

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK

**PUBERTE ÖNCESİ YOĞUN EGZERSİZİN DİŞİ VE
ERKEK SIÇANLARDA PUBERTE VE ERİŞKİN
DÖNEM KEMİK YOĞUNLUĞUNA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Doktora Tezi)

Dr. Gülay DURMUŞ-ALTUN

EDİRNE – 2008

TEŐEKÜR

Fizyoloji eğitimimde sağladıkları bilimsel katkılarından dolayı Hocalarım Prof. Dr. Kadir KAYMAK ve Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK'e ve bana sağladıkları ortamdan dolayı Fizyoloji Anabilim dalı diğer Öğretim üyesi ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Fizyoloji doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince beni sınırsız bir sabır ve sevgiyle destekleyen ve bilimsel katkı sağlayan Sevgili Hocam ve danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mevlüt YAPRAK'a, Sevgili Hocam ve arkadaşım Yrd. Doç. Dr. S. Arzu VARDAR' a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Bu eğitim sürecinde bana sağladıkları destek ve gösterdikleri hoşgörü için bütün Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Araştırma Görevlileri ve personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KEMİK DOKU VE FİZYOLOJİSİ	3
EGZERSİZİN KEMİK DOKU ÜZERİNE ETKİLERİ	28
OSTEOPOROZ	32
GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
ÇALIŞMA GRUBU	38
EGZERSİZ PROTOKOLÜ	39
DEXA ÇALIŞMASI	40
PUBERTE BAŞLANGICININ BELİRLENMESİ	41
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	42
BULGULAR	44
TARTIŞMA	57
EGZERSİZİN VÜCUT KOMPOZİSYONU ÜZERİNE ETKİSİ	57

EGZERSİZİN PUBERTE BAŞLANGICI ÜZERİNE ETKİSİ	61
EGZERSİZİN KEMİK MİNERAL İÇERİĞİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ	64
EGZERSİZ SONRASI GEÇ DÖNEM ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	69
SONUÇLAR	73
ÖZET	75
SUMMARY	77
KAYNAKLAR	79
RESİMLEMELER LİSTESİ	105
ÖZGEÇMİŞ	107
EKLER	108

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ATP	: Adenozin trifosfat
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BMC	: Kemik mineral içeriği
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
BMP	: Kemik morfogenetik proteini
BMU	: Temel multisellüler ünite
BRU	: Kemik yeniden yapılanma ünitesi
BSU	: Kemik yapısal ünitesi
BTR	: Kemik turnover hızı
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CV	: Değişim katsayısı
DEXA	: İkili enerjili x-ray absorpsiyometri
DPA	: İkili foton absorpsiyometri
E₂	: Östrodiol
ECM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Endotelyal büyüme faktörü
ER	: Östrojen reseptörü
FAT	: Kadın atlet üçlemesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
Gd-153	: Gadolinyum-153
GH	: Büyüme hormonu
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon

hCH	: İnsan koryonotropik hormon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörleri
im	: İntramüsküler
IL	: İnterlökin
keV	: Kilo elektron volt
LH	: Luteinizan hormon
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktörü
mCi	: Mili Curie
mR	: Mili Röntgen
mrad	: Mili rad
mRNA	: Haberci ribonükleik asid
NFκB	: Nükleer faktör-kappa B
OPG	: Osteoprotegrin
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PBM	: Zirve kemik kütlesi
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PGI₂	: Prostaglandin I ₂
PTH	: Parathormon
PikVO₂	: Pik oksijen alımı
QBT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
QUSG	: Kantitatif ultrasonografi
RANK	: NFκB aktivatör reseptörü
RANKL	: NFκB aktivatörü reseptörü ligandı
SD	: Sprague-Dawley
SHR	: Spontan hipertansif sıçan
SPA	: Tek foton absorpsiyometri
T₃	: Triiyodotironin
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TRAPase	: Tartarata dirençli asit fosfataz
TÜBAP	: Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
TÜTFEK	: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik doku yapılanmasına yaşam boyu devam eder. En hızlı büyüme pubertal dönemde meydana gelir. Beslenme, büyüme faktörleri ve hormonlar yapılanmadan sorumlu temel faktörlerdir. Kemik dokunun bu uyarılara verdiği cevap yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir ve en duyarlı olduğu dönem puberte öncesi dönemdir (1-4). Kemik esas olarak vücuda destek veren, ağırlığı taşıyan, vital organları koruyan, kasların yapışması ile hareketi sağlayan bir dokudur. Yer çekimi ve dışardan gelen diğer uyarılar ile sürekli olarak mekanik bir yük taşır. İskelet sisteminin taşıdığı yük ve kemiği bölgesel olarak etkileyen kas gerimi kemik yapının oluşumunda önemli rol oynamaktadır (5-10).

Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivite ve egzersizin; cinsiyete, egzersizin tip, yoğunluk ve başlangıç yaşına bağlı olarak kemik üzerinde farklı etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Fiziksel aktivitenin artırılmasının ve sportif faaliyetlerin kemik üzerinde oluşturduğu erken ve geç dönem etkiler ile ilgili olarak bildirilen birbiri ile çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Stres oluşturacak yoğunlukta yapılan egzersizin hem kemik boyunun uzamasına hem de kemik mineral yoğunluğuna olumlu veya olumsuz etki ettiğini gösteren sonuçlar bildirilmiştir (11,12). Erken çocukluk döneminde yapılan egzersizin kemik yapıyı nasıl etkilediği konusunda çok farklı sonuçlar bildirilmiş olması nedeniyle bir yargıya varmak mümkün değildir. İskelet sistemi bu dönemdeki artmış fiziksel aktiviteden olumsuz etkileniyor (13-15), hiç etkilenmiyor (16) veya olumlu yönde etkileniyor olabilir (17-19). Yine erken çocukluk döneminde egzersizin puberte gelişimini ve cinsiyet hormonlarını nasıl etkilediğini de söylemek mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda kız ve erkek çocuklara dair farklı sonuçlar bulmak mümkündür (20). Fiziksel olarak sportif düzeyde aktif kadınlarda amenore ve yeme bozukluğunun eşlik

ettiği kemik mineral yoğunluğunda azalma “kadın atlet üçlemesi” (FAT) olara bilinmektedir ve sık çalışılmış bir konudur (9,21-29). Yoğun egzersiz programları kadın ve erkek sporcularda farklı vücut kompozisyonlarına neden olmaktadır (30).

Puberte öncesi dönem ve pubertal evrede kemik büyümesi ve kemik mineral yoğunluğu cinsiyet hormonlarına belirgin bağımlılık göstermemekte olup temel olarak beslenme ve büyüme faktörlerinden etkilenmektedir (1,31,32). Cinsiyet hormonları erişkin dönemde kemik metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (32-36). Puberte öncesi dönem ve pubertal evrede egzersizin kemik üzerine etkilerinin değerlendirildiği ve iki cinsiyetin birbiri ile kıyaslandığı az sayıda klinik ve deneysel çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar daha çok çocukluk dönemine ait kemik yaşının belirlendiği çalışmalardır. Yapılan izlem çalışmalarının çoğunda farklı puberte evrelerindeki çocuklar aynı çalışma grubu içinde yer almıştır. Bu çalışmalarda egzersiz programları puberte sonrası dönemi de kapsamıştır, bu nedenle de puberte öncesi dönemin etkilerini net olarak değerlendirmek mümkün olmamaktadır.

Bu çalışmada erken çocukluk döneminde yapılan yoğun egzersizin puberte oluşumu, puberte ve sonrasında erişkinliğe kadar olan dönemde kemik yoğunluğuna etkisi ve bu etkinin cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterip göstermediğinin deneysel bir modelde belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KEMİK DOKU VE FİZYOLOJİSİ

Kemiğin Yapısı

Kemik, bağ dokunun özel bir şekli olup vücuda destek veren, ağırlığı taşıyan, yaşamsal organları koruyan, kasların yapışmasıyla hareketi sağlayan bir destek dokusu olarak görev yapar. Morfolojik olarak kemik dokusu kompakt (yoğun) kemik ve trabeküler (süngerimsi) kemik olmak üzere iki grupta değerlendirilir.

Kompakt kemik, kemik dokunun %80'ini oluşturur ve birçok kemiğin dış tabakası kompakt kemikten meydana gelmiştir. Kompakt kemikte, yüzeyin hacme oranı düşüktür. Bu tip kemiklerdeki kemik hücreleri olan osteositler pasiftir. Hücreler lakuna içinde uzanır ve besin maddelerini kompakt kemik içini kaplayan kanalcıklar aracılığı ile alırlar.

Trabeküler kemik iğnemsî çıkıntılar veya plakalardan oluşur ve yüzeyin hacme oranı yüksektir. Yüksek metabolik etkinliğe sahip trabeküler kemik plakaları üzerinde çok sayıda osteosit yer alır. Trabeküler kemikte, besin maddeleri kemiğin hücre dışı sıvısından trabekülaya sızar, kompakt kemikte ise besin maddeleri kan damarlarının bulunduğu Havers kanalları ile sağlanır (37-39).

Organik kısım kemik dokusunun yaklaşık olarak %30'unu oluşturur (40). Kollojen ve kollojen dışı proteinler ile kemik iliği hücreleri kemiğin bu organik kısmının elemanlarıdır. Organik bölümün %98'ini matriks, %2'sini hücreler oluşturur. Bu hücreler temel olarak osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Matriksin %95'ini tendon ve derinin de temel

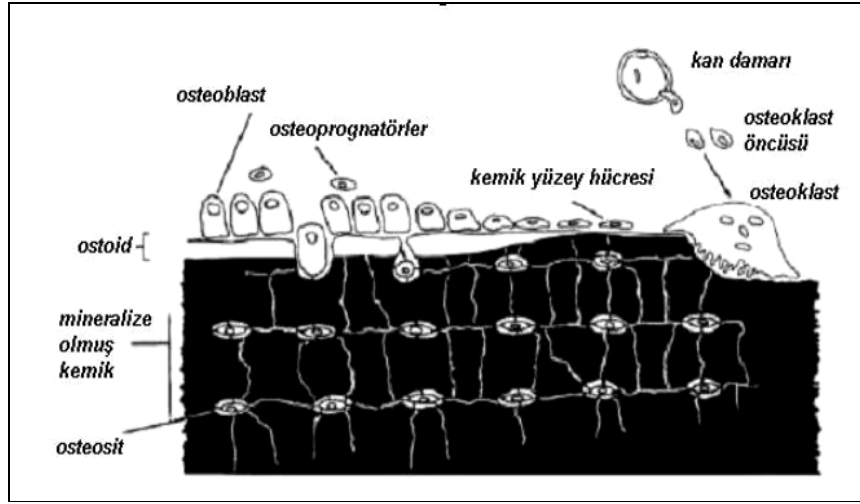
yapısal proteini olan tip I kollojen oluşturur. Kollojen özel bir üç boyutlu yapılanma gösterir. Kollojen polimerleri farklı genler ile kodlanmıştır. Kollojen senteziyle ilgili 20'den fazla gen bulunmuştur (39,41,42). Kemiğin %70'ini inorganik kısım, inorganik kısmın da çoğunluğunu kalsiyum hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalleri oluşturur (40,43). Kemik doku yüksek kalsiyum ve fosfat içeriği nedeniyle kalsiyum homeostazında çok önemli bir rol oynar. Kemiğin inorganik bileşiminin yaşa ve cinsiyete bağlı olarak bazı farklılıklar gösterdiği de bilinmektedir (35,37,38,40). Kemiklerde ayrıca sodyum, az miktarda magnezyum, karbonat, flor, kurşun ve civa bulunmaktadır (40).

Kemik yüksek inorganik içeriğine rağmen aktif bir dokudur ve çok iyi damarlanmıştır. Erişkinde toplam 200-400 ml/dk kan akımına sahiptir (35,37,38).

Kemik yapımı embriyonik hayatın 2.-3. ayında başlar. Uzun kemikler endokondral kemikleşme ile (kıkırdak taslağın kalsifiye olmasıyla); yassı kemikler ise membranöz kemikleşme ile (kıkırdak aşaması olmadan, doğrudan osteoide kalsiyum çökmesi ile) büyürler (38,39). Uzun kemiklerde büyüme, puberteye kadar daha çok büyüme plakları çevresinde devam eder. Embriyo döneminde, tüm uzun kemiklerin önce kıkırdak taslakları oluşur. Daha sonra kemikleşecek olan bu taslaklar "primer kemikleşme merkezleri" olarak adlandırılırlar. Bu dönemde kemik yapımından sorumlu osteoblastlar yüksek aktivasyon gösterirler. Kemik yapımı ve yıkımı hayat boyunca devam eder. Büyüme sürecinde bu işlemler daha hızlıdır. Büyüme, metabolik aktivitenin daha çok yapım yönünde kalmasının bir sonucudur. Bu olaya kemiğin yapılanması (modelling) denir. Maturasyon tamamlandıktan sonra erişkinlerde normal yapının korunması için kemik yapımı (formasyon) ve değişik etkilere kemik adaptasyonu için kemik yıkımı (rezorbsiyon) bir dengeye ulaşır. Bu olay kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) olarak adlandırılır. Erişkin dönemde en sık rastlanan kemik hastalığı olan osteoporozda bu dengenin yıkım yönünde bozulması söz konusudur. Kemik rezorbsiyonu, matriksin yıkılması ve minerallerin çözülmesidir. Bu olaydan kemikteki üç temel hücre grubundan biri olan osteoklastlar sorumludur. Kemiğin formasyonu ise matriks sentezi ve yeni sentezlenen matriksin mineralizasyonu olayıdır. Bu süreçten ise osteoblastlar sorumludur. Kemik formasyonu kompleks bir olaydır ve temel olarak primitif mezenşimal hücre proliferasyonu, osteoblast öncü hücre farklılaşması, osteoblast hücre dönüşümü, matriks oluşumu ve mineralizasyon basamaklarını içerir. Osteoblastlar temel olarak kemik matriks yapımından sorumlu hücre olmakla beraber osteositleri, kemik yüzey ve destek hücrelerini de oluşturur (35,38,39,44,45).

Kemik Doku Hücreleri

Kemik yapımı ve yıkımı temel olarak iki tip kemik hücresi ile ilişkilidir, ancak kemik dokuda yer alan hücreler dört başlık altında değerlendirilebilir. Kemik dokuda yer alan bu hücreler osteoblastlar, osteositler, yüzey (lining) hücreleri ve osteoklastlardır (38,39,44) (Şekil 1). Osteoklastların ortalama yaşam süresi yaklaşık 2 hafta ve osteoblastların yaşam süresi yaklaşık 3 aydır (44).



Şekil 1. Kemik hücrelerinin kemik dokuda yerleşimi (37).

Osteoblastlar: Kemik yapımını sağlayan, kemik matriksi sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir (46). Temel görevleri matriks sentezi ile birlikte bölgesel kalsiyum ve fosfor dengesini ayarlamak ve hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu sağlamaktır. Osteoblastların mezanşimal kökenli osteoprogнатör hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte osteoblastların köken aldığı hücreler kemik iliği kök hücresi, kondrosit kök hücresi ve adipositler olabilir (32,35,39,44). Erişkin kemikte osteoblastlar kemik mineralizasyon noktasından yaklaşık olarak 8-10 µm uzaklıkta yerleşim gösterirler. Kemik yapımındaki en önemli olay periostal ve endosteal yüzeye bitişik kemik iliğinde bulunan osteoblast öncü hücrelerinin çoğalması ve değişimlerinin düzenlenmesidir. Bu olayın düzenlenmesinde lokal ve sistemik faktörlerin etkisi vardır (39,46,47).

Osteoblastlar kemik matriksin esas yapısı olan tip I kollojen ile birlikte kemik matriksin kollojen dışı proteinlerinin yaklaşık %40-50'sini oluşturan osteokalsin ve osteonektin gibi kemik kalitesinden sorumlu proteinlerini de sentezler. Osteoblastlarda sentezlenen diğer proteinler arasında kollojen fibrillerinin oluşumu ile ilişkili glikozaminoglikanlar

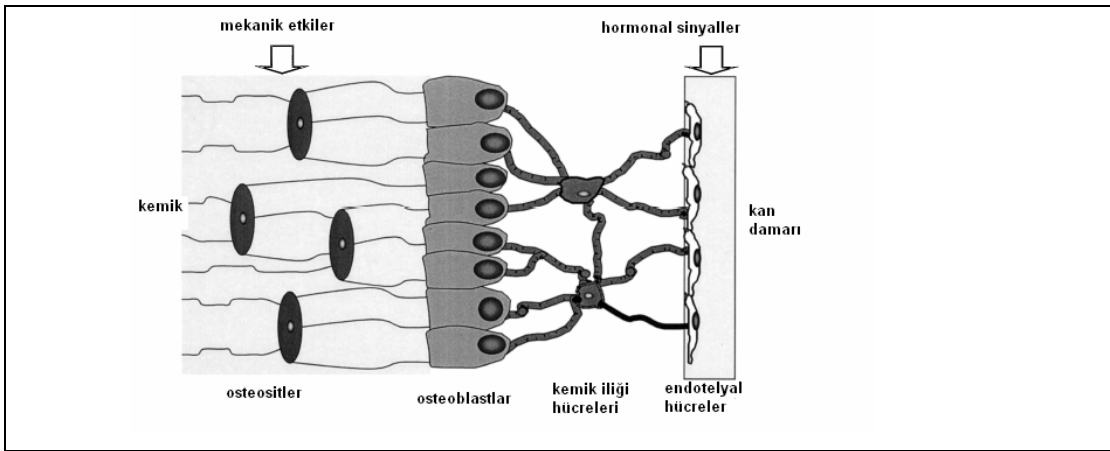
(biglikan ve dekorin) ve integrin ile bağlanma faktörleri olarak görev alan osteopontin, kemik sialoproteini, fibronektin, vitronektin ve ombosponin yer almaktadır (44,48). Osteoblastlar prostaglandin E₂ (PGE₂) ve büyüme faktörleri gibi diğer maddeleri sentezler ve sekretuar hücre olarak önemli rol oynarlar. Osteoblastlar parathormon (PTH), D vitamini, PGE₂, glukokortikoidler için reseptörlere sahiptirler. Ayrıca kemik mineralizasyon hızını düzenleyen alkalin fosfataz (ALP) da osteoblastların bir ürünüdür. Alkalin fosfatazın kemik mineralizasyonu üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, genetik olarak yokluğunda kemik mineralizasyonu bozulur. Osteoblastlar değişim göstererek lakuna içinde bulunan ve kemik yatağı tarafından çevrelenen, osteositlere veya yüzey hücrelerine dönüşürler (39,44,47).

Osteositler: Kemik dokuda en çok bulunan hücre tipidir. Kemik formasyonu süresince yeni doku oluşurken, kemik yüzeyi üzerindeki osteoblastların bir kısmının sekresyon kapasitesinde azalma başlar ve yapılarak ilerleyen kemik dokunun içinde kalırlar. Matris içinde kalan bu osteoblastların metabolizmasında ve morfolojik özelliklerinde değişiklik meydana gelir. Bu değişen hücreler osteosit adını alır. Osteositlerde protein sentez aktivitesi azalır ve çok sayıda protoplazmik uzantılar meydana gelir. Bu uzantılar kemik dokusundaki lakünalar boyunca, osteon içindeki diğer osteositlerin uzantıları ile bağlantı oluşturur. Osteositlerin fizyolojik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte bir sinsityum görevi gördükleri düşünülmektedir. Erişkin kemikte osteosit bağlantıları ve bu hücrelerin yüzey osteoblastları ile oluşturduğu bağlantılar bir osteosit-osteoblast ağı meydana getirir. Osteositlerin, osteoliz sürecinde yer aldıklarına dair bulgular vardır. Osteositlerde enzimatik aktivite gösterilmemiş olmakla birlikte osteoliz sürecinde morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Osteositler PTH ve D vitaminine cevap verebilmektedir. Osteositlerin kalsiyum metabolizmasında ki yeri de iyi olarak bilinmemektedir. Kemikte yeniden yapılanma için en önemli uyarı kemiğin harabiyetidir. Bu tip harabiyet genel olarak fiziksel strese maruz kalan kemik dokusunda görülür. Harabiyet görülen bölgenin tamiri için öncelikle osteoklastların bölgeye gelmesi ve bir rezorbsiyon alanı meydana getirmeleri gerekmektedir. Osteoklastların da osteoblastlar tarafından aktive edildiği bilinmektedir. Osteositler bu harabiyetten ilk ve en çok etkilenen hücreler olduğundan ve yüzey osteoblastları ile ilişkileri nedeniyle onarım mekanizmasını tetikleyen hücreler oldukları düşünülmektedir. Bu en fazla kabul gören hipotez olmakla birlikte, mekanizmayı ispatlayan yeterince bulgu yoktur (35,39,47,49).

Kemiğin stres durumu, kemik yapı ve yüklenme arasındaki ilişkiyi yansıtır. Stres tüm kemikte yapılanma ve yeniden yapılanmanın kontrolü için uyarı oluşturur. Bu olayda en

çok etkilenen hücre grupları osteositler ile yüzeyde yerleşim gösteren osteoblastlardır (Şekil 2). Deneysel çalışmalarda osteositlerin bu uyarıya en erken cevap veren hücreler olduğu, stres ile ilişkili olarak osteositlerde glukoz -6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi ve mRNA miktarının arttığı gösterilmiştir (35). Ortamda PGE₂ ve PGI₂'nin strese bağlı olarak kemik yapılınmasında mediatör rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu olaydaki osteositlerin ve oluşturdukları ağın rolü de tam olarak bilinmemektedir (39,50).

Yüzey (lining) hücreleri: İstirahat halindeki normal kemik yüzeyi 1-2 µm kalınlığında mineralize olmamış matriks ile kaplıdır. Bu matriksin üzerinde uzun, düz yapılı yüzey hücreleri yer alır. Yüzey hücreleri osteoblast soyundan gelen hücrelerdir (39,44). Osteoblastlar kemik yapımı ile ilgili fonksiyonlarını tamamladıktan sonra yüzey hücrelerine veya osteositlere dönüşürler. Normal kemik dokusunda mineralize olmamış matrikste osteoklastlar yer almaz. Bu nedenle de kollojen matriksi oluşturan yüzey hücreleri gibi osteoblast soyundan hücreler, mineralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra osteoklastlar kemik dokuya tutunmadan önce muhtemelen yüzeyden uzaklaşmaktadır (39,44). Osteoklast öncüsü olan hücrelerin kemiğin hangi bölgesinde tutunacağına dair sinyalin, yüzey hücreleri tarafından yollandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda yüzey hücreleri osteosit dönüşümünü başlatır. Böylece sağlıklı kemikte uygun kemik hücreleri sadece ihtiyaç duyulan alanlarda yer almaktadır (32,39,44).



Şekil 2. Kemik yapı içinde bulunan osteosit, osteoblast, kemik iliği ve damar endotelial hücrelerinin fonksiyonel ilişkisi (42).

Osteoklastlar: Erişkin osteoklastlar, çok nükleuslu, çok sayıda mitokondri, lizozom ve serbest ribozom içeren yaklaşık olarak 50-100 µm büyüklüğünde hücrelerdir. Monosit makrofaj sistemi ile hematopoetik kök hücrelerden köken alırlar (32,39,51). Kalsitonin resep-

törü osteoklast diferansiyasyonu için en iyi göstergedir ve osteoklast diferansiyasyonu sırasında kazanılırlar (39,50). Osteoklastlar kemik yüzeyi veya Howship laküna denilen boşluklarda bulunurlar. Morfolojik olarak en karakteristik özelliği kıvrımlı hücre kenarları ve parmak şeklinde membran çıkıntılarıdır, bu şekli kemik rezorbsiyon işlevini kolaylaştırır (39,44,46,52,53). Bu yapılar saydam bölge (clear zone) denilen özel bir alanla tamamen çevrelenmiş durumdadır. Ayrıca osteoklastların sitoplazmaları içinde aktin benzeri yapılar bulunur. Osteoklastlar bu saydam bölge ile kemik yüzeyine tutunur ve rezorbsiyon süreci başlar.

Matriksin mineral içeriği osteoklastlar tarafından salgılanan asidik bir ortamda çözülür. Bu asidite Adenozin trifofat (ATP)-bağımlı bir proton pompasının çalışması ile sağlanır. ATP-bağımlı bu proton pompa sistemi, osteoklastların kıvrımlı hücre zarında yer alır. Kemik matriksin protein kısmı, esas olarak kollojen, matriks metaloproteinazları, katepsin K, B ve L enzimleriyle parçalanır (39,53-55). Osteoklastlar tarafından kemikten serbestleştirilen kalsiyum ve fosfat ekstraselüler sıvıya, oradan da kana karışır. Bu süreçte fosfatazlar önemli rol oynar (56). Osteoklastlar tarafından erozyona uğratılan yapılar ise makrofajlar tarafından fagosite edilir (54). Osteoklastların diğer bir özelliği de çok miktarda tartarata dirençli asit fosfataz (TRAPase) sentezleme yeteneğidir. TRAPase aktivitesi kemiklerdeki osteoklast içeriğini belirlemekte kullanılır (48,51). Genetik olarak TRAPase defekti olan farelerde orta düzeyde osteoporoz saptanmıştır. Bu osteoporozun sebebi osteoklastların rezorbsiyon yeteneğinin azalması ve gelişmekte olan kemiklerde kıkırdak mineralizasyonunun bozulmasıdır (44). Osteoklast aktivitesinin düzenlenmesi konusunda en çok çalışılan faktör kalsitonin olmuştur. Sitokinlerin de osteoblastlar yoluyla osteoklastları etkilediği düşünülmektedir. Ortamın kalsiyum konsantrasyonu da osteoklast aktivitesini etkilemektedir. Endotel hücrelerinden salgılanan endotelin, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikallerinin de osteoklast aktivitesini etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (35,53,57).

Kemiğin Mineral Yapısı

Kemiğin mineral yapısı ve değişiklikleri konusu halen tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. İncelenen bir kemiğin makroskopik yapısı değişik zamanlarda oluşan inorganik partikül depolanmalarından dolayı heterojen bir yapı gösterir. İlk depolanan partiküllerin görünümü sonradan depolanan benzer partiküllerden farklıdır. Bu zamanla kemik inorganik matriksinde oluşan kimyasal değişikliklerin sonucudur. Karbonat, magnezyum, sodyum gibi diğer iyonların miktar ve lokalizasyonları farklı olabilir. Kemik yüzeyde mineralizasyon, kollajen lifleri boyunca düzenli bir şekilde oluşur (39,58,59).

Matür bir kemiğin major minerali hidroksiapatittir. Kemik matriksin mineralizasyonu amorf kalsiyum fosfat veya oktokalsiyum fosfatın kemik matriksi içinde yerleşmesi ile başlar daha sonra hidroksiapatite dönüşürler. Kemik mineral yapısındaki en önemli katyon kalsiyumdur. Magnezyum, kalsiyumdan sonra en yoğun bulunan katyondur. Sodyum florid ve iki değerlikli ağır metal iyonları (stronsiyum, radyum, kurşun gibi) kemikte az miktarda depolanırlar. Kronik kurşun zehirlenmelerinde kandan kemiğe kurşun çekilerek diğer dokularda kurşunun toksik etkisi azaltılır (39,60,61).

Kalsiyum: Tüm vücut kalsiyumunun (yaklaşık 1400 gr) %99.9'u kemikte depolanmıştır. Kemikte kalsiyum, hidroksiapatit ve daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur. Kemik kalsiyumu ve vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum arasında dinamik bir denge vardır. Kalsiyum dolaşımında proteinlere bağlı ve iyonize şekilde bulunur. Yaşayan her hücrenin devamlılığı için kalsiyum iyonuna gereksinim vardır. Dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun esas düzenleyicisi PTH ve D vitamini dir (35,37,61,62). Kalsiyumun tek kaynağı ise gıdalarla alınan kalsiyumdur. Alınan kalsiyumun önemli kısmı barsaklardan 1,25 (OH)₂ D vitamini etkisiyle emilir. Günde yaklaşık 1gr kalsiyum feçesle kaybedilir. İdrarla kaybı ise 150-300mg'dır ve diurnal bir ritim gösterir (60,63). Bu kayıp miktarları kişinin kalsiyum gereksinimine ve alınan kalsiyuma göre değişir (35,63).

Fosfor: Kemikte miktar açısından ikinci sırada bulunan mineral fosfordur. Fosfor her zaman organizmadaki fosfat ile bir denge içindedir. Fosfat yiyecekler içinde bol miktarda bulunur. Bunun %50-80 kadarı idrarla atılır. İdrarla atımı PTH'nın kontrolü altındadır. PTH aktivitesi arttığında rezorbsiyonun hızlanması sonucu kemik dokudan fazla miktarda kalsiyum ve fosfat açığa çıkar. Bunu kompanse etmek için PTH etkisiyle idrarla fosfat atımı artar (59). Feçeste kalsiyum ve fosfat benzer miktarlarda atılır. Fakat idrarda fosfat atılımı, kalsiyumun 4-5 katı kadardır (64).

Hidroksiapatit: Hidroksiapatitin kimyasal yapısı $(3Ca_3(P0_4)_2)(OH)_2$ 'dir (43). Vücuttaki hidroksiapatit kristallerinin hidrasyonu hafif değişiklikler gösterebilir. Özellikle kemik yüzeylerin etraflarındaki hidrasyon kılıfı dikkati çeker. Işık mikroskobu altında amorf bir yapı göstermelerine karşın elektron mikroskobu altında hidroksiapatit kristalleri fark edilebilir. Kemikte bağlandıkları kollajen molekülüne benzer şekilde düzenli bir yerleşim gösterirler. Kemik yüzeyinde kristalizasyonun kollajen lif boyunca düzenli bir şekilde başladığı görülür. Benzer kristaller vücudun diğer kısımlarında, örneğin damar duvarları ve tendonlarda da yerleşirler. Ayrıca kollajene bağlı olmaksızın da bulunabilir (61,65).

Kemiğin Mineralizasyonu

Hücre dışı sıvılarda, fizyolojik koşullarda oktokalsiyumfosfat ve apatit çözülmüş halde olup mineralizasyona gitmezler. Bunun nedeni olarak mineralizasyon inhibitörlerinin varlığı ileri sürülmektedir. Bir alanın mineralize olabilmesi için o bölgenin fosfatazlar ve proteolitik ajanlar tarafından inhibitörlerden temizlenmesi gerekir (56). Hidroksiapatitin presipitasyonu için iki mekanizma öne sürülmüştür.

Matriks vezikülleri ve kollajen ile ilgili hidroksiapatit presipitasyonu: Matriks vezikülleri hücre zarına bağlı partiküllerdir. Kemik ve kırık doku hücrelerinden köken alırlar ve alkalen fosfatazdan zengindirler. Hidroksiapatit depolanması bu veziküller içinde başlar. Vezikül lümeninde homojen bir hidroksiapatit çekirdeği dikkati çeker ve kalsiyum konsantrasyonunun artması için aktif transport gereklidir. Bu tek başına kalsiyum ATPaz ile sağlanamaz. Kalsiyum-sodyum-potasyum değiştiriciler transport için gereklidir. Başlangıçta bir kez kristalizasyon oluştuğundan sonra vezikül zarı yırtılır ve presipitasyon bu çekirdek etrafında devam eder.

Kollajen ile ilgili mineral depolanmasında heterojen bir çekirdek söz konusudur. Kollajen, yüksek affiniteyle kalsiyuma bağlanamadığından, muhtemelen kollajen dışındaki proteinler çekirdek oluşumunda rol oynamaktadırlar. Bunların çoğunun mineral presipitasyon inhibitörleri olduğu saptanmıştır. Bununla beraber, bu proteinler önceden kollajene bağlanırsa bir mineralizasyon çekirdek yapıcısı olarak fonksiyon görebilirler. Depolanmanın ilk fazından sonra, mineralizasyon hızlı bir yayılım fazıyla devam eder. Hidroksiapatit kristallerinin kollajen lif uzun aksına paralel yerleştiği görülür. Mineralizasyon, plazma ve hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna bağlı olup, 1,25 (OH)₂ D vitamini ve PTH önemli rol oynar (35,37,39,59,61,66).

Kemiğin Yeniden Yapılanması

Kemik, sabit bir destek dokusu olmayıp erişkin bir kişide sürekli olarak yıkım ve ardından yeni kemik oluşumu şeklinde yapılanma gösterir. Canlı kemik dokusu mekanik zorlama çizgileri boyunca matriksi ile mineral depolarını devamlı yeniler ve adapte eder. Kemik oluşumu ve rezorbsiyonunu kontrol eden faktörler iyi anlaşılabilir değildir. Ama erişkin bir kimsenin iskeletinde normal koşullar altında her iki olay dengeli bir biçimde devam eder. Oluşan kemik dokusu miktarı yıkılan kemik dokusuna eşittir. Kemikte bulunan osteoklastlar yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini yıkar ve bir boşluk oluştururlar.

Daha sonra bu boşluk osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulur. Bir latent periyottan sonra matriks kalsiyum tuzları ile hidroksiapatit şeklinde kristalize edilir. Kemik yeniden yapılanması belli bir düzen içersindedir. Kemik rezorbsiyonu ve yapımı zamana bağlantılı olarak devam etmekte, eski kemikte rezorbsiyon olmaksızın yeni kemik yapımı olmamaktadır. Osteoklastların aktivasyonunu takiben osteoblastlar aktive olur. Osteoblastik kemik yapımında azalma olması halinde de osteoklastik aktivitede azalma olmaktadır (37,38,45,53,62,67).

