

Overektomili Sıçanlarda Alendronatın Böbrek Dokusu Üzerindeki Etkileri

Özge ÇEVİK¹  Ahmet Hamdi ARSLAN²

¹ Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, TR-58140 Sivas - TÜRKİYE

² Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, TR-34728 İstanbul - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2013-8759

Özet

Alendronat kemik rezorpsiyonunun selektif inhibitörü olan bir aminobifosfonat olup özellikle postmenopozal dönemde görülen osteoporozun tedavisinde kullanılmaktadır. Postmenopozda ortaya çıkan değişikliklerin yaşam kalitesini etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada overektomili sıçanlar üzerinde alendronat tedavisinin zamana bağlı olarak böbrekteki oksidan durum üzerinde etkisi incelenmiştir. Overektomi yapılan sıçanlara 2, 4 ve 8 hafta alendronat (0.3 mg/kg) intravenöz uygulanmıştır. Serumda ürik asit ve kreatinin düzeyleri, böbrek dokusunda malondialdehid (MDA) ve glutatyon (GSH) düzeyi, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesine bakılmıştır. Overektomili sıçanlarda serum kreatinin ve ürik asit düzeylerinin yükseldiği, alendronat tedavisi ile zaman bağlı olarak azaldığı görülmüştür. Böbrek MDA düzeyleri ve MPO aktivitesinin hem overektomi grubunda hem de alendronat tedavisi alan gruplarda yükseldiği görülmüştür. Buna karşın overektomili grupta böbrek GSH, SOD ve CAT düzeylerinin azaldığı, alendronat tedavisi ile zamana bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonunun görüldüğü overektomide böbrek dokusunda bazı oksidatif değişiklikler meydana geldi ve alendronat tedavisinin zamana bağlı olarak antioksidan kapasiteyi arttırdığı bu çalışmada gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Alendronat, Oksidatif stres, Overektomi, Bifosfonat

Effects of Alendronate on Kidney Tissue of Ovariectomized Rats

Summary

Alendronate is an aminophosphonate, selective inhibitory of bone resorption, used for treatment of osteoporosis in postmenopause. It is known that changes occurring in postmenopausal period effect the quality of life. In this study, effect of the alendronate treatment time on renal oxidative status was investigated in ovariectomized rats. Alendronate was intravenously administered at 0.3 mg/kg dosage on weeks 2, 4 and 8. Serum creatinine and uric acid levels and kidney malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and myeloperoxidase (MPO) level and activities were measured. Serum creatinine and uric acid levels increased in depending on the time of alendronate treatment on ovariectomized rats. Kidney MDA level and MPO activity increased in both ovariectomized and alendronate groups. Kidney GSH level and SOD and CAT activities decreased in the ovariectomized rats and these levels increased in depending on time of alendronate treatment. As a result, some oxidative changes occurred in the kidney tissue of ovariectomized rats with bone resorption and alendronate treatment increased the antioxidant capacity in depending on the time.

Keywords: Alendronate, Oxidative stress, Ovariectomy, Biphosphonate

GİRİŞ

Günümüzde osteoporoz tedavisinde birçok ajan kullanılmaktadır. Özellikle hormon replasman tedavisi hem osteoporozun önlenmesinde hem de tedavisinde kullanılır. Bunun yanı sıra hormon replasman tedavisi ile birlikte veya tek başına bifosfonatların da oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bifosfonatlar, kemik metabolizmasına güçlü etkileri olan pirofosfatın sentetik analoglarıdır. Başlıca

etkiyi kemik metabolizması üzerine doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktiviteyi azaltarak gösterirler. Bifosfonatlar dolaylı olarak da osteoblastik aktiviteyi de azaltırlar ve kalsiyumun tutulumunu sağlarlar^[1]. Bifosfonatlar içerisinde en sık kullanılanlar arasında bulunan alendronat nitrojen içeren osteoporoz tedavisinde etkinliği ispatlanmış antirezortif ajanlardan biridir^[2]. Alendronat



İletişim (Correspondence)



