla önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalar da osteoporozda antioksidan kullanımının kemik yıkımını ciddi oranda azalttığını ya da engellediğini göstermiştir (185,186,187,188).

Özgöçmen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma oksidatif stresin postmenapozal kemik kaybında rolü olabileceğini ortaya koymuş ve osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların oksidatif stresi azaltıcı yönde etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (189).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla taze meyve, sarı-yeşil sebze, yeşil çay ve kırmızı şarap tüketimi ile kanser oluşumu ve buna bağlı ölümlerde azalmalar bildirilmiştir (190,191). Bu gibi araştırmalarda ortaya çıkan sonuçlar antioksidanlar içerisinde bulunduran ve birçok bileşiği barındıran proantosiyanidinlere atfedilmektedir (192,193). Proantosiyanidinlerin aterogenezis ve kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir (194,195) Yakın dönemde üzüm çekirdeği kullanılarak yapılan çalışmalarda üzüm çekirdeği içerisinde bulunan oligomerik proantosiyanidinlerin anti-enflamatuvar, anti-artritik, anti-tümoral aktivite gösterebildiği (196), kalp hastalıkları ve yaşlanmayı önlediği belirtilmiştir (197). Fenolik bileşenlerin antioksidatif özellikleri, oksijen ve nitrojen süpürme özellikleri (195,198,199), araşidonik asit mekanizması (194,200) ve iNOS modülasyonuna inhibisyon etkisi sonucu bu etkilerinin ortaya çıktığı düşünülmektedir (201,202).

Üzüm çekirdeği kullanılarak da birçok sayıda araştırma yapılmış ve üzüm çekirdeği proantosiyanidinlerinin serbest radikal süpürme yeteneklerinin vitamin C ve E'den daha kuvvetli olduğu belirtilmiştir (14,203).

Hohman ve arkadaşları 2015 yılında deneysel olarak osteoporoz oluşturulmuş rat modellerinde üzüm çekirdeği kullanımının etkilerini incelemişlerdir. Deneyin başlangıcında 3 aylık ratlar overektomize edilmiş, 8 hafta boyunca üzüm çekirdeği içeren diyetle beslenmişlerdir. Deney sonucunda üzüm çekirdeği ekstresi diyetinin kalsiyum Emilimini artırdığı, kemik yıkımını baskılayabildiği ve total olarak kemik kalitesini artırdığı görülmüştür.

Son yıllarda araştırma sayısı gittikçe artan üzüm çekirdeğinin antioksidan etkilerinin canlılar üzerindeki pozitif etkisi her geçen gün dikkat çekmektedir. Yapılan araştırma sonuçlarının pozitif etkilerinden dolayı çalışmamızda üzüm çekirdeği kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer ve doğrular nitelikte sonuçlar bulunmuştur.

Canlılarda yapılan çalışmalarda femur ve tibia gibi uzun kemiklerin mekanik özelliklerinin belirlenmesinde en çok tercih edilen yöntemler germe, sıkıştırma ve TPBT'dir. Germe, uzun kemiklere uygun ve uniaksial (vertikal veya horizontal) bir yöntemdir. Sıkıştırma ise vertebra gibi küçük kemiklere uygun, uniaksial ve doğruluğu germe testine göre daha düşük bir yöntemdir. Biyomekanik testlerde dokunun fizyolojik davranışına ve doğasına, farklı bedensel hareketlerde uzun kemiklerin doğal yaşam sürecinde karşılaştığı yüklemeye en uygun yöntemdir. Bu yüzden bu çalışmada TPBT yöntemi tercih edilmiştir (122,124,131).

Çalışmamızda 40 adet rat üzerinde overektomi yöntemiyle osteoporoz modelleri oluşturulmuştur. Deneklere 8 hafta boyunca yüksek oranda antioksidan içeren üzüm çekirdeği takviyesi uygulanmıştır. Deney öncesi ve sonrası deneklerin sağ femur ve sağ mandibula bölgesinin dansitometri ölçümleri yapılarak üzüm çekirdeğinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi araştırılmıştır. Ayrıca denekler sakrifiye edildikten sonra sağ femur ve sağ mandibula kemiklerine üç nokta kırma testi uygulanarak gruplar arası karşılaştırma yapılmış ve üzüm çekirdeğinin kemik kırılabilirliğine etkisi araştırılmıştır.

