

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI
BAŞKAN: PROF. DR. NİYAZİ AŞKAR

RATLARDA OLUŞTURULAN CERRAHİ MENOPOZA BAĞLI OSTEOPOROZ
MODELİNDE EXENATİDE (GLUKAGON LİKE PEPTİD-1 RESEPTÖR AGONİSTİ)
REPLASMANININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELMİN EMİNOV

DANIŞMAN

PROF.DR. TEKSİN ÇIRPAN

İzmir 2014

ÖNSÖZ

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki eğitimim boyunca bize her zaman destek olan başta anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Niyazi Aşkar** hocama, **Prof. Dr. M.Kemal Öztekin** hocama ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan diğer kıymetli hocalarıma teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.*

*Tez danışmanım olarak bana çalışmalarımda yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın **Prof.Dr. Teksin Çırpan**'a, vermiş olduğu emekten dolayı çok teşekkür ederim.*

*Asistanlık eğitimi süresince her konuda bana destek olan, önerilerini esirgemeyen hocam **Doç.Dr.M.Coşan Terek**'e, **Yrd. Doç. Dr. A. Mete Ergenoğlu**'na, **Yrd. Doç. Dr. A. Özgür Yeniel**'e, **Op. Dr.Ali Akdemir**'e, **Op. Dr. Levent Akman**'a, tüm sevgili asistan arkadaşlarıma ve diğer hastane personeline teşekkür ederim.*

*Beni büyütüp yetiştiren; en büyük desteğim ve moral kaynağım olan sevgili anneme, her zaman destekleriyle yanımda olan kardeşlerime ve eşim **Ayşe Eminov**'a ve her zaman hayatımıza neşe katan oğlum **Ömer Buğra Eminov**'a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyor ve üniversite eğitimim boyunca maddi ve manevi yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen babam **Mehmetemin Eminov**'u rahmetle anıyorum.*

Teşekkürler

Dr.ELMİN EMİNOV

İzmir 2014

İÇİNDEKİLER

1- ÖNSÖZ	2
2- İÇİNDEKİLER	3
3- TABLOLAR VE ŞEKİLLER	7
Şekil 1: Normal ve osteoporozlu kemik	10
Şekil 2: Kemiğin yeniden yapılanması (Remodeling)	17
Şekil 3: İbandronat sodyumun yapısal formülü	43
Şekil 4: Femoral KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı	55
Şekil 5: Lomber KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı	55
Şekil 6: Trabekül sayısının gruplara göre dağılımı	57
Şekil 7: Trabeküler alanın gruplara göre dağılımı	57
Şekil 8: Trabeküler ayrılmanın gruplara göre dağılımı	58
Şekil 9: Trabeküler kalınlığının gruplara göre dağılımı	59
Şekil 10: Grup 1 ratların kemik dansitometrisi (DEXA)	59
Şekil 11: H & E ile boyanmış 20x'lik rat femur trabekülü (Tb). (a) Grup I, (b) Grup II —ooferektomiden 15 hafta sonraki trabekül kalınlığı ve trabekül genişliği, (c) Grup III—ooferektomili ratlarda trabekül kalınlığında minimal restorasyon, T: trabekül; Ts: trabeküler ayrılma	60
Tablo 1: Osteoporoz'a bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri	20
Tablo 2: Osteoporoz sınıflaması	21
Tablo 3: Sekonder osteoporoz nedenleri	24
Tablo 4: Osteoporoz için risk faktörleri	28
Tablo 5: Kanada rehberine göre risk faktörleri	29

Tablo 6: Kemik yapım ve yıkımının kimyasal belirteçleri	33
Tablo 7: Deney gruplarının sınıflandırılması	48
Tablo 8: Çalışma gruplarının ortalama KMD değerleri	54
Tablo 9: Çalışma gruplarının ortalama histomorfometrik parametreleri	56
4- KISALTMALAR	8
5- GİRİŞ VE AMAÇ	10
6- GENEL BİLGİLER	13
6.1 Osteoporozun tanımı	13
6.2 Kemiğin yapısı ve Fizyolojisi	14
6.2.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)	17
6.2.2. Kemik Metabolizmasında Etkili Sistemik Hormonlar	18
6.2.3. Kemik Yıkımında Uyarıcı Etkili Lokal Faktörler: Prostaglandin (PG)	19
6.3. Osteoporoz Etiyopatogenezi	19
6.4 Osteoporoz Sınıflaması	20
6.4.1 Tip I Postmenopozal Osteoporoz	22
6.4.2 Tip 2 Senil Osteoporoz	22
6.5 Osteoporoz Epidemiyolojisi	24
6.5.1 Vertebra Kırıkları	25
6.5.2 Kalça Kırığı	26
6.5.3. Proksimal Humerus Kırıkları	26
6.5.4 Distal Ön kol Kırıkları	27
6.5.5 Osteoporoz için risk faktörleri	27
6.6 Klinik	29

6.7 Osteoporozda Tanı Yöntemleri	30
6.8 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	31
6.9 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	32
6.9.1. Kemik Dokusunun Biyokimyasal Belirteçlerinin Kullanım Amaçları	33
6.9.2 Kemik Yapım Belirteçleri	34
6.9.2.1 Alkalin Fosfataz (ALP)	34
6.9.2.2 Osteokalsin	34
6.9.2.3 Prokollajen Tip 1 Propeptidler	35
6.9.3 Kemik Yıkım Belirteçleri	35
6.9.3.1 Tip1 Kollajen N-Telopeptid (NTx) ve Tip1 Kollajen C-Telopeptid (CTX)	35
6.9.3.2 Tartarat Dirençli Asid Fosfataz (TRACP)	36
6.9.3.3 Hidroksiprolin	36
6.9.3.4 Hidroksilizin	37
6.9.3.5 Piridinolin (PYD) ve Deokspiridinolin (DPD)	37
6.9.3.6 Kemik Siyaloproteini (BSP)	38
6.9.3.7 Osteoprotegerin (OPG)	38
6.10 Osteoporoz Tedavisi	38
6.10.1 Kalsiyum	39
6.10.2 D Vitamini	40
6.10.3 Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu	41
6.10.4 Kalsitonin	41
6.10.5 Bifosfanatlar	41
6.10.5.1 Alendronat	42

6.10.5.2 Risedronat	42
6.10.5.3 İbandronat	42
6.10.6 Stronsiyum Renalat	44
6.10.7 Paratroid Hormon (PTH)	44
6.10.8 Östrojen	45
6.10.8.1 Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri (SERM)	46
6.10.8.1.1 Raloksifen	46
6.11 GLP-1 ve GLP-1 Reseptör Agonistleri (Exenatide)	46
7- MATERYAL VE METOD	48
8- BULGULAR	54
9- TARTIŞMA	61
10- ÖZET	64
11- KAYNAKLAR	65

TABLolar VE ŞEKİLLER

Şekil 1: Normal ve osteoporozlu kemik

Şekil 2: Kemiğin yeniden yapılanması (Remodeling)

Şekil 3: Femoral KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil 4: Lomber KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil 5: Trabekül sayısının gruplara göre dağılımı

Şekil 6: Trabeküler alanının gruplara göre dağılımı

Şekil 7: Trabeküler ayrılmanın gruplara göre dağılımı

Şekil 8: Trabeküler kalınlığının gruplara göre dağılımı

Şekil 9: Grup 1 ratların kemik dansitometrisi (DEXA)

Şekil 10: H & E ile boyanmış 20x'lik rat femur trabekülü (Tb). (a) Grup I, (b) Grup II —ooferektomiden 15 hafta sonraki trabekül kalınlığı ve trabekül genişliği, (c) Grup III—ooferektomili ratlarda trabekül kalınlığında minimal restorasyon, T: trabekül; Ts: trabeküler ayrılma.

Tablo 1: Osteoporoz'a bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri

Tablo 2: Osteoporoz sınıflaması

Tablo 3: Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 4: Osteoporoz için risk faktörleri

Tablo 5: Kanada rehberine göre risk faktörleri

Tablo 6: Kemik yapım ve yıkımının kimyasal belirteçleri

Tablo 7: Deney gruplarının sınıflandırılması

Tablo 8: Çalışma gruplarının ortalama KMD değerleri

Tablo 9: Çalışma gruplarının ortalama histomorfometrik parametreleri

4. KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen Fosfataz

BSP: Kemik Siyaloproteini

DPD: Deoksipiridinolin

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz

FDA: Gıda ve İlaç İdaresi

GH: Büyüme Hormonu

GİS: Gastrointestinal Sistem

GİP: Glikoz bağımlı İnsülinotropik peptid

GLP-1: Glukagon like peptid - 1

GLP-2: Glukagon like peptid - 2

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-I

IGF-II: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-II

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

IL-11: İnterlökin 11

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

MEDOS: Akdeniz Osteoporoz Çalışması

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü

OPG: Osteoprotegerin

OVX: Cerrahi oofektomi

PDGF: platelet derive edici büyüme faktörü

PG: Prostaglandin

PICP: Tip 1 kollajen karboksi- terminal propeptid

PINP: Tip 1 kollajen amino - terminal propeptid

PTH: Parathormon

PYD: Piridinolin

RANK: Osteoklast ve preosteoklastların membranlarında yerleşen yüzey reseptörü

RANKL: Osteoblast ve preosteoblastların membranlarında yerleşen bir ligand

SD: Standart Sapma

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TRACP: Tartarat Dirençli Asit Fosfataz

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

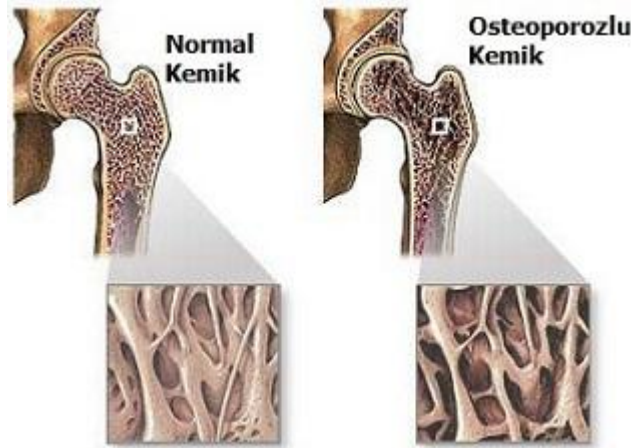
UV: Ultraviole

5. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz kemik mikromimarisinin bozulması ve kemik kitlesinde azalmayla karakterize, sık görülen, her iki cinsiyeti de etkileyen sinsi, kronik bir iskelet sistemi hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Osteoporoz kemik dokusunda ilerleyici kayıp anlamına gelir ve artan yaş ile birlikte daha sık görülür (Şekil 1). Tüm dünyada yaşam süresinin uzaması ile birlikte osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz'un en önemli sonucu başta vertebralar olmak üzere, kalça ve önkol kemiklerinde oluşan kırıklardır. Mortalite ve morbidite açısından en önemlileri ise kalça kırıklarıdır. Dünyada 200 milyondan fazla kadında osteoporoz bulunmaktadır. Osteoporoz, genelde kırık oluştuğunda veya ciddi bir sağlık sorunu ortaya çıktığında fark edilmektedir. Osteoporotik kırıkların tedavi maliyetleri, iş gücü kaybı ve mortalitesi göz önüne alındığında, osteoporoz'un erken tanı ve uygun tedavi ile önlenabilir olması toplum sağlığı açısından çok önemlidir.

Osteoporoz'a tanısız yaklaşımda hastanın ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesi yanında, kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri ve biyokimyasal incelemelerin de önemli yeri vardır. Osteoporoz'un tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri osteoporoz'un derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme amacıyla kullanılmaktadır.

Şekil 1



Osteoporoz kırık meydana gelinceye kadar klinik olarak belirti vermeyebilir. Geç dönemde klinik olarak ani kırıklar şeklinde kendini gösterir. Bu nedenle osteoporoz için güncel hedef gelecekte kırık meydana gelme riski taşıyan hastaların tespiti ve tedavi ile bu kırıkların önlenmesini sağlamaktır.

Osteoporoz'un tanısında kullanılan kemik yoğunluğu ölçümü kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesidir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü, günümüzde osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.

Kemik osteoklastlar ve osteoblastlar gibi çeşitli tip hücrelerden oluşan kompleks bir yapıdır ve bu hücreler kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denen ve sürekli devam eden bir sürecin en önemli aktörleridir. Bu yapılanma esnasında her iki tip hücrenin aktiviteleri arasında bir denge bulunmakta ve bu denge çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından dikkatli bir şekilde koordine edilmektedir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu bu kemik döngüsünü yavaşlatmaktadır. Yapım ve yıkım belirteçlerinin ölçümü ilacın etkinliği, hastanın ilacı doğru kullanıp kullanmadığı veya ilacın uygulama yoluyla ilgili problem olup olmadığı hakkında önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu ölçümü, sadece ölçülen bölgeyle ilgili lokal ve statik bilgiler verirken, kemik yıkım belirteçlerinin ölçümü kemik dokusu hakkında sistemik ve dinamikler vermektedir. Bu belirteçler kemik mineral yoğunluğu azalıp, kırık riski artmadan önce tedaviye başlama olanağı sağlamaktadır.

İncretin hormonlar, glikoz metabolizmasında rol alan gastrointestinal hormon grubudur. GLP-1, GLP-2, GİP gibi hormonlar bu grubun üyelerinden birkaçıdır. GLP-1 hormonu, yemeklerden sonra intestinal L hücrelerinden salgılanır ve glikoz metabolizması dahil birçok fizyolojik olayda rol alır.

Exenatide, 39 aminoasitten oluşan sentetik GLP-1 agonistidir ve 1992 yılında Dr. John Eng tarafından bulunmuştur. FDA, 2005 yılından itibaren diğer oral tedavilerle kontrol altına alınamayan diyabetik hastaların tedavisinde Exenatide'in kullanılmasını onaylanmıştır.

Yapılan klinik çalışmalarda GLP-1'in kemik metabolizmasında da rol oynadığı saptandı. Yamada ve arkadaşları, kantitatif BT ile yaptıkları çalışmada GLP-1 reseptörü negatif farelerde kortikal KMD'de azalma ve kırık oranında artış saptadılar. Lamari ve arkadaşları da

yaptıkları çalışmalarında, GLP-1'in tiroid C hücrelerinden kalsitonin salgılanmasını artırarak kemik rezorpsiyonunu azalttığını saptadılar.

Bu çalışmanın amacı da, ratlarda oluşturulan cerrahi menopoza bağlı osteoporoz modelinde Exenatide replasmanının etkinliğini araştırmaktır.

6. GENEL BİLGİLER

6.1. Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlığında artış ile karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır (4).

WHO çalışma grubunun tanımları, hastanın kemik mineral yoğunluğunun aynı cins ve ırktaki genç erişkin popülasyonun ortalaması ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır. T skoru, normal genç erişkin için ortalama kemik mineral yoğunluğunun üstünde ve altındaki standart sapmadır (5). WHO kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz'u şu şekilde tanımlamıştır:

Normal: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 standart sapmadan fazla düşük olmaması (T skoru $> -1,0$)

Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 1 ile 2,5 standart sapma arasında düşük olması (T skoru $-1,0$ ve $-2,5$ arasında)

Osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması (T skor $< -2,5$).

Yerleşmiş osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin referans ortalamasından 2,5 standart sapma veya daha fazla düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması (5).

Sadece kırık varlığına dayanan bir tanımlama, henüz kırık oluşmamış, yüksek risk taşıyan bireylerin tanınmasını engellemektedir. Kemik kütlesine dayanan bir tanımlama ise kırık oluşmamış hastaları içerirken, kırık olan ve kemik kütlesi eşik değerin üzerinde olan hastaları dışlamaktadır (6). NIH ise osteoporoz'u artmış kırık riskine yol açan, azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamaktadır (7).

6.2. Kemiğin Yapısı ve Fizyolojisi

Kemik dokusunun temel fonksiyonları, hayati organları korumak ve hareketi kolaylaştırmaktır. Kemikler aynı zamanda vücuttaki total kalsiyumun %99'unun ve total fosforun %85'inin bulunduğu bir mineral deposudur ve mineral homeostazisini sağlayan en önemli organdır (8,9).

İskelet sistemi kortikal (kompakt) ve trabeküler (kansellöz) olmak üzere iki tip kemik içermektedir. Erişkinlerde iskelet kütlelerinin yaklaşık %80'i kortikal, kalan kısmı trabeküler kemiktir. Trabeküler kemiğin yüzey hacim oranı kortikal kemikten 8-10 kat daha fazladır (10). Kortikal kemik, kemik iliği kavitesini ve kansellöz kemiğin trabeküler plaklarını çevrelemektedir (8,10).

İskelet kitlesinin %20'sini oluşturan trabeküler kemik, trabeküler plak ve çubuklar ile çapraz bağlantılar ve vertikal yük taşıyan elemanlar sayesinde kortikal kemikten daha fazla yüzey alanına sahiptirler. Hücresel aktiviteler başlıca kemik yüzeylerinde gerçekleştiği için, trabeküler kemik kortikal kemiğe göre metabolik olarak daha aktiftir (11).

Kortikal kemik, başlıca uzun kemiklerin shaftını (diafiz) oluşturur. Uzun kemiklerin metafiz ve epifizleri ise ince kortikal duvara sahiptir. Tarsal ve karpal kemikler, vertebralar, kafatası ve pelvis kemikleri uzun kemiklerle karşılaştırıldığında daha fazla trabeküler kemik içermektedir ve bu kemikler ince kortikal bir duvara sahiptir(8).

Kortikal kemik, kan damarları, lenfatik damarlar ve konnektif doku içeren santral kanalların (haversian sistemleri) etrafında uzanmaktadır. Kortikal kemik kompakt plaklar veya lamellerden oluşurken, trabeküler kemiğin petek şeklinde vertikal ve horizontal kolları vardır. Vertebra cisimlerinin ağırlığının %35'i ve hacminin %70'ni trabeküler kemik oluşturmaktadır (12). Uzun kemiklerin shaftını oluşturan kortikal kemik bükücü kuvvetlere karşı koymak için osteon paketleri şeklinde sıkıca düzenlenmiştir. Trabeküler kemik daha hafif ve gözeneklidir ama bu yapısı sayesinde yerçekimini de içeren kompresif kuvvetlere karşı koymaktadır (11). Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha fazla esneklik ve şok absorpsiyonu sağlamaktadır (8).

