

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**WİSTAR-ALBİNO SUŞU RATLARDA
OLUŞTURULAN GLUKOKORTİKOİD
OSTEOPOROZU MODELİNDE, STRONTIUM
RANELATE KULLANIMININ KEMİK GÜCÜ VE
KEMİK TURNOVER GÖSTERGELERİNE
ETKİSİ**

Dr. NUSRET YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. FIRAT BAYRAKTAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**WİSTAR-ALBİNO SUŞU RATLARDA
OLUŞTURULAN GLUKOKORTİKOİD
OSTEOPOROZU MODELİNDE, STRONTIUM
RANELATE KULLANIMININ KEMİK GÜCÜ VE
KEMİK TURNOVER GÖSTERGELERİNE
ETKİSİ**

Dr. NUSRET YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. FIRAT BAYRAKTAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	Sayfa 1-2
İNGİLİZCE ÖZET	Sayfa 3-4
GİRİŞ VE AMAÇ	Sayfa 5-7
GENEL BİLGİLER	Sayfa 8-40
Kemik Metabolizması	Sayfa 9-14
Kemiğin hücresel elemanları	Sayfa 9-11
Kemik büyümesi, modeling ve remodeling	Sayfa 11-14
Osteoporoz	Sayfa 14-31
Epidemiyoloji	Sayfa 15-17
Patofizyoloji	Sayfa 17-21
Klinik değerlendirme	Sayfa 21-23
Hikaye ve fizik muayene	Sayfa 23-24
BMD ölçümleri	Sayfa 24-25
Kemik turnover göstergeleri	Sayfa 25-27
Önleme ve tedavi	Sayfa 27-31
Glukokortikoide Bağlı Osteoporoz	Sayfa 31-37
Epidemiyoloji	Sayfa 32
Patoloji	Sayfa 32-36

Tedavi	Sayfa 36-37
Strontium Ranelatin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	Sayfa 37-38
Ratlarda Glukokortikoide Bağlı Osteoporoz Modeli	Sayfa 38-39
Amaç	Sayfa 40
GEREÇ VE YÖNTEMLER	Sayfa 41-43
Oluşturulan Rat Grupları	Sayfa 41-42
Kemik Turnover Göstergeleri	Sayfa 42
Kemik Gücü Değerlendirme Testleri	Sayfa 42-43
İstatistiksel Yöntem	Sayfa 43
SONUÇLAR	Sayfa 44-54
Vücut Ağırlığı	Sayfa 44
Vertebra BMD ve BMC Ölçümleri	Sayfa 45-46
Femur BMD ve BMC Ölçümleri	Sayfa 46-49
Kemik Turnover Göstergeleri	Sayfa 50-51
Vertebra Kemik Gücü	Sayfa 51-52
Femur Kemik Gücü	Sayfa 53-54
TARTIŞMA	Sayfa 55-61
SONUÇ VE ÖNERİLER	Sayfa 62
KAYNAKLAR	Sayfa 63-75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Osteoporoz tanısı için WHO kriterleri.

Tablo 2. Postmenapozal kadınlarda osteoporotik fraktür için risk faktörleri.

Tablo 3. Sekonder osteoporoz nedenleri.

Tablo 4. Kemik turnover göstergeleri.

Tablo 5. Oluşturulan rat grupları.

Tablo 6. Grupların çalışma başındaki ve sonundaki vücut ağırlıkları.

Tablo 7. Vertebra BMD ve BMC değerleri.

Tablo 8. Vertebra BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasında karşılaştırması.

Tablo 9. Distal femur BMD ve BMC değerleri.

Tablo 10. Distal femur BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Tablo 11. Orta femur BMD ve BMC değerleri.

Tablo 12: Orta femur BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Tablo 13. Proksimal femur BMD ve BMC değerleri.

Tablo 14. Proksimal femur BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması

Tablo 15. Serum osteokalsin ve CTx düzeyleri.

Tablo 16. Serum osteokalsin ve CTx düzeylerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Tablo 17. Vertebra kemik gücü değerleri.

Tablo 18. Vertebral kemik gücü değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Tablo 19. Femur kemik gücü değerleri.

Tablo 20: Femur kemik gücü değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1. Glukokortikoide bağlı osteoporoz patofizyolojisi

KISALTMALAR

- ALP: Alkalen fosfataz
- B1: 0. hafta bazal kontrol grubu.
- B2 : 16. hafta bazal kontrol grubu
- BMC: Kemik mineral içeriği
- BMD: Kemik mineral dansitesi
- BMU: Basic Multicellular Unit
- BSAP: Kemik spesifik alkalen fosfataz
- CMC: Karboksimetilselüloz
- CMC-G: Karboksimetilselüloz grubu
- CTx: Kollajen çapraz bağ C-telopeptid
- Dpd: Deoksipiridinolin
- DXA: Dual X-Ray Absorptiometry
- FDA: Food and Drug Administration
- FIT: Fracture Intervention Trial
- FSH: Folikül stimüle edici hormon
- GH: Büyüme hormonu
- HRT:Hormon replasman tedavisi
- IGF-I:İnsülin-like growth faktör-I
- IGF-II: İnsülin-like growth faktör-II
- IL-1:İnterlökin 1
- IL-6: İnterlökin 6
- IL-11: İnterlökin 11
- LH: Luteinizing Hormone

LH-RH: Luteinizing Hormone- Releasing Hormone

MORE: The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation

NOF: National Osteoporosis Foundation

NTx: Kollajen apraz bağ N-telopeptid

OP1:8 hafta metilprednizolon uygulanan osteoporoz grubu

OP2:16 hafta metilprednizolon uygulanan osteoporoz grubu

PDGF: Platelet-Derived Growth Faktör

PROOF: Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures

PTH: Paratiroid hormon

Pyd: Pyridinolin

RANK: Reseptor Activator of Nuclear factor Kappa B

RANKL: Reseptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri

SOTİ: Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention

SR:Strontium ranelate

TG:Tedavi grubu

TGF-β: Transforming growth faktör-beta

TNF:Tümör nekrozis faktör

TROPOS: Treatment Of Peripheral Osteoporosis Study

WHI: Women's Healt İnitative

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Seyran Yılmaz' a sonsuz teşekkür ederim. Tezimin tasarlanmasından yapım aşamasına, kadar her düzeyde deneyimini ve değerli katkılarını benimle paylaşan Doç . Dr. Fırat Bayraktar' a teşekkürü bir borç bilirim. Tezimin yapım aşamasında katkılarını esirgemeyen Hematoloji BD' dan Doç.Dr M.Ali Özcan ve Faize Yüksel' e, Deney Hayvanları Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Osman Yılmaz ve Biyolog Efsun Kolatan' a, EÜ Eczacılık Fakültesi' nden Yrd. Doç. Dr. Gülnur Sevin'e, EÜTF Nükleer Tıp ABD' dan Prof. Dr. Kamil Kumanlıoğlu ve Teknisyen Hüseyin Atmaca' ya, DEÜ Malzeme Mühendisliği Bölümü' nden Dr. Bahadır Uyulgan'a teşekkür ederim.

Tezimin yapım aşamasında bana destek olan Uz. Dr. Ali Saklamaz' a , DEÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'ndan Uz. Dr. Tevfik Demir, Uz. Dr. Serkan Yener ve Uz. Dr. Barış Akıncı' ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, DEÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Hale Akpınar ve diğer öğretim elemanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez aşamasında, değerli katkılarını ve desteklerini esigemeyen, başta Dr. A.Jini Güneş ve Dr. Levent Doğanay olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr Nusret Yılmaz

ÖZET

Wistar-Albino Suşu Ratlarda Oluşturulan Glukokortikoid Osteoporozu Modelinde Strontium Ranelate Kullanımının Kemik Gücü ve Kemik Turnover Göstergelerine Etkisi

Dr. Nusret Yılmaz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DEÜTF. İç Hastalıkları ABD. Balçova/İZMİR

Amaç: Glukokortikoid kullanımı önemli bir osteoporoz nedenidir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan bir çok ilaç bu alanda denenmiş ve kullanılmıştır. Strontium ranelate postmenapozal osteoporozda onay almış bir ilaçtır. Glukokortikoide bağlı osteoporozdaki kullanımı ile ilgili çalışmalar hala yürütülmektedir. Bu çalışmada , glukokortikoide bağlı osteoporoz modeli oluşturulan Wistar-Albino suşu ratlarda, strontium ranelatin kemik turnover göstergeleri ve daha önce çalışılmamış olan kemik gücü üzerine etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, altı grup halinde [Bazal kontrol ratları sıfırıncı (B1) ve 16. (B2) haftada sakrifiye edilen normal ratlar; sekiz hafta metilprednizolon uygulanan osteoporotik ratlar (OP1);16 hafta metilprednizolon uygulanan osteoporotik ratlar (OP2); sekiz hafta metilprednizolon uygulandıktan sonra sekiz hafta süre ile 900 mg/kg/gün strontium ranelate verilen ratlar (TG); 16 hafta vehicle (%1 karboksimetilselüloz) (CMC-G)] Wistar-Albino suşu dişi ratlar alındı. Vertebral ve femoral kemik mineral dansitesi (BMD) ölçümleri uygulandıktan sonra, kemik turnover göstergeleri olarak serum osteokalsin ve C-telopeptid (CTX) düzeyleri ölçüldü. Vertebral ve femur kemik gücünü ortaya koymak için vertebralar için kompresyon, femurlar için üç nokta eğme testi (Three point bending test) uygulandı. Testler ile vertebra ve femur düzeyinde maksimum yük, vertebralarda maksimum bası gerilmesi ve femurlarda maksimum eğilme gerilmesi ölçüldü. İstatistiksel analiz, SPSS paket programı kullanılarak Mann Whitney-U testi ile yapıldı. P<0,05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Strontium ranelate tedavisinin kemik gücüne etkisini araştırdığımız bu çalışmada, strontium ranelate uygulanan osteoporotik ratlarda tedavi verilmeyenlere göre

vertebra maksimum yükünde ve vertebra maksimum bası gerilmesinde sırası ile % 30,8 (p=0,053) ve %14,2 (p=0,209) oranında istatistiksel anlam içermeyecek şekilde daha yüksek değerler saptandı. Strontium ranelate uygulanan grupta, femur maksimum yükünde ve maksimum eğilme gerilmesinde sırası ile %6,3 (p=0,318) ve %7,3 (p=0,209) oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha yüksek değerler saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde uygulanan strontium ranelate tedavisi, vertebra ve femur kemik gücünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Strontium ranelate, kemik gücü , glukokortikoid, osteoporoz.

SUMMARY

EFFECTS OF STRONTIUM RANELATE ON BONE STRENGTH AND BONE TURNOVER MARKERS IN GLUCOCORTICOID INDUCED OSTEOPOROSIS MODEL IN WISTAR-ALBINO RATS

Dr. Nusret Yılmaz

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir

Address for correspondence: DEUTF İç Hastalıkları AD Inciralti / Izmir 35340

E-mail: nusret.yilmaz@deu.edu.tr

Aim: Glucocorticoids are one of the major causes of osteoporosis. Most drugs employed in osteoporosis treatment were also tried and prescribed with this indication. Strontium ranelate (SR) is approved for postmenopausal osteoporosis treatment. There are ongoing trials evaluating the effects of this drug on glucocorticoid induced osteoporosis. In this study, we demonstrated the effects of SR on bone turn-over markers and bone strength in Wistar-Albino rats with experimentally glucocorticoid induced osteoporosis.

Method: Six groups of female Wistar-Albino rats [control group rats sacrificed on first day (B1) and sacrificed at the end of sixteen week (B2); rats with osteoporosis induced by eight weeks treatment of methylprednisolon (OP1); rats with osteoporosis induced by sixteen weeks treatment of methylprednisolon (OP2); rats treated with SR 900 mg/kg/day for eight weeks after eight weeks of methylprednisolon treatment (TG); rats treated with vehicle (1% carboxymethylcellulose) for sixteen weeks (CMC-G)] were included in the study. Vertebral and femoral bone mineral density (BMD) and serum osteocalcin and C-telopeptide of collagen cross links (CTX) levels were measured. Vertebral bone strength was assessed by compression test and femoral bone strength was assessed by three point bending test. Maximum load and maximum stress was measured by these tests. Statistical analyze was done with SPSS for windows. Mann Whitney-U test was applied. P values less than 0.05 was accepted as statistically significant.

Results: Rats treated with SR had 30.8% (p=0,053) relatively more vertebral maximum load and 14.2% (p= 0.209) relatively more vertebral maximum compression stress compared to those not treated with SR. The treatment group also had 6.4% (p=0,314) relatively more

femoral maximum load and 7.3% ($p=0.209$) relatively more femoral maximum bending stress. None of these discrepancies were statistically significant.

Conclusion: In this glucocorticoid induced osteoporosis model, we demonstrated statistically insignificant increment of femoral and vertebral bone power with SR treatment.

Key words: Strontium ranelate, Bone strength, Glucocorticoid, Osteoporosis.

GİRİŞ VE AMAC

Osteoporoz düşük kemik dansitesi, frajil mikroyapı nedeni ile kırılğan bir kemik dokusu oluşumu ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır [1]. Osteoporoz potansiyel olarak önlenabilir, önemli bir sağlık sorunudur. Menapoz sonrası osteoporozun karakteristiği olan kemik kırılğanlığı, kemik rezorpsiyonunun kemik formasyonunu aşmasından kaynaklanan, hücresel düzeyde kemik remodelinginde bir dengesizlikten kaynaklanmaktadır [2]. Osteoporozun karakteristiği olan trabekuler ve kortikal kemik kaybı, kemik rezorpsiyonu ve formasyonu arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak yaşlanma sırasında ve menapoz sonrasında meydana gelmektedir [3]. Bununla beraber glukokortikoide bağı osteoporoz sekonder osteoporozun en yaygın şeklidir [4]. Glukokortikoidler, öncelikli olarak osteoblastik fonksiyonları suprese ederek kemik kaybına sebep oluyor gibi görünmektedir ve histomorfometrik çalışmalar genel olarak kemik formasyonunda bir azalma olduğunu göstermiştir [5]. Hücre biyolojisi çalışmaları, glukokortikoidlerin osteoblastik proliferasyonu ve osteoblast fonksiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Glukokortikoidler, osteoblastların Tip I kollojen gibi kemik matriks komponentlerinin yapımını inhibe etmekte [6], osteoblastik ve osteositik apoptozu arttırmaktadır [7]. Glukokortikoidlerin kemik rezorpsiyonunu artırıp arttırmadığı konusunda ise tartışma vardır. Bazı histomorfometrik çalışmalar kemik rezorpsiyonunda artış olduğunu göstermiştir, ama serum ve idrar kemik rezorpsiyon markerlarındaki değişiklikler tutarlı değildir [4].

Optimal bir osteoporoz tedavisi trabekuler ve kortikal kemik kitlesini arttırmalı ve kemik gücü iyileşmesi ve kırık insidansında azalma ile sonuçlanmalıdır [3].Günümüzde en yaygın kullanılan osteoporoz tedavilerinin hemen hemen tümü kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu ile etki etmektedir . Antirezorbtif tedaviler kemik remodeling hızını azaltıp kırık oranını %30-50 arasında düşürmektedir [8]. Bununla beraber tedavinin başladığı ilk haftalarda ortaya çıkan kemik rezorpsiyonundaki azalmaya aylar içinde kemik yapımında da azalma eşlik etmeye başlamaktadır [9].Bu nedenle günümüzde, alternatif mekanizma ile etki eden ilaçlara ihtiyaç vardır . Bu tedavilere ek olarak günümüzde çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bunlardan biri, iki atom stabil strontium ve bir organik parça (ranelik asit) bileşiminden oluşan strontium ranelattır (SR) [10].

D vitamini, D vitamini metabolitleri, hormon replasman tedavileri, kalsitonin, paratiroid hormon (PTH) ve bifosfonatların glukokortikoide bağı osteoporoz tedavisi için efektif olduğu bilinmektedir. Kemik mineral dansitesindeki (BMD) artış ve fraktür riskinde azalma ile ilgili güçlü kanıtlar nedeni ile bifosfonatlar günümüzde en kullanışlı ilaçlardır [4].

SR, organik asit olan ranelik asit ile stabil, nonradyoaktif iki strontium atomunun bir araya getirilmesi ile oluşturulan bir bileşiktir [11]. SR, yeni kemik dokusu oluşumunu stimüle etmekte ve kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu etkileri invitro olarak ve hayvanlarda yapılan deneylerde gösterilmiştir [12, 13]. SR, overektomize ratlarda kemik kaybını önlemekte, osteopenik hayvanlarda kemik kitlesini ve normal hayvanlarda kemik gücünü arttırmaktadır [12, 14, 15]. Hayvan ve insan çalışmalarının sonuçları SR' ın, insanlarda kemik mineral değişikliği yapma riski olmadan osteoporoz tedavisi için kullanılabileceğini göstermiştir . SR' ın büyüyen ratlarda kemik yapımını stimüle ettiği gösterilmiştir [16]. Overektomize ratlarda, SR kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik kaybını önlemiş ve kemik formasyonu artmış olarak kalmıştır [14]. SR, ratlarda vertebral ve uzun kemiklerin mekanik özelliklerini ve kemik kitlesini [17],micelerde kemik kitlesini arttırmıştır [18]. İnvivo çalışmalar, SR' ın kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine, trabekuler ve kortikal kemik kitlesinde düzelme ile sonuçlanan farmakolojik etkilere sahip olduğunu göstermiştir [19].

SR , kemik turnoverında kemik formasyonundan yana yeni bir denge ile sonuçlanan , kemik formasyonunu arttırıp kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu etki mekanizması, SR'ın kemik gücü ve kemik gücü belirleyicileri üzerine pozitif etkiye öncüllük eden klinik etkilerini açıklayabilir . Kemik gücü; kemik geometrisi, kortikal kalınlık ve gözenekli oluş, trabekuler kemik morfolojisi ve kemik dokusunun gerçek özellikleri ile belirlenir. Sağlam dışı ratlarda, diyetle karıştırılmış strontium ranelata iki yıllık maruziyet, temel olarak kortikal kemik içeren femur gövdesi ve trabekuler kemiğin büyük bir bölümünü içeren vertebral kitle düzeyinde, kemik mekaniksel özelliklerinde doz bağımlı bir artışı indüklemiştir [17]. Bu çalışmada , kemik son gücündeki artış temel olarak femur düzeyinde olmak üzere, doz bağımlı ve BMD ile ilişkili saptanmıştır [17]. SR, periosteal apposition aracılığı ile uzun kemiklerin eksternal çap ve kortikal kalınlığını arttırarak kemik geometrisini düzeltmektedir [20].

Glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan ajanların çoğu BMD' ini arttırmaktadır. Bu ilaçlar da bazı kişilerde yan etkiler ve cost - etkinite nedeni ile kullanılmadıkları için yeni, etkili ajan arayışları devam etmektedir. Osteoblastik disfonksiyona bağlı kemik formasyonu azalması ve muhtemelen kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı olarak ortaya çıkan glukokortikoide bağlı osteoporozda , hem kemik formasyonunu arttıran hem de kemik yıkımını azaltan bir ajan olan SR etkili bir tedavi alternatifini olabilir. Literatürde SR' ın glukokortikoide bağlı osteoporozda kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada, ratlarda glukokortikoid ile oluşturulan bir osteoporoz modelinde, kemik turnover göstergeleri ve kemik gücü değişikliklerini ve SR' ın bu parametreler üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kemik dokusu, temel olarak üç fonksiyonu olan özelleşmiş mineralize bir bağ dokusudur. Kasların yapışmasına olanak vererek ve harekete destek olarak mekanik fonksiyonu yerine getirmektedir. Kemik iliği ve vital organlar için koruyucu fonksiyonu vardır. Kemik dokusu ayrıca kalsiyum ve fosfat gibi iyonlar için depo görevi görerek metabolik fonksiyon göstermektedir [21].

Kemiğin ana elemanları hücreler ve ekstrasellüler matrikstir. İskelet sisteminde, yassı ve uzun kemikler olmak üzere iki tip kemik bulunmaktadır. Yassı ve uzun kemiklerde, sırası ile intramembranöz ve enkondral olmak üzere iki farklı gelişim tipi söz konusu olmakla beraber uzun kemikler her iki gelişim ve büyüme sürecini içermektedir. İntramembranöz ve enkondral kemik oluşumu arasındaki temel fark enkondral kemik oluşumunda bir kırık modelin olmasıdır. Uzun kemikler, iki geniş uca (epifiz) , ortada içi boş silindirik şeklinde bir parçaya (midshaft = diafiz) ve bu iki bölüm arasında bir geçiş bölgesine (metafiz) sahiptir [22]. Kemiklerin dış parçası, diafizde kalsifiye dokunun sert ve sıkı tabakaları tarafından oluşturulur ve korteks (compact kemik) olarak adlandırılır. Korteks, metafiz ve epifize doğru progresif olarak incelmeye başlar ve iç boşluğu trabeküler (cancellous) kemiği oluşturan kalsifiye trabekülaların ince bir ağı ile doldurulur. Bu ince trabeküller ile etrafı çevrilen boşluklar aynı zamanda hematopoetik kemik iliği ile doldurulur [22].

Kemik, periosteal yüzey olarak adlandırılan dış yüzey ve endosteal yüzey olarak adlandırılan iç yüzey aracılığıyla yumuşak doku ile temas halindedir. Periosteal ve endosteal yüzeyler periosteum ve endosteum olarak adlandırılan osteogenetik hücreler ile kaplıdır [23]. Kortikal ve trabeküler kemik aynı hücre ve matriks elemanları tarafından oluşturulmakla beraber ikisi arasında yapısal ve fonksiyonel farklılıklar vardır. Primer yapısal farklılık kantitatifdir. Kompakt kemiğin %80-90' ı kalsifiye iken trabeküler volümün %15-25' i kalsifiyedir. Trabeküler kemiğin geri kalanı kemik iliği, kan damarları ve bağ dokusu ile işgal edilmiştir. Yumuşak doku ile ayırıcı yüzeyin %70-85' i, tüm trabeküler yüzeyleri içeren endosteal kemik yüzeyindedir. Bu durum fonksiyonel farklılığa yol açar. Kortikal kemik temel olarak mekanik ve koruyucu fonksiyonları yerine getirmektedir. Trabeküler kemik temel olarak metabolik fonksiyonları yerine getirmekle beraber özellikle vertebralar aracılığı ile biyomekanik fonksiyonlara katkıda bulunmaktadır [23].