Geçmişte yapılan çalışmalarda femur üzerinde üç nokta kırma testi uygulanması sıklıkla tercih edilen yöntem olmuştur. Daha önce mandibula üzerinde üç nokta kırma testinin uygulandığı herhangi bir çalışma mevcut değildir. Biz çalışmamızda deneklerin sağ femurlarına ve bununla birlikte sağ mandibulalarına üç nokta kırma testi uyguladık.

Yahara ve arkadaşları 2005 yılında ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada günlük üzüm çekirdeği ekstresi kullanımının tibial kemik üzerindeki etkilerinin araştırmışlar ve sonuç olarak üzüm çekirdeği ekstresinin kortikal kemik yoğunluğunu ve kortikal kemik mineral içeriğini anlamlı derecede artırdığını bulmuşlardır (12).

Ishikawa ve arkadaşları 2005 yılında üzüm çekirdeği ekstresinin mandibula kondili üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Ratlara normal, düşük ve yüksek konsantrasyonlu kalsiyum diyeti uygulanmış, alınan veriler üzüm çekirdeği ekstresi diyetiyle beslenen ratlarla karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kortikal kemik yoğunluğu, total kemik miktarı, kortikal kemik miktarı, kortikal kemik mineral yoğunluğu

değerlerinin üzüm çekirdeği ekstresi kullanımıyla önemli derecede arttığı bulunmuştur (204).

Kamitani ve arkadaşlarının 2004 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada üzüm çekirdeği ekstresinin günlük gıda takviyesi olarak kullanılmasının rat mandibulasında kemik yapımı ve sağlamlığını artırdığı bulunmuştur (205).

Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Deney sonunda ölçülen sağ femur ve sağ mandibula dansitometri ölçüm sonuçlarına bakılacak olursa Kontrol ve SH grupları arasında anlamlı fark bulunmamış, OVE grubunun mineral yoğunluğunda ciddi düzeyde azalma gözlenmiştir. OVÜÇE grubunun ise OVE grubundaki azalma kadar olmasada diğer üç gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu ölçülmüştür.

OVÜÇE grubunun dansitometri değerleri Kontrol ve SH grubu değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak ise vücudun östrojen eksikliği nedeniyle kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak vücudun uyarılması ve bunun sonucunda bu azalmayı kompanse etmek için normalden fazla çalışarak kemik mineral yoğunluğunda artışa sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Bu verilere bakarak osteoporozun kemik doku üzerinde ciddi düzeyde mineral kaybına yol açtığı ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte üzüm çekirdeği ekstresinin osteoporoza bağlı gelişen kemik mineral yoğunluğundaki azalmayı önlediği ya da kompanse ettiği söylenebilir.

Mekanik ölçümler karşılaştırıldığında Kontrol, SH ve OVÜÇE grupları arasında kırılma direnci açısından anlamlı fark bulunamamıştır. OVE grubunda ise kırılma kuvveti diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Daha önce birçok çalışmada ortaya konan verilerle benzer olarak bizim çalışmamızda da osteoporozun kemik kırılma direncini artırdığı, üzüm çekirdeği gibi antioksidanların bunu engelleyebileceği ortaya koyulmuştur.