Mineralize iskelet, dışta periosteal yüzey, içte endokortikal, intrakortikal ve trabeküler komponentleri olan endosteal yüzeylere sahiptir. Bu yüzeylerdeki hücresel aktivite kemiğin

dış boyutunu ve şeklini, içyapısını, total kütlesini ve böylece iskeletin yapısal gücünü belirlemektedir (13).

Kemik hacminin yaklaşık %90'nı kemiğin ekstrasellüler bileşimi oluşturmaktadır. Kalan %10'luk hacim kan damarları ve hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Ekstrasellüler matriks, organik ve inorganik komponentlerden oluşmaktadır. Kemiğin total ağırlığının %35'i organik matriks, %65'i inorganik matriks tarafından oluşturulmaktadır (8). Organik matriks veya osteoid materyal başlıca kollajen (%90) gibi proteinlerden oluşmaktadır. Kemik dokuda en fazla tip 1 kollajen bulunmaktadır. Tip 1 kollajen molekülleri intraselüler olarak üçlü polipeptid helikslerden oluşmaktadır. Bu heliksler ekstraselüler olarak kollajen fibrillerini oluşturmaktadır. Kollajen fibrilleri arasındaki çapraz bağlar, kemiğe güç kazandıran sağlam gözenekli yapıyı meydana getirmektedir (8).

Kollajen moleküllerinde, kemik hücrelerinin yüzey integrinleri tarafından tanınan Arg-Gly-Asp (RDG) sekansı bulunmaktadır. Karakteristik olarak kollajen molekülleri hidrokisprolin ve hidrokisilizin aminoasitlerini içermektedir. Kemik matrikste bulunan osteokalsin, osteonektin, osteopontin, trombospondin gibi nonkollajenöz proteinlerin hücre adezyonunda, kemotaksis ve mineralizasyonda rolleri bulunmaktadır. Ayrıca, kemik matrikste, kemikte sentezlenen veya diğer kemik dışı bölgelerden gelen (karaciğer, plateletler gibi) ve hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonlarına katkıda bulunan IGF-I, TGF, PDGF gibi büyüme faktörleri de bulunmaktadır (14).

İnorganik matriks kemik gücünün önemli kısmını sağlamaktadır. Hidroksiapatit kristalleri kalsiyum, fosfor, karbonattan (10:6:1 oranlarında) oluşmaktadır. Küçük miktarlarda magnezyum, sodyum, potasyum, manganez ve florid içermektedir (8,14).

Kemik hücrelerini oluşturan osteoblast ve osteoklastların her ikisi de kemik iliğinden köken almaktadır. Osteoblastlar kemik iliğinin pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden oluşmaktadır. Osteoblastları oluşturma potansiyeli olan stromal hücreler, kondrosit, miyosit, adiposit, fibroblast gibi hücreleri de oluşturabilir (15). Osteoblastik hücreler IL-6, IL-11, GM-CSF gibi sitokinler (16), ayrıca tip 1 kollajen, osteokalsin ve kemik yapısındaki diğer proteinleri sentezleme kapasitesine sahiptirler. Ayrıca osteoblastlar, osteoklast birikimi ve aktivitesi için gerekli sistemik uyarıları düzenlemektedirler (17). Yaşam süreleri 1-10 hafta olan osteoblastlar, bu süre sonunda apoptoza uğramakta, kemik astar hücrelerine veya

osteositlere dönüşmektedirler. Kemik astar hücreleri uzun ve yassı yapıdadırlar ve kemik siyaloprotein, osteopontin, osteonektin, ALP, PTH reseptörü gibi osteoblastik belirleyicilere sahiptirler. Endosteal yüzey boyunca uzanan astar hücreleri, kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturmaktadırlar. Astar hücrelerinin oluşturduğu bu tabaka, kemik remodelinginin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (14). Bu hücrelerin, kemikte kristal büyümeyi düzenlediği ve ekstraselüler sıvı ile kemik arasında bariyer fonksiyonu gördüğü de bildirilmektedir (8). Osteositlerin, mekanik uyarıya osteojenik cevapta, fiziksel zorlanmaları algılamada, kimyasal mesaj üretimine cevap olarak modelling ve remodellingi başlatmada önemli rolleri bulunmaktadır (18). Osteositler, kemikte en çok bulunan ve en uzun ömürlü hücrelerdir. Osteoblastların sentezledikleri matriks içindeki lakunalarda gömülü hale gelerek morfolojik değişiklik geçirmesi sonucu osteositler oluşmaktadır. Osteositler sitoplazmik uzantıları ile diğer osteositler ve yassı astar hücreleri ile bağlantı kurmaktadır. Osteositlerin oluşturdukları yoğun dantel benzeri iletişim ağı sayesinde kemiğin yapısal gücünü ve materyal bütünlüğünü koruduğu düşünülmektedir (19). Osteositler, oluşturdukları iletişim ağı ile mikrohasarın tanımlanması, tamirin başlatılması ve yaşlanan matriksin değiştirilmesi için gereken bilgiyi sağlamaktadır (11).

Osteoklastlar çok çekirdekli, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdirler. Kemik yüzeyine bağlanarak, apikal yüzeyler ve kemik yüzeyi arasındaki alana asid ve lizozomal enzimler sekrete ederek mineralize kemiği yıkarlar (10). Osteoklastlar kemik yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak Howship lakunası olarak adlandırılan bölgelerde, subosteoklastik alanda asit proteazların aktivitesi ile kemik rezorpsiyonunu meydana getirirler (20). Osteoklastlar, hematopoetik monosit-makrofaj serisi öncül hücrelerinden gelişmektedirler. Hareketli hücreler olan osteoklastlar, mineralize kemikte bir çukur açtıktan sonra başka bir bölgeye hareket edebilmektedirler. Osteoklastların gelişimi ve fonksiyonları, IL-1, IL-6 ve IL-11 gibi sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Osteoklast öncülleri, kemik iliğinden dolaşıma geçerek veya direk göç ederek kemiğe hareket etmektedirler (22,23).

Osteoblastların, osteoklast formasyonu için gerekli olduğu bilinmektedir. Osteoblastlar tarafından salgılanan M-CSF, osteoklastogenezisin erken fazı olan çok çekirdekli dev hücrelerin oluşumunu sağlamaktadır. Osteoklastogenezisin düzenlenmesinin temeli üç anahtar molükülün varlığına dayanmaktadır: OPG, RANK, RANKL (24). RANKL, TNF ailesine ait bir transmembran sitokindir (25). RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast aktivasyonu ve

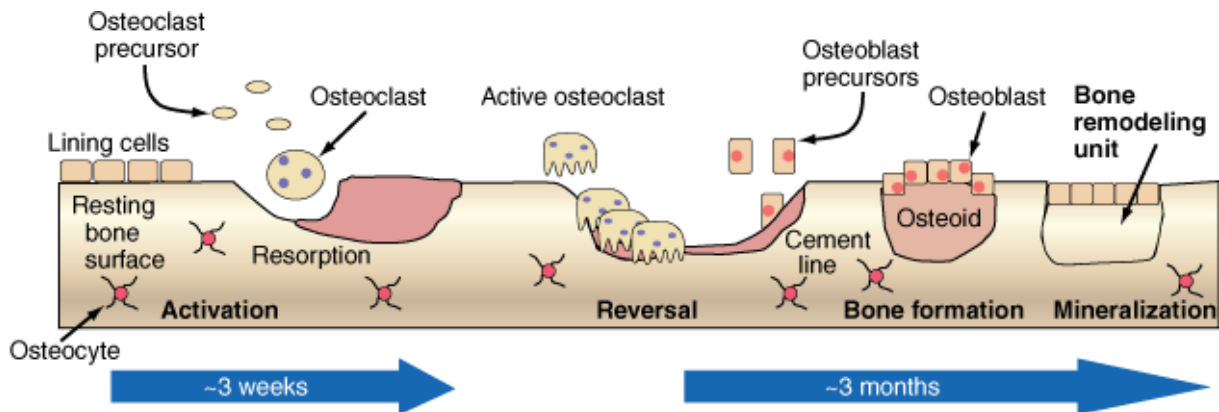
farklılaşmasını başlatmakta, rezorpsiyonu arttırmaktadır. Keza, RANKL aktivitesi in vivo ve in vitro olarak OPG (TNF reseptör süperailisine ait dolaşan bir protein) tarafından inhibe edilmektedir. OPG ve RANKL reseptöre birlikte bağlanırsa, RANK ve RANKL arasındaki etkileşim ve osteoklastik farklılaşma inhibe olmaktadır (24). Osteoblastlar tarafından üretilen RANKL hematopoetik hücreler üzerindeki RANK için ligandır ve osteoklast farklılaşmasını uyarmaktadır. Osteoblastlar, RANK/RANKL etkileşimini bloke edebilen tuzak reseptör olan OPG de üretmektedir (26,27).

6.2.1. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Kemiğin yapılanması (modeling) çocuklukta ve adölesan dönemde kemiklerin büyümesi ile seyreden, sonuçta iskeletin büyümesi ve şekillenmesi ile sonuçlanan bir durumdur. Modeling sadece gelişen iskelette gerçekleşmekte ve büyüme plağı kapanınca durmaktadır. Kemik hayatın her döneminde metabolik olarak aktif bir organdır (28).

Maturasyon sağlandıktan sonra yetişkinlerde kortikal ve trabeküler kemikte yapım ve yıkım olayları dengeli bir şekilde devam etmektedir ve bu kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) olarak adlandırılmaktadır. Remodeling, kemiğin yıkım ve yapımı ile devam eden ardışık ve koordineli faaliyetleri içeren bir süreçtir (**Şekil 2**). Remodelingin amacı, mekanik güçlerin dağılımındaki değişikliklere kemiğin adaptasyonunu sağlamak, tekrarlayan yüklenmelerin neden olduğu mikrohasarları tamir etmektir (29).

Şekil 2:



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Erişkinlerde her yıl ortalama trabeküler kemiğin yaklaşık %25'i, kortikal kemiğin %3'ü rezorbe olarak değiştirilmektedir (30).

Kemik modeling ve remodelingi, yüzeydeki kemiği ayırarak ve yeni kemiği oluşturarak kemiğin iç ve dış yapısını ve kontürlerini belirlemektedir. Amaç, büyüme sırasında doruk kemik kütlelerini oluşturmak, erişkin dönemde ise kemik gücünü devam ettirmektir (31). Kemik remodelinginde rezorpsiyon fazı uzun, yapım fazı kısa olduğu için, remodeling oranında herhangi bir artış, kemik kütlelerinde kayıpla sonuçlanmaktadır (33). Normal koşullarda yapılan kemik miktarı yıkılan kemik miktarına eşit olduğu için her remodeling siklusunda kemiğin toplam miktarı sabit kalmaktadır (34).

Kemikte meydana gelen mikrohasarlar ve bu bölgelerde gerçekleşen osteositlerin apoptozu, biyokimyasal ve kemotaktik sinyallerle hasar varlığını ve lokalizasyonunu belirlemektedir. Bu nedenle osteositler, remodelingin başlangıcını, osteoklastların yapımını, nereye gideceğini, ne kadar kemik rezorbe edeceğini belirlemektedir (31). Hayat boyu devam eden remodeling sürecinde 40 yaşından sonra kemik yapımı rezorpsiyonun gerisinde kalmaya başlamaktadır (35). Her remodeling siklusunda gelişen küçük miktardaki defisitler sonucu yaşa bağlı kemik kaybı oluşmaktadır. Remodeling süreci, kısa dönemde aşınmaya karşı korunma sağlarken uzun dönemde kemik kütlelerinde ve gücünde azalmaya neden olmaktadır (36).

6.2.2. Kemik Metabolizmasında Etkili Sistemik Hormonlar

PTH: Fizyolojik olarak hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. PTH, klasik etkilerini böbrek ve kemikte spesifik reseptörleri üzerinden cAMP aracılığı ile oluşturmaktadır. Kemiklerden kalsiyum ve fosfor serbestleşmesini sağlar, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır ve fosfor reabsorpsiyonunu inhibe eder. Böbrek distal tübül hücrelerinde 1.25 (OH)₂D₃ sentezini artırmaktadır (37-39).

D vitamini: D vitamini, intestinal kalsiyum-fosfor absorpsiyonu ve mineralizasyon için gereklidir. Ayrıca 1.25 (OH)₂D₃ iskelet dokusunda da etkilidir (37).

Kalsitonin: Kalsitonin asıl olarak tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salgılanmaktadır. Ayrıca timus, adrenal ve hipofizden de salgılanır. Kemik yıkımını engelleyip, plazma kalsiyumunu düşürmektedir (40,41).

GH: GH, en iyi kartilaj büyümesi üzerindeki etkileri ile bilinmektedir. Bu etki direkt ve indirekt olarak, IGF-I'in hormon bağımlı üretimi ile gerçekleştirilmektedir (41).

Tiroid hormonları: Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarının eksikliği iskelet deformitelerine yol açmaktadır. İskelet maturitesinden önce tirotoksikoz, longitudinal iskelet gelişimini artırırken, erişkinlerde tirotoksikoz, artmış kemik turnover'ına, hiperkalsirüriye, ALP'da artışa ve hiperkalsemiye yol açmaktadır (41).

Glukokortikoidler: Kemik yapımı ve yıkımında bifazik etki gösterirler. Organ kültürlerinde düşük dozda glikokortikoidler osteoklastik aktiviteyi artırırken, yüksek seviyelerde baskılamaktadır. Glukokortikoidler uzun vadede *invivo* ve *invitro* olarak kemik yapımını inhibe ederler. Osteoblast replikasyon ve diferensiasyonunu azaltmaktadırlar (37).

İnsülin: Normal iskelet gelişimi yeterli miktarlarda insülin bulunmasına bağlıdır. Kontrolsüz diyabetli annelerin fetusları tarafından üretilen fazla miktarda insülin iskelet dokusu ve diğer dokuların fazla büyümesine yol açar ve tedavi edilmeyen diabetes mellitus iskelet gelişimi ve mineralizasyonunu bozmaktadır (37).

6.2.3. Kemik Yıkımında Uyarıcı Etkili Lokal Faktörler: PG

Organ kültürlerinde E serisi PG'lerin kemik yıkımını uyardığı gösterilmiştir. Kemik yıkımını uyaran birçok hormon, sitokinler ve büyüme faktörleri aynı zamanda PG üretimini de arttırmaktadırlar (37,38).

6.3. Osteoporoz Etyopatogenezi

En son yapılan tanımlamaya göre osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz, mineralize ve nonmineralize kemik

oranında belirgin değişiklik olmaksızın kemik kütlesinin azalmasıyla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (42). Osteoporoz'a bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri **Tablo 1'** de sunulmuştur.

Tablo 1. Osteoporoz'a bağlı kemik kırıkları ile ilgili risk faktörleri

Yapısal ve Genetik faktörler	Yaşam biçimi veya beslenme	Tıbbi Koşullar	Kişisel ve çevresel risk faktörleri
Yaşlanma Düşük kemik kitlesi Kadın cinsiyet Beyaz ırk Maternal geçmiş Erken menapoz Öyküde kırık varlığı Genetik faktörler (ailede osteoporoz varlığı)	İnaktif ve sedanter yaşam Kalsiyum ve vitamin D'den fakir diyet Alkol kullanımı Sigara	Kullanılan ilaçlar (kortizon, heparin) İmmobilizasyon Amenore	Denge ve normal yürümenin bozulması Sedatif kullanımı Kas zayıflığı Bilişsel bozukluklar

6.4. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz'un değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır:

Yaşa göre: Juvenil, erişkin, senil

Lokalizasyona Göre: Genel, bölgesel

Tutulan Kemik Doku Tipine Göre: Trabekuler, kortikal

Etyolojiye Göre: Primer, sekonder

Histolojik Görünüme Göre: Hızlı kemik yapım-yıkım döngülü, yavaş döngülü

En sık ve geçerli olan sınıflama ise etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflanmadır,

Riggs ve Melton, Tip I ve Tip II osteoporoz tanımlarını gündeme getirmiştir. Tip I osteoporoz, 65 yaş altında oluşur. El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Tip II osteoporoz, 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir. Tip I (postmenopozal) ve Tip II (senil) osteoporoz'un farklı klinik görünüşleri ve etyopatogenezleri bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Osteoporoz sınıflaması

	Tip 1: Postmenopozal	Tip 2: Senil
Patogenez	Östrojen azlığı	Yaşlanma, sekon. Hiperparatroidi
Yaş	50-75	>75
K/E Oranı	6:1	2:1
Tutulan Kemik	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı değil
Kırık Yeri	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia ve humerus

6.4.1. Tip I Postmenopozal Osteoporoz

50–75 yaş arası kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Menopoz sonrası östrojen eksikliği sonucu oluşur, kemik kaybı hızlanır, PTH sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. PTH salınımının sekonder süpresyonu 1,25(OH)₂ D₃ vitamini sentezinde azalma ve kalsiyum absorpsiyonunda bozukluk ile sonuçlanır ve bu da kemik kaybını hızlandırır (43, 44, 51). Tip I osteoporoz'da temel mekanizma östrojen yetmezliğine bağlı osteoklastik aktivitede artıştır. Bunun nedeninin osteoklastların PTH'a duyarlılığın artmasının, yanı sıra apoptozis azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun baskılanması da söz konusudur. Tip I osteoporoz'da östrojen yetmezliğine bağlı olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler artmakta ve bu da kemik yıkımının hızlanmasına neden olmaktadır. İntestinal D vitamini reseptör yetmezliğinin nedeninin de östrojen eksikliği olduğu ileri sürülmektedir. Hormonal defisitinin diğer önemli bir sonucu da IGF-I, IGF-II ve TGF- β büyüme faktörlerinin baskılanmasıdır. Ayrıca kalsitonin yapımı da azalmaktadır. Östrojen eksikliğine bağlı osteoklast aktivitesindeki artış ile osteoblast aktivitesindeki azalma, kemik kitlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Östrojen eksikliğinde, monosit, makrofaj ve osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımında artış meydana gelmektedir. Östrojen eksikliği sonucu, osteoblastların RANKL üretimi artmakta ayrıca osteoblastın RANKL üretimi ve aktivitesini azaltan OPG üretimi de azalmaktadır. Östrojen eksikliği benzer mekanizmalarla osteoblastogenezinin azalmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açarak postmenopozal osteoporoz patogenezinde rol alırlar (52,53).