Osteoblastlar kemikte, ekstraselüler sıvı ve hidroksiapatit kristallerinin bulunduğu kemik sıvı fazı arasında kısmi bir membran oluştururlar. Bu yol ile kemik sıvısındaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu en uygun şekilde düzenlenebilir. Kemik sıvı ortamında kalsiyum ve fosfat, belli bir konsantrasyona ulaştığında mineralizasyon için presipite olduğu düşünülmektedir. Yeni kemikte osteoblastlarla birlikte ALP vardır ve fosfat esterlerini hidrolize eder. Ester hidrolizi ile serbestleşen fosfat, osteoblast çevresindeki fosfat konsantrasyonunu çözünürlük değerinin aşıldığı bir noktaya kadar artırır ve kalsiyum fosfat presipite olur. Bu mekanizma kalsifikasyon olayında rol alır ancak olayın sadece bir parçasıdır (56). Kemik, çok sayıda karboksilglutamik asit rezidüleri olan bir protein içermektedir ve bu protein rezidüleri kalsiyumu bağlar. Bu süreçteki karboksilasyon K vitamini tarafından katalize edilir. K vitamini eksikliği fetusta iskelet anormalliklerine neden olur (68,69) .

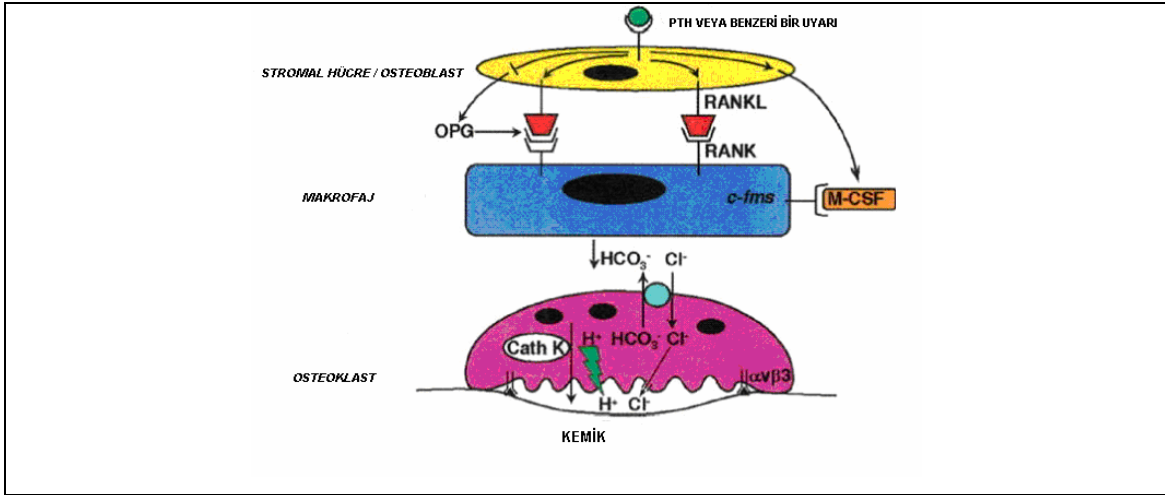
Kemik rezorbsiyonu osteoklastlar tarafından meydana getirilir ve osteositlerin de bu süreçte yer aldığı düşünülmektedir. Her iki hücre de osteoblastlarla birlikte PTH'ya cevap olarak kalsiyum geçirgenliklerini artırır ve kalsiyumu kemik dışına çıkarırlar. Kemik rezorbsiyon ve formasyon mekanizması hakkındaki bilgiler embriyo ve fetal kemik dokusunda in vitro çalışmalardan sağlanmıştır. Kemik rezorbsiyon hormonlarından en çok çalışılanı PTH'dır. Organ kültürlerinde rezorbsiyonu direkt olarak uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca, PTH'nın etkisini böbreklerde fosfor ekskresyonunu artırarak gösterdiği düşünülmektedir. Ekstraselüler sıvıda fosfat azalması kemiklerde kalsiyumu mobilize eder. Burada PTH'nın etkisinin direkt ya da indirekt oluşu tartışmalıdır. Kemik kültürlerinde PTH'nın etkisi mevcut osteoklastların aktivasyonu veya öncü hücrelerden yeni osteoklast yapımıyla olur. PTH seviyesinin düşmesi kemik mineralinin çözülmesini kolaylaştırır. PTH lizozomal enzimlerin salınmasını uyarır ve bu enzimler de matriksin degradasyonu yolu ile kollajenaz sekresyonunu artırır. Bu artışta PTH'nın osteoklastları uyarak rol oynadığı gösterilmiştir. Plazminojen aktivatörünün, plazmin sisteminin kollajenaz aktivasyonunda rolü tartışmalıdır. Kemiğin yeniden yapılanması, kemiğin yapılanmasından farklı bir durumdur. Yeniden yapılanma eski kemiğin yeni kemikle yer değiştirmesini sağlayan ve hayat boyu devam eden bir olaylar zinciri-

ri olarak düşünölmelidir. Kemiğin yapılanması ise çocuklukta ve adolesan devrede kemiklerin büyümesi ile seyreden bir durumdur. Yetişkinde de kemik metabolizması devamlı olarak aktiftir. Kemik yaşlanması ile ortaya çıkan mikrofraktürleri tamir için veya değişen mekanik strese bağlı olarak kemik gücünü artırmak için kemiğin yeniden yapılanması gerekir (59).

Kemiğin yeniden yapılanmasının oluştuğu 3 anatomik yer mevcuttur. 1) Periostal kılıf, 2) Haversian kılıf, 3) Endosteal kılıf. Fizyolojik gereksinimlere cevap olarak bu 3 kılıfta değişik cevaplar ortaya çıkabilir. Oluşan bu cevap çeşitli hücrelerin diferansiye olarak rezorbsiyonu yapan osteoklasta dönüşmeleri ile başlar. Daha sonra bu osteoklastlar aktive olarak rezorbsiyonu başlatırlar. Rezorbsiyonun tamamlanmasından sonra ise bu alan osteoblastlar tarafından işgal edilerek yeni kemik yapımı mümkün olur. Bu aktivasyon-rezorbsiyon-formasyon zinciri kortikal kemikte gösterilmiştir. Kemik rezorbsiyon ve formasyonu her zaman bir eşleşme şeklinde birbirini takip ederler. Hiçbir zaman sadece formasyon veya sadece rezorbsiyon söz konusu olamaz. Osteoklastik kemik rezorbsiyonu daha kısa sürede tamamlanırken formasyon için harcanan zaman daha uzun olup üç aydan daha fazladır (64). Bu eşleşme olayında osteoblastlarla osteoklastlar arasında bir haberleşme söz konusudur. Osteoblastlar, osteoklastogenesiz için gerekli olan makrofaj koloni uyarıcı faktörü (M-CSF) ve nükleer faktör-kappa B (NFkB) ligandının aktivatör reseptör ligandı (RANKL) yapımını gerçekleştirir. Bu nedenle osteoklastogenesiz, osteoblast ürünlerine bağlıdır. Bu arada osteoblast diferensiasyonu ve aktivasyonu da büyük ölçüde osteoklastlar tarafından düzenlenir. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β sentez ve sekrete ederler. Rezorbsiyon esnasında organik matriksten salınan TGF- β , osteoblastogenesizi uyarak osteoblastlar tarafından RANKL ekspresyonunu inhibe eder. Diğer taraftan osteoklastlar, osteoblast diferensiasyonunun kuvvetli uyarıcısı olan kemik morfojenik protein (BMP)-2 yapımını ve salınımını artırır (47). Ayrıca osteoklastlar, Mim-1 adlı kemokin salınımını artırarak osteoblast prekürsörlerinin migrasyon ve diferensiasyonunu artırırken, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) salınımını artırarak osteoblast diferensiasyonunu azaltır. Bu sitokinler osteoblastogenesiz ve osteoklastogenesiz üzerine etkilerinden dolayı eşleşme sürecinde temel rol oynarlar (32,35,45,46,51,55,57,58,62,70).

Kompakt kemikte yeniden yapılanma yaşlı kemiğe doğru ilerleyip korteks boyunca bir kanal açan osteoklastlar tarafından başlatılır. Bu alana kesik koni (cutting cone) denir. Bu açılan alanın hemen gerisinden başlayarak vasküler stroma ve az diferansiye hücreler kaviteye doğru ilerler. Ortama eklenen aktif osteoblastlar ise bu bölgede yeni bir Haversian sistemin oluşmasını sağlarlar. Kompakt kemikte bu rezorbsiyon-formasyon olayı Şekil 3'te şematize edilmiştir.

Trabeküler kemikte ise osteoklast aktivasyonu Howship lakuna denilen kemik iliği-duvar yüzeyindeki boşluklarda oluşur. Buraları daha sonra aktif osteoblastlar tarafından doldurulur (38,71). Kemik formasyonunun başlangıç evresinde osteoblastlar oldukça geniştir. Kemik formasyonu tamamlanırken bu hücrelerin boyutlarının küçüldüğü dikkat çeker. Bu değişiklikler hem kortikal, hem de trabeküler kemikte gözlenmiştir. Hatta kemik formasyonu tamamlanırken birim alandaki osteoblast miktarı da azalır. Kortikal kemikte osteoblast miktarı başlangıç değerinin %30'u, trabeküler kemikte ise %70'i kadar azalır. Osteoklastlar, kemik yüzeyi boyunca hareket edebilen ve kemik yüzeye yapışma yeteneği olan hücrelerdir. Bu yapışma, hücre yüzeyindeki adezyon molekülleri (integrinler) ve kemik yüzeyi veya



Şekil 3. Osteoklastogenez ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun mekanizması (51).

kemik matrikste bulunan bazı spesifik proteinler arasındaki özel etkileşime bağlıdır (72). Aktivasyonundan hemen sonra osteoklastın yapışma yüzeyi tırtıklı bir görünüm alır ve bu yüzeyden proteolitik enzimler salınır. Osteoklastlar ortamın pH'sını H^+ salgılayarak asidik yaparlar. Rezorpsiyon ortamındaki proteolitik enzimler ve düşük pH kemiğin organik kısmının sindirimi için gereklidir. Rezorpsiyon belli bir aşamaya ulaştıktan sonra osteoklastlar buradan ayrılır ve başka bir rezorpsiyon kavitesi yapmadan önce kemik boyunca yer değiştirirler. Osteoklastların matriks sindirimi için sentezlediği enzimler fosfatazlar, sulfatazlar, beta-glukuronidaz ve metalloproteinazlardır. Ortamın asidifikasyonu osteoklast hücre zarındaki H^+ -ATPaz enzimi ile sağlanır (Şekil 3). Bu enzim sistemi böbrek hücre zarlarında bulunan pompalara benzer. Apikal yüzeydeki H^+ iyonunun konsantrasyonu, hücre içi pH ve hücre zar potansiyeli tarafından kontrol edilir. Ortamın asidifikasyonu aynı zamanda kemiğin yeniden yapılanmasında önemli rol oynayan TGF- β 'nın aktivasyonu için de gereklidir. Osteoporoz

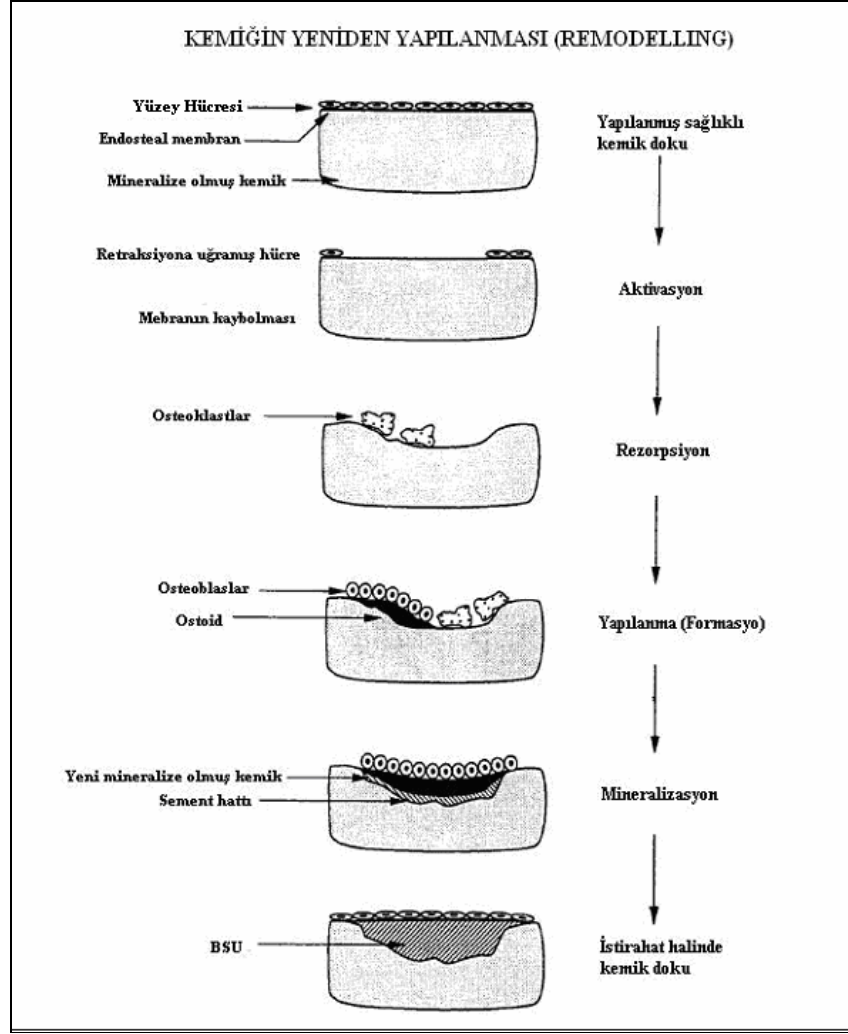
patogenezinde H^+ iyon miktarının artmasının rolü olduğu düşünülmektedir (38,45,49,57,71).

Kemiğin yeniden yapılanmasında diğer önemli bir mekanizma osteoblast seri hücrelerin spesifik proteinazları sentezlemesidir. Kemik kollajenazı osteoblastlar tarafından yapılır ve inaktif şekilde sekrete edilir. Osteoblastlar, ayrıca doku plazminojen aktivatörü (TPA) sentezlerler. TPA plazminojeni plazmine dönüştürür, plazmin hem kollajenazı, hem de TGF- α 'yı aktive etme yeteneğine sahiptir. Kemik dokuda kollajenaz inhibitörleri ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-I) de yapılmaktadır. TGF- α ve PAI-I kemik formasyonunda önemli rol oynar (32,73-77).

Kemiğin yeniden yapılanmasına katılan hücrelerin tamamı "Basic Multicellular Unit (BMU)" veya "Bone Remodelling Unit (BRU)" adını alır. Bu birimin lokal olarak devamlılığı kemik kütleinin korunmasında son derece önemlidir. Kemik yeniden yapılanmasının son ürünü yeni bir kemik birimidir ve buna "Bone Structural Unit (BSU)" adı verilir. Kortikal kemikte tek bir BSU, bir Haversian sisteme veya bir osteona karşılık gelir. Trabeküler kemikte ise BSU, kalsifiye çizgilerle ayrılan semilunar yapılar, duvarlar ve trabeküler osteonları kapsar (Şekil 4) (32,78).

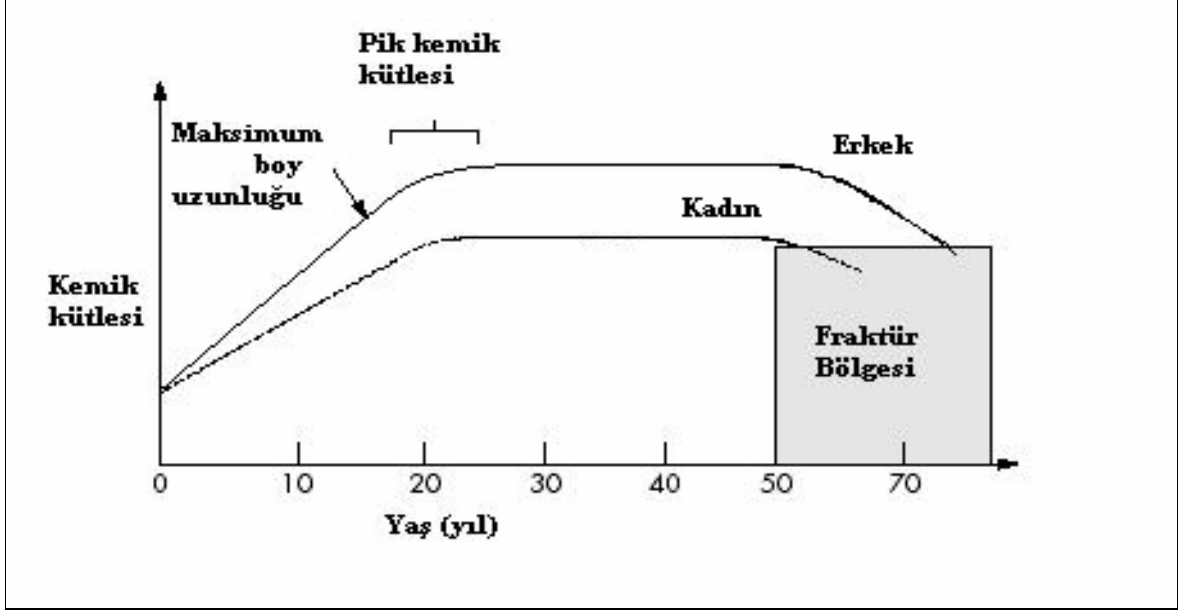
Birim zamanda, bir birim kemik hacmindeki rezorbe olan ve daha sonra yapılan kemik miktarı, kemik turnover hızı (BTR) olarak adlandırılır. BTR, trabeküler kemikte kompakt kemikten çok daha yüksektir ve belirgin bir sirkadien ritimi vardır.

Sağlıklı kişilerde özellikle rezorbsiyon olayının göstergesi olan kemik matriksin yıkım ürünlerinin atılımında geniş amplitüdü sirkadien değişiklikler olmaktadır. Bu ürünler sabah saat 07.00'de en yüksek iken, 17.00'de en düşük seviyelere düşmektedirler. Buna karşılık formasyondaki sirkadien ritim daha düşük amplitüdüdür. Bu sirkadien ritimin fizyolojik esası bilinmemektedir. Kortizol, PTH, kalsitonin gibi hormonlar kemik dönüşüm hızını düzenlerler. Bu hormonların sekresyonunda da belirgin bir sirkadien ritim vardır. Bunlar içinde PTH özellikle rezorbsiyon olayında önemlidir. PTH'nın saat 10.00'da en yüksek ve 03.00'de en düşük seviyelerde bulunduğu bilinmektedir. PTH'nın bu sirkadien ritiminin kemik kollajen yıkımının ritimiyle ilişkili olması muhtemeldir. PTH infuzyon şeklinde uygulandığında, kemik rezorbsiyonunu uyardığı ve 4 saat içinde idrarla hidroksiprolin atımını arttırdığı bilinmektedir. Hayvanlarda PTH kullanımını takiben 30 dakika içinde osteoklast tırtıklı kenarının arttığı görülmüştür. Bu bulgularda kemik rezorbsiyon miktarındaki sirkadien ritim ile PTH arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (32,59,77).



Şekil 4. Kemikğin yeniden yapılanmasının şematik gösterimi (31).

Kemik kütlesi en yüksek düzeyine (iskelet olgunlaşmasına) 29 yaş civarında ulaşır. Yaşla ilişkili kemik dokusu kaybı 40 yaş dolaylarında başlamaktadır (Şekil 5). Bu kayıp erkek ve kadınlarda farklı seyrettiği gibi lamel düzeylerinin farklı olduğu kompakt ve trabeküler kemik bölümlerinde de farklı seyir gösterir (1,79).



Şekil 5. İki enerjili x-ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçülen kemik kütlesinin yaşa göre değişimi (1).

Çeşitli faktörler kemiğin normal büyümesini ve yeniden yapılanmasını etkilerler. Kemik yapımı ve yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde mekanik uyarı en önemli mekanizma olarak kabul edilmektedir. Egzersizin kemik üzerindeki olumlu veya olumsuz etkisi de bu mekanizmanın sonucudur (5-8,78,80). Kemik üzerinde mekanik stresin etkisi uzun zaman önce farkedilmişti. Kemik üzerindeki mekanik strese bağlı olarak trabeküler değişikliklerin düzenlenmesi, endosteal absorpsiyon ve periostal formasyon hızlarında değişiklikler ve korteks kalınlığının değişebileceği bildirilmiştir. Diğer faktörler; diyet, hormonlar ve hastalık durumlarıdır (79).

Kemikte büyümeyi ve yeniden yapılanmayı kontrol eden mekanizmalar moleküler, hücresel, doku ve organ seviyesinde olabilir. Moleküler seviyedeki kontrol için en çok çalışılan konu kollajen sentezini düzenleyen kollajen genleri olmuştur ve mRNA'nın kodlanması sırasında hormonal kontrolün önemi bilinmektedir. Kollajen sentez ve kompozisyonunda bozukluklar osteogenesis imperfekta gibi bazı metabolik kemik hastalıklarında gösterilmiştir. Hücresel seviyede kontrol osteoblastik ve osteoklastik proliferasyon, diferansiyasyon ve aktivitenin kontrolü ile mümkündür. Ancak saf olarak osteoklast veya osteoblast popülasyonları elde edip bunların davranışını çalışmak zordur. Bu amaçla genellikle tümör hücreleri ve doku kültürleri kullanılmaktadır. Etkili faktörlerin fizyolojik konsantrasyonlarından çok fizyolojik olmayan konsantrasyonları ile çalışma yapıldığından sonuçlar güvenilir olmamaktadır. Doku seviyesinde kontrol, rezorpsiyon ve formasyon olayının kontrolü ile mümkündür. Bu kontrol-

den histoloji, histomorfometri ve diğerk çalışmalarla in vivo olarak da bilgi sahibi olunabilmektedir. Organ seviyesinde kontrolde ise bazı hormonların etkileri ve kemiğe uygulanan mekanik güc söz konusudur (72,81-84).

Kemikte süreklilolarak oluşan mikroskopik harabiyet kemiğin yeniden yapılanması ile onarılır. Bu yıkım yaşla artar. Kemiğin yeniden yapılanmasını bozan faktörler bu tamir yeteneğini de olumsuz etkiler. Kemiğin organ olarak makroskopik tamiri genellikle bir travmayı takip eder. Başlangıç olarak kırık yeri neovaskülarizasyon, fibroblastlar ve öncül hücreleri kapsayan bir granülasyon dokusu ile dolar. Daha sonra bu öncül hücreler çoğalır, osteoblast yapmak üzere diferansiye olurlar. Osteoblastlar da matriksi sentezler ve mineralizasyonu başlatırlar. Buna kallus yapımı denir ve kemik normal fonksiyonunu yapmağa başlar. Kallus iyi düzenlenmiş bir doku değildir. Sonraki 2-3 yıl içerisinde lameller kemik tarafından işgal edilir. Daha sonra kemiğin yeniden yapılanması söz konusu olabilir. Fakat kemik doku her zaman orjinal şeklini korumağa çalışır (35).

Kemiğin yeniden yapılanması, aktivasyon-rezorbsiyon ve formasyonun yer aldığı bir sıra takip eder. Kemik rezorbsiyonu matriksin yıkımı ve mineral komponentin çözünmesi, kemik formasyonu ise matriksin sentezi ve mineralizasyonu ile oluşur. Bu zincir hormonlar, sistemik ve lokal büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir (Tablo 1) (32,35,49,62,85-87).

Kemik rezorbsiyonu, stromal hücrelerin ve osteoblastların uyarmasıyla ortaya çıkan, sitokinler ve hormanların etkileşimlerini içine alan kompleks bir olaydır. Son yıllarda RANKL ve osteoprotegrinin (OPG) keşfiyle, osteoklast formasyon ve aktivasyonu hakkındaki bilgiler artmıştır (şekil 4). RANKL osteoklast farklılaşmasını stimule etmektedir. RANKL, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunda rol alan sitoplazmik membran reseptörü RANK'a bağlanır. Diğer taraftan OPG, RANKL için çözünebilir tuzak reseptör görevi yaparak, etkisini inhibe eder, böylece osteoklast oluşumunu ve neticede kemik yıkımını önler (49,53,85,88-91). Bir çok ajanın OPG ve RANKL üzerine etkisi söz konusudur. PTH, protein kinaz A yoluyla RANKL yapımını artırıp, OPG yapımını azaltırken, protein kinaz C yoluyla da RANKL salınımını değiştirmeksizin OPG yapımını artırmaktadır. Bu etki şekli, hiperparatiroidizm durumlarındaki rezorbsiyon artışını, subkutan verilmesi ile de formasyondaki artışı açıklar (49,53,85). Kalsitriol, TNF- α , fibroblast büyüme faktörü (FGF), glukokortikoidler, interlökin 1 (IL-1), IL-2, tiroid hormonları, PGE₂, lipopolisakkaritler, histamin, yerçekiminin azalması RANKL yapımını artırmaktadır (49,85,90,92-94). Bununla birlikte östrojen RANKL yapımını azaltmakta ve OPG yapımını artırmaktadır (49,53,59,62,85,91,95).

Tablo 1. Kemik formasyonunu ve rezorbsiyonunu etkileyen faktörler.

1. Kalsiyum seviyesini düzenleyenler
* Parathormon
* D vitamini
* Kalsitonin
2. Sistemik hormonlar
* Glukokortikoidler
* İnsulin
* Büyüme hormonu
* Cisiyet hormonları
* Tiroid hormonları
* Dolaşımdaki büyüme faktörleri (IGF-I,II)
3. Lokal faktörler
* Prostaglandin E2
* Kemik kökenli büyüme faktörü
*Tümör büyüme faktörü
* Sitokinler
* Kemik ile ilgili proteinler
* Osteokalsin
* Osteonektin
* Endotelyal büyüme faktörü
* Amilin
*Adrenomedüllin
* Kemik morfojenetik proteini

RANKL, osteoklast formasyon ve aktivasyonunda kritik bir rol oynamakla birlikte hormon, sitokin ve gen ürünlerinin de osteoklastogeneziste önemli payı mevcuttur. M-CSF, c-fos, RANK ve NF κ B gen delesyonlarında osteoklast formasyonu oluşmamaktadır (49,88,89). Sitokinler; IL- 1,6,11,15,17 osteoklast formasyonunu artırırken, IL- 4, 10, 12, 13,18, TGF- α , interferon- γ ve kalsitonin azaltmaktadır (46,49,85,94).

Östrojen; sitokin ve büyüme faktörleri gibi lokal faktörlerin yapımını değiştirerek kemik rezorbsiyonunu etkiler. Östrojen M-CSF, RANKL, IL-1,IL-6 ve TNF- α yapımını azaltırken, OPG ve TGF- α yapımını artırır (90,94). Öncü ve matür osteoklastlar, östrojen reseps-

törleri (ER) α ve ER β için mRNA eksprese ederler. Östrojenler hem reseptör ekspresyonunu hem de osteoklastlardaki IL-1 reseptör yolağını bloke ederek IL-1'e verilen cevabı azaltırlar. Östrojen ve androjenler, osteoklastlardaki RANKL/RANK/AP-1 sinyal yolağını doğrudan inhibe ederler (39,49,85,94,96).

Katepsin K; bir proteinaz olup osteoklastların kemik rezorbsiyonundaki en önemli silahıdır. Osteoklastların rezorbsiyon lakunalarındaki işlevlerinde katepsin K'nın RANKL ile düzenlenen ve gittikçe artan yapımı söz konusudur. Katepsin K'nın spesifik inhibitörleri farelerde kemik rezorbsiyonunu belirgin olarak azaltırlar (54,97).

Kalsiyum Metabolizması

Parathormon: PTH paratiroidler tarafından sentezlenen 84 aminoasitli polipeptid yapısında bir hormondur. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. Bunu kemik, ince barsak ve böbrekler üzerindeki etkileriyle sağlar. PTH'nın kemik doku üzerinde birden fazla etkisi vardır. PTH ile kemiğin en fazla etkilenen hücreleri osteoklastlar olmasına rağmen, osteoklastlar üzerinde PTH için reseptör gösterilememiştir. Osteoblastlar PTH reseptörüne ve PTH'nın uyardığı adenilat siklaz cevabına sahiptirler. PTH'nın osteoklast üzerindeki etkileri ise indirekt olmaktadır. PTH 'nun uyarması ile osteoklastların tırtıklı yüzeyi hızla artar ve bunu lizozomal hidroksilazların, kollajenazın açığa çıkması, asit fosfatazın, karbonik anhidrazın ve H⁺K⁺ATPaz'ın (proton pompası) aktivasyonu, sitrat ve laktatın birikimi, hyaluronat ve sulfatlı mukopolisakkaritlerin artmış sentezi eşlik eder. Bunların hepsi rezorbsiyonun hızlanmasını sağlar. PTH ayrıca Na⁺/Ca⁺⁺ değiştirme mekanizması ile kemikten kalsiyumun mobilizasyonunu sağlar. Hücre ve organ kültürlerinde PTH'nın osteoblast üzerine direkt etkisi gösterilmiştir. Günümüzde PTH'nın rezorptif etkisini cAMP aracılığı ile oluşturduğu kesinlik kazanmıştır. Bu etkisinin hücre içi kalsiyum dağılımını etkileyerek potansiyelize olduğu ileri sürülmüştür. PTH, adenilat siklaz, hücre içi kalsiyum ve cAMP'de artış ile kollajen sentezinde azalmaya neden olur. PTH yüksek konsantrasyonda formasyonu inhibe ettiği halde düşük konsantrasyonda kemik formasyonunu aktive eder (39,45,59,85,98).

PTH böbrek üzerindeki etkisiyle kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tubuler transportunu düzenler. Böbrek proksimal tubulusunda sodyum, potasyum ve bikarbonatın reabsorbsiyonunu önler. Burada sodyum, kalsiyum değiştiricileri üzerindeki etkisinden dolayı kalsiyumun reabsorbsiyonunun artmasından çok, ekskresyonun inhibe edilmesi söz konusudur. Proksimal tubulusta sodyum ve fosfat transportu için aktif bir transport sistem mevcut

olup bu sistem PTH tarafından inhibe edilir. PTH'nın fosfatürük etkisi hücrenin metabolik durumuna bağlıdır. Glukokortikoidler, glukoneogenezis, asidoz ve açlık PTH'ya fosfatürük cevabı değiştirebilirler. Bunların sonucu serum kalsiyumu yükselir ve fosfat düşer. PTH böbrekte kalsiyum reabsorbsiyonunu distal ve toplayıcı tubuluslardaki etkisiyle sağlar. Buradaki transport hem kalsiyuma hem de elektriksel gradiente karşı ve aktif bir transport şeklindedir (59,61,63,66).

PTH proksimal tubulustaki 1- alfa hidroksilazı aktive ederek 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımını sağlar. Bu enzim aktivitesinin düzenlenmesi hücre içi fosfat ve cAMP seviyelerine bağlıdır. D vitamin metaboliti olan 24,25 (OH)₂ D vitamini (kalsitriol) sentezi için gerekli olan enzim de böbrekte PTH etkisiyle yapılır. Kalsitriolün primer fonksiyonu ise kalsiyumun intestinal emilimini artırmak olduğundan net sonuç plazma kalsiyumunun yükselmesidir. PTH'nın barsakta etkisi 1,25 (OH)₂ D vitamini üzerinden indirekt olup direkt etkisi yoktur (1,61,66,99).

Kalsitonin: Tiroid C hücreleri tarafından yapılan bu hormon 32 amino asitli bir polipeptiddir. Gerçekte kalsitonin daha büyük bir molekül olarak sentezlenir ve etkinliği için parçalanıp kalsitonin ayrıldığında, geri kalan kısmı (katakalsin) kuvvetli bir kalsiyum düşürücü etkiye sahiptir. Kalsitonin aynı zamanda timus ve akciğer dokusunda da bulunmaktadır. Kemik dönüşüm hızı yüksek olan hayvanlarda serum kalsiyumunda hızlı bir düşmeye neden olur. Normal bir insanda hipokalsemik etki göstermez, ancak hiperkalsemi durumlarında hipokalsemik etkisi ortaya çıkar. Bu, osteoklast üzerindeki akut inhibitör etkisine bağlıdır. Bu etkiyle, kemikten kalsiyumun dolaşıma geçişi azalacağından kalsiyum seviyesi düşer. Kemik üzerindeki etkisi devamlı değildir. Bunun nedeni, hormona spesifik osteoklast üzerindeki reseptörlerin zamanla azalmasıdır ki bu olaya "down regulation" denir. Kalsitonin, reseptörlerine bağlanarak osteoklastların tırtıklı yüzeylerinde bir azalma yaparak rezorbsiyonu inhibe eder. Ayrıca böbreklerde 1- alfa hidroksilaz aktivitesini artırıcı etkisinden dolayı 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımını uyararak kalsiyum emilimi üzerinde de etkili olabilir (100,101).

Organ kültürlerinde kalsitonin osteoklast motilitesini ve aksiyonunu inhibe eder. Doza bağımlı olarak cAMP düzeyini etkiler. Osteoblastlar üzerine direkt etkisi olup olmadığı tartışma konusudur. Ancak bu hücrelerde spesifik reseptörü bulunmuştur. Kalsitoninin fizyolojik fonksiyonu büyüme, gebelik, laktasyon gibi kalsiyum gereksiniminin arttığı durumlarda iskeletin korunmasıdır (99).