Sonuç olarak daha önce de birçok araştırmayla sonuçları ortaya konulmuş olan üzüm çekirdeği ekstresinin oral yoldan kullanımının kemik mineral yoğunluğunu artırdığı, uzun kemikler üzerinde meydana gelebilecek travmalar karşısında dayanıklılığını ve kırılmaya karşı direncini artırdığı söylenebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Canbazoglu M. Kalsiyum eaksikliğinin kemik metabolizması üzerine etkilerinin radyoizotopik, biyomekanik, densitometrik, ve histolojik yöntemlerle incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1992.
2. Gücük Tezel C. Postmenopozal kadınlarda osteoporozu belirlemede distal radius SPA, spinal ve femur DEXA, tibial ultrason yöntemlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sosyal Sigortalar Kurumu Göztepe Eğitim Hastanesi, İstanbul, 1996.
3. Meram İ. The effects of estrogen treatment on the trace elements and vitamins in menopausal women. *Mersin Üni. Tıp Fak. Dergisi*, 2001;4:472–478.
4. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*, 2006;86(1):77–91.
5. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endoc & Metabol*, 2007;92(3):747–753.
6. Eryavuz M. *Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması*; In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz: İstanbul, Güneş Yayınevi, 2005; 1-7.
7. World Health Organisation (WHO). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646-650.
8. Fleisch H. *Bisphosphonates in Bone Disease From the Laboratory to the Patient*. 2. Baskı, İngiltere: Parthenon Publishing, 1995, 115-136.
9. Ciaschini PM, Straus SE, Dolovich LR, Goeree RA, Leung KM, Woods CR, Zimmerman GM, Majumdar SR, Spadafora S, Fera LA, Lee HN. Community based intervention to optimize osteoporosis management: randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2010; 27:10:60.
10. Vittinghoff E, McCulloch CE, Woo C, Cummings SR. Estimating long-term effects of treatment from placebo-controlled trials with an extension period, using virtual twins. *Stat Med*. 2010;29(10):1127-36.
11. Pazianas M, Cooper C, Ebtino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 21(6):325-43.
12. N. Yahara, I. Tofani, K. Maki, K. Kojima, M. Kimura ‘Mechanical assessment of effect of grape seed proanthocyanidins extract on tibial bone diaphysis in rats’ *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5(2): 162-169
13. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.

14. Bagchi D, Garg A, Krohn RL. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95:179-189
15. Bancroft JD, Stevens A. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 4th ed., Newyork, Churchill Livingstone. 1996;309-339.
16. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology*. 10th ed., New York, McGraw-Hill, 2003; 144-146.
17. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 1st ed., St. Louis, Mosby Inc. 2002; 131.
18. Gartner LP, Hiatt JL. *Cartilage and Bone*. *Color Textbook of Histology*, 2nd ed., Philadelphia, Gartner W. B. Saunders. 2001;129-154.
19. Frost HM. The biology of fracture healing. Part I. *Clin Orthop Rel Res*, 1989a;248:283-293.
20. Hislop WS, Finlay PM, Moos KF. A Preliminary study into the uses of Anorganic Bone in Oral and Maxillofacial Surgery. *British J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 31:149-153.
21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbin's pathologic basis of disease*. 6th ed., London, WB Saunders Co. 1999; 138-152.
22. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. *Principles of Bone Biology*, 2nd Ed., London: Academic Press, Volume 1-2, 2002.
23. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ. *Fundamentals of Osteoporosis*, 1st Ed., London: Academic Press, 2010.
24. NIH consensus statement. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 2001;285(6):785–795.
25. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmaları. *T Klin J PM & R*, 2002; 2(1):1–10.
26. Kocabaş H, Tuncer T. Osteoporoz epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM & R-Special Topics* 2009;2(1):1–8.
27. Consus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1991;1(2):114–117.
28. Durmaz B, Çalış FA. Dünyada ve Türkiye’de osteoporozun epidemiyolojik boyutu. *Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2008;1(3):21–26.
29. Akpolat V. Kemik mineral yoğunluğunun yapay sinir ağlarıyla saptanması. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 2007.
30. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul, 1999:9–15.
31. Jamison JR. Primary osteoporosis revisited. *J CCA*, 1987;31(2):73–78.
32. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: New facts for a major geriatric syndrome. *JAGS*, 2008;56(5):935–941.
33. Chan GK, Duque G. Age-related bone loss: Old bone, new facts. *Gerontology*, 2002;48(2):62–71.
34. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007;103(3–5):620–625.
35. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. Vitamin D and the skin. *J Dermatol*, 2003;30(6):429–437.
36. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2001;22(4):477–501.