Tip I osteoporoz'da trabekuler kemik kaybı normale göre 3 kat artmış, kortikal kemik kaybı ise hafif yükselmiştir. Vertebra ve distal radius kırıkları en belirgin klinik bulgudur. İliak krest biopsileri kemik turnover'nın, vakaların %30'da düşük, %45'de normal, %25'de hızlı olduğunu göstermektedir.

6.4.2. Tip 2 Senil Osteoporoz

70 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde yavaş kemik kaybı ile seyreder. Kemik kaybına neden olan iki mekanizma bildirilmektedir. Birincisi; barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun

azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi, ikincisi; osteoblastik aktivite azalması sonucu kemik yapımının bozulması. Hem trabeküler hem kortikal kemikte azalma görülür. En sık kalça ve vertebra kırığı görülürse de proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da oluşabilmektedir (43, 44, 51).

Osteoporoz, primer ve sekonder olarak da sınıflandırılabilir. Primer osteoporoz'da osteoporoz'a neden olabilecek altta yatan bir hastalık yoktur. Primer osteoporoz kendi içinde 3 grupta değerlendirilebilir:

1 - İdiopatik

2- Postmenopozal

3- Senil

1a-Juvenil

1b-Erişkin

İdiopatik osteoporoz'un nedeni bilinmemektedir. 30–50 yaş arası erkeklerde daha sıktır. Juvenil osteoporoz daha nadir görülmektedir. Daha çok prepubertal çocuklarda, 8–14 yaşlar arasında görülmektedir. Aile hikâyesi yoktur. Yüksek kemik döngüsü ile seyreder. Hastalarda kırıklardan dolayı sırtta ve ekstremitelerde ağrılar vardır. Radyolojik bulgu olarak vertebralarda kompresyon, uzun kemiklerde metafizyel kompresyon kırıkları görülebilmektedir. Bilinen bir tedavisi yoktur (21). Erişkinlerde idiyopatik osteoporoz daha nadir görülür. Genç erkek ve premenopozal kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Genellikle primer nedeni bulmak mümkün değildir. Kadınlarda doğumu takiben gelişebilmektedir. Bu tablo bazı hastalarda idiyopatik juvenil osteoporoz'un devamı olarak tanımlanabilmektedir. Ayırıcı tanıda, geç başlayan osteogenesis imperfecta da akla getirilmelidir.

Secunder osteoporoz ise genellikle altta yatan her hangi bir sistemik hastalığa veya ilaç kullanımı gibi nedenlerle bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve secunder osteoporoz nedenlerini **Tablo-3**'te görebilmekteyiz.

Tablo 3. Sekonder Osteoporoz Nedenleri

I. Endokrin nedenler	II. Gastrointestinalnedenler	III. Bağ doku hastalıkları	IV. Malign hastalıklar
Hipogonadizm Over agenezisi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Cushing hastalığı Diabetes mellitus	Subtotal gastrektomi Malabsorbsiyon Kr. obstruktif sarılık Malnutrisyon Primer bilier siroz	Romatoid artrit Ehler Danlos Sendromu Osteogenezis İmperfekta Marfan Sendromu	Multiple myelom Lösemi Lenfoma
V. İmmobilizasyon	VI. Diyet	VII. İlaçlar	VIII. Diğer
	Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein tüketimi	Heparin Glukokortikoidler Antikonvulsanlar Methotreksat	Alkolizm Sigara KOAH Skorbut

6.5. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, yeryüzünde en yaygın olarak rastlanan metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz ve osteoporoz'a bağlı kırıklar tüm dünyada giderek artan bir sağlık problemi haline gelmektedir. Özellikle, osteoporoz'a bağlı gelişen kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Hastalığın kesin tanı kriterlerinin olmaması ve kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon geliştirilememesinden dolayı epidemiyolojik bilgiler yetersiz kalmaktadır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaştırılmıştır (45).

Osteoporoz'a bağlı kırıklarda genellikle neden travmadır. Osteoporoz'da oluşan bir vertebra kırığı, daha sonra ortaya çıkacak yeni kırıkların habercisi olabilmektedir. Vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık %20'nin 1 yıl içinde, yeni bir vertebra kırığı geçirme ihtimali mevcuttur. Geçirilen bir vertebra kırığı, 3 yıl içinde kalça kırığı riskini 4,5 kat arttırmaktadır. KMD'nin azalması ile kırık riskinin artması arasında kesin bir ilişki bulunmaktadır. KMD'nin 1 standart sapma azalması ile, kırık riski 1,5-3 kat artmaktadır. Beyaz ırkta 50 yaşındaki kadınların %40'nun, erkeklerin % 13'nün kalan yaşamlarında kırık geçireceği bildirilmektedir. Osteoporoz'a bağlı olduğu kabul edilen kırıklar sıklıkla vertebra, kalça ve el bileğinde oluşmaktadır (46).

6.5.1. Vertebra Kırıkları

Vertebra kırıkları çoğu kez asemptomatiktirler. Yapılan çalışmalarda ABD'de kadınlarda kalça kırığının üç katı kadar vertebra kırığı saptanmıştır. Kadınlarda daha çok görülmektedir. Yaşla beraber sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye'de vertebral osteoporoz prevalansı erkeklerde % 54, kadınlarda % 46 olarak tespit edilmiş ve kadınlarda kama tipi, erkeklerde ise bikonkav kırıklara daha sık rastlanmaktadır (17).

Kalça kırıklarının aksine vertebra kırıklarının 1/3'ü düşmeye bağlı meydana gelmezler. Genelde ağırlık kaldırma gibi basınç yapan nedenlerle oluşmaktadır ve tesadüfen fark edilirler. Genellikle kama, bikonkav ve kompresyon tipi kırık olup, birkaç vertebrayı etkileyebilmektedir. Kırıklar en sık olarak T8, T12, L1 vertebralarda görülmektedir. Çünkü midtorasik bölge (T7-8), dorsal kifozun en belirgin olduğu bölgedir ve fleksiyonda yükü artmaktadır. Torakolomber bileşkede (T12-L1) nispeten hareketsiz torasik omurga ile serbestçe hareketli lomber segment karşılaşır ve kompresyona daha sık maruz kalır. Düşük kalsiyum alınması, ağırlık verici aktivite eksikliği, vertebra kırıkları için önemli risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda orta ve ileri yaş kadınlarda düzenli yürüyüşün vertebra kırığı riskini azalttığı görülmüştür (43, 45, 48).

6.5.2. Kalça Kırıkları

Diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. En sık İskandinav ülkelerinde görülürken Kuzey Akdeniz ülkelerinde kırık oranı daha düşüktür. İnsidansı yaşla birlikte artmaktadır. %90'ı 50 yaş ve üstündedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir. %80'i oturma şeklinde düşme sonucu meydana gelmektedir. Anormal noromuskuler fonksiyon, güneş ışınlarına daha az maruz kalma, vitamin D3 eksikliği nedeni ile kışın daha sık olduğu düşünülmektedir. Beyaz ırkta daha fazla, sarı ve siyah ırkta daha düşük oranda görülmektedir. Beslenme, iklim gibi aynı çevresel faktörlere sahip toplumlarda bile anlamlı farklılıklar olabilmektedir (45).

İntertrokanterik ve boyun kırıkları olmak üzere iki majör anatomik tipi vardır. Yaş, sigara, düşük sağlık profili, görme bozukluğu, artmış fonksiyonel yetersizlik ve düşük vucut ağırlığı gibi risk faktörleri, her iki kırık tipinde de etkili olmaktadır. Yaşlanma ve trabeküler kemik dansitesinde azalma, intertrokanterik kırıklarda daha anlamlı bulunmuştur. Boyun kırıklarında ise kemik dansitesine bağlı olmaksızın herediter yatkınlık saptanmıştır (47). Başka bir çalışmada kalça eksen uzunluğu, kalça kırıklarında önemli bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Kalça eksen uzunluğu, her standart sapma artışında kırık riski 1,8 kat artmaktadır (45,48).

MEDOS sonuçlarına göre düşük kemik kütle indeksi, kısa doğurganlık süresi, düşük fizik aktivite, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliği, risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Çay ve düşük mental skorla, negatif korelasyon saptanmıştır. Birçok çalışma sonuçlarına göre şehirde yaşayan kişilerde köylerde yaşayanlara oranla daha fazla kalça kırığı gözlenmektedir. MEDOS çalışmalarının Türkiye sonuçlarında, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyükşehirler dışında Samsun, Erzurum ve Diyarbakır kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı sıklığı kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur (45).

6.5.3. Proksimal Humerus Kırıkları

İnsidansı, proksimal tibia ve pelvis kırıkları insidansına benzer. Erkeklerde insidans yaş ile artmazken, kadınlarda yaşın ilerlemesi ile hızla arttığı görülmektedir. Tüm proksimal

humerus kırıklarının % 83'ü 35 yaş ve üzerinde; ayrıca% 74'ü kadınlarda olmaktadır. Bu kırıkların dörtte üçü orta derecede bir travma sonucu ortaya çıkmaktadır. Humerusun diğer bölümlerinin kortikal kemik miktarı bu bölgeye göre daha fazla olduğundan proksimal bölgede kırık gelişme riski daha fazladır (49).

6.5.4. Distal Ön kol Kırıkları

Distal radius kırıkları 75 yaş üzeri beyaz kadınlarda en sık ortaya çıkan kırıklardır. Erkeklerde insidans 20–80 yaşları arasında sabit iken, kadınlarda 45-65 yaşlarında insidans artmakta, daha sonra plato çizmektedir. Uzak doğulularda bu kırıklar daha seyrek görülmektedir. Mevsimsel farklılıklar kalça kırıklarına göre daha fazla görülmekte ve kış mevsiminde düşmelerin artması önemli bir neden olarak gösterilmektedir. Bu bölge kırıklarının çoğu orta şiddette düşme sonucu ortaya çıkmaktadır ve bu da kış aylarında ki mevsimsel artışı açıklamaktadır (50).

6.5.5. Osteoporoz için risk faktörleri

Etiyolojik risk faktörlerinin ortadan kaldırılması için yapılacak girişimler osteoporoz'un olumsuz sonuçlarının önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca bu risk faktörleri yüksek risk grubunda olan kişilerin önceden tanınması ve fraktürler oluşmadan önce koruyucu tedaviden yarar görebilecek hastaların saptanması için de kullanılmaktadır. Osteoporoz'un etyopatogenezinde rol oynayan genetik ve çevresel risk faktörleri **Tablo -4'**de görülmektedir.

Tablo-4: Osteoporoz için risk faktörleri.

Yapısal ve genetik faktörler	Yaşlanma Düşük kemik kütlesi Dişi olma Beyaz ırk Maternal geçmiş Erken menopoz Narin yapı Öyküde kırık varlığı Genetik faktörler (ailede OP varlığı)
Yaşam biçimi ve beslenme	Inaktif ve sedanter yaşam Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet Aşırı alkol kullanımı Sigara
Tıbbi Koşullar	Kullanılan ilaçlar (Kortizon, heparin) Amenore İmmobilizasyon
Düşme için risk faktörleri	(Kişiyeye özel, çevresel) Denge ve normal yürümenin bozulması Sedatif kullanımı Kas zayıflığı Kognitif bozukluklar

Bu risk faktörleri Kanada tanı ve tedavi rehberine göre majör ve minör risk faktörleri olarak ayrılmıştır (**Tablo-5**). Bu sınıflama osteoporoz tanı ve tedavi protokollerinde önem taşımaktadır (80).

Bir major ya da 2 minör risk faktörü bulunan hastalar mutlaka KMD ölçümü ile değerlendirilmelidir. En anlamlı major faktörler: 65 yaş üstü olmak, 40 yaş üstü fragilite fraktürü (el bileği, vertebra, kalça), osteoporotik fraktür için aile hikayesi (annede kalça kırığı), 3 aydan daha uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı olarak belirtilmiştir (80).

Tablo-5: Kanada rehberine göre risk faktörleri.

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri
65 yaş üstü olmak	Romatooid artrit
Vertebral kompresyon fraktürü	Klinik hipertiroidi öyküsü
40'ın üzerinde yaş fragilite fraktür öyküsü	Kronik antikonvülzan tedavi
Ailede osteoporotik fraktür öyküsü	Diyette düşük kalsiyum alımı
3 aydan uzun süre sistemik glukokortikoid tedavisi	Sigara
Malabsorbsiyon sendromu	Aşırı alkol alımı
Primer hiperparatiroidi	Aşırı kafein alımı
Düşme eğilimi	57 kilonun altında olmak
Direkt grafide osteopeni görünümü	25 yaşındaki vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı
Hipogonadizm	Kronik heparin tedavisi
Erken menopoz (<45 yaş)	

6.6. Klinik

Klinik belirtilerin ve komplikasyonların görülmesinden önce uzun süren asemptomatik bir dönem vardır. Osteoporoz, trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz seyretmektedir (54). Osteoporoz'da gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya fragilite kırıklarıdır. Vertebra kırıkları ve vertebra dışı kırıklar olmak üzere 2 grupta incelenir (55).

Osteoporoz'da ana klinik bulgu ve semptom sırt ağrısı, spinal deformiteler, boya kısalma ve kırıklardır. Osteoporoz'da ağrının, kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeni ile çoğu olguda ortaya çıktığı belirtilmektedir (54). Kırıkların sıklıkla orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda meydana gelmektedir. Kırıklar düşme, ani hareket, ağırlık kaldırma, zıplama ile oluşabilmektedir. Ağrı genellikle şiddetlidir ve tipik olarak kırık bölgesine lokalizedir. Valsalva manevrası, öksürme, eğilme veya uzun süre ayakta durma ve oturma vertebral ağrıyı arttırabilmektedir. Ağrıyı azaltan faktörler, dizler ve kalçalar fleksiyonda iken yan yatmaktır. Nadiren sakral yetmezlik kırığı nedeniyle sakral ağrı görülebilmektedir. Siyatik veya sinir kökü basısına ait ağrı osteoporoz için tipik değildir. Fizik muayenede kırık bölgesi üzerinde palpasyonla hassasiyet, spinal deformite, boya kısalma ve zamanla abdominal kaslarda zayıflık sonucu abdomende öne çıkıklık bulunabilmektedir.

Progresif anterior vertebral kompresyon torasik omurgada artmış kifoza neden olmaktadır (20). Kronik ağrı, vertebra korpus kırıkları ve bunun sonucu vertebral kolonun statığının bozulması ile ligamentler ve küçük eklem kapsüllerinin gerilmesiyle oluşur. Yanlış ve aşırı yüklenme nedeni ile paravertebral kaslarda spazm ve duruş bozuklukları ortaya çıkarılmaktadır (54). Birçok hasta asemptomatik vertebral kırık nedeniyle boyda kısalma ile tanınmaktadır (20).

Omurga çöktükçe göğüs ve karın boşluklarının hacmi küçülür. Zamanla akciğer kapasitesi azalır ve mevcut akciğer hastalığı, özellikle astım, bronşit ve pnömoni osteoporotik kişiyi olumsuz yönde etkiler. Karın ön duvarında öne doğru protrüzyon gelişir. İleri dönemdeki osteoporotik kişilerde, alt kostalar iliak kanatlara değer, mekanik irritasyon ile ağrıya neden olur. Karın boşluğunun azalması sonucu iştah kaybı, çabuk doyma, hiatus hernisi, sırt üstü yatıldığında veya öne eğildiğinde asit reflü oluşabilir. Osteoporotik kırıkları olan hastalarda, uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, aile ve arkadaş ilişkilerinde bozukluk, ölüm korkusu şeklinde depresyon belirtileri görülebilmektedir (54).

6.7. Osteoporoz Tanı Yöntemleri

Osteoporoz'un tanı ve takibinde anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik mineral yoğunluğu, kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkiklerin de önemli yeri bulunmaktadır. Oluşan kırıklar nedeniyle osteoporoz maliyeti giderek artan bir hastalık olduğundan tanının kırık oluşmadan konulması ve tedavi izleminin iyi yapılması gerekmektedir. Detaylı anamnez ve fizik muayene son derece önemlidir. Anamnezde cinsiyet, yaş, ırksal özellikleri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, kalsiyum alımı, kafeinli içecek tüketimi, ilaç kullanımı, hastanın eski tıbbi ve cerrahi öyküsü, sekonder osteoporoz'a neden olabilecek hastalıkların varlığı dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın muayenesinde kifoz, skolyoz ve göğüs hareketlerinde kısıtlanma mevcut olup olmadığı dikkatle incelenmelidir (56).

6.8. Osteoporoz Görüntüleme Yöntemleri

Tanı ve takipte önemli bir yeri olan görüntüleme yöntemlerinin, osteoporoz'un derecesini, kırık riskini, kemik kayıp hızını ve uygulanan tedavinin etkinliğini izlemek gibi amaçlarla kullanılmaktadır (57).

Radyografik tetkikler kemik kitlesinin miktarı, histolojisi ve morfolojisi ile ilgili kaba bir fikir verebilmektedir. Osteopeninin en belirgin bulguları ışın geçirgenliğinde artış, trabeküler kemik kısmında azalma ve kortekste incelmeye gibi kemiğin mikro yapısında bozulma, vertebral deformite gibi kemiğin genel şeklinde değişiklikler ve kırıklardır. Kemik kütlesindeki yaygın veya lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için % 20–40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Radyografilerin asıl kullanım alanı vertebra kompresyon kırıklarının saptanmasıdır.