D Vitamini: Doğal şekli kolekalsiferol (1,25 (OH)₂ D vitamini) günlük gıdalarla alınır veya derideki 7-dehidrokolesterolun ultraviyole ışığı etkisiyle D vitaminine dönüşmesinden elde edilir. Ergokalsiferol sentetik şeklidir. İnsanlarda her iki formu da aktiftir. Bunlar karaci-

ğerde 25-hidroksi metabolitlerine dönüşürler. D vitaminin en aktif metaboliti 1,25 dihidroksi formu böbrekte 1- alfa hidroksilazla hidroksilasyondan elde edilir. Diğer metabolitleri 24,25 (OH)₂ D vitamini ve 25,26 (OH)₂ D vitamini böbrekte hidroksillenirler. Bunlar 1,25 (OH)₂ D vitaminieksikliği olan hayvanlarda aktiftirler. Hem 25 hidroksi hem de dihidroksi metabolitleri dolaşımda taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Hayvan çalışmalarında 24,25 (OH)₂ D vitamini metabolitinin kemik formasyonunu ve kemik mineralizasyonunu etkilediği gösterilmiştir. İnsanlarda da benzer etkinin olması mümkündür. 1,25 (OH)₂ D vitamini formunun esas etki yeri ince barsaklar olup burada spesifik reseptörler gösterilmiştir. 1,25 (OH)₂ D vitamini bu reseptörlere bağlanarak kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimini artırarak pozitif bir kalsiyum dengesi sağlar. Fosfat emilimini artırması kalsiyum emilimindeki etkisinden ayrıdır. Rezorptif hormonların ilk etkisi osteoklast aktivitesini artırmaktır. 1,25 (OH)₂ D vitamini potent bir kemik rezorptif ajan olup aynı şekilde osteoklast sayısını ve aktivitesini artırır. Steroid hormonlardan farklı olarak Haff reseptörlerine bağlanır (35,61,66,101).

In vitro çalışmalarda kemik dokuda osteoklast sayısını ve aktivitesini artırarak kemikten kalsiyum açığa çıkmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda olgun osteoklastlar üzerinde 1,25 (OH)₂ D vitamini için yüksek afiniteli reseptörler bulunamamıştır. Fizyolojik konsantrasyonlarda D vitaminin primer etkisi, osteoklastları aktive etmek değildir. Kemik iliğindeki kök hücreler üzerinde etkili olarak osteoklast yapımına yardımcı olabilirler. Bu etkilerinin muhtemelen kalsiyum eksikliği durumlarında ortaya çıktığı ve düşük kalsiyuma bağlı artmış PTH sonucu olduğu düşünülmektedir. 1,25 (OH)₂ D vitaminin kemikleşme olayı üzerinde direkt etkisi olması muhtemeldir. Bunlar dışında mononükleer hücreler, immun sistem, deri ve pankreasta da etkileri vardır. Gebelik, büyüme ve laktasyon süresince büyüme hormonu, prolaktin, kalsitonin ve plasental laktojenin etkisiyle organizmada 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımı artar. Bu da artmış olan kalsiyum gereksinimine cevap verir (59,61,66,99).

Glukokortikoidler: Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerinde oldukça kompleks etkileri olup konsantrasyona bağlı olarak direkt ve indirekt etki gösterirler (102). Yüksek konsantrasyonları iskelet büyümesini bozar, kemik kütlelerini azaltır. Fizyolojik konsantrasyonlarda osteoblast fonksiyonu üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptirler. In vitro düşük konsantrasyonlarda kemik kollajen sentezini artırabilirler. Bunu muhtemelen somatomedin reseptörlerinin sayısını ve affinitesini artırarak yaparlar. Aynı zamanda rezorpsiyon artırıcı etkisi olan prostaglandinlerin sentezini de inhibe ederler. Yüksek dozda uzun süre kullanılan glukokortikoidlerin ise osteoblastik aktivite üzerinde direkt inhibitör etkileri vardır. Osteoblast öncül hücrelerinin replikasyonunu ve diferansiyasyonunu bozarlar, kollajen sentezini azaltırlar. Ayrıca intestinal kalsiyum emilimini azalttıklarından, hipokalsemiye cevap

olarak artan PTH'nın etkisiyle osteoklastik aktivitenin artmasına neden olabilirler (59,102). Osteoklastlar üzerinde direkt etkileri açık değildir. Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerindeki etkileri en çok Cushing sendromu olan hastalarda araştırılmıştır. Kortikosteroidler ekstraselüler mineral ve kemik metabolizması üzerine bir çok etkiye sahiptirler. Osteoblastlar tarafından normal kemik kollajen üretimine daima etkilidir ve in vitro olarak kültüre edilmiş kemik hücrelerinde PTH'ya duyarlılığı artırır (59,102). Ayrıca kortikosteroidler barsaktan kalsiyum emilimini inhibe ederler. Bu etkinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Normal 1,25 (OH)₂ D vitamini metabolizmasına müdahaleden ziyade direkt olarak intestinal kalsiyum transport sistemine olan toksik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Negatif kalsiyum dengesi, kalsiyumun azalmış intestinal emilimi ve artmış üriner atılımına bağlıdır ve sonuçta hafif hipokalsemi PTH'nın serum konsantrasyonunu artırır. Sekonder hiperparatiroidizm ve kemiğin PTH'ya artmış sensitivitesi kemik rezorbsiyonunu artırır. Azalmış kemik yapımı ve artmış kemik rezorbsiyonunun kombine etkileri şiddetli negatif kemik dengesine ve kemik kütlelerinde hızlı bir azalmaya neden olur (59,64,102-104).

Büyüme hormonu (GH): Bu hormonun tüm dokularda olduğu gibi iskelet dokusunda da formasyonu artırıcı etkileri vardır. Özellikle kemik maturasyonuna kadar olan devrede kemik kütlelerinin artmasında önemli rol oynar. İskeletin maturasyonundan sonra da, yaşa bağlı azalmakla beraber GH sekresyonu devam eder. Yetişkinde GH sekresyonu küçük ve seyrek pulsasyonlarla karakterizedir. GH seviyesine dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)-I seviyesinin artması eşlik eder. GH'nın çocuk ve adolesanda, lineer büyüme üzerindeki etkisi açıktır. GH kemik üzerinde etkisini direkt ve dolaylı yollardan gösterebilir. GH ayrıca pubertal dönemde gonadal maturasyonda da rol oynamakta ve dolaylı olarak kemik doku üzerine ikincil bir etki daha göstermektedir (105). GH protein metabolizmasında anabolik bir etkiye sahiptir. Bu etki sonucu kas kütleleri ve gücü artar. Bu da egzersiz kapasitesinin, dolayısıyla kemik kütlelerinin artmasına neden olur. GH aynı zamanda kemik fizyolojisi üzerinde etkili olan gonadal steroidlerin sekresyonunu da potansiyalize eder. GH'nın mineral metabolizması üzerinde de etkileri vardır. İnsanlarda test amaçlı tek doz uygulanması 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyelerini artırır. Bu etki geçicidir ve kronik kullanımda 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyesinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Fizyolojik konsantrasyonlarda barsak epitelinin D vitaminine duyarlılığını arttırdığı öne sürülmüştür. PTH seviyelerinde önemli bir değişiklik yapmamasına rağmen idrar cAMP miktarının artması PTH'ya renal tübül duyarlılığının arttığını gösterir (81,59,61,73-75,81,106-108).

GH'nın kemik üzerindeki etkilerinin önemli bir kısmı diğer dokularda olduğu gibi IGF-I üzerinden olmaktadır. Bu iki peptidin kemik fizyolojisi üzerinde birbirine bağımlı ve

bağımsız önemli etkileri vardır. Bu etkileşimin en iyi görüldüğü yer epifizdeki büyüme plaklarıdır. Kemiklerin uzunlamasına büyümesinde GH direkt olarak etkilidir. Kondrosit öncü hücrelerinin diferansiyasyonunu sağlar. GH, IGF-I'in lokal yapımını ve kemik dokunun bu faktöre cevabını artırır. Matür kemikte ise bu iki peptidin etkileri daha az bilinmektedir. Kemik formasyonunda belirgin, rezorbsiyonunda ise az miktarda artmaya neden oldukları gösterilmiştir. GH, osteoblastların miktarında ve fonksiyonlarında artışa neden olur (35,37,109).

İnsülin: İnsülin genel olarak anabolik bir etkiye sahiptir. In vitro fizyolojik konsantrasyonlarda insülinin kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda IGF-I reseptörleri üzerinden indirekt etki ederek, kemik formasyonunu artırıcı etki gösterir (110,111).

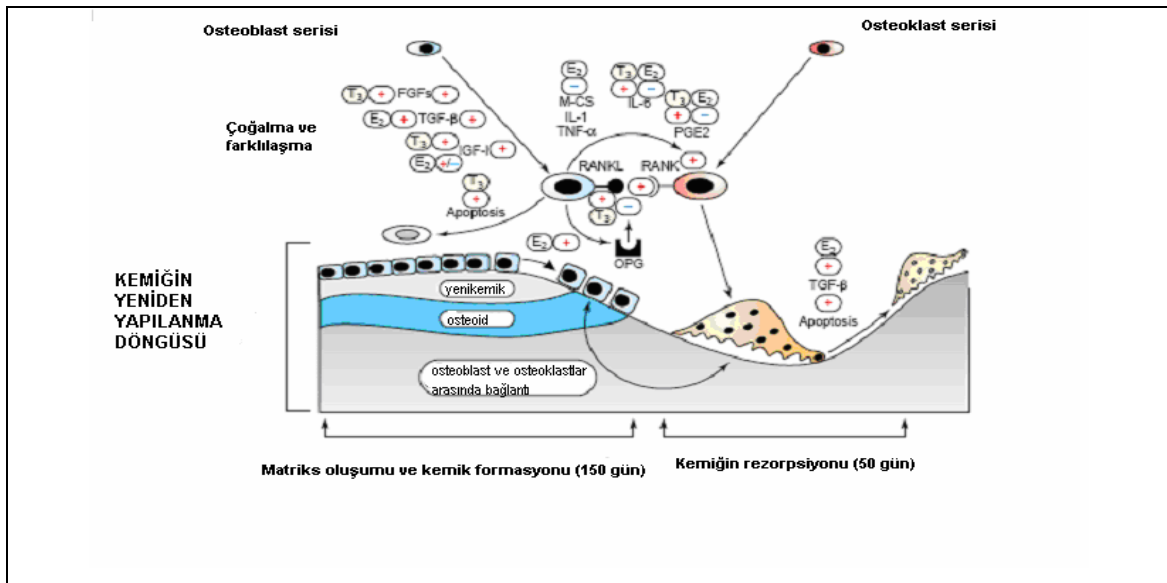
Tiroid hormonları: Yüksek konsantrasyonda tiroid hormonları kemik dönüşüm hızını artırır, hiperkalsemiye neden olur. Rezorbsiyonun uyarılması tiroid hormonun en belirgin etkisidir. Fizyolojik konsantrasyonda tiroid hormonun kemik doku üzerindeki etkisi maturasyona dek olan devrede çok önemlidir. Tiroid hormonları büyümeyi hızlandırır. Bu etki kısmen hipofizde büyüme hormonunun sentezini arttırmasına bağlıdır. Tiroid hormonları direkt olarak somatomedinlerin ve diğer kıkırdak büyümesini düzenleyen faktörlerin sentezini artırır. Maturasyondan önceki dönemde tiroid fonksiyonlarının azalması durumunda kemik dönüşüm hızı yavaşlayarak büyüme bozulur. Tiroid hormonunun kıkırdak büyümesini uyarıcı etkisi, dengeli bir büyüme için gereklidir (112,113).

Cinsiyet hormonları: Cinsiyet hormonlarının iskelet üzerinde belirgin etkileri vardır ve bunun en iyi göstergesi hormonal etkiler ile bozulmuş puberte durumunda BMD ve zirve kemik kütlelerinde (PBM) bozulma görülmesidir (31). Cinsiyet hormonları, iskeletin cinsiyete bağlı şekillenmesini sağlar, pubertede büyümenin ani hızlanmasını düzenler, ve puberte sonrası epifizyal büyüme plaklarının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerin büyümesini sonlandırmada etkili olur. Sonraki yıllarda ise hem encondral, hem de intramembranöz kemik formasyonunu ve endokortikal kemik rezorbsiyonunu etkiler (Şekil 6) (1,31,32,112,113).

Adolesan dönemde kemik kütlesi uzun kemiklerde, kemik çapında, kortikal kemik kalınlığında ve trabeküler kemik kütlelerinde devamlı bir artış gösterir. Tüm bu düzenlemelerde diğer faktörlerin yanı sıra cinsiyet hormonlarının da etkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 6). Yetişkin kadında östrojenin trabeküler kemiğin yeniden yapılanmasını baskıladığı ve osteoblast, osteoklast arasındaki dengeyi koruyarak kemik kütlelerinin devamında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (32). Östrojen ve androjenler, sitokinler üzerine olan etkileri ile rezorbsiyonu baskırlar. Östrojen eksikliğinde osteoblast yaşam süresi kısalmır, dolayısıyla yapılan kemik miktarı azalmır. Buna karşılık aktive olan osteoklastlar daha derin ve geniş

rezorpsiyon lakunaları yaparlar. Çalışmalar östrojenin her iki cisiyette de kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olduğunu göstermiştir (114,115). Östrojen, kemik üzerindeki etkisini östrojen reseptörü- α ($ER\alpha$) üzerinden yapar. Postmenopozal kadında mononükleer hücreler, özellikle de T lenfositler fazla miktarda IL-1, tümör nekrozu faktörü (TNF)- α sentez ederler (90,92,94). TNF- α , RANKL'ın stromal yapımını artırır. Öncü hücrelerin diferansiyasyonunu uyarır, IL-1' in de benzer etkisi olduğu gösterilmiştir (53,94).

Kemik biyolojisinde önemli olan bir diğer sitokin ise IL-7'dir. IL-7 reseptörü eksik olan hayvanlarda kemik kütlelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (116). İnflamatuvar sitokinler, IL-1 ve TNF- α , postmenopozal kadınlarda IL-7 sekresyonunu uyarmaktadır. IL-7, T lenfositlerde RANKL ve M-CSF ekspresyonunu artırır, bu da osteoklast formasyonu ve aktivitesinin artmasına neden olur (90,117). Hayvan çalışmalarında kemik iliğinde IL-7 mRNA'sının östrojen eksikliğinde azaldığı, östrojen tedavisiyle birlikte normale döndüğü gösterilmiştir. IL-7 osteoblastlar üzerinde de etkilidir. Osteoblast transkripsiyon faktörü kodlayan genin aktivasyonu son yıllarda osteoblast fonksiyonunun en iyi belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. IL-7 kullanımı ile osteokalsin düzeylerinin azaldığı ve gen ekspresyonunun düştüğü gösterilmiştir (118).



Şekil 6. Kemik yeniden yapılanma döngüsünde tiroid hormonları ve östrojenin etkisi (98).

Lokal ve sistemik büyüme faktörleri: Çeşitli dokularda, sentezlendiği hücreler üzerinde (otokrin) veya bitişik hücreler üzerinde (parakrin) etkili olabilen çok sayıda büyüme faktörü gösterilmiştir. Kemik matriksi büyüme faktörlerinden zengindir. Bu faktörler ya ke-

mik dokudaki çeşitli hücreler tarafından sentezlenirler veya dolaşımdan kemik dokuya geçerler. Bu faktörlerin bazılarının köken aldığı hücreler net olarak tanımlanamamıştır. Fakat büyük kısmının osteoblast, kan ve kıkırdak kökenli olduğu bilinmektedir. Bunlar PDGF, FGF, IGF-I ve II, epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF- β ve BMP-2'dir. Bu faktörlerin sentezleri, etkilerini kemik dokuda gösteren hormonlar tarafından düzenlenir. Hormonlar, aktivasyon seviyesindeki lokal faktörleri, reseptöre bağlanmalarını, bağlayıcı protein seviyelerini ayarlarlar. Kemik matrikste birden fazla sayıda büyüme faktörünün bulunmasının nedeni açık olarak bilinmemekle beraber bu faktörlerin farklı fizyolojik ve patolojik koşullar altında farklı fonksiyonlarının olması muhtemeldir (39,76,90,94,112,119,120).

Bu büyüme faktörleri, farklı mekanizmalarla kemik hücre çoğalmasını uyarırlar ve kemik dokuda farklı etkilerde bulunurlar. PDGF, sistemik bir büyüme faktörü olarak etkili olmaktadır. Ancak hücre büyümesinin otokrin ve parakrin bir düzenleyicisi olarak rol oynar. Osteoblast ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmesinin yanı sıra sistemik dolaşımdan da kemik matrikse geçebilir. Lokal ve sistemik kaynaklı olmasına bağlı olarak fonksiyonu değişebilir. Osteoblastlarda yapılan PDGF, kemiğin yeniden yapılanmasında fizyolojik bir fonksiyona sahiptir. Trombosit kökenli olan faktörler genellikle trombosit agregasyonundan sonra kemik dokuda görülürler ve yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar (112).

Kemik matrikste IGF-I ve IGF-II bulunmaktadır. IGF-I, sistemik dolaşımla kemik dokuya ulaşabileceği gibi kemik dokuda fibroblast ve osteoblastlar tarafından da sentezlendiği gösterilmiştir. IGF-II ise daha çok sistemik bir düzenleyici olarak görülmektedir. IGF-I sentezinin PTH, GH ve östradiol tarafından artırıldığı bilinmektedir (59,94). Bu ajanların osteoporoz tedavisindeki etkisinin de bu yolla olabileceği öne sürülmektedir. IGF-I'in kemik dokuda mitojenik aktivitesine ek olarak osteoblast diferansiyasyonunda da etkisi vardır. Bu özelliğinden dolayı kemiğin yeniden yapılanmasında fizyolojik bir fonksiyon yapması olasıdır. IGF-I hücre replikasyonunu etkilemeksizin tip I kollajen, osteokalsin ve matriks sentezini artırır. IGF-II'nin diğer dokulardaki etkisi IGF-I'inkine benzemekle beraber kemik dokudaki etkisi tartışmalıdır. Osteoblast üzerindeki IGF reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanırlar. Mekanizma iyi bilinmemekle beraber yeni yapılan kollajenin yıkımını engellerler. Kemik dokudaki büyüme faktörlerinin miktarındaki değişiklikler her zaman sentez miktarındaki artma veya yıkımdaki azalmayı yansıtmazlar, bazen de serum konsantrasyonlarındaki azalmalara paralel değişiklikler gösterebilir. Bu büyüme faktörlerinin serum seviyelerinin yaşlanma ile azaldığı bildirilmiştir. Bu, muhtemelen büyüme hormonunun sentezindeki azalmaya paralellik gösterir (59,94,121).

TGF- β , RANKL yapımını azaltırken ayrıca OPG yapımını artırmaktadır. TGF- β 'nın

organizmada en yoğun bulunduğu yerlerden birisi kemik dokudur. TGF- β , osteoblast üzerindeki PTH reseptörlerinin sayısını arttırabilir (53,59). Osteoblastlar tarafından sentezlenip hücreden inaktif, latent formda salgılanır ve kemik matriksine yerleşir. Osteoblastlar aynı zamanda TGF- β için yüksek affiniteli reseptörlere sahiptirler. TGF- β , osteoblast öncü hücrelerinin replikasyonunu uyarır ve kollajen sentezini arttırır. Rezorbsiyon üzerindeki etkileri tartışmalıdır (59,94).

Kemik matriks demineralize edilip bir kas içine implante edildiğinde, perivaskuler mezanşimal hücrelerin ayrıldıkları ve implant sahasına doğru göç ettikleri, çoğalarak kırıkta ve kemik hücrelerine diferansiye oldukları gözlenmiştir. Bunu da matriks içindeki bazı faktörlerin sağladığı ileri sürülebilir. BMP-2, kemik matrikste bu etkiye sahip faktör olarak, bazı hayvanları ve insan kemik matriksinden ve osteosarkoma dokusundan izole edilmiştir. Saf BMP-2'nin benzer cevabı tek başına yapabildiği gösterilmiştir. Trabeküler kemikte kortikal kemikten daha az miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Farelerde BMP-2'nin etkisi büyüme hormonuna bağımlıdır. Yaşlanma ile kemik matriksindeki miktarı azalır. Osteomalazide BMP aktivitesi düşüktür (103).

Endotelial büyüme faktörü (EGF), FGF ve IGF-II'yi de içeren polipeptid ailesinin üyesidir. Bu faktörler benzer biyolojik aktiviteye sahiptirler. In vitro çalışmalarda EGF'nin DNA sentezini arttırdığı gözlenmiştir. Heparin, hücre yüzey reseptörüne EGF'nin affinitesini artırır. Heparin ve EGF arasındaki etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. EGF, kemik kollajen sentezini azaltır, bu da osteoblastik fonksiyonun direkt inhibisyonunu gösterir. Bu etki uzun süreli kültürlerde tamamen ortadan kalkmaktadır. EGF'nin in vitro olarak kemiğin yeniden yapılanması üzerindeki etkisi bilinen diğer büyüme faktörlerinkinden farklıdır. Kemik hücre replikasyonu üzerindeki etkisiyle beraber endotel hücre replikasyonu ve neovaskularizasyondaki uyarıcı etkileriyle EGF kemik tamirinde önemli bir rol oynar. EGF'nin normal kemik matriks yıkımı ve rezorbsiyonu üzerinde etkisi yoktur (120).

PGE₂ kemik rezorbsiyonunun ve cAMP yapımının güçlü uyarıcısıdır, RANKL yapımını uyarır. PGE₂, PTH benzeri etki göstererek cAMP'yi artırır. PTH ve PGE₂ her ikisi de kemikte cAMP yapımını arttırmakla beraber kemik rezorbsiyonu ve formasyonu üzerindeki etkileri oldukça farklıdır (59). PGE₂ osteoklastik aktivitenin geçici inhibisyonuna neden olur. Kemik rezorbsiyonu yapabildikleri konsantrasyonlarda, PTH kollajen sentezini inhibe ederken, PGE₂ artırır. PGE₂ yüksek konsantrasyonlarda ise osteoblastik kollajen sentezini inhibe edebilir (59). Sitokinler, büyüme faktörleri, trombin, bradikinin ve PTH'nın PGE₂ yapımını uyardığı gösterilmiştir. PGE₂ fizik strese cevapta bir mediator olabilir. Kemik rezorbsiyonunda etkili olan diğer prostaglandinlerden PGI₂ kemik hücre ve kültürlerinde gös-

terilmişlerdir. Glukokortikoidlerin prostaglandin yapımını inhibe ettikleri bilindiğinden kemik üzerindeki etkilerinin bir kısmının bu yolla olması mümkündür (50,59,70).

Kemiğin yeniden yapılanması osteoklast ve ortamdaki diğer hücreler arasındaki kompleks bir etkileşimin sonucudur. Osteoklastın etkileştiği diğer hücreler kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar, makrofajlar, T-lenfositler, kemik iliği fibroblastlarıdır. Bu hücreler sitokinler yapma yeteneğindedirler. Bunlardan IL-1, TNF- α ve β , M-CSF ve interferonun kemik üzerindeki etkileri bilinmektedir (90,94). IL-1, monosit-makrofajlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından yapılır ve organ kültürlerinde kemik rezorpsiyonunu stimule etme yeteneğindedir. IL-1'in uzun süreli insan kemik iliği kültürlerinde osteoklast benzeri hücre formasyonunu stimule edebileceği gösterilmiştir. In vivo çalışmalarda da IL-1'in osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimule edebileceği saptanmıştır. Direkt etkilerinin yanısıra IL-1, PTH üzerinden de indirekt olarak rezorpsiyonu etkileyebilir. Düşük konsantrasyonlarda kollajen sentezini artırıcı etkileri vardır. TNF- α , monositlerden açığa çıkan sitotoksik bir faktördür (90,94). Osteoklastik aktivitede belirgin bir artışa neden olur. Bu etki, kalsitonin ve interferon- γ tarafından inhibe edilebilir.

Interferon- γ , aktif lenfositler ve makrofajlar tarafından yapılan, osteoklast aktivitesi ve formasyonu üzerinde önemli lokal etkilere sahip bir diğer sitokindir. Çok nukleuslu osteoklastların yapımı için gerekli öncü hücrelerin füzyonunu inhibe eder; osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerinde de inhibe edici etki gösterir.

M-CSF, makrofajlar, stroma hücreleri, endotelial hücreler veya T-lenfositler tarafından yapılır. M-CSF'nin asıl etkisi hematopoez üzerinde görülürken, osteoklast formasyonunu da artırır. Fakat tek başına osteoklast diferansiyasyonu yapmak için yeterli değildir.

Sitokinler için bir genelleme yapmak gerekirse; IL-1, 6, 11, 15, 17 ve TNF- α osteoklast formasyonunu artırırken, IL-4, 10, 12, 13 ve 18, TGF- β , interferon- γ azaltmaktadır (35,38,42,47,53,59,70,94).

Kemiğin büyümesi ve yeniden yapılanması sistemik ve lokal farklı faktörler tarafından kontrol edilen kompleks bir olaydır. Bu kontrolün herhangi bir seviyede bozulması, kemik metabolizmasını etkileyecek ve metabolik kemik hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olacaktır.

EGZERSİZİN KEMİK DOKU ÜZERİNE ETKİLERİ

Kemik esas olarak vücuda destek veren, ağırlığı taşıyan, vital organları koruyan, kasların yapışması ile hareketi sağlayan bir dokudur. Bu görevi nedeniyle yer çekimi ve dışardan gelen diğer uyarılar ile sürekli olarak mekanik bir yük taşır. Wolf yasasına göre yüklenme bölgesi ve yükün büyüklüğüne bağlı olarak kemik kütlesi ve kemik kütlesinin vücuttaki dağılımı değişime uğrar, kemiğe yük bindikçe kütle artar ve immobilizasyon osteoporozu olduğu gibi kemik üzerindeki yük azaldıkça kütle azalır (12,122).

Fiziksel aktivite, kemik kütlesinde artışı sağlayan bir faktördür. Osteoblastlar mekanik strese duyarlı hücrelerdir. Tekrarlayan fiziksel stresin, etkilediği kemik bölgelerinde kemik formasyonunda belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir. İskelet devamlı fiziksel uyarı gereksinimi içindedir. Hareketsizlik kas kütlesi ve buna paralel kemik kütlesini azaltır (5,8,78,80,123-127). Ayrıca aerobik ya da anaerobik egzersizin kemik doku üzerinde farklı etkiler oluşturduğu da gösterilmiştir (128).

Klinik çalışmaların çoğunda, çocukluk döneminde düzenli fiziksel aktivite, spora katılım ve antrenmanın boy uzunluğunu, en fazla boy uzama hızına ulaşma zamanını ve cinsiyet özelliklerinin gelişimini etkilemediğini göstermektedir (18,129,130-135). Bununla birlikte, spor dalı ve cinsiyete bağlı değişiklikler gözlenebilmektedir. Beyzbol, futbol ve basketbol oynayan ve yüzen erkek çocuklarda iyi düzeyde iskelet gelişimi görülürken; (6,133,136-138) atletizm, jimnastik ve bale yapan kız çocuklarda iskelet gelişiminde gecikme söz konusudur (6,15,137,139,140).

Çalışmalar değerlendirildiğinde, fiziksel aktivitenin bütün yaş gruplarında kemik büyümesi, hedef kemik kütlesi ve bölgesel kemik mineral yoğunluğuna sedanterler ile kıyaslandığında olumlu katkı sağladığı görülmektedir (18,19,136,141-147). Ancak elit sporcular ve yoğun egzersiz yapanlar için yaşa, antrenman sıklığına ve yapılan spor aktivitesinin tipine bağlı olarak farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ağır egzersizin, özellikle genç kadınlarda, amenoreyle birlikte kemik kütlesi üzerinde azaltıcı yönde etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu tablo “kadın atlet üçlemesi” (FAT) olarak adlandırılmaktadır (21-30). Bu nedenle de pek çok araştırmacı fiziksel aktivitenin artırılması ile kemik ve kasta stres oluşturabilecek kadar yoğun egzersiz programlarının birbirinden farklı değerlendirilmesi gerektiği kanaatini taşımaktadır.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozukluk sonucu kemik kalitesinin bozulması ve buna bağlı kırıklarla giden metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz 1900’lerin sonlarına doğru dikkatleri daha fazla üzerine çekmiştir. Bunda kırık miktarının giderek artışı önemli rol oynamıştır. Osteoporozla bağlı kemik kırıklarına erişkin

dönemde sık rastlanmaktadır. Günümüzde giderek daha da yaygın olarak kabul edilen ise osteoporozun bir çocukluk dönemi hastalığı olduğudur (1,12). İleri yaş grubundaki kırıkların kadınlarda %50'sini ve erkeklerde %20'sini osteoporozla bağlı kırıklar oluşturmaktadır. Osteoporozun tedavisi için farklı farmakolojik ajanlar kullanılmakla birlikte, kemik dokunun mekanik uyarıya cevabının iyi bilinmesi nedeniyle osteoporozdan korunma ve tedavisinde egzersiz kullanılmaktadır (67,148,149).

Egzersizin kemik yoğunluğunu nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmaların sonuçları yaşa, egzersizin tipine, yoğunluğuna ve cinsiyete bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Açıklık getirilmesi gereken diğer bir konu da belli bir dönem yapılan egzersiz ile kazanılan veya kaybedilen kemik mineral içeriğinin egzersizin bırakılmasından sonra nasıl etkilendiğidir.

Egzersizin Kemik Yoğunluğuna Etkisinde Başlama Yaşının ve Egzersiz Yoğunluğunun Rolü

Çocukluk ve ergenlik döneminde kemik mineral içeriği PBM'ne ulaşana kadar artış gösterir. PBM düzeyi ve ardından oluşan kemik mineral kaybı osteoporoz oluşumundaki en önemli faktörlerdir. Bu nedenle de PBM'yi belirleyen faktörler çok iyi değerlendirilmelidir. BMD ve hacimsel BMD yaşa bağlı olarak belirgin artış gösterir (1,19,31,138,143,145,150-158). Yaşamın erken dönemlerinde kemik kütlesi esas olarak genetik ve çevresel etkilerin kontrolü altındadır. Tenisçilerde dominant kol ile diğer kolun kıyaslandığı çalışmalarda, dominant kolda kemik yoğunluğunun daha yüksek olması tekrarlayan egzersizin genetik ve beslenmeden bağımsız olarak kemikte mineral yoğunluğuna katkı sağladığının tartışma götürmez bir bulgudur (159). Diyetle kalsiyum alımı ve fiziksel aktivite bu dönemde kemik kütlesini belirleyen önemli faktörlerdir (79,160).

Deneysel ve klinik çalışmalarda, egzersizin kemik dokuya etkisinin özellikle puberte öncesi dönemde belirgin olduğu bildirilmiştir (12,143,159,161). Puberte öncesi ve puberte dönemindeki çocuklarda egzersiz uygulamalarını değerlendiren çalışmalar, fiziksel aktivitenin artırılması gerektiği yargısını destekler niteliktedir. Çoğu çalışmanın sonucu kemik yapısının egzersizden olumlu yönde etkilendiğini göstermektedir. Egzersizin niteliği ve çocukların cinsel açıdan ulaştıkları seviye, egzersizin kemik üzerindeki etkilerinde belirleyici olmaktadır. Kemik puberte öncesi dönemde egzersizin etkilerine daha duyarlıdır. Pubertal büyüme; hem periosteal, hem de endokortikal yüzeylerde çok hızlı seyirli bir kemik kazanımıdır. İskelet sisteminin matürasyonu sırasında, egzersiz ile etkilenebilir endosteal ve periosteal

kemikleşme süreçleri sözkonusudur. Büyüme sürecinde kemik, egzersizin osteojenik uyarılara daha belirgin yanıtlar vermektedir. İmmatür kemiğin egzersiz ile oluşan mekanik yüke adaptasyon için daha büyük bir potansiyele sahip olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (137).

Çocuklarda yapılan egzersiz çalışmalarında, göreceli olarak kısa süreçlerde tamamlanmış (7-9 ay) egzersiz programlarında bile, çocuklarda kemik kazancı saptanmıştır. Genelde, femur boynu ve lomber vertebralarda artış yönünde etkilenmiştir. Puberte öncesi dönemde egzersizin yoğunluğunun artması (zamanında ve/veya tekrar sayısında), kontrollerle kıyaslanan iskelet bölgelerinde daha büyük kemik mineral kazançlarına neden olmaktadır. Daha az yoğunlukta egzersiz yapanlarda trokanter ve femur boynunda pozitif etki oluşmaktadır. Puberte öncesi dönemin sonlarına doğru ve erken puberte döneminde lomber vertebralarda kemik mineral yoğunluğunda artış gösterilmiştir (137). Çalışmalar, çocukluk yaş grubunda yüklenme oluşturan egzersizleri kemik açısından olumlu etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (18, 19,132,134,142,147,161-173).

Deneysel çalışmalarda hafif ve orta düzeyde egzersizin normal kemik büyümesi ve mineralizasyonu için gerekli olduğu, yoğun egzersizin ise uzun kemiklerde boyuna uzamayı ve kemik geometrisini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (12,174,175).

Egzersizin Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri ve Egzersizin Kemik Yoğunluğuna Etkisinde Cinsiyetin Rolü

Hem tek seferlik hem de tekrarlı nitelikteki egzersiz hipotalamik hormonların salınımını etkiler (129,176-184). Uzamış egzersiz durumunda hipotalamusun paraventricüler nükleuslarından çok miktarda kortikotrop salgılatıcı hormon salgılamakta ve buna bağlı olarak hem hipofiz-adrenal aksı uyarılmakta hem de gonadotropin salgılatıcı hormon ve gonadal fonksiyonlar baskılanmaktadır (176,179). Ağır egzersizde salgılanan kortikotrop salgılatıcı hormonun artışına bağlı olarak testiküler fonksiyonlar da olumsuz etkilenmektedir (179). Luteinizan hormon (LH) seviyesinin egzersize bağlı olarak düştüğü gösterilmiştir (179,185). LH seviyesindeki düşüşün sebebi bilinmemekle birlikte FAT'da egzersize bağlı olarak anovuluar siklus ve östrojen seviyesinde düşmeye neden olduğu düşünülmektedir (179,182,185,186). LH seviyesindeki değişiklikler kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir (185). Genel olarak egzersize bağlı olarak folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerinde değişim görülmemektedir. Bazı hayvan deneylerinde, egzersize bağlı olarak inhibin düzeylerine FSH ile resiprokal bazı değişiklikler gösterilmiştir, ancak akut egzersiz sonrası insanlarda böyle bir değişiklik saptanmamıştır (185).