37. Aydil S. Osteoporozda egzersiz programının solunum fonksiyonlarına ve yaam kalitesine etkisi. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı stanbul 70.Yıl Fızık Tedavı ve Rehabilitasyon Eğitim ve Arağtırma Hastanesi, stanbul, 2005.
38. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2000;900: 409-412.
39. Pludowski P, Lebiedowski M, Olszaniecka M, Marowska J, Matusik H, Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis: An analysis of the muscle-bone relationship. *Osteoporos Int*, 2006;17(11):1681–1690.
40. Haspolat K, Bořnak M. ocuklarda osteoporoz. *T Klin FTR*, 2002;2(1):40–50.
41. Gke Kutsal Y. Erkeklerde osteoporoz. *T Klin FTR*, 2002;2(1):51–57.
42. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998;27(2):349–367.
43. Tanakol R. Sekonder osteoporoz. *T Klin FTR*, 2002;2(1):30–39.
44. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*, 1995;123(6):452–460.
45. etinarıslan B. Sekonder osteoporoz. *Turkiye Klinikleri J Endocrin*, 2004;2(2):114–122.
46. Templeton K. Secondary osteoporosis. *J Am Acad Orthop Surg*, 2005;13(7):475–486.
47. Miazgowski T, Kleerekoper M, Felsenberg D, Stepan JJ, Szulc P. Secondary osteoporosis: Endocrine and metabolic causes of bone mass deterioration. *J Osteoporosis*, 2012;doi:10.1155/2012/907214.
48. Romagnoli E, Del Fiacco R, Russo S, Piemonte S, Fidanza F, Colapietro F, Diacinti D, Cipriani C, Minisola S. Secondary osteoporosis in men and women: clinical challenge of an unresolved issue. *J Rheumatol*, 2011;38(8):1671–1679.
49. Bozkuř H, Canbulat N, Gven S, zer AF, Sarioėlu A. Osteoporotik omurgaya multidisipliner yaklařım. *Trk Nrořirrji Dergisi*. 2000; 10:32-40
50. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1992; 327: 620-627.
51. Seeger LL. Bone density determination. *Spine* 1997; 22(24): 49-57.
52. Sindel D. Osteoporozda grntleme yntemleri. *Prospect*. 1998; 2(3): 133-139.
53. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yntemleri. 1.Baskı., stanbul, Epsilon Matbaacılık. 2001:104-118.
54. Groen JJ, Duyvensz F, Halsted JA. Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Geront Clin* 1960; 2: 68-86.
55. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR, Feldmann G, Freiberg N, Glantz P, Kjellman O, Kristersson L, Kvint S, Kndel P, Palmquist J, Werndahl L, Astrand P. Osseointegrated Oral implants. *J.Periodontol*. 1998; 59(5): 287-296.
56. Ramesh A, Mahajan K, Thomas B, Shenoy N, Bhandary R. Alveolar bone mass in pre-and postmenopausal women with serum calcium as a marker: a comparative study. *Indian J Dent Res*. 2011;22(6):878.
57. Bras J, Van OJ CP, Abraham-Inpijn L, Kusen J, Wilmink JM. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex a diagnostic tool in metabolic bone loss, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;53:647-650.
58. Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Otani K, Wada T. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 1995; 80:612-616.
59. Von Wowern N. General and oral aspect of osteoporosis:a review. *Clin. Oral Invest*. 2001; 5: 71-82.

60. 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.
61. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;129:81-88.
62. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:2300-2306
63. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1232-1239.
64. Heaney RP, Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1567-1570.
65. Kanis JA, Johnell O, Oden A. Smoking and fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:155-62.
66. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res*. 1999;14:215-20.
67. Kanis JA, Johansson H, Johnell O. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:737-42.
68. Önvural A, Posacı C. Postmenapozal osteoporozda hormon replasman tedavisi. E. Ertüngealp, H. Seyisoğlu Editör, Menapoz ve Osteoporoz (çeviri)'de. 2. Baskı, İstanbul, Ulusal Menapoz ve Osteoporoz Derneği Yayını. 2000: 407-420.
69. Dalsky GP, Stocke G, Ehsani E. Weight bearing exercise training and lumbar spine bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988; 108: 824-828.
70. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:1-37.
71. Dequeker J, Mundy GR. Management of osteoporosis. *Rheumatol*. 2000;11:391-394.
72. Brixen K, Abrahamsen B, Kassem H. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Current Obstetrics and Gynaecology* 2005;15:251–258.
73. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:1-34.
74. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom* 2008;11:473-477.
75. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-875.
76. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;23:878-883.
77. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.
78. Chapuy MC, Arlot ME, Dubouef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
79. McClung M. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:253-271.
80. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-2938.