Kemik matriks, temel olarak Tip I kollajen lifleri (yaklaşık %90) ve nonkollajen proteinleri içerir. Lamellar kemikte, kollajen lifleri optimal kemik gücü için kemerler oluştururlar. Lamellarlar, trabeküler kemik ve periostta olduğu gibi paralel veya kortikal kemik Haversian sistemlerinde olduğu gibi konsantrik olabilir. Hidroksiapatite kristalleri kollajen liflerin içinde ve çevresindeki matrikste bulunmaktadır. Lamellar kemiğin aksine, kollajen lifleri sıkı paketlenmez ve gelişmiş demetler oluştururlarsa oluşan bu tip kemiğe woven kemik adı verilir. Woven kemik; düzensiz kollajen demetleri, büyük ve fazla sayıda osteositler, gecikmiş bozuk kalsifikasyon ile karakterizedir. Woven kemik, remodelling döneminde progresif olarak lamellar kemik ile replase edilmektedir [22].

Kemik matriksinde birçok nonkollajen protein vardır ve bunların çoğu kemik oluşturan hücreler tarafından sentezlenmektedir. Temel nonkollajen protein matriksin %1'ini oluşturan osteokalsindir. Osteokalsin kalsiyum bağlanmasında, matriksteki hidroksiapatite kristallerinin stabilizasyonunda veya kemik yapımının regülasyonunda rol oynayabilir[22].

Kemik Metabolizması

Kemiğin hücresel elemanları

Osteoblastlar: Osteoblastlar, kemik matriksinin yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Kemik iliği stromal kök hücreleri ve konnektif doku mezenşimal kök hücrelerinden köken almaktadırlar [22]. Bu prekürsörler doğru stimülasyonla preosteoblast ve daha sonra olgun osteoblasta proliferasyon ve diferansiyasyon olmaktadır. Osteoblastlar, genellikle kemik yüzeyi boyunca kuboid hücre kümeleri şeklinde bulunmaktadır. Her zaman kendileri tarafından üretilen, kemik matriks tabakaları ile kaplanmış şekilde bulunurlar. Mevcut doku bu aşamada osteoid doku olarak adlandırılır. Osteoblastların iyi gelişmiş endoplazmik retikulum ve golgi kompleksleri vardır. Osteoblastların sekresyon yapan taraftaki sitoplazmik uzantıları, osteoid matriksin derinlerine uzanır ve osteosit uzantıları ile temas halinde bulunur. Osteoblastların temel fonksiyonları kollajen ve nonkollajen kemik matriks proteinlerinin yapımı ve sekresyonudur [22]. Osteoblastlar ayrıca farklı uyarı altında insülin-like growth faktör (IGF), platelet-derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi bir dizi büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Osteoblast aktivitesi bu büyüme faktörleriyle otokrin ve

parakrin olarak regüle edilmektedir. Bu büyüme faktörlerinin reseptörleri, bir dizi endokrin hormon reseptörleri gibi osteoblast üzerinde bulunmaktadır [24-26]. Osteoblastların plazma membranı, alkalen fosfatazdan zengindir ve paratiroid hormon reseptörü vardır. Osteoblastlar aynı zamanda D vitamini ve östrojen için nükleuslarında steroid reseptörü eksprese etmektedirler [22].

Osteositler: Kalsifiye kemik matriksi metabolik olarak sessiz değildir ve osteositler kemiğin içinde küçük lakunalarda bulunmaktadır. Bütün osteositler, kendi ürettikleri kemik matriksi içinde gömülü kalan ve kalsifiye olan osteoblastlardan köken alırlar. Osteoblastlar, kemik matriks ile çevrelendikleri zaman her ne kadar metabolik aktiviteleri dramatik olarak azalsa da matriks proteinlerini yapmaya devam etmektedirler. Osteositlerin mikrofıamanlardan zengin bir çok hücre uzantıları vardır ve bu uzantılar ile diğer osteositler ve kemik yüzeyini döşeyen hücrelerle temas halindedirler. Bu uzantılar matriksin oluşumu sırasında kalsifikasyondan önce organize olmaktadır [22]. Osteositlerin bu uzantı ağı mineralizasyon tamamlandıktan sonra hücrelerin canlılığını idame ettirmeleri için önemlidir. Mekanik stresler osteositlerde iyon kanallarında değişikliğe veya fosfolipid membranda prostoglandin sekresyonuna yol açmaktadır. İyon değişikliği ve prostoglandinler intrasellüler sinyaller aracılığı ile kemik metabolizmasını etkilemektedir [27].

Osteositler; osteokalsin, osteopontin ve osteonektin gibi bir kaç osteoblast markerını düşük düzeyde eksprese etmektedirler. Osteositler osteoklastik kemik rezorbsiyonu sırasında kemiğin diğer komponentleri ile beraber fagosite edilmektedir [22].

Osteoklast: Osteoklastlar kemik rezorbsiyonu için gerekli hücrelerdir. Dört ile 20 arasında değişen sayıda çekirdek içeren dev multinükleer hücrelerdir. Kendi rezorbtif aktiviteleri sonucunda ortaya çıkan bir lakuna içinde kalsifiye kemik yüzeyi ile temasta bulunurlar. Genellikle bir veya iki osteoklast aynı rezorbsiyon sahasında bulunur. Osteoklastlar, mononükleer/fagositik seri hematopoetik hücrelerinden köken almaktadırlar. Öncül hücreler multinükleer osteoklastları oluşturmak üzere kemik yüzeyinde birleşirler [22].

Son yıllarda osteoblast aracılı osteoklast oluşumunda yeni regülatör proteinler saptanmıştır. Osteoblastlar, Reseptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand (RANKL) sentezleyerek preosteoklasta farklılaşmış olan hematopoetik hücrelerin osteoklasta ilerlemesini stimüle etmektedirler [28, 29]. RANKL; preosteoklastlarda, Reseptor Activator

of Nuclear factor Kappa B (RANK) isimli Tümör Nekrosis Faktör (TNF) reseptör ailesine ait reseptörle direk temas kurarak osteoklast yapımını uyarmaktadır. RANK aynı zamanda olgun osteoklastlarda da eksprese edilir ve olgun osteoklastların fonksiyonunun düzenlenmesinde rol alır. Buna karşılık osteoprotegerin, RANKL için yalancı bir reseptör görevi görür ve matur osteoklastların oluşumunu kompetitif olarak inhibe etmektedir [30, 31].

Kemik büyümesi, modeling ve remodeling

Kemik formasyonu beraber düzenlenen üç süreçle meydana gelir: osteoid matriksin yapımı ve maturasyonu ve bunu takiben matriksin mineralizasyonu. Normal erişkin kemikte bu süreçler aynı hızda meydana gelir. Matriks yapımı ve mineralizasyonu arasındaki denge eşittir [23].

Kemik dokusu, epifizlerin açık olduğu yaşamın ilk 20 yılında şeklini ve büyüklüğünü kazandığı bir yapılanma (modeling) süreci geçirir. Kemik dokusu, osteoklast ve osteoblastların trabeküler kemik yüzeyi ve haversian sistemde koordineli çalışması ile yeniden düzenlenen (remodeling) bir durumdadır. Kemiğin yeniden yapılanması, iskeletin her yerinde ayrı ayrı paketler halinde gerçekleşir. Yeniden yapılanma kortikal ve trabeküler kemikte farklı olmakla birlikte üç-dört ay sürmektedir [32].

Remodeling, temel olarak endosteal yüzeyde olmak üzere, kemik hücrelerinin kemik yüzeylerindeki aktivitelerinin sonucudur. Remodeling geleneksel olarak, kortikal kemikteki haversian remodeling ve trabeküler kemikteki endosteal remodeling olmak üzere iki farklı tipe ayrılır. Bu ayırım fizyolojiktir çok morfolojiktir. Çünkü, haversian yüzey endosteal yüzeyin bir devamıdır ve her iki remodeling sürecindeki hücresel olaylar tamamen aynı düzende birbirini izlemektedir [23].

Kemik formasyonu ve rezorpsiyonu kemik yüzeyinde rastgele meydana gelmemektedir. Eski kemiğin yerini yeni kemiğin alması için, bir mekanizmanın parçaları şeklinde koordineli olarak meydana gelmektedirler. Normal erişkin iskeletinde, kemik yapımı kemik yıkımının meydana geldiği bölgelerde görülmektedir [23]. Remodeling alanındaki hücresel aktivitenin temeli aktivasyon-rezorpsiyon-formasyon sekanslarıdır [33].

Bazı sinyaller altında (osteositler ve ilik hücrelerinden salınan lokal etki eden faktörler) veya kemik deformasyonuna veya mikrofraktürlere yanıt olarak bir grup preosteoklast aktive olur. Bu mononükleer hücreler, integrinler aracılığı ile kemiğe yapışır ve multinükleer osteoklastları oluşturmak üzere füzyona uğrarlar. Tanımlanmış kemik yüzey alanındaki kemik matriksini rezorbe edilir. Kemik rezorpsiyonu ve osteoklastların ayrılmasından sonra tanımlanmamış mononükleer hücreler yüzeyi örter ve bir cement hattı oluşur. Bu cement hattı, kemik rezorpsiyon sınırını işaret eder. Daha sonra bunu bir kemik formasyon fazı izler. Preosteoblastlar aktive olur, osteoblastlara proliferer ve diferansiye olurlar. Osteoblastlar, bir osteoid oluşturmak üzere kemik yüzeyi üzerine hareket ederler. Osteoid maturasyon periyodundan sonra osteoid mineralize olur. Temel remodeling sekansı Basic Multicellular Unit (BMU) olarak adlandırılan bir grup hücre tarafından gerçekleştirilir [23]. BMU, kemik rezorpsiyonunu stimüle eden osteoklastlar, yeni kemik yapımından sorumlu osteoblastlar ve kemikle çevrili olup azalmış bir aktivite durumunda bulunan osteositleri içerir.

Sağlıklı insanlarda, aynı anda iki milyon kadar remodeling bölgesi aktiftir. Her yıl trabeküler kemik kitlesinin yaklaşık olarak 1/4' ünün yeniden yapılandığı hesaplanmıştır. Genelde rezorpsiyon sadece 10-13 gün sürerken formasyon üç ay kadar sürmektedir. İdeal durumlarda siklus sonunda, rezorbe edilen kemik dokusu kadar yeni kemik dokusu sentezlenmektedir [34].

Erişkin iskelet kemikleri kortikal ve trabeküler kemikten oluşur. Günümüzdeki kanıtlar, kortikal ve trabeküler kemiğin yeniden yapılanmasının aynı şekilde olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, muhtemelen iki farklı durum olarak düşünülmelidir. İskelet sisteminin, osteoporotik kırıkların görüldüğü farklı bölgelerindeki kortikal ve trabeküler kemik oranları farklıdır. Osteoporotik kırıkların en fazla görüldüğü vertebral sütunda trabeküler kemik göreceli olarak daha fazladır ve total kemik kitlesinin %66' sından fazlasını oluşturur. Femurun intertrokanterik bölgesinde %50 kortikal ve %50 trabeküler kemik bulunurken, boyun bölgesinde %75 oranında kortikal kemik ve %25 oranında trabeküler kemik bulunur [32]. Kortikal ve trabeküler kemikte yer alan kemik hücreleri değişik mikroçevre içindedirler. Trabeküler kemik remodeling hücreleri, kemik iliği hücreleri ile yakın temasta bulunmaları nedeni ile bu hücrelerden salınan faktörlerle kontrol edilirken kortikal kemik hücreleri daha çok paratiroid hormon, 1,25-dihidroksivitamin D3 gibi sistemik osteotropik hormonlarla aktive olmaktadır [32].

Kortikal kemiğin yeniden yapılanması: Kortikal kemik, vücut total kemik kitlesinin % 85' ini oluşturur ve özellikle uzun kemiklerin gövdesinde bulunur. Kortikal kemik volümü, periosteal kemik yapımı, haversian sistemlerdeki remodeling ve endosteal kemik rezorpsiyonu ile kontrol edilir. Kortikal kemik primer olarak endosteal rezorpsiyon ve haversian kanallardaki rezorpsiyon ile uzaklaştırılır. Haversian kanallardaki rezorpsiyon, kortikal kemiğin porozitesinin artmasına yol açar [32]. Bununla beraber, periosteal kemik yapımı, hayat boyunca kortikal kemik çapını arttırmaya devam eder. Kortikal kemik kaybı bir çok çalışmaya göre muhtemelen 40 yaşından sonra meydana gelmeye başlamaktadır. Menapozdan beş ile on yıl sonra kortikal kemik kaybında bir hızlanma görülür. Bu hızlanmış kortikal kemik kaybı 15 yıl kadar devam eder ve daha sonra kademeli olarak yavaşlar. Kortikal kemik kaybı, kalça ve el bileği çevresinde görülen kırıkların en önemli hazırlayıcı faktörüdür [32].

Trabeküler kemiğin yeniden yapılanması: Her ne kadar trabeküler kemik iskeletin % 15' ini oluştursa da 30 yaşından sonra bu kemik dokusunda meydana gelen değişiklikler, spinal osteoporotik fraktürlerin önemli bir belirleyicisidir [32]. Trabeküler kemik remodeling hücreleri, kemik iliği hücreleri ile yakın temasta bulunmaları ve trabeküler kemiğin daha geniş bir yüzeye sahip olması nedeni ile, kemik iliği mikroçevresinde bulunan hücrelerden salınan lokal hormonal faktörlerle kontrol edilmektedir [32].

Rezorpsiyon fazındaki hücresel olaylar: Kemik yapılanmasındaki ilk olay osteoklast aktivasyonudur. Bunu osteoklast oluşumu, rezorpsiyon ve osteoklast apoptozisi izler. Apoptozis kemik yeniden yapılanma sürecinin rezorpsiyon fazının sonunda meydana gelir [35]. Osteoklast apoptozisi, rezorpsiyon alanında yaygın olarak meydana gelir ve östrojen, bifosfonatlar ve TGF- β gibi rezorpsiyon inhibitörleri tarafından hızlandırılabilir [36]. Kemik rezorpsiyonu sürecinde osteoklast apoptozis sürecinin regülasyonu, kemik rezorpsiyonunu regüle edecek bir aşama olabileceği için önemlidir [32].

Bir çok hormon ve faktörün osteoklast aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir ve bunların etki mekanizmaları farklıdır. Osteoklastik rezorpsiyon, osteoklast progenitörlerinin proliferasyonunu arttıran veya matur multinükleer osteoklastların aktivitesini arttıran faktörlerle stimüle edilebilir. Benzer olarak, osteoklastlar, prekürsörlerin proliferasyonunu bloke eden veya matur multinükleer rezorpsiyon hücreleri inaktif eden ajanlarla inhibe

edilebilir. Günümüzde osteoklastları aktive veya inhibe eden bir çok faktör olduğu bilinmektedir [32].

Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikroyapısal bozulması ile karakterize, kemik kırılabilirliğinde artış ve buna bağlı olarak kırığa yatkınlıkla sonuçlanan sistemik bir iskelet hastalığıdır [1]. Osteoporoz potansiyel olarak önlenemez, önemli bir sağlık sorunudur. Eskiden bel ağrısı, vertebral kırık ve direk grafilerde osteopeni ile karakterize bir sendrom olarak kabul edilmekteydi. Çoğu klinisyen için düşük kemik kitlesinin sekonder nedenlerinin saptanması temel amaçtı . Osteoporozun klinik göstergeleri, kırıklar ve onlara bağlı komplikasyonlardır. Ancak, osteoporozun önlenemez bir hastalık olması nedeni ile, osteoporoz kliniği ortaya çıkmadan önce kırığa yatkın olan hastaların saptanması önemlidir. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), osteoporoz tanı kriterlerinin düzenlenmesi amacı ile uzmanlardan oluşan bir çalışma grubu oluşturmuştur. Bu çalışma grubu kemik mineral dansitesi (BMD) ve kırık oluşumunu da kapsayacak şekilde osteoporoz tanı kriterlerini belirlemiştir [37]. Bu çalışma grubunun önerileri günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (Tablo 1).

Kategori	Tanım
Normal	BMD' nin, ortalama genç erişkin BMD' sinin -1 SD üzerinde olması (BMD' de bütün T skorlarının -1 in üzerinde olması)
Osteopeni	BMD' nin, ortalama genç erişkin BMD' sinin -1 SD altında ama -2,5 SD üzerinde olması (BMD' de T skorunun her hangi birinin - 2,5 ile -1 arasında olması)
Osteoporoz	BMD' nin, ortalama genç erişkin BMD' sinin - 2,5 SD altında olması (T skorunun herhangi bir değerin -2,5' un üzerinde olması)
Şiddetli osteoporoz	Osteoporoz için BMD kriteri ile beraber frajilite fraktürünün olması

Tablo 1. Osteoporoz tanısı için WHO kriterleri [37](T skoru: Genç normal kişilere göre kemik mineral dansitesindeki standart sapma. SD: Standart Deviasyon)

Epidemiyoloji

Osteoporoz potansiyel yıkıcı etkileri ve yüksek kırık riski nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Kemik dansitesinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce nadir olarak tanı konulmaktaydı. Tek bir alandaki kemik kitlesinin ölçümü, ileride ortaya çıkacak olan spinal ve kalça kırığının güçlü bir göstergesidir [38-40]. Beyaz kadınlarda kalça kırığı gelişme riski, 1/6 olup meme tümörü gelişme riskinden (1/9) daha fazladır [41]. Kalça, vertebra ve distal önkol kırıkları tipik osteoporotik kırıklar olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber osteoporozun iskelet üzerindeki etkileri sistemiktir. Prospektif çalışmalar, düşük kemik dansitesi olan kişilerde tüm kırık tipleri için artmış bir risk olduğunu ve kırık bölgesinden bağımsız olarak, kırık öyküsü bulunmasının daha sonra farklı bölgelerde ortaya çıkacak kırıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [42]. Kuzey Amerika' da yapılan epidemiyolojik çalışmalar, 50' li yaşlardaki beyaz kadınlarda osteoporotik kalça kırığı riskini %17,5, klinik olarak tanı konabilecek vertebral kırık riskini %15,6 ve distal önkol kırık riskini %16 olarak bildirmişlerdir [43]. Erkeklerde ise risk sırası ile %6, %5 ve %2,5'dur.

Fraktürü bulunmayan ancak düşük BMD' si (T skoru -2,5' un altında) olan erkek ve kadınlar göz önüne alındığında osteoporozun 25 milyon Amerikalıyı etkilediği düşünülmektedir [44, 45]. Dünya genelinde kalça kırığı sayısı 1990 yılında 1,7 milyon olarak hesaplanmıştır. Bununla beraber, dünya genelinde kalça kırığı sayısının, yaşa göre düzeltilmiş kalça kırığı insidansı sabit kalsa bile 2050 yılında 6,3 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [44]. Ek olarak kırık oranları dünyanın birçok bölgesinde artıyor gibi görünmektedir. Yaşa göre düzeltilmiş kalça kırığı insidansının yılda sadece %1 oranında artması durumunda dünya genelinde kalça kırığı sayısının 2050 yılında 8,2 milyon olacağı hesaplanmıştır [46]. Kalça kırığında kadın erkek oranı yaklaşık olarak 2/1' dir [44]. 1997 yılında, kalça kırığının dünya genelindeki yıllık maliyeti 131,5 milyar dolar olarak hesaplanmıştır [47]. Son zamanlarda, tüm osteoporotik kırıkların yıllık maliyeti Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 milyar dolar ve Avrupa Birliği'nde 30 milyar dolar bulunmuştur [48].

Kalça kırıklarının %80' i kadınlarda ve %90' ı 50 yaş üstünde meydana gelmektedir. Kalça kırığı yaşla birlikte üstel olarak artar. Yaşa göre düzeltilmiş kalça kırığı hızı, İskandinav ve Kuzey Amerika popülasyonlarında daha fazladır. Kalça kırığı hızı, Güney Avrupa ülkelerinde yaklaşık olarak yedi kat daha düşüktür. Kalça kırığı hızı Asya ve Latin Amerika popülasyonunda daha düşüktür. Bazı ülkelerde, kırsal alanlarda kentsel bölgelere göre daha az görünmektedir [46].

Vertebral kırıkların prevelans ve insidansındaki coğrafik varyasyonlar, kalça fraktüründekinden daha az gibi görünmektedir. Radyolojik olarak saptanan tüm vertebra kırıklarının sadece 1/3'ü uzmana başvurmakta ve %10' dan azı hastaneye yatmaktadır. Medikal olarak saptanan hastaların temel rahatsızlıkları ağrı ve artmış torasik kifozdan kaynaklanmaktadır [46]. Vertebral kırıkların yaklaşık olarak sadece 1/4' ü düşmeden kaynaklanmaktadır. [49]. Vertebral kırıkların çoğu eğilme, hafif şeylerin kaldırılması gibi günlük aktivitelerden kaynaklanmaktadır [46].

Beyaz kadınlarda el bileği kırığı insidansında , 45 ile 60 yaşları arasında bir artış vardır. Bu artış daha sonra bir plato çizmekte ve daha sonrasında hafifçe artış göstermeye devam etmektedir. Çoğu el bileği kırığı kadınlarda görülür ve bunların % 50' den fazlası 65 yaşın üstündedir. Erkeklerdeki insidans düşüktür ve yaşla fazla artış göstermemektedir [46]. Bir vertebral kırık sonraki vertebral kırıklar için on kat kadar bir risk artışına neden olmaktadır [50]. Kalça ve önkol kırıkları aynı bölgelerde benzer bir risk artışına neden olur. Tanımlanan kırıktan başka bir bölgede, ileride ortaya çıkacak kırık riskinde biraz azalma mevcuttur.

Vertebral kırık öyküsü olan birinde ileride kalça kırığı ortaya çıkma riski 2,3 kat ve distal ön kol kırığı ortaya çıkma riski 1,4 kat artmıştır [46]. Osteoporotik kırıkların sonuçları mortalite, morbidite ve maliyet şeklinde ayrılabilir. Fraktürlerin sağkalım üzerine olan etkileri kırık tipine bağlıdır. En tehlikeli olanı kalça kırıkları olup, kırıktan sonraki bir yıl içinde %10-20 oranında mortalite artışı ile sonuçlanmaktadır [51].