Östrojen seviyesinin düşük olması kadınlarda osteoporozu neden olduğu bilinen bir durumdur (187,188). Erkeklerde LH seviyesindeki düşüşe plazma testosteron düzeyinin eşlik etmediğini (176,183) ya da tetosteron seviyesinde düşüşe neden olduğunu (179) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Puberte öncesi dönemde egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak egzersizin testosteron seviyesine etki etmediği, ancak puberte ve sonrası dönemde hem hafif hem de yoğun egzersizin testosteron düzeyini artırdığı da gösterilmiştir (189).

Fiziksel aktivite, spora katılım ve antrenmanın menarj yaşı üzerine etkileri de sıklıkla araştırılan konulardandır (20,129,139,190). Yarışmacı düzeyde yapılan egzersizlerin çocuklarda büyüme ve gelişme üzerine etkisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Jimnastik, bale ve paten gibi sporlarla yarışmacı düzeyde uğraşan çocuklarda büyüme hızının ve ergenlik gelişiminin olumsuz etkilenebileceği, ergenlik döneminde antrenman düzeyinin azaltılması gerektiği bildirilmiştir (4,15,139). Jimnastik yapan kız çocuklarının yaşlıları ile karşılaştırıldığında menarj yaşının geciktiği; daha düşük yağ oranı, kısa boy ve düşük vücut ağırlığına sahip oldukları (20,162,191) ve artistik jimnastikçilerde büyüme potansiyelinin ritimik jimnastikçilerden daha düşük olduğu belirtilmiştir (14). Profesyonel kadın yüzücülerde orta düzeyde hipogonadizm ve uzun mesafe koşucusu kadınlarda da siklus bozuklukları olduğu saptanmıştır. Erkeklerde uzun mesafe koşucularında da, testosteron düzeylerinde değişiklik, libido kaybı ve fertilité ile ilgili değişiklikler saptanmıştır (176,177).

Vücut yapılanmasında cinsiyete bağlı değişkenlik bilinmektedir ve bu durumdan temel olarak cinsiyet hormonları sorumludur. Otopsi çalışmalarında erkek fetüslerde kemiklerinin daha büyük ve ağır olduğu bildirilmekle birlikte, klinik çalışmalarda pubertal döneme kadar kız ve erkek çocuklarda bölgesel BMD ve kemik mineral içeriği (BMC) açısından önemli bir farklılık saptanmamaktadır. Kadınlar da erkekler gibi egzersizin olumlu etkilerinden faydalanmaktadır. Ancak ağır ve/veya yoğun egzersiz yapan kadınlarda egzersizin olumsuz etkileri daha belirgin olarak görülmektedir (9,24,165). Kemikteki cinsiyetler arası fark pubertal dönemde belirginleşmeye başlar (143,145,154-156,165,172,192-196.). Erkeklerde pubertel büyüme kızlardan 1-2 yıl kadar uzun sürmektedir ve bu durumda kemiklerin daha uzun olması gibi cinsiyete özgü kemik özelliklerinin gelişmesine destek olmaktadır. Ayrıca BMC artışı erkeklerde geç adölesan döneme kadar devam ederken kızlarda pubertenin hemen sonrasında durmaktadır. Sonuç olarak gelişim sürecindeki cinsiyete bağlı bu farklılıklar nedeniyle, egzersiz cinsiyete bağlı olarak kemik üzerinde farklı etkiler göstermektedir (165,176,177,193).

OSTEOPOROZ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikromimarisinde bozukluk sonucu kemik kalitesinin bozulması ve buna bağlı kırıklarla giden metabolik bir kemik hastalığıdır (33,36,197,198). Çocukluk döneminde kemik doku devamlı artar. Bu hızlı artış her iki cisiyette de yaklaşık 25 yaşa dek devam eder (31,152). Buna kemiğin yapılanması denir. Bu yaştan sonra ise kemik rezorbsiyon ve formasyonu arasında iyi bir denge sağlanarak kemik doku kütlesi yıllarca korunur. Kemik yaşam boyu devamlı kendisini yenileyen bir dokudur. Her zaman kemik dokuda yapım yıkımı takip etmiştir. Osteoporoz oluşumunda bu dengede herhangi bir nedenle ortaya çıkan bozukluklar önemli rol oynar. Rezorbsiyonun hızlanması, formasyonun bunu kapatamaması veya rezorbsiyon sabit kaldığı halde formasyonun azalması osteoporoz patogenezinde en sık karşılaşılan durumdur. Bunlardan ilki yüksek döngü hızlı, ikincisi ise düşük döngü hızlı metabolik kemik bozukluğuna neden olur.

Genellikle 35-40 yaşlardan sonra rezorbsiyon/formasyon dengesinin rezorbsiyon lehinde bozulduğu görülür. Yavaş bir kemik kaybı tabloya eklenir. Kadınlarda bu gidişi hızlandıran menopoza'dur. Östrojen düzeylerinin hızla düşmesi ile birlikte kemik dokuda hızlı bir kayıp başlar. Menopozun 5-10 yılı içinde bu kayıp en yüksek düzeyine ulaşır. Sonrasında ise kadın ve erkekde kemik kaybında yeniden benzerlik sağlanır.

Osteoporoz ve Risk Faktörleri

Osteoporoz kendi içinde primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder osteoporoz endokrinolojik, metabolik veya diğer bazı patolojilere eşlik ederken primer form yaşın ilerlemesi ile birlikte veya menopoz sonrası ortaya çıkar. Primer osteoporoz ortaya çıkışını kolaylaştıran çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu risk faktörlerinin herbiri osteoporoz patogenezinde önemli rol oynarlar.

En önemlilerinden biri kişinin genç erişkin döneminde ulaştığı PBM'dir. Kazanılan kemik kütlesi ne kadar fazla ise ileri yaşlarda ortaya çıkacak osteoporoz riski o derece az olacaktır. Genetik, kemik kütlesinin kazanılmasında önemli bir rol oynar. İkiz çalışmaları kemik kütlesinin büyüklüğünün %70-80 genetik faktörler tarafından belirlendiğini göstermektedir (33,38,149,199,200). Çevresel faktörlerin rolü ise %20-30 arasındadır. Genetik ve çevresel faktörler arasında iyi bir etkileşim söz konusudur (41,201,202). Çevresel faktörlerden en önemlileri günlük kalsiyum alımı ve egzersizdir (135,145,163,203-205).

Tablo 2. Osteoporoz ve kırık için risk faktörleri (197.)

Majör risk faktörleri
Yaşın 65'ten büyük olması
Vertebrada kompresyon kırığı öyküsü
40 yaşından sonrası kırık öyküsü
Ailede osteoporoz kırığı (özellikle annede kalça kırığı) öyküsü
3 aydan uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi *
Malabsorpsiyon sendromu
Primer hiperparatiroidi
Düşmeye eğilim
Direkt radyografide belirgin osteopeni
Hipogonadizm
Erken menopoz (45 yaşından önce)
Minör risk faktörleri
Romatoid artrit
Klinik hipertiroidi hikayesi
Kronik antikonvülzan tedavisi
Diyetle yetersiz kalsiyum alınması
Sigara
Aşırı alkol alımı
Aşırı kafein tüketimi
Vücut ağırlığının 57 kg'dan düşük olması
25 yaşındaki vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi
Kronik heparin tedavisi

* 3 aydan uzun süreli 7.5 mg ve üstünde prednison ve eşdegeri kullananlarda osteoporoz tedavisine başlanması, 2.5mg ve üstünde prednison ve eşdegeri kullananlarda ise BMD ölçümü yapılması önerilmektedir.

Kalsiyum alımı özellikle büyüme çağında çok etkilidir. Çocukluktan itibaren diyetle yüksek kalsiyum tüketen toplumlarda ulaşılan PBM düşük kalsiyum içeriği ile beslenen toplumlara göre daha yüksektir. Yenidoğan bir çocukta toplam vücut kalsiyumu yaklaşık 25 gr'dır. Büyüme süresince günde yaklaşık 400 mg kalsiyum iskelette yerleşir. Kalsiyum gereksinimi büyümenin hızlı olduğu yıllarda en fazladır (206). Büyüme döneminde diyet ile kalsiyum alımı düşük olan bölgelerde yaşayan çocuklarda, diyete kalsiyum eklenmesinin kemik

yapının hem boyut hem de mineral yoğunluğuna olumlu katkı sağladığı bilinmektedir (206). Kalsiyum alımının egzersiz ile desteklenmesi kemik yapım hızını belirgin olarak artırmaktadır (134,145,204,205,207). Laktasyonda ve gebelikte kalsiyum gereksinimi artar. Erken menapoz yıllarında ise diyetle tüketilen kalsiyumun önemi daha azdır (33,199,206).

İrksal farklılıklar hem kemik kütlelerini hem de kırık prevalansını etkiler. Afrika kökenli kişiler daha yüksek kemik kütlelerine ve daha düşük kırık riskine sahiptirler. Asyalı kadınların kemik kütlesi beyaz kadına göre daha düşüktür (33). Ayrıca kişilerin şehir veya kırsal alanda yaşıyor olması da kırık şekli ve görülme yaşı üzerinde etkili olmaktadır (148). Sigara, aşırı alkol tüketimi, gıdalarla alınan aşırı sodyum miktarının kemik yapımı üzerinde negatif etkileri vardır (33,208).

Osteoporozda Tam Yöntemleri

Osteoporoz, kişiyi artmış kırık riskine maruz bırakan, kemik gücünde azalmayla karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. Kemik gücünü belirleyen iki ana özellik kemiğin kütlesi ve kalitesidir (197).

Risk faktörleri ve altta yatan hastalıkları ile birlikte değerlendirilen kişide osteoporoz tanısı konmasında esas nokta BMD ölçümüdür (198). Kemik mineral yoğunluğu gr/cm^2 olarak mutlak değerlerle veya referans bir gruba göre standart sapma değerleri ile (T- ve Z-skorları) göreceli olarak tanımlanabilir. T-skoru genç (20-29 yaş), sağlıklı erişkinlerin zirve kemik kitlelerinin ortalamasından olan standart sapmayı gösterir. Z-skoru ise aynı yaş ve cinsiyet grubundaki sağlıklı kişilerin kemik kütlesi ortalamasından olan standart sapmayı belirtir. Referans alınan topluma göre T- ve Z- değerleri değişir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre tanımlamalar Tablo 3'te gösterilmiştir (209).

Kemik gücünün diğer bileşkesi olan kemik kalitesini değerlendirmek için şu anda klinikte günlük uygulamada kullanılabilecek tek indeks kırılabilir kemik hikayesidir. Kemik kalitesine yönelik diğer incelemeler invaziv girişimler gerektirmektedir. Trabeküllerin yapısı, kristallerin büyüklüğü, korteks kalınlığı kaliteyi belirleyen faktörlerdir. Kemik kalitesini belirleyen faktörler kemik döngü hızı, kemik mikromimarisi, kemik mineralizasyonu ve kemikteki mikroskopik düzeydeki hasarlardır (210). Kemik kalitesini belirlemek üzere kullanılabilecek teknikler histomorfometri gibi biyopsi veya otopsi materyali gerektiren girişimsel yöntemler veya kantitatif geri yansıtma elektron görüntülemesi, transmisyon elektronmikroskopisi, fourier transform infrared, dar açılı x-ray saçılımı gibi özel tekniklerdir (210).

Tablo 3. WHO osteoporoz tanı kriterleri (209).

Tanım	T-skoru
Normal BMD	+2.5 ile - 1.0 arası
Osteopeni	-1.0 ile -2.5 arası
Osteoporoz	-2.5'ten düşük
Ciddi osteopoz	-2.5'ten düşük

BMD ölçümleri tek foton absorpsiyometri (SPA), ikili foton absorpsiyometri (DPA), iki enerjili x-ray absorpsiyometri (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QBT) ve kantitatif ultrasonografi (QUSG) yöntemlerinden biri kullanılarak yapılabilir. Her tekniğin kendine ait olumlu ve olumsuz özellikleri bulunmaktadır (211). Günümüzde en sık kullanılan yöntem DEXA yöntemidir (212,213). Osteoporoz için WHO kriterleri DEXA ölçümlerine göre oluşturulmuştur (Tablo 3).

SPA: Sıklıkla 150-800 mCi İyot-125 kaynağının dar bir çıkıştan kolimasyonu ile yapılır (enerji aralığı 27-35 keV'dir). Kemik yoğunluğu geçiş sağlayabilen enerjinin belirlenmesi ile yapılır. Teknik, komşu yumuşak dokusu az olan yüzeysel yerleşimli kemikler için uygundur. Fazla miktarda yumuşak dokunun varlığı yoğunluk ölçümünde hataya neden olur. SPA yöntemiyle hem kortikal hem de trabeküler kemik yoğunluğu birlikte belirlenir. Çalışma için sıklıkla distal radius bölgesi seçilir, kalkeneus da ölçüm için kullanılabilir. Ancak, radius veya kalkeneustaki mineral yoğunluğu vertebra veya femur için gerçekçi bir kriter değildir ve bu bölgeler asıl fraktür riskini taşıyan bölgelerdir. SPA'da cilt dozu 1.5 - 10 mrad'dır (211).

DPA: Lomber vertebra ve proksimal femurda kemik mineral yoğunluğunu ölçmekte kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte hem kortikal, hem de trabeküler kemik mineral yoğunluğu ölçülür, fakat vertebradan ölçümler primer olarak trabeküler kemik yoğunluğunu yansıtır. Kaynak olarak 1 Ci Gadolinyum-153 (Gd-153) kullanılır ve kolime edilir. Gd-153'ün yarı ömrü 242 gündür, 44 ve 100 keV'de foton emisyonu vardır. Kemik ve yumuşak doku bu iki foton için farklı attenüasyon değerlerine sahiptir. Transmisyon ölçümlerinde, enerjilerin attenüe edilen ve edilmeyen miktarları belirlenir ve her iki enerji için kemik kütesinin attenüasyon sabitlerinden tarama alanı içindeki kemiğin mineral yoğunluğu saptanır. DPA yapılan kişinin maruz kaldığı doz yaklaşık 12 mR dir. Çökme kırıklarında, aort kalsifikasyonu olan hastalarda, miyelografi için kontras madde uygulanan ve dejeneratif siklerotik değişikliği olanlarda yalancı artmış kemik yoğunluğu değerleri saptanır. Laminektomi operasyonu geçi-

ren veya litik lezyonu olan hastalarda da yanlış olarak düşük kemik mineral yoğunluğu değerleri saptanır (211).

DEXA: Çocuk ve erişkin hastalarda güvenli ve en yaygın kullanımı olan yöntemdir (212-214). DEXA'da bir x-ray tüpü enerji kaynağı olarak kullanılır. Sistem genellikle 70 ve 140 keV olmak üzere iki farklı seviyede enerji çıkışı sağlar. Kemik ve yumuşak dokular arasında attenüasyon düşük enerjiler için daha fazladır. Her iki enerjinin attenüasyon profilleri bilgisayar aracılığı ile formüllere girilir ve kemik komponenti için sonuç hesaplanır. Hastayı maruz bıraktığı radyasyon dozu vertebra grafisinin 1/1000'i kadardır. Bu tekniğin asıl avantajları rezolüsyonun iyi olması, görüntü kalitesinin iyi olması ve görüntüleme zamanınının 20-40 dakikadan 2-5 dakikaya inmiş olmasıdır. Bir DEXA sisteminin doğruluğu, teknik olarak, gerçek kemik mineral yoğunluğunu ne ölçüde belirlediğidir. Değişim katsayısı (CV) tekrarlayan ölçümler ile saptanır. DEXA sisteminin sağladığı yüksek foton akısı CV değerini %2-4'ten yaklaşık %1'e indirmiştir. Genel olarak klinikte ölçümler yılda bir tekrarlanır. Hastalara steroid başlanması veya overektomi yapılması gibi durumlarda planlama değiştirilir (130,211-222).

Standart DEXA çalışması lomber vertebra ve proksimal femur ölçümlerini kapsar. Proksimal femur değerlendirilmesinde, femur boynu, trokander ve Ward üçgeni bölgesinden kemik mineral yoğunluğu belirlenir. Tüm kalça eklemi veya femur boynuna çizilen ilgi alanı fraktür riski değerlendirmesi için en uygun bölgedir, kalça üzerine ilgi alanı uygulaması daha geniş bir kemik örnekleme sağlama nedeniyle daha kesin bir takip kriteri olabilir (130,211,214-222).

QBT: Bilgisayarlı tomografi sistemde var olan yazılım paketleri sayesinde elde edilen vertebra görüntülerinde belirlenen Hounsfield ünitesi cinsinden değer kemik mineral yoğunluğunu mg/cm^3 olarak dönüşümünü sağlar (211,215). QBT kesitsel bir yöntem olduğundan vertebral kolonda trabeküler alanların doğru olarak seçilmesini sağlar. QBT tek veya dual enerji ile uygulanabilir. Dual enerji uygulaması kemik iliğindeki yağlı dokunun ayrılmasına olanak sağlayarak doğruluğu artırır. BMD değerlendirmesi için standartlar kullanılır. Kemik iliğindeki yağlı doku yaş ile birlikte artar, kemik iliğinin gerçek BMD ölçümlerine etkisi %15-20 düzeyindedir. Klinikte bu hatanın önemi düşüktür çünkü kırık risk analizi için yaş ile eşleştirilmiş normal değerler kullanılır. QBT pahalı ve radyasyon oranının yüksek olması nedeniyle BMD saptanmasında rutin olarak kullanılmamaktadır (191,211,215,223,224).

QUSG: QUSG ile sesin dokudaki hızı ve değişik frekanslardaki ultrason dalgalarının dokudaki attenüasyonları kullanılarak ölçümler yapılmaktadır. BMD ölçümü için henüz DEXA ile karşılaştırarak yapılmış kesin bir standardizasyon yoktur. En sık ölçüm yapılan

bölge deri ile akustik teması olmasından dolayı kalkeneustur. Antirezorptif tedaviye kalkeneusun vertebra ve femurdan daha değişik cevap vereceği ve kalkeneusun dansite ölçümlerinin diğer bölgelerdeki kırık riskini yansıtmayacağı düşünülmektedir. QUSG'nin ucuz ve radyasyonsuz bir yöntem olmasından dolayı toplum taramalarında kullanılabileceği belirtilmiştir (211,218,221,224-227).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışma grubunda yer alan sıçanlar doğumunun 21. gününde annelerinden ayrıldı. Cinsiyetlerine göre ayrılarak kafeslerine alındı ve standart yem ile beslenmeye başlandı. Bir haftalık adaptasyon dönemini takiben 28 günlük, ortalama ağırlığı 54 ± 11 gr olan, 57 adet (28 dişi, 29 erkek) Sprague-Dawley (SD) sıçan kullanılarak çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubunda yer alan sıçanlar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nden sağlanmıştır. Çalışma süresince denekler standart sıçan yemi ile beslendi ve ortalama ısının $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, ortalama nemin %50-55 olduğu ortamda barındırıldı. Barınakta kontrollü aydınlatma uygulanmakta olup ışık döngüsü 12 saat aydınlık (saat 07.00-19:00) ve 12 saat karanlık (19:00-07:00) olacak şekilde ayarlandı. Deneklerin başlangıç tartıları alındı ve haftalık olarak ağırlıkları takip edildi.

Çalışma protokolü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay almış olup (Tarih: 07.07.2005; protokol no: TÜTFEK-2005/080), Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (TÜBAP-729).

Deney Grupları

Deneyde yer alan sıçanlar cinsiyetlerine göre iki gruba ayrıldıktan sonra, rastlantısal olarak egzersiz ve sedanter gruplara ayrılmıştır.

Grup 1: Sedanter grupta yer alan 14 dişi denekten oluşmuştur. Bu alışma grubunda yer alan deneklere çalışma sũresince kafes içi gũnlũk aktiviteleri dışında bir egzersiz programı uygulanmamıştır.

Grup 2: Sedanter grupta yer alan 13 erkek denekten oluşmuştur. Bu alışma grubunda yer alan deneklere çalışma sũresince kafes içi gũnlũk aktiviteleri dışında bir egzersiz programı uygulanmamıştır.

Grup 3: Egzersiz grubunda yer alan 14 dişi denekten oluşmuştur. Bu alışma grubunda yer alan deneklere çalışma başlangıcından itibaren 8 hafta sũre ile koşu bandında artan hız ve aırlarla, yoğunluğu zaman içinde artış gũsteren egzersiz programı ve sonrasında 4 haftalık dinlenme programı uygulanmıştır. Dinlenme programında denekler sadece kafes içi serbest fiziksel aktiviteleri gũstermiřlerdir.

Grup 4: Egzersiz grubunda yer alan 16 erkek denekten oluşmuştur. Bu alışma grubunda yer alan deneklere çalışma başlangıcından itibaren 8 hafta sũre ile koşu bandında artan hız ve aırlarla, yoğunluğu zaman içinde artış gũsteren egzersiz programı ve sonrasında 4 haftalık dinlenme programı uygulanmıştır. Dinlenme programında denekler sadece kafes içi serbest fiziksel aktiviteleri gũstermiřlerdir.

EGZERSİZ PROTOKOLũ

Egzersiz alışması haftada 5 gũn egzersiz, 2 gũn istirahat olacak şekilde zamanla artan bant hızı ve palet açısı uygulanarak Tablo 4'te belirtilen program ile uygulanmıştır. Denekler, egzersiz protokolũne başlamadan önce iki gũn sũre ile 10 dakikalık adaptasyon çalışmasına alınmış ve bant hızı 1 m/dak olacak şekilde ayarlanmıştır. Egzersiz grubunda yer alan denekler koşubandı üzerinde 10x12x25 cm pleksiglastan yapılmış stũ kapalı bağımsız bölmelerde, herhangi bir başlangıç uyarısı uygulanmadan egzersiz programına alınmıştır (şekil 7).

Egzersiz protolũ Amerikan Fizyoloji Derneği tarafından 2006'da hazırlanan deney hayvanlarında egzersiz protokollerinin optimizasyonuna dair kaynak kitaba göre dũzenlenmiř, ağır egzersiz protokolũ kapsamında yer alan ve şiddeti giderek artan bir egzersiz programı uygulanmıştır (228). Egzersiz sũresince yaralanan denekler çalışma grubundan çıkartılmamış kısa sũreli istirahat ve veteriner gözetimine alınmıştır (228). 8 haftalık egzersiz sonrasında egzersiz sonlandırılmış ve 4 hafta istirahat sũresi tamamlandıktan sonra deney sonlandırılmıştır.

Tablo 4. Egzersiz grubunda yer alan deneklere uygulanan egzersiz programı.

GÜNLER	EGZERSİZ PARAMETRELERİ	1.HAFTA	2.HAFTA	3.HAFTA	4.HAFTA	5.HAFTA	6.HAFTA	7.HAFTA	8.HAFTA
1.GÜN	Hız (m/dak)	4	4	8	8	8	8	8	8
	Eğim Açısı (°)	0	1	1	2	3	4	5	6
	Süre (dak)	15	45	45	60	60	60	60	60
2.GÜN	Hız (m/dak)	4	4	8	8	8	8	8	8
	Eğim Açısı (°)	0	1	1	2	3	4	5	6
	Süre (dak)	30	45	45	60	60	60	60	60
3.GÜN	Hız (m/dak)	4	4	8	8	8	8	8	8
	Eğim Açısı (°)	0	1	1	2	3	4	5	6
	Süre (dak)	45	45	60	60	60	60	60	60
4.GÜN	Hız (m/dak)	8	4	8	8	8	8	8	8
	Eğim Açısı (°)	0	1	1	2	3	4	5	6
	Süre (dak)	60	45	60	60	60	60	60	60
5.GÜN	Hız (m/dak)	4	4	8	8	8	8	8	8
	Eğim Açısı (°)	0	1	1	2	3	4	5	6
	Süre (dak)	60	45	60	60	60	60	60	60

DEXA ÇALIŞMASI

Çalışma grubunda yer alan bütün deneklere, deneklerin 8 haftalık, 12 haftalık ve 16 haftalık yaşa ulaştıkları günlerde, üç kez (egzersiz programının başlangıcından itibaren 4., 8. ve 12. haftalarda) genel anestezi altında DEXA sistemi (Hologic QDR 1000, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) ile, küçük deney hayvanlarında tüm vücut tarama modu kullanılarak tüm vücut kemik mineral ölçümü ve yumuşak doku analizi yapılmıştır. Deneklere ketamin (Ketasol, Richter Pharma AG, Avusturya) 90 mg/kg dozunda ve Xylazine (Rompun, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., Türkiye) 10 mg/kg im uygulaması ile anestezi uygulanmıştır.

Her bir DEXA çalışmasından, tüm vücut kemik mineral içeriği, kemik mineral yoğunluğu ve yağ oranı hesaplandı. Bölgesel ilgi alanı uygulaması ile torakal ve lomber vertebraların, sağ femur ve humerusun bölgesel kemik mineral yoğunlukları ve sağ arka bacak yağsız kas kütlesi belirlendi.



A

b

Şekil 7. Deneklerin egzersiz programına alındığı koşu bandı (a) ve deneklerin palet üzerinde yerleşimini sağlayan bireysel bölmeli palet üstü kabin sistemi (b).

Her DEXA çalışmasından önce küçük deney hayvanları için standart basamak fantom kullanılarak kalibrasyon çalışması yapıldı. Üretici firma tarafından belirtilen küçük deney hayvanları modu değişim katsayısı (CV) %1.2'dir. Belirlenen ilgi alanları için CV değerlerini belirlemek üzere çalışma grubu dışından ve aynı yaş grubundan bir SD dişi sıçana, 10 ardışık tüm vücut DEXA taraması yapıldı ve uygulanan her bir ilgi alanı için $CV = 100 \times (\text{standart sapma} / \text{ortalama})$ formülü kullanılarak CV değerleri belirlendi. Yapılan analizler için CV değerleri: Tüm vücut BMC, BMD, kütlesi, yağ oranı, sağ arka bacak yağsız kas kütlesi torakal, lomber vertebraların, sağ femur ve sağ humerusun BMD için sırasıyla %4.3, %1.4, %1.06, %3.6, %5, %3.2, %2.2, %2.5 ve %4.08 olarak hesaplandı.

PUBERTE BAŞLANGICININ BELİRLENMESİ

Puberte başlangıcı, sıçanlar doğum sonrası 30 günlük yaşa ulaştıklarında takip edilmeye başlandı (229,230). Erkek sıçanlarda puberte başlangıcı günlük olarak bulbo-puerperal derinin ayrılmasının takibiyle yapıldı (231). Bulbo-puerperal ayrılmanın görüldüğü gün, doğum günü 0. gün kabul edilerek, gün cinsinden kaydedildi.

Dişi sıçanlarda puberte başlangıcının kontrolü vajinal açılmanın günlük olarak takibiyle yapıldı (232-235). Vajinal açılma görüldüğü gün, doğum günü 0. gün kabul edilerek,

gün cinsinden kaydedildi. Vajinal açılmayı takip eden günden itibaren diöstrus ile başlayan siklusun vajinal hücre tiplmesi ile ilk östrus fazı saptandı (230,236).

Vajinal hücre tiplmesi için, steril plastik pipet kullanılarak, vajiana ağzından 0.2 ml fizyolojik serum verildi. Pipet ağzı cilt seviyesinden ayrılmadan ardışık üç yıkama yapılarak vajinal hücrelerinin bulunduğu fizyolojik serum karışımı lam üzerine damlatıldı. Lam üzerindeki sıvı lamel ile kapatılarak herhangi bir boyama işlemi uygulanmaksızın mikroskop altında direkt bakı ile değerlendirildi (236)(Şekil 8). Sıçanlar için tanımlanmış, östrus fazında vajinal hücre tiplerinin değişimi ve zamanlaması Tablo 5'te sunulmuştur. Vajinal hücre tipi değerlendirmesi ilk östrus fazı saptanana kadar günlük olarak tekrarlandı. İlk östrus fazı deneğin doğum günü esas alınarak gün cinsinden kaydedildi.

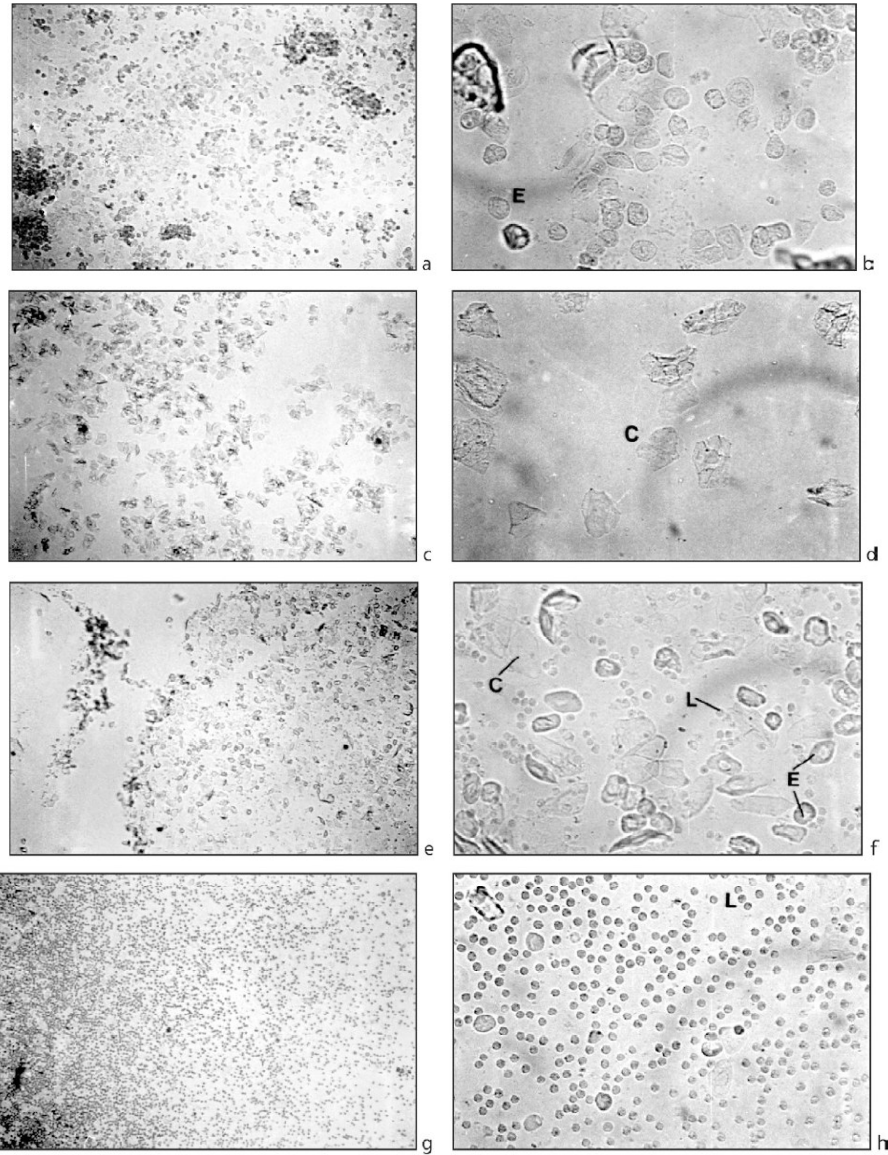
Tablo 5. Dişi sıçanlarda östrus siklusu evrelerinde görülen vajina epitel değişimi (230).

Siklus Evresi	Süre (saat)	Vajinal Hücre Değişikliği
Proöstrus	12	Çok sayıda intermedier, az sayıda parabazal ve süperfisyal hücreler, başlangıçta az sayıda lökosit görülebilir.
Östrus	12	%25 çekirdekli, %75 kornifiye süperfisyal hücre, %100 keratinize hücre görülür ve lökosit görülmez.
Metöstrus	21	Erken metaöstrus döneminde kornifiye hücre döküntüleri, polimorf nükleer lökositler (PNL) görülür. Geç metöstrus döneminde parabazal hücreler ile daha az oranda intermedier hücreler ve PNL görülür.
Diöstrus	57	Bazal ve parabazal hücreler ve PNL görülür.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma grubunda yer alan deneklerin ağırlık, puberte başlangıçları ve DEXA yöntemi ile belirlenen parametreleri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma gruplarında sıçanların puberte başlangıcı, ilk östrus, DEXA ile belirlenen tüm vücut mineral miktarı, yumuşak doku parametreleri ile bölgesel kemik yoğunluğu değerlerine egzersizin etkisi varyans analizi ile araştırıldı. Gruplar arasında değerlerin farklılığını değerlendirmek üzere tek yönlü varyans analizi ve iki grup karşılaştırması için bağımsız değişkenler için T testi kulla-

nıldı. Yumuşak doku parametreleri, puberte başlangıcı ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi değeri ile araştırıldı. Tekrarlayan DEXA ölçümlerinden elde edilen parametrelerin zamana bağlı değişimleri tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



Şekil 8. Dişi sıçanlarda boyama yapılmamış vajinal yayma görüntülerinde proöstrus (a-b), östrus (c-d), metöstrus (e-f) ve diöstrus (g-h) fazlarının görünümü. Lökosit (L), epitel (E) ve kornifiye (C) hücreler görüntü üzerinde ilgili harfler ile işaretlenmiştir. Boyanmamış vajinal hücre örnekleri, ışık mikroskobu ile 10x ve 40x büyütmelemlerde incelenir (236).

BULGULAR

AĞIRLIK

Çalışma grubunda yer alan deneklerin başlangıç ve haftalara göre değişen ağırlık değerleri Tablo 6'da sunulmuştur. Çalışma grubunda yer alan deneklerin başlangıç ağırlıkları benzer olup, cinsiyete bağlı olarak bir farklılık saptanmamıştır.