81. Knoke JD, Barrett-Connor E. Weight loss: a determinant of hip bone loss in older men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1132-1138.
82. Brixen K, Abrahamsen B, Kassem H. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Current Obstetrics and Gynaecology* 2005;15:251–258.
83. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Metaanalysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:529-539.
84. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:273-284.
85. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral pain. *Ann Pharmacother* 2003;37:564-570.
86. Rosen CJ. What's new with PTH in osteoporosis: where are we and where are we headed? *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2004; 15(5):229-233.
87. Bonner FJ, Chesnut CH, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA editors. *Physical medicine and rehabilitation principles and practice.* 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins. 2005. 699–719.
88. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:326-339.
89. Cabaroğlu T, Yılmaztekin M (2006). Üzümün bileşimi ve insan sağlığı üzerine etkileri, Buldan Sempozyumu, 999-1004, 23-24 Kasım, Denizli.
90. Çelik H, Çelik S, Marasalı Kunter B, Söylemezoğlu G, Boz Y, Özer C, Atak A (2005). Bağcılıkta gelişme ve üretim hedefleri, Türkiye Ziraat Mühendisliği IV. Teknik Kongresi, Cilt II, 565-588.
91. Yadav M, Jain S, Bhardwaj A, Nagpal R, Puniya M, Tomar R, Singh V, Parkash O, Prasad G, Marotta F, Yadav H (2009). Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: An update, *J Med Food*, 12, 3, 473-484.
92. Takahashi T, Koboyashi A (2003). Proanthocyanidin-containing composition, United Patent Office, 6, 506, 419.
93. Plumb GW, Pascual-Teresa SD, Santos-Buelga C, Cheynier V, Williamson G (1998). Antioxidant properties of catechins and proanthocyanidins: Effect of polymerisation, galloylation and glycosylation, *Taylor & Francis*, 29,34.
94. Escribano-Baiton T, Gutierrez-Fernandez Y, Rivas-Gonzalo JC, Santos Buelga C (1992). Characterization of procyanidins of *Vitis Vinifera* variety tintal del Paris grape seeds, *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 4, 1794-1799.
95. Shahidi F, Wanasundara PK (1992). Phenolic antioxidants, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 32, 1, 67-103.
96. Jovanovic SV, Steenken S, Tosic M, Marjanovic B, Simic MG (1994). Flavonoids as antioxidants, *J Am Chem Soc*, 116, 4846-4851.
97. Udaya FS, Wanasundara N, Amarowicz R (1994). Natural antioxidants from low pungency mustard flour, *Food Research International*, 27, 5, 489-493.
98. Toppel G, Lei B, Fraga A (2004). Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma. *Free Radic Biol Med*, 18, 11, 895.
99. Salah N, Miller NJ, Paganga G, Tijburg L, Bolwell GP, Rice-Evans C (1995). Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants, *Arch Biochem Biophys*, 322, 2, 339-346.
100. Rice-Evans C (1995). Plant polyphenols free radical scavengers or chain-breaking antioxidants, *Biochemical Society Symposia*, 61, 103-116.