+90 346 2191010/3908



dagdevirenozge@gmail.com

amino-bifosfanat grubunun bir bileşiği olup nitrojen içermeyen diğer bifosfonatlara göre 10-100 kat daha fazla rezorbsiyonu inhibe etme gücüne sahiptir [3]. Yapılan çalışmalarla post menopozal osteoporozda alendronat tedavisinin etkin olduğu ve bazı ilaçlar ile kombinasyonunda etkili bir tedavi rejimi olabileceği gösterilmiştir [4]. Ayrıca nitrojen içeren bifosfonatların kanserde gerçekleşen kemik metastazı üzerinde de etkili olduğu bildirilmektedir [5]. Bifosfonatların oksidatif stresi arttırarak antioksidan etkiyi azalttığı bildirilirken [6], bazı çalışmalarda da antioksidan sistemler üzerinde farklı etkiler gösterdiği öne sürmektedir [7]. Bu çalışma ile overektomili sıçanların böbrek dokusunda alendronatın oksidan ve antioksidan denge üzerinde etkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada 42 adet ortalama ağırlığı 302.21±30.88 g olan wistar albino sıçan kullanıldı. Çalışma Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde 45.2005.MAR nolu etik kurul onayı alınarak yapıldı. Hayvanlar standart kafeslerde standart laboratuvar yemiyle beslendiler, su ve yem kısıtlaması yapılmadı. Oda ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, sıcaklık 22±2°C ve nem oranı %50±10 olacak şekilde ayarlandı.

Overektomi

Overektomize gruplara ait sıçanlara 40 mg/kg g ketamin hidroklorid (Ketasol*, Richter Pharma, Avusturya) AG ve 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun* Bayer, İstanbul, Türkiye) intramusküler uygulandı ve hayvanlar genel anesteziye alınıp dorso-ventral olarak diseksiyon tahtasına sabitlendi. Abdominal bölgede merkez 1 cm bir deri insizyonu yapılarak ve bağ dokusu ayrılarak periton boşluğuna ulaşıldı. Ovaryumlar, insizyonun uterus tüpü ile birleştiği yerden ligatüre edilerek kesildi ve uterus tekrar eski yerine yerleştirildi. Çalışmada sıçanlar 7 gruba ayrılmış ve her bir grup 6 adet sıçandan oluşmaktadır. Gruplar kontrol, overektomi (OV) ve overektomi + Alendronat (OV + AL) olarak oluşturuldu, alendronat uygulaması 2, 4 ve 8 hafta periyodlarda gerçekleştirildi. Alendronatın osteoporoz tedavisinde önerilen günlük dozu baz alınarak sıçanlara alendronat 0.3 mg/kg olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Aynı zamanda kontrol grubunu oluşturan sağlıklı ve overektomili sıçanlara da placebo olarak serum fizyolojik verilerek aynı koşullarda bekletildi.

Kan ve Doku Örnekleri

Bütün gruplardaki hayvanlar, son uygulamadan 24 saat sonra genel anestezi altında 40 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketasol*, Richter Pharma, Avusturya) AG ve 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun* Bayer, İstanbul, Türkiye) kullanılarak kardiyak delme işlemi ile sakrifiye edildikten sonra kan ve böbrek dokusu örnekleri alındı. Kan örnekleri +4°C'de 2.500 rpm'de 5 dak. santrifüj

edilerek serum ayrıldı. Serumda kreatinin ve ürik asit seviyelerine bakıldı. Böbrek dokuları tüm homojenatta 1:10 (w/v) bulunacak şekilde homojenizatörde %1.15 KCl içeren tampon ile buz içerisinde homojenize edildi. Homojenattan 5000 rpm'de, +4°C'de 15 dak. santrifüj yapılarak süpernatant elde edildi. MDA, GSH düzeyleri ile MPO, SOD ve CAT aktiviteleri belirlendi.