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

Kemik Mineral Dansitesi Ölçüm Yöntemleri; (81-83)

1. Single foton absorpsiometri
2. Dual foton absorpsiometri
3. Dual enerji x-ray absorpsiometri (DEXA)
4. Single enerji kantitatif bilgisayarlı tomografi
5. Dual enerji kantitatif bilgisayarlı tomografi
6. Ultrason
7. Nötron aktivasyon analizi
8. Kantitatif MRI
9. MR Spektroskopi

DEXA diğer KMD ölçüm yöntemlerine göre daha yeni bir teknik olup daha kısa sürede uygulanmakta ve daha kesin sonuç vermektedir. Kemik mineral dansitometre ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Radyoizotop madde yerine x-ışını kullanılmaktadır.

Lomber bölge, femur veya tüm vücut KMD ölçülebilir. Osteoporoz tanısında, kırık riskini saptamada, tedaviye cevabın takibinde yüksek doğruluk oranı olan bir inceleme yöntemidir.

2002 yılında osteoporoz bilimsel araştırma konseyinin konsensusuna göre kemik dansitometrisi endikasyonları (61):

1. 65 yaş üzeri kadınlar
2. Birden fazla riski olan genç postmenapozal kadınlar
3. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (üç aydan fazla >7,5 mg/gün)
4. Prematür menopoza (45 yaş altı)
5. Düşük enerjili travma sonrası kırığı olanlar
6. Primer hipogonadizm
7. Osteoporoz ile ilişkili kronik hastalıklar
8. Annede kalça kırığı öyküsü
9. Beden kitle indeksinin düşük olması ($BKİ < 19 \text{ kg/m}^2$)
10. Radyografilerde osteopeni ve/veya vertebral deformite varlığı
11. Boyda kısalma ($\geq 4 \text{ cm}$), dorsal kifozda artış

6.9. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik dokusu metabolik olarak aktif bir doku olup yaşam boyunca kemiğin remodeling süreci devam etmektedir. Remodelingin düzenlenmesinde PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, PG'ler, kalsitonin, büyüme faktörleri ve sitokinler rol almaktadır. Kemik yıkımı, osteoklastlar tarafından kemik yüzeyinin bölgesel olarak asiditesinin artırılması ve proteinazların salınması ile yürütülmektedir. Kemik yıkımında bir yandan kalsiyum ve fosfor açığa çıkarken bir yandan da osteoklastlar kemik tip 1 kollajenini parçalarlar. Kollajenin parçalanması ile açığa çıkan peptid dizileri serum ve idrarda ölçülerek tüm iskelet sisteminin kemik yıkım hızı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Yeni kemik yapımı sırasında kollajen sentezi artmakta ve osteoblastik aktivite ile oluşan kemik matris proteinleri açığa çıkmaktadır (62).

Osteoporoz tanısı kemik dansitesinin klinik olarak değerlendirilmesine, eşlik eden risk faktörlerine ve radyolojik ölçümlere dayanmaktadır. Tanının konmasından sonra hastaların seçimi ve tedaviye uyum ve cevabın değerlendirilmesi biyokimyasal göstergeler ile yapılmaktadır. Kemik dansitesi ölçümü ile kıyaslandığında, biyokimyasal parametreler kemik dönüşümünü daha hızlı yansıtmaktadırlar. Örneğin tedavinin etkisi biyokimyasal

parametreler ile 4 haftada saptanmaya başlarken, kemik dansitesi ölçümü ile bu süre 6-12 aya kadar uzayabilmektedir (63).

Kemik yapımını belirleyen 4 gösterge vardır ve bunlar genellikle serumda ölçülmektedir. PICP ve PINP, kollajen sentezinin yan ürünleridir. Osteokalsin, kemik matriks proteini olup, kemik spesifik alkalen fosfataz ise osteoblastlara ait bir enzimdir. Bu yan ürünlerin serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi göstermekte, böylelikle kemik yapımının belirlenmesini sağlamaktadır (64).

Kollajen yıkım ürünleri olan hidroksiprolin, piridinolin ve deoksihidroksiprolin, osteoklastlara özgü enzim olan tartarata dirençli asid fosfataz ve karboksi-terminal ve aminoterminal telopeptidler, tip I kollajenin çapraz bağlı telopeptidleri gibi maddeler kemik yıkım belirleyicileridirler. Hidroksiprolin düzeyi idrarda, tartarata dirençli asid fosfataz ise serumda ölçülebilirken diğer göstergeler hem serumda hem de idrarda ölçülebilmektedir (64). **Tablo 6**'da kemik yapım ve yıkım belirteçleri özetlenmiştir.

Tablo 6: Kemik yapım ve yıkımının kimyasal belirteçler

Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri	Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri
<ul style="list-style-type: none">• Total Alkalen Fosfataz (ALP)• Kemik Alkalen Fosfatazi• Osteokalsin• Tip 1 Kollajenin Karboksi Terminal Propeptidi (PICP)• Tip 1 Kollajenin Amino Terminal Propeptidi (PINP)	<ul style="list-style-type: none">• Asid Fosfataz• Hidroksiprolin• Hidroksilizin• Piridinolin• Deoksihidroksiprolin• Kemik Sialoprotein• Kollajen Çapraz Bağlanma Molekülleri• Kollajen 1'in Tellopeptidleri• Beta 2 Mikroglobulin

6.9.1. Kemik Dokusunun Biyokimyasal Belirteçlerinin Kullanım Amaçları

1. Osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesi
2. Hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanması
3. Bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak
4. Diğer metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
5. Tedavi seçimine yardımcı olmak
6. Tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek

6.9.2. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım göstergeleri, osteoblast gelişiminin değişik evrelerinde direkt veya indirekt olarak aktif osteoblastlardan üretilmektedir. Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci yıkımdan sonra gerçekleştiğinden, yapım göstergeleri ancak 12–16 hafta sonra artış göstermektedir. Tip I kollajen kemik dışı dokularda da bulunduğu için PINP ve PİCP yalnızca kemiğe özgü değildir (63).

6.9.2.1. Alkalen Fosfat (ALP)

ALP, osteoid yapımı ve mineralizasyonunda önemli rolü olan bir enzimdir. Tüm serum ALP havuzu birkaç dimerik izoformdan oluşmakta ve bu izoformlar barsak, plasenta, kemik, karaciğer ve böbrekten köken almaktadır. Normal karaciğer fonksiyonu olan bir erişkinde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si ise kemik kökenlidir (62). Son zamanlarda geliştirilen immunoradyometrik ve enzim immünassay yöntemleri ile serumda kemik ALP ölçümü yaygınlaşmıştır. Klinik açıdan incelendiğinde, serum kemik ALP izoenziminin ELISA ile ölçümü daha yüksek özgüllüğe sahiptir ve osteoporoz için tanısal değeri daha yüksektir (63,84).

6.9.2.2. Osteokalsin

Osteokalsin, osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositlerden sentezlenen, küçük hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan ve kollajen kaynaklı olmayan bir protein olup sentezi K vitaminine bağımlıdır. Osteokalsin sentezi 1,25-OH Vitamin D3 tarafından uyarılmaktadır. Osteokalsinin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif feedback mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir. Serum osteokalsini menapozdan sonra kemik döngüsündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Osteokalsin spesifik olarak osteoblast fonksiyonunu gösterir ve serum düzeyleri kemik yapımı ile koreledir. Osteokalsin yapım ve yıkımın dengede olduğu olgularda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu olgularda ise yapımı gösteren değerli bir biyokimyasal parametredir (63).

6.9.2.3. Prokollajen Tip 1 Propeptidler

Tip I kollajenin öncül formudur. Osteoblastlar tarafından tip 1 kollajen sentezi sırasında amino(-N) ve karboksi(-C) propeptidleri ekstrasellüler endopeptidazlar tarafından koparılmaktadır. Serum PICP ve PINP düzeyleri, kemikte osteoblastlar ve bağ dokusundaki fibroblastlarda sentezlenen yeni kollajen sentezindeki değişiklikleri yansıtmaktadır. Plazma total ALP aktivitesi ile serum PICP konsantrasyonu arasında iyi bir korelasyon olduğu saptanmıştır. PICP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ve tirotoksikoz gibi durumlarda metabolik klirensinin değişmesidir. Her iki propeptid de (PICP, PINP) spesifik poliklonal immunassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir (63,65).

6.9.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

Kemik yıkım göstergeleri tedaviye yanıtı belirlemede kemik dansitometrisine göre daha erken etkilenmektedir. Yüksek riskli hastalarda veya çoklu kırığı olan olgularda tedavi başlangıcından sonra yıkım göstergeleri ile izlem, tedavi protokolünü takibi açısından değerlidir. Kemik yıkımını belirleyen testlerin düzeylerinde tedaviden 3–4 hafta sonra %40-50 oranında düşüş gözlenmekte, kemik dansitometrik ölçümler ise tedavi başarısı hakkında ancak 1 yıl sonra bilgi verebilmektedir.

6.9.3.1. Tip 1 Kollajen N- Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollajen C- Telopeptid (CTx)

Kemik yıkımı sırasında amino ve karboksiterminal fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmakta ve osteoklastik proteolizisin son ürünü olarak kabul edilmektedir. NTx'in artmış konsantrasyonları, aşırı kemik yıkımını göstermektedir. Osteoporoz tedavisinin takibinde, düzeyleri erken evrede etkilendiğinden kullanımı artmıştır. NTx son zamanlarda başta osteoporoz olmak üzere geniş bir kemik hastalığı grubunda kemik yıkım oranını saptayan bir test olarak kabul edilmektedir. NTx'in klinikte kullanım alanları, kemik yıkımı fazla olan osteoporoz'lu bireylerin saptanarak tedavi planlanması, takibi ve tedavide kullanılan ilaçların doz ayarlanması olarak sıralanabilir. NTx osteoporoz için tanısal bir test olarak değil, tedavi öncesi bazal değeri alınmakta ve sonra tedavi takibi ve

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İdrar veya serumda NTx ve CTx immunassay yöntemi ile ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmalar, bifosfonat kullanan hastalarda idrar NTx düzeyi ölçümünün, kemik yıkımı için daha iyi bir belirleyici olduğunu göstermiştir. NTx değerleri tedavi başlangıcında anormal ise 4–8 hafta sonra ölçümün tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Tedavi ile istenen etki sağlandığında NTx'in 6–12 ayda bir tekrar edilmesi önerilmektedir (63,66).

İdrar NTx ve CTx seviyeleri oda ısısında 3 gün değişmemekte, -20 °C'de ise 6–12 ay saklanabilmektedir.

Serum NTx ve CTx seviyeleri gün içinde değişim göstermektedir. Sabah erken saatlerde en yüksek, öğleden sonra ve akşamları en düşük olacak şekilde gün içinde değişik seviyelerde bulunurlar. En fazla günlük değişim gösteren parametre ise CTx'dir. Bu gün içi değişimin nedeni tam olarak bilinmiyor olsa da, salınımı gün içinde değişim gösteren PTH, GH veya kortizol gibi hormonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (67).

6.9.3.2. Tartarat Dirençli Asit Fosfataz

TRACP kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salgılanan bir enzimdir. Kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkilendiğinden yoğun dikkat edilmesi gerekmektedir. Tartarat dirençli asid fosfataz TRACP-5a ve 5b olmak üzere iki alt forma sahiptir. Sadece TRACP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür (63,85).

6.9.3.3. Hidroksiprolin

Hidroksiprolin, vücutta tüm kollajende bulunan temel aminoasittir ve olgun kollajen molekülündeki aminoasid içeriğinin %12-14'nü oluşturmaktadır. Kollajen prolin açısından oldukça zengin bir moleküldür. Prolin post-translasyonel hidroksilasyon ile hidroksiproline dönüştürülür. Serbest hidroksiprolinin yaklaşık %90'ı kemik kaynaklı olup karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Kemik yıkımı sırasında Hidroksiprolinin sadece %10'u idrara geçmektedir. Böylelikle idrar hidroksiprolini toplam kollajen yıkımının sadece % 10'unu yansıtmaktadır. Kemik yıkımını gösteren, idrarla en uzun süre atılan göstergelerden biridir,

ancak idrar hidroksiprolin yeni oluşan kollajenden, kompleman yıkımından, kemik dışındaki dokulardan veya diyetten etkilenir. Günümüzde, kollajen düngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (63).

6.9.3.4. Hidroksilizin

Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınır ve idrarla tamamı atılmaktadır. Hidroksilizin, diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını hidroksiproline göre daha doğru olarak göstermektedir. Hidroksilizin glikozidleri, kemik kollajenin iç kısımlarını oluşturur ve iki formda bulunur: Deri kollajeni içinde bulunan Glikozil-galaktozil-hidroksilizin(Glc-Gal-Hyl) ve kemik kollajeninde bulunan galaktozil-hidroksilizin (Gal-Hyl) Gal-Hyl, Glc-Gal-Hyl'in yaklaşık iki katıdır ve kemik kollajen yıkım göstergesidir. Bu iki komponent kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve kolorimetrik yöntemi ile idrarda ölçülebilir. Bu iki glikozidin oranı dokuya spesifiktir ancak bunların kemik yıkımında gösterge olarak kullanılmasındaki dezavantajlar, kolorimetrik yönteminin pahalı olması yanısıra uygun immünassay yönteminin bulunmamasıdır(63,68).

6.9.3.5. Piridinolin ve Deokspiridinolin

PYD ve DPD, lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile açığa çıkan ürünler olup temel görevleri ekstrasellüler matris dokuda bulunan olgun kollajen molekülünün sağlamlılığını sağlamaktır. Olgun kollajenin yıkımı sırasında salınırlar. İdrar ile atılmaları osteoklastik kemik yıkımını göstermekte olup, diet ile alınan kalsiyum ve kollajenden etkilenmemektedir. Her iki belirteç, idrarda kalsiyum ve hidroksiprolin atılımı ile karşılaştırıldığında, kemik rezorpsiyonunun daha hassas göstergesidir. DPD'in kemik dokusuna spesifitesinin yüksek olması, kemik yıkımı ile doğru orantılı ve kemik kitlesi ile ters orantılı olması nedeniyle klinik kullanımda tercih edilen bir göstergedir. PYD eklem kıkırdağında ve ligamentler ve tendonlar gibi yumuşak dokularda da bulunmaktadır. Kemik yıkımı paterni ile PYD ve DPD idrar düzeyleri benzer sirkadyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeydedir PYD ve DPD'nin menapoz sonrası atılımı artmakta ve hormon replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini

yansıtmaktadır. Klinik uygulamada kemik kaybı riskine sahip kişilerin belirlenmesi, metabolik kemik kaybı hastalıklarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadırlar (63,69).

6.9.3.6. Kemik Siyaloproteini

Kemik nonkollajen matriksinin %5-10'unu oluşturmaktadır. Aktif osteoblast ve odontoblastların temel sentetik ürünleridir. BSP hücre-matriks adezyonunda ve mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Serumda BSP ölçümleri için çeşitli immunassay yöntemleri geliştirilmiştir. Bifosfonat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığı saptanmıştır, bu da proteinin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (63).

6.9.3.7. Osteoprotegerin

Osteoklastogenezisi inhibe edici faktör de denmektedir. 380 aa.'den meydana gelen bir glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda serum OPG düzeylerindeki değişimlerin yüzdesi, idrar DPD düzeyleri ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon, dolaşımdaki OPG düzeylerindeki değişikliğin, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak kadınlarda serum OPG'si hakkında ayrıntılı bilgiye henüz ulaşamamıştır (70).

6.10. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucun ortaya çıkan bir hastalık olduğu için tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Bu hastalara öncelikle komplikasyonları önlemek ve kemik kaybını engellemek için yaşam tarzı değişiklikleri ve ev içi modifikasyonlar önerilmektedir. Hastalara kalsiyumdan zengin beslenme ve düzenli egzersiz önerilmektedir. Madde bağımlılığı varsa tedavi görmesi, güneş ışığından daha fazla yararlanması başlıca önerilecek değişikliklerdir. Kırık gelişen hastalara uygun medikal ve fizik tedavi yapılmalıdır.

Osteoporoz'da İlaç Tedavisi

Tedavide amaç; hastanın şikayetlerini azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmek, kaybolan kemik kitlesini yerine koymak, komplikasyonlardan korumak, oluşan komplikasyonları tedavi etmek ve osteoporoz'a neden olan sekonder nedenleri tedavi etmek olmalıdır. İlaç seçiminde, osteoporoz'un nedenine, hastanın yaşına ve cinsiyetine, kemik kayıp oranına ve kemik kaybının yerine dikkat edilmelidir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik yıkımını azaltanlar ve kemik yapımını arttıran ilaçlar olarak 2 gruba ayrılır. Bu ilaçlar tek tek veya kombine olarak kullanılabilir.

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar

- Kalsiyum
- D vitamini ve metabolitleri
- Östrojenler
- Kalsitonin
- Bifosfonatlar
- Anabolik steroidler
- PTH

Kemik yapımını arttıran ilaçlar

- PTH
- Stronsiyum renelat
- Sodyum florür

6.10.1. Kalsiyum

Kalsiyum kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli mineraldir. Diyet ile alınan kalsiyumunun 1/4'ü GIS'ten emilmektedir. Doğal maden suları, yağı azaltılmış süt ürünleri, yeşil sebzeler ve kalsiyum açısından zenginleştirilmiş meyve suları bol miktarda kalsiyum içermektedir. Tüm dünyada kolayca bulunabilen, osteoporoz'un önlenmesinde ve tedavisinde sık kullanılan, kemik-mineral dokusunun en önemli ögesidir. Menopoz ile beraber kemik dokuda hızlı bir kalsiyum kaybı olmakta ve bunun sonucunda oldukça fazla miktarda kalsiyum kemikten açığı çıkmaktadır (71).