Patofizyoloji

Osteoporotik kırıklar, azalmış kemik gücü ve artmış düşme riskinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Her ne kadar BMD ölçümü, klinik pratikte kemik gücünün değerlendirilmesindeki mevcut en iyi noninvaziv test olmakla beraber, iskeletin diğer bir çok özelliği kemik gücüne katkıda bulunur. Kemik makroyapısı (kemik geometrisi ve şekli), kemik mikroyapısı (trabeküler ve kortikal yapı), matriks ve mineral bileşimi, mineralizasyon derecesi, mikrohasar birikimi ve kemiğin yapısal ve maddesel özelliklerini etkileyen kemik turnover hızı kemik gücünü etkilemektedir [52, 53]. Bir kişinin sonraki hayatındaki kemik kitlesi; intrauterin hayat [54], çocukluk ve puberte döneminde kazanılan pik kemik kitlesi ve bu dönemden sonra ortaya kemik kaybının bir sonucudur. Genetik faktörler pik kemik kitlesine güçlü bir katkıda bulunsada intrauterin hayat, çocukluk ve adolesan dönemdeki çevresel faktörler genetik olarak belirlenen iskelet büyümesini etkilemektedir [55, 56]. Kemik kaybı, östrojenden bağımsız olarak yaşla ilişkili mekanizmalar yanında, postmenapozal kadınlarda östrojen eksikliğinin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Hücresel düzeyde kemik kaybı, osteoklast ve osteoblast aktivitesi arasındaki bir dengesizliğin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Erişkin hayatta iskelet, kemik rezorpsiyonu ve bunu takip eden kemik formasyonu (coupling=eşleme) şeklinde sistemli bir düzende devamlı olarak yeniden yapılanmaktadır. Şayet rezorpsiyon ve formasyon süreçleri eşitlenmezse bir yeniden yapılanma dengesizliği ortaya çıkar ve bu dengesizlik yeni kemik remodelling sikluslarının başlangıç hızındaki (aktivasyon frekansı) artışla şiddetlendirilebilir [46]. Östrojenin, fizyolojik yeniden yapılanma sürecinde santral bir rolü vardır ve menapoz sonrası östrojen eksikliği, kemik dönüşümündeki bir artışla beraber kemik yeniden yapılanmasında bir dengesizlikle sonuçlanmaktadır. Bu dengesizlik, parsiyel olarak osteoklastogenezdeki artış nedeni ile trabeküler kemiğin progresif kaybına neden olur. Fonksiyonel osteoklast yapımındaki artış, östrojen tarafından negatif olarak regüle edilen, interlökin-1 (IL-1) ve TNF gibi osteoklastogenik sitokinlerin artışının bir sonucu gibi görünmektedir [57-59].

Kemik yeniden yapılanması ve kemik miktarı ile ilişkisi:

Kemik kitlesindeki değişiklikler, kemik remodeling sikluslarındaki fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin sonucudur. Bu değişiklikler hızlanmış lineer büyümenin olduğu adolesan döneminde ve hayatın daha sonraki dönemlerinde özellikle menapozdan sonra kadınlarda görülmektedir. Kemik yeniden yapılanma süreci sıkı eşleşmiş bir süreçtir ve ne kadar kemik rezorpsiyonu gerçekleşmiş ise o kadar kemik formasyonu gerçekleşmektedir [34]. Yeniden yapılanma süreci eşleşmediği zaman, yani kemik rezorpsiyonu formasyonu aştığı zaman, kemik kaybı ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber pik kemik kitlesinin kazanıldığı dönemde formasyon rezorpsiyondan fazla olmakta ve bu net bir kemik kazancı ile sonuçlanmaktadır. Kemik remodeling süreci, kemik yüzeyinde bulunan istirahat halindeki osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücrelerinin aktivasyonu ile başlamaktadır. Bunu, aktive osteoblastlardan osteoklastlara ve osteoklast prekürsörlerine doğru bir sinyal kaskadı izlemektedir [34]. Osteoklast aracılı kemik yıkımından sonra Transforming Growth Factor- β (TGF- β), İnsulin Like Growth Factor-I (IGF-I), kollajen, osteokalsin, diğer protein ve mineral komponentleri gibi matriks komponentleri mikroçevreye salınır. Rezorpsiyonla ortaya çıkan büyüme faktörleri, kollajen sentezi ve mineralizasyon işlemini başlatacak olan yeni osteoblastların kemik yüzeyine yerleşmesine neden olur [34].

Kemik yeniden yapılanma sürecinde, sistemik ve lokal değişikliklere oldukça hassas olan bir çok anahtar komponent vardır. Bu komponentlerin etkilenmesi kemik kitlesinde ciddi değişikliklere yol açabilmektedir. Östrojen eksikliği, rezorpsiyon artışının en yaygın ve kritik ögesidir. İstirahat halindeki osteoblast ve stromal hücrelere gelen PTH, östrojen eksikliği, growth hormon (GH), İL-1 gibi eksternal sinyaller, bu hücrelerin bir dizi sitokin salgılamalarına neden olur. Bu hücrelerden salınan IL-1, IL-6, IL-11, TNF ve TGF- β gibi sitokinler, kemik yıkımına neden olan multinükleer dev hücrelerin gelişimini ve farklılaşmasını uyarmaktadırlar [60-62]. Günümüzde; RANK, RANKL ve yalancı reseptör osteoprotegerinin invitro ve invivo osteoklastik kemik rezorpsiyonunun regülasyonunda kilit olduğu bilinmektedir [63]. Osteoblastlar, yüzeyleri üzerinde RANKL eksprese etmektedirler. RANKL, osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan ve osteoklast diferansiyasyonunu arttıran RANK' a bağlanır. RANKL' ın RANK ile matur osteoklastlar üzerinde etkileşimi, onların aktivasyonu ve yaşam sürelerinin uzaması ile sonuçlanmaktadır. Osteoprotegerin temel olarak osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından salgılanmaktadır. Kemik mikroçevresinde

bulunmaktadır. Osteoprotegerin, RANKL' ın RANK ile etkileşmesini bloke etmektedir ve bu etki kemik turnoverının fizyolojik bir regülatörü olarak görev almaktadır [46]. Östrojen, kemik üzerindeki antirezorptif etkilerinin bir bölümünü osteoblastlarda osteoprotegerin ekspresyonunu stimüle etmekle arttırabilir [64].

Kemik kaybına neden olan sistemik değişiklikler:

Östrojenin postmenapozal kadınlarda kalsiyum dengesinin devam ettirilmesindeki önemi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Uzun yıllar sonunda randomize çalışmalardan elde edilen bulgular, hormon replasman tedavisinin, kemik turnoverını azalttığını ve kemik kitlesini arttırdığını göstermiştir [65]. Ancak bu bulgular sadece, östrojen düzeyinin osteoporozun önemli bir patojenik komponenti olduğunu indirekt bulgularını göstermiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, düşük östrojen düzeyi ile düşük kemik kitlesi arasında güçlü ilişki olduğunu göstermiştir. Bazı araştırmacılar, postmenapozal kadınlarda 5 pg/ml gibi düşük östrojen düzeylerinin düşük BMD ve artmış kırık riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [66]. Bir çalışma osteoporozu olan erkeklerin, normal kemik kitlesi olan aynı yaş gurubundaki erkeklere oranla daha düşük östrojen düzeylerine sahip olduklarını göstermiştir [67]. Her ne kadar azalmış östrojen düzeyi osteoporozu katkıda bulursa da çevresel hormonal değişikliklerden kaynaklanan moleküler olaylar net değildir. Bazı hayvan modelleri; östrojen eksikliğinde, stromal ve osteoblastik hücrelerden IL-6 sentezinde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir. Bu, östrojenin IL-6 promoter bölgesinin transkripsiyonel aktivitesini kontrol ettiğini gösteren deneysel bulgularla uyumludur [68]. Androjen reseptörleri, osteoblastlar üzerinde bulunmaktadır. Östrojen gibi androjenler, IL-6 promoter bölgesini kontrol edebilir ve orşektomi, artmış IL-6 yapımı ve kemik kaybı ile ilişkilidir [69]. Erkeklerde, kronik düşük androjen düzeyleri, düşük kemik kitlesi ile ilişkili olabilir ve testosteron replasmanı BMD' yi arttırabilir [70]. Bununla beraber günümüzde, androjenlerin erkek ve kadınlarda kemik kitlesinin devamındaki rolleri kesin değildir. Kadınlarda kemik kaybı menapozdan hemen sonra hızlanır. Özellikle, 80 ve 90'lı yaşlardaki bayanlar, kalça ve vertebralardan yılda %1' den fazla bir hızda kemik kaybına uğramaktadır [71]. Günümüzde fiziksel inaktif ve östrojen almayan yaşlı kadınların kemik kaybı ve buna bağlı kırıklar için yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir. Bu sürecin patogenezi multifaktöriyel olmakla beraber, sekonder hiperparatiroidizme yol açan azalmış kalsiyum alımı şüphesiz santral bir rol oynamaktadır. Aynı şekilde D vitamini alımı yetersiz ise sekonder hiperparatiroidizm kaçınılmazdır.

Azalmış D vitamini düzeyi, PTH salınımını stimüle etmekte ve kemik turnoverını arttırmaktadır. PTH, osteoblastları stimüle eder ve kemik rezorpsiyonunu hızlandıran birçok sitokinin salınımının olduğu remodeling dizisini uyarır. Bununla beraber, artmış kemik rezorpsiyonuna kemik formasyonunda bir artış eşlik etmemekte ve bunların sonucunda kemik yeniden yapılanmasında eşleşme ve belirgin kemik kaybı ortaya çıkmaktadır [34]. Yaşlı insanların çoğu zaten oturmuş osteoporozu sahiptir. Bunun yanında; azalmış alım, güneş ışığına maruz kalmamak veya D vitamininin aktif metabolitlerine dönüşümündeki bozukluğa bağlı D vitamini eksikliği osteomalaziye yol açabilir ve önceden mevcut olan osteoporozu şiddetlendirebilir. Yeni yapılan bir çalışmada, kalça kırığı ile başvuran yaşlıların %50' sinden fazlasında belirgin D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır [72]. Glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarına uzun süreli maruz kalınması belirgin kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır. Osteoblast ve osteoklastlara direkt etkilerine ek olarak glukokortikoidler, sekonder hipogonadizm ve hiperparatiroidizmi indüklemekte, D vitamini metabolizmasını bozmakta, mükümler atrofi ve hiperkalsiüriye sebep olmaktadır. Bütün bu faktörler, steroid tedavisinin ilk birkaç ayında ortaya çıkan kemik kaybını hızlandırır ve devam ettirir [73].

Pik kemik kitlesini azaltan patojenik faktörler:

Pik kemik kitlesi 12-16 yaşları arasında kazanılmaktadır. Pik kemik kitlesi, kemik kazanımının en yüksek noktasıdır ve kemik yapımında belirgin bir artışa neden olan çeşitli süreçlerin toplamını tanımlamaktadır [74]. Erkekler, pik kemik kitlesine kızlardan iki yıl geç ulaşma eğilimindedirler ve erkeklerin BMD' si iskeletin tüm bölgelerinde kızlardan daha yüksektir. Pik kemik kitlesi, lineer büyüme ve kortikal ile trabeküler komponentlerin güçlenmesinin sonucudur. Kemik kazanımı, pubertenin geç dönemlerinde çok hızlıdır ve maksimum GH salınımı, yüksek serum IGF-I düzeyi ve östradiol-testesteron düzeylerindeki artışla çakışmaktadır. Bu süreçlerin tümü göreceli olarak kısa bir zaman periyodunda gerçekleşmektedir. Kemik kitlesi daha sonra plato çizmekte ve hayatın sonraki dönemlerinde azalmaya başlamaktadır [34].

Pik kemik kitlesinin çeşitli hormonal, çevresel ve ailesel belirleyicileri vardır. Bunlar, östrojen/testosteron, GH/IGF-I, kalsiyum/D vitamini ve bilinmeyen genetik faktörleri içermektedir. Bunlardan birinin bozulması durumunda pik kemik kitlesinde dramatik değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Gonadal steroidler, kemik kazanımı ve kemik kitlesinin

devamı için önemlidir. Puberte döneminde östrojen ve testosteron düzeyleri artmakta ve kemik kitlesinin güçlenmesine katkıda bulunmaktadır.[34] Anoreksiya nervoza ve kemoterapiye ikincil over disfonksiyonu gibi kazanılmış östrojen eksiklikleri, düşük pik kemik kitlesi ve artmış osteoporoz riski ile sonuçlanmaktadır [75, 76]. Gonadal steroid artış zamanı, kemik kazanımı için kritiktir. Çünkü, kemik yapımının ön planda olduğu ve matriks sentezinin belirgin arttığı, kızlarda erkeklerden daha önce gerçekleşen, üç yıldan daha kısa süren bir zaman periyodu vardır [34]. Geç puberteye giren ve endokrin testleri tamamen normal olan erkeklerde yapılan retrospektif bir analizde, puberteye normal zamanında giren yaş uyumlu erkelere oranla belirgin olarak daha düşük BMD değerleri saptanmıştır [77].

Östrojen ve testosteron pikleri aynı zamanda GH/IGF-I aksının ateşlenmesi için de önemlidir. Östrojen ve testosteron düzeylerindeki artış, GH' da ani bir artışa neden olur. GH, kondrosit hipertrofi ve ekspansiyonu için temel büyüme faktörü olan IGF-I' nin dolaşımında ve dokuda artmasına neden olur [34]. IGF-I, kemik gücünün önemli bir bileşeni olan kemik enine büyüklüğünün tayininde kritik bir rol oynamaktadır [78]. GH eksikliği veya GH direnci olan kişilerde yapılan çalışmalarda, özellikle puberte döneminde düşük IGF-I düzeyinin azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [79].

Klinik değerlendirme

Osteoporozun klinik değerlendirmesinde bazı temel noktalara odaklanılmalıdır. BMD ve sınırlı durumlarda kemik turnoverı baz alınarak osteoporozun şiddeti, muhtemel sekonder nedenler ve kemik kaybının gelişimine katkıda bulunan faktörler değerlendirilmelidir. Osteoporoz kırık oluşumu görülünceye kadar sessiz seyrettiği için klinisyen aynı zamanda osteoporoz taraması üzerine de odaklanmalıdır. National Osteoporosis Foundation (NOF), detaylı cost-efektif çalışmalar yapmış ve osteoporoz için risk faktörü olmasını temel alarak, BMD ölçümünün önerilmesi gereken bayanları tanımlamıştır . Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri Tablo 2' de gösterilmiştir [80].

Postmenapozal kadınlarda osteoporotik kırık için risk faktörleri
<p><i>Modifiye edilemeyenler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Erişkin dönemde kırık öyküsü -Birinci derece akrabalarda kırık öyküsü -Kafkas ırkı -İleri yaş -Kadın cinsiyet -Demans
<p><i>Potansiyel olarak modifiye edilebilenler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Sigara içmek -Düşük vücut ağırlığı -Östrojen eksikliği <ul style="list-style-type: none"> -Erken menapoz (45 yaşından önce) veya bilateral ovarektomi -Uzamış premenapozal amenore(1 yıldan uzun) -Düşük kalsiyum alımı -Alkolizm -Uygun düzeltmeye rağmen bozulmuş görme yeteneği -Tekrarlayan düşmeler -Yetersiz fiziksel aktivite

Tablo 2. Postmenapozal kadınlarda osteoporotik fraktür için risk faktörleri [80].

Bu risk faktörleri baz alınarak NOF aşağıdaki durumlarda postmenapozal beyaz kadınlara BMD ölçümünü önermektedir [81]:

- 1- Menapoz dışında osteoporoz için bir veya daha fazla risk faktörü olan 65 yaşın altındaki bayanlar.
- 2- Ek risk faktörü olmasa bile 65 yaşın üstündeki tüm bayanlar.
- 3- Fraktürle başvuran postmenapozal bayanlar (tanıyı doğrulamak ve hastalığın ağırlığını belirlemek için).

NOF' un raporu, osteoporoz için daha fazla risk taşıyan postmenapozal kadınlar üzerine odaklanmıştır. Bununla beraber ek risk faktörleri ve özellikle bazı hastalıklar osteoporoz gelişimi için predispozisyon göstermektedirler. Bu ek risk faktörleri ve sekonder osteoporozu yol açan hastalıklar Tablo 3' de gösterilmiştir [82]. Bu risk faktörü ve ek hastalıkları olan kişiler, erkek veya premenapozal dönemde kadın olsalar bile, klinisyen osteoporoz kırık riskini değerlendirmek amaçlı BMD ölçümü yapmayı düşünmelidir [83].

Sekonder osteoporoz nedenleri	
-Hypogonadizm	-Kronik solunum sistemi hastalıkları
-Glukokortikoid fazlalığı	-Anemi ve hemoglobinopatiler
-Alkolizm ve tütün kullanımı	-İmmobilizasyon
-Renal yetmezlik	-Osteogenesis imperfecta
-Gastrointestinal sistem/hepatik hastalıklar	-Homosistinüri
-Hiperparatiroidizm	-Sistemik mastositoz
-Hiperkalsümi	-Neoplastik hastalıklar
-Antikonvülzanlar	-Romatoid artrit
-Tirotoksikoz	

Tablo 3. Sekonder osteoporoz nedenleri [82]

Hikaye ve fizik muayene

Osteoporozu olan veya osteoporozdan şüphelenilen kişilerde, hikaye başlangıç değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır. Muhtemel sekonder nedenler yönünden önemli ipuçlarını gösterebilir. Mevcut genetik risk, hayat tarzı ve fraktür riskini etkileyen diğer risk faktörleri değerlendirilmelidir [83]. Önceki kırık öyküsünün değerlendirilmesi önemlidir. Önceden mevcut tek bir vertebral fraktür ileriki dönemde ortaya çıkabilecek kırık riskini belirgin arttırmaktadır [50]. Osteoporoz güçlü bir genetik komponente sahip olduğu için, aile öyküsü hastalığın gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bayanlardan reproduktif öykü

alınması ve erkeklerin hipogonadizm semptomları yönünden sorgulanması kritik bir öneme sahiptir. Kemiği etkileyen diğer medikal hastalıklara yönelik öykü sekonder nedenler yönünden önemli ipuçları sağlayabilir. Kemiği etkileyen ilaçlar ve kullanım süreleri sorgulanmalıdır. Tütün ve alkol kullanımı sorulmalı, diyetle kalsiyum alımı hesaplanmaya çalışılmalıdır. Son olarak sistem sorgusu ve fizik muayene ile olası sekonder nedenler ortaya çıkarılmaya çalışılmalıdır [83].

BMD ölçümleri

Osteoporoz ve düşük kemik kitlesi (osteopeni) tanısı için temel yapı taşı BMD ölçümüdür. İn vivo ve in vitro kemik gücünün yaklaşık olarak %80' i, kemik kitlesi ile açıklanabilir [84]. Kemik kitlesinin değerlendirilmesi için birçok farklı teknik kullanılmış olmakla beraber, çalışmalar, BMD' nin osteoporotik fraktür riskini doğru tahmin ettiğini göstermiştir. BMD, serum kolesterol düzeyleri ile karşılaştırıldığında, klinik olayların güçlü bir göstergesidir. BMD' de, standart sapmadaki her bir azalma fraktür riskini 1,5-2 kat arttırırken, serum kolesterol düzeyleri için standart sapmadaki her bir artış kardiyovasküler olaylardaki riski 1,3 kat arttırmaktadır [80]. Aynı şekilde, BMD ile kalça veya vertebra kırıkları arasındaki ilişki kan basıncı ölçümü ile stroke mortalitesi arasındaki ilişkidenden daha güçlüdür [85].

Kemik kitlesi ölçümü için kullanılabilen farklı teknikler mevcuttur ve bunların her birinin avantaj ve sınırlamaları vardır. Standart direk grafiler, kemik kitlesi ölçümü ve kırık riski tayini için güvenilir değildir [86]. Direkt grafiler, bilinen osteoporozu olan veya osteoporozdan şüphelenilen hastalarda vertebral deformitelerin ve kırıkların varlığını araştırmak için kullanılmalıdır.

Single-Photon Absorptiometry ve Single X-Ray Absorptiometry günümüzde geniş kullanım alanı olmayan eski tekniklerdir. Göreceli olarak kolay yapılmalarına rağmen radius ve kalkaneus gibi periferik alanlar için sınırlı olmaları kullanımını sınırlayan en önemli nedendir. Bu metotlar yerini Dual Photon Absorptiometry ve Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) gibi tekniklere bırakmıştır. DXA günümüzde kemik kitlesi ölçümü için altın standarttır ve diğer metotlara göre belirgin avantajları vardır. Güvenilir doğruluk ve kesinlik, kısa tarama zamanı ve rölatif olarak düşük radyasyon maruziyeti önemli avantajlarıdır. İki önemli dezavantajı; doğru bir volumetrik kemik dansitesi sağlamaması ve x-ray yolu

üzerindeki eksternal kalsifikasyonların artefakta neden olmasıdır. Quantative Computed Tomography doğru bir volumetrik BMD ölçümü sağlar ve eksternal kalsifikasyonlardan etkilenmez. En önemli dezavantajı DXA' ya oranla daha düşük kesinlik ve doğruluğa sahip olmasıdır [83].

Kemik turnover göstergeleri

BMD iskeletin statik bir fotoğrafını gösterirken, kemik yıkımının ve yapımının biyokimyasal göstergelerinin, kemik yeniden yapılanmasının dinamik ölçümlerini gösterebileceği umulmaktadır. Bu nedenle, kemik kitlesindeki değişikliklerin gidişatının saptanmasında potansiyel olarak kullanılabilirler. Tablo 42 de günümüzde kullanılabilen kemik turnover göstergeleri verilmiştir.

Kemik turnover göstergeleri		
Formation	Serum	-Kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP) -Osteokalsin -Tip I kollejen karboksi-terminal propeptidi -Tip I kollajen amino-terminal propeptidi
Rezorpsiyon	İdrar	-Hidroksiprolin -Serbest ve total pyridinolin (Pyd) -Serbest ve total deoksipridinolin (Dpd) -Kollajen çapraz bağ N-telopeptid (NTx) -Kollajen çapraz bağ C-telopeptid (CTx)
	Serum	-Tip I kollajen çapraz bağ C telopeptid -Tartarata rezistant asit fosfataz -NTx -CTx

Tablo 4. Kemik turnover göstergeleri [87]

Postmenapozal osteoporoz ve diğer osteoporoz modellerinde, kemik rezorpsiyonu formasyona oranla daha fazla arttığı için kemik rezorpsiyon göstergeleri daha fazla ilgi

uyandırmaktadır. Son zamanlara kadar rezorpsiyon göstergeleri sadece idrarda ölçülebilmekteydi. Örnek toplanma güçlüğü ve idrar kreatinin atılımına göre düzeltilme gerekliliği problem oluşturmaktaydı. Serum göstergelerinin kullanılmaya başlanması idrar rezorpsiyon göstergelerindeki bu problemleri ortadan kaldırmıştır [83]. Serum BSAP ve osteokalsin kemik formasyonunun değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan göstergelerdir. Kemik rezorpsiyonunun değerlendirilmesinde idrar ve kan NTx ile CTx düzeyleri en kullanışlı göstergelerdir. BSAP ve osteokalsin kemik formasyonu sırasında osteoblastlar tarafından üretilir. CTx ve NTx kemik rezorpsiyonu sürecinde tip I kollajenden açığa çıkan çapraz bağ telopeptidlerdir [87]. Kemik turnover göstergeleri genelde BMD ile ters korelasyon gösterir [88]. Ancak bu korelasyon, kişisel kemik kitlesini tahmin etmede yeterli güce sahip değildir. Bu nedenle de BMD ölçümünün yerini alamazlar [83]. Muhtemelen bu göstergelerin kullanılmasındaki en büyük merak, BMD' den bağımsız olarak kırık riskini gösterme potansiyelleridir. Kemik turnoverının, kırık riskinin bağımsız bir belirteci olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır [88-90]. 75 yaşından büyük Fransız kadınlarda yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, premenapozal aralığın üst sınırından daha yüksek idrar CTx ve Dpd atılımının artmış kalça kırığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [90].