101. Rice-Evans C, Spencer JP, Schroeter H, Rechner AR (2000). Bioavailability of flavonoids and potential bioactive forms in vivo, *Drug Metabol Drug Interact*, 17, 1, 4, 291-310.
102. Rice-Evans C (2001). Flavonoid antioxidants, *Curr Med Chem*, 8, 7, 797-807.
103. Gramza A, Korczak J (2005). Tea constituents (*Camellia sinensis* L.) as antioxidants in lipid systems. *Trends in Food Sci Technol*, 16, 351-358.
104. Mendoza-Wilson AM, Glossman-Mitnik D (2006). Theroretical study of the molecular properties and chemical reactivity of (+)- catechin and (-)- epicatechin related to their antioxidant ability, *JMol Struct Theocem*, 761, 97-106.
105. Shimizu M, Weinstein IB (2005). Modulation of signal transduction by tea catechins and related phytochemicals, *Mutat Res*, 225, 147-160.
106. Gerhauser C (2005). Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents, *Eur Joournal Cancer*, 41, 1941-1954.
107. Sutherland BA, Rahman RMA, Appleton I (2006). Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus on ischemia-induced neurodegeneration, *J Nutr Biochem*, 17, 291-306.
108. Gu X, Chu Q, O'Dwyer M, Zeece M (2000). Analysis of resveratrol in wine by capillary electrophoresis, *J Chromatogr A*, 881, 471-481.
109. Sinha K, Chaudhary G, Gupta YK (2002). Protective effect of resveratrol against oxidative stres in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats, *Life Sci*, 71, 655-665.
110. Yanez M, Fraiz N, Cano E, Orallo F (2006). Inhibitory effects of cis- and trans-resveratrol on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake and on monoamine oxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 344, 688-695.
111. Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ (2000). Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes, *Cardiovasc Res*, 47, 549-555.
112. Olas B, Wachowicz B (2002). Resveratrol and vitamin C as antioxidants in blood platelets, *Thromb Res*, 106, 143-148.
113. Cao Z, Li Y (2004). Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury, *Eur JPharmacol*, 489, 39-48.
114. Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D, Lane A, Latruffe N (2004). Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake, *Biochem Pharmacol*, 68, 1113-1118.
115. Wadsworth TL, Koop DR (1999). Effects of the wine polyphenolics quercetin and resveratrol on pro-inflammatory cytokine expression in ram 264,7 macrophages, *Biochem Pharmacol*, 57, 941-949.
116. Rombi M (2003). Food complement and method for cosmetic treatment based on a grape extract rich in polyphenols, US Patent No: 6, 638.545.
117. Khurana J. Bone Pathology. 2nd Ed., New York: Humana Press, 2009.
118. An YH, Draughn RA. Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface, 1st Ed., New York: CRC Press LLC., 2000.
119. Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality.

Osteoporosis Int, 2002;13(2):97–104.

120. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ. Fundamentals of Osteoporosis, 1st Ed., London: Academic Press, 2010.
121. Burr DB. The contribution of the organic matrix to bone's material properties. *Bone*, 2002;31(1):8–11.
122. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: A Tutorial. *Bone*, 1993;14(4):595–608.
123. Burr DB. The contribution of the organic matrix to bone's material properties. *Bone*, 2002;31(1):8–11.
124. Corwin SC. Bone Mechanics Handbook. 2nd Ed., New York: CRC Press LLC., 2001: 7-1–7-26.
125. Nordin M, Frankel VH. Basic biomechanics of the musculoskeletal system. 3rd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:27–55.
126. Adler RA. Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management. 2nd Ed., New York: Humana Press, 2010
127. Gürgül S, Erdal N, Yılmaz SN, Yıldız A, Ankaralı H. Deterioration of bone quality by long-term magnetic field with extremely low frequency in rats. *Bone*, 2008;42(1): 74–80.
128. Deng HW, Liu YZ. Current Topics in Bone Biology, 1st Ed., London: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2005.
129. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of Bone Biology, 2nd Ed., London: Academic Press, Volume 1-2, 2002.
130. Khurana J. Bone Pathology. 2nd Ed., New York: Humana Press, 2009.
131. Sevil F. TavÇan Femur'unun morfometrik ve biyomekanik özellikleri üzerine ovariectominin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2006.
132. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med*, 2003;349(4):327–334.
133. Aloia JF, Vaswani A, Mikhail M, Badshah M, Flaster E. Cancellous bone of the spine is greater in black women. *Calcif Tissue Int*, 1999;65(1):29–33.
134. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res*, 1997;12(4):683–690.
135. Barden H. Bone mineral density of the spine and femur in normal U.S. white females. *J Bone Miner Res*, 1997;12(1):248
136. Currey JD. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporosis Int*, 2003;14(Suppl 5):29-36.
137. Kopperdahl DL, Keaveny TM. Yield strain behavior of trabecular bone. *J Biomech*, 1998;31(7):601–608.