Serumda Kreatinin ve Ürik Asit Ölçümü

Serumda kreatinin ölçümü alkali koşullarda kreatinin ve pikrik asitin kompleks oluşturmasına dayanan Jaffe [8] metoduna göre yapıldı. Kompleksin renk yoğunluğunun absorbansı 520 nm'de spektrofotometrede ölçüldü, sonuçlar kreatinin standart grafiği kullanılarak hesaplandı. Ürik asitin ürikaz enziminin katalizörlüğünde allantoin ve hidrojen peroksit dönüşmesi sonrasında oluşan kromojen bileşiğin rengin 520 nm de ölçülmesine dayanan ürik asit ticari kiti (URI-10100, BT) kullanılarak spektrofotometrede (Shimadzu UV 1800, Japan) tespit edildi.

Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerin Ölçümü

- *MDA ve GSH Ölçümü*: Dokuda MDA için Beuge yöntemine göre yapıldı [9]. 1:10 doku homejenatı üzerine eşit hacimde %15 w/v trikloroasetik asit, %0.375 w/v tiyobarbütürik asit ve 0.25 mol/L hidroklorik asit içeren çözeltisi eklendi ve karıştırıldı. Karışım 30 dak. kaynar su banyosunda bekletildikten sonra 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildikten sonra 535 nm de okundu. GSH tayini için modifiye Ellman yöntemi kullanıldı [10]. Homojenattan elde edilen 0.5 ml süpernatant üzerinde 2 ml of Ellman ayırıcı eklenerek absorbansı 412 nm de ölçüldü.

- *MPO, CAT ve SOD Aktivite Ölçümü*: MPO aktivitesi için Hillegass yöntemi kullanıldı [11]. Doku örnekleri %0.5 HETAB içeren 50 mM fosfat tamponunda homojenize edildi. Örnekler 20 mg/ml o-dianisidin hidroklorür ve 20 mM H₂O₂ içeren tampon ile karıştırıldıktan 3 dak. sonra 460 nm'de ölçüm yapıldı. CAT aktivitesi Aebi yöntemi kullanılarak UV/visible spektrofotometrede (Shimadzu UV 1800, Japan) ölçüldü [12]. Bu yöntemde H₂O₂'nin H₂O ve O₂'ye dönüşümünü sırasında oluşan absorbans azalması 240 nm de takip edildi. SOD aktivitesi Mylroie yöntemine göre yapıldı [13]. 50 µl örnek üzerine 2 ml tampon (50 mM fosfat tamponu içerisinde 0.1 mM EDTA, 0.39 mM riboflavin, 6 mM o-dianisidin) eklenir. 20W floresan ışık önünde 37°C'de 8 dakikadaki absorbansı 460 nm'de ELISA okuyucusunda (Epoch Biotek, USA) ölçüldü. Protein tayini için Bradford yöntemi kullanıldı [14].

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tek örnekleme Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uyup uymadığı incelendi. Tüm gruplarda normal dağılım olması durumunda, grup içi değerlendirmeler one-way

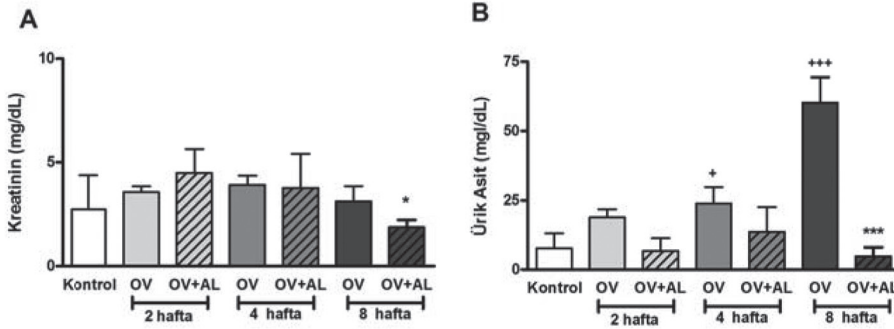
Anova testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $P<0.05$ olarak kabul edildi. Değerler ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SS) olarak verildi.