Bayanlarda yapılan bir çalışmada, kemik yıkım göstergelerinin, kalça, vertebra ve önkol BMD' i ile negatif korelasyonu olduğunu göstermiştir. Kalça, vertebra ve önkol kırığı öyküsü, azalmış kalça BMD' si ve artmış kemik yıkımı göstergeleri ile ilişki bulunmuştur [88]. Artmış kemik turnoverının fraktür riskini etkilemesi; kemik kayıp hızının şiddetlenmesi ile beraber, trabekülaların perforasyonu ve kemiğin yapısal elemanlarının kaybına bağlı olarak iskeletin mikroyapısının bozulması veya remodeling alanlarının artışına bağlı olarak kemik gücünde bir azalma ile ortaya çıkmaktadır [89, 91-93]. Bu nedenle, biyokimyasal göstergelerle değerlendirilen kemik turnoverı, BMD' den bağımsız olarak, kırık riski üzerine anlamlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Bununla beraber, daha prospektif bilgiler elde edilene kadar, kemik biyokimyasal göstergelerinin, rutin kullanımının fraktür riskinin belirlenmesi için BMD' ye ilave olarak kullanılması özellikle genç kadınlarda önerilmemektedir [83].

Çeşitli çalışmalar, kemik turnoverı yüksek olan kişilerin antirezorptif tedaviye en iyi yanıt verdiğini göstermiştir. İki yıllık prospektif bir hormon replasman tedavisi çalışmasında, daha yüksek idrar NTx atılımı olan kişilerin, hormon replasman tedavisine yanıt olarak daha

büyük BMD kazandığını göstermiştir [65]. Muhtemelen kemik biyokimyasal göstergelerinin en iyi oturmuş klinik kullanımı, antirezorptif tedavinin etkinliğinin monitorizasyonudur. Bulgular, antirezorptif tedavinin başlamasını takiben dört ila altı hafta içinde kemik yıkım göstergelerinin ve iki ila üç ay içinde kemik yapım göstergelerinin anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir [94, 95]. Antirezorptif ajanlar, tedavi ajanı ve kullanılan göstergeye bağlı olarak kemik yıkım göstergelerinde %20-80 arasında bir azalmaya yol açabilmektedir. Rezorpsiyon göstergelerinde beklenen düşmenin olmaması, tedaviye uyumsuzluğu veya tedavinin dozunu veya tipini değiştirmek gerektiğini gösterebilir [83].

Önleme ve tedavi

Osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olmakla beraber, maalesef gereğinden daha az tanınmakta ve daha az tedavi edilmektedir. Son yıllarda, kalça kırığı olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %15' inden azının osteoporoz tanısı olduğu ve %13' den azının, kalsiyum ve D vitamini dahil olmak üzere, osteoporoz için bir tedavi aldığını göstermiştir [96]. Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi, hayat tarzı değişikliklerini ve medikal yaklaşımları içermelidir. Yer çekimine karşı egzersizler ve ağırlık çalışmaları, kemik kitlesinde, kas kitlesinde orta derecede bir artışa ve sıklıkla kırık gelişimi ile ilişkili olan düşme riskinde azalmaya yol açabilir.

Kalsiyum ve D vitamini: Uygun kalsiyum alımı, kemikten kalsiyum mobilizasyonunun önlenmesi için gereklidir. Kalsiyum suplementasyonunun kemik üzerine etkileri, yaş, menapoz durumu, kalsiyum alımı ve D vitamini yeterliliğine bağlıdır. Artmış kalsiyum alımı, pik kemik kitlesinin kazanıldığı dönemde ve ileri yaşlarda mutlak gereklidir. Postmenapozal kadınlarda kalsiyumun kemik üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif çalışmaların meta-analizinde, kalsiyumun iki yıl sonrasında kemik kaybını %2 oranında azalttığı gösterilmiştir [97]. Hafif D vitamini eksikliği, düşük kemik kitlesine katkıda bulunabilir. Kalça fraktürü ile başvuran kadınlarda yapılan çalışmada, hastaların %57' sinde D vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir [72]. Postmenapozal kalça kırığı riski ile kalsiyum ve D vitamini alımı arasındaki ilişkisini değerlendirildiği bir gözlemsel çalışmada, günde 500 IU D vitamini alanların, günde 140 IU D vitamini alanlara göre kalça kırığı için %37 daha düşük kalça kırığı riskine sahip olduğu saptanmıştır [98]. Ek olarak, D vitamininin kemik üzerine

etkilerinin incelendiği bir meta-analiz, D vitamininin vertebral fraktürleri azalttığını ve nonvertebral fraktürleri azaltabileceğini göstermiştir [99].

Hormon replasman tedavisi: Hormon replasman tedavisi (HRT), postmenapozal kadınlarda, kemik hücreleri üzerindeki östrojen reseptörleri aracılığı ile kemik kaybını önlemekte ve kemik dansitesini arttırmaktadır. HRT 'inin kalp hastalıklarını yaklaşık olarak %50 oranında azalttığını gösteren gözlemsel çalışmalar nedeni ile, eskiden, HRT düşük kemik kitlesi olan postmenapozal kadınlarda standart yaklaşımdı [100, 101]. Bununla beraber HRT, Food and Drug Administration (FDA) tarafından sadece prevention için onaylanmıştır. Plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada, farklı rejimlerde uygulanan HRT 3 yıl sonunda, kemik dansitesinde vertebral düzeyde % 3,5-5 ve kalça düzeyinde % 1.7 düzeyinde bir artışa yol açmıştır [102]. Ancak bu çalışmanın dört yıl uzatılan kolunda ek bir artış saptanmamıştır [103]. HRT' nini kemik dansitesi üzerine olan yararı ile ilgili bir çok bulgu olmasına rağmen Women's Health Initiative (WHI), HRT' nin kalça kırığını azalttığını gösteren ilk randomize çalışmadır [104]. WHI, 50-79 yaş arasında 161.809 postmenapozal kadını içeren, hormonların (östrojen ve progesteron veya sadece östrojen) kardiyovasküler hastalıklar, kırıklar, meme ve kolorektal kanserler üzerine etkilerini inceleyen ilk randomize klinik çalışmadır. Temmuz 2002' de risklerin faydaları aşması nedeni ile durdurulmuştur. Sadece östrojen alan, 10.739 histerektomili kadını içeren kola, risk artışı olmaması nedeni ile devam edilmiştir. Östrojen ve progesteron alan kolda, kalça ve klinik vertebral fraktürlerde, plaseboya göre %34 azalma saptanmıştır. Diğer osteoporotik fraktürlerde %23 azalma saptanmıştır [104]. WHI, HRT' nin fraktürleri azalttığını göstermekle beraber, HRT' nin zararları yararlarının üzerinde bulunmuştur. Meme kanserinde %26, koroner kalp hastalığında %29, inmede %41 ve pulmoner embolide %113 risk artışı saptanmıştır[104].

Selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM): SERM' ler, östrojen reseptörlerine bağlanan ve farklı dokularda agonist veya antagonist olarak fonksiyon gören ilaçlardır. Raloksifen osteoporoz önleme ve tedavisinde FDA tarafından onaylanan bir SERM' dir. MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışması, 7705 postmenapozal osteoporozu olan kadında, kemik kitlesi ve fraktürler üzerine raloksifenin etkinliğini araştıran randomize bir klinik çalışmadır. Üç yıllık raloksifen tedavisi, plaseboya oranla, spinal kemik dansitesinde %2,6 ve femur boynu kemik dansitesinde %2,1 artışa yol açmıştır. Vertebral kırığı olmayan bayanlarda, spinal kırık riskini %55 ve birden fazla vertebral kırığı olanlarda

spinal kırık riskini %30 azaltmıştır. Raloksifen tedavisi elbileği ve kalça kırığı riskinde bir azalmaya yol açmamıştır [105].

Kalsitonin: Kalsitonin, tiroid parafoliküler hücreleri tarafından sentezlenen, osteoklastlar üzerine direk etki ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bir peptittir. Devamlı maruz kalmaları durumunda osteoklastlar, osteokalsinin inhibitör etkisinden kaçmaktadırlar. Bu kaçış mekanizması muhtemelen reseptör mRNA'sındaki down regülasyona bağlıdır [106]. Nasal sprey kalsitonin, kalsitoninin yeni bir formudur ve postmenapozal dönemde olan bayanlarda osteoporoz tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Plasebo kontrollü, prospektif beş yıllık PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) çalışması; 400 IU/ gün D vitamini, 1000 mg/gün kalsiyum ile beraber 100-200-400 IU/ gün nasal kalsitonin tedavisinin kemik dansitesi ve kırık üzerine olan etkinliğini araştırmıştır. 200 IU/ gün nasal kalsitonin tedavisi, yeni vertebral fraktür riskini plaseboya oranla %33 oranında azaltmıştır. Önceden vertebral kırığı olan hastalarda yeni vertebra fraktürü riskini %36 azaltmıştır. PROOF çalışmasına göre nasal kalsitonin tedavisinin, kalça ve diğer nonvertebral kırıklar üzerine etkisi yoktur [107].

Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, kompleks hücrel mekanizmalar aracılığı ile kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kalsiyum kristallerine güçlü bir afinite gösterirler ve kemik yüzeyine bağlanırlar. Bifosfonatlar, lizozomal enzimleri ve asit yapımını inhibe ederek direk, osteoblastlar ve makrofajlar üzerine olan etkileri ile indirek olarak osteoklast aktivitesini önlerler [108, 109]. Aynı zamanda osteoklast gelişimini engeller ve osteoklast apoptozisini arttırlar [35, 110]. Bu mekanizmalar aracılığı ile, rezorpsiyon çukurunun derinliğini ve yeni kemik remodeling ünitelerinin oluşumunu azaltırlar [111]. Alendronat, risedronat ve ibandronat FDA tarafından osteoporoz için onaylanmıştır. Bir çok çalışma oral alendronat tedavisinin osteoporotik kırık riskini azalttığını ve BMD' yi arttırdığını göstermiştir. Osteoporozu olan 994 postmenapozal kadında yapılan bir çalışmada, hastalar üç yıl için günlük oral alendronat ve plaseboya randomize edilmişlerdir. Alendronat BMD' yi arttırmış (lumbar vertebrada % 8,8, femur boynunda %5,9) ve radyolojik vertebra kırıklarını %50 oranında azaltmıştır [112]. FIT (Fracture Intervention Trial) çalışmasında düşük kemik kitlesi olan postmenapozal kadınlarda, günlük alendronat tedavisinin vertebral ve nonvertebral kırıklar üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Vertebral kırık kolunda, alendronat tedavisi, femur boynu BMD' sini %4,1 ve vertebral BMD' yi %6,2 arttırmıştır. Vertebral, kalça ve

önkol kırık riskini yaklaşık olarak %50 azaltmıştır [113]. Klinik kırık kolunda, alendronat tedavisi, BMD' yi arttırmış ve radyolojik vertebra kırığı riskini %44 azaltmıştır. Ancak kalça, önkol veya tüm klinik kırık riskinde anlamlı azalma olmamıştır. Bununla beraber osteoporozu olan alt grupta, alendronat kalça kırığı riskini %56 ve tüm klinik kırık riskini %36 azaltmıştır [114]. Alendronatın uzun süreli kullanımı, BMD üzerine yararlı etkilere sahiptir. Spinal BMD, yedi yıllık tedavi boyunca hafif düzeylerde artmaya devam etmekte, femur boynu BMD ' si ilk üç yıl artmakta sonra stabil kalmaktadır [115, 116].

Risedronat, osteoporozu olan postmenapozal kadınlarda, BMD' yi arttırmakta ve kırık riskini azaltmaktadır. Bir çalışmada, oturmuş osteoporozu olan 2458 postmenapozal kadın, risedronat veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Üç yıl sonunda 5 mg/gün risedronat tedavisi, lomber vertebra BMD' sini %5,4 ve femur boynu BMD' sini %1,6 arttırmıştır. Yeni vertebral fraktür riskini %41 ve nonvertebral kırık riskini %39 azaltmıştır [117]. 9331 postmenapozal kadını içeren büyük bir çalışmada, risedronat postmenapozal kadınlarda kalça kırığı riskini azaltmıştır. Osteoporozu olan 5445 postmenapozal kadında risedronat, kalça kırığı riskini üç yıl sonunda %40 azaltmıştır. Bununla beraber, klinik risk faktörü olan 3886 yaşlı kadında, risedronat, kalça fraktürü insidansı üzerine etki etmemiştir [118].

PTH (Teriparatide): FDA, kırık riski yüksek olan erkek ve kadınlarda, enjektabl insan rekombinant PTH' u olan teriparatide kullanımını 2002 yılında onaylamıştır. PTH kemik yapımını direk olarak uyarır ve BMD üzerine güçlü etkilere sahip olabilir. Primer hiperparatiroidinin düşük kemik kitlesi ile ilişkili olması nedeni ile PTH' un BMD' yi arttırması çelişkili görülebilir. Ağır primer hiperparatiroidi, kemik yıkımına ve kırıklara yol açabilir. Bununla beraber, hafif primer hiperparatiroidi, sıklıkla asemptomatiktir ve kemik üzerine farklı etkileri vardır. Kortikal BMD azalmaya yatkınken, trabeküler BMD sıklıkla korunur [119, 120]. PTH, hem kemik yapımını hemde kemik yıkımını arttırmaktadır ve net etki bu iki süreç arasındaki dengeye bağlıdır. PTH' un devamlı infüzyonu, kemik yapımını ve yıkımını arttırmakta ve net olarak kemik yıkımına yol açmaktadır. Bununla beraber, aralıklı verilmesi öncelikli olarak yapımı arttırmakta ve böylelikle kemik üzerine anabolik etkiler yapmaktadır [121-123]. PTH' un, farklı hasta populasyonlarında BMD üzerine olan olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [124, 125]. BMD' deki artışa ek olarak, PTH kırık riskinde azalmaya da neden olmaktadır. Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada vertebral kırığı olan 1637 postmenapozal kadın 20 µgr/gün PTH, 40 µgr/gün PTH

veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Ortalama 18 aylık izlem sonunda, 20 µgr/gün PTH alan grupta vertebral kırık riski %65 ve nonvertebral kırık riski % 53 azalmıştır. Her iki PTH dozu kırık riskini benzer oranlarda azaltmış ancak yan etkiler 40 µgr/gün alan grupta daha fazla gözlenmiştir [126].

Strontium ranelate: SR organik asit olan ranelik asit ile stabil, nonradyoaktif iki strontium atomunun bir araya getirilmesi ile oluşturulan bir bileşiktir [11]. SR, yeni kemik dokusu oluşumunu stimüle etmekte ve kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu etkileri invitro olarak ve hayvanlarda yapılan deneylerde gösterilmiştir [12, 13]. Prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, SR'ın üç farklı dozu (500 mg, 1 gr ve 2 gr) veya plasebo aynı zamanda kalsiyum ve D vitamini alan 353 osteoporotik kadına verilmiştir. İki yıllık tedavi sonrasında, 2 gr SR alan hastalarda plaseboya oranla yeni vertebral kırık gelişimi %44 oranında azalmıştır [127]. Daha sonra SR'ın, spinal ve nonvertebral kırıklar üzerine olan etkilerini değerlendirilmek üzere iki büyük randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma düzenlenmiştir. SOTİ (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) çalışmasında SR, bir ve üç yıllık tedaviler sonrasında yeni vertebral kırık ve klinik vertebral kırık insidansını %40-50 azaltmıştır [8]. TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis Study) çalışmasında ise SR, üç yıllık tedavi sonrasında nonvertebral kırık riskini plaseboya oranla %16 azaltmıştır. Kalça kırığı için yüksek riskli alt grupta ise kalça kırığı riskini %36 azaltmıştır [128].

Glukokortikoide Bağlı Osteoporoz

Glukokortikoidler, günümüzde kollajen doku hastalıkları, organ nakilleri, kronik akciğer hastalıkları ve çeşitli deri hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu hastalıkların klinik gidişinde önemli düzelmeler sağlayabilmeleri yanında osteoporoz gibi uzun süreli yan etkileri önemli bir sorun oluşturmaktadır. Endojen Cushing Sendromu veya glukokortikoid tedavi sonucunda ortaya çıkan glukokortikoid fazlalığı osteoporoza yol açabilmektedir.

Glukokortikoidlerin trabeküler kemik üzerine olan etkileri kortikal kemikten çok daha belirgindir. Bu nedenle; vertebralar, kostalar ve uzun kemik uçlarında kemik kaybı daha hızlı olur ve kırıklar daha fazla görülür [129]. Tedavi öncesi BMD değeri ve glukokortikoide

bağlı kayıp miktarı kırık riskini belirlemeye katkıda bulunmaktadır. Kemik kaybı, kümülatif ve/veya günlük glukokortikoid dozuna bağlı olduğundan, glukokortikoid dozu ve tedavi süresi kırık riski ile ilişkilidir [130, 131]. Glukokortikoid tedavi ile kemik kaybı bifazik bir karakter çizmektedir. İlk birkaç ayda, hızlı bir şekilde yaklaşık olarak %12 , daha sonra daha yavaş bir şekilde yıllık % 2-5 oranında kemik kaybı ortaya çıkmaktadır [132]. Histomorfometrik bir çalışmada, 10-25 mg/gün prednizon tedavisi altı ayda, iliak kemikteki trabeküler kemikte %27,1 azalma ile sonuçlanmış, ancak 19 ay sonra tekrarlanan biyopside ek azalma saptanmamıştır [133].

Epidemiyoloji

Glukokortikoidlerin yaygın kullanımı nedeni ile glukokortikoide bağlı osteoporoz, sekonder osteoporozun en sık nedenidir [4]. 20-45 yaş arasındaki erişkinlerde osteoporozun en sık nedeni yine glukokortikoide bağlı osteoporozdur [134]. Uzun süre glukokortikoid tedavisi alan hastalarda %50' ye varan oranlarda osteoporoz ortaya çıkmaktadır [130]. Glukokortikoide bağlı osteoporoz da kemik kaybı yanında kırık riskinde de bir artış mevcuttur. Hastalık kontrolü amacı ile glukokortikoid tedavisi alan hastaların yaklaşık olarak %50' sinde eninde sonunda kırık gelişeceği hesaplanmıştır [135]. Glukokortikoid dozu ile vertebra ve kalça kırığı arasında belirgin bir ilişki mevcuttur. Kırık riski, 5 mg/gün veya daha az prednizon alan hastalarda %20 , 20 mg/gün veya daha fazla prednizon alanlarda ise %60 saptanmıştır [131, 136, 137]. Büyük bir retrospektif kohort çalışmasında, glukokortikoid tedavisi alanlarda kontrol grubuna göre, vertebral kırık için relatif risk 2,6 ve nonvertebral kırık için 1,3 olarak saptanmıştır [131].

Patoloji

Kemik yapımı ve yıkımı, kemik dokusunda devamlı olarak meydana gelmektedir. Glukokortikoide bağlı osteoporoz, azalmış kemik yapımı ile karakterizedir ve muhtemelen patogenezi postmenapozal osteoporozdan farklıdır. Çünkü postmenapozal osteoporoz temel olarak artmış kemik rezorpsiyonundan kaynaklanmaktadır [4]. Glukokortikoidler temel olarak osteoblastik fonksiyonları suprese ederek kemik kaybına neden oluyor gibi görünmektedir ve histomorfometrik çalışmalar kemik yapımında bir azalma olduğunu

göstermiştir [5, 138]. Glukokortikoidlerin kemik rezorpsiyonunu artırıp arttırmadığı konusunda ise tartışmalar vardır [4]. Glukokortikoide bağlı osteoporozun temel histolojik özellikleri, azalmış kemik yapım hızı ve azalmış trabeküla duvar kalınlığıdır [132].

Glukokortikoidlerin, kemiklerde hücresel düzeydeki etkileri:

Glukokortikoidler, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine direk etki ederek kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu değiştirirler. Glukokortikoidlerin fizyolojik dozları, kemik iliği stromal hücrelerinden osteoblast prekürsörlerinin maturasyon ve gelişimini uyararak osteoblastik farklılaşmayı arttırlar [139]. Hücre biyoloji çalışmaları glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarda osteoblastik proliferasyonu ve fonksiyonu inhibe ettiklerini göstermiştir [4]. Kemik biyopsi çalışmaları, glukokortikoidlerin insanda aktif osteoblastik popülasyonun yaşam süresini kısalttıklarını göstermiştir [140]. Osteoblastlar üzerine glukokortikoidlerin etkisi paradoksik gözükmektedir. Preosteoblastik hücrelerin diferansiyasyonunu uyarırken, diferansiye osteoblastların fonksiyonunu inhibe etmektedirler. Glukokortikoidler, D vitamininin osteokalsin gen ekspresyonu üzerine olan uyarıcı etkisini inhibe etmektedirler [141]. Osteoblastlardan, tip I kollajen gibi kemik matriks bileşiklerinin yapımını inhibe etmektedirler [6].

Glukokortikoidler; deneysel metodoloji, glukokortikoidlerin dozu ve tipine göre osteoklastik rezorpsiyonu stimüle veya inhibe etmektedirler. Yeni çalışmalar, osteoklastogenezi uyaran bileşiklerin kemik mikroçevresine sekresyonuna neden olduklarını göstermektedir. Kemik iliği stromal hücrelerinde deksametazon, osteoprotegerin sekresyonunu azaltmış ve RANKL sekresyonunu arttırmıştır [142].