- 138.Schulmerich MV, Finney WF, Fredricks RA, Morris MD. Subsurface Raman spectroscopy and mapping using a globally illuminated non-confocal fiber-optic array probe in the presence of Raman photon migration. *Appl Spectrosc*, 2006;60(2):109–114.
- 139.Ulrich D, Hildebrand T, van Rietbergen B, Müller R, Rüegsegger P. The quality of trabecular bone evaluated with micro-computed tomography, FEA and mechanical testing. *Stud Health Technol Inform*, 1997;40:97–112.
- 140.Currey JD. What determines the bending strength of compact bone? *J Exp Biol*, 1999;202(18):2495–2503.
- 141.Misof BM, Roschger P, Baldini T, Raggio CL, Zraick V, Root L, Boskey AL, Klaushofer K, Fratzl P, Camacho NP. Differential effects of alendronate treatment on bone from growing osteogenesis imperfecta and wild-type mouse. *Bone*, 2005;36(1):150–158.
- 142.Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004;34(1):195–202.
- 143.Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age related changes in microstructure. *Bone*, 1997;21(2):191–199.
- 144.Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9(8):1137-41.
- 145..Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*, 2006; 367: 2010–2018.
- 146.Öztürk EA, Gök H,Yalçın P. Postmenapozal osteoporozda Alendronat sodyum ve kalsitriol kombinasyon tedavisinin etkinliği. *Romatizma*, Cilt:20, Sayı:3, 2005.
- 147.Benhamou CL. Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine*, 2007;74:39-47.
- 148.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.
- 149.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.
- 150.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.
- 151.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.
- 152.Wronski TJ, Lowry PL, Walsh CC, Ignaszewski LA. Skeletal alterations in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int*, 1985; 37(3), 324–328.
- 153.Wronski TJ, Cintrón M, Doherty AL & Dann LM. Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1988; 123: 681-686.

- 154..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.
- 155.Norimatsu H, Mori S, Kawanishi J. immobilization as the pathogenesis of osteoporosis; Experimental and klinical studies. *Osteoporosis Int*, 1997; 7:57-62.
- 156.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.
- 157.Martel C, Picard S, Richard V, Belanger A, Labrie C, Labrie F. Prevention of bone loss byEM-800 and raloxifene in the ovariectomized rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000; 74:45-56.
- 158.Rehman MTA, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ. Histomorphometric classification of postmenopausal osteoporosis: implications for the management of osteoporosis. *J Clin Pathol* 48: 229-235, 1995.
- 159.Kharode YP, Sharp MC, Bodine PV. Utility of the ovariectomized rat as a model for human osteoporosis in drug discovery. *Methods Mol Biol*. 2008; 455: 111-24.
- 160.Jee WSS, Yao W. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2001;1(3):193-207.
- 161.Sert C, Mustafa D, Düz MZ, Asken F, Kaya A. The preventive effect on bone loss of 50 Hz, 1 mT electromagnetic field in ovariectomized rats. *J. Bone and Min. Metab*, 2002; 20(6):345-349.
- 162.Turner RT, Maran A, Lotinun S, Hefferan T, Evans GL, Zhang M, Sibonga JD. Animal models for osteoporosis. *Rev Endocr Metab Dis*, 2001;2(1):117–127
- 163.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.
- 164.Yang J, Pham SM, Crabbe DL. Effects of oestrogen deficiency on rat mandibular and tibial microarchitecture. *Dentomaxillofac Radiol*, 2003; 32(4):247-51.
- 165.Cao T, Shiota T, Yamazaki M, Ohno K, Michi KI. Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clin Oral Implants Res*, 2001;12(6):604-648.
- 166.Jiang G, Matsumoto H, Fujii A. Mandible bone loss in osteoporosis rats. *J Bone Miner Metab*,2003;21(6):388-395.
- 167.Erdoğan O, Shafer DM, Taxel P, Freilich MA. A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,2007;104(6):738.e1-13.
- 168.Von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol*, 1994;65(12):1134-8.
- 169.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.
- 170.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.
- 171.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.

172. 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.
173. Atwood DA. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent*, 1971; 26(3):266-79.
174. Ortman LF, Hausmann E, Dunford RG. Skeletal osteopenia and residual ridge resorption. *J Prosthet Dent*, 1989; 61(3):321-5.
175. Black DM, Cummings SR, Karpf DB. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
176. L.H.B.C. da Paz, V.de Falco, N.C. Teng et al. Effect of 17 β -estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats. *Brasilian Journal of Medical and Biological Research* 2001. 34:1015-1022.
177. Gulam M., Thornton M.M., Hodsman A.B., Holdsworth D.W., Bone mineral measurement of phalanges: comparison of radiographic absorptiometry and area dual X-ray absorptiometry, *Radiology*, 216, 586-91: 2000.
178. Lane J.M., Russell L., Khan S.N., Osteoporosis, *Clin Orthop.*, 372, 139-50, 2000.
179. Pastoriau P., Chomel A., Bonnet J., Specific evaluation of localized bone mass and bone loss in the rat using dual-energy absorptiometry subregional analysis, *Osteoporosis International*, 5, 143-9, 1995.
180. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R. Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporos Int*, 1991; 2:34-38.
181. 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.
182. 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.
183. Altindag, O. Total oxidative/antioxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol. Int*, 2008; 28 (4), 317–321.
184. 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.
185. 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 across-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:1523–1527.
186. 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.
187. Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis– a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res*, 1999; 69:194–197.
188. 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.
189. Özgöçmen S, Kaya H, Fadılhoğlu 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.