BULGULAR

Serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı olarak OV grubunda kontrol grubuna göre yükseldiği görülmüş fakat bu artış anlamlı bulunamamıştır (Şekil 1A). 8 haftalık sonuçlara bakıldığında zaman OV+AL grubunda kreatinin düzeylerinin OV grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($P<0.05$). Şekil 1B'de görüldüğü gibi serum ürik asit düzeyleri zamana bağlı olarak 4 hafta ($P<0.05$) ve

8 haftalık ($P<0.001$) OV gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış göstermiştir. 8 haftalık alendronat uygulaması olan OV+AL grubu ile OV grubu karşılaştırıldığında serum ürik asit seviyeleri anlamlı derecede azalmıştır ($P<0.001$).

Oksidatif stres göstergelerinden biri olan MDA seviyeleri böbreklerde 2 ve 4 haftalık OV gruplarında kontrol grubuna göre artış göstermiştir ($P<0.001$). Alendronat uygulaması ile 2, 4 ve 8 haftalık bütün OV+AL grupları kendi OV grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinin anlamlı derecede arttığı görülmektedir (Şekil 2A, $P<0.001$). Aynı zamanda MPO düzeylerine bakıldığında 2 ve 4 haftalık OV gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış görül-

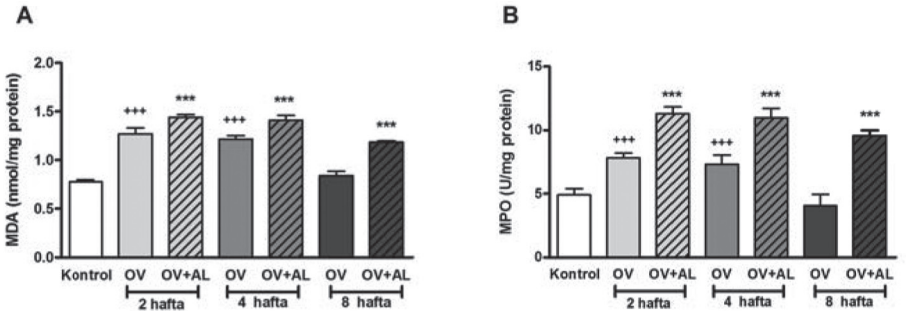


Şekil 1. Serum parametrelerindeki değişiklikler, **A)** Serum kreatinin seviyeleri, **B)** Serum ürik asit seviyeleri (+: kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, *: OV grubu ile karşılaştırıldığında)

Fig 1. Changes in serum parameters, **A)** Serum creatinine levels, **B)** Serum uric acid levels (+: compared to control group, *: compared to OV group)

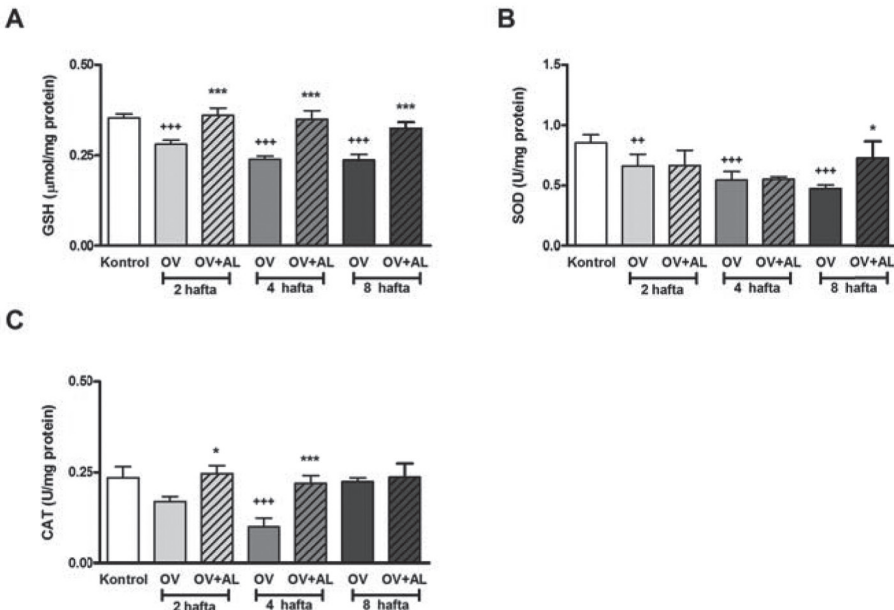
Şekil 2. Böbrek dokusunda oksidatif stres değişiklikleri, **A)** Böbrek MDA seviyeleri, **B)** Böbrek MPO seviyeleri (+: kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, *: OV grubu ile karşılaştırıldığında)