Ekzojen glukokortikoid artışı olan hastalarda histomorfometrik bilgiler kısıtlıdır. İnsanlarda, hafif bir aktif osteoklast artışı ile beraber erode alanlarda bir artış olduğu bulunmuştur [143]. Bir prospektif çalışmada, kemik rezorpsiyon parametrelerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur [144]. Buna karşılık, postmenapozal osteoporotik kadınlarda yapılan bir çalışmada, en az altı ay süre ile en az 7,5 mg/gün glukokortikoid alan hastalarda glukokortikoid almayan hastalara göre osteoklast sayısında bir artış saptanmıştır [5].

Benzer tartışmalı sonuçlar kemik rezorpsiyon göstergeleri ile yapılan çalışmalarda da mevcuttur. Romatoid artriti olan postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, kemik

rezorpsiyon göstergelerinin glukokortikoid alanlarda en yüksek, glukokortikoid almayanlarda orta yüksek ve sağlıklı kontrollerde en düşük olduğu saptanmıştır [145]. Buna karşılık oral veya parenteral glukokortikoid alan polimyaljia romatika hastalarında üriner deoksypridonilin düzeylerinde bir artış saptanmamıştır [146]. Artmış kemik yıkım göstergeleri olan, romatoid artrit hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise glukokortikoid tedavisinin, kemik yıkım göstergelerinde azalma veya stabilizasyon ile ilişki olduğunu göstermiştir [147, 148].

IGF-I ve IGF-II, iskelet üzerine olan anabolik etkileri nedeni ile kemik hücrelerinin fonksiyonlarının regülasyonunda oldukça önemli lokal faktörlerdir. Kemik hücreleri, IGF' nin anabolik etkilerine aracılık eden IGF-I ve IGF-II reseptörleri ekspres ederler. IGF-I ve IGF-II, osteoblast hücre dizisinin replikasyonunu, osteoblastlar tarafından Tip I kollajen sentezini ve matriks apozisyonu oranını arttırlar [149]. Glukokortikoidler, osteoblastlarda IGF-I sentezini transkripsiyon düzeyinde azaltırlar [150]. TGF- β kemik kemik hücrelerinin replikasyonunu modifiye eder, kollajen sentezini ve mineral apozisyonunu artırır. Kortizol, osteoblastik hücrelerde TGF- β ' nın hücre replikasyonu üzerindeki etkilerini engellemektedir [151]. IL-1, kemik rezorpsiyonunu artırır ve kemik formasyonunu azaltmaktadır [129]. IL-1' in yapımı ve kemik yıkıcı etkisi glukokortikoidler tarafından engellenmektedir [152, 153]. Bu da paradoksal olarak glukokortikoid tedavinin, kemiği IL-1 tarafından indüklenen kemik kaybına karşı koruyabileceğini göstermektedir. TGF- β , bir osteoklast inhibitörüdür ve parsiyel olarak IL-1' e bağlı kemik yıkımını engellemektedir. Glukokortikoid tedavi TGF- β düzeyini azaltmaktadır [151]. Azalmış TGF- β düzeyi, IL-1' in rezorptif etkilerine karşı kemiğin duyarlılığını arttırabilir.

Glukokortikoidlerin kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine etkileri:

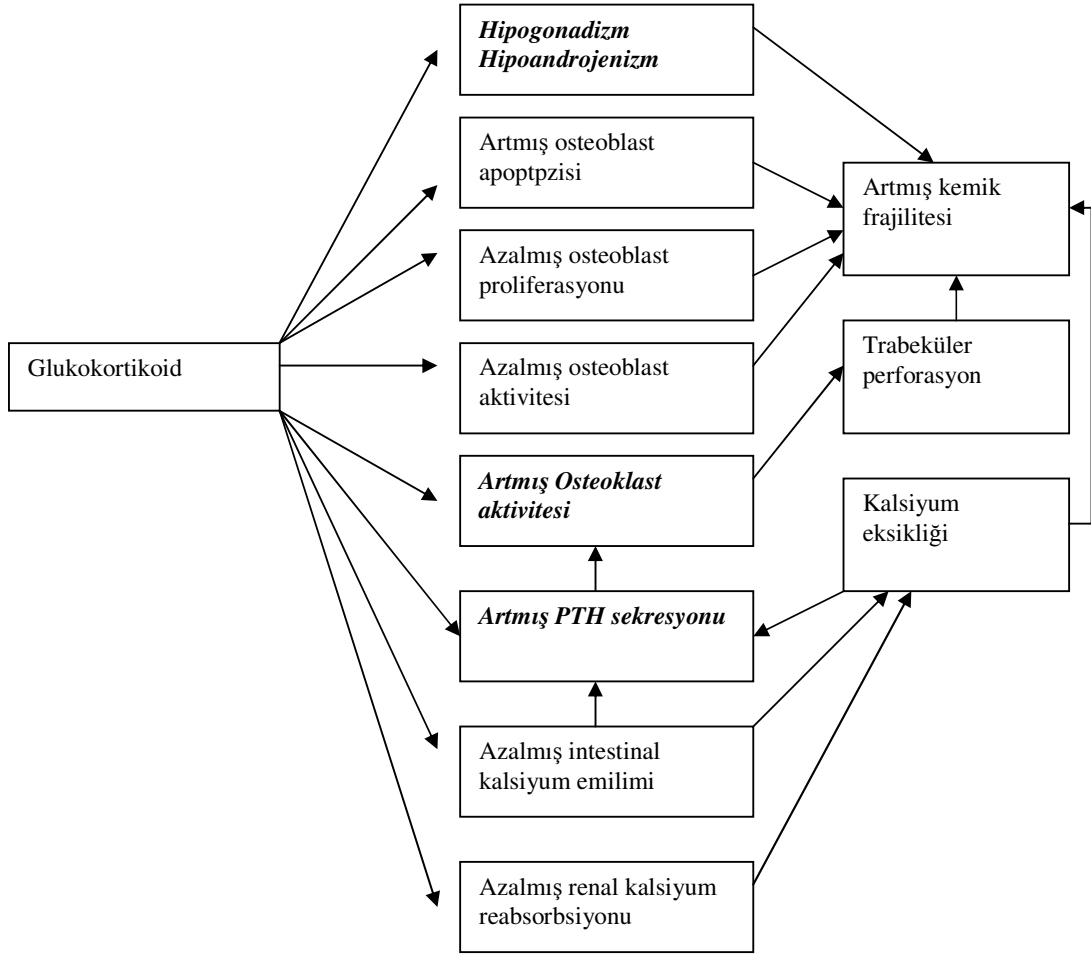
Klasik olarak, glukokortikoid tedavisi, negatif kalsiyum dengesi ile ilişkilidir. Bu durum, sekonder hiperparatiroidizm gelişimine neden olan azalmış intestinal kalsiyum emilimi ve artmış renal kalsiyum atılımı ile ilişkilidir [154-156]. D vitamini metabolizmasındaki değişikliklerin, glukokortikoide bağlı kalsiyum absorpsiyonundaki değişiklikler üzerine olan olası etkileri geniş olarak araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda glukokortikoide bağlı D vitamini eksikliği olduğu ileri sürülmüş, bazı çalışmalarda düşük, bazı çalışmalarda ise normal serum 25 OH D vitamini düzeyleri raporlanmıştır [157-159].

Renal kalsiyum kaybının, glukokortikoid tedavi alanlarda sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [156]. Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda, hiperkalsiüri muhtemelen, artmış iskelet kalsiyumu mobilizasyonu ve azalmış renal tubuler rearbsorbsiyona bağlıdır.

Alta yatan mekanizma ne olursa olsun glukokortikoidlerin net etkisi negatif bir kalsiyum dengesi ile sonuçlanan azalmış intestinal kalsiyum absorpsiyonu ve artmış üriner kalsiyum atılımıdır. Bu negatif kalsiyum dengesi, glukokortikoid alan hastalarda artmış PTH seviyeleri ile kanıtlanmış olan sekonder hiperparatiroidinin ortaya çıkmasına neden olur [160-162].

Glukokortikoidlerin hormonlar üzerine etkileri:

Seks hormonları kemik metabolizmasının önemli modülatörleridir ve hipogonadizm her iki cinste de osteoporoz gelişimi ile ilişkilidir. Glukokortikoidler, gonadal fonksiyonları değiştirerek kemik mineral metabolizmasını indirekt olarak etkileyebilir. Glukokortikoidler hem erkeklerde hem de kadınlarda Luteinizing Hormone- Releasing Hormone (LH-RH)' a cevap olarak ortaya çıkan LH sekresyonunu azaltmaktadırlar [163, 164]. Yapılan çalışmalarda glukokortikoidler, rat granüloza hücrelerinde folikül stimüle edici hormon (FSH) etkisini inhibe etmiş ve testislerden testosteron yapımını azaltmıştır [165, 166]. GH kemik formasyonu ve kemik rezorpsiyonunun regülasyonunda önemlidir. Glukokortikoidler, stres durumları gibi yüksek miktarda endojen olarak salgılandıklarında veya farmakolojik dozlarda alındıklarında GH sekresyonunu inhibe etmektedirler. GH' nun, kemik üzerine önemli anabolik etkileri olması nedeni ile, glukokortikoidlerin GH sekresyonunu inhibe etmeleri glukokortikoide bağlı osteoporoz patogenezinde önemli bir rol oynayabilir [167]. Şekil 1 glukokortikoide bağlı osteoporoz fizyopatolojisini şematik olarak göstermektedir [168].



Şekil 1. Glukokortikoide bağlı osteoporoz patofizyolojisi [168]. (*Koyu ve italik yazılanlar tartışmalı olan bilgilerdir.*)

Glukokortikoide Bağlı Osteoporoz Tedavisi

D vitamini, D vitamini metabolitleri, hormon replasman tedavileri, kalsitonin, PTH ve bifosfonatların glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisi için efektif olduğu bilinmektedir. BMD artışı ve fraktür riskinde azalma ile ilgili güçlü kanıtlar nedeni ile bifosfonatlar günümüzde en kullanışlı ilaçlardır. Risedronatın, 7,5 mg/gün ve üzerinde prednizon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanan hastalarda, hem tedavi hem de önleme yönünden etkinliği iki farklı çalışmada test edilmiştir. Bir yıl sonunda 5 mg/gün risedronat yeni vertebral kırık gelişme riskini önleme çalışmasında %71, tedavi çalışmasında %70 oranında azaltmıştır [169, 170].

Prednizon alan hastalarda, 48 hafta 5 mg/gün ve 10 mg/gün alendronat tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Lomber vertebra BMD' sinde 5 mg/gün alanlarda %2.1 ve 10 mg/gün alanlarda %2,9 artış saptanmıştır. Ancak yeni vertebral kırık gelişme riskinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır [171]. Bir alt grupta çalışma bir yıl daha uzatıldığında ise yeni vertebral kırık insidansında anlamlı azalma saptanmıştır [172].

Bir meta analiz D vitamini tedavisinin, glukokortikoide bağlı osteoporozla karşı efektif olduğunu, ama bifosfonat tedavisinden daha az efektif olduğunu göstermiştir [173]. Kontrollü çalışmalar östrojen replasman tedavisinin düşük doz glukokortikoid kullanan postmenapozal kadınlarda lomber vertebra kemik kütlesini arttırdığını göstermiştir [174]. Yine kalsitonin tedavisinin glukokortikoide bağlı osteoporozda vertebra BMD' sini arttırdığı ancak kırık riskini azaltmadığı gösterilmiştir [175, 176]. PTH, östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda lomber vertebra ve kalça BMD' sini arttırmıştır [125, 177].

Strontium Ranelatin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

SR organik asit olan ranelik asit ile stabil, nonradyoaktif iki strontium atomunun bir araya getirilmesi ile oluşturulan bir bileşiktir [11]. SR, yeni kemik dokusu oluşumunu stimüle etmekte ve kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu etkileri invitro olarak ve hayvanlarda yapılan deneylerde gösterilmiştir [12, 13]. SR, overektomize ratlarda kemik kaybını önlemekte, osteopenik hayvanlarda kemik kütlesini ve normal hayvanlarda kemik gücünü arttırmaktadır [12, 14, 15]. Hayvan ve insan çalışmalarının sonuçları SR' ın, insanlarda kemik mineral değişikliği yapma riski olmadan osteoporoz tedavisi için kullanılabileceğini göstermiştir .

Canalis ve arkadaşları, rat kafatası kültür sistemi konvansiyel modelinde; SR'ın , preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu, sekonder olarak fonksiyonel hücre aktivitesini ve histomorfometri ile tayin edilen kemik matriks sentezini arttırabileceğini göstermişlerdir [178].

İnvivo çalışmalar, strontium ranelatin kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine, tarbekuler ve kortikal kemik kütlesinde düzelme ile sonuçlanan farmakolojik etkilere sahip olduğunu göstermiştir [19]. Strontium ilk olarak, kemik kaybının önlenmesi üzerine olan etkisini test etmek için osteopenik hayvanlarda test edilmiştir. Ratlarda overektomi modeli,

kemik rezorpsiyon hızında bir artışa bağlı olarak trabekuler kemik kaybı ile karakterizedir [179]. Overektomi ile oluşturulan osteoporoz modelinde yapılan bir çalışmada , sekiz hafta süre ile 77 mg/kg/gün, 154 mg/kg/gün ve 308 mg/kg/gün dozunda strontium ranelat önleyici tedavisi; östrojen eksikliği ile uyarılan trabekular kemik kaybını inhibe etmiştir [14]. Strontium, daha sonra iskelet immobilizasyonu ile indüklenen bir diğer osteopeni modelinde test edilmiştir. Bu modelde trabekuler kemik kaybı, azalmış kemik formasyonu ile ilişkili artmış kemik rezorpsiyonundan kaynaklanır [3]. Bu çalışmada, strontium (50,200 ve 800 mg/kg/gün-10 gün) , artmış kemik rezorpsiyonunu ortadan kaldırmış ve immobilize ekstremitelerde trabekuler kemik kaybını parsiyel olarak önlemiştir . Bu modelde strontium uzun kemik immobilizasyonuna rağmen , kemik yapımını devam ettirerek kemik rezorpsiyonunu azalttığını destekleyen, serum ALP aktivitesini arttırmış ve üriner hidroksiprolin atılımını azaltmıştır [180]. Sağlam erişkin ratlarda strontium ranelat verilmesi (225-900 mg/kg/gün-104 hafta), lomber vertebra ve femurda , BMD ile ölçülen kemik kitlesini ve tibial metafizde, histomorfometri ile ölçülen trabekuler kemik volumunu arttırmıştır. Bu çalışmada kemik son gücünde, temel olarak femur düzeyinde olmak üzere, doz bağımlı ve BMD ile ilişkili bir artış saptanmıştır [17].

Sonuç olarak; SR , kemik turnoverında kemik formasyonundan yana yeni bir denge ile sonuçlanan , kemik formasyonunu arttırıp kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır.

Ratlarda Glukokortikoide Bağlı Osteoporoz Modeli

Ratlar, osteoporoz çalışmaları için en fazla kullanılan laboratuvar hayvanlarıdır. Ratlar hızlı büyümeleri, kolay elde edilebilmeleri, göreceli olarak kısa hayat süreleri olması ve iyi tanımlanmış iskelet sistemleri nedeni ile çeşitli osteoporoz deney modelleri için oldukça kullanışlıdır [181]. Ratlarda overektomi ile oluşturulan osteoporoz modeli, postmenapozal osteoporoz için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı şekilde immobilizasyona bağlı osteoporoz modeli için de ratlar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Glukokortikoidlerin, ratlarda kemik yapımını ve büyümeyi inhibe ettikleri iyi bilinmektedir. Bunun sonucunda genç ratlarda normal büyüyenlere göre osteopeni gelişebilmektedir [181]. Bazı rat çalışmaları, glukokortikoidlerle kemik yeniden yapılanmasında bir inhibisyon olduğunu göstermişlerdir [182]. Ratlardaki ve insanlardaki kemik metabolizması özellikleri nedeni ile, insanlardaki glukokortikoide bağlı osteoporozda

görülen kemik rezorpsiyonundaki artış ve hızlı kemik kaybı, genellikle ratlarda o şiddette görülmemektedir [181]. Ratlarda, glukokortikoidlerle artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik dansitesi arasında ilişki vardır [183, 184]. Ancak glukokortikoid verilen ratlarda kemik kaybının büyüklüğü ile ilgili kesin veriler yoktur.

Amaç

Glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan ajanların çoğu BMD' yi arttırmaktadır. Bu ilaçlar da bazı kişilerde yan etkiler ve cost- efektifite nedeni ile kullanılmadıkları ve ideal osteoporoz tedavi ajanı hala olmadığı için yeni, etkili ajan arayışları devam etmektedir. Osteoblastik disfonksiyona bağlı kemik formasyonu azalması ve kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı olarak ortaya çıkan glukokortikoide bağlı osteoporozda , hem kemik formasyonunu arttıran hem de kemik yıkımını azaltan bir ajan olan SR etkili bir tedavi alternatifi olabilir. Litaratür taramalarında, SR' ın, normal ratlarda ve overektomize rat modelleri veya immobilize rat modelleri ile oluşturulan osteoporoz modellerinde kemik turnover göstergeleri ve kemik gücü değişiklikleri üzerine olan etkileri ile ilgili yapılmış araştırmalar mevcuttur. Glukokortikoid ile oluşturulmuş osteoporoz modellerinde, SR'ın kemik turnover göstergeleri ve kemik gücü üzerine olan etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, ratlarda glukokortikoid ile oluşturulan bir osteoporoz modelinde, SR' ın kemik turnover göstergeleri ve kemik gücü değişiklikleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

GEREC VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Wistar Albino suşu 200-250 gr ağırlığında dişi homojen ratlar alınmıştır. Çalışma için DEÜTF Deney Hayvanı Araştırmaları etik kurulundan onay alınmış ve ratlar DEÜTF deney hayvanları laboratuvarında tutulmuştur. Tüm ratlara adli bütün besleme ve 12 saat gece/gündüz fotoperiyodu uygulaması yapılmıştır. Ratlar standart pelet yem ile beslenmiş ayrıca özel bir yem ve diyeteye tabi tutulmamıştır. Ratlar her biri yedi rat içeren altı gruba ayrılmıştır.

Oluşturulan Rat Grupları

Grup 1 (Bazal kontrol grubu)(B1): Bu gruptaki ratlar tartıldıktan sonra çalışmanın başında sakrifiye edildi.

Grup 2 (16 hafta kontrol)(B2): Bu grup tartıldıktan sonra 16 hafta standart yem ve su ile beslenip diğer ratlarla aynı koşullarda bırakıldıktan sonra yeniden tartılıp 16. hafta sonunda sakrifiye edildi.

Grup 3 (sekiz hafta steroid) (OP1): Bu gruptaki ratlara tartıldıktan sonra sekiz hafta süre ile haftada iki gün subkutan 15 mg/kg metilprednizolon [185, 186](*Prednol-L ampul. M. Nevzat*) verilerek glukokortikoide bağlı osteoporoz modeli oluşturulmuştur . Bu grup sekizinci hafta sonunda eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

Grup 4 (16 hafta steroid)(OP2): Bu grup ratlar tartıldıktan sonra 16 hafta süre ile haftada iki gün subkutan 15 mg/kg metilprednizolon [185, 186] (*Prednol-L ampul. M. Nevzat*) verilerek glukokortikoide bağlı osteoporoz modeli oluşturulmuştur. Bu grup 16. hafta sonunda eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

Grup 5 (Tedavi grubu)(TG): Bu grup tartıldıktan sonra sekiz hafta süre ile haftada iki gün subkutan 15 mg/kg metilprednizolon [185, 186](*Prednol-L ampul. M. Nevzat*) verilerek glukokortikoide bağlı osteoporoz modeli oluşturulduktan sonra sekizinci hafta sonunda, % 1 carboxymethylcellulose çözeltisi (CMC) (*Fluka 21902, Carboxymethylcellulose sodium salt, Lot&Filling*) içinde [13] hazırlanmış olan , 900 mg/kg/gün SR (*Protelos. Servier*) [17] başlanmış ve sekiz hafta süre ile bu tedavi verilmiştir . SR ratların suyuna karıştırılarak verildi ve ratlar 16. hafta sonunda eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

Grup 6(CMC grubu)(CMC-G): Bu grup tartıldıktan sonra vehicle (%1 CMC çözeltisi) başlandı. Vehicle ratların suyuna karıştırılarak verildi. 16. hafta sonunda eter anestezisi altında sakrifiye edildi.

Tablo 5’ de oluşturulan gruplar özetlenmektedir.

Grup	Diyet	Steroid	SR	Vehicle
Grup 1 (bazal kontrol) (B1)	+	-	-	-
Grup 2 (16 hafta kontrol) (B2)	+ (16 hafta)	-	-	-
Grup 3 (8 hafta steroid) (OP1)	+ (8 hafta)	+ (8 hafta)	-	-
Grup 4 (16 hafta steroid) (OP2)	+ (16 hafta)	+ (16 hafta)	-	-
Grup 5 (Tedavi grubu) (TG)	+ (16 hafta)	+ (8 hafta)	+ (8 hafta)	+ (8 hafta)
Grup 6 (CMC grubu) (CMC-G)	+ (16 hafta)	-	-	+ (16 hafta)

Tablo 5. Oluşturulan rat grupları

Ratların sakrifikasyon öncesinde eter anestezisi altında DXA cihazı ile BMD ölçümleri yapıldı. Daha sonra eter anestezisi altında vena cava inferiora ulaşılarak kanları alınıp serumları ayrıldı. İşlem sonrası hipovolemik şoka giren rat daha sonra diyafragma açılarak feda edildi. L5 vertebra korpusu ve sol femur ayrılarak daha sonra kemik gücü çalışması için salin içinde donduruldu [187].

Kemik Turnover Göstergeleri

Ratlardan alınan serum örneklerinden yapım göstergesi olarak osteokalsin ve yıkım göstergesi olarak CTx düzeyi çalışıldı [188]. Osteokalsin (*BTI Rat Osteocalcin EIA Kit Biomedical Technologies Inc.USA*) ve CTx (*RatLaps™ ELISA. Nordic Bioscience Diagnostics A/S. Denmark*) ELİSA yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Ratlara anestezi verildikten sonra Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde rejyonel yüksek rezolüsyonlu tarayıcı yazılımlı dual enerji x-ray absorptiometri [*Hologic QDR-4500A (S/N45469), Subregion Hi-Res V8.26h*] ile femur ve L4 vertebra korpusu tarandı. Kemik mineral içeriği (BMC) ve kemik mineral dansitesi (BMD) ölçümleri alındı. Femurda; proksimal femur (ilk 0,5 cm), femoral shaft (femurun orta 0.5 cm) ve distal femur metafizinden (distal femurdan sonraki ikinci 0.5 cm) ölçümler alındı [189].