Egzersiz grubunda yer alan deneklerin 5. hafta ortalama ağırlıklarının cinsiyetten bağımsız olarak, sedanter gruptan düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.01$).

Egzersiz programının ikinci haftası tamamlandığında alınan 6. hafta tartılarında, grupların ağırlık ortalamalarının hem cinsiyete hem de egzersiz veya sedanter grupta yer almasına göre farklılaştığı, egzersiz grubunda yer alan dişi ve erkeklerin, sedanter grupta yer alan dişi ve erkeklerden daha düşük ağırlık ortalamalarına sahip olduğu saptanmıştır ($p=0.02$). İla ve olarak hem sedanter hem de egzersiz grubunda yer alan erkek deneklerin dişilerden daha yüksek ağırlık ortalamalarına sahip olduğu saptanmıştır ($p=0.001$).

Yedinci, 8. ve 9. hafta ağırlık ortalamalarının sadece cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği ve genel olarak erkek deneklerin dişilerden daha ağır oldukları belirlenmiştir (Tablo 6).

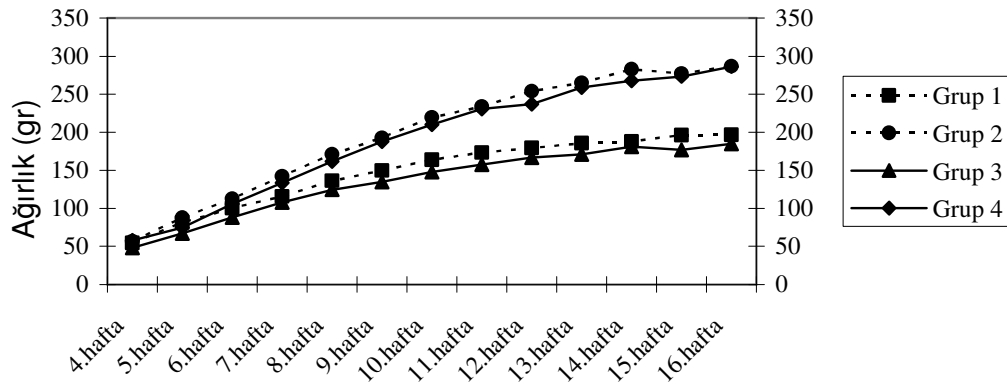
Çalışma gruplarının puberte sonrası dönemini yansıtan 10, 11, 12. hafta ve genç erişkin dönemi yansıtan 13. ve 14. hafta ağırlık ortalamaları hem egzersizden hem de cinsiyetten etkilenmektedir. Genel olarak egzersiz gruplarının sedanter gruplardan ve dişilerin erkeklerden daha düşük ortalama ağırlık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Onbeşinci ve 16. hafta ortalama ağırlık değerlerinin ise sadece cinsiyete bağlı olarak farklılık

Tablo 6. Çalışmada yer alan deneklerin haftalara göre ortalama ağırlık değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları.

	Sedanter		Egzersiz	
	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
4.hafta ağırlığı (gr)	55±10	57±10	48±7	58±12
5.hafta ağırlığı (gr)*	82±12	88±14	67±6	75±19
6. hafta ağırlığı (gr) ^{#, &}	100±13	112±13	88±7	106±21
7. hafta ağırlığı (gr) ^{&}	116±13	142±21	108±14	134±23
8. hafta ağırlığı (gr) ^{&}	136±13	171±31	124±18	162±23
9. hafta ağırlığı (gr) ^{&}	150±11	193±30	135±18	188±24
10. hafta ağırlığı (gr) ^{¥, &}	164±14	220±28	148±20	210±22
11. hafta ağırlığı (gr) ^{¥ &}	173±13	234±28	157±21	231±25
12. hafta ağırlığı (gr) ^{*, &}	179±13	254±26	167±20	237±21
13. hafta ağırlığı (gr) ^{¥, &}	186±13	265±30	171±18	259±28
14. hafta ağırlığı (gr) ^{¥, &}	188±13	283±24	181±16	268±27
15. hafta ağırlığı (gr) ^{&}	196±13	277±29	177±15	273±27
16. hafta ağırlığı (gr) ^{&}	197±14	287±30	185±16	286±30

Varyans analizi sonuçlarına göre; *: Cinsiyetten bağımsız olarak sedanter ve egzersiz grupları arası kıyaslamada p=0.001; #: Cinsiyetten bağımsız olarak sedanter ve egzersiz gruplar arası kıyaslamada p=0.02; ¥: Cinsiyetten bağımsız olarak sedanter ve egzersiz gruplar arası kıyaslamada p=0.04; &: Sedanter ve egzersizden bağımsız olarak dişi ve erkek cinsiyet kıyaslamasında p=0.001.

gösterdiği ve erkeklerin dişilerden daha yüksek ortalama ağırlık değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 6) (Şekil 9).



Şekil 9. Çalışmada yer alan deneklerin haftalık ortalama ağırlık değişimleri. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

PUBERTE

Çalışmada yer alan deneklerin 30. günden sonra puberte kontrolleri yapılmış ve puberte başlangıcının gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p=0.0001$). Egzersiz grubunda yer alan dişi ve erkek sıçanların ortalama puberte başlangıç günlerinin sedanter grupta yer alanlardan daha erken olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Dişi sıçanlarda vajinal hücre tiplmesi ile belirlenen ilk östrus süresi ise sedanter ve egzersiz gruplarda benzerlik göstermektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmada yer alan deneklerin puberte başlangıçları, ilk östrus yaşları ve gruplar arası karşılaştırması.

	Sedanter		Egzersiz	
	Dişi (n=14)	Erkek (n=13)	Dişi (n=14)	Erkek (n=15)
Puberte (gün)*	42.1±3.5	45.8±3.9	37.3±2.1	38.7±1.6
İlk Östrus (gün)				
Yaş	47.7±4.8	-	45.7±4.3	-
Puberte başlangıç sonrası	5.64±2.7		5.2±0.1	

Çift yönlü varyans analizinde * $p=0.0001$

DEXA ÇALIŞMASI İLE BELİRLENEN YUMUŞAK DOKU VE KEMİK PARAMETRELERİ

Çalışma gruplarında ilk DEXA çalışması egzersiz başlangıcından 4 hafta sonra denekler 8 haftalık yaşa ulaştığında yapılmıştır (Tablo 8). Bu ölçümlerden elde edilen toplam vücut kütlesi, yağ dokusu ve arka bacak kas kütlelerinin egzersizden bağımsız olarak cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Tüm vücut kütlelerinin ve yağ dokusu oranının hem sedanter hem de egzersiz grubunda erkeklerde dişilerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (dişiler için $p=0.001$, erkekler için $p=0.01$). Arka bacak yağsız kas kütlesi oranı sedanter grupta erkeklerde, egzersiz grubunda ise dişilerde diğer cinsiyetle kıyaslandığında daha yüksek ortalama değerlere sahiptir ($p=0.001$) (Tablo 8).

Pubertal dönem değerlerini yansıtan BMC ve tüm vücut BMD değerlerinde ise cinsiyetten bağımsız olarak egzersizin anlamlı etkisi saptanmış olup, egzersiz grubunda yer alan dişi ve erkek gruplarının ortalama BMC ($p=0.01$) ve tüm vücut BMD ($p=0.01$) değerleri sedanter grupta yer alanlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 8).

Sekizinci haftada saptanan BMC değerleri ile tüm vücut kütlesi ($r=0.88$, $p=0.001$) ve tüm vücut yağ dokusu ($r=0.48$, $p=0.001$) arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmıştır (Şekil 10.a). Tüm vücut BMD ve vücut kütlesi arasında ise zayıf doğrusal bir ilişki vardır ($r=0.28$, $p=0.02$) (Şekil 10.b).

Tablo 8. Sekizinci haftada yapılan DEXA çalışması sonuçları.

	Sedanter		Egzersiz		P ⁺⁺
	Dişi (n=14)	Erkek (n=13)	Dişi (n=14)	Erkek (n=15)	
Toplam vücut kütlesi (gr) *	146±19	185±44	123±21	176±37	>0.05
Yağ dokusu (%) *	18.5±11.6	19.9±14.3	9.7±3.0	27.3±11.5	0.01
Arka bacak yağsız kas kütlesi (%) *	5.9±1.0	6.2±1.4	6.6±1.2	5.7±1.1	0.007
BMC (gr) ^{#,*}	3.6±0.6	3.9±0.8	3.2±0.6	3.7±0.7	0.03
BMD (gr/cm²)					
Tüm vücut [#]	0.107±0.006	0.107±0.012	0.102±0.004	0.102±0.006	0.007
Lomber vertebra [#]	0.112±0.012	0.114±0.011	0.106±0.007	0.105±0.010	>0.05
Torakal vertebra [¥]	0.090±0.009	0.088±0.012	0.088±0.009	0.088±0.005	>0.05
Humerus	0.080±0.113	0.094±0.144	0.047±0.010	0.048±0.009	>0.05
Femur	0.080±0.013	0.081±0.014	0.075±0.011	0.077±0.008	>0.05

BMC: Kemik mineral miktarı; BMD: Kemik mineral yoğunluğu; ++: Tek yönlü varyans analizi p değerleri. Çift yönlü varyans analizine göre: *: Sedanter ve egzersizden bağımsız olarak dişi ve erkek cinsiyet kıyaslamasında $p=0.001$; #: Cinsiyetten bağımsız olarak sedanter ve egzersiz grupları arası kıyaslamada $p=0.01$. T testine göre: ¥: Erkeklerde egzersiz sedanter kıyaslaması $p=0.01$.

Egzersiz başlangıcından 8 hafta sonra, puberte sonrası dönemde yapılan 12. hafta DEXA çalışmasında elde edilen değerler Tablo 9'da özetlenmiştir. Toplam vücut kütesinin gruplar arasında farklılık gösterdiği ve temel olarak cinsiyetten etkilendiği saptanmıştır ($p=0.0001$). Her iki grupta da erkek sıçanlar dişiler ile kıyaslandığında daha yüksek ortalama değerlere sahipti (Tablo 9). Lomber vertebra alanından belirlenen BMD değerleri gruplar arasında farklılık göstermekte ve hem cinsiyet hem de egzersizden etkilenmekteydi ($p=0.01$). Sedanter grupta dişiler erkeklerden daha yüksek değerlere sahipken, egzersiz grubunda dişi deneklerin lomber vertebra BMD değerleri daha düşük değerlere sahipti. Egzersiz grubunda yer alan dişi deneklerin ortalama değeri genel olarak dört grup içindeki en düşük değeri.

On ikinci haftada yapılan DEXA çalışmasından elde edilen BMC ve BMD değerlerinin toplam vücut kütlesi ile doğrusal, pozitif bir ilişki gösterdiği (sırasıyla, $r=0.66$, $p=0.0001$)

ve $r=0.40$, $p=0.003$) ve BMC değerinin benzer ilişkiyi tüm vücut yağ dokusu ile de gösterdiği saptanmıştır ($r=0.45$, $p=0.001$) (Şekil 10).

Tablo 9. On ikinci haftada yapılan DEXA çalışması sonuçları.

	Sedanter		Egzersiz		p ⁺⁺
	Dişi (n=14)	Erkek (n=11)	Dişi (n=14)	Erkek (n=15)	
Toplam vücut kütlesi (gr)*	195±34	257±37	175±40	264±43	0.0001
Yağ dokusu (%)	19.7±16.5	14.4±3.8	21.7±17.4	20.7±15.3	>0.05
Arka bacak yağsız kas kütlesi (%)	5.6±2.1	6.9±0.9	5.7±1.6	6.1±2	>0.05
BMC (gr)[¥]	6.5±2.9	6.4±0.9	4.8±1.2	6.5±1.1	0.03
BMD (gr/cm²)					
Tüm vücut	0.125±0.007	0.124±0.012	0.121±0.006	0.126±0.005	>0.05
Lomber vertebra[#]	0.148±0.021	0.137±0.017	0.137±0.011	0.152±0.015	0.04
Torakal vertebra	0.121±0.034	0.100±0.007	0.163±0.236	0.109±0.010	>0.05
Humerus	0.078±0.024	0.077±0.021	0.102±0.135	0.072±0.013	>0.05
Femoral	0.105±0.030	0.104±0.018	0.089±0.017	0.162±0.205	>0.05

BMC: Kemik mineral miktarı; BMD: Kemik mineral yoğunluğu; ++: Tek yönlü varyans analizi p değerleri. Çift yönlü varyans analizine göre: *: Sedanter ve egzersizden bağımsız olarak dişi ve erkek cinsiyet kıyaslamasında $p=0.0001$; #: Cinsiyet ve egzersiz etkisi birlikte değerlendirildiğinde $p=0.01$. T testine göre: ¥: Dişilerde egzersiz sedanter kıyaslaması $p=0.04$; ¥¥: Erkeklerde egzersiz sedanter kıyaslaması $p=0.01$.

On altıncı hafta DEXA çalışmasında elde edilen sonuçlar Tablo 10'da sunulmuştur. Bu ölçümlerde arka bacak yağsız kas kütlesi ve BMC değerlerinin cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Torakal vertebra BMD değeri ise sedanter ve egzersiz grubunda yer alan erkek sıçanlarda benzerlik gösterirken egzersiz grubunda yer alan dişilerde sedanter grubunda yer alan dişilere göre daha düşük değerler saptanmıştır ($p=0.03$).

On altıncı haftada yapılan DEXA çalışmasından elde edilen BMC değerlerinin toplam vücut kütlesi ($r=0.94$, $p=0.0001$) ve tüm vücut yağ dokusu ($r=0.59$, $p=0.0001$) ile doğrusal ilişki gösterdiği saptanmıştır. BMD ve yumuşak dokular arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Şekil 10).

Puberte başlangıcı ile 8., 12. ve 16. haftada yapılan DEXA taramalarında belirlenen tüm vücut BMC değerleri arasında anlamlı ve ters yönde doğrusal bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r=-0.68$, $p=0.0001$; $r=-0.58$, $p=0.0001$; $r=-0.47$, $p=0.0001$). Puberte başlangıcı ve BMC değerlerindeki ilişkiyi gösteren dağılım grafikleri Şekil 11'de sunulmuştur.

Tablo 10. On altıncı haftada yapılan DEXA çalışması sonuçları.

	Sedanter		Egzersiz		P ⁺⁺
	Dişi (n=14)	Erkek (n=11)	Dişi (n=14)	Erkek (n=15)	
Toplam vücut kütlesi (gr)	229±33	351±28	226±32	349±46	>0.05
Yağ dokusu (%)	38.7±11.5	44.7±6.8	44.5±10.1	45.7±2.8	>0.05
Arka bacak yağsız kas kütlesi (%)*	4.7±1.9	4.4±1.1	4.1±1.0	4.4±0.4	0.0001
BMC (gr)*	6.2±0.9	8.0±0.9	6.2±1.0	8.4±1.3	0.0001
BMD (gr/cm²)					
Tüm vücut	0.137±0.007	0.136±0.011	0.134±0.006	0.137±0.005	>0.05
Lomber vertebra	0.157±0.011	0.158±0.013	0.155±0.013	0.166±0.013	>0.05
Torakal vertebra[#]	0.123±0.009	0.113±0.017	0.116±0.008	0.115±0.011	>0.05
Humerus	0.117±0.151	0.089±0.015	0.084±0.015	0.087±0.018	>0.05
Femoral	0.107±0.010	0.112±0.026	0.101±0.017	0.109±0.011	>0.05

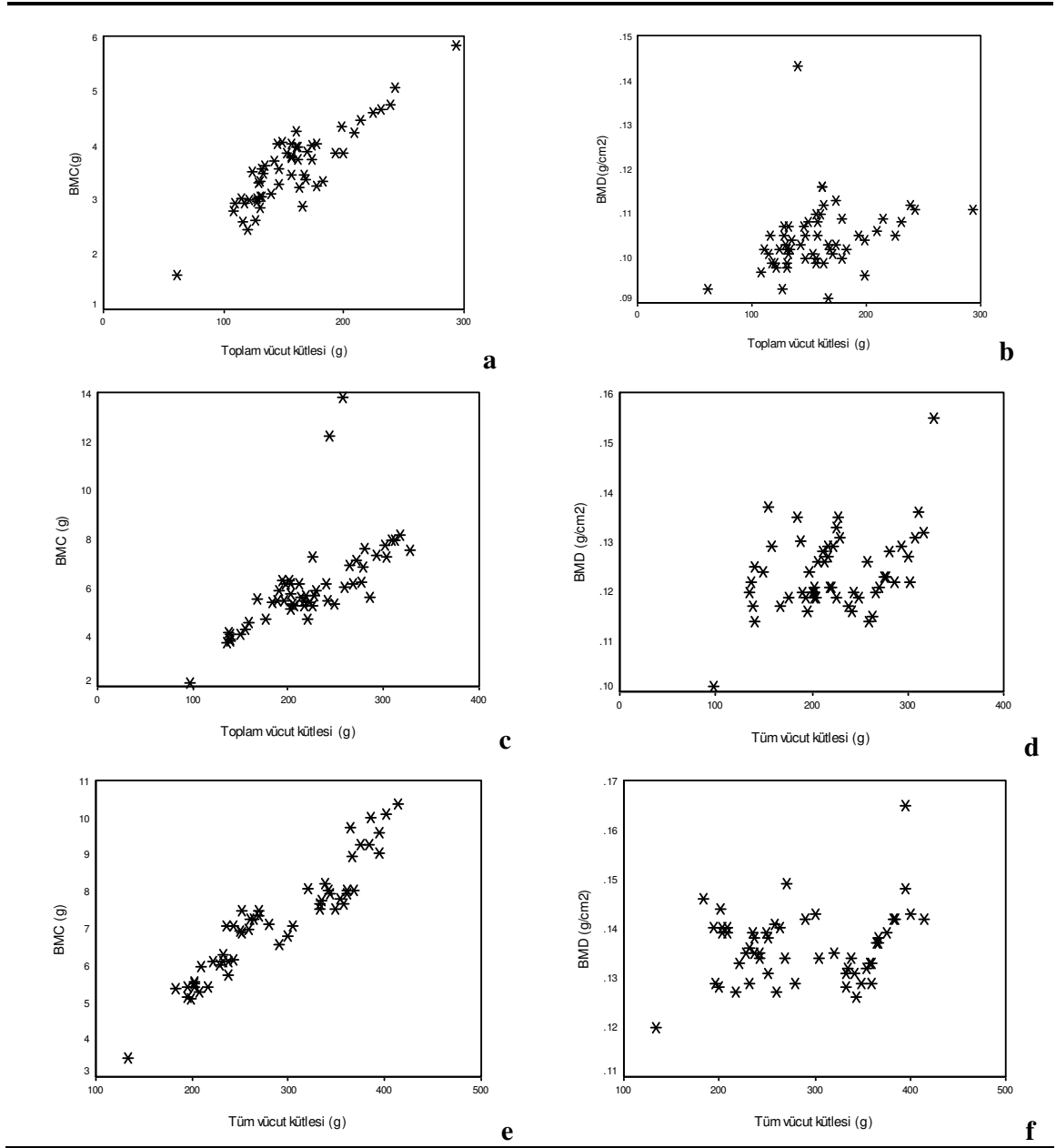
BMC: Kemik mineral miktarı; BMD: Kemik mineral yoğunluğu; ++: Tek yönlü varyans analizi p değerleri. Çift yönlü varyans analizine göre: *: Sedanter ve egzersizden bağımsız olarak dişi ve erkek cinsiyet kıyaslamasında p<0.0001. T testine göre: #: Dişilerde sedanter ve egzersiz gruplar arası kıyaslamada p=0.03.

ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİMLER

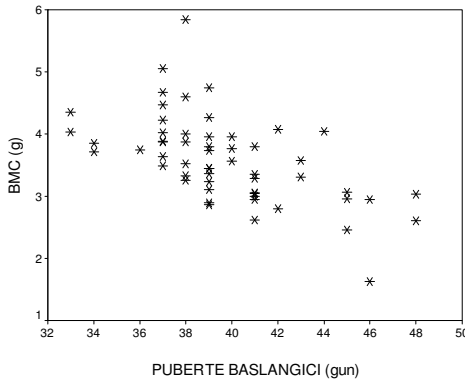
DEXA çalışmasından elde edilen parametrelerin zamansal değişimleri tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ile araştırılmıştır. Çalışma grubunda yer alan deneklerin tüm vücut kütlelerinin zamana bağlı değişim grafikleri Şekil 12’de ve tüm vücut yağ oranları Şekil 13’te gösterilmiştir.

Tüm vücut kütlesi ortalama değerleri zamana bağlı olarak hem dişi hem de erkeklerde değişim göstermekte (F=4.8, p=0.01; F=376.08, p=0.0001) ve değişim aynı yönde olmaktadır (F=0.465, p=0.631). Hem dişi, hem de erkek sıçanlarda tüm vücut kütlelerinin zamana bağlı değişimi egzersizden eklenmemiştir (F=0.05, p=0.991; F=1.818, p=0.189) (Şekil 12).

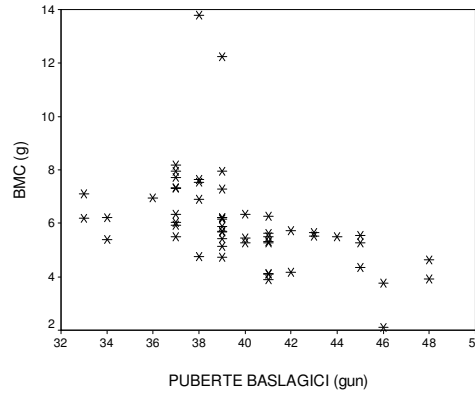
Tüm vücut yağ oranı açısından; ortalama değerler zamana bağlı olarak hem dişi hem de erkekler değişim göstermekte (F=36.651, p=0.0001; F=59.614, p=0.0001) ve değişim erkek denekler de aynı yönde (F=0.646, p=0.529), dişi deneklerde ters yöndedir (F=4.218, p=0.02). Dişilerde tüm vücut yağ oranı egzersizden eklenmezken (F=0.008, p=0.929), erkek deneklerde yağ oranının zamana bağlı değişiminde egzersiz etkili olmuştur (F=20.867, p=0.001) (Şekil 13).



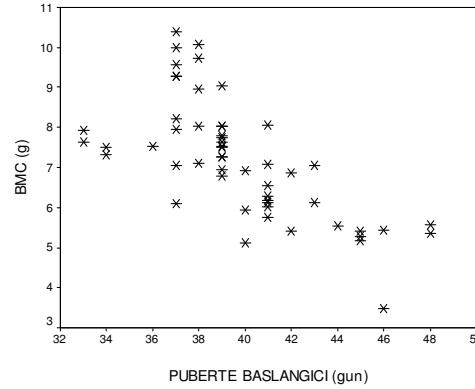
Şekil 10. Sekizinci, 12. ve 16. haftalarda belirlenen BMC (a, c, e) ve BMD (b, d, f) değerleri ile toplam vücut kütlesi arasında saptanan ilişkinin dağılım grafikleri.



a



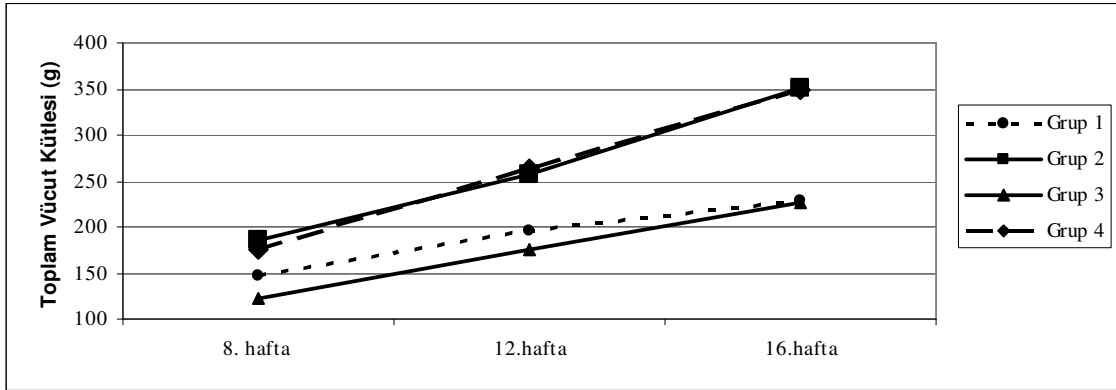
b



c

Şekil 11. Puberte başlangıcı ve 8. (a), 12. (b), 16. (c) haftalarda belirlenen BMC değerleri arasında saptanan ilişkinin dağılım grafikleri.

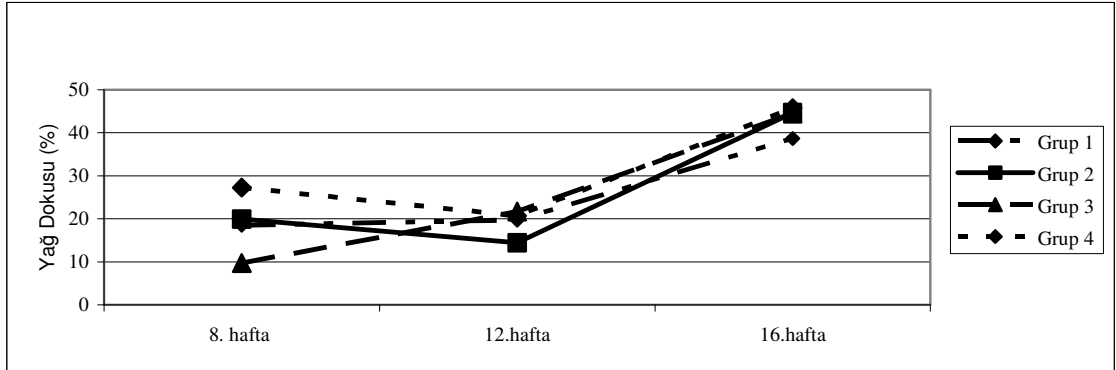
DEXA yöntemi ile belirlenen arka bacak yağsız kas kütlesi ortalama değerleri zamana bağlı olarak hem dişi hem de erkeklerde değişim göstermekte ($F=25$, $p=0.0001$; $F=18.676$, $p=0.0001$) ve değişim her iki cinste de aynı yönde olmuştur ($F=0.8$, $p=0.455$; $F=25$, $p=0.124$). Dişilerde ve erkeklerde arka bacak yağsız kas kütlesi değişimi egzersizden ekilenmemiştir (Şekil 14).



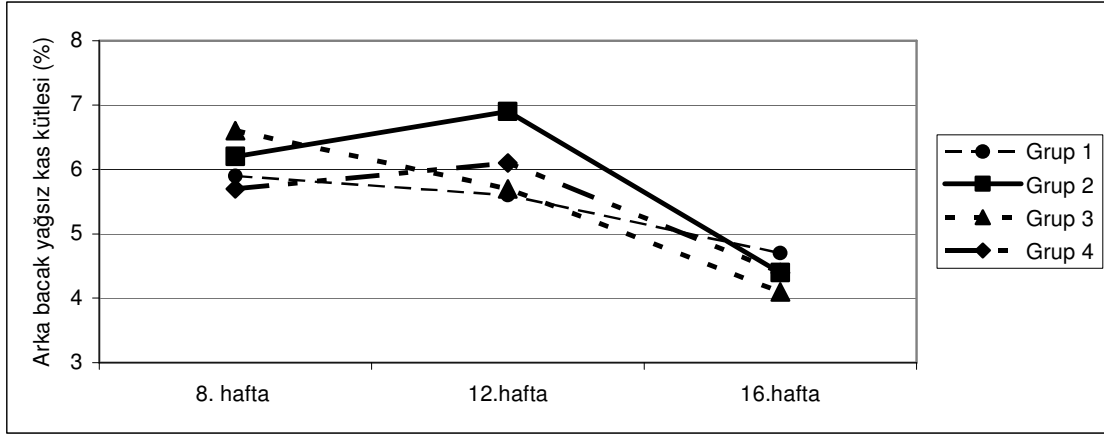
Şekil 12. Tüm vücut kütlelerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

Çalışma grubunda yer alan deneklerin BMC değerlerinin zamana bağlı değişim grafikleri Şekil 15'te ve tüm vücut BMD değişim grafikleri Şekil 16'da gösterilmiştir.

BMC bakımından, ortalama değerler zamana bağlı olarak hem dişi hem de erkeklerde değişim göstermekte ($F=50.741$, $p=0.0001$; $F=380.927$, $p=0.0001$) ve değişim aynı yönde olmaktadır ($F=1.909$, $p=0.159$). Dişilerde BMC değerlerinin zamana bağlı değişimi egzersizden etkilenmekteyken ($F=4.272$, $p=0.01$), erkek sıçanlarda BMC değerlerinin değişiminde bir etkisi olmamıştır ($F=0.056$, $p=0.816$) (Şekil 15).

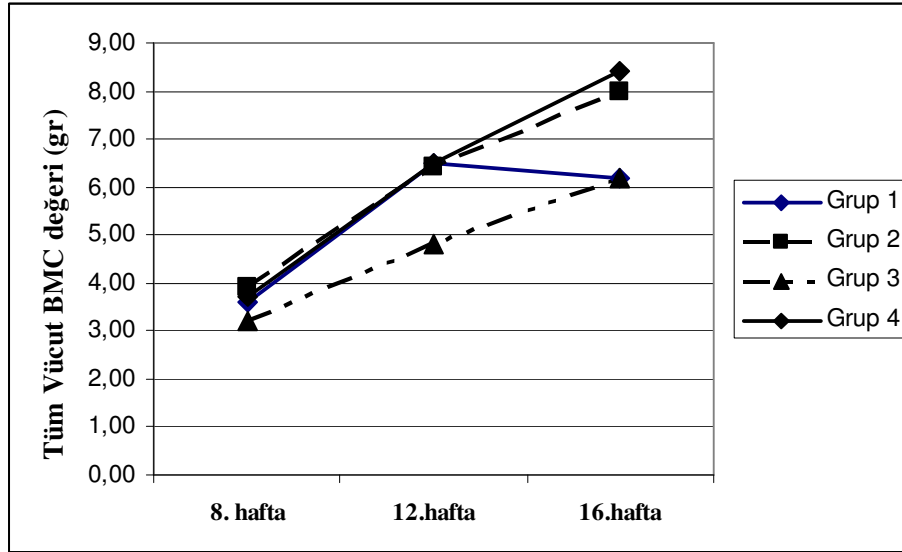


Şekil 13. Tüm vücut yağ oranı zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

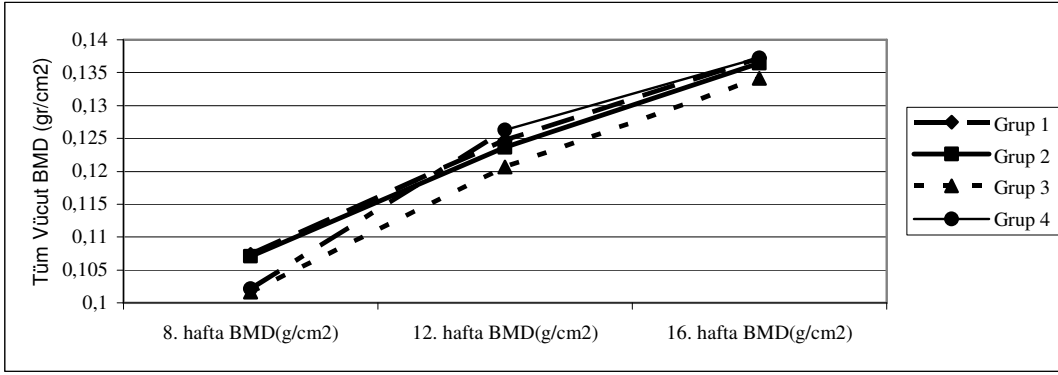


Şekil 14. Arka bacak yağsız kas kütlesi değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

Tüm vücut BMD değerleri her iki grup ve cinsiyette zamana bağlı ($F=228$, $p=0.0001$; $F=120$ $p=0.0001$) ve aynı yönde ($F=0.415$, $p=0.663$; $F=2.164$, $p=0.126$) değişiklik göstermektedir. Egzersiz uygulaması tüm vücut BMD değerinin değişimine her iki cinsiyette de bir etkisi olmamıştır ($F=0.977$, $p=0.332$; $F=0.083$, $p=0.776$).

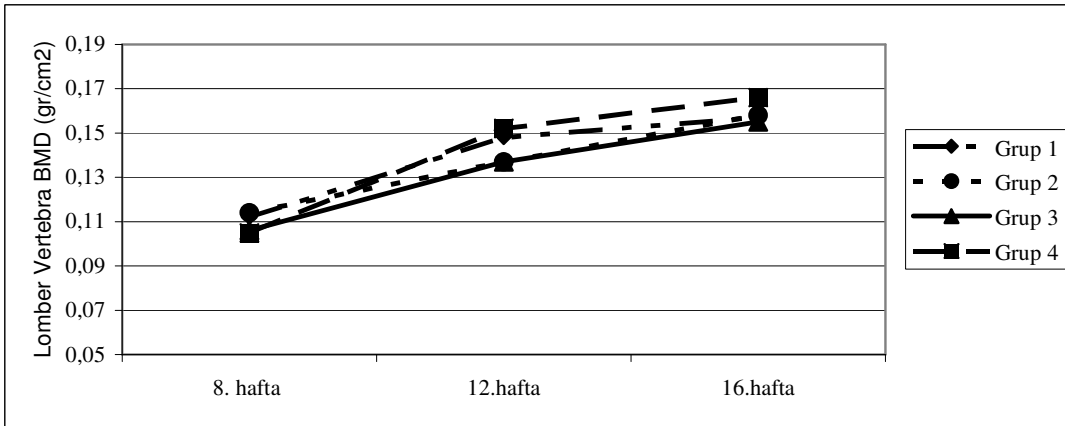


Şekil 15. Tüm vücut BMC değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.