Fig 2. Oxidative stress changes in kidney tissue, **A)** Kidney MDA levels, **B)** Kidney MPO levels (+: compared to control group, *: compared to OV group)



Şekil 3. Böbrek dokusu antioksidan kapasite değişiklikleri, **A)** Böbrek GSH seviyeleri, **B)** Böbrek SOD seviyeleri, **C)** Böbrek CAT düzeyleri (+: kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, *: OV grubu ile karşılaştırıldığında)

Fig 3. Antioxidant capacity changes in kidney tissue, **A)** Kidney GSH levels, **B)** Kidney SOD levels, **C)** Kidney CAT levels (+: compared to control group, *: compared to OV group)



Şekil 3. Böbrek dokusu antioksidan kapasite değişiklikleri, **A)** Böbrek GSH seviyeleri, **B)** Böbrek SOD seviyeleri, **C)** Böbrek CAT düzeyleri (+: kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, *: OV grubu ile karşılaştırıldığında)

Fig 3. Antioxidant capacity changes in kidney tissue, **A)** Kidney GSH levels, **B)** Kidney SOD levels, **C)** Kidney CAT levels (+: compared to control group, *: compared to OV group)

mektedir ($P<0.001$). OV+AL gruplarında da alendronat tedavisinin ardından OV gruplarına göre 2, 4 ve 8 haftalık gruplarda anlamlı bir artış görülmektedir (Şekil 2B, $P<0.001$).

Antioksidan durumun belirteçleri GSH, SOD ve CAT aktivitesi Şekil 3'te gösterilmektedir. Böbrek GSH düzeyleri her üç grubun OV gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş göstermektedir ($P<0.001$). Bu GSH düzeylerindeki düşüş alendronat uygulanması ile her üç grubun OV+AL gruplarında OV gruplarına göre artış göstermektedir (Şekil 3A, $P<0.001$). SOD aktivite seviyelerinin OV grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 2 haftalık grupta azaldığı ($P<0.01$), 4 ve 8 haftalık grupta bu azalışın daha fazla olduğu görülmektedir ($P<0.001$). Alendronat uygulanan gruplarda böbrek SOD düzeylerinin 8 haftalık uygulamada OV+AL grubu ile OV grubu karşılaştırıldığında yükseldiği görülmektedir. SOD düzeylerinde 2 ve 4 haftalık alendronat uygulanan gruplarda anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir (Şekil 3B, $P<0.05$). CAT aktivite düzeylerinin OV gruplarında kontrol grubuna göre azaldığı fakat 4 haftalık OV grubunda anlamlı olarak değiştiği görülmektedir ($P<0.001$). Alendronat uygulanması ile OV+AL grupları OV grupları ile karşılaştırıldığında CAT aktivitesinde artış görülmekle birlikte 2 hafta ($P<0.05$) ve 4 haftalık ($P<0.05$) uygulamalarda anlamlı değişiklik bulunmuştur (Şekil 3C).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Alendronat özellikle postmenopozal dönemde görülen osteoporozun tedavisinde kullanılan osteoklasta bağımlı kemik rezorpsiyonunun selektif inhibitörü olan bir aminobifosfonattır [15]. Bifosfonatlar insan vücudunda böbrekler tarafından elimine edilir. Hayvanlarda yüksek dozlarda verilen bifosfonatların renal fonksiyonlar üzerinde çeşitli yan etkilerinin olduğu bildirilir. Bifosfonatların postmenopozal osteoporozda böbrek fonksiyonları üzerinde yan etkisinin olmadığı ile ilgili görüşlerde mevcuttur [16].