Kemik Gücü Değerlendirme Testleri

Vertebral kemik gücü, lumbal 5. vertebraya (L5 vertebra) kompresyon testi uygulanarak ölçüldü (*Autograph AG-50kNG, SHMADZU Corp, Kyoto-JAPAN*). L5 vertebranın spinous ve posterior pedikülleri kesildi. Kranial ve kaudal kenarlar arasında 5 mm’lik iki paralel yüz

oluşturulacak şekilde zımparalandı. Bu parçaya daha sonra, 0.5 mm/dakika ilerleme hızına sahip iki çene arasında bası testi uygulandı ve yük/deplasman eğrileri elde edildi. Maksimum yük (L5 vertebrada mekanik bozulma yapan yük) ve bası mukavemeti/gerilmesi (Compression strenght/stress) hesaplandı [190]

Femoral kemik gücünü değerlendirmek için sol femura üç nokta eğme testi (Three point bending test) uygulandı (*Autograph AG-50kNG, SHMADZU Corp, Kyoto-JAPAN*). Femur, destekler arası mesafesi 18 mm olan özel bir aparata yerleştirildi. Bu mesafenin ortasına 0,5 mm/dakika hız ile kuvvet uygulandı ve femurlarda hasar gözlenene kadar üç nokta eğme testine devam edildi ve yük/deplasman eğrileri elde edildi. Maksimum yük (kırıcı yük) ve maksimum eğilme gerilmesi (Bending Stress) hesaplandı [191].

Yük değerlerinin karşılaştırılması, kemik boyutlarına bağlı bir sonuç doğuracağından kemik büyüklüğünden (kemik çapı ve boyu) bağımsız bir karşılaştırma yapmak için gerilme hesabı yapılması gereklidir. Eğilme gerilmesi, birim alanın taşıdığı yük miktarıdır ve boyuttan bağımsızdır. Eğilme gerilmesi hesabında kullanılan kemik çapları, kumpas ile 0,01 mm hassasiyet ile ölçülmüştür. Vertebralarda alan ölçümü daire yaklaşımı kullanılarak yapılmıştır. Doğası gereği, vertebraların dairesellikten sapma noktaları (kenar bağlantıları) arasındaki boşluk nedeni ile vertebra eğilme gerilmesi hesabında bir miktar hataya yol açmış olabilir. Ancak daire yaklaşımının kullanılması yöntemsel olarak şarttır.

İstatistiksel yöntem:

Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analiz SPSS 11.00 paket programı ile yapıldı. İki gruptan fazla grubun değerlendirildiği karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi uygulandı. Non-parametrik korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $-p<0,05$ (iki yönlü)- olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma sırasında CMC grubundan bir rat spontan kaybedildi. Hedeflenen günlük SR dozuna tüm gruplarda ulaşıldı.

Vücut Ağırlığı

Grupların, çalışma başlangıcındaki ve sakrifikasyon öncesindeki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, B2 ve CMC grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$) (Tablo 6). OP1 grubunda, vücut ağırlığında bir değişiklik saptanmadı. OP 2 grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan %1,1 oranında minimal bir artış saptandı. TG grubunda, çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan %7,9 oranında bir artış saptandı ($p=0,090$). (Tablo 6)

Grup	Çalışma başındaki ağırlık (g)	Sakrifikasyon öncesi ağırlık (g)	% değişim	P değeri
B1	213,5±8,52			
B2	212,2±6,89	228,7±8,05	7,7	0,018
OP1	214,4±13,6	214,8±18,9	0,1	0,866
OP2	215,8±12,9	218,2±21,05	1,1	0,799
TG	213,8±9,24	230,8±10,97	7,9	0,090
CMC-G	213±11,88	233,8±7,05	9,7	0,027

Tablo 6. Grupların çalışma başındaki ve sonundaki vücut ağırlıkları.

Sakrifikasyon öncesindeki vücut ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. TG grubunda, OP1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 7,4 oranında daha yüksek bir değer saptandı ($p=0,073$).

Vertebra BMD ve BMC Ölçümleri

Tablo 7’ de vertebra BMD ve BMC değerleri verilmiştir. Tablo 7’ de gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. Vertebra BMD ölçümleri değerlendirildiğinde, B2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan %17.3 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,011). OP1 ve OP2 gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile %0,35 (p=0,902) ve %8 (p=0,259) oranında, B2 grubuna göre daha az, bir artış saptanmıştır. TG grubunda, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan ve B2 grubunun da üzerine çıkan %22.4 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,011). CMC grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 2,5 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,836) (Tablo 7).

Grup	Vertebra BMD (g/cm ²)	% değişim	p	Vertebra BMC (g)	% değişim	p
B1	0,272±0,029			0,0205±0,002		
B2	0,319±0,028	17,3	0,011	0,0240±0,002	17,1	0,011
OP1	0,273±0,013	0,35	0,902	0,0205±0,0009	0,2	0,902
OP2	0,294±0,044	8	0,259	0,0221±0,003	7,8	0,259
TG	0,333±0,040	22,4	0,011	0,0250±0,003	21,9	0,011
CMC-G	0,279±0,036	2,5	0,836	0,0210±0,002	2,4	0,945

Tablo 7. Vertebra BMD ve BMC değerleri. (Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Vertebra BMD değerleri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan %7,8 oranında daha düşük değerler saptanmıştır (p=0,456). TG grubu OP1 grubu ile karşılaştırıldığında, vertebra BMD’ sinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan %21,9 oranında daha yüksek bir değer bulunmuştur (p= 0,002). TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan %12,9 oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır (p=0,259) (Tablo 8).

Grup	Vertebra BMD' sinde % değişim	p	Vertebra BMC' sinde % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	-7,8	0,456	-7,8	0,456
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	21,9	0,002	21,7	0,002
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	12,9	0,259	12,8	0,209

Tablo 8. Vertebra BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasında karşılaştırması

Femur BMD ve BMC Ölçümleri

Distal femur BMD ölçümleri: Tablo 9' da distal femur BMD ve BMC değerleri verilmiştir. Tablo 9' da gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. Distal femur BMD ölçümleri değerlendirildiğinde, B2 grubunda, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan %24.3 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,165). OP1 ve OP2 gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan, sırası ile %9 (p=0,535) ve %11.1 (p=1,000) oranında bir azalma bulunmuştur. TG grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmayan %20 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,259). CMC grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan %15,1 oranında bir artış saptandı (p=0,181) (Tablo 9).

Grup	Distal femur BMD (g/cm ²)	% değişim	p	Distal femur BMC (g)	% değişim	p
B1	0,245±0,058			0,0082±0,001		
B2	0,305±0,047	24,3	0,165	0,0102±0,001	24,1	0,128
OP1	0,223±0,110	-9	0,535	0,0074±0,003	-9,1	0,535
OP2	0,218±0,125	-11,1	1,000	0,0072±0,004	-12,2	1,000
TG	0,294±0,039	20	0,259	0,0098±0,001	19,5	0,209
CMC-G	0,282±0,026	15,1	0,181	0,0094±0,0008	14,6	0,181

Tablo 9. Distal femur BMD ve BMC değerleri.(Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Distal femur BMD değerleri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan %28,5 oranında daha düşük bir değer saptanmıştır (p=0,209). TG grubu OP1 ve OP2 grupları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile, %31,6 (p=0,128) ve %34,4 (p=0,259) oranında daha yüksek değerler saptanmıştır (Tablo 10).

Grup	Distal femur BMD' sinde % değişim	p	Distal femur BMC' sinde % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	-28,5	0,209	-28,8	0,209
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	31,6	0,128	31,5	0,097
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	34,4	0,259	35,1	0,259

Tablo 10. Distal femur BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Femur ortası BMD ölçümleri: Tablo 11' de orta femur BMD ve BMC değerleri verilmiştir. Tablo 11' de gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. Femur ortası BMD ölçümleri değerlendirildiğinde, B2 grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmayan %19,2 oranında bir artış bulunmuştur (p=0,259). OP1 ve OP2 gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan sırası ile %20,3 (p=0,209) ve %13,3 (p=0,383) oranında bir azalma saptanmıştır. TG grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan %11,1 oranında bir artış bulunmuştur (p=0,456). CMC grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan %23,1 oranında bir artış saptandı (p=0,073) (Tablo 11).

Grup	Orta femur BMD (g/cm ²)	% değişim	p	Orta femur BMC (g)	% değişim	p
B1	0,242±0,056			0,0080±0,001		
B2	0,288±0,045	19,2	0,259	0,0096±0,001	19,4	0,209
OP1	0,193±0,081	-20,3	0,209	0,0064±0,002	-20	0,209
OP2	0,210±0,068	-13,3	0,383	0,0070±0,002	-12,5	0,383
TG	0,269±0,040	11,1	0,456	0,0090±0,001	12,5	0,456
CMC-G	0,298±0,033	23,1	0,073	0,0099±0,001	23,7	0,073

Tablo 11. Orta femur BMD ve BMC değerleri. (Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Orta femur BMD ölçümleri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan %27,1 oranında daha düşük bir değer saptanmıştır (p=0,053). TG grubunda OP1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan %39,3 oranında daha yüksek bir değer saptandı (p=0,026). TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan %28,1 oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır (p=0,073) (Tablo 12).

Grup	Orta femur BMD' sinde % değişim	p	Orta femur BMC' sinde % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	-27,1	0,053	-27	0,053
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	39,3	0,026	39,3	0,026
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	28,1	0,073	28,5	0,073

Tablo 12. Orta femur BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Proksimal femur BMD ölçümleri: Tablo 13' de proksimal femur BMD ve BMC değerleri verilmiştir. Tablo 13' de gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. Proksimal femur BMD ölçümleri değerlendirildiğinde, B2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan %11,8 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,128). OP1 ve OP2 gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile, %2,5 (p=0,620) ve %4,2 (p=0,902) oranında bir azalma

saptanmıştır.TG grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan %17,7 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,017).CMC grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan %6,2 oranında bir artış saptandı (p=0,366) (Tablo 13).

Grup	Proksimal femur BMD (g/cm ²)	% değişim	p	Proksimal femur BMC (g)	% değişim	p
B1	0,384±0,051			0,0128±0,001		
B2	0,429±0,020	11,8	0,128	0,0143±0,0006	11,9	0,128
OP1	0,374±0,059	-2,5	0,620	0,0125±0,001	-2,4	0,620
OP2	0,368±0,095	-4,2	0,902	0,0123±0,003	-4	0,902
TG	0,452±0,027	17,7	0,017	0,0151±0,0009	17,9	0,017
CMC-G	0,408±0,039	6,2	0,366	0,0136±0,001	6,2	0,366

Tablo 13. Proksimal femur BMD ve BMC değerleri. (Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Proksimal femur BMD' leri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan %14,3 oranında daha düşük bir değer saptanmıştır (p=0,259). TG grubu OP1 grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı %20,5 oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır (p=0,026). TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan %22,7 oranında daha yüksek bir değer bulunmuştur (p=0,053) (Tablo 14).

Grup	Proksimal femur BMD' sinde % değişim	p	Proksimal femur BMC' sinde % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	-14,3	0,259	-14,3	0,259
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	20,5	0,026	20,7	0,026
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	22,7	0,053	22,8	0,053

Tablo 14.Proksimal femur BMD ve BMC değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Kemik Turnover Göstergeleri

Tablo 15’ de serum osteokalsin ve Ctx değerleri verilmiştir. Tablo 15’ de gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. B2 grubunda osteokalsin düzeylerinde , istatistiksel olarak anlamlı olmayan %20,8 (p=0,318) oranında bir azalma saptanırken, CTx düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan %37,3 oranında bir artma saptanmıştır (p=0,011). OP1 ve OP2 gruplarında, osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile, %22,3 (p=0,318) ve %16,8 (p=0,456) oranında bir azalma saptandı.OP1 ve OP2 gruplarında, CTx düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan sırası ile, %53,3 (p=0,004) ve %84,5 (p=0,002) oranında bir artış saptanmıştır. TG grubuna bakıldığında, osteokalsin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı %45,4 (p=0,001) oranında bir azalma ve CTx düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı %47,8 (p=0,017) oranında bir artma saptanmıştır. CMC grubuna bakıldığında, osteokalsin düzeylerinde %45,4 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (p=0,005) ve CTx düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı %50,7 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,005) (Tablo 15).

Grup	Osteokalsin (ng/ml)	% değişim	p	CTx (ng/ml)	% değişim	p
B1	37,5±14,8			7,1±1,9		
B2	29,7±9,1	-20,8	0,318	9,7±1,1	37,3	0,011
OP1	29,1±4,8	-22,3	0,318	10,8±2,1	53,3	0,004
OP2	31,2±13,6	-16,8	0,456	13,1±4,1	84,5	0,002
TG	20,5±1,1	-45,4	0,001	10,5±2,4	47,8	0,017
CMC-G	20,5±4,2	-45,4	0,005	10,7±1,8	50,7	0,005

Tablo 15. Serum osteokalsin ve CTx düzeyleri (Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Kemik turnover göstergeleri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna göre serum osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 5 oranında (P=1,000) ve CTx düzeylerinde yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 34,4 oranında daha yüksek değerler saptanmıştır (p=0,073). TG grubu OP1 grubu ile karşılaştırıldığında, osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı %29,5 oranında (p=0,001) ve CTx düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan %3,1 oranında daha düşük değerler saptandı (p=1,000). TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında, osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı %34,4 oranında (p=0,026) ve CTx düzeylerinde

istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 19,5 oranında daha düşük değerler saptandı (p=0,318) (Tablo 16).

Grup	Osteokalsin düzeyindeki % değişim	p	CTx düzeyindeki % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	5	1,000	34,4	0,073
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	-29,5	0,001	-3,1	1,000
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	-34,4	0,026	-19,5	0,318

Tablo 16.Serum osteokalsin ve CTx düzeylerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Vertebra Kemik Gücü

Tablo 17' de vertebra kemik gücü değerleri verilmiştir. Tablo 17' de gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. B2 grubunda, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile %16,4 (p=0,383) ve %10 (p=0,620) oranında bir artış saptanmıştır. OP1 grubunda, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile %9,3 (p=0,383) ve %11,3 (p=0,259) oranında bir azalma görülmüştür. OP2 grubunda ise, vertebra maksimum yükünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan %1 oranında bir artış saptanırken (p=0,805) vertebra bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan %15,2 oranında bir azalma saptanmıştır (p=0,128). TG grubunda, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile %18,6 (p=0,097) ve %1,3 (p=1,000) oranında bir artma görülmüştür. CMC grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmayan, vertebra maksimum yükünde %8,3 (p=0,534) oranında bir artma ve vertebra bası gerilmesinde %6,5 (p=0,445) oranında bir azalma saptanmıştır (Tablo 17).

Grup	Vertebra maksimum yük (N)	% değişim	p	Vertebra bası gerilmesi (N/mm ²)	% değişim	p
B1	156,7±37,5			22,98±4,8		
B2	182,4±42,7	16,4	0,383	25,2±5,0	10	0,620
OP1	142,2±34,1	-9,3	0,383	20,4±3,1	-11,3	0,259
OP2	158,4±47,0	1	0,805	19,5±6,2	-15,2	0,128
TG	186,0±32,4	18,6	0,097	23,3±4,9	1,3	1,000
CMC-G	169,8±32,8	8,3	0,534	21,5±3,9	-6,5	0,445

Tablo 17. Vertebra kemik gücü değerleri. (Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Vertebra kemik gücü değerleri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna göre maksimum yükte ve bası gerilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan, sırası ile %13,2 (p=0,209) ve %22,7 (p=0,097) oranında daha düşük değerler saptandı. TG grubunda OP1 grubuna oranla, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile %30,8 (p=0,053) ve %14,2 (p=0,209) oranında daha yüksek değerler saptanmıştır. TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan, vertebra maksimum yükünde %17,4 (p=0,165) ve bası gerilmesinde %19,2 (p=0,165) oranında daha yüksek değerler bulunmuştur (Tablo 18).

Grup	Vertebra maksimum yükündeki % değişim	p	Vertebra bası gerilmesindeki % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	-13,2	0,209	-22,7	0,097
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	30,8	0,053	14,2	0,209
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	17,4	0,165	19,2	0,165

Tablo 18. Vertebral kemik gücü değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Femur Kemik Gücü

Tablo 19’ da femur kemik gücü değerleri verilmiştir. Tablo 19’ da gösterilen % değişim ve p değerleri, grupların B1 grubu ile yapılan karşılaştırmalarını göstermektedir. B2 grubunda, femur maksimum yükünde ve eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile %17,5 (p=0,073) ve %9,7 (p=0,259) oranında bir artış saptanmıştır. OP1 grubunda, femur maksimum yükünde ve eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile %15,8 (p=0,097) ve %5,9 (p=0,318) oranında bir artma görülmüştür. OP2 grubunda ise, femur maksimum yükünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 20,6 oranında bir artış saptanırken (p=0,073) femur eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan % 3,2 oranında bir azalma saptanmıştır (p=0,902). TG grubunda, femur maksimum yükünde istatistiksel olarak anlamlı bulunan %23,3 (p=0,017) ve femur eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan %13,6 (p=0,165) oranında bir artma görülmüştür. CMC grubunda, femur maksimum yükünde ve femur eğilme gerilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan, sırası ile %16,8 (p=0,073) ve %9,2 (p=0,445)oranında bir artış saptanmıştır (Tablo 19).

Grup	Femur maksimum yük (N)	% değişim	p	Femur eğilme gerilmesi (N/mm ²)	% değişim	p
B1	84,4±13,3			118,5±18,2		
B2	99,2±9,80	17,5	0,073	130,0±13,2	9,7	0,259
OP1	97,8±9,60	15,8	0,097	125,5±14,0	5,9	0,318
OP2	101,8±17,7	20,6	0,073	114,8±17,4	-3,2	0,902
TG	104,1±15,7	23,3	0,017	134,7±11,7	13,6	0,165
CMC-G	98,6±7,9	16,8	0,073	129,5±18,5	9,2	0,445

Tablo 19. Femur kemik gücü değerleri. (Gruplar, B1 grubu ile karşılaştırılmıştır)

Femur kemik gücü değerleri farklı gruplar arasında karşılaştırıldığında, OP2 grubunda B2 grubuna göre, maksimum yükte istatistiksel olarak anlamlı olmayan %2,6 oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır (p=0,805). OP2 grubunda B2 grubuna göre femur eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan %11,7 oranında daha yüksek bir değer

saptanmıştır (p=0,026). TG grubunda OP1 grubuna oranla, femur maksimum yükünde ve eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sırası ile %6,4 (p=0,318) ve %7,3 (p=0,209) oranında daha yüksek değerler saptanmıştır. TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında, femur maksimum yükünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan, % 2,2 oranında daha yüksek bir değer saptanırken(p=0,902); femur eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan %17,2 oranında daha yüksek bir değer bulunmuştur (p=0,038)(Tablo 20).

Grup	Femur maksimum yükündeki % değişim	p	Femur eğilme gerilmesindeki % değişim	p
OP2 / B2 ile karşılaştırıldığında	2,6	0,805	-11,7	0,026
TG / OP1 ile karşılaştırıldığında	6,4	0,318	7,3	0,209
TG / OP2 ile karşılaştırıldığında	2,2	0,902	17,2	0,038

Tablo 20: Femur kemik gücü değerlerinin farklı gruplar arasındaki karşılaştırması.

Korelasyon analizinde femur maksimum eğilmesi ile proksimal femur BMD' si arasında hafif bir korelasyon saptanmıştır (r=0,303). Böyle bir korelasyonun varlığı, bu osteoporoz modelinde kemik dansitesi ile kemik gücünün ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

TARTIŞMA

Glukokortikoidler, günümüzde kollajen doku hastalıkları, organ nakilleri, kronik akciğer hastalıkları ve çeşitli deri hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu hastalıkların klinik gidişinde önemli düzelmeler sağlayabilmektedirler. Ancak, osteoporoz gibi uzun süreli yan etkileri önemli bir sorun oluşturmaktadır. Endojen Cushing Sendromu veya glukokortikoid tedavi sonucunda ortaya çıkan glukokortikoid fazlalığı osteoporozu yol açabilmektedir. Glukokortikoide bağlı osteoporoz, sekonder osteoporozun en sık nedenidir. Glukokortikoide bağlı osteoporoz patofizyolojisinde kemik yapımının azalması temel süreç olmakla beraber muhtemelen kemik yıkımının azalmasının da etkisi vardır. SR , kemik yapımını arttıran ve yıkımını azaltan etkileri nedeni ile glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde etkili bir ajan olabilir. Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde SR' ın kemik gücü ve kemik turnover göstergeleri üzerine olan etkilerini inceledik.

Ratlarda yapılan çalışmalarda, glukokortikoidlerin ortalama vücut ağırlığı üzerine farklı etkileri raporlanmıştır . Bazı çalışmalarda glukokortikoid alan ratlarda kontrol gruplara göre daha az kilo alımı olduğu [186, 192, 193], bazı çalışmalarda ise kilo kaybı olduğu saptanmıştır [194, 195]. Bununla beraber glukokortikoid alan ratlarda ortalama vücut ağırlığında değişim olmadığını belirten çalışmalar da vardır [185]. Bu farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, uygulanan glukokortikoidin dozuna ve uygulama süresine bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Genel olarak metilprednizolonun 5 mg/kg/gün' den yüksek dozlarının ratlarda katabolik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [192]. Bizim çalışmamızda, steroid alan gruplarda ortalama vücut ağırlıklarında bir değişim gözlenmedi. TG grubunun ortalama vücut ağırlığında, B2 grubu ile benzer oranda bir artış saptandı. Yapılan çalışmalarda, strontium alan ratların kontrol gruplarına göre ortalama vücut ağırlıklarında bir değişiklik olmadığı da gösterilmiştir [14, 17].