Kalsiyum ihtiyacı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. NIH tarafından yaş ve cinsiyete göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri; erkeklerde 25–65 yaş arası 1000 mg/gün, kadında 25–50 yaş arası 1000 mg/gün, postmenapozal dönemde östrojen alan hastalarda 1000mg/gün, almayanlarda 1500 mg/gün, 65 yaş üzeri 1500 mg/gün olarak tavsiye

edilmiştir. Yeterli miktarda kalsiyum alanlarda osteoporoz'a bağlı gelişen kırık riski de düşmektedir (72).

Kalsiyum tedavisi alırken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır. Kalsiyumun GİS'ten emilimi 4 saat içinde tamamlanmaktadır. Tek dozda 500 mg'dan fazla alınmamalı, gece kemik kaybını azaltmak için akşam alınması gerekmektedir. Emiliminin arttırmak için yemeklerle beraber alınmalıdır. Lifli ve yağdan zengin gıdalar, çinko, demir, ıspanak, kahve, alkol ve antiasitler gibi kalsiyum emilimini azaltan maddelerle beraber alınmamalıdır. Kalsiyum fosfor oranı 2:1 olacak şekilde beslenmeli, bunun için de kolalı içeceklerden ve fosfor eklenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır. Tiroid ilaçları, tetrasiklinler, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler gibi kalsiyum emilimini bozan ilaçlarla beraber alınmamalıdır. Karında şişlik, gaz ve konstipasyon gibi şikayetlere yol açabilmektedir (73).

6.10.2. D Vitamini

D vitamini, vücuttaki kalsiyum seviyesini düzenleyen en önemli unsurlardan biridir. Ergokalsiferol (D2 vitamini) bitkilerde, kolekalsiferol (D3 vitamini) hayvansal gıdalarda daha sık bulunmaktadır. D3 vitamini, insan derisinde bulunur ve UV güneş ışığının etkisiyle 7-dehidroksikolesterolden sentezlenir. D2 ve D3 vitaminleri aktif değildir ve karaciğer ve böbrekte aktive edilirler. Aktif vitamin D vitamininin esas hedefi GİS ve kemiklerdir. Bağırsaklarda villus oluşumunu arttırarak ve kalsiyum bağlayıcı protein yapımını arttırarak kalsiyum emilimini sağlamaktadır. Kemiklerde ise osteoklast öncüsü olan makrofaj kök hücrelerinin olgunlaşmasını sağlamaktadır.

İlerleyen yaşla beraber, kalsiyumun yetersiz alınması, güneşe daha az maruziyet, barsak mukozasında emilimin azalması, D vitamini aktivasyonunda azalma gibi nedenlerle PTH seviyelerinde artış gözlenir. D vitamini preparatları serum PTH seviyelerini düşürür ve kemik mineral yoğunluğunu arttırırlar. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı 200–400 İU olmakla beraber bu idame dozdur. Tedavi için 400–1000 İU kullanılmalıdır. Tedaviye uyumsuzluk varsa 6 ayda bir 150000 İU kas içine uygulanabilmektedir (74).

6.10.3. Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu

Kalsiyum ve D vitamin kombinasyonu osteoporoz tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, üç yıl boyunca 1200 mg kalsiyum ve 800 IU vitamin D tedavisi verilen grupta yeni kalça kırık ve vertebra dışı kırık riskinin azaldığı saptanmıştır (75).

6.10.4 Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid parafoliküler hücreleri tarafından salgılanan hormondur. Esas olarak kemik mineral metabolizmasını düzenlemektir. Osteoklastların proliferasyonunu ve matürasyonunu bloke ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır (87). Sentetik somon kalsitonini şeklinde parenteral veya nazal olarak osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kalsitoninin santral etkili analjezik etkisi de bulunmaktadır ve kalsitoninin vertebralar üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (86,87).

Postmenopozal dönemde şiddetli osteoporoz'u olan ve başka tedavi uygulanamayan hastalarda kalsitonin iyi bir tercihtir. En önemli yan etkisi hipokalsemidir (87).

6.10.5. Bifosfanatlar

Pirofosfat analogu sentetik bileşiklerdir. İn vivo ve in vitro hidroksiapatit kristal oluşumu üzerine doğrudan etkileri bulunmaktadır. Yeni kristal oluşumunu engeller, amorf kalsiyum fosfatın hidroksiapatite dönüşümünü durdurur ve apatit kristallerinin agregasyonunu geciktirerek daha büyük kümeler oluşumunu engellerler. Osteoklastların etkilerini doğrudan inhibe ederek osteoklastların kemik yıkıcı etkilerini durdurmaktadırlar (76).

Bifosfonatların etki mekanizmaları;

- Olgun osteoklastların doğrudan inhibisyonu
- Osteoklast apoptozunun uyarılması
- Osteoklast aracılı osteoklast olgunlaşmasının engellenmesi

- Osteoklast prokürsörlerinin inhibisyonudur.

Bifosfontların yıkım önleyici etkilerindeki farklılıklar, kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde farklı noktalara etki etmesiyle açıklanmaktadır. Histomorfometrik çalışmalar, bifosfonatların yeni kemik yapılanma birimleri oluşum hızını azalttığı gösterilmiştir (76).

6.10.5.1. Alendronat

Osteoklastların kemik yıkıcı etkisini güçlü bir şekilde inhibe eden etmektedir. Postmenopozal, steroide bağlı ve senil osteoporoz'da KMD'ni belirgin bir şekilde arttırıp, omurga ve kalça kırıklarını anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır. Erkek osteoporoz'unda da güvenle kullanılmaktadır. Günde 10 mg ağızdan ya da haftada 70 mg ağızdan olmak üzere iki çeşit tedavi seçeneği vardır. Etkinlikleri arasında fark bulunmayan tedavi yöntemlerinden haftalık kullanımın özafagusta daha az irritasyona yol açtığı gösterilmiştir (73).

6.10.5.2. Risedronat

Güçlü bir aminobifosfonat olan risedronat, alendronata benzer etki göstermektedir. GİS yan etkiler açısından daha kolay tolere edilebilmektedir. Günlük 5 mg ve haftalık 35 mg olmak üzere 2 farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır. Haftalık kullanım hasta uyumu açısından daha uygun bulunmuştur.

6.10.5.3. İbandronat

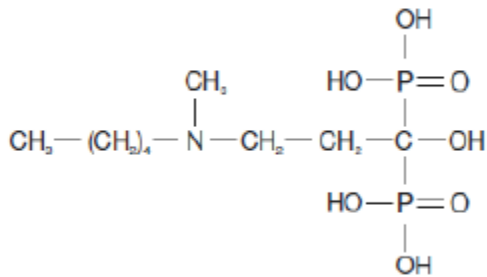
İbandronat sodyum, kemik rezorpsiyonunu önleyen 3. jenerasyon nitrojen içeren bisfosfonattır (88). Diğer bisfosfonatlarla karşılaştırıldığında yüksek bir anti rezorptif etkinliği olduğu saptanmıştır.

İbandronat, R1 yan zincirinde kemiğe yapışmayı sağlayan ve hidroksiapatit kristal büyümesini önleyen hidroksil grubu içermektedir (89). R2 yan zinciri antirezorptif potansiyelin majör belirleyicisidir ve tersiyer nitrojen grubu içerir (90). Yapısal özelliğinden

dolayı ibandronat sırasıyla risedronat, alendronat, pamidronat ve klodronattan 2, 10, 50 ve 500 kat daha potent olduğu saptanmıştır (91) (**Şekil 3**).

Oral uygulamalardan sonra GİS'ten zayıf emildiği saptanmıştır. Dolaşıma giren ilacın %40-%60'ı kemik yüzeyine sıkıca bağlanır ve geri kalan miktarı değişime uğramadan böbreklerden atılmaktadır. İbandronat metabolize edilmez ve ilaç etkileşimi azdır (92).

Şekil 3: İbandronat sodyumun yapısal formülü



İbandronat, meme kanseri ve kemik metastazında, malignensilere sekonder hiperkalsemilerde (ABD dışında), postmenapozal osteoporoz'un önlenmesinde ve tedavisinde kullanımı Avrupa birliği ve ABD'de onaylanmıştır (93).

İbandronat, onkolojik endikasyonlarda hem intravenöz (6 mg/kg her 3-4 haftada 1, 60 dakika infüzyon zamanı), hem de oral (50 mg günlük) olarak kullanılabilir (93). Ayrıca vertebral ve vertebral olmayan kırıklara etkinliği, kalça ve omurgalardaki kemik mineral dansite kazanımları ve kemik rezorpsiyonunun premenapozal seviyelere redüksiyonu açısından karşılaştırıldığında günlük oral ibandronata eşit hatta daha üstün terapötik etkinliği saptanmıştır. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılacak ilk aylık oral bisfosfonattır (92).

Standart doz ibandronatın uzun dönem denemelerde kemik ağrısını azalttığı ve ibandronatın yükleme dozunun infüzyondan sonraki birkaç günde kemik ağrısını hızlı ve anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır (93).

Preklinik çalışmalarda renal fonksiyonun ibandronat ile korunduğu, 4 yıllık takip süresi olan bir çalışmada ibandronatın daha önceden var olan renal yetersizliği olan hastalarda bile renal sağlığı korunduğu, hatta ibandronatın ciddi renal hasarı olan hastalarda kullanılabilcek tek bisfosfonat olduğu bildirilmektedir (94). Retrospektif bir çalışmada i.v zolendronik asitin i.v ibandronik asite göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla renal hasar oluşturduğu gözlemlenmiştir (95). Zolendronik asitle tedavi edilirken renal fonksiyonlarında gerileme görülen hastaların ilacı ibandronik asitle değiştirildiğinde renal fonksiyonların düzeldiği saptanmıştır (31).

Sonuç olarak ibandronat, metastatik kemik kanseri olan hastalarda kemik bütünlüğünü ve renal fonksiyonları korumakta, kemik ağrılarını hızlı bir şekilde azaltmaktadır. Fiyat-fayda analizi yapan iki çalışmada oral ibandronatın metastatik meme kanserli hastalarda fiyat etkinliğinin i.v zolendronik asite göre daha iyi olduğu bulunmuştur (32,36).

Klinikte kullanılan bir diğer bifosfonat zolendronattır. Hiperkalsemi ve bazı metabolik kemik hastalıklarında kullanılmakta olup, postmenopozal osteoporoz tedavisinde yılda bir kez 5mg i.v. infüzyon şeklinde kullanılabilir.

6.10.6. Stronsiyum Renalat

Stronsiyumun ift yönlü etki ile preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini arttırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskıladığı düşünülmektedir. Stronsiyum ile yapılan çalışmada, üç yılın sonunda yeni vertebral kırık riskinde %41, major periferik kırık riskinde %35, kalça kırığı riskinde ise %41 azalma olduğu saptanmıştır. KMD'de ise lomber vertebrada %14, femurda %8,3 artış olduğu saptanmıştır (77).

6.10.7. Paratroid Hormon

PTH'nun yüksek plazma konsantrasyonlarında kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği, düşük konsantrasyonlarda intermitent verildiğinde ise kemik formasyonunu stimüle ettiği saptanmıştır. Rekombinant human parathyroid hormone (rhPTH) 1–34 enjeksiyonları ile

tedavide kemik mineral dansitesinin arttığı vertebral ve nonvertebral kırıklarda önemli derecede azalma hem kadın hemde erkeklerde tespit edilmiştir. Osteoporotik omurga kırığı olan ve hızlı kemik yapımı arzu edilen hastalarda 20 mg, 40 mg/gün s.c. en az 1-2 yıl süre ile kullanılması önerilmektedir. Kurland ve arkadaşlarının, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, 18 ay süreyle intermitan PTH tedavisi alan osteoporoz hastalarında, lomber vertebra kemik kütlelerinde %13,5, femur boynunda ise %2,9 artış saptamışlardır(78).

6.10.8. Östrojen

Östrojenin kemik metabolizmasına, kalsiyum dengesi ve kemik doku üzerinden etki etmektedir.

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkileri

- Prostaglandin sentezinin inhibisyonu
- Sitokinlerin sentezinde yavaşlama
- Büyüme faktörlerinin sentezinde artış
- Kalsitonin üzerinde olumlu etki

Postmenopozal dönemde kullanılan düşük doz östrojen, başta E serisi (PGE2) olmak üzere prostaglandin sentezini azaltarak kemik döngüsü hızının yavaşlamasını sağlamaktadır. Ayrıca östrojen, kemik ve hemotopoetik hücreler tarafından sentez edilen ve kemik yıkımının potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini azaltırken, kemik yapımının düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini arttırmaktadır (58).

Kortikal kemik ile trabeküler kemiğin östrojene yanıtı farklılık göstermektedir. Trabeküler kemiklerde belirgin bir artış saptanırken kortikal kemiklerde daha çok kemik yapısı korunmaktadır. Östrojen tedavisi ile on kol ve kalça kırıkları % 50-60 oranında azalmaktadır. Östrojen tedavisine kalsiyum eklenmesi ile vertebral kompresyon kırıklarının %80 azaldığı saptanmıştır. Kemik yoğunluğunu korumak için 1-2 mg östradiol (E2) yada 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterli bulunmaktadır (59,60). Kemik kütlelerinin devamı, kaybın önlenmesi için E2 kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır (79).

6.10.8.1. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

Öströjenin α ve β olmak üzere 2 reseptörü bulunmaktadır ve öströjen ve SERM'lerin farklı dokularda farklı reseptörleri uyarak etki gösterdikleri düşünülmektedir.

6.10.8.1.1. Raloksifen

Raloksifen ikinci kuşak bir SERM olup, öströjen reseptörüne bağlanmaktadır. Bazı dokularda öströjen aktivitesini taklit ederken (agonistik etki), diğerlerinde inhibe eder (antagonistik etki). Oral uygulamadan sonra GİS'ten hızla emilmektedir. Oral alınımı takiben yüksek oranda ilk-geçiş metabolizmasına ve enterohepatik döngüye tabi olmaktadır. Raloksifenin kemik yıkımını azalttığı ve kemik mineral dansitesinde artışa neden olduğu bilinmektedir. En sık yan etkisi ateş basmasıdır (79).

6.11. GLP-1 ve GLP-1 Reseptör Agonistleri (Exenatide)

İncretin hormonlar başlıca glikoz metabolizması olmak üzere birçok fizyolojik olayda rol alan ve GİS'ten salgılanan hormon grubudur. GLP-1, GLP-2, GİP gibi hormonlar bu grubun üyelerinden birkaçıdır. Bu hormonlar 2 şekilde etki göstermektedirler: 1-) DPP -4 enzimini inhibe ederek, 2-) GLP-1 reseptörüne agonistik etkiyle.

GLP-1, birçok fizyolojik olayı etkileyen ve yemeklerden sonra intestinal L hücrelerinden salgılanan incretin hormondur (110). DPP-4 enzimi tarafından inaktiv formuna dönüştürülmektedir (111). Bu hormonunun pankreas, kalp, karaciğer, böbrek, beyin gibi dokular ve vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, makrofaj, monosit gibi hücrelerde reseptörleri bulunmaktadır. GLP-1, hücre membranında bulunan G protein kompleksi üzerinden adenilat siklazı aktive ederek etki göstermektedir (105, 112, 113).

Kemik döngüsü yemeklerden elde edilen enerjinin harcanması ile karakterize dinamik bir olaydır. Özellikle geceleri bu besinlerin alınmamasına bağlı olarak kalsiyum sirkülasyonunun sağlanması için kemik rezorpsiyonu olmaktadır. Gıda alımı sonrası kemik rezorpsiyonu inhibe edilir ve önemsiz seviyelere geriler. Tüm bu olaylar gıda alımı sonrası GİS'te GLP-1 ve GİP gibi hormonların artmasına

bağlı gelişmektedir (107). Bu hipotez işığında, parenteral beslenen kişilerde görülen kemik erimesinin, GIS'te incretin hormonlarının azlığına bağlanmıştır (114).

Yapılan çalışmalarda, oral antidiyabetik olarak kullanılan GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 enzim inhibitörlerinin kemik döngüsü üzerine olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu amaçla geliştirilen 2 adet GLP-1 reseptör agonisti bulunmaktadır. Exendin-4 doğal GLP-1 reseptör agonisti iken, Exenatide ise sentetik GLP-1 agonistidir. Çeşitli çalışmalarda bu ilaçların kemik metabolizması üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (106, 108, 109).

7. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda ağırlıkları 190 ile 250gr arasında değişen 24 adet dişi erişkin Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Çalışma için Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan onay alındı.

Tüm ratlar operasyondan 1 hafta önce 'Ege Üniversitesi Hayvan Üretme Çiftliği'nden alınan 24 adet rat Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda; her grupta 8 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve yaşamları için uygun kafeslere yerleştirildi. Ratlar oda sıcaklığında 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık fazlarda tutuldu. Beslenmeleri için standart sıçan yemi ve çeşme suyu kullanıldı.

Çalışmamızda 16 adet rata intramusküler olarak 7 mg/kg xylazine hydrochloric (Alfazyne; Alfasan International BV, Woerden, Holland) ve 50 mg/kg ketamine hidrochloride (Alfamine; Alfasan International BV, Woerden, Holland) şeklinde kombine genel anestezi ile bilateral dorsal ooferektomi uygulandı, 8 rata ise ooferektomi uygulanmadı.

3 hafta postmenopozal dönemde bekletilen ratlar 3 gruba ayrıldı (**Tablo-6**):

Grup 1: İlaç verilmeyen ve ooferektomi yapılmayan grup (n=8)

Grup 2: Ooferektomi yapılan ve Saline uygulanan grup (n=8)

Grup 3: Ooferektomi yapılan ve Exenatide (Byetta 10 mg/40 ml) uygulanan grup (n=8)

Tablo-7

	OVX	Saline	Exenatide
Grup 1 (n=8)	-	-	-
Grup 2 (n=8)	+	+	-
Grup2 (n=8)	+	-	+

12 hafta boyunca ilaçlar aşağıda belirtilen dozlarda intraperitoneal olarak uygulanmıştır;

a- 1 ml/kg/gün salin (%0.9 NaCl)

b- Exenatide (Byetta 10 mg/40 ml) 3 µg/kg/gün

Hormon dozunun optimizasyonu ve kesinliğinin sağlanması için intraperitoneal enjeksiyon yolu seçilmiştir.