Alendronat uygulamasının serumda bazı parametrelerde değişiklik yarattığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [17]. Çalışmamızda renal fonksiyonlardaki değişikliği görmek için serum kreatinin ve serum ürik asit değerlerini inceledik. Çalışmamızda 8 hafta alendronat uygulanması ile serum kreatinin düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Serum kalsiyum/kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyon testlerinin yanı sıra osteoporoz tanısında kullanılan belirteçlerdir. Kovac ve ark.[18], böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kemik kaybının önlenmesinde alendronatın etkili olduğunu ve alendronatın serum kreatinin düzeylerini uzun süreli tedavide azalttığını bildirmişlerdir. Buna karşın Shahbazian ve ark.[19], postmenopozlu hastalarla yaptıkları çalışmada oral olarak kullanılan günlük 10 mg alendronatın serum kreatinin ve kalsiyum düzeyleri üzerinde etkili olmadığını göstermişlerdir. Postmenopoz döneminde serum ürik asit seviyelerinin arttığı ve renal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmek-

tedir. Postmenopozal dönemde uygulanan hormon replasman tedavisi ile bu etkinin azaldığı öne sürülmektedir [20,21]. Çalışmamızda overektomili sıçanlarda serum ürik asit düzeylerinin arttığını ve alendronat tedavisi ile düştüğünü gözlemledik. Jamal ve ark.[22], alendronat kullanımının ileri yaşlardaki kadınlarda renal fonksiyonlar üzerine yaptıkları çalışmada kreatinin klirensi ve serum kreatinin düzeyleri ile ilgili olumlu bulgular elde etmişlerdir. Postmenopozda azalan kreatinin klirensinin ve artan serum kreatinin düzeylerinin alendronat tedavisi ile düzeldiğini ve alendronat tedavisinin güvenli ve yan etkisinin az olduğunu öne sürmektedirler

Bifosfanatların oksidatif stres üzerinde etkili olduğu ve antioksidan sistemler üzerinde farklı etkiler gösterdiği bildirilmektedir [6,7]. Reaktif oksijen türleri (ROT) birçok biyolojik reaksiyonlarda yer almakla birlikte bazı hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar [23]. ROT' lar hücre membranı, genetik materyaller ve enzimatik yollar üzerine etki ederek doku hasarına neden olabilirler. Serbest radikaller ile antioksidan dengenin bozulması durumunda hücreler oksidatif hasara karşı birtakım enzimatik ve enzimatik olmayan sistemleri harekete geçirirler [24,25]. Serbest radikaller aracılığında hücre membranının stabilitesinin bozulması ile lipid peroksidasyonun gerçekleşmesi sonucu meydana gelen MDA, oksidatif stresin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılır. MPO nötrofillerden salınan bir enzim olup, nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olarak kabul edilir. Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin potansiyel bir kaynağıdır ve özellikle inflamatuvar hastalıklarda meydana gelen doku hasarında rol oynarlar [26]. Hücreler için SOD, CAT ve GSH önemli savunma mekanizmalarının temelini oluştururlar. Hücre içinde mitokondride yer alan SOD süperoksit radikalini hidrojen peroksit dönüştüren antioksidan bir enzimdir. CAT ise hücrelerde peroksizomlarda bulunan hidroksil radikallerinin oluşumunu önleyerek hidrojen peroksiti suya ayırıtıran bir enzimdir. Glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden meydana gelen suda çözünür bir antioksidan ve indirgeyici ajan olan GSH serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. GSH hücrel savunma sistemlerinde rol oynayarak oksidatif hasarlarda başlıca koruyucu mekanizmayı oluşturur. Çeşitli uyarılarla oluşan doku hasarlarında GSH düzeylerinde azalma olduğu bildirilmektedir [25,27].