Glukokortikoidlerin ratlarda kemik yapımını ve büyümeyi inhibe ettikleri iyi bilinmektedir. Bunun sonucunda genç ratlarda normal büyüyenlere göre osteopeni gelişebilir [181]. Ratlardaki ve insanlardaki kemik metabolizması özellikleri nedeni ile, insanlardaki glukokortikoide bağlı osteoporozda görülen kemik rezorpsiyonundaki artış ve hızlı kemik kaybı ratlarda o şiddette görülmeyebilir [181]. Glukokortikoid verilen ratlarda oluşan kemik

kaybının büyüklüğü ile ilgili kesin veriler yoktur. Ratlarda glukokortikoide bağlı osteoporoz oluşturmak için gerekli glukokortikoid dozu ve süresi ile ilgili bir fikir birliği olmamakla birlikte, bu amaçla değişik glukokortikoid dozu ve uygulama süreleri kullanılmıştır. Ortoft ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, üç ay boyunca 9 mg/kg/gün metilprednizolon enjeksiyonu, L5 vertebra düzeyinde trabeküler kemik oluşumunu neredeyse total olarak durdurmuştur [195]. Liao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ratlara haftada iki gün 4,5 mg/kg prednizon verilmiş, femur ve L5 vertebra BMD' sinde azalma saptanmıştır [196]. Wimalawansa ve arkadaşları, ratlara haftada bir gün, subkutan, 7 mg/kg metilprednizolon tedavisinin verildiği çalışmada ise altı hafta sonunda vertebral BMD' de anlamlı azalma saptamışlardır [197]. Hulley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ratlara dokuz hafta boyunca 3,5 mg/kg/gün metilprednizolon subkutan olarak verilmiştir. Bu çalışmada, DXA ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı osteopeni elde edilmiştir [186]. Bununla beraber bazı rat çalışmalarında BMD' de azalma saptanmamıştır. Shen ve arkadaşları, dört hafta 3 mg/kg oral prednizolon verdikleri ratlarda, distal femur BMD' sinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptamışlardır [182]. Bizim çalışmamızda B2 grubunda B1 grubuna göre vertebra BMD' sinde istatistiksel olarak anlamlı %17.3 (p=0,011) bir artış gözlenirken, glukokortikoid alan OP1 ve OP2 gruplarında, B2 grubunda saptanan düzeyin altında, sırası ile %0,35 (p=0,902) ve %8 (p=0,259) oranında artışlar saptanmıştır. B2 grubunda femur düzeylerinden alınan BMD ölçümlerinde, B1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar saptanırken; OP1 ve OP2 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar saptanmıştır. OP2 grubu B2 grubu ile karşılaştırıldığında, hem vertebral düzeyde hem de femoral düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük BMD değerleri saptanmıştır. Bu bulgularımız, haftada iki gün 15 mg/kg metilprednizolonun ratlarda, sekizinci ve 16. haftalar sonunda vertebra ve femur BMD düzeylerinde azalmaya yol açtığını göstermektedir.

Ratlarda yapılan çalışmalarda, strontium tedavisinin gerek vertebral düzeyde gerekse femur düzeyinde BMC ve BMD değerlerinde doz bağımlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir [14, 17, 180]. İmmobilizasyon ile oluşturulan osteoporoz modelinde yapılan çalışmada, femur düzeyinde, DXA ile ölçülen BMD' de % 9 oranında bir azalma sağlanmış ve strontium yüksek dozlarda kemik strontium içeriğine göre düzeltilmiş BMD düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur [180]. Yine overiektomi ile oluşturulan

osteoporoz modelinde, strontium, kemik strontium içeriğine göre düzeltilmiş BMC ölçümlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur [14]. Amman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal dişi ratlarda SR' ın iki yıllık etkinliği araştırılmış ve bu çalışmada doz ile ilişkili olarak femur ve vertebra BMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır [17]. Bizim çalışmamızda TG grubunda B1 grubuna göre, vertebral ve proksimal femur düzeylerinden alınan BMD ölçümlerinde, sırası ile %22,4 (p=0,011) ve %17,7 (p=0,017) oranında istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Femurun diğer bölgelerinden alınan BMD ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da artış bulunmuştur. TG grubu OP1 grubu ile karşılaştırıldığında, vertebral, femur ortası ve proksimal femur bölgelerinden alınan BMD ölçümlerinde yine istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan sırası ile %21,9 (p=0,002), %39,3 (p=0,026) ve %20,5 (p=0,026) oranında daha yüksek değerler bulunmuştur. Yine distal femur BMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OP1 grubuna göre %31,6 (p=0,128) oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır. Bulgularımız SR' ın glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde, başka osteoporoz modellerinde olduğu gibi vertebra ve femur BMD düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki BMD ve BMC ölçümleri , kemik strontium içeriğine göre düzeltilmemiştir. Strontium, kalsiyuma benzer olarak barsaklarda emilmekte, kemik dokusuna katılmakta ve böbrekler aracılığı ile atılmaktadır. Strontium, kemik dokusunda esansiyel olarak, bir gram kemik dokusunda 100 µg oranında bulunmaktadır. Kısa dönemde strontium atomları hidroksiapati kristallerinin yüzeyine bağlanmakta, uzun dönemde kemik mineralindeki kalsiyum ile yer değiştirerek iskelette bağlı kalmaktadır [198]. Strontium atomunun, atomik sayısının (Z=38) kalsiyum atomundan (Z=20) daha yüksek olması nedeni ile, BMD DXA ile ölçüldüğünde kemik strontium içeriğine bağlı olarak olduğundan daha yüksek saptanabilir. Strontium molar oranındaki %1 oranındaki bir artışın BMD ölçümlerinde %10 arttırdığı bildirilmektedir [8].

Ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modellerine baktığımız zaman, kemik turnover göstergeleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Wang ve arkadaşları, dört hafta sonunda kemik yapım göstergeleri, ALP ve osteokalsin düzeylerinde, doz bağımlı, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan azalma raporlamışlardır. Kemik yıkım göstergelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır [199]. Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyeteye karıştırılan 3 mg/kg/gün metilprednizolon, dört hafta sonunda idrar piridinolin düzeylerinde beklenenin aksine anlamlı azalmaya yol açmıştır [182].

Binz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deksametazonun oral olarak, ortalama 38 µg/gün dozunda verilmesi osteokalsin düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olmuştur [194]. Kropotov ve arkadaşları, 5 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisinin, ilk günlerde istatistiksel olarak anlamlı idrar hidroksiprolin düzeylerinde artışa neden olduğunu ancak ilerleyen günlerde bu artışın azaldığını ve kontrol grubuna göre daha düşük seviyelere döndüğünü göstermişlerdir. [200]. Penisi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, haftada beş gün, 5 mg/kg/gün metilprednizolon istatistiksel olarak anlamlı şekilde serum osteokalsin düzeylerini azaltmış ve CTx düzeylerini arttırmıştır [188]. Başka bir çalışmada, altı hafta sonunda 7 mg/kg/hafta sc metilprednizolonun, osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmayan bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. [197]. Bizim çalışmamızda, osteokalsin düzeylerinde tüm gruplarda azalmalar saptanmıştır ve değerler kendi aralarında tutarsızdır. Bu nedenle yorumlanmaları doğru değildir. Bu tutarsızlık ölçüm veya kit hatalarına bağlı olabilir. CTx düzeylerinde B1 grubuna göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Ancak bu artışlar, OP1 ve OP2 gruplarında daha belirgin izlenmiştir. B2 grubunda % 37,3 (p=0,011) oranında bir artış saptanırken, OP1 ve OP2 gruplarında sırası ile %53,3 (p=0,004) ve %84,5 (p=0,002) oranında bir artış saptanmıştır. OP2 grubu B2 grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan %34,4 (p=0,073) oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır. Bulgularımız, metilprednizolonun ratlarda kemik yıkım göstergesi CTx düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermiştir.

SR'ın, daha önce raporlanan kemik formasyonunu arttıran etkisi düşünüldüğünde genel beklenti osteokalsin düzeylerinde bir artış olması yönündedir. Ancak bizim çalışmamızdaki osteokalsin düzeylerindeki tutarsızlık nedeni ile SR'ın osteokalsin üzerine olan etkileri ile ilgili yorum yapmak doğru değildir. CTx düzeyleri değerlendirildiğinde, TG grubunda B1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşan %47,8 (p=0,017) oranında bir artış saptanmıştır. Ancak bu artış OP1 ve OP2 gruplarında gözlenen artışın altındadır. TG grubu OP1 ve OP2 grupları ile karşılaştırıldığında CTx düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile %3,1 (p=1,000) ve %19,5 (p=0,318) oranında daha düşük değerler saptanmıştır. Sonuçlarımız, SR'ın CTx düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan, bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Hott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, farklı dozlarda verilen strontium tedavisinin, immobilizasyonla oluşturulan osteoporoz modelinde, düşük dozlarda kemik yıkım markerı idrar hidroksiprolin düzeyini

arttırdığını ancak yüksek dozlarda normal düzeylere düşürdüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada, serum ALP düzeylerinde doz bağımlı bir artış bildirilmiştir. Ancak serum osteokalsin düzeyleri üzerine, ne immobilizasyonun ne de strontium tedavisinin bir etkisi, gözlenmemiştir [180]. Amman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SR , sağlam dişi ve erkek ratlarda serum ALP düzeylerinde artışa neden olmuştur [17]. Marie ve arkadaşları ise, overiektomi ile oluşturulan osteoporoz modelinde, düşük dozlarda strontium tedavisinin, osteokalsin ve ALP düzeylerini anlamlı düzeylerde arttırdığını bildirmişlerdir [14]. Glukokortikoide bağlı osteoporozda SR' ın etkinliğini ve etki mekanizmasını net olarak ortaya koyabilmek için histomorfometrik değerlendirmeyi de içeren çalışmaların yapılması gereklidir.

Glukokortikoidlerin kemik gücü üzerine olan etkileri ile ilgili literatürde farklı sonuçlar vardır. Hulley ve arkadaşları, sc olarak verilen 3,5 mg/kg/gün metilprednizolonun dokuz hafta sonunda tibiada bakılan maksimum kemik yükünde istatistiksel olarak anlamlı, vertebra düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir [186]. Ortoft ve arkadaşları, 5 mg/kg/gün sc prednizolon alan ratlarda 80 gün sonunda, femur düzeyinde maksimum eğilme yükünde , maksimal eğilme gerilmesinde ve kemik sertliğinde azalma olduğunu göstermişlerdir [192]. Ortoft ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, sc 5 mg/kg/gün metilprednizolonun 30 gün sonunda, femur düzeyinde maksimum eğilme yükü, maksimum sertlik ve maksimum eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir artışa yol açtığı bildirilmiştir [185]. Yine Ortoft ve arkadaşlarınca yapılan başka bir çalışmada ise, 9 mg/kg/ gün metilprednizolonun üç ay sonunda, L4 vertebra düzeyinde bakılan kemik maksimum gücünde ve maksimum sertliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [195]. Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada 1 mg/kg/gün metilprednizolon sabit dozu, 5-10-30 ve 90 gün boyunca ratlara verilmiş ve kemik gücü üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Kısa süre tedavi alanlarda kortikal kemik biyomekanik özelliklerinde kontrol gruplarına göre fark saptanmazken, 90 gün tedavi alan grupta kortikal kemik eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlardır [193]. Bizim çalışmamızda, B1 grubuna oranla B2 grubunda vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile %16.4 (p=0,383) ve %10 (p=0,620) oranında bir artış saptanmıştır. Bu durum, modeling sürecinin yaşam boyu sürdüğü ratlarda beklenen bir olgudur. Steroid verilen ratlarda ise, OP1 grubunda, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde B1 grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan sırası ile, %9,3 (p=0,383) ve %11,3 (p=0,259) oranında azalmalar saptanmıştır. OP2 grubunda B1 grubuna göre, vertebra maksimum yükünde %1 (p=0,805) oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanırken, vertebra bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan %15,2 (p=0,128) oranında bir azalma saptanmıştır. OP2 grubu, B2 grubu ile karşılaştırıldığında, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile, %13,2 (p=0,209) ve %22,7 (p=0,097) oranında daha düşük değerler saptanmıştır. Çalışmamızda haftada iki gün 15mg/kg metilprednizolon, sekizinci ve 16. hafta sonunda vertebra kemik gücü göstergelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalara neden olmuştur. Femur maksimum yükleri değerlendirildiğinde; B2, OP1 ve OP2 gruplarında B1 grubuna göre sırası ile %17,5 (p=0,073), %15,8 (p=0,097) ve %20,6 (p=0,073) oranında artışlar saptanmıştır. Yine OP2 grubu B2 grubu ile karşılaştırıldığında, femur maksimum yükünde %2,6 (p=0,805) oranında daha yüksek bir değer saptanmıştır. Ancak yük değerlerinin karşılaştırılması, kemik boyutlarına bağlı bir sonuç doğuracağından, kemik büyüklüğünden (kemik çapı ve boyu) bağımsız bir karşılaştırma sağlayan eğilme gerilmesinin femur düzeyinde kullanılması daha uygundur. Eğilme gerilmesi, birim alanın taşıdığı yük miktarıdır ve boyuttan bağımsızdır. Çalışmamızda femur eğilme gerilmeleri karşılaştırıldığında, B2 grubunda, B1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan %9,7 (p=0,259) oranında bir artış saptanmıştır. OP1 grubunda ise yine B1 grubuna göre %5,9 (p=0,318) oranında bir artış saptanırken, OP2 grubunda %3,2 (p=0,902) oranında bir azalma saptanmıştır. OP2 grubu B2 grubu ile karşılaştırıldığında, femur eğilme gerilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde %11,7 (p=0,026) oranında daha düşük bir değer bulunmuştur. Bu bulgu, haftada iki gün 15 mg/kg metilprednizolonun, 16 hafta sonunda femur eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, glukokortikoidlerin kemik biyomekanik özellikleri üzerine olan etkilerinin, erken dönemlerde trabeküler kemiğin daha yoğun olduğu vertebra düzeyinde daha belirgin olduğunu ve kortikal kemik üzerine olan etkilerinin ortaya çıkması için daha uzun bir dönem gerektiği ile ilgili beklentilerin geçerli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızdaki asıl amaç, kemik yapımını arttıran ve kemik yıkımını azaltan bir ajan olan SR' in , patofizyolojisinde hem kemik yapımındaki azalmanın hem de kemik yıkımındaki artmanın rol oynadığı bilinen glukokortikoide bağlı osteoporozda kemik gücü üzerine olan etkilerini değerlendirmektir. Literatürde strontiumun glukokortikoide bağlı

osteoporozdaki etkinliği ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Strontiumun, kemik gücü üzerine etkileri ile ilgili tek bir çalışmaya rastlandı. SR' ın, normal ratlarda kemik gücü üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, iki yıl sonunda kemik gücü değerlendirilmiş; 900 mg/kg/gün SR alan grupta, vertebral düzeyde ve femoral düzeyde bakılan maksimum yükte ve total enerjide istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptanmıştır [17]. Yapılan bu çalışmada, bizim çalışmamızda bakılan ve kemik gücünün daha iyi bir göstergesi olan femur maksimum eğilme gerilmesi değerlendirilmemiştir. Strontiumun, herhangi bir osteoporoz modelinde kemik gücü üzerine etkinliği ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bizim alışmamızda, TG grubunda B1 grubuna oranla, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile, %18,6 (p=0,097) ve %1,3 (p=1,000) oranında bir artış saptanmıştır. TG grubu OP1 grubu ile karşılaştırıldığında, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile %30,8 (p=0,053) ve %14,2(p=0,209) oranında daha yüksek değerler bulunmuştur. TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında, vertebra maksimum yükünde ve bası gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile, % 17,4 (p=0,165) ve %19,2 (0,165) oranında daha yüksek değerler saptanmıştır. Bu bulgularımız, SR' ın ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde, vertebral kemik gücü üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumlu etki sağladığını göstermiştir. TG grubunda femur maksimum yükleri değerlendirildiğinde, diğer gruplardan farklı olarak, B1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan, daha belirgin %23,3 oranında bir artış saptanmıştır (p=0,017). TG grubu OP1 grubu ile karşılaştırıldığında, femur maksimum yükünde ve eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırası ile, %6,4 (p=0,318) ve %7,3 (p=0,209) oranında daha yüksek değerler saptanmıştır. TG grubu OP2 grubu ile karşılaştırıldığında, femur maksimum yükünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan %2,2 (p=0,902) oranında, femur eğilme gerilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan % 17,2 (p=0,038) oranında daha yüksek değerler bulunmuştur. Bu bulgularımız SR' ın, ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da femur kemik gücü üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

Çalışmamız, SR tedavisinin ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde , istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da, hem vertebral hem de femoral düzeylerde kemik gücü üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Herhangi bir antiosteoporotik tedavinin amacı, kemik gücünü düzelterek kırık riskini azaltmaktır. Ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde SR' ın etkinliğini araştırdığımız bu çalışmada; SR sekiz hafta tedavi sonunda hem vertebral hem de femoral kemik gücünde, istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmayan, olumlu katkılara neden olmuştur. SR' ın kemik gücü üzerine olan bu olumlu etkileri, daha uzun bir tedavi dönemini içeren çalışmalarda daha belirgin olarak ortaya çıkabilir. SR, sekonder osteoporozun en sık nedeni olan glukokortikoide bağlı osteoporozda etkili bir tedavi alternatifi olabilir.

Bu alanda bizim çalışmamızla kıyaslayabileceğimiz, SR'ın ratlarda oluşturulan glukokortikoide bağlı osteoporoz modelinde etkinliği ile ilgili çalışma olmaması nedeni ile sonuçlarımızın daha sonra yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. SR' ın glukokortikoide bağlı osteoporozda etkinliği, daha uzun tedavi sürelerini ve histomorfometrik çalışmaları içeren modellerde de test edilmelidir. Histomorfometrik çalışmaları içeren modellerde, SR' ın glukokortikoide bağlı osteoporozdaki etkinliğinin araştırılması, diğer modellerdeki etkisinden farklı olası mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Conference, Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993. 94(6): p. 646-50.
2. Seeman E., Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 2002. 359(9320): p. 1841-50.
3. Marie P., Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporosis Int*, 2004. Dec 2.
4. Tamura Y., Okinaga H., and Takami H., Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomed Pharmacother*, 2004. 58(9): p. 500-4.
5. Dalle Carbonare L., Arlot M.E., Chavassieux P.M., Roux J.P., et al., Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2001. 16(1): p. 97-103.
6. Delany A.M., Gabbitas B.Y., and Canalis E., Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem*, 1995. 57(3): p. 488-94.
7. Gohel A., McCarthy M.B., and Gronowicz G., Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts in vivo and in vitro. *Endocrinology*, 1999. 140(11): p. 5339-47.
8. Meunier P.J., Roux C., Seeman E., Ortolani S., et al., The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004. 350(5): p. 459-68.
9. Eastell R., Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1998. 338(11): p. 736-46.
10. Dahl S.G., Allain P., Marie P.J., Mauras Y., et al., Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*, 2001. 28(4): p. 446-53.
11. Reginster J.Y. and Meunier P.J., Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int*, 2003. 14 Suppl 3: p. S56-65.
12. Marie P.J., Ammann P., Boivin G., and Rey C., Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*, 2001. 69(3): p. 121-9.
13. Buehler J., Chappuis P., Saffar J.L., Tsouderos Y., et al., Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone*, 2001. 29(2): p. 176-9.
14. Marie P.J., Hott M., Modrowski D., De Pollak C., et al., An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res*, 1993. 8(5): p. 607-15.
15. Grynpas M.D. and Marie P.J., Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats. *Bone*, 1990. 11(5): p. 313-9.
16. Arlot M.R.J., Boivin G et al., Effects of strontium salt (12911) in both tibial metaphysis and epiphysis in normal growing rats [abstract]. *J Bone Miner Res*, 1995. 10((suppl 1)): p. abstr M415.

17. Ammann P., Shen V., Robin B., Mauras Y., et al., Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(12): p. 2012-20.
18. Delannoy P., Bazot D., and Marie P.J., Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism*, 2002. 51(7): p. 906-11.
19. Marie P.J., Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int*, 2003. 14 Suppl 3: p. S9-12.
20. Ammann P., Strontium ranelate:A novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int*, 2004(Dec 2).
21. Knothe Tate M.L., Adamson J.R., Tami A.E., and Bauer T.W., The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(1): p. 1-8.
22. Baron R., *Anatomy and ultrastructure of bone.*, in *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.*, M. Favus, Editor. 1999, Lippincott Williams Wilkins: Philadelphia, PA. p. 3-10.
23. Baron R., *Anatomy and ultrastructure of bone-histogenesis, growth and remodeling*, in *Parathyroid and bone disease*, A. Arnold, Editor. 2002, MDTEXT.COM,INC: South Dartmouth.
24. Canalis E., Pash J., Gabbitas B., Rydziel S., et al., Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinology*, 1993. 133(1): p. 33-8.
25. Rydziel S., Shaikh S., and Canalis E., Platelet-derived growth factor-AA and -BB (PDGF-AA and -BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. *Endocrinology*, 1994. 134(6): p. 2541-6.
26. Canalis E., Pash J., and Varghese S., Skeletal growth factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 1993. 3(3): p. 155-66.
27. Burger E.H. and Klein-Nulend J., Mechanotransduction in bone--role of the lacuno-canalicular network. *Faseb J*, 1999. 13 Suppl: p. S101-12.
28. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L., Kelley M.J., et al., Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998. 93(2): p. 165-76.
29. Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Yamaguchi K., et al., Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(7): p. 3597-602.
30. Tsuda E., Goto M., Mochizuki S., Yano K., et al., Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. 234(1): p. 137-42.
31. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., et al., Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997. 89(2): p. 309-19.
32. Mundy G., *Bone remodeling*. fourth ed, ed. M. Favus. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins. 30-38.
33. Parfitt A.M., The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int*, 1984. 36 Suppl 1: p. S37-45.