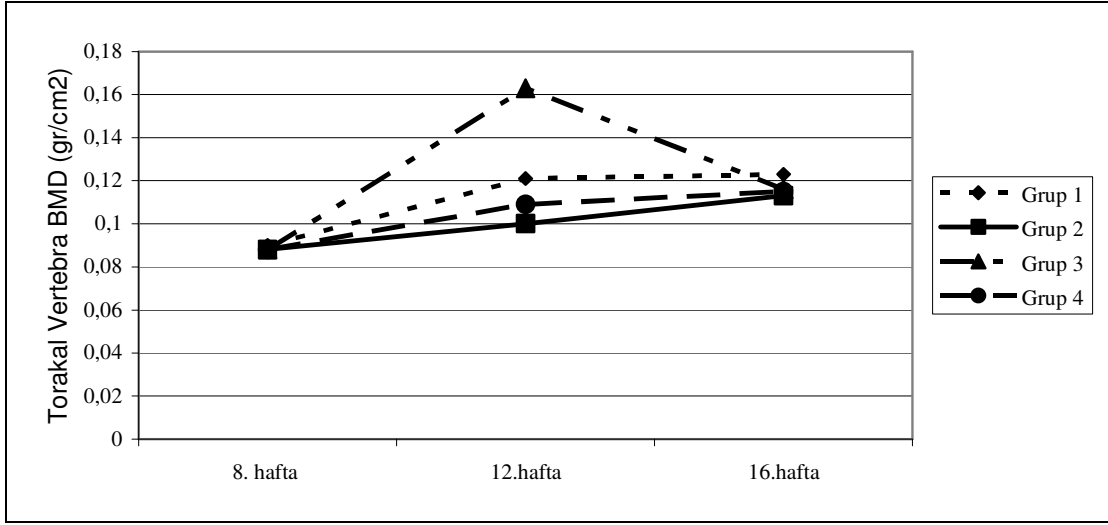
Şekil 16. Tüm vücut BMD değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

Lomber vertebra BMD değerleri her iki grup ve cinsiyete zamana bağlı ($F=263$, $p=0.0001$; $F=116$, $p=0.0001$) ve dişilerde aynı yönde ($F=0.965$, $p=0.388$) ve erkeklerde ise ters yönde değişim göstermiştir ($F=15.398$, $p=0.001$). Egzersiz uygulaması lomber vertebra BMD değerine her iki cinsiyette de bir etki göstermemiştir (Şekil 17).



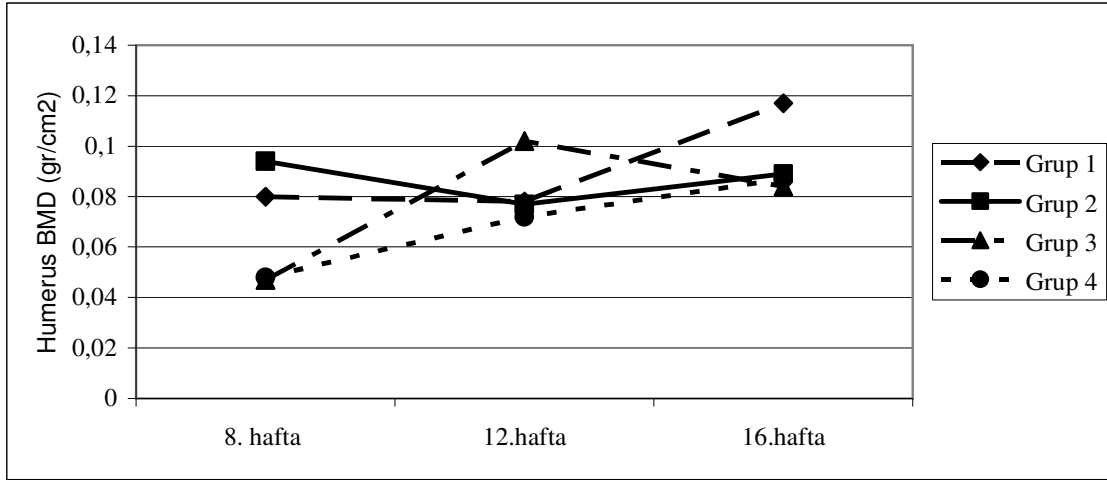
Şekil 17. Lomber vertebra BMD değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

Torakal vertebra BMD değerleri sadece erkeklerde zamana bağlı değişiklik göstermiş olup ($F=38.606$, $p=0.0001$) ve dişilerde zamana bağlı bir değişiklik saptanmamıştır ($F=1.731$, $p=0.188$). Egzersiz uygulaması torakal vertebra BMD değerine her iki cinsiyette de bir etki göstermemiştir (Şekil 18).



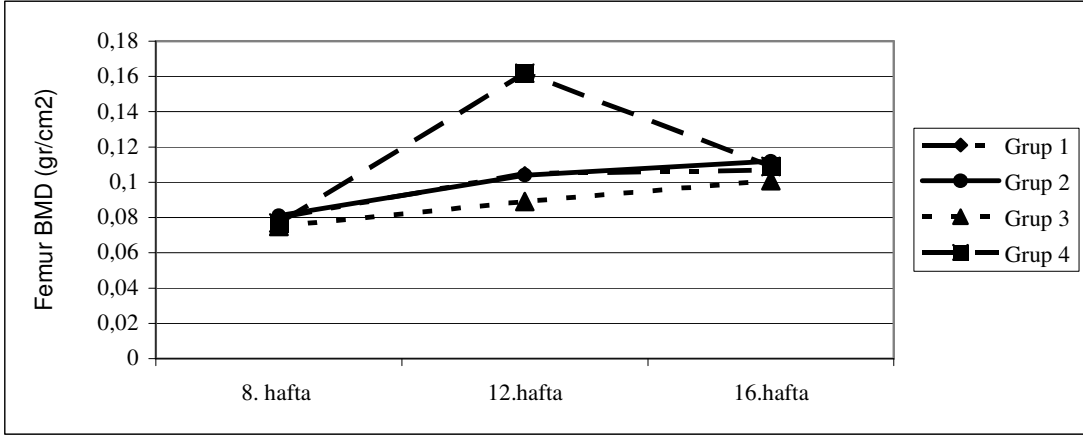
Şekil 18. Torakal vertebra BMD değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

Humerus BMD değerleri her iki grup ve cinsiyette zamana bağlı bir değişiklik göstermemiştir (F=0.416, p=0.662; F=1.731 p=0.278) (Şekil 19).



Şekil 19. Humerus BMD değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

Femur BMD değerleri dişilerde zamana bağlı (F=2.795, p=0.0001) ve aynı yönde (F=25, p=0.124) değişiklik göstermektedir. Egzersiz uygulaması femur BMD değerine her iki cinsiyette de bir etki göstermemiştir (F=4.126, p=0.053; F=0.008, p=0.928) (Şekil 20).



Şekil 20. Femur BMD değerlerinin zamansal değişimi. Grup 1: Sedanter dişi, Grup 2: Sedanter erkek, Grup 3: Egzersiz dişi, Grup 4: Egzersiz erkek.

TARTIŞMA

Bu çalışmada erken çocukluk döneminde yapılan yoğun egzersizin, puberte gelişimi, vücut kompozisyonu, kemik ve kas dokusu üzerine etkileri, dişi ve erkek cinsiyette kıyaslamalı olarak araştırılmıştır. Ayrıca, puberte öncesi dönemde uygulanan bu yoğun egzersiz programının, erişkin dönemde aynı sistemler üzerine nasıl bir etki oluşturduğu da incelenmiştir.

EGZERSİZİN VÜCUT KOMPOZİSYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Daha önce yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda fiziksel aktivite artışı veya sportif faaliyetlerin vücut kompozisyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (13,14,176). Egzersiz uygulamaları vücut ağırlığını, yağ doku oranını ve kas kitlesini etkilemekte, kemik geometrisi üzerinde de belirgin etkiler oluşturmaktadır. Erkekler kadınlara göre daha büyük kemik ve kas kütesine sahiptir (191). Yoğun egzersiz programı uygulayan kadın sporcularda erkeklerden daha belirgin vücut kompozisyon değişikliği olduğu bildirilmiştir (30). Egzersize bağlı olarak en sık bildirilen sonuç ise ağırlık kaybı ve/veya yağ dokusunda azalmadır (186).

Deneysel çalışmalarda egzersizin vücut ağırlığı ve yağ dokusunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda egzersiz programının başlamasından 1 hafta sonra vücut ağırlığının egzersiz gruplarında daha düşük olduğu bulunmuştur. Pubertal evrede koşma ve yüzme egzersizi yaptırılan bir çalışmada, her iki egzersiz tipi için de erkek Wistar sıçanlarda ağırlıkların kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür (169). Çalışma grubumuzda puberte başlangıcının görüldüğü 6. haftada ise ağırlıklar hem cinsiyetten hem de

egzersizden etkilenmiştir. Puberte sonrası dönemde (7., 8. ve 9. haftalarda) ağırlıkların temel olarak cinsiyete bağlı olarak değiştiği görülmüştür. 10. ve 12. haftalar arasında ise egzersizin yine ağırlıkları cinsiyet ile birlikte etkilediği görülmüştür. Sonuç olarak egzersiz her iki cinsiyette de sedanter gruplara oranla daha düşük vücut ağırlığına neden olmuştur. Dişi ve erkek pubertal Wistar sıçanlara 7 hafta süreyle yoğun egzersiz uygulandığı, Lemoine ve ark. (237)'nin çalışmasında da bizim bulgularımız ile benzer sonuçlar bulunmuş ve her iki cinste de egzersize bağlı kilo kaybı saptanmıştır.

Daha önce yapılan deneysel bir çalışmada egzersize bağlı vücut ağırlığı cevabının sınırlar arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Aynı tip egzersiz yapan Lewis tipi sıçanlar egzersiz ile bir kilo değişikliği göstermezken, egzersiz SHR sıçanlarda kilo kaybına neden olmuştur (238). Lemoine ve ark. (237)'nin çalışmasında Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan SD sıçanlar da egzersize benzer şekilde cevap vermiştir. Hart ve ark. (239) erişkin dişi SD sıçanlara 12 hafta yüzme egzersizi yaptırdıkları çalışmalarında, yüzme grubunda çalışma sonunda vücut ağırlıklarının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, uygulanan egzersiz programının ağırlık üzerine etki etmediği de bildirilmiştir (171).

Sıçanlarda ağır egzersiz sonrası kas glikojeninin, vücudun diğer alanlarından tamamlandığı gösterilmiştir (240). Egzersiz gruplarında görülen bu kilo azlığının nedeni yüksek enerji kullanımınıdır. Vücutta yağ asidi oksidasyonunun büyük kısmı kaslarda olmaktadır. Bu nedenle de fiziksel aktivitenin artırılması veya egzersiz vücutta yağ asidi kullanımını artırır (241,242). Dayanıklılık egzersizleri ile birlikte yapılan diyetin, kilo kontrolünü sağlamada etkin bir yöntem olduğu bilinmektedir. Egzersiz programları diyet ile desteklenmedikleri zaman daha az etkili olmaktadır. Enerji tüketiminde de, diğer etkilerde olduğu gibi, yaş, cinsiyet, egzersizin tipi ve yoğunluğu önemlidir (241). Puberte öncesi dönemde ve erişkin erkek sıçanlarda egzersize bağlı olarak ağırlık değişiminin farklı olduğu gösterilmiştir. On dört haftalık koşu bandı egzersizi sadece genç grupta ağırlık azalmasına neden olmuştur (168). Vücut ağırlığında egzersize bağlı kayıp olması ilk olarak yağ dokusundaki kaybı düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada, DEXA ile belirlenen % yağ dokusu miktarlarında sadece 8. hafta ölçümlerinde cinsiyete bağlı bir farklılık saptanmış olup egzersiz protokolünün tamamlanmasından sonra alınan ölçümlerde yağ dokusu oranlarında cinsiyet veya egzersize bağlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak tekrarlayan ölçümler değerlendirildiğinde, yağ dokusu miktarında zamana bağlı bir değişim olduğu görülmüştür. Egzersiz ise sadece erkeklerde yağ dokusu miktarına etkili olmuştur.

Yağ dokusu miktar ve dağılımı klinik çalışmalarda en sık değerlendirilen parametrelerden biri olsa da deneysel çalışmalarda sık kullanılmamaktadır. Deneysel çalışmalarda yağ dokusunu etkileyen diyet, vitamin-mineral kompleksleri veya ilaç girişimleri birlikte çalışılmıştır (243-245). Bu çalışmalarda genel olarak belirtilen egzersizin yağ dokusunda lipolizi uyardığı ve yağ dokusu miktarını azalttığıdır. Biz çalışmamızda sadece erkek sıçanlarda egzersizin yağ dokusunu azaltıcı yönde etki ettiğini saptadık, dişi sıçanlarda ise böyle etki saptanmamıştır. Ayrıca yağ dokusu oranı pubertal dönemde cinsiyete bağlı olarak da farklılık göstermektedir ve erkek deneklerde daha yüksek ortalamalara sahiptir. Puberte sonrası dönemde ise değerler birbirine yaklaşmıştır. Çalışmaların çoğunda egzersizin yağ dokusunu azaltıcı yönde etki ettiği bildirilse de, egzersiz programlarının ağırlık, yağ dokusu ve kas kütlelerine etkili olmadığını söyleyen bir çalışma bulunmaktadır (246). Puberte öncesi (3 haftalık) ve erişkin (28 hafta) dişi SD sıçanlara 10 haftalık dayanıklılık egzersizi yaptırılmış ve her iki grupta da yumuşak doku ve kas kütlesi açısından kontrollerden farkı bulunmamıştır (246).

Deneysel çalışmalarda olduğu gibi klinik çalışmalarda da, profesyonel sporcularda ve egzersiz programına katılan kişilerde, egzersizin yağ dokusunu azaltıcı etkilerinden bahsedilmektedir. Balerinlerde yapılan bir çalışmada, balerinlerin boy ve ağırlıklarının kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur (247). 7-11 yaş grubu kız jimnastikçilerin, egzersiz düzeylerine göre iki gruba ayrıldığı ve iki düzeyde aktivite gösteren kız sporcuların kontrol grubu ile kıyaslandığı bir başka çalışmada da benzer şekilde, tüm vücut yağ doku oranlarının hem düşük hem de yüksek aktiviteli jimnastikçilerde kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır (157). Puberte dönemindeki erkek futbolcularda da benzer bulgular saptanmıştır (138). Bu çalışmaların aksine Amerikan futbolu oynayan erkek çocukların daha ağır ve uzun oldukları ve büyüme hızlarının da diğer çocuklardan daha yüksek olduğu da saptanmıştır (248).

8-16 yaş grubu çocuklarda yumuşak doku ve yağ dokusunun yaş ve cinsiyete göre normalize edilmiş verilerinin incelendiği bir çalışmada, kızlarda yağ dokusu oranının yaş ile artış gösterdiği, erkeklerin en yüksek yağ dokusu oranına 11-13 yaşta ulaştığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada her yaş grubunda, erkeklerin kızlardan daha düşük yağ dokusuna sahip olduğu da bildirilmiştir (249). Puberteye yaklaştıkça kızlarda fiziksel aktivite azalmakta ve yağ dokusu artmaktadır. Bu durumun muhtemelen fizyolojik bir koruma mekanizması olduğu kabul edilmektedir (250). Pubertal dönemde okul dışı fiziksel aktivitelere katılan erkek çocuklarda fiziksel aktivitenin artırılması kas ve kemik kütlelerinde artışa ve yağ dokusu dağılımının

da ve oranların da değişime neden olmuştur (162). Erkek sporcularda yapılan bir çalışmada da tüm vücut yağ dokusu oranları atletlerde jimnastikçilerden daha düşük bulunmuştur (251).

Egzersizden etkilenen diğer bir yumuşak doku komponenti de kaslardır ve vücut kompozisyonu üzerinde çok önemli bir role sahiptir. Ancak bizim çalışma grubumuzda arka bacak yağsız kas kütlelerinin sadece cinsiyetten etkilendiği, egzersize bağlı olarak hem dişi hem de erkeklerde bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür. Deneysel ve klinik çalışmalarda egzersizin kas dokusu üzerine yaş, cinsiyet, egzersiz tipi ve yoğunluğuna bağlı olarak farklı etkileri bildirilmiştir (252-257). Bazı çalışmalarda da, bizim sonuçlarımıza bezer şekilde, kas kütlelerinde egzersize bağlı bir değişiklik saptanmamıştır (171,237,246,257,258).

Egzersiz kas yağ asidi oksidasyon metabolizmasına etkisinde, egzersizin şiddeti ve süresi ve kişinin daha önceden egzersiz yapıp yapmaması belirleyici faktörlerdir. Orta düzeyli egzersizde kas dolaşımından serbest yağ asitlerini çeker, yoğun egzersiz durumunda ise kastaki triaçilgliserol kullanılır (241). Yoğun egzersiz kaslarda sarkoplazmik retikulum enzim aktivitesini adaptif olarak değiştirmektedir (252). Vücut sportif düzeyde yüzme egzersizine uyum sağlarken kas mitokondri sayısını, aerobik enzimlerini ve yağ oksidasyon kapasitesini artırmaktadır (253). Egzersiz ve mekanik yüklenme net kollojen döngüsünü artırır. Kas ve bağ dokudaki ekstraselüler matriks (ECM), mekanik etkilerin iletisinde çok önemlidir. Özellikle büyümekte olan çocuklarda ECM ve kas arasındaki ilişkinin çok önemli olduğu, erişkinde ise bu ilişkinin daha zayıf olduğu bilinmektedir. Egzersiz sırasında lokal ve sistemik büyüme faktörlerindeki değişiklikler ECM aracılığı ile kasa iletilir (94). Puberte dönemindeki kızlarda bazal IGF-I ile pikVO_2 ve kas kütlesi arasında ilişki saptanmıştır (259). Hücre membranlarında algılanan sinyaller adaptasyon mekanizmalarını da harekete geçirir. Bütün uyarılarda olduğu gibi, mekanik uyarının da çok yüksek olması, kas hücresinde hasara neden olabilir (94,254). Kas direnci yüksek olan kişilerde egzersize bağlı kas hasarı oluşabileceği (260) ve kas hasarı için erişkinlerin çocuklardan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (261). Kas hasarının cinsiyete bağlı değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Genç erişkin dişi ve erkek sıçanlara çok yoğun egzersiz programı uygulandığı bir çalışmada, her iki cinsiyette de kas hasarı görüldüğü, ancak dişilerde kas hasarının daha yavaş ve ciddiyetinin daha az olduğu bildirilmiştir (254). Overleri çıkartılan farelerde kas kütlesi değişmezken kas gücünde azalma saptanmıştır (255). Menapoz sonrası dönemdeki kadınlarda ağırlık yükleyici ve sık tekrarlanan egzersizler kas gücü ve miktarını artırırken, düşük yoğunluktaki egzersiz programları sadece kondüsyon sağlamaktadır (144). Bu çalışmalar kas dokusunun egzersize cevabının yaş ve cinsiyete bağlı değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca egzersizin tipine bağlı

olarak, kas üzerinde farklı etkiler oluşturmaktadır. Eksantrik egzersiz öncesi konsantrik egzersiz yapılması kas gücünü ve performansını, tek başına eksantrik egzersiz yapılmasından daha olumlu etkilemektedir (256). Egzersizin sıklığı da kas üzerinde farklı yanıtlar oluşturmaktadır. Deneysel bir çalışmada 8 haftalık dişi Wistar sıçanlarda 15 m/dak hızla haftada 4, 5, 6 ve 7 gün olacak şekilde 30 dakikalık, 8 hafta süreyle koşma egzersizi yaptırılmış ve sadece haftada 5 gün egzersiz yapanlarda kas kütlesinde artış saptanmıştır (257). Pubertal dönemde dişi ve erkek Wistar sıçanlara 7 hafta süreyle yoğun egzersiz uygulanmış ve her iki cinste de kas kütlesi üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır (237). Benzer şekilde genç ve erişkin dişi SD sıçanların kıyaslandığı başka bir çalışmada da, egzersizin kas üzerine herhangi bir etki oluşturmadığı görülmüştür (246).

Egzersizin kaslar ile etkileşimi sadece iskelet kası ile sınırlı değildir, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi egzersize adaptasyon mekanizmaları açısından son derece önemlidir (262). Farklı spor tiplerine göre kalbin adaptasyonu ve duvar kalınlıkları değişmektedir (263). Atletlerde konsantrik hipertrofi görülürken, bisikletçilerde eksantrik hipertrofi görülmektedir (262,263). Yoğun egzersiz uygulanmış köpeklerde, kalp kasında hipertrofi meydana gelmektedir. Ayrıca egzersiz grubunda istirahat koroner kan akımı kontrollerden daha düşükken, egzersiz sırasında kontroller ile aynı düzeye çıkmaktadır. Egzersiz grubunda yer alan köpeklerin kalp debileri ve atım hacimleri de artmıştır (264). Puberte öncesi dönemdeki erkek yüzücülerde kalp sistolik duvar kalınlığı artmış olarak bulunmuştur, ancak diastolik kalınlıklar kontrol grubunda yer alan sedanter çocuklar ile benzer değerlere sahiptir. Fonksiyonel parametreler ise bir değişiklik göstermemiştir (265). Kadın uzun mesafe koşucularında ise baroreflaks duyarlılığının daha düşük olduğu ve R-R aralıklarının daha geniş olduğu saptanmıştır (266). İstirahatte kalp dakika atımının azalması, sporcularda hemodinamik bir bozukluk oluşturmamakta ve egzersiz sonrası yükselen kalp hızları sedanterlerden daha hızlı olarak istirahat seviyelerine inmektedir (262). Egzersizin oluşturduğu artmış yüke bağlı adaptasyon mekanizmaları, uzay uçuşlarında hareketsizlik ve yer çekimi kaybına bağlı olarak tersine dönmekte, kas, kemik ve kardiyovasküler yük çok azalmaktadır. Uzay uçuşları sonrasında kas ve kemik kaybı oluşmakta, motor performans bozulmakta, kardiyovasküler adaptasyon bozulduğu için dönüşte ciddi postüral hipotansiyon meydana gelebilmektedir (122).

EGZERSİZİN PUBERTE BAŞLANGICI ÜZERİNE ETKİSİ

Egzersiz yoğunluğu, egzersiz yapan kişinin yaş ve cinsiyetine bağlı olarak endokrin sistem üzerinde farklı etkiler oluşturmaktadır (82,129,186,267,268).

Çalışmamızda puberte başlangıcının gruplar arasında farklılık gösterdiği ve egzersiz grubunda yer alan dişi ve erkek sıçanların ortalama puberte başlangıç günlerinin sedanterlerden daha erken olduğu saptanmıştır. Dişi sıçanlarda periferik kanda steroid hormonların artışı ile birlikte puberte başlamaktadır. Aynı dönemde ön hipofiz ve hipotalamusta östrojen reseptörlerinde artış meydana gelmektedir (233). Dişi sıçanlarda puberte başlangıcı ve normal folikül gelişimi için FSH düzeylerinde yükselme olması gerekir (234). SD sıçanlarda puberte başlangıcı (vajinal açılma) ortalama 36.5 ± 0.54 gün olarak bildirilmiştir (232). Çalışma grubumuzda puberte başlangıcı için ortalama değer, sedanter grupta yer alan dişilerde 42.1 ± 3.5 gün ve egzersiz grubunda yer alan dişilerde 37.3 ± 2.1 olarak bulunmuştur. Erkek SD sıçanlarda puberte başlangıcı bulbo-puerperal açılma ile belirlenebilir. Erkek SD sıçanlar için puberte başlangıcı 39.1 ± 0.4 günde olmaktadır (231). Çalışmamızda sedanter grupta yer alan erkeklerde puberte başlangıcı 45.8 ± 3.9 gün ve egzersiz grubunda 38.7 ± 1.6 gün olarak belirlenmiştir. Hem dişi hem de erkek kontroller için belirlenen puberte başlangıcı literatürden daha yüksek ortalama değerlere sahiptir, ancak deney hayvanlarında puberte başlangıcının genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (186). Dişi sıçanlarda erken vajinal açılmanın diyetle kalori kısıtlamasında, prepubertal dönemde overlerin çıkartılması durumunda ve adrojenler etkisi ile oluşabileceği bildirilmiştir (269-271). Ayrıca stres dişi sıçanlarda vajinal açılmayı daha erkene çekebilmektedir (272,273). Egzersiz sırasında ve sonrasında adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve testosteron düzeylerinin artış gösterdiği bilinmektedir (274). Bu durum yoğun egzersiz programında yer alan dişilerde erken pubertenin bir sebebi olabilir. Egzersiz ayrıca büyüme döneminde katabolik bir süreci uyarmakta buna bağlı olarak farklı hormonal yollarda uyarı veya inhibisyon oluşturmaktadır (186). Deneysel olarak egzersizin sıçanlarda gonadal fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir. Sekiz haftalık genç SD sıçanların, 12 haftalık koşma egzersiz programına alındığı bir çalışmada, egzersiz grubunda yer alan deneklerin 11'i (n=16) çalışma süresince düzenli östrus siklusu gösterirken, 5 denekte hiç östrus fazı saptanmamış; üç ay sonunda denekler proöstrus fazında sakrifiye edilerek hipofizleri çıkartılmış. Düzenli siklus gösteren sıçanların plazma östradiol seviyeleri sedanter kontrollerle benzer seviyede iken, siklusun başlamadığı deneklerde hormon seviyesi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu gruptaki deneklerin kültüre edi-

len hipofiz hücrelerinde bazal LH sekresyonu belirgin olarak düşük bulunmuş ve gonadotropik salgılatıcı hormona (GnRH) verdikleri cevap süresi düzenli siklus gösteren egzersiz grubundan ve sedanter gruptan belirgin olarak uzun bulunmuştur. Egzersize bağlı olarak siklusu bozulan deneklerin hipofiz hücrelerinin LH için yapılan immün florasan boyanmaları da azalmıştır. Bu çalışmada, uzun dönem egzersizin ön hipofizi etkileyerek hormonal aksı bozduğu sonucuna varılmıştır (178). Caston ve ark. (178)'nin yaptığı bu çalışmada, bizim çalışmamızın aksine puberte başlangıcında gecikme saptamıştır. Erişkin erkek Wistar sıçanlara yoğun egzersiz programında hormonlarda değişme olmaksızın testiküler fonksiyonlarda azalma ve oksidatif stres oluştuğu belirlenmiştir (184).

Puberte ve erişkin dönemde egzersizin gonadal fonksiyonlara etkisinin değerlendirildiği insan çalışmaları da bulunmaktadır ve sonuçlar birbirinden farklılık göstermektedir. Erkek jimnastikçilerde egzersize bağlı olarak, testosteron, kortizol ve IGF-I düzeylerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (275). Benzer şekilde, yoğun egzersizin erkek jimnastikçilerde fiziksel veya pubertal gelişimi etkilemediği de bildirmiştir (251). Farklı puberte evrelerindeki erkek çocuklarda istirahat ve egzersiz sonrası serum tetosteronu, GH ve insülin seviyelerinin kıyaslandığı bir çalışmada da, serum testosteron seviyesinin puberte evresi ile ilişkili olarak arttığı ve egzersizden etkilenmediği gösterilmiştir. Egzersiz sonrası sadece GH uyarısı olmaktadır (181). Zakas ve ark. (189) ise pubertal dönemlere göre farklı sonuçlar bildirilmiştir. Puberte öncesi dönemde yoğunluğundan bağımsız olarak egzersizin testosteron seviyesine etki etmediği, ancak puberte evresi ve sonrasında hem hafif hem de yoğun egzersizin testosteron düzeyini artırdığı saptanmıştır (189). Puberte ve sonrasındaki dönemde yüksek yoğunluklu egzersiz uygulandığında, testosteron artışı GH artışı ile birlikte (189).

Erişkin erkeklerde yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar bildirilmektedir. 30 dakika 5 gün/hafta düzeyinde izometrik ve izokinetik egzersiz yapan orta yaş grubu erkeklerde testosteron düzeylerinde azaldığı, kortizol, aldosteron, progesteron, adrenalın ve noradrenalin düzeylerinin ise etkilenmediği bildirilmiştir (276). Uzun mesafe koşucusu erkeklerde LH, FSH ve tetosteron seviyelerinde bir farklılık saptanmadığını bildiren (277) çalışmaya karşın erişkin erkek uzun mesafe koşucularında egzersize bağlı testosteron düşüşü olduğu ve hCH uygulaması yapılması ile plazma testosteron düşüşünün engellenebileceğini gösteren çalışma da bulunmaktadır (179).

Erken çocukluk döneminde yapılan yoğun egzersizin, kızlarda menarj yaşını geciktirdiği, erkeklerde ise ikincil cinsiyet karakterlerine zamansal açıdan etki etmediği bildirilmiştir (20). Benzer şekilde, Weimann (30) tarafından olimpik takımda yer alan 22 elit kız jimnas-

tikçi (ortalama yaş 13.6 yıl) ve 18 elit erkek jimnastikçi (ortalama yaş 12.4 yıl) değerlendirilmiş, kızlarda östrojen seviyelerinin düşük olduğu ve menarjlarında gecikme olduğu saptanmıştır. Erkek jimnastikçilerde ise pubertal dönem değerlerinde bir değişiklik görülmemiştir (30).

Puberte öncesi dönemde yapılan yoğun egzersizin, menarj yaşını ileriye attığı ve bu durumun egzersizin tipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Atletlerde basketbolculardan daha sık olarak menarj gecikmesi görülmektedir (23). 222 atletin, annelerinin ve annannelerinin menarj yaşının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, jimnastikçi, tenis oyuncusu ve yüzücülerde menarj yaşı için en önemli belirleyiciler spor tipi ve annelerin menarj yaşı olarak bulunmuştur. Jimnastikçilerin menarj yaşı diğerlerinden yaklaşık bir yaş daha ilerde bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yapılan sporun değil, geç matürasyon gösterenlerin jimnastiğe daha uygun vücut yapısında olmasına bağlanmıştır (190). Bunun aksine, elit ritimik jimnastikçilerde menarj yaşı anne ve kızkardeşlerden daha geç olarak bulunmuştur ve menarj yaşı haftalık çalışma saatleri ve vücut yağ dokusu ile ters ilişki göstermiştir (139). Balerinlerde, menarj yaşının geciktiği, menstrüal disfonksiyonların daha sık rastlandığı da saptanmıştır (247).

Ağır egzersizin özellikle genç kadınlarda amenoreye neden olduğu için kemik kütlesi üzerinde zararlı etkide bulunduğu bilinmektedir. Bu tablo “kadın atlet üçlemesi” olarak adlandırılmaktadır (21-30).). FAT’ın üç bileşeni, primer amenore, yeme bozukluğu ve osteoporozdur. Türkiyede FAT insidansı %1.3 olarak belirlenmiştir (22). Zayıflık gerektiren sporları yapan kadın sporcular FAT için daha yüksek riske sahiptir (28). Kadın koşucularda daha fazla luteal faz defekti ve anovuluar siklus meydana geldiği saptanmıştır (278). Egzersize bağlı olarak oluşan adet düzensizlikleri sonrasında ciddi osteoporoz gelişebilmektedir (25). Ancak, osteopenik ve amenoreik sporcularda hormon tedavisi osteopeniyi düzeltmemiştir (29). FAT, insidansında etnik farklılıklar da saptanmıştır ve beyaz ırktan kadın atletlerde yeme bozukluğu daha sık görülmüştür (26). Uzun mesafe koşucusu kadın atletlerde menstrüal bozukluk ve yeme bozukluğu BMD değerleri ile ilişki göstermektedir (21). Onsekiz genç kürekçi kızla yapılan çalışmada 5 sporcuda anovuluar siklus saptanmıştır. Bu kızların ağırlık, yağ dokusu ve kas kütlelerinin kontrollerden ve ovulasyon gösteren sporculardan düşük olduğu ve bu gruptaki sporcuların egzersize bağlı kemik kazancı sağlayamadığı saptanmıştır (182).

Bütün bu verilerin aksine, günlük aktivite artışının puberte üzerinde geciktirici değil, çabuklaştırıcı etkisinin olduğunu bildiren geniş bir alan çalışması bulunmaktadır. Fransız ka-

dınlarda bisiklete binme sıklığında 1925'den 1950'ye doğru artış olurken, aynı dönemde menarj yaşı küçülmüştür (279).

EGZERSİZİN KEMİK MİNERAL İÇERİĞİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ

Kemik biyomekanik olarak yer çekimine ve yük taşımaya cevap verir. Mekanik etki kemikte üç tip stres oluşturur:

- 1) Tensil gerime bağlı oluşan etki. Kaslar bu tipte etki oluşturur.
- 2) Basınç ile oluşan etki. Bu tip mekanik streste kemiğe etki eden kuvvetler aynı yönlüdür, ağırlık yükleyen egzersizler ve yer çekimi bu tipte stres oluşturur.
- 3) Sürtünme stresi ile oluşan etki. Yine aynı yönde ancak aynı noktaya etki etmeyip paralel seyreden kuvvetler söz konusudur.

Kortikal kemik tensil strese, trabeküler kemik ise basınç stresine daha iyi cevap verir (38). Omurgalılarda akut ve yoğun egzersiz sırasında hem kan hem de dokulardaki kalsiyum düzeylerinin belirlendiği çalışmada, kan ve diğer dokularda kalsiyum seviyeleri düşerken kemik dokudaki sıvı ortamda kalsiyum konsantrasyonunun artışı, yoğun kas aktivitesi için gereken kalsiyumun kemiklerden çekildiğinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (280).