Postmenopoz döneminde oksidatif strese artış olduğu ve antioksidan denge üzerinde büyük değişikliklerin olduğu klinik çalışmalarda bildirilmektedir [23]. Yapılan çalışmalarda postmenopoz döneminin taklit edildiği overektomi oluşturulan sıçanlarda oksidatif stresin arttığı SOD, CAT, GPx gibi antioksidan enzimlerin azaldığı gösterilmiştir [28-30]. Çalışmamızda overektomide SOD ve CAT aktivitesinin düştüğünü uzun süre alendronat uygulaması ile bu aktivitenin arttığını gözlemledik. Muthusami ve ark.[31], overektomili sıçanların femur dokusunda MDA seviyelerinin normal sıçanlara göre arttığını, SOD ve GPx seviye-

lerinin düştüğünü göstermişlerdir. Biz çalışmamızda overektomide ve alendronat uygulanmasının MDA ve MPO düzeylerinin arttırdığını belirledik. Alendronatın yüksek dozlarda toksik etki yaratarak oksidatif stresi arttırdığı da ayrıca bildirilmiştir [32]. Yalın ve ark.[33], overektomili sıçanlarda alendronat uygulamasının hepatik antioksidan enzimler üzerine etkisi konusunda yaptıkları çalışmada alendronat uygulanması ile karaciğer MDA ve SOD seviyelerini yükseldiğini bildirmişlerdir. Alendronat uygulamasının antioksidan sistemler üzerindeki etkisi ile ilgili çok fazla çalışmaya rastlanamamıştır. Konyalıoğlu ve ark.[34], overektomize sıçanlarda beyin, kalp ve karaciğer dokusunda GSH düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda overektomi gruplarında GSH düzeylerinin azaldığını ve alendronat tedavisi ile arttığını bulduk. Literatürle bu konuda paralellik göstermekle birlikte alendronatın GSH düzeyleri üzerinde etkili olduğu ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Benghuzzi ve ark. tarafından overektomili sıçanlarda 4 hafta alendronat tedavisi ile renal fonksiyonlarda meydana gelen hasarın düzeltilebileceği vurgulanmıştır [35]. Zinnuroglu ve ark.[7], postmenopozal osteoporozda görülen oksidatif strese karşı bifosfonat kullanımının etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, overektomi ile meydana gelen kemik rezorbsiyonunda böbrek dokusu üzerinde bazı oksidatif değişiklikler üzerinde alendronat tedavisinin zamana bağlı olarak antioksidan kapasiteyi arttırdığı tespit edilmiştir. Klinik açıdan post menopozal dönemde alendronat kullanımını osteoporoz riskini azaltabileceği gibi böbrek fonksiyonlarının korunmasında da önemlidir.