34. Rosen C., *The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis*, in *Parathyroid and bone disease*, A. Arnold, Editor. 2004, MDTEXT.COM,INC: South Dartmouth.
35. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L., Sasaki A., et al., Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*, 1995. 10(10): p. 1478-87.
36. Hughes D.E., Dai A., Tiffée J.C., Li H.H., et al., Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med*, 1996. 2(10): p. 1132-6.
37. W.H.O., *Assesment of fracture risk and its application to screening for menopausal osteoporosis.*, in *World Health Organization Technical Report Series*. 1994: Geneva, Switzerland.
38. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S., Stone K., et al., Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*, 1995. 332(12): p. 767-73.
39. Kanis J.A., Melton L.J., 3rd, Christiansen C., Johnston C.C., et al., The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994. 9(8): p. 1137-41.
40. Seeley D.G., Browner W.S., Nevitt M.C., Genant H.K., et al., Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*, 1991. 115(11): p. 837-42.
41. van Staa T.P., Dennison E.M., Leufkens H.G., and Cooper C., Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*, 2001. 29(6): p. 517-22.
42. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Johansson H., et al., A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 2004. 35(2): p. 375-82.
43. Melton L.J., 3rd, Chrischilles E.A., Cooper C., Lane A.W., et al., How many women have osteoporosis? JBMR Anniversary Classic. JBMR, Volume 7, Number 9, 1992. *J Bone Miner Res*, 2005. 20(5): p. 886-92.
44. De Laet C.E. and Pols H.A., Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2000. 14(2): p. 171-9.
45. Marshall D., Johnell O., and Wedel H., Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*, 1996. 312(7041): p. 1254-9.
46. Sambrook P. and Cooper C., Osteoporosis. *Lancet*, 2006. 367(9527): p. 2010-8.
47. Johnell O., The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med*, 1997. 103(2A): p. 20S-25S; discussion 25S-26S.
48. Cummings S.R. and Melton L.J., Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1761-7.
49. Cooper C., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., and Melton L.J., 3rd, Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*, 1992. 7(2): p. 221-7.
50. Melton L.J., 3rd, Atkinson E.J., Cooper C., O'Fallon W.M., et al., Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int*, 1999. 10(3): p. 214-21.
51. Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D., Sambrook P.N., et al., Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 1999. 353(9156): p. 878-82.
52. Heaney R., Remodeling and skeletal fragility. *Osteoporos Int*, 2003. 14 Suppl 5: p. 12-5.

53. Currey J., Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporos Int*, 2003. 14 Suppl 5: p. 29-36.
54. Javaid M.K. and Cooper C., Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002. 16(2): p. 349-67.
55. Naganathan V., Macgregor A., Snieder H., Nguyen T., et al., Gender differences in the genetic factors responsible for variation in bone density and ultrasound. *J Bone Miner Res*, 2002. 17(4): p. 725-33.
56. Bonjour J.P., Chevalley T., Ammann P., Slosman D., et al., Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet*, 2001. 358(9289): p. 1208-12.
57. Pacifici R., Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(8): p. 1043-51.
58. Cenci S., Weitzmann M.N., Roggia C., Namba N., et al., Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest*, 2000. 106(10): p. 1229-37.
59. Pfeilschifter J., Koditz R., Pfohl M., and Schatz H., Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*, 2002. 23(1): p. 90-119.
60. Lian J., . Stein, GS, *The cells of bone*. Principles of Bone and Cartilage Metabolism, ed. M. Seibel. 1999, San Diego: Academic Press. 165-185.
61. Lorenzo J., . Raisz, LG., *Cytokines and Prostaglandins*. Principles of Bone and Cartilage Metabolism, ed. M. Seibel. 1999, San Diego: Academic Press. 97-109.
62. Udagawa N., Takahashi N., Jimi E., Matsuzaki K., et al., Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not macrophage colony-stimulating factor: receptor activator of NF-kappa B ligand. *Bone*, 1999. 25(5): p. 517-23.
63. Boyle W.J., Simonet W.S., and Lacey D.L., Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003. 423(6937): p. 337-42.
64. Bord S., Ireland D.C., Beavan S.R., and Compston J.E., The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*, 2003. 32(2): p. 136-41.
65. Chesnut C.H., 3rd, Bell N.H., Clark G.S., Drinkwater B.L., et al., Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med*, 1997. 102(1): p. 29-37.
66. Ettinger B., Pressman A., Sklarin P., Bauer D.C., et al., Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(7): p. 2239-43.
67. Greendale G.A., Edelstein S., and Barrett-Connor E., Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*, 1997. 12(11): p. 1833-43.
68. Jilka R.L., Hangoc G., Girasole G., Passeri G., et al., Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*, 1992. 257(5066): p. 88-91.
69. Pacifici R., Brown C., Puscheck E., Friedrich E., et al., Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991. 88(12): p. 5134-8.

70. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P., Berlin J.A., et al., Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(8): p. 2647-53.
71. Dresner-Pollak R., Parker R.A., Poku M., Thompson J., et al., Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int*, 1996. 59(5): p. 328-33.
72. LeBoff M.S., Kohlmeier L., Hurwitz S., Franklin J., et al., Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *Jama*, 1999. 281(16): p. 1505-11.
73. Rosen C., Adler, RA., Glucorticoids and Bone Mass. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 1994. 23: p. 641-654.
74. Teegarden D., Proulx W.R., Martin B.R., Zhao J., et al., Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res*, 1995. 10(5): p. 711-5.
75. Bachrach L.K., Guido D., Katzman D., Litt I.F., et al., Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*, 1990. 86(3): p. 440-7.
76. Prior J.C., Vigna Y.M., Schechter M.T., and Burgess A.E., Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med*, 1990. 323(18): p. 1221-7.
77. Finkelstein J.S., Neer R.M., Biller B.M., Crawford J.D., et al., Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med*, 1992. 326(9): p. 600-4.
78. Mora S., Pitukcheewanont P., Nelson J.C., and Gilsanz V., Serum levels of insulin-like growth factor I and the density, volume, and cross-sectional area of cortical bone in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(8): p. 2780-3.
79. Bing-You R.G., Denis M.C., and Rosen C.J., Low bone mineral density in adults with previous hypothalamic-pituitary tumors: correlations with serum growth hormone responses to GH-releasing hormone, insulin-like growth factor I, and IGF binding protein 3. *Calcif Tissue Int*, 1993. 52(3): p. 183-7.
80. Eddy D., Johnston, CC., Cummings, SR., Dawson-Hughes, B., et al., Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Introduction. *Osteoporos Int*, 1998. 8 Suppl 4: p. S7-80.
81. Dawson-Hughes B., Gold, DT., Rodbard, HW., Bonner, FJ. Jr., et al., *Development Committee. Physician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis*. 2003, Washington, DC.
82. Orwoll E., *Osteoporosis in men*. Fourth ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, ed. M. Favus. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 289-292.
83. Khosla S., *Osteoporosis: Clinical evaluation*, in *Parathyroid and bone disease*, A. Arnold, Editor. 2005, MDTEXT.COM: South Dartmouth, MA.
84. Melton L.I., Chao, EYS., Lane, J., *Biomechanical aspects of fractures*. Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management, ed. B. Riggs, Melton, LJ III. 1988., New York: Raven Press. 111-131,.
85. Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.M., and Cummings S.R., Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 1991. 338(8763): p. 355-8.
86. Scane A.C., Masud T., Johnson F.J., and Francis R.M., The reliability of diagnosing osteoporosis from spinal radiographs. *Age Ageing*, 1994. 23(4): p. 283-6.

87. Khosla S., Kleerekoper, M., *Biochemical markers of bone turnover*. Fourth ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, ed. M. Favus. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins. 128-134.
88. Melton L.J., 3rd, Khosla S., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., et al., Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res*, 1997. 12(7): p. 1083-91.
89. Riggs B.L., Melton L.J., 3rd, and O'Fallon W.M., Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone*, 1996. 18(3 Suppl): p. 197S-201S.
90. Garnero P., Hausherr E., Chapuy M.C., Marcelli C., et al., Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(10): p. 1531-8.
91. Hansen M.A., Overgaard K., Riis B.J., and Christiansen C., Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *Bmj*, 1991. 303(6808): p. 961-4.
92. Parfitt A.M., Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanisms and biomechanical consequences. *Calcif Tissue Int*, 1984. 36 Suppl 1: p. S123-8.
93. Einhorn T.A., Bone strength: the bottom line. *Calcif Tissue Int*, 1992. 51(5): p. 333-9.
94. Garnero P., Shih W.J., Gineyts E., Karpf D.B., et al., Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(6): p. 1693-700.
95. Prestwood K.M., Pilbeam C.C., Burleson J.A., Woodiel F.N., et al., The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(2): p. 366-71.
96. Jubry A.G. and De Geus-Wenceslau C.M., Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int*, 2002. 13(3): p. 205-10.
97. Shea B., Wells G., Cranney A., Zytaruk N., et al., Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*, 2002. 23(4): p. 552-9.
98. Feskanich D., Willett W.C., and Colditz G.A., Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2003. 77(2): p. 504-11.
99. Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B., Gillespie W., et al., Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*, 2002. 23(4): p. 560-9.
100. Stampfer M.J. and Colditz G.A., Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 1991. 20(1): p. 47-63.
101. Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B., Fox C.S., et al., Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1992. 117(12): p. 1016-37.

102. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *Jama*, 1996. 276(17): p. 1389-96.
103. Greendale G.A., Espeland M., Slone S., Marcus R., et al., Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med*, 2002. 162(6): p. 665-72.
104. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 2002. 288(3): p. 321-33.
105. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., et al., Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*, 1999. 282(7): p. 637-45.
106. Takahashi S., Goldring S., Katz M., Hilsenbeck S., et al., Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest*, 1995. 95(1): p. 167-71.
107. Chesnut C.H., 3rd, Silverman S., Andriano K., Genant H., et al., A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*, 2000. 109(4): p. 267-76.
108. Zimolo Z., Wesolowski G., and Rodan G.A., Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin. *J Clin Invest*, 1995. 96(5): p. 2277-83.
109. Felix R., Graham, R., Russell, G., Fleisch H, The effect of several diphosphonates on acid phosphohydrolases and other lysosomal enzymes. *Biochim Biophys Acta*, 1976. 429(2): p. 429-438.
110. Hughes D.E., MacDonald B.R., Russell R.G., and Gowen M., Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest*, 1989. 83(6): p. 1930-5.
111. Rodan G.A. and Fleisch H.A., Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest*, 1996. 97(12): p. 2692-6.
112. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., et al., Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*, 1995. 333(22): p. 1437-43.
113. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., et al., Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 1996. 348(9041): p. 1535-41.
114. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., et al., Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, 1998. 280(24): p. 2077-82.
115. Tonino R.P., Meunier P.J., Emkey R., Rodriguez-Portales J.A., et al., Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women.

- Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(9): p. 3109-15.
116. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., et al., Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004. 350(12): p. 1189-99.
 117. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., et al., Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*, 1999. 282(14): p. 1344-52.
 118. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., et al., Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*, 2001. 344(5): p. 333-40.
 119. Dempster D.W., Parisien M., Silverberg S.J., Liang X.G., et al., On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(5): p. 1562-6.
 120. Rubin M.R., Cosman F., Lindsay R., and Bilezikian J.P., The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int*, 2002. 13(4): p. 267-77.
 121. Tam C.S., Heersche J.N., Murray T.M., and Parsons J.A., Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology*, 1982. 110(2): p. 506-12.
 122. Dempster D.W., Cosman F., Parisien M., Shen V., et al., Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*, 1993. 14(6): p. 690-709.
 123. Jilka R.L., Weinstein R.S., Bellido T., Roberson P., et al., Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 1999. 104(4): p. 439-46.
 124. Kurland E.S., Cosman F., McMahon D.J., Rosen C.J., et al., Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(9): p. 3069-76.
 125. Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W., Genant H.K., et al., Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest*, 1998. 102(8): p. 1627-33.
 126. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., et al., Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001. 344(19): p. 1434-41.
 127. Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D., Sebert J.L., et al., Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(5): p. 2060-6.
 128. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C., Adami S., et al., Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(5): p. 2816-22.
 129. Lukert B., *Glucocortikoid induced osteoporosis*. Fourth ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, ed. M. Favus. 1999, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 292-296.

130. Sambrook P.N., Glucocorticoid osteoporosis. *Curr Pharm Des*, 2002. 8(21): p. 1877-83.
131. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., et al., Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(6): p. 993-1000.
132. Manolagas S.C. and Weinstein R.S., New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1999. 14(7): p. 1061-6.
133. Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M., and Manolagas S.C., Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*, 1998. 102(2): p. 274-82.
134. Petrone E., Goldman, R., Calis, K., Chrousos, GP., Cizza, G., *Glucocorticoid induced osteoporosis: basic mechanism and clinical implication*, in *Adrenal disease and function*, G. Chrousos, Editor. 2004, MDTEXT.COM, INC: South Dartmouth.
135. Reid I.R., Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. *J Clin Densitom*, 1998. 1(1): p. 65-73.
136. van Staa T.P., Leufkens H.G., and Cooper C., The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2002. 13(10): p. 777-87.
137. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Begaud B., et al., Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Qjm*, 2000. 93(2): p. 105-11.
138. Chappard D., Legrand E., Basle M.F., Fromont P., et al., Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(5): p. 676-85.
139. Beresford J.N., Joyner C.J., Devlin C., and Triffitt J.T., The effects of dexamethasone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on osteogenic differentiation of human marrow stromal cells in vitro. *Arch Oral Biol*, 1994. 39(11): p. 941-7.
140. Dempster D.W., Arlot M.A., and Meunier P.J., Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1983. 35(4-5): p. 410-7.
141. Stromstedt P.E., Poellinger L., Gustafsson J.A., and Carlstedt-Duke J., The glucocorticoid receptor binds to a sequence overlapping the TATA box of the human osteocalcin promoter: a potential mechanism for negative regulation. *Mol Cell Biol*, 1991. 11(6): p. 3379-83.
142. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., et al., Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 1999. 140(10): p. 4382-9.
143. Aaron J.E., Francis R.M., Peacock M., and Makins N.B., Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(243): p. 294-305.
144. LoCascio V., Bonucci E., Imbimbo B., Ballanti P., et al., Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*, 1990. 8(1): p. 39-51.
145. Hall G.M., Spector T.D., and Delmas P.D., Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(7): p. 902-6.

146. Dolan A.L., Moniz C., Dasgupta B., Li F., et al., Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(11): p. 2022-9.
147. Lems W.F., Gerrits M.I., Jacobs J.W., van Vugt R.M., et al., Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1996. 55(5): p. 288-93.
148. Conti A., Sartorio A., Ferrero S., Ferrario S., et al., Modifications of biochemical markers of bone and collagen turnover during corticosteroid therapy. *J Endocrinol Invest*, 1996. 19(2): p. 127-30.
149. Hock J.M., Centrella M., and Canalis E., Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology*, 1988. 122(1): p. 254-60.
150. Delany A.M. and Canalis E., Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoids in rat bone cells. *Endocrinology*, 1995. 136(11): p. 4776-81.
151. Centrella M., McCarthy T.L., and Canalis E., Glucocorticoid regulation of transforming growth factor beta 1 activity and binding in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Mol Cell Biol*, 1991. 11(9): p. 4490-6.
152. Kelso A. and Munck A., Glucocorticoid inhibition of lymphokine secretion by alloreactive T lymphocyte clones. *J Immunol*, 1984. 133(2): p. 784-91.
153. Sato K., Fujii Y., Kasono K., Saji M., et al., Stimulation of prostaglandin E2 and bone resorption by recombinant human interleukin 1 alpha in fetal mouse bones. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986. 138(2): p. 618-24.
154. Klein R.G., Arnaud S.B., Gallagher J.C., DeLuca H.F., et al., Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest*, 1977. 60(1): p. 253-9.
155. Cosman F., Nieves J., Herbert J., Shen V., et al., High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res*, 1994. 9(7): p. 1097-105.
156. Suzuki Y., Ichikawa Y., Saito E., and Homma M., Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, 1983. 32(2): p. 151-6.
157. Lukert B.P., Stanbury S.W., and Mawer E.B., Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisolone. *Endocrinology*, 1973. 93(3): p. 718-22.
158. Chesney R.W., Mazess R.B., Hamstra A.J., DeLuca H.F., et al., Reduction of serum-1, 25-dihydroxyvitamin-D3 in children receiving glucocorticoids. *Lancet*, 1978. 2(8100): p. 1123-5.
159. Zerwekh J.E., Emkey R.D., and Harris E.D., Jr., Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: effect on vitamin D metabolism. *Arthritis Rheum*, 1984. 27(9): p. 1050-2.
160. Gram J., Junker P., Nielsen H.K., and Bollerslev J., Effects of short-term treatment with prednisolone and calcitriol on bone and mineral metabolism in normal men. *Bone*, 1998. 23(3): p. 297-302.
161. Gennari C., Imbimbo B., Montagnani M., Bernini M., et al., Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int*, 1984. 36(3): p. 245-52.
162. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L., Horvath C., et al., Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol*, 2000. 59 Suppl 1: p. 48-52.

163. Luton J.P., Thieblot P., Valcke J.C., Mahoudeau J.A., et al., Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977. 45(3): p. 488-95.
164. Sakakura M., Takebe K., and Nakagawa S., Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975. 40(5): p. 774-9.
165. Hsueh A.J. and Erickson G.F., Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids*, 1978. 32(5): p. 639-48.
166. MacAdams M.R., White R.H., and Chipps B.E., Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 1986. 104(5): p. 648-51.
167. Ohlsson C., Bengtsson B.A., Isaksson O.G., Andreassen T.T., et al., Growth hormone and bone. *Endocr Rev*, 1998. 19(1): p. 55-79.
168. Lafage-Proust M.H., Boudignon B., and Thomas T., Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine*, 2003. 70(2): p. 109-18.
169. Cohen S., Levy R.M., Keller M., Boling E., et al., Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(11): p. 2309-18.
170. Reid D.M., Hughes R.A., Laan R.F., Sacco-Gibson N.A., et al., Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(6): p. 1006-13.
171. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J., Brown J.P., et al., Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 339(5): p. 292-9.
172. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D., Liberman U.A., et al., Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(1): p. 202-11.
173. Amin S., Lavalley M.P., Simms R.W., and Felson D.T., The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res*, 2002. 17(8): p. 1512-26.
174. Lukert B.P., Johnson B.E., and Robinson R.G., Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res*, 1992. 7(9): p. 1063-9.
175. Adachi J.D., Bensen W.G., Bell M.J., Bianchi F.A., et al., Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(2): p. 255-9.
176. Healey J.H., Paget S.A., Williams-Russo P., Szatrowski T.P., et al., A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int*, 1996. 58(2): p. 73-80.
177. Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W., Genant H.K., et al., Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in

- glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(5): p. 944-51.
178. Canalis E., Hott M., Deloffre P., Tsouderos Y., et al., The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, 1996. 18(6): p. 517-23.
 179. Modrowski D., Miravet L., Feuga M., and Marie P.J., Increased proliferation of osteoblast precursor cells in estrogen-deficient rats. *Am J Physiol*, 1993. 264(2 Pt 1): p. E190-6.
 180. Hott M., Deloffre P., Tsouderos Y., and Marie P.J., S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone*, 2003. 33(1): p. 115-23.
 181. Turner R.T., Maran A., Lotinun S., Hefferan T., et al., Animal models for osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord*, 2001. 2(1): p. 117-27.
 182. Shen V., Birchman R., Liang X.G., Wu D.D., et al., Prednisolone alone, or in combination with estrogen or dietary calcium deficiency or immobilization, inhibits bone formation but does not induce bone loss in mature rats. *Bone*, 1997. 21(4): p. 345-51.
 183. Nitta T., Fukushima T., Nakamuta H., and Koida M., Glucocorticoid-induced secondary osteopenia in female rats: a time course study as compared with ovariectomy-induced osteopenia and response to salmon calcitonin. *Jpn J Pharmacol*, 1999. 79(3): p. 379-86.
 184. Liao J.M., Zhu Q.A., Lu H.J., Li Q.N., et al., Effects of total coumarins of *Cnidium monnieri* on bone density and biomechanics of glucocorticoids-induced osteoporosis in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 1997. 18(6): p. 519-21.
 185. Ortoft G., Oxlund H., Jorgensen P.H., and Andreassen T.T., Glucocorticoid treatment or food deprivation counteract the stimulating effect of growth hormone on rat cortical bone strength. *Acta Paediatr*, 1992. 81(11): p. 912-7.
 186. Hulley P.A., Conradie M.M., Langeveldt C.R., and Hough F.S., Glucocorticoid-induced osteoporosis in the rat is prevented by the tyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. *Bone*, 2002. 31(1): p. 220-9.
 187. Ke H.Z., Shen V.W., Qi H., Crawford D.T., et al., Prostaglandin E2 increases bone strength in intact rats and in ovariectomized rats with established osteopenia. *Bone*, 1998. 23(3): p. 249-55.
 188. Pennisi P., D'Alcamo M.A., Leonetti C., Clementi A., et al., Supplementation of L-arginine prevents glucocorticoid-induced reduction of bone growth and bone turnover abnormalities in a growing rat model. *J Bone Miner Metab*, 2005. 23(2): p. 134-9.
 189. Ke H.Z., Simmons H.A., Pirie C.M., Crawford D.T., et al., Droloxifene, a new estrogen antagonist/agonist, prevents bone loss in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1995. 136(6): p. 2435-41.
 190. Mosekilde L., Danielsen C.C., and Gasser J., The effect on vertebral bone mass and strength of long term treatment with antiresorptive agents (estrogen and calcitonin), human parathyroid hormone-(1-38), and combination therapy, assessed in aged ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1994. 134(5): p. 2126-34.
 191. Turner C.H. and Burr D.B., Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone*, 1993. 14(4): p. 595-608.
 192. Ortoft G., Bruel A., Andreassen T.T., and Oxlund H., Growth hormone is not able to counteract osteopenia of rat cortical bone induced by glucocorticoid with protracted effect. *Bone*, 1995. 17(6): p. 543-48.

193. Ortoft G. and Oxlund H., Reduced strength of rat cortical bone after glucocorticoid treatment. *Calcif Tissue Int*, 1988. 43(6): p. 376-82.
194. Binz K., Schmid C., Bouillon R., Froesch E.R., et al., Interactions of insulin-like growth factor I with dexamethasone on trabecular bone density and mineral metabolism in rats. *Eur J Endocrinol*, 1994. 130(4): p. 387-93.
195. Ortoft G., Andreassen T.T., and Oxlund H., Growth hormone can reverse glucocorticoid-induced low bone turnover on cortical but not on cancellous bone surfaces in adult Wistar rats. *Bone*, 2005. 36(1): p. 123-33.
196. Liao J., Li Z., Zhong S., Li Q., et al., [Bone mineral density and biomechanical effects of Chinese herbal drug Yanhuogubao on experimental osteoporosis in rats]. *Zhong Yao Cai*, 2002. 25(11): p. 808-11.
197. Wimalawansa S.J., Chapa M.T., Yallampalli C., Zhang R., et al., Prevention of corticosteroid-induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats. *Bone*, 1997. 21(3): p. 275-80.
198. Boivin G., Deloffre P., Perrat B., Panczer G., et al., Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res*, 1996. 11(9): p. 1302-11.
199. Wang Y., Ohtsuka-Isoya M., Shao P., Sakamoto S., et al., Effects of methylprednisolone on bone formation and resorption in rats. *Jpn J Pharmacol*, 2002. 90(3): p. 236-46.
200. Kropotov A.V., Kolodnyak O.L., and Koldaev V.M., Effects of Siberian ginseng extract and ipriflavone on the development of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bull Exp Biol Med*, 2002. 133(3): p. 252-4.