12 hafta sonra ratlara yukarıda belirtildiği gibi genel anestezi uygulanarak KMD ölçümleri yapıldı. KMD ölçümleri için, Hologic QDR-4500A marka cihaz ve "small animal" programı uygulandı. Çekimler sol ekstremite distal femur diafizi ve lomber vertebralar olmak üzere iki ayrı bölgeden yüksek rezolüsyonda yapıldı.

Genel anestezi altında olan ratlara intrakardiak perfüzyon uygulandı. 20G branül ile toraksa girilerek kalbe ulaşıldıktan sonra, sol ventrikül içerisine, %10'luk formaldehit fiksatifinin dolaşım sistemine 1cc/sn/gr dozunda enjekte edildi. Perfüzyon işleminden sonra ex olan ratların sol femurları diseke edildi ve histomorfometrik analizler için %10'luk formaldehite konarak 24 saat fiksatif içerisinde oda ısısında bekletildi. Fiksasyondan sonra örnekler %10'luk formik asit içerisine alındı ve 28 günde dekalsifikasyon tamamlandıktan sonra örnekler rutin ışık mikroskobu ile takibe alındı. Hazırlanan parafin bloklardan Leica MR 2145 marka mikrotom ile 5 µ kalınlığında transvers kesitler alındı. Morfometrik analizler için Hematoksilen-Eozin ile boyanan preparatlar hazırlandı.

Işık Mikroskobu Takibinde Kullanılan Fiksatifler, Tamponlar ve Boyaların Hazırlanması

Formaldehit Fiksatif

%10'luk formaldehit fiksatifinin hazırlanışı:

- %40'luk formaldehit 100 cm³
- Distile su 900 cm³

Dekalsifikasyon Solüsyonu

- %90 Formik asit 5-10 cm³
- Formalin 5 cm³
- Distile su 100 cm³

Işık mikroskobu takip yöntemi

Parçalar 24-48 saat formalinde bekletildi. 24-48 saat akarsuda yıkandı.

- %80 alkol 2 saat
- %95 alkol 1 3 saat
- %95 alkol 2 15 saat
- %100 alkol 1 2 saat
- %100 alkol 2 2 saat
- %100 alkol 3 2 saat

Alkolden çıkarılan parçalar oda ısısında açık havada kurutuldu.

- Xylol 1 10-30 dakika
- Xylol 2 10-30 dakika
- Xylol 3 10-30 dakika bekletilerek parçalar şeffaflaştırıldı.
- Parçalar 37° C'lik etüvde erimiş parafin içine alınarak 1 gece bekletildi.

Ertesi gün etüvden çıkarılan örneklerin femurları kaput kısmı aşağı gelecek şekilde yan olarak özel bloklama kapları içerisinde bulunan parafine gömüldü ve parafin bloklar elde edildi.

Hematoksilen – Eosin Boyasının Hazırlanması ve Boyama Tekniği

Hematoksilen solüsyonu:

- Hematoksilen, kristal 5gr
- %95 alkol 50 cc
- Amonyum 100 gr
- Distile su 1000 cc
- Mercuric oxide 2.5gr

Asid Alkol:

- %70 alkol 1000cc
- HCl 10cc

Amonyaklı su:

- Distile su 1000cc
- Amonyak 1-2cc

Eosin solüsyonu:

- Eosin Y %3'lük sudaki sol 100cc
- %95 alkol 125cc
- Distile su 375cc

Hematoksilen-Eosin Boyama Tekniği:

1. Xylol I 10 dk
2. Xylol II 10 dk
3. Xylol III 10 dk
4. Preparatlar dışarıda kurutulduktan sonra alkole geçildi.
5. %100 Alkol 2 dk
6. %100 Alkol 2 dk
7. %95 Alkol 2 dk
8. %80 Alkol 2 dk (veya daha uzun)
9. Distile su 5 dk (preparatlar iyice süzüldü)
10. Hematoksilen 2.5 dk (boya her kullanışta süzüldü)
11. Akar su 5 dk
12. Asid alkol Pembe renk olana kadar
13. Akar su Daldır çıkar
14. Amonyaklı su Mor renk olana kadar
15. Akar su Daldır çıkar
16. Distile su 5 dk (preparatlar kurulandı)
17. Eosin 2.5 dk
18. %95 Alkol 2.5 dk
19. %100 Alkol I 2.5 dk
20. %100 Alkol II 2 dk
21. Dışarıda kurutma

22. Xylol I	10 dk
23. Xylol II	10 dk
24. Xylol III	10 dk

Sonunda oda ısısında kurutulan preparatların üzerine bir damla entellan damlatılarak kapatıldı ve 37°C'de en az 10 gün kuruması için bekletildi.

Morfometrik Analizler

Morfometrik analizlerde çalışmaya dahil edilen tüm ratların sol arka ekstremitte distal femur metafiz'lerinden hazırlanan parafin blokların her birinden seri olarak beşer adet kesit alındı. Hematoksilen-Eosin ile boyanan kesitlerin Olympus marka mikroskopta x20'lik objektif büyütme ile bilgisayar ortamına kaydedilen görüntüleri üzerinden yarı otomatik digital sistem 'UTHSCSA Image Tool for Windows Version 1.28' ile trabekül sayısı, trabekül kalınlığı, trabekül alanı ve trabeküler ayrılma ölçümleri yapıldı. Trabekül ölçümleri ise femur preparatlarında epifiz plağının 0.46 mm distal kısmından ve korteksin her iki kenarından eşit uzaklıktaki bölgelerde yapıldı. Program yardımıyla uzunluklar piksel olarak hesaplandı (1 pixel=128x10⁻⁸ mm). Tüm ölçümler Parfitt ve arkadaşlarının makalesi kaynak alınarak yapılmıştır (104).

Morfometrik Ölçümler

Trabeküler Kalınlık (μm): Bu ölçümlerde her bir trabekül için minimum 50 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve sonuçta ortalama sabitleninceye kadar ölçümlere devam edilerek verilerin ortalaması alındı.

Trabekül sayısı: Epifiz plağının 0.46 mm distalinden ve korteksin her iki tarafından eşit uzaklıktaki bir alanda bulunan tüm trabeküller ve birbirlerine paralel olan her trabekül ayrı ayrı sayılarak ölçüm alanındaki trabekül sayısı bulundu.

Trabekül Alanı (mm²): Trabekül sayısını hesapladığımız bölgedeki trabeküllerin sınırları belirlenerek alanları hesaplandı.

Trabeküler Ayrılma: Trabeküler ayırma, trabekül kenarları ile trabekülün orta noktası arasındaki fark olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Microsoft SPSS 15.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Çalışma gruplarının ortalamalarını saptamak için non-parametrik Mann-Whitney U testi ve Student's-*t* testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

8. BULGULAR

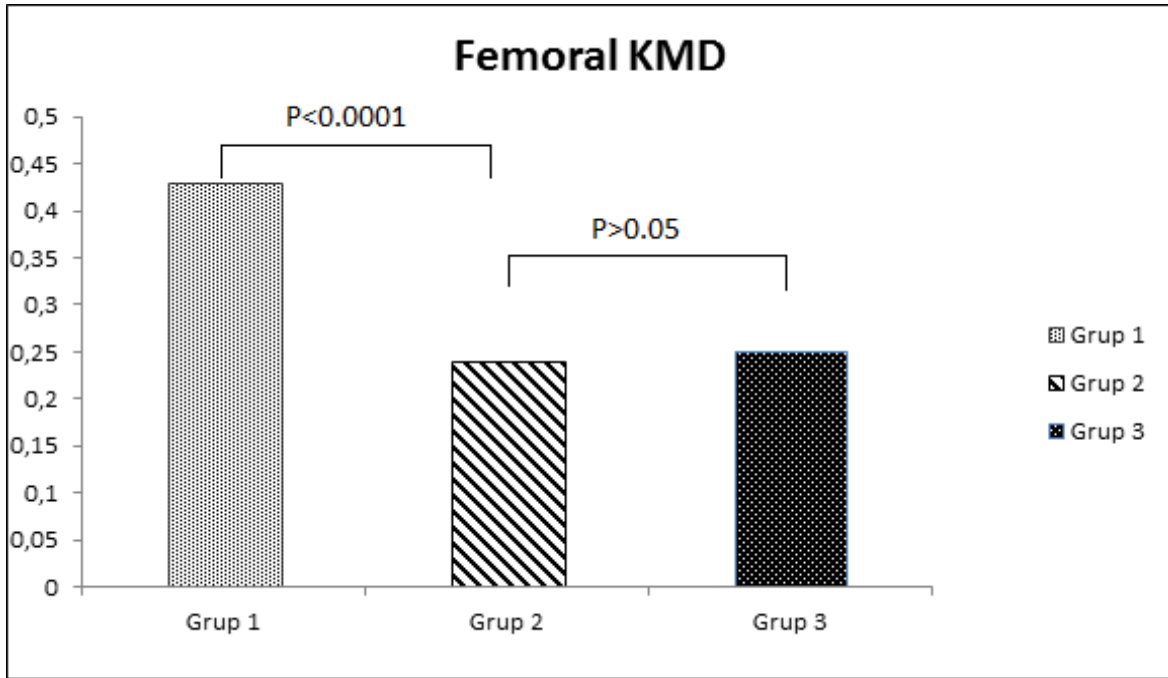
Çalışma gruplarının ortalama KMD değerleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir. Grup I ile grup II karşılaştırıldığında, hem femoral hem lomber KMD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldıkları saptanmıştır ($p < 0.0001$) (**Şekil 4-5**). Ancak Grup II ile Grup III arasında femoral ve lomber KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p > 0.05$) (**Şekil 4-5**).

Tablo 8: Çalışma gruplarının ortalama KMD değerleri

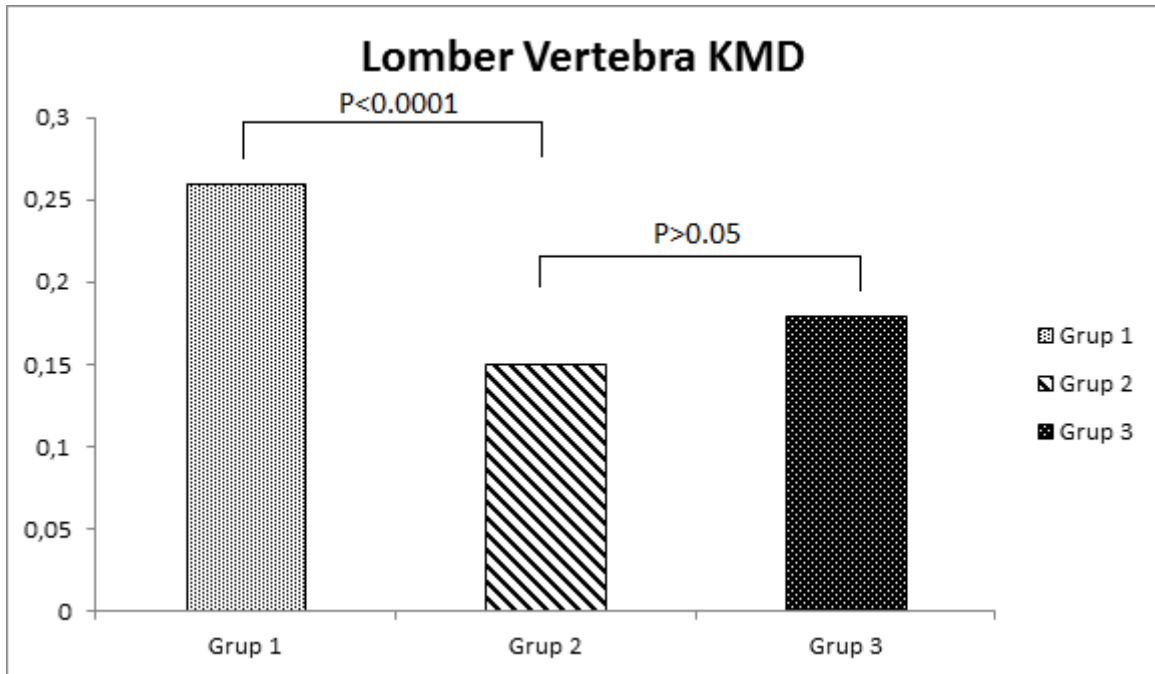
	Grup I Ort ± SD	Grup II Ort ± SD	Grup III Ort ± SD
Femoral KMD (g/cm²)	0,43 ± 0,06	0,24 ± 0,02 *	0,25 ± 0,06
Lomber vertebra KMD (g/cm²)	0,26 ± 0.08	0,15 ± 0.05 *	0,18 ± 0.04

* $p < 0.0001$, Grup I ile Grup II'nin karşılaştırılması

Şekil 4: Femoral KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 5: Lomber KMD değerlerinin gruplara göre dağılımı



Histomorfometrik Bulgular

Gruplar arasındaki trabeküler sayılar karşılaştırıldığında (**Tablo 9**), Grup II'de Grup I'e göre trabeküler sayıda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.001$) (**Şekil 6**). Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında ise trabeküler sayıda artış izlense de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (**Şekil 6**).

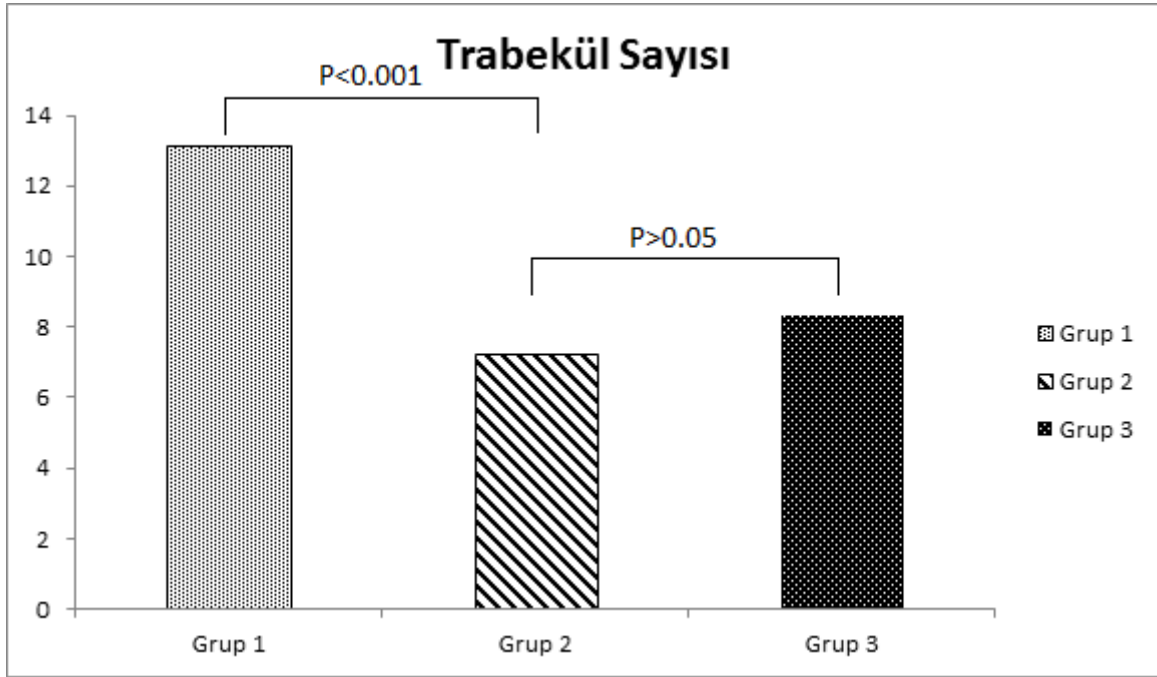
Tablo 9: Çalışma gruplarının ortalama histomorfometrik parametreleri

	Grup I	Grup II	Grup III
	Ort \pm SD	Ort \pm SD	Ort \pm SD
Trabekül sayısı (sayı/mm ²)	13,16 \pm 2,6	7,25 \pm 0,9 *	8,34 \pm 1,8
Trabeküler alan (μm^2)	205.460,4 \pm 6302,5	108.436,6 \pm 3425,1 *	122.615,2 \pm 5846,9 **
Trabeküler ayrılma (μm)	105,3 \pm 12,4	283,6 \pm 21,8 *	265,2 \pm 10,6 **
Trabeküler kalınlık (μm)	295,7 \pm 38,2	153,5 \pm 16,7 *	196,3 \pm 13,4 **

* $p<0.0001$, Grup I ile Grup II'nin karşılaştırılması

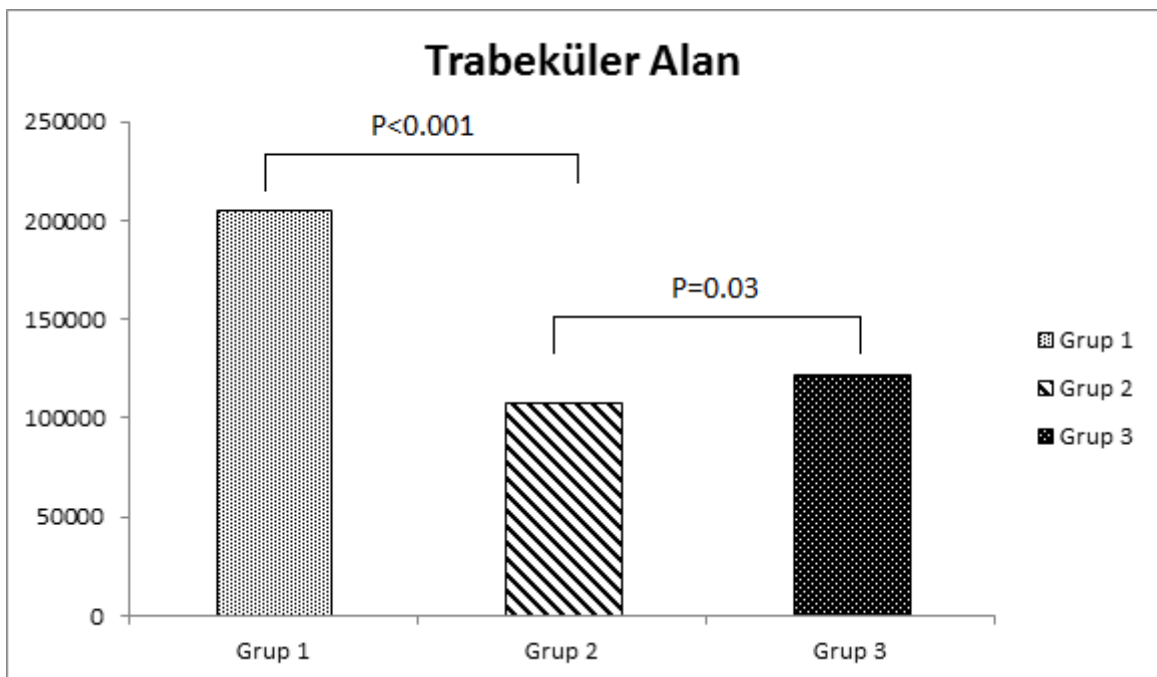
** $p< 0.05$, Grup II ile Grup III'ün karşılaştırılması