- 190.Singh D, Lippman S. Cancer chemoprevention part 2: Hormones, nonclassic antioxidant natural agents, NSAIDs, and other agents. *Oncology* 1998;12:1787-1800.
- 191.Hong W, Sporn M. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997;278:1073-1077.
- 192.Hertog MG, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer* 1993;20:21-29.
- 193.Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds in human nutrition. *J Food Sci Agric* 2000;80:1094-1117.
- 194.Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995;235:207-219.
- 195.Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2744-2752.
- 196.Zhao J, Wang J, Chen Y, Agarwal R. Anti-tumorpromoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-39-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis* 1999;20:1737-1745.
- 197.Maffei-Facino R, Carini M, Aldini G, et al. Procyanidines from *Vitis vinifera* seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: Antioxidant intervention and/or iron and copper sequestering ability. *Planta Med* 1996;62:495-502.
- 198.Belguendouz L, Fremont L, Linard A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1997;53:1347-1355.
- 199.Plumb GW, De Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Cheynier V, Williamson G. Antioxidant properties of catechins and proanthocyanidins: Effect of polymerisation, galloylation and glycosylation. *Free Radic Res* 1998;29:351-358.

200. MacCarrone M, Lorenzon T, Guerrieri P, Agro AF. Resveratrol prevents apoptosis in K562 cells by inhibiting lipoxygenase and cyclooxygenase activity. *Eur J Biochem* 1999;265:27-34.
201. Kim HP, Lee JY, Jeong JK, et al. Nongenomic stimulation of nitric oxide release by estrogen is mediated by estrogen receptor alpha localized in caveolae. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263:257-262.
202. Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkB in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol* 1999;126:673-680.
203. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, et al. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacol* 1998;30:771-776
204. Ishikawa M, Maki K, Tofani I, Kimura, Kimura M 'Grape seed proanthocyanidins extract promotes bone formation in rat's mandibular condyle 'European Journal of Oral Science 2005
205. Y Kamitani, K Maki, I Tofani, Y Nishikawa, K Tsukamoto, M Kimura 'Effects of grape seed proanthocyanidins extract on mandibles in developing rats 'Oral Diseases (2004) 10, 27-31

ÖZGEÇMİŞ

12.11.1987 tarihinde Zonguldak'ın Alaplı ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğretimini Karadeniz Ereğli'de tamamladı. Yükseköğrenimini 2004-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde tamamladı. 2012 yılında Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi süresince Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda klinik ve akademik çalışmalarda bulundu.



ORJINALLIK RAPORU

%**13**

BENZERLIK ENDEKSI

%**9**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**7**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 2
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Afyon Kocatepe University Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
5	dent.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	www.genbilim.com İnternet Kaynağı	% 1
7	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	www.nuveforum.net İnternet Kaynağı	<% 1
9	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

10	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	nevzatkonar.blogspot.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
13	TAŞAR, Ferda, TÜMER, Celal, ŞENÇİFT, Kemal, CERİTOĞLU and Gökçe. "Yaygın oral leukoplakinin tedavisinde ND-Yag laser (bir olgu raporu)", İstanbul Üniversitesi, 1997. Yayın	<% 1
14	www.modemedikal.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.erdalkolan.com İnternet Kaynağı	<% 1
16	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	pdf.ilacprospektusu.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
19	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<% 1

20	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
21	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.vucutbilim.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	www.ajcionline.org İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.odevsel.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	journals.tubitak.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
27	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	repositorio.ufsm.br İnternet Kaynağı	<% 1
29	eski.teb.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
30	www.turkjem.org İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.hasekidergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1