Literatürde, egzersizin kemiği etkilemediği (246,281), sadece kemik dönüşüm hızını artırdığı (126,281), trabeküler yapıda değişikliklere neden olduğu (281,282), doku direncini artırdığı (170,174,282), kemik yapılanmasına olumlu katkı sağladığı (126,169,172,283), BMD'yi artırdığı (166-173), BMC'yi artırdığı (174,239), hem BMC hem de BMD'yi artırdığı (171,239,284), bu değerleri artırmadan sadece geometriye katkı sağladığı ve kemik boyu uzamasına neden olduğu (285) ve hatta kemik dokuda BMD'de azalma ve zararlı etkiler oluşturduğuna dair (11,12,175,282) yayınlar mevcuttur. Çalışmalar farklı yaş gruplarında, farklı egzersiz tip, yoğunluk ve süreleri ile yapılmıştır. Kemiğe farklı tür ve şiddette mekanik yük uygulanması, kemik cevabında farklılıklara neden olmaktadır. Tek seferde yüksek güç uygulanması biomekanik özellikler üzerine olumlu etki sağlarken, BMD ve BMC'de çok az kazanç sağlamaktadır. Tekrarlayan daha düşük yüklerin etkisi ise daha belirgindir (286). Egzersizin kemik yoğunluğunu nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmalar yaşa, egzersizin tipine ve yoğunluğuna ve cinsiyete bağlı olarak farklı sonuçlar bildirmektedir.

Çalışmamızda puberte öncesi erken dönemde yapılan yoğun egzersizin BMC ve BMD değerlerine cinsiyetten bağımsız olarak, azaltıcı yönde etki ettiğini saptadık. Ayrıca

bölgesel olarak lomber vertebra BMD değeri de her iki cinsiyette egzersize bağlı olarak değişim göstermiştir. Deneysel çalışmalar genel olarak bölgesel BMD değerlerine odaklanmış olup tüm vücut BMC ve BMD değerleri üzerine egzersizin etkisini değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır. Bourrin ve ark. (11) 5 haftalık erkek sıçanlarda yoğun egzersizin bölgesel BMD değerleri üzerinde olumsuz etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada BMD değerlerini DEXA yöntemi ile belirlemiş olmalarına rağmen sadece bölgesel inceleme yapmışlardır. DEXA sistemleri ile küçük deney hayvanlarında yapılan BMD ve BMC ölçümlerinin güvenilir olduğu daha önceki kıyaslamalı sonuçlar ile belirlenmiştir (216), bu güvenilirlik SD sıçanlar için de doğrulanmıştır (217). Yoğun egzersizin hem 8 hem de 12 haftalık genç horozlarda da kemik yapıların kalınlaşmasına engel olduğu ve kemik matürasyonunda gecikmeye neden olduğu saptanmıştır (175). Biewener ve ark. (12) hafif ve orta düzeyde egzersizin kemiğe olumlu etki yaptığını ancak ağır egzersiz programlarının büyümekte olan kemik dokusuna zararlı olduğunu göstermişlerdir. Dişi SD sıçanlar PBM'ye 3. ayda ulaştıkları ve PBM değeri ile puberte başlangıcı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. SD sıçanlarda PBM oluştuktan sonra her iki cinstede 36. aya kadar değer sabit kalmaktadır (287). Çalışma grubumuzda PBM'nin oluşması beklenen 12. hafta DEXA çalışmasında tüm vücut BMC ve BMD değerlerinin erkeklerde egzersizden etkilenmediğini ve sadece tüm vücut BMC ve lomber vertebra BMD değerlerinin egzersizden etkilendiğini, dişilerde tüm vücut BMC ve lomber vertebra BMD değerlerinin egzersiz grubunda daha düşük, buna karşın egzersiz grubundaki erkek deneklerde lomber vertebra BMD değerinin sedanterlerden daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışma grubunda egzersiz yapan dişiler yetersiz PBM değerlerine sahip olmuştur. Bu da egzersizin olumsuz etkilerinin cinsiyete bağlı olarak oluştuğunun bir göstergesidir. Cinsiyet hormonları kemiklere farklı mekanizmalarla etki etmektedir. Testosteron etkisini hipofizohipotalamik aks üzerinden, östrojen ise periferik etkiler ile oluşturmaktadır (288). Dişi sıçanlarda puberte öncesi erken dönemde, bizim çalışmamızda olduğu gibi 8 hafta egzersiz uygulanan çalışmalarda, egzersizin BMD üzerine bir etkisi saptanmamıştır (167,168,246,281). Jarvinen ve ark. (284) 5 haftalık erkek ve dişi sıçanlarda egzersizin etkisini değerlendirdikleri çalışmada, hem dişi hem de erkek SD sıçanlarda kas kütlelerine göre düzeltilmiş BMC ve BMD değerlerinin egzersiz grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca 8 haftalık dişi Wistar sıçanlarda koşu bandında yapılan egzersiz programında, haftada 4-5 gün, 15 m/dak bant hızında, 30 dakikalık programın BMD artışına neden olduğunu saptanmıştır (257). Bu çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda uygulanan egzersiz çok daha yükündür. Bu iki çalışma da bizim sonuçlarımızla farklı sonuçlar vermektedir. Bu farklı-

lığın temel nedeni muhtemelen egzersiz programlarındaki farklılıklardır. Erkek sıçanlarda farklı tiplerde egzersiz ve kemik ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, egzersizin tipinden bağımsız olarak bölgesel BMD ve/veya BMC değerlerinin, yükselttiği saptanmıştır (166,169-171,174,284,289). Bu bulgular bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Egzersizin kemik üzerine etkileri egzersizin yoğunluğu kadar, deneklerin yaşı ile de ilişkilidir (166,169-171,174,284,289).

Çalışma grubumuzda femur ve humerus alanlarında 8. ve 12. hafta DEXA ölçümlerinde elde edilen BMD değerlerinin sedanterlere benzer olduğu saptanmıştır. Iwamoto ve ark. (290) çalışmasında koşu bandı egzersizinin kortikal kemiği trabeküler kemikten fazla etkilediği ve BMD/BMC değerlerinde artışa neden olmadığını göstermiştir. Bu bölgede kemiğin egzersize cevabı kemik boyunda uzama olarak görülmüştür (290). Ancak bizim çalışmamızda kemik boy ve hacimleri ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda hem 8. haftada hem de 12. haftada BMC ve BMD değerleriyle tüm vücut kütlesi arasında iyi bir ilişki olduğu görülmüştür. Deneysel çalışmalarda bölgesel incelemeler kullanılmış ve bu tip ilişki araştırılmamıştır. Ancak çok sayıda klinik çalışmada bölgesel kas kütlesi (164,172) veya ağırlıkla BMD ve BMC değerlerinin ilişkili olduğu belirtilmiştir (14,17,136,145,195,291,292). Ayrıca BMC değerlerinin hem pubertal hem de puberte sonrası dönemde puberte başlangıcı ile belirgin negatif ilişki gösterdiği bulunmuştur. Bu da klinik çalışmalarda belirtilen puberte evresi ile BMD ve BMC arasındaki ilişkiye benzer niteliktedir (145,154,161,192,195,293-295).

Egzersize kemik cevabını değiştiren diğer önemli bir faktör de diyet ile alınan kalori veya diyetin kalsiyum miktarıdır (81). Büyüme dönemindeki tavşanlarda diyetten kalsiyumun eksilmesi PBM değerini düşürürken, kalsiyumun artırılması PBM değerine ilave bir katkı sağlamamaktadır (276). Kısa dönem kalsiyum kısıtlaması yapıldığında trabeküllerde rezorpsiyon meydana gelmektedir (296). Çalışma grubumuzda yer alan deneklerde özel bir beslenme uygulanmamış olup, hem egzersiz hem de sedanter grupta yer alan denekler standart pelet sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Bu nedenle BMD ve BMC değerlerinin egzersize bağlı değişiminde diyet faktörü göz ardı edilebilir.

Klinik çalışmalarda, farklı spor dallarında aktivite gösteren sporcularda, yaptıkları sporun gerektirdiği alanlarda bölgesel BMD'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Vücut kas kütlesi ve yağ dokusu da BMD değerlerine etki etmektedir. Yoğun germe ve dayanıklılık egzersizi yapılan sporlarda hiyerarşik olarak kas kullanımına bağlı olarak hem kas kütlesi hem de bütün alanlarda BMD artışı meydana gelmektedir. Dominant ekstremitenin diğerine göre

daha yüksek BMD değerlerine sahip olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (14,17,159,172,297,298). Erken adölesan dönemde erkek çocuklarda uzun dönemli spor aktivitesi BMD'yi artırmaktadır ve fiziksel aktivite miktarı arttıkça BMD değerleri artış göstermektedir (136). Yine 7-11 yaş grubu kız jimnastikçilerde, egzersiz düzeylerine göre yüksek aktiviteli olanlarda tüm vücut BMD değeri hem düşük aktivite grubundan hem de kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Daha küçük yaştaki jimnastikçiler için de benzer bulgular saptanmıştır (299). Düşük düzeyli egzersiz yapan sporcularda da tüm vücut BMD değeri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (157). Yine kız ve erkek jimnastikçilerde ağırlık taşıyan bölgelerde bölgesel BMD değerlerinde artma saptanmıştır (143,249,300-302). Sporlar arası farklılık da bildirilmiştir (303), voleybolcu ve jimnastikçilerin bölgesel BMD'leri yüzücülerden daha yüksek bulunmuştur (304). Pubertal jimnastikçi ve atletlerde benzer BMD değerleri saptanmıştır (301). Puberte sonrası genç kadın futbolcuların (ortalama yaş 18.2), aktif oldukları dönemde yüksek femoral BMD değerlerine sahip oldukları ve yaş grubu uygun kontrollere oranla yıllık kemik kazanımlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (305). Puberte öncesi erkek futbolcularının 3 yıl süre ile takip edildiği çalışmada, uzun dönem sportif faaliyetlerin kemik kazanımına olumlu katkı sağladığı belirlenmiştir (138).

Sadece sporcularda değil, günlük fiziksel aktivitesi daha yüksek olan çocuklarda da kemik mineral içeriğinin (134,142,162,163), yapılanmasının (132,164) ve bölgesel BMD değerlerinin (18,19,147,161,165) daha iyi olduğu bulunmuştur. Bu etkinin cinsiyete bağlı farklılıklar gösterdiği de saptanmıştır (165). Spor yapmayan çocuklarda da BMD değerleri cinsiyetler arası farklılık gösterdiği ve erkek çocuklarda daha yüksek değerlere sahip olduğu saptanmıştır (193). Bu faydanın puberte ile belirgin olarak ilişkili olduğu ve temel olarak puberte öncesi dönemde artmış aktivitesinin kemik için kazanç yarattığı bildirilmiştir (159,161,165,297). Spor yapmayan çocuklarda da pubertal evre, BMC ve BMD değerleri açısından çok etkilidir (295). Ancak erişkin kadınlarda da fiziksel aktivitenin yüksek olmasının kemik üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (306).

Bu çalışmaların aksine sporcularda egzersiz programlarının kemik üzerine olumsuz etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Balerinlerde, menarj yaşının geciktiği, menstrüal fonksiyon bozukluklarının daha sık rastlandığı görülmüştür. Ayrıca balerinlerin boy ve ağırlıkları kontrollerden daha düşük bulunmuştur. BMD değerleri düşük balerin oranı da kontrol grubundan daha fazladır (247). İki yıl süre ile haftalık 10 saat egzersiz yapan puberte sonrası dönemdeki erkek bisikletçilerde tüm vücut BMC değeri kontroller ile benzerlik gösterirken, alt bacak BMC değerlerinin daha düşük olduğu, bu düzeyde yapılan bisiklet egzersizi-

nin kemik mineral yapısını olumsuz etkilediği saptanmıştır (307). Uzun mesafe koşucusu kadınlarda BMD koşulan mesafe ile ters ilişki göstermektedir (292). Yine aynı şekilde uzun mesafe koşucusu erkeklerde BMC azalmakta ve kemik döngü hızı artmaktadır (277). Elit jimlastikçilerde yapılan bir çalışmada, DEXA yöntemi ile BMD dominant koldan ölçülmüş ve kemik yaşı kronolojik yaşa göre kızlarda 2 yıl, erkeklerde 1 yıl geri bulunmuştur. Kızlarda BMD değeri, kemik yaşı, kronolojik yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, tüm vücut yağ dokusu, kas kütlesi ve spora başlama yaşı ile pozitif ilişkili olarak bulunmuş. Egzersiz süresi ve egzersiz yoğunluğu ile ise ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan multiple regresyon analizine göre kızlarda BMD'nin en önemli belirleyicisi spora başlama yaşıdır. Erkek çocuklarda BMD değerleri kemik yaşı, boy, kilo ve kas kütlesi ile pozitif bir ilişki göstermiştir. Erkek çocuklarda BMD'nin en önemli belirleyicisi vücut ağırlığıdır. Sonuç olarak yoğun egzersizin kızlarda kemik üzerine olumsuz etkisi olduğu yorumu getirilmiştir (14). Bizim sonuçlarımız bu yorumu doğrular niteliktedir.

EGZERSİZİN GEÇ DÖNEM ETKİLERİ

Çalışma grubumuzda yer alan sedanter dişi sıçanlar 12. haftada PBM değerine ulaşırken, egzersiz grubunda yer alan dişiler ulaşamamıştır. Egzersiz programının kesilmesinden sonra dişi sıçanlarda mineral kazancı devam ederek 16. haftada en yüksek tüm vücut BMC değerine ulaşmıştır. Bu durum da egzersizin pubertal evrede dişilerde kemik üzerinde oluşturduğu olumsuz etkinin, aktivite düzeylerinde azalmayla geri döndüğünü göstermektedir. Ancak 16. haftada torakal vertebra BMD değeri halen sedanter gruptaki dişilerden daha düşük değerlere sahipti. Bu da daha önceki çalışmalarda tanımlanan, vertebral kemik yoğunluklarının puberte döneminden sonra belirgin değişiklik göstermediği ve vertebral BMD'nin pubertal BMC değerinin bir göstergesi olduğu sonucu ile uyum göstermektedir (154,299). Erkek sıçanlarda BMC veya bölgesel BMD değerleri üzerine, dişilerdekine benzer olumsuz bir etki saptanamamıştır. Ancak uygulanan yoğun egzersiz programı bir kazanıma da sebep olmamıştır. 16. haftada yapılan yumuşak doku ve kemiğe ait bütün değerler, sedanter ve egzersiz erkek grupları arasında benzerlik göstermektedir. Ancak yapılan süreç analizinde egzersizin erkek deneklerde tüm vücut yağ oranı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Egzersiz erişkin dönem arka bacak yağsız kas kütlesini hem dişilerde hem de erkeklerde etkilemiştir.

Dört haftalık dişi SD sıçanlara 8 hafta egzersiz ve arkasından 4 hafta sonra egzersizin kesildiği çalışma da deneklerde BMD değerlerinde bir artış saptanmamıştır (167). Bu sonuçlar olumlu etki saptanmaması açısından bizim çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte, bizim çalışma grubumuzda saptadığımız olumsuz etkiyi de göstermemiştir. Aynı çalışmada 12 hafta süreyle kesintisiz egzersiz uygulanan dişilerde ise yine BMD değerlerinde etkilenme saptanmamış ancak femur hacimlerinde artış saptanmıştır. Bu da egzersizin kemik geometrisi üzerine olumlu etkisi olarak yorumlanmıştır (167). Sonuç olarak bu çalışmada erken puberte öncesi dönemde başlayan ve puberte sonrası dönemde kesilen egzersizin, dişilerde erişkin dönem kemik yapısı için olumlu veya olumsuz bir etki oluşturmadığı saptanmıştır (167). On iki hafta egzersiz yapan grupta kemik geometrisine katkı nedeniyle de olumlu kemik etkileşimi için egzersizde süreklilik gerektiği yorumu yapılmıştır. Iwamoto ve ark. (167) tarafından yapılan bu çalışma literatürde bizim çalışma protokolümüze en yakın çalışmadır, ancak bu çalışmada puberte takipleri yapılmamış ve sadece dişi denekler ile çalışılmıştır. Bu çalışmada ayrıca kemik morfometrik özellikleri çalışılmış ancak tüm vücut mineral ve yumuşak doku kompozisyonuna dair bir değerlendirme yapılmamıştır. Sadece 5 haftalık erkek deneklerin kullanıldığı başka bir çalışmada 14 haftalık egzersiz ve ardından değişik sürelerde dinlendirme uygulanmıştır. Egzersizin, büyüme döneminde kemik boyutları, BMC ve dayanıklılığında artışa neden olduğu ancak egzersiz kesildiğinde bu etkilerin kaybolduğu bildirilmiştir (174). Bizim bulgularımız Pajamaki ve ark. (174) tarafından yapılan bu çalışmanın bulgularını destekler niteliktedir. Pubertal 6 haftalık dişi SD sıçanlarda egzersiz kemik yapılanmasını uyardığı ve egzersiz dönemi sonrası immobilizasyon uygulandığında kemik yapım hızının hemen başlangıç evresine döndüğü de gösterilmiştir (283). Yine aynı yaş grubunda yer alan dişi Wistar sıçanlarda farklı sürelerle uygulanan egzersizin (7 ve 14 hafta) her iki grupta da bölgesel BMC kazancı sağladığı, kazancın uzun dönem egzersiz yapanlarda daha fazla olduğu, ancak egzersizin kesilmesinden sonra her iki grupta yer alan deneklerde de kontrollerle benzer seviyelerde olduğu saptanmıştır (308). Genç erişkin dişi sıçanlarda yapılan farklı sürelerde egzersiz protokolünün değerlendirildiği Fujie ve ark. (282)'nin çalışmasında, egzersiz gruplarında kemik mekanik özellikleri olumlu etkilendiği, egzersizin kesilmesinden sonraki dönemde kemikteki yapısal özelliklerin geri dönmediği ancak mekanik özelliklerin kontroller seviyesine döndüğü ve kemik üzerindeki değişimlerin egzersizin yoğunluğu ve süresi ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (282).

Egzersizin uzun dönem etkileri klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Puberte öncesi dönemdeki erkek çocuklarda aktivitenin yükek olduğu dönemde kemik alanlarında ve

BMC değerlerinde artış saptanmış, aktivite yeniden günlük düzeylerine indikten sonra BMC değerlerinin kontroller ile benzer hale geldiği görülmüştür (134). Yedi ay süre ile atlama aktivitesi yaptırılmış çocuklarda lomber ve femoral BMD değerlerinde artış ve kemik alan artışı saptanmıştır (147). Yedi aylık aktivite artışını takiben bu çocukların egzersizleri kesilmiş ve 7 ay sonra yeniden BMD ve kemik alan ölçüleri DEXA yöntemiyle tekrarlanmıştır. Fiziksel aktivitenin normal düzeylere çekildiği bu dönemde femurdaki kazancın devam ettiği ancak lomber vertebra BMD değerlerinin kontroller ile aynı seviyeye geldiği saptanmış (147). Bu çalışmalar egzersizin olumlu etkilerinin, egzersiz programının sonlandırılmasından sonra devam etmediğini gösterir niteliktedir. Biz de oluşturduğumuz deneysel modelde erken puberte öncesi evrede yapılan egzersizin erkeklerde oluşturduğu olumlu etkilerin egzersizin sonlandırılması ile kaybedildiğini saptadık.

Bu sonuçların aksine önceki yaşam periyodunda yapılan sportif faaliyetlerin bölgesel kemik yoğunluğuna katkı sağladığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (141,143,258). Sporu bırakmış genç jimnastikçi kadınlarda (ortalama yaş 25.8 ± 3.3) bölgesel BMD değerleri aynı yaş grubundaki sedanter kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (258). Emekli bayan jimnastikçilerde de benzer şekilde tüm bölgelerde kontrollerden daha yüksek BMD değerleri saptanmıştır (143). Emeklilik sonrası spor aktivitesini azaltan tenisçilerde bölgesel kemik mineral kazanımı devam etmektedir (298). Yüksekokul dönemindeki fiziksel aktivite ve diyetle enerji alımının esas alındığı çalışmada, genç kadınlarda ileri dönemdeki tüm vücut BMD ve BMC değeri için temel belirleyicinin, yüksekokul dönemindeki iş ve günlük yaşamdaki fiziksel aktivite ve diyetle alınan enerji olduğu saptanmıştır (309).

Biz çalışma grubumuzda dişilerin egzersizden olumsuz etkilendiğini ve pubertal evrede PBM değerlerine ulaşamadıklarını, ancak egzersiz programının sonlandırılmasından sonraki dönemde kemik kazanımlarının sedanter dişilerden farklı olarak, yapılanmanın devam ettiğini saptadık. Georgopoulos ve ark. (15) elit kız ritimik jimnastikçilerin başlangıç gelişimleri geri kaldığını ancak yaşlılarına oranla hızlı büyümelerinin yaklaşık 3 yıl daha devam ettiğini ve kontrolleri yakaladıklarını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada pubertal PBM değerini gösteren vertebral BMD değerleri çalışılmamıştır, bu nedenle de bu genç sporcuların gerçekten kontrollerin değerlerini yakalayıp yakalamadıklarını anlamak güçtür.

Puberte sonrası genç kadın futbolcularda (ortalama yaş 18.2) sportif olarak aktif oldukları dönemde, bölgesel BMD değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır ve yaş grubu uygun kontrollere oranla yıllık kemik kazanımları daha yüksektir (305). Valdimarsson ve ark. (305) sporcuların emekli olduklarında erken ve ileri dönem kemik kayıplarının, spor yapmayan

sedanter kadınlardan daha hızlı olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada spor yapmanın aktif dönemde kazanç ancak ileri dönemde ise bir kayıp olacağını gösterir niteliktedir.

Ağırlık yükleyici egzersiz programları, çok yoğun olmamak kaydıyla bölgesel kazanımlara neden olmaktadır. Ancak bu kemik kazanımının sağlanması için optimal egzersiz programının ne olması gerektiği belli değildir. Çalışmalarda çok farklı protokoller bulunmaktadır ve optimizasyon henüz yapılmamıştır. Egzersiz süresinin ne olması gerektiği konusunda da yeterli veri bulunmamakta ancak çalışmalardan en azından 6 aylık bir uygulama yapılması gerektiği anlaşılmaktadır. Ancak bu 6 aylık sürenin tamamlanmasından sonra egzersiz programı bırakıldığında yararlı etkinin devam edip etmediği konusunda da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ağırlık yükleyici egzersizler kız ve erkek çocuklarda kemik dokuya olumlu katkı sağlamaktadır ancak uzun dönem etkileri henüz net değildir.

SONUÇLAR

1. Yoğun egzersiz; hem dişi, hem de erkek sıçanlarda, egzersiz süresince ağırlığı azaltıcı bir etki göstermiştir.
2. Vücut ağırlığı ile BMC ve BMD değerleri arasında belirgin bir doğrusal ilişki sözkonusudur.
3. Her iki cinsiyette de kas kütlelerinde egzersize bağlı bir farklılık saptanmamıştır.
4. Puberte öncesi erken dönemde uygulanan yoğun egzersiz programı; hem dişi hem de erkek sıçanlarda puberte başlangıcını erkene çekmiştir.
5. Puberte öncesi erken dönemde yapılan yoğun egzersiz uygulaması, cinsiyetten bağımsız olarak BMC ve BMD değerlerine azaltıcı yönde etki etmektedir.
6. Egzersiz grubunda yer alan dişiler puberte döneminde PBM değerine ulaşamamışlardır.
7. BMC değerleri, hem pubertede, hem de puberte sonrası dönemde puberte başlangıcı ile belirgin olarak negatif bir ilişki göstermektedir.
8. Lomber vertebra BMD değeri her iki cinsiyette de egzersize bağlı olarak değişim göstermiştir. Bu değişim dişi deneklerde azalma, erkek deneklerde artış şeklinde olmuştur.
9. Egzersiz programının kesilmesinden sonraki dönemde sedanter dişilerde tüm vücut mineral kazancı çok az olurken, yoğun egzersiz etkisinden kurtulan egzersiz grubu dişilerde tüm vücut BMC değerleri artış göstermiştir ve iki grup arasında puberte sonrasında saptanan fark kaybolmuştur.

10. Egzersiz programının sonlandırılmasından sonraki dönemde egzersiz grubunda yer alan dişi deneklerin torakal bölge BMD değerlerinin sedanterlerden daha düşük olduğu görölmüştür.
11. Erken puberte öncesi dönemde yapılan yoğun egzersiz erkek sıçanlarda kemik ve kas dokusu üzerinde olumlu veya zararlı bir etki göstermemiştir.
12. Erken puberte öncesi dönemde yapılan yoğun egzersiz dişi sıçanlarda kemik doku üzerinde zararlı etki oluştururken, kas dokusu üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamıştır.

PUBERTE ÖNCESİ YOĞUN EGZERSİZİN DIŞI VE ERKEK SIÇANLARDA PUBERTE VE ERİŞKİN DÖNEM KEMİK YOĞUNLUĞUNA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu çalışmada puberte öncesi dönemde yoğun egzersizin dışı ve erkek sıçanlarda puberte başlangıcı ve kemik yoğunluğuna etkisi araştırıldı. Dört haftalık 29 erkek ve 28 dişi Suprague-Dawley sıçan rastlantısal olarak egzersiz (n=30; 16 erkek/14 dişi) ve sedanter kontrol (n=27; 13 erkek/14 dişi) gruplarına ayrıldı. Egzersiz grubunda yer alan sıçanlar 8 haftalık koşu programının ardından 4 haftalık sedanter sürece alındılar. 8 haftalık egzersiz programı sırasında denekler haftada 5 gün olacak şekilde artan bant hızı (4-8 m/dak) ve artan palet açısı (0-6°) ile koşu programına alındılar. Puberte başlangıcı erkeklerde bulbo-puerperal deri ayrılması, dişilerde vajinal açılma ile belirlendi. Çalışma süresi puberte öncesi, puberte sonrası ve genç erişkinlik olmak üzere dörder haftalık 3 döneme ayrıldı. Her dönemin sonunda Hologic QDR1000 DEXA sistemi kullanılarak tüm vücut kemik mineral içeriği, yoğunluğu ve yumuşak doku analizleri yapıldı. Egzersiz grubunda hem erkek hem de dişilerde sedanterlerden daha erken puberte başlangıcı saptandı (p=0.001). 8 haftalık egzersizi takiben, dişilerde kemik mineral içeriği değerlerinde azalma saptandı ancak erkeklerde kemik mineral içeriğinde değişiklik olmadı. Çalışmanın sonunda erkeklerde artmış lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu ve dişilerde azalmış torakal kemik mineral yoğunluğu saptandı. Her bir çalışma döneminde kemik mineral içeriği ile tüm vücut kütlesi arasında iyi bir korelasyon saptandı, ancak puberte başlangıcı ile kemik mineral içeriği arasında ters bir ilişki vardı.

Sonuç olarak, puberte öncesi dönemde yapılan yoğun egzersiz erkeklerde lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu bir etki gösterirken, diğilerde tüm vücut kemik mineral içeriği ve torakal kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kemik, egzersiz, puberte, kemik mineral ieriği, kemik mineral yoğunluğu, DEXA.

THE EVALUATION OF HIGH INTENSITY TRAINING EFFECT ON BONE MINERAL DENSITY IN MALE AND FEMALE RATS DURING THE PREPUBERTAL PERIOD

SUMMARY

This study examined to the effect of high intensity training on bone mineral density and timing of pubert onset in male and female rats during the prepubertal period. Four-week-old 29 male and 28 female SD rats were randomly assigned into the treadmill running exercise (n=30; 16 M/14 F) and control (n=27; 13 M/ 14 F). In RUN group, 8 weeks exercise was followed by 4 weeks sedentary. During an 8-wk training session (5 days/wk), the exercise groups were trained at progressively increasing running speeds (4-8 m/min) and slope (0-6°). Timing of puberty onset was obtained to occurrence of preputial separation in male, and vaginal opening in female rats. Duration of study was divided 3 periods, each period include 4 weeks, pre-pubert, post-puberty and young adult. After each period of study, the bone mineral content, density and soft tissue of the whole body was measured by DEXA, using a Hologic QDR1000 instrument. Early onset of puberty was obtained in male and female rats in exercise groups (0.0001). As a result, 8 weeks of exercise decreased the whole body bone mineral content in female, but did not alter in male. End of the study, increased lumbar bone mineral density was obtained in male, and decreased torachal bone mineral density in female exercise group. Whole body bone mineral content values was well correlated with body mass, and negatively corelated with timing of puberty onset in each study period. In conclusion, the

present study demonstrates that high intensity training during the prepubertal period has a beneficial effect on the vertebral bone mineral density in male rats, however, it has an adverse effect on whole body bone mineral content and thoracic bone mineral density in female rats.

Key Words: Bone, exercise, puberty, DEXA, bone mineral content, bone mineral density

KAYNAKLAR

1. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005;90:373–8.
2. Biewener AA, Bertram JE. Skeletal strain patterns in relation to exercise training during growth. *J Exp Biol.* 1993;185:51-69.
3. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):521S-8S.
4. Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 1998;23(5):399-407.
5. Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical Strain and Bone Cell Function: A Review. *Osteoporos Int* 2002;13:688–700.
6. Petit MA, Macdonald HM, McKay HA. Growing bones: how important is exercise? *Curr Opin Orthop* 2006;17:431–7.
7. Rauch F. Geometric strength: bone size during skeletal development. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2006;13:10–4.
8. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 1987;219(1):1-9.
9. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(1):22-8.

10. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86(2):F82-5.
11. Bourrin S, Genty C, Palle S, Gharib C, Alexandre C. Adverse effects of strenuous exercise: a densitometric and histomorphometric study in the rat. *J Appl Physiol* 1994;76(5):1999-2005.
12. Biewener AA, Bertram JE. Structural response of growing bone to exercise and disuse. *J Appl Physiol* 1994;76(2):946-55.
13. Theintz GE, Howald H, Weiss U, Sizonenko PC. Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. *J Pediatr* 1993;122:306-13.
14. Markou KB, Mylonas P, Theodoropoulou A, Kontogiannis A, Leglise M, Vagenakis AG, et al. The influence of intensive physical exercise on bone acquisition in adolescent elite female and male artistic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4383-7.
15. Georgopoulos NA, Markou KB, Theodoropoulou A, Vagenakis GA, Benardot D, Leglise M, et al. Height velocity and skeletal maturation in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5159-64.
16. Damsgaard R, Bencke J, Matthiesen G, Petersen JH, Muller J. Is prepubertal growth adversely affected by sport? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(10):1698-703.
17. Nevill AM, Holder RL, Stewart AD. Modeling elite male athletes' peripheral bone mass, assessed using regional dual x-ray absorptiometry. *Bone* 2003;32(1):62-8.
18. Hasselstrom H, Karlsson KM, Hansen SE, Gronfeldt V, Froberg K, Andersen LB. Peripheral bone mineral density and different intensities of physical activity in children 6-8 years old: the Copenhagen School Child Intervention study. *Calcif Tissue Int* 2007;80(1):31-8.
19. MacKelvie KJ, Petit MA, Khan KM, Beck TJ, McKay HA. Bone mass and structure are enhanced following a 2-year randomized controlled trial of exercise in prepubertal boys. *Bone* 2004;34(4):755-64.
20. Klentrou P, Plyley M. Onset of puberty, menstrual frequency, and body fat in elite rhythmic gymnasts compared with normal controls. *Br J Sports Med* 2003;37(6):490-4.

21. Cobb KL, Bachrach LK, Greendale G, Marcus R, Neer RM, Nieves J, et al. Disordered eating, menstrual irregularity, and bone mineral density in female runners. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(5):711-9.
22. Vardar SA, Vardar E, Durmus-Altun G, Kurt C, Öztürk L. Prevalence of the female athlete triad in Edirne, Turkey. *J Sports Sci & Med* 2005;4:550-5.
23. Dusek T. Influence of high intensity training on menstrual cycle disorders in athletes. *Croat Med J* 2001;42(1):79-82.
24. Greydanus DE, Patel DR. The female athlete. Before and beyond puberty. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(3):553-80, vi.
25. Henley K, Vaitukaitis JL. Exercise-induced menstrual dysfunction. *Annu Rev Med* 1988;39:443-51.
26. Johnson C, Crosby R, Engel S, Mitchell J, Powers P, Wittrock D, et al. Gender, ethnicity, self-esteem and disordered eating among college athletes. *Eat Behav* 2004;5(2):147-56.
27. Otis CL, Drinkwater B, Johnson M, Loucks A, Wilmore J. American College of Sports Medicine position stand. The Female Athlete Triad. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(5):i-ix.
28. Torstveit MK, Sundgot-Borgen J. The Female Athlete Triad: Are Elite Athletes at Increased Risk? *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(2):184-93.
29. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Holderness CC, Hyle EP, Hamilton WG, et al. Persistent osteopenia in ballet dancers with amenorrhea and delayed menarche despite hormone therapy: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2003;80(2):398-404.
30. Weimann E. Gender-related differences in elite gymnasts: the female athlete triad. *J Appl Physiol* 2002;92:2146-52.
31. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3951-63.
32. Compston JE. Sex Steroids and Bone. *Physiol Rev* 2001;81(1):419-47.
33. Johnston CC Jr, Slemenda CW. Pathogenesis of Osteoporosis. *Bone* 1995;17(2 Suppl):19S-22S.
34. Gozansky WS, Van Pelt RE, Jankowski CM, Schwartz RS, Kohrt WM. Protection of bone mass by estrogens and raloxifene during exercise-induced weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):52-9.