Şekil 6: Trabekül sayısının gruplara göre dağılımı



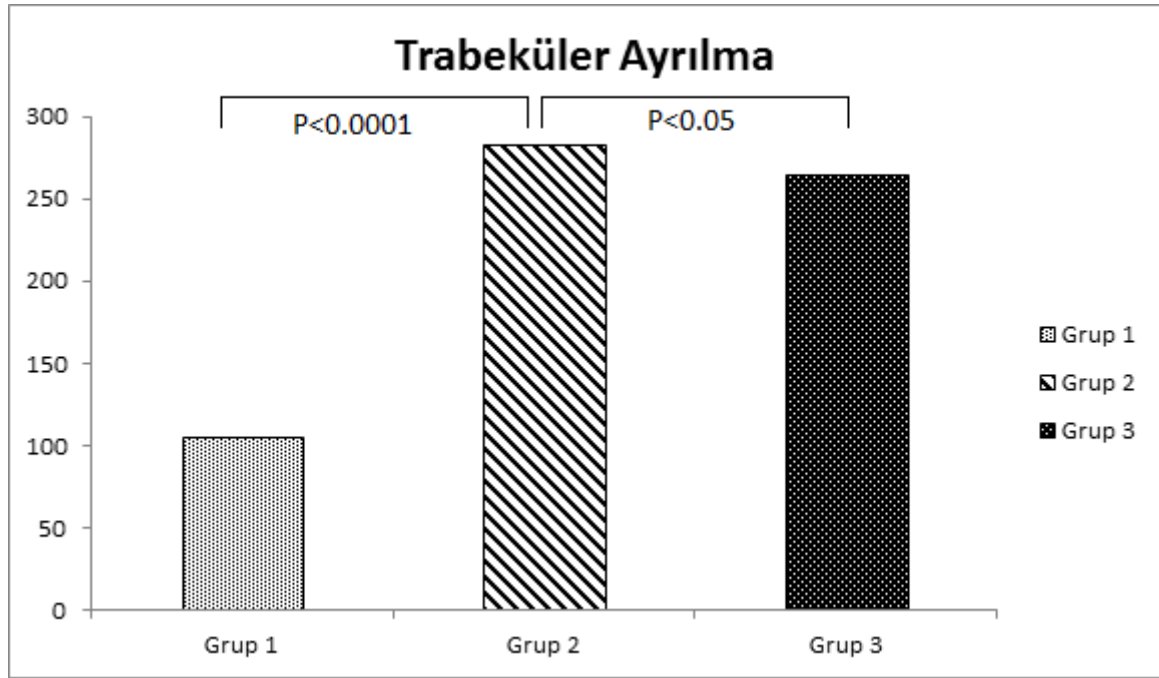
Trabeküler alanda Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.001$) (**Şekil 7**). Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında, trabeküler alanda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p = 0.03$) (**Şekil 7**).

Şekil 7: Trabeküler alanın gruplara göre dağılımı



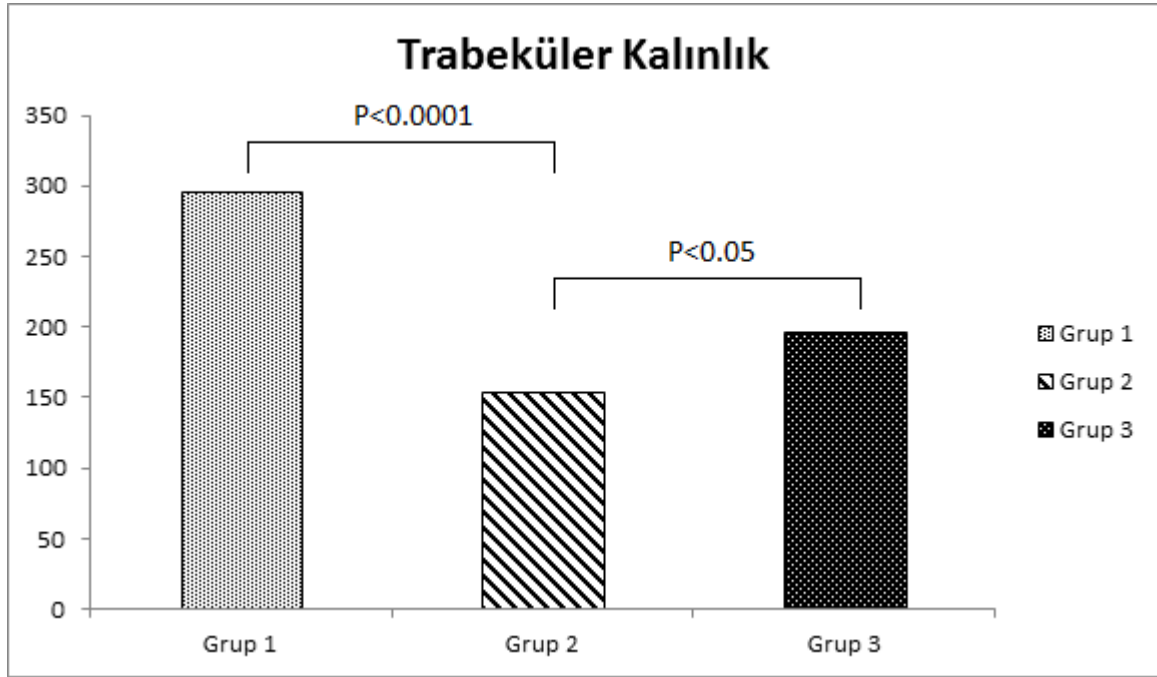
Gruplar arasındaki trabeküler ayrılma karşılaştırıldığında (**Tablo 9**), Grup II'de Grup I'e göre trabeküler ayrılmada istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.0001$) (**Şekil 8**). Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında, trabeküler ayrılmada istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.05$) (**Şekil 8**).

Şekil 8: Trabeküler ayrılmanın gruplara göre dağılımı

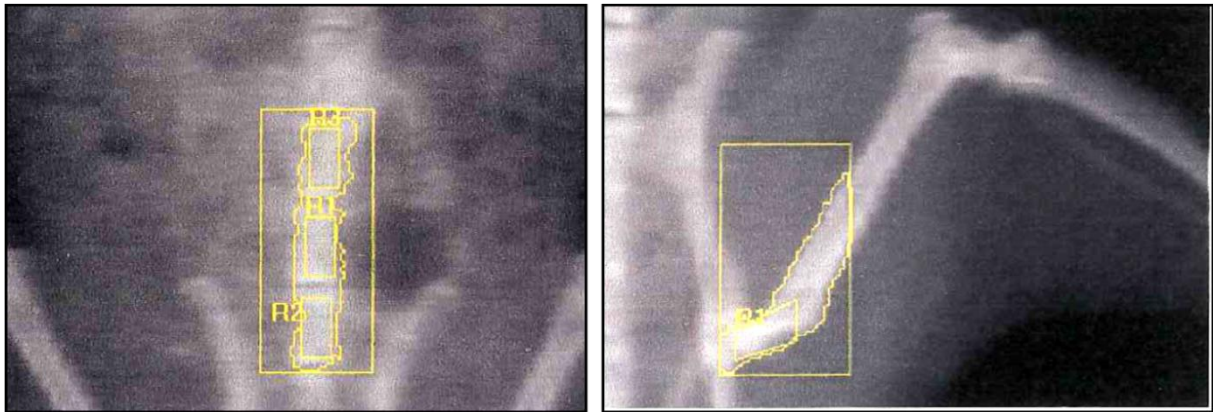


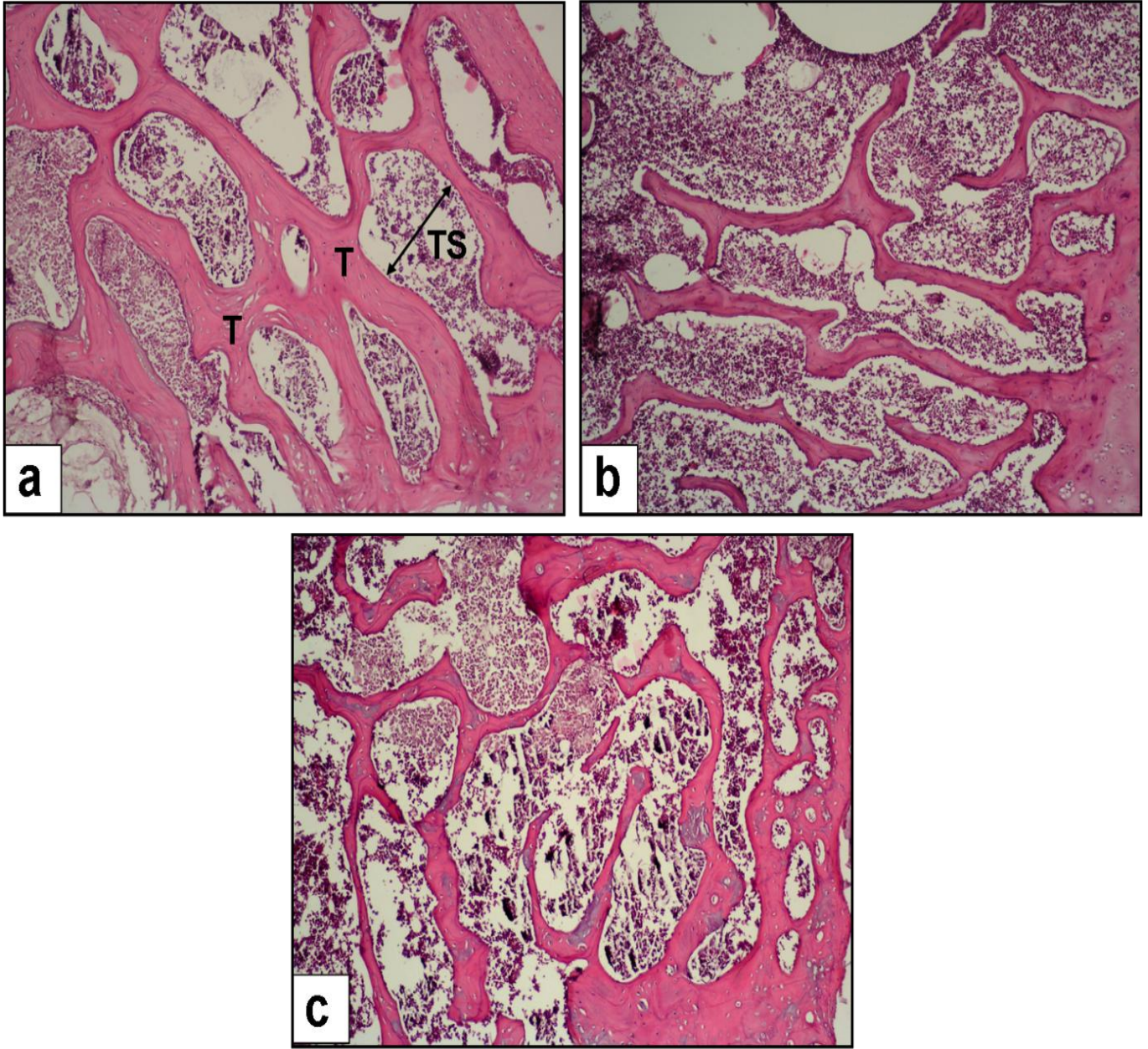
Grup II'de trabeküler kalınlıkta (**Tablo 9**), grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.0001$) (**Şekil 9**). Bununla birlikte Grup III ile Grup II karşılaştırıldığında, trabeküler kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$) (**Şekil 9**).

Şekil 9: Trabeküler kalınlığın gruplara göre dağılımı



Şekil 10: Grup 1'in kemik densitometrisi (DEXA). A: Vertebra, B: Femur.





Şekil 11: H & E ile boyanmış 20x'lik rat femur trabekülü (Tb). (a) Grup I, (b) Grup II —oofektomiden 15 hafta sonraki trabekül kalınlığı ve trabekül genişliği, (c) Grup III—oofektomili ratlarda trabekül kalınlığında minimal restorasyon, T: trabekül; Ts: trabeküler ayrılma.

9. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, dişi erişkin Sprague-Dawley cinsi ratlara cerrahi ooferektomi uygulanarak postmenopozal osteoporoz modeli oluşturuldu. Bilindiği üzere postmenopozal osteoporoz, osteoporoz'un en sık görülen tipidir ve başlıca östrojen sentezindeki azalma ile ilişkilidir.

Osteoporoz postmenopozal kadınlarda en sık rastlanan metabolik kemik hastalığıdır (1). Yaş ilerledikçe diğer sistemlerde de görülen fonksiyon kaybı veya azalması, kadın genital sisteminde de görülmekte ve overlerin yaşlanmasına bağlı östrojen sentezindeki azalma iskelet sisteminde kendini KMD'de azalma ve kemiğin mikromimarisinde bozulma olarak göstermektedir.

Bağı ve arkadaşları ooferektominin ratlarda kemik kütlesi ve kuvveti üzerine olan etkisini DXA ve histomorfometrik incelemelerle araştırdıkları çalışmalarında ooferektominin kemik rezorpsiyonunu arttırdığını ve bu sayede trabeküler sayıda, trabeküler kalınlıkta ve kemik dayanıklılığında belirgin azalmaya neden olduğunu saptamışlardır (98). Siu ve arkadaşları da memeli hayvanlarda yüksek rezolüsyonlu CT kullanarak kemik mikromimarisini ve kantitatif CT kullanarak da KMD'ni ooferektomi öncesi ve ooferektomiden 6 ay sonra incelemişler ve ooferektominin KMD'de ve mikromimarinin göstergesi olan bütün parametrelerde azalmaya yol açtığını saptamışlar (99). Kemik mikromimarisi ile osteoporotik kemik kırıkları arasındaki ilişkiyi araştıran gözlemsel çalışmalar kemik yapısındaki mikro değişikliklerin, KMD'den bağımsız olarak kemik kırılabilirliği için belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir (100, 101, 102). Dalle ve arkadaşları da yaptıkları çalışma ile kemik mikromimarisinin kemik kalitesinin önemli bir parçası olduğunu ve kemik bütünlüğüne önemli bir katkı sağladığını belirtmişlerdir (103).

Bu yüzden menopoza sekonder ortaya çıkan osteoporozu önlemek için çeşitli ilaçlar tedavi amaçlı kullanılmakta ve halen yeni ilaçlar için çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan bir tanesi de GLP-1 reseptör agonistleridir (106).

Yapılan çalışmalarda, uyku halindeyken kemik rezorpsiyonun arttığı, yemeklerden sonra ise bunun önemli derecede azaldığı ve bunun yemeklerden sonra vücutta artan incretin hormonlara bağlı olduğu saptanmıştır (107). Incretin hormonlar başlıca glikoz metabolizmasında rol alan ve GİS'ten salgılanan hormon grubudur. GLP-1, GLP-2, GİP gibi hormonlar bu grubun üyelerinden birkaçıdır.

İlginç olarak bazı çalışmalarda, GLP-1 ve diğer incretin hormonların kemik dokusunda antiresorptif etkisinin olduğu ve oral antidiyabetik olarak kullanılan GLP-1 reseptör agonistlerinin kemik metabolizmasına olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (96,97).

Yamada ve arkadaşları, kantitatif BT kullanarak yaptıkları çalışmada GLP-1 reseptör negatif farelerde kortikal KMD'de azalma ve kırık riskinde artış saptadılar (106). Ayrıca GLP-1'in, kalsitonin üzerinden indirekt olarak kemik rezorpsiyonunu azalttığı, bunu da tiroid C hücrelerinden kalsitonin salgılanmasını artırarak yaptığı gösterilmiştir (108).

İncretin hormonlar ile kemik metabolizması arasındaki ilişki insanlarda da gösterilmiştir. Osteoblastik hücrelerde GLP-1'in hücre membranına bağlanarak burada bulunan glikozilfosfatidilinozitolü hidrolize ederek diaçilgliserol ve inozitol fosfoglikanları ortaya çıkardığı ve bunların da ikincil mesajcı görevi yaptıkları gösterilmiştir (109).

Bernardo Berenguer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ratlarda streptozosine bağlı Tip2 DM ve fruktozla ilişkili insülin direnci modeli oluşturulmuş ve GLP-1'in etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası kan örnekleri alınmış ve kemik yapısının incelenmesi için tibia ve femur kemikleri toplanmıştır. Çalışmanın sonucunda, GLP-1 infüzyonu sonucunda hiçbir grupta glukoz, insülin ve serum osteokalsin seviyesinde değişiklik saptanmamıştır. Bunun yanında GLP-1 uygulanan bütün gruplarda kemik osteokalsin, osteoprotegerin ve Tip 2 DM grubunda RANKL seviyelerinde artış saptanmıştır. GLP-1 uygulanan gruplarda kemik trabeküler yapılar da iyileşme olduğu gözlenmiş ve sonuç olarak GLP-1'in insülin den bağımsız anabolik etkisinin olduğu ve glikoz intoleransı olanlarda KMD'ni korumak için terepatik amaçlı kullanılabileceği sürülmüştür (96).