KAYNAKLAR

- Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ:** Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int*, 9 (2): 66-80, 1999.
- Bağış T, Bağış S, Gökçel A, Kılıcıdağ E, Tarım E, Saygılı Yılmaz E:** Postmenopozal osteoporoz tedavisinde hormon replasman tedavisi ve alendronate: kombine edelim mi? *T Klin Jineköl Obst*, 12 (6): 504-508, 2002.
- Giger EV, Castagner B, Leroux JC:** Biomedical applications of bisphosphonates. *J Control Release*, 167 (2): 175-88, 2013.
- Köşüş A, Köşüş N, Çapar M:** Comparison of single agent and combination therapy of alendronate and tibolone in postmenopausal osteoporosis. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst*, 15 (2): 81-86, 2005.
- Rennert G:** Bisphosphonates: beyond prevention of bone metastases. *J Natl Cancer Inst*, 103 (23): 1728-1729, 2011.
- Karabulut AB, Gül M, Karabulut E, Kiran TR, Ocak SG, Otlu O:** Oxidant and antioxidant activity in rabbit livers treated with zoledronic acid. *Transplant Proc*, 42 (9): 3820-3822, 2010.
- Zinnuroglu M, Dincel AS, Kosova F, Sepici V, Karatas GK:** Prospective evaluation of free radicals and antioxidant activity following 6-month risedronate treatment in patients with postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int*, 32 (4): 875-880, 2012.
- Bonnes RW, Taussky HH:** The colorimetric determination of creatinine by the Jaffe's reaction. *J Biol Chem*, 158, 581-589, 1945.
- Beuge JA, Aust SD:** Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 52, 302-311, 1978.
- Beutler E:** A Manual of Biochemical Methods. Glutathione in red blood cell metabolism. 3rd ed., 112-114, Grune and Stratton, New York, 1975.
- Hillegass LM, Griswold DE, Brickson B, Albrightson-Winslow C:** Assessment of myeloperoxidase activity in whole rat kidney. *J Pharmacol Methods*, 24 (4): 285-295, 1990.
- Aebi H:** Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 105, 121-126, 1984.
- Myroie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J:** Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 82, 512-520, 1986.
- Bradford MM:** A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal Biochem*, 72, 248-254, 1976.
- Gertz BJ, Holland SD, Kline WF:** Studies of the oral bioavailability of Alendronat. *Clin Pharmacol Ther*, 58 (3): 288-298, 1995.
- Miller PD:** The kidney and bisphosphonates. *Bone*, 49 (1): 77-81, 2011.
- Sener A, Altundal H, Goker B, Yurtsever E:** Alendronatın dış çekimi sonrası ratlarda plazma biyokimyasal parametrelerine ve oksidatif strese etkisi. *GÜ Diş Hek Fak Derg*, 26 (3): 147-153, 2009.
- Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF:** Prevention of bone loss with alendronate in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 70 (10): 1542-1543, 2000.
- Shahbazian H, Mowla K, Shahbazian HB, Peydayesh B, Ehsanpour A:** Efficacy and safety of alendronate in the prevention of bone loss in renal transplant recipients. *Indian Journal of Nephrology*, 17 (2): 61-66, 2007.
- Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T:** Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet*, 354 (9179): 650, 1999.
- Hak AE, Choi HK:** Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women-the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*, 10 (5): R116, 2008.
- Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, Cummings SR:** Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: An analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*, 22 (4): 503-508, 2007.
- Spector A:** Review: Oxidative stress and disease. *J Ocul Pharmacol Ther*, 16 (2): 193-201, 2000.
- Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Munoz E, Mendoza-Nunez VM:** Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*, 19 (3): 361-7, 2012.
- Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y:** Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine*, 7 (5): 36-44, 2010.
- Nagy P, Kettle AJ, Winterbourn CC:** Neutrophil-mediated oxidation of enkephalins via myeloperoxidase-dependent addition of superoxide. *Free Radic Biol Med*, 49 (5): 792-799, 2010.
- Ross D:** Glutathione free radicals and chemotherapeutic agents. *Pharmac Ther*, 37 (2): 231-249, 1988.
- Ha BJ:** Oxidative stress in ovariectomy menopause and role of chondroitin sulfate. *Arch Pharm Res*, 27 (8): 867-872, 2004.
- Ozgocmen S, Kaya H, Fadilloğlu E, Aydoğan R, Yılmaz Z:** Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem*, 295 (1-2): 45-52, 2007.
- Gomez-Zubeldia MA, Hernandez R, Viguera J, Arbues JJ, Aparicio A, Millan JC:** Effect of bilateral ovariectomy and ovarian steroid hormones on the antioxidant systems and plasma malondialdehyde levels in Wistar rats. *Endocr Res*, 26 (1): 97-107, 2000.
- Muthusami S, Ramachandran I, Muthusamy B, Vasudevan G, Prabhu V, Subramaniam V, Jagadeesan A, Narasimhan S:** Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats. *Clin Chim Acta*, 360 (1-2): 81-86, 2005.
- Işeri SO, Sener G, Yüksel M, Contuk G, Cetinel S, Gedik N, Yegen BC:** Ghrelin against alendronate-induced gastric damage in rats. *J Endocrinol*, 187 (3): 399-406, 2005.
- Yalın S, Çömelekoğlu Ü, Bağış S, Berköz M, Eroğlu P:** Effects of alendronate and risedronate therapy on hepatic antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in ovariectomized rats. *Turk J Med Sci*, 40 (4): 613-618, 2010.

34. Konyalioglu S, Durmaz G, Yalcin A: The potential antioxidant effect of raloxifene treatment: a study on heart, liver and brain cortex of ovariectomized female rats. *Cell Biochem Funct*, 25 (3): 259-266, 2007.

35. Benghuzzi H, Mohamed A, Aneja A, Cameron JA, Tucci M: The effects of sustained delivery of alendronate on the kidney in ovariectomized female rats. *Biomed Sci Instrum*, 48, 35-42, 2012.