Xue Ma ve arkadaşları ooferektomiye bağılı osteoporoz oluşturulan ileri yaşlı ratlarda GLP-1 reseptör agonisti olan 'Exendin-4' tedavisini postoperatif 4.haftada başlayıp 16 hafta uygulamışlar ve bunun kemik yapısına ve kemik metabolizması ile ilişkili serum biyomarkerları üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Exendin-4 ile 16 haftalık tedavi sonrası kemik kitle kaybının önlendiğini, kemik gücünün arttığını ve kemik mikromimarisinin korunduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu tedavi ile idrar deoksipiridinolin seviyelerinde azalma, kemik turnoverinde rol alan serum ALP, osteokalsin, N-terminal propeptid gibi anahtar biyokimyasal markerlarda artış olduğu da saptanmıştır. Xue Ma ve arkadaşları bu sonuçlara dayanarak Exendin-4 tedavisinin anti-osteoporotik etkisinin olduğunu ve bunun ileri yaş postmenopozal osteoporozlu kadınlarda tedavi amaçlı kullanmaya aday olduğunu ifade ettiler (97).

Biz de çalışmamızda ooferektomi uygulanmış ratlarda GLP-1 reseptör agonistinin (Exenatide) tedavisinin KMD ve kemik mikromimarisi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda OVX uygulanmamış grup (Grup I) ile OVX uygulanıp Saline infüzyonu (Grup II) ve OVX uygulanıp Exenatide infüzyonu (GrupIII) uygulanmış gruplar karşılaştırıldı. Ooferektomi uygulanan ratlarda Grup I ile karşılaştırıldığında hem lomber hem de femoral KMD'de anlamlı olarak azalma saptadık. OVX uygulanmış grupta Exenatide ile tedavinin OVX uygulanmış ve saline infüzyonu yapılmış grup ile

karşılaştırıldığında KMD anlamlı değişiklik bulunmazken kemik histomorfometrik değerlendirmesinde trabeküler alanda, trabeküler kalınlıkta anlamlı olarak artma ve trabeküler ayrılmada ise anlamlı olarak azalma saptanmıştır; ayrıca trabekül sayısında da artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmanın sonucunda GLP-1 reseptör agonistinin (Exenatide) KMD üzerinde etkisi saptanmazken, kemik mikromimarisi üzerinde anlamlı şekilde olumlu etkisi olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre bu ilacın osteoporoz tedavisinde kullanılmaya aday olup olmadığını belirlemek için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. ÖZET

Ratlarda cerrahi ooferektomi uygulayarak postmenopozal osteoporoz modeli oluşturduğumuz ve postoperatif uygulanan GLP-1 reseptör agonisti tedavisinin KMD ve kemik mikromimarisi üzerine olan etkilerini araştırdığımız çalışmanın sonuçlarını şunlardır;

1-) Ooferektomi uygulanan ratlarda uygulanmayanlara göre KMD’de, trabeküler sayıda, trabeküler kalınlıkta belirgin azalma saptandı.

2-) Exenatide tedavisi uyguladığımız ooferektomili ratlar ile saline enjeksiyonu yapılan ratlar arasında KMD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

3-)Exenatide tedavisi uygulanan ratlar saline enjeksiyonu uygulanan ratlar ile karşılaştırıldığında, trabeküler sayıda artış izlense de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

4-) Exenatide ile tedavi edilen ooferektomili gruptaki trabeküler kalınlıkta, saline uygulanan ooferektomili grup ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

5-) Gruplar arasındaki trabeküler ayrılma karşılaştırıldığında, ooferektomi yapılan grupta, ooferektomi yapılmayan gruba göre, trabeküler ayrılmada istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Exenatide ile tedavi edilen ooferektomili gruptaki trabeküler ayrılma, saline uygulanan ooferektomili grup ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

6-) Trabeküler alanın ooferektomili grupta, ooferektomi yapılmayan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı. Exenatide ile tedavi edilen ooferektomili gruptaki trabeküler alan, saline enjeksiyonu yapılan ooferektomili grup ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

11. KAYNAKLAR

1. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. Aventis Pharma Türkiye, İstanbul 2002: 9-13.
2. Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. South Med J. 2000 Jan;93(1):2-18.
3. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et. al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. Osteoporos Int.1999;10(2):150-60.
4. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am Med J, 1993; 94: 646-650.
5. World health organization. Assesment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO technical report series 843. Genova: WHO, 1994.
6. Russel G. Pathogenesis of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. Rheumatology. 3th ed. New York: Mosby; 2003: 2075-2080.
7. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus statements 2000; 17(1):1 45.
8. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. Phys Ther. 2006; 88:77-91.
9. Lane N, Dequeker J, Mundy GR. Bone structure and function. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen SJ, Weinblatt ME, Weisman MH, Editors. Rheumatology. 3th ed. New York: Mosby; 2003: 2029-2041
10. Kanis JA, McCloskey EV. Bone Turnover and biochemical markers in malignancy. Cancer. 1997; 80(8):1538-1545.
11. Bonen S, Haentjens D, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. Journal of Internal Medicine. 2004; 255: 1-12.
12. Marcus R. Understanding osteoporosis. West J Med. 1991; 155:53-60.

13. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359: 1841-1850.
14. Hernandez-Gil I, Gracia M, Pingarron M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: 47-51.
15. Monolagas SC, Jilka RL. Bone marrow; cytokines, and bone remodeling. *New England Journal of Medicine*. 332 (5): 305-311.
16. Girasole G, Passori G, Jilka RL, Monolagas SC. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest*. 1994; 93: 1516-1524.
17. Malaval L, Mondrowski D, Gupta AK, Aubin JE. Cellular expression of bone-related proteins during in vitro osteogenesis in rat bone marrow stromal cell cultures. *J Cell Physiol*. 1994; 158: 555-572.
18. Lanyon LE. The success and failure of the adaptive response to functional load bearing in averting vertebral fracture. *Bone*. 1992; 13 (2): 17-21.
19. Seeman E, Delmas PD. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 2250-2261.
20. Simon LS. Osteoporosis: etiology and pathogenesis. [www. rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)
21. Tanayaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Current drug targets. Inflammation and Allergy*. 2005; 4 (3): 324-328.
22. Suda T, Takahoshi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*. 1992; 13: 66-80,
23. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med*. 1991; 42:17-24.
24. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M-S, Luethy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997; 89: 309-319.
25. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess TL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation. *Cell*. 1998; 93: 165-176. 77

26. Suda T. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999; 20: 345-357.
27. Serke S, Sauberlich S, Abe Y, Huhn D. Analysis of CD-34 positive hemopoietic progenitor cells from normal human adult peripheral blood: flow-cytometrical studies and in-vitro colony assays. *Ann Hematol.* 1991; 62: 45-53.
28. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 349-367.
29. Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone.* 2002; 30: 781-786.
30. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994; 55: 273-286.
31. Diel IJ, Weide R, Köppler H, Antràs L, Smith M, Green J, Wintfeld N, Neary M, Duh MS. Renal impairment in cancer patients following zoledronic acid or ibandronate treatment. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 9): 78 (abstract 1002P).
32. De Cock E, Hutton J, Canney P, Body JJ, Barrett-Lee P, Neary MP, Lewis G. Cost-effectiveness of oral ibandronate compared with intravenous (i.v.) zoledronic acid or i.v. generic pamidronate in breast cancer patients with metastatic bone disease undergoing i.v. chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 975-86.
33. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3318-3325.
34. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purpose of remodelling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis.* San Diego, CA: Academic Press; 2001: 433-444.
35. Bonen S, Haentjens D, Vandendriessche L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *Journal of Internal Medicine.* 2004; 255: 1-12.
36. De Cock E, Hutton J, Canney P, Body JJ, Barrett-Lee P, Neary MP, Lewis G. Cost-effectiveness of oral ibandronate versus IV zoledronic acid or IV pamidronate for bone metastases in patients receiving oral hormonal therapy for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005; 27: 1295-310.

37. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA, Poster DW (eds). Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, Philadelphia 1998, pp 1211-1239.
38. Mundy GR. Bone resorbing cells. In: Favus MJ (ed), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Raven, New York 1993, pp 25-32.
39. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Yılmaz C (ed), Tüm yönleriyle osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997, ss 5-29.
40. Yesil S. Kemik anatomi ve fizyolojisi. Osteoporoz etyopatogenezi. In: Alper S, Özaksoy D, Yesil S (eds), Osteoporoz, İzmir 1997, ss 5-15.
41. Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. Blackwell Science Ltd, London 1997, pp 56-80.
42. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bulteni 1993; 1:73-7.
43. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. Bailliere's Clinical Rheumatology.1993;7;3 459-477
44. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1997; 7: 390-406
45. Eryavuz, Sarıdoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y.(Ed).Osteoporoz. Ank.2001
46. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285: 320-323
47. Fox K M, Cummings S R, Nevitt M C, Black D M. İntertrochanteric and femoral neck fractures have different risk factors. J. Bone Miner Res. 1995,10: suppl 15, 170
48. Cooper C, Oneill T W, Silman A. The Epidemiology in Vertebral Fractures. Bone 1993; suppl 589-597
49. Van Der V, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome fractures. Osteoporosis International 2001;12: 630-638.
50. Kanterawicz E, Yanez A, Perez PA, Codony I, Del RL, Diez PA. Assosiation between colles fracture and low bone mass: Age based differences in postmenopausal women Osteoporosis International 2002;13: 824-828.

51. Sarah L Morgan, Kenneth G Sarag, Bruce A Julian, Harry Blair. Osteopenic Bone Diseases. Arthritis and Allied Conditions. 14th Edition vol 2 p:2449-2496
52. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002;23: 90-119
53. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000;11: 905- 913.
54. Öncel S. Osteoporozda klinik bulgular Kutsal Y. Osteoporoz. 95-101 Güneş Kitapevi 2005 Ankara.
55. Sarıdoğan M. Osteoporozda klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri. Hatemi H, Tüzün F. Osteoporoz sempozyum kitabı, İstanbul: 2005,
56. Oztürk C. Osteoporoz tanısında görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri. Osteoporoz. Galenus yayınevi, İstanbul 1999, pp. 71-75.
57. Kutsal YG. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. In: Kutsal Y.G. (Ed) Osteoporoz. Güneş yayınevi, İstanbul 2005, pp. 103-124.
58. Miller PD, Zapalovski C. Bone Mineral Density Measurements. In: Henderson JE, Goltzman D editors. The Osteoporosis Primer 1st ed. Cambridge University Press, 2004; 262-277.
59. Ben Sedrine W., Broers P, Devogelaer JP, Depresseux G, Kaufman JM et al. Interest of a Prescreening Questionnaire to Reduce the Cost of Bone Densitometry. *Osteoporosis International* 2002;13: 434-442.
60. Kanis JA, Gluer CC. An Update on The Diagnosis And Assessment of Osteoporosis with Densitometry. *Osteoporosis International* 2000; 11: 192-202
61. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:1-34.
62. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15(3): 385- 400.
63. Tekin Y. Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83
64. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10-5.
65. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; *Osteoporos Int* 2000; Suppl. 6: S2-17.

66. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type 1 collagen crosslinked Ntelopeptides in urine. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 1251-1258.
67. Herrmann M, Seibel M. The amino- and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comparative review. *Clinica Chimica Acta* 2008; 393: 57-75.
68. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001; 47(8): 1347-9.
69. Eyre D. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66: 166-170.
70. Erdoğan E, Aslan E. Intima-media thickness of the carotid arteries is related to serum osteoprotegerin levels in healthy postmenopausal women; *Neurol Res* 2004; 26(6): 658-61.
71. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca²⁺ and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 93: 37-49.
72. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention, and treatment in primary care. *Geriatrics*, 1998; 53: 22-40.
73. Ataoğlu M.B. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik yıkım ürünleri ve kemi mineral yoğunluğu ölçümünün karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi Ankara: Gazi Üniversitesi 2009.
74. Stevensen JC, Marsh MS. *An Atlas Of Osteoporosis*. 3rd ed. Informa Healthcare, London, UK; 2007.
75. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-254.
76. Atik OS. Osteoporoz. 1. baskı. Meteksan AŞ. Ankara; 1998
77. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 324-328.
78. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, 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: 3069-3076.

79. Soran N. Postmenopozal Osteoporozda oksidatif stres, kemik mineral yoğunluğu, kemik yapım ve yıkım be belirteçleri ve yaşam kalitesi: Uzmanlık Tezi Şanlıurfa; Harran Üniversitesi 2009.
80. Pouilles JM, Tremollieres FA, Ribot C. Osteoporosis in other wise healthy perimenapausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics. *Osteoporosis Int* 2006;17: 193–200.
81. Browngoehl LA. Osteoporosis. In: Grabois H, Garison SJ, Hart KA, Lernkhul LD (eds). *Physical medicine and rehabilitation*. 2nd edition. England: Blackwell Science; 2001. 1565-77.
82. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, et al. Influence of fall related factors and bone strenght on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 2007;8: 603–10.
83. ACOG Commitee Opinion 270. Bone density screening for osteoporosis. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 523-5.
84. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of the bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1046-1053.
85. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment(OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005; 24(3): 203-11.
86. Brixen K, Abrahamsen B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:251-8.
87. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. Kışnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu L (Editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. s.1352-66.
88. <http://www.rxlist.com/bonviva-injection-drug.html>
89. Van Beek E, Hoekstra M, van de Ruit M, Löwik C, Papapoulos S. Structural requirements for bisphosphonate actions in vitro. *J Bone Miner Res*. 1994 Dec;9(12):1875-82.
90. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*, 1998; 19: 80–100.

91. Mühlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, Fleisch H. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res*, 1991; 6: 1003–11.
92. Bauss F, Schimmer RC. Ibandronate: the first once-monthly oral bisphosphonate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):3-18.
93. Bauss F, Bergström B. Preclinical and clinical efficacy of the bisphosphonate ibandronate in cancer treatment. *Curr Clin Pharmacol*. 2008 Jan;3(1):1-10. Review. 71
94. Roche. Intravenous Bondronat® EU summary of product characteristics. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humardocs/PDFs/EPAR/Bondronat/H-101-PI-en.pdf> (accessed 8 October 2007).
95. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 801-3.
96. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, Haro-Mora JJ, Villanueva-Peñacarrillo ML. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int*. 2009 Jun;84(6): 453-61.
97. Ma X, Meng J, Jia M, Bi L, Zhou Y, Wang Y, Hu J, He G, Luo X. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*. 2013 Jul;28(7): 1641-52.
98. Bagi CM, DeLeon E, Ammann P, Rizzoli R, Miller SC. Histo-anatomy of the proximal femur in rats: impact of ovariectomy on bone mass, structure, and stiffness. *Anat Rec*. 1996 Aug;245(4):633-44.
99. Siu WS, Qin L, Cheung WH, Leung KS. A study of trabecular bones in ovariectomized goats with micro-computed tomography and peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2004 Jul;35(1):21-6.
100. Audran et al., 2001, M. Audran, D. Chappard, E. Legrand, H. Libouban, M.F. Baslé. Bone microarchitecture and bone fragility in men: DXA and histomorphometry in humans and in orchidectomized rat model. *Calcified Tissue International*, 69 (2001), pp. 214–217.

101. L.D. Hordon, M. Raisi, J.E. Aaron, S.K. Paxton, M. Beeton, J.A. Kanis. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: I. Two dimensional histology. *Bone*, 27 (2000), pp. 271–276.
102. E. Legrand, D. Chappard, C. Pascaretti, M. Duquenne, S. Krebs, V. Rohmer, M.F. Basle, M. Audran. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15 (2000), pp. 13–19.
103. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Bertoldo F, Zanatta M, Zenari S, Realdi G, Lo Cascio V, Giannini S. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. *Micron*. 2005;36(7-8):609-16.
104. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*. 1987 Dec;2(6):595-610.
105. Rasmussen H.B, Branner S, Wiberg F. C, and Wagtman N.(2003).Crystal structure of human dipeptidyl peptidaseIV/CD26 in complex with a substrate analog. *Nat. Struct. Biol.* 10, 19–25.doi:10. 1038.
106. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi, N, et al.(2008).The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 149, 574–579. doi:10. 1210/en.2007.
107. Henriksen D.B, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian C.L, Byrjalsen I, Bone H.G, et al. (2009). Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD. A randomized, placebo- controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 45, 833–842. doi:10. 1016/j.bone.2009.
108. Lamari Y, Boissard C, Moukhtar M. S, Jullienne A, Rosselin G and Garel J.M.(1996). Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide1. *FEBS Lett.* 393, 248–252. doi:10.1016/0014-5793(96).
109. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, et al. (2010b). Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1receptor. *J. Cell. Physiol.* 225, 585–592. doi:10. 1002/jcp.22243.

110. Mojsov S, Weir G.C and Habener J. F.(1987). Insulinotropin: glucagon- like peptide I (7-37)co-encoded in the glucagon gene is a potent stim- ulator of insülin release in the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 79, 616–619. doi:10. 1172/JCI112855.
111. Lovshin J.A and Drucker D. J.(2009). Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 262–269. doi:10. 1038/nrendo.2009.
112. Holst J.J and Jens J. (2008). The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 10 (Suppl. 3), 14–21.doi:10. 1111/j.1463- 1326. 2008.
113. Martin J.H, Deacon C.F, Gorrell M. D and Prins J.B. (2011). Incretin- based therapies: review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern. Med. J.* 41, 299–307.doi:10. 1111/j.1445- 5994. 2011.
114. Henriksen D.B, Alexandersen P, Bjarnason N.H, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen E.E et al. (2003). Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J. Bone Miner. Res.* 18, 2180–2189. doi:10. 1359/jbmr.2003.