35. Kutlu M, Odabaşı E. Kemik Doku ve Fizyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2004; 2:73-89.
36. Revilla M, Villa LF, Hernandez ER, Sanchez-Atrio A, Cortes J, Rico H. Influence of weight and gonadal status on total and regional bone mineral content and on weight-bearing and non-weight-bearing bones, measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Maturitas* 1997;28(1):69-74.
37. (Çeviri: U Özkutlu). Kalsiyum metabolizmasının hormonal kontrolü ve kemik fizyolojisi. Ganong WF (Ed) (Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi; 2002: p.369-82.
38. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther* 2006;86:77-91.
39. Marks SC Jr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat* 1988;183(1):1-44.
40. Huggins C. The composition of bone and the function of the bone cell. *Physiol Rev* 1937;17: 119-43.
41. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2460-6.
42. Ralston SH. The genetics of osteoporosis. *Q J Med* 1997; 90:247-51.
43. Posner AS. Crystal Chemistry of Bone Mineral. *Physiol Rev* 1969;49(4):760-92.
44. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21(2):115-37.
45. Cohen MM. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006;140(23):2646-706.
46. Roodman GD. Advances in Bone Biology: The Osteoclast. *Endocr Rev* 1996;17(4):308-32.
47. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000;289(5484):1501-4.
48. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17(4):333-68.
49. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.

50. Murray DW, Rushton N. The effect of strain on bone cell prostaglandin release: a new experimental method. *Calcif Tissue Int* 1990;47:35-9.
51. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 7260-4.
52. Boskey AL. Biomineralization: conflicts, challenges, and opportunities. *J Cell Biochem* 1998;Suppl 30-31:83-91.
53. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289:1504-8.
54. Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, et al. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K. Expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem* 1996;271(21):12517-24.
55. Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikkö K, Väänänen HK. Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. *Science* 1997;276(5310):270-3.
56. Kay HD. Phosphatase in growth and disease of bone. *Physiol Rev* 1932;12:384-422.
57. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992;13:66-80.
58. Raisz LG. Osteoporosis: current approaches and future prospects in diagnosis, pathogenesis, and management. *J Bone Miner Metab* 1999;17(2):79-89.
59. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40(1):46-62.
60. Blumsohn A, Herrington K, Hannon RA, Shao P, Eyre DR, Eastell R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:730-5.
61. Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas*, 2007 In Pres.
62. Bayraktar M. Osteoporoz: Epidemiyoloji ve Patogenez. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2004;2:90-8.
63. Shinoda H, Stern PH. Diurnal rhythms in Ca transfer into bone, Ca release from bone, and bone resorbing activity in serum of rats. *Am J Physiol* 1992;262:R235-40.
64. Bell NH: Acquired osteomalasia. In: Bardin CW (Ed). *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Decker;1991;p. 428-32.

65. Lynch MP, Capperelli C, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Apoptosis during bone-like tissue development in vitro. *J Cell Biochem* 1998;68:31-49.
66. Alagöl MF. D vitamin metabolizması. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2004;2:141-5.
67. Block JE, Smith R, Friedlander A, Genant HK. Preventing osteoporosis with exercise: a review with emphasis on methodology. *Med Hypotheses* 1989;30(1):9-19.
68. Saxena SP, Israels ED, Israels LG. Novel vitamin K-dependent pathways regulating cell survival. *Apoptosis* 2001;6(1-2):57-68.
69. Israels LG, Israels ED, Saxena SP. The riddle of vitamin K1 deficit in the newborn. *Semin Perinatol* 1997;21(1):90-6.
70. Lader CS, Flanagan AM. Prostaglandin E2, interleukin 1alpha, and tumor necrosis factor-alpha increase human osteoclast formation and bone resorption in vitro. *Endocrinology* 1998;139(7):3157-64.
71. Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:191-220.
72. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res* 2001;50(3):309-14.
73. Mukherjee A, Attanasio AF, Shalet SM. Skeletal requirements for optimal growth hormone replacement in the transitional years. *Growth Horm IGF Res* 2003;13 Suppl A:S130-5.
74. Yeh JK, Aloia JF, Chen M, Ling N, Koo HC, Millard WJ. Effect of growth hormone administration and treadmill exercise on serum and skeletal IGF-I in rats. *Am J Physiol* 1994;266(1 Pt 1):E129-35.
75. Isgaard J, Nilsson A, Lindahl A, Jansson JO, Isaksson OG. Effects of local administration of GH and IGF-1 on longitudinal bone growth in rats. *Am J Physiol* 1986;250(4 Pt 1):E367-72.
76. Kawata T, Tokimasa C, Fujita T, Kaku M, Tsutsui K, Kohno S, et al. Effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on femoral bone modeling in growing mice. *Exp Anim* 2002;51(5):521-4.
77. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: Effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007;40(6):1447-52.
78. Frost HM. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(5):911-7.

79. Anderson JJ, Tylavsky FA, Halioua L, Metz JA. Determinants of peak bone mass in young adult women: a review. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 1:32-6.
80. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;275(2):1081-101.
81. Eastell R, Lambert H. Diet and healthy bones. *Calcif Tissue Int* 2002;70(5):400-4.
82. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev* 2005;26(1):114-46.
83. Styne DM. The regulation of pubertal growth. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):22-6.
84. Bogin B. Evolutionary perspective on human growth. *Annu Rev Anthropol* 1999;28:109-53.
85. Nijweide PJ, Burger EH, Feyen JH. Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. *Physiol Rev* 1986;66(4):855-86.
86. Cornish J, Callon KE, Coy DH, Jiang NY, Xiao L, Cooper GJ, et al. Adrenomedullin is a potent stimulator of osteoblastic activity in vitro and in vivo. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 1):E1113-20.
87. Cornish J, Callon KE, Coy DH, Jiang NY, Xiao L, Cooper GJ, et al. Adrenomedullin is a potent stimulator of osteoblastic activity in vitro and in vivo. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 1):E1113-20.
88. Iotsova V, Caamaño J, Loy J, Yang Y, Lewin A, Bravo R. Osteopetrosis in mice lacking NF-kappaB1 and NF-kappaB2. *Nat Med* 1997;3:1285-9.
89. Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, et al. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. *Nature* 1997;386: 81-4.
90. Mukai T, Otsuka F, Otani H, Yamashita M, Takasugi K, Inagaki K, et al. TNF-alpha inhibits BMP-induced osteoblast differentiation through activating SAPK/JNK signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;356(4):1004-10.
91. Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene* 2006;367:1-16.
92. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T cell production of TNF- α . *J Clin Invest* 2000;106:1229-37.

93. Chikazu D, Katagiri M, Ogasawara T, Ogata N, Shimoaka T, Takato T, et al. Regulation of osteoclast differentiation by fibroblast growth factor 2: stimulation of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor expression in osteoblasts and inhibition of macrophage colonystimulating factor function in osteoclast precursors. *J Bone Miner Res* 2001;16:2074-81.
94. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev* 2004;84(2):649-98.
95. Quinn JM, Itoh K, Udagawa N, Hausler K, Yasuda H, Shima N, et al. Transforming growth factor beta affects osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *JMBR* 2001;16:1787-94.
96. Gyda M, Corisdeo S, Zaidi M, Troen BR. Macrophage colonystimulating factor suppresses osteoblast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285: 328-34.
97. Zaidi M, Troen B, Moonga BS, Abe E. Cathepsin K osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res* 2001;16:1747-9.
98. Howard GA, Bottemiller BL, Turner RT, Rader JI, Baylink DJ. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(5):3204-8.
99. Audran M, Kumar R. The physiology and pathophysiology of vit D. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:851-932.
100. (Çeviri: S Aydoğan). Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Guyton AC, Hall JE (Eds) (Çeviri Editörü H Çavuşoğlu). *Tıbbi Fizyoloji. İstanbul.Nobel Tıp Kitabevi; 2001: p.899-915.*
101. Underwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol* 1984;246(6 Pt 1):E493-8.
102. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Prev Med.* 2003;36(2):243-9.
103. Canalis E, Lorenzo J, Burgess WH, Maciag T. Effects of endothelial cell growth factor on bone remodeling in vitro. *J Clin Invest* 1987;79:52-8.
104. Baron J, Huang Z, Oerter KE, Bacher JD, Cutler GB Jr. Dexamethasone acts locally to inhibit longitudinal bone growth in rabbits. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt1):E489-92.

105. Apa R, Lanzone A, Miceli F, Mastrandrea M, Caruso A, Mancuso S, et al. Growth hormone induces in vitro maturation of follicle- and cumulus-enclosed rat oocytes. *Mol Cell Endocrinol* 1994;106(1-2):207-12.
106. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998;19(1):55-79.
107. Yeh JK, Aloia JF, Chen M. Growth hormone administration potentiates the effect of treadmill exercise on long bone formation but not on the vertebrae in middle-aged rats. *Calcif Tissue Int* 1994;54(1):38-43.
108. Oberbauer AM, Currier TA, Nancarrow CD, Ward KA, Murray JD. Linear bone growth of oMT1a-oGH transgenic male mice. *Am J Physiol* 1992;262(6 Pt 1):E936-42.
109. Bikle DD, Harris J, Halloran BP, Roberts CT, Leroith D, Morey-Holton E. Expression of the genes for insulin-like growth factors and their receptors in bone during skeletal growth. *Am J Physiol* 1994;267(2 Pt 1):E278-86.
110. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, 18(4):903-19.
111. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodelling. *Clin Orthop* 1990;250:261-76.
112. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(8):356-64.
113. Gouveia CH. O efeito molecular e estrutural do hormônio tiroideano no esqueleto. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48(1):183-95.
114. Khosla S, Melton U 3rd, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1443-50.
115. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23(3):279-302.
116. Miyaura C, Onoe Y, Inada M, Maki K, Ho M, Suda T. Increased B-lymphopoiesis by interleukin-7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9360-65.
117. Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L, Brown C, Pacifici R. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood* 2000;96:1873-78.

118. Weitzmann MN, Roggia C, Toralda G, Weitzmann L, Pacifici R. Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest* 2002;110(11):1643-50.
119. Canalis E. Effects of growth factors on bone cell replication and differentiation. *Clin Orthop Related Res* 1985,193:246-63.
120. Marie PJ, Hott M, Perheentupa J. Effects of epidermal growth factor on bone formation and resorption in vivo. *Am J Physiol* 1990;258(2 Pt 1):E275-81.
121. Urist MR, Delange RJ, Finerman GAM. Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 1983, 220:680-6.
122. Baldwin KM, White TP, Arnaud SB, Edgerton VR, Kraemer WJ, Kram R, et al. Musculoskeletal adaptations to weightlessness and development of effective countermeasures. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28(10):1247-53.
123. Kannus P, Sievanen H, Vuori I. Physical loading, exercise, and bone. *Bone* 1996 18(1 Suppl):1S-3S.
124. Skedros JG, Bloebaum RD, Mason MW, Bramble DM. Analysis of a tension/compression skeletal system: possible strain-specific differences in the hierarchical organization of bone. *Anat Rec* 1994;239(4):396-404.
125. Warden SJ, Hurst JA, Sanders MS, Turner CH, Burr DB, Li J. Bone adaptation to a mechanical loading program significantly increases skeletal fatigue resistance. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):809-16.
126. Chen JL, Yao W, Frost HM, Li CY, Setterberg RB, Jee WS. Bipedal stance exercise enhances antiresorption effects of estrogen and counteracts its inhibitory effect on bone formation in sham and ovariectomized rats. *Bone* 2001;29(2):126-33.
127. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Dev* 2003;124(3):269-79.
128. Woitge HW, Friedmann B, Suttner S, Farahmand I, Muller M, Schmidt-Gayk H, et al. Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *J Bone Miner Res* 1998;13(12):1797-804.
129. Eliakim A, Beyth Y. Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16(4):201-6.

130. British Paediatric & Adolescent Bone Group. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child*. 2003;88(9):795-8.
131. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone* 2007 40(1):14-27.
132. Janz KF, Burns TL, Levy SM, Torner JC, Willing MC, Beck TJ, et al. Everyday activity predicts bone geometry in children: the IOWA bone development study. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(7):1124-31.
133. Koşar NŞ, Demirel HA. Çocuk sporcuların fizyolojik özellikleri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38 Suppl 1:1-15.
134. Binkley T, Specker B. Increased periosteal circumference remains present 12 months after an exercise intervention in preschool children. *Bone* 2004;35(6):1383-8.
135. Specker B, Binkley T. Randomized trial of physical activity and calcium supplementation on bone mineral content in 3- to 5-year-old children. *J Bone Miner Res* 2003;18(5):885-92.
136. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13(12):1814-21.
137. MacKelvie KJ, Khan KM, McKay HA. Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? *Br J Sports Med* 2002;36(4):250-7.
138. Vicente-Rodriguez G, Ara I, Perez-Gomez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, Calbet JA. High femoral bone mineral density accretion in prepubertal soccer players. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(10):1789-95.
139. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, Paraskevopoulou P, Varaki L, Kazantzi Z, et al. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4525-30.
140. Vicente-Rodriguez G. How does exercise affect bone development during growth? *Sports Med* 2006;36(7):561-9.

141. Uzunca K, Birtane M, Durmus-Altun G, Ustun F. High bone mineral density in loaded skeletal regions of former professional football (soccer) players: what is the effect of time after active career? *Br J Sports Med* 2005;39(3):154-7.
142. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999;14(10):1672-9.
143. Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 1998;13(3):500-7.
144. Bembien DA, Feters NL, Bembien MG, Nabavi N, Koh ET. Musculoskeletal responses to high- and low-intensity resistance training in early postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(11):1949-57.
145. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):57-62.
146. Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001;16(1):148-56.
147. Fuchs RK, Snow CM. Gains in hip bone mass from high-impact training are maintained: A randomized controlled trial in children. *J Pediatr*. 2002;141(3):357-62.
148. Jónsson B, Gärdsell P, Johnell O, Redlund-Johnell I, Sernbo I. Differences in fracture pattern between an urban and a rural population: a comparative population-based study in southern Sweden. *Osteoporos Int* 1992;2(6):269-73.
149. Mosekilde L. Osteoporosis and exercise. *Bone* 1995;17(3):193-195.
150. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11(12):985-1009.
151. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1446-53.

152. Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3908-18.
153. Sowers M, Wallace RB, Lemke JH. Correlates of forearm bone mass among women during maximal bone mineralization. *Prev Med* 1985;14(5):585-96.
154. Baroncelli GI, Saggese G. Critical ages and stages of puberty in the accumulation of spinal and femoral bone mass: the validity of bone mass measurements. *Horm Res* 2000;54 Suppl 1:2-8.
155. Bass SL, Saxon L, Daly RM, Turner CH, Robling AG, Seeman E, et al. The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2274-80.
156. McKay HA, MacLean L, Petit M, MacKelvie-O'Brien K, Janssen P, Beck T, et al. "Bounce at the Bell": a novel program of short bouts of exercise improves proximal femur bone mass in early pubertal children. *Br J Sports Med* 2005;39(8):521-6.
157. Scerpella TA, Davenport M, Morganti CM, Kanaley JA, Johnson LM. Dose related association of impact activity and bone mineral density in pre-pubertal girls. *Calcif Tissue Int* 2003;72(1):24-31.
158. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Karlsson MK, Ornstein E, Sandstedt B, et al. Physical activity increases bone size in prepubertal boys and bone mass in prepubertal girls: a combined cross-sectional and 3-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2002;71(5):406-15.
159. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 1995;123(1):27-31.
160. Anderson JJ. Exercise, dietary calcium, and bone gain in girls and young adult women. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1437-9.
161. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Oja P, Pasanen M, Vuori I. High-impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial. *Osteoporos Int* 2000;11(12):1010-7.
162. Ara I, Vicente-Rodriguez G, Perez-Gomez J, Jimenez-Ramirez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, et al. Influence of extracurricular sport activities on body composition and physical fitness in boys: a 3-year longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(7):1062-71.

163. Iuliano-Burns S, Saxon L, Naughton G, Gibbons K, Bass SL. Regional specificity of exercise and calcium during skeletal growth in girls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003 18(1):156-62.
164. Forwood MR, Baxter-Jones AD, Beck TJ, Mirwald RL, Howard A, Bailey DA. Physical activity and strength of the femoral neck during the adolescent growth spurt: a longitudinal analysis. *Bone* 2006;38(4):576-83.
165. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Karlsson MK, Ornstein E, Sandstedt B, et al. Peripubertal moderate exercise increases bone mass in boys but not in girls: a population-based intervention study. *Osteoporos Int* 2001;12(3):230-8.
166. Joo YI, Sone T, Fukunaga M, Lim SG, Onodera S. Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats. *Bone* 2003;33(4):485-93.
167. Iwamoto J, Yeh JK, Aloia JF. Effect of deconditioning on cortical and cancellous bone growth in the exercise trained young rats. *J Bone Miner Res* 2000;15(9):1842-9.
168. Jarvinen TL, Pajamaki I, Sievanen H, Vuohelainen T, Tuukkanen J, Jarvinen M, et al. Femoral neck response to exercise and subsequent deconditioning in young and adult rats. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1292-9.
169. Huang TH, Lin SC, Chang FL, Hsieh SS, Liu SH, Yang RS. Effects of different exercise modes on mineralization, structure, and biomechanical properties of growing bone. *J Appl Physiol* 2003;95(1):300-7.
170. Chen X, Aoki H, Fukui Y. Effect of exercise on the bone strength, bone mineral density, and metal content in rat femurs. *Biomed Mater Eng* 2004;14(1):53-9.
171. Notomi T, Okimoto N, Okazaki Y, Tanaka Y, Nakamura T, Suzuki M. Effects of tower climbing exercise on bone mass, strength, and turnover in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16(1):166-74.
172. Daly RM, Saxon L, Turner CH, Robling AG, Bass SL. The relationship between muscle size and bone geometry during growth and inresponse to exercise. *Bone* 2004;34(2):281-7.
173. Mori T, Okimoto N, Sakai A, Okazaki Y, Nakura N, Notomi T, et al. Climbing exercise increases bone mass and trabecular bone turnover through transient regulation of marrow osteogenic and osteoclastogenic potentials in mice. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):2002-9.

174. Pajamaki I, Kannus P, Vuohelainen T, Sievanen H, Tuukkanen J, Jarvinen M, et al. The bone gain induced by exercise in puberty is not preserved through a virtually life-long deconditioning: a randomized controlled experimental study in male rats. *J Bone Miner Res* 2003;18(3):544-52.
175. Matsuda JJ, Zernicke RF, Vailas AC, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Maynard JA. Structural and mechanical adaptation of immature bone to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1986;60(6):2028-34.
176. Chen EC, Brzyski RG. Exercise and reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 1999;71:1-6.
177. Raastad T, Bjoro T, Hallen J. Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000;82(1-2):121-8.
178. Caston AL, Farrell PA, Deaver DR. Exercise training-induced changes in anterior pituitary gonadotrope of the female rat. *J Appl Physiol* 1995;79(1):194-201.
179. De Leo V, la Marca A, Pasqui L, Zhu B, Morgante G. Effects of human chorionic gonadotropin administration on testicular testosterone secretion during prolonged exercise. *Fertil Steril* 2000;73(4):864-6.
180. Warren MP, Perlroth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol.* 2001;170(1):3-11.
181. Fahey TD, Del Valle-Zuris A, Oehlsen G, Trieb M, Seymour J. Pubertal stage differences in hormonal and hematological responses to maximal exercise in males. *J Appl Physiol* 1979;46(4):823-7.
182. Morris FL, Payne WR, Wark JD. The impact of intense training on endogenous estrogen and progesterone concentrations and bone mineral acquisition in adolescent rowers. *Osteoporos Int* 1999;10(5):361-8.
183. Wade CE, Stanford KI, Stein TP, Greenleaf JE. Intensive exercise training suppresses testosterone during bed rest. *J Appl Physiol* 2005;99(1):59-63.
184. Manna I, Jana K, Samanta PK. Effect of intensive exercise-induced testicular gametogenic and steroidogenic disorders in mature male Wistar strain rats: a correlative approach to oxidative stress. *Acta Physiol Scand.* 2003;178(1):33-40.
185. Elias AN, Wilson AF. Exercise and gonadal function. *Hum Reprod* 1993;8(10):1747-61.
186. Nelson JF, Karelus K, Felicio LS, Johnson TE. Genetic influences on the timing of puberty in mice. *Biol Reprod* 1990;42:649-55.

187. Perez-Jaraiz MD, Revilla M, Alvarez de los Heros JI, Villa LF, Rico H. Prophylaxis of osteoporosis with calcium, estrogens and/or eelcatonin: comparative longitudinal study of bone mass. *Maturitas* 1996;23(3):327-32.
188. Mitlak BH, Nussbaum SR. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Annu Rev Med* 1993;44:265-77.
189. Zakas A, Mandroukas K, Karamouzis M, Panagiotopoulou G. Physical training, growth hormone and testosterone levels and blood pressure in prepubertal, pubertal and adolescent boys. *Scand J Med Sci Sports* 1994;4:113-118.
190. Baxter-Jones AD, Helms P, Baines-Preece J, Preece M. Menarche in intensively trained gymnasts, swimmers and tennis players. *Ann Hum Biol* 1994;21(5):407-15.
191. Nieves JW, Formica C, Ruffing J, Zion M, Garrett P, Lindsay R, et al. Males have larger skeletal size and bone mass than females, despite comparable body size. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):529-35.
192. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R. A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 1998;13(10):1602-12.
193. Horlick M, Thornton J, Wang J, Levine LS, Fedun B, Pierson RN Jr. Bone mineral in prepubertal children: gender and ethnicity. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1393-7.
194. Ilich JZ, Badenhop NE, Jelic T, Clairmont AC, Nagode LA, Matkovic V. Calcitriol and bone mass accumulation in females during puberty. *Calcif Tissue Int* 1997;61(2):104-9.
195. Lloyd T, Rollings N, Andon MB, Demers LM, Egli DF, Kieselhorst K, et al. Determinants of bone density in young women. I. Relationships among pubertal development, total body bone mass, and total body bone density in premenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):383-7.
196. McKay HA, Bailey DA, Mirwald RL, Davison KS, Faulkner RA. Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *J Pediatr*. 1998;133(5):682-7.
197. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997;7(1):1-6.
198. Durusu-Tanrıöver M, Gürlek A. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2004;2:99-103.

199. Khosla S, Melton LJ 3rd. Clinical practice. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356(22):2293-300.
200. International Osteoporosis Foundation; National Osteoporosis Foundation. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13(7):527-36.
201. Karsenty G. The genetic transformation of bone biology. *Genes Dev* 1999;13(23):3037-51.
202. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol*. 2005 152(1):11-31.
203. Marcus R. Role of Exercise in preventing and treating osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(1):131-41, vi.
204. Anderson JJ. The important role of physical activity in skeletal development: how exercise may counter low calcium intake. *Am J Clin Nutr* 2000;71(6):1384-6.
205. Hergenroeder AC. Effects of calcium intake and exercise on bone mineral density. *J Pediatr*. 1994;125(1):169.
206. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Perri G, Saggese G. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12):4280-3.
207. Welch JM, Weaver CM. Calcium and exercise affect the growing skeleton. *Nutr Rev* 2005;63(11):361-73.
208. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006;17(1):20-8.
209. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: WHO; 1994. Tech Repo Series.
210. Compston J. Bone quality: what is it and how is it measured? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):579-85.
211. Guglielmi G, Gluer CC, Majumdar S, Blunt BA, Genant HK. Current methods and advances in bone densitometry. *Eur Radiol*. 1995;5(2):129-39.
212. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *JAMA* 2002;288(15):1898-900.
213. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288(15):1889-97.

214. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol*. 2007;37(1):21-31.
215. Lentle BC, Prior JC. Osteoporosis: What a clinician expects to learn from a patient's bone density examination. *Radiology* 2003;228(3):620-8.
216. Kastl S, Sommer T, Klein P, Hohenberger W, Engelke K. Accuracy and precision of bone mineral density and bone mineral content in excised rat humeri using fan beam dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone* 2002;30(1):243-6.
217. Jarvinen TL, Sievanen H, Kannus P, Jarvinen M. Dual-energy X-ray absorptiometry in predicting mechanical characteristics of rat femur. *Bone* 1998;22(5):551-8.
218. Augat P, Fuerst T, Genant HK. Quantitative bone mineral assessment at the forearm: a review. *Osteoporos Int* 1998;8(4):299-310.
219. Bloebaum RD, Liao DW, Lester DK, Rosenbaum TG. Dual-energy x-ray absorptiometry measurement and accuracy of bone mineral after unilateral total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21(4):612-22.
220. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol* 2007;17(6):1591-602.
221. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 1997;12(8):1280-8.
222. Haidekker MA, Stevens HY, Frangos JA. Computerized methods for X-ray-based small bone densitometry. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;73(1):35-42.
223. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone* 2000;26(3):291-5.
224. Fricke O, Tuttlewski B, Schwahn B, Schoenau E. Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr*. 2005;146(6):764-8.
225. Ecografia Osea en Atencion Primaria study investigators. Diez-Perez A, Gonzalez-Macias J, Marin F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, et al. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int* 2007;18(5):629-39.
226. Fuerst T, Gluer CC, Genant HK. Quantitative ultrasound. *Eur J Radiol* 1995;20(3):188-92.

227. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997;7(1):7-22.
228. Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols. <http://www.the-aps.org/pa/action/exercise/book.pdf>. erişim tarihi. 23.mart.2006
229. The rat. In: Harkness JE, Wagner JE (Eds.). *The biology and medicine of rabbit and rodent*. 4th ed. PA, USA: Williams& Wilkins; 1995:p.65-73.
230. Bekyürek T. Laboratuvar hayvanlarında üreme ve sorunları. Alaçam E (Editör). *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite*. 2. baskı. Ankara: MEDİSAN;1999:p.355-81.
231. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod* 1977;17(2):298-303.
232. Evans AM. Age at puberty and first litter size in early and late paired rats. *Biol Reprod* 1986;34(2):322-6.
233. Parker CR Jr, Mahesh VB. Hormonal events surrounding the natural onset of puberty in female rats. *Biol Reprod* 1976;14(3):347-53.
234. Uilenbroek JT, Arendsen de Wolff-Exalto E. Prepubertal follicular development and ovarian activity in adulthood after suppression of gonadotropin levels in immature female rats. *Biol Reprod* 1979;20(2):384-9.
235. Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW, et al. Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;26(1 Pt 1):102-18.
236. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol* 2002;62(4A):609-14.
237. Lemoine S, Granier P, Tiffoche C, Berthon PM, Rannou-Bekono F, Thieulant ML, et al. Effect of endurance training on oestrogen receptor alpha transcripts in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2002;174(3):283-9.
238. Martin CL, Duclos M, Aguerre S, Mormede P, Manier G, Chaouloff F. Corticotropic and serotonergic responses to acute stress with/without prior exercise training in different rat strains. *Acta Physiol Scand* 2000;168(3):421-30.
239. Hart KJ, Shaw JM, Vajda E, Hegsted M, Miller SC. Swim-trained rats have greater bone mass, density, strength, and dynamics. *J Appl Physiol* 2001;91(4):1663-8.
240. Nikolovski S, Faulkner DL, Palmer TN, Fournier PA. Muscle glycogen repletion from endogenous carbon sources during recovery from high intensity exercise in the fasted rat. *Acta Physiol Scand* 1996;157(4):427-34.

241. Rasmussen BB, Wolfe RR. Regulation of fatty acid oxidation in skeletal muscle. *Annu Rev Nutr* 1999;19:463-84.
242. Maffeis C, Castellani M. Physical activity: an effective way to control weight in children? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007 Jun;17(5):394-408.
243. Bouthegourd JC, Roseau SM, Makarios-Lahham L, Leruyet PM, Tome DG, Even PC. A preexercise alpha-lactalbumin-enriched whey protein meal preserves lipid oxidation and decreases adiposity in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 Sep;283(3):E565-72.
244. Fiebig RG, Hollander JM, Ney D, Boileau R, Jeffery E, Ji LL. Training down-regulates fatty acid synthase and body fat in obese Zucker rats. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(7):1106-14.
245. Rieth N, Larue-Achagiotis C. Exercise training decreases body fat more in self-selecting than in chow-fed rats. *Physiol Behav* 1997;62(6):1291-7.
246. Bennell K, Page C, Khan K, Warmington S, Plant D, Thomas D, Palamara J, Williams D, Wark JD. Effects of resistance training on bone parameters in young and mature rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(1-2):88-94.
247. Castelo-Branco C, Reina F, Montivero AD, Colodron M, Vanrell JA. Influence of high-intensity training and of dietetic and anthropometric factors on menstrual cycle disorders in ballet dancers. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(1):31-5.
248. Malina RM, Morano PJ, Barron M, Miller SJ, Cumming SP. Growth status and estimated growth rate of youth football players: a community-based study. *Clin J Sport Med* 2005;15(3):125-32.
249. Nickols-Richardson SM, O'Connor PJ, Shapses SA, Lewis RD. Longitudinal bone mineral density changes in female child artistic gymnasts. *J Bone Miner Res* 1999;14(6):994-1002.
250. Goran MI, Gower BA, Nagy TR, Johnson RK. Developmental changes in energy expenditure and physical activity in children: evidence for a decline in physical activity in girls before puberty. *Pediatrics* 1998;101(5):887-91.
251. Gurd B, Klentrou P. Physical and pubertal development in young male gymnasts. *J Appl Physiol* 2003;95(3):1011-5.
252. Yasuda T, Inashima S, Sasaki S, Kikuchi K, Niihata S, Wada M, et al. Effects of exhaustive exercise on biochemical characteristics of sarcoplasmic reticulum from rat soleus muscle. *Acta Physiol Scand* 1999;165(1):45-50.

253. Fitts RH, Costill DL, Gardetto PR. Effect of swim exercise training on human muscle fiber function. *J Appl Physiol* 1989;66(1):465-75.
254. Komulainen J, Koskinen SO, Kalliokoski R, Takala TE, Vihko V. Gender differences in skeletal muscle fibre damage after eccentrically biased downhill running in rats. *Acta Physiol Scand* 1999;165(1):57-63.
255. Hubal MJ, Ingalls CP, Allen MR, Wenke JC, Hogan HA, Bloomfield SA. Effects of eccentric exercise training on cortical bone and muscle strength in the estrogen-deficient mouse. *J Appl Physiol* 2005;98(5):1674-81.
256. Moysi JS, Garcia-Romero JC, Alvero-Cruz JR, Vicente-Rodriguez G, Ara I, Dorado C, et al. Effects of eccentric exercise on cycling efficiency. *Can J Appl Physiol* 2005;30(3):259-75.
257. Hagihara Y, Fukuda S, Goto S, Iida H, Yamazaki M, Moriya H. How many days per week should rats undergo running exercise to increase BMD? *J Bone Miner Metab* 2005;23(4):289-94.
258. Zanker CL, Osborne C, Cooke CB, Oldroyd B, Truscott JG. Bone density, body composition and menstrual history of sedentary female former gymnasts, aged 20-32 years. *Osteoporos Int* 2004;15(2):145-54.
259. Eliakim A, Scheett TP, Newcomb R, Mohan S, Cooper DM. Fitness, training, and the growth hormone-->insulin-like growth factor I axis in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2797-802.
260. James DE, Burleigh KM, Kraegen EW, Chisholm DJ. Effect of acute exercise and prolonged training on insulin response to intravenous glucose in vivo in rat. *J Appl Physiol* 1983;55(6):1660-4.
261. Marginson V, Rowlands AV, Gleeson NP, Eston RG. Comparison of the symptoms of exercise-induced muscle damage after an initial and repeated bout of plyometric exercise in men and boys. *J Appl Physiol* 2005;99(3):1174-81.
262. Demir M, Filiz K. Spor egzersizlerinin insan organizmasi üzerindeki etkileri. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi* 2004;5(2): 109-14.
263. Hoogsteen J, Hoogeveen A, Schaffers H, Wijn PF, van Hemel NM, van der Wall EE. Myocardial adaptation in different endurance sports: an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20(1):19-26.

264. Barnard RJ, Duncan HW, Baldwin KM, Grimditch G, Buckberg GD. Effects of intensive exercise training on myocardial performance and coronary blood flow. *J Appl Physiol* 1980;49(3):444-9.
265. Ayabakan C, Akalin F, Mengutay S, Cotuk B, Odabas I, Ozuak A. Athlete's heart in prepubertal male swimmers. *Cardiol Young*. 2006;16(1):61-6.
266. Middleton N, De Vito G. Cardiovascular autonomic control in endurance-trained and sedentary young women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(2):83-9.
267. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20(4):535-82.
268. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:385-409.
269. Lintern-Moore S, Everitt AV. The effect of restricted food intake on the size and composition of the ovarian follicle population in the Wistar rat. *Biol Reprod*. 1978;19(3):688-91.
270. Mathews D, Andrews WW, Parker R, Ojeda SR. A role for aromatizable androgens in female rat puberty. *Biol Reprod*;36:836-43.
271. Ramaley JA. Development of running activity in maturing rats: dependence upon prior androgen exposure and ovarian function. *Physiol Behav*. 1975;15(1):25-9.
272. Ramaley JA, Bartosik D. Effect of adrenalectomy on light-induced precocious puberty in rats. *Biol Reprod*. 1975;13(3):347-52.
273. Sieck G, Ramaley JA. Effects of early handling upon puberty: correlations with adrenal stress responsiveness. *Physiol Behav*. 1975;15(5):487-9.
274. Carli G, Bonifazi M, Lodi L, Lupo C, Martelli G, Viti A. Changes in the exercise-induced hormone response to branched chain amino acid administration. *Eur J Appl Physiol* 1992;64:272-7.
275. Daly RM, Rich PA, Klein R. Hormonal responses to physical training in high-level peripubertal male gymnasts. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;79(1):74-81.
276. Gilsanz V, Roe TF, Antunes J, Carlson M, Duarte ML, Goodman WG. Effect of dietary calcium on bone density in growing rabbits. *Am J Physiol* 1991;260(3 Pt 1):E471-6.
277. Hetland ML, Haarbo J, Christiansen C. Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(3):770-5.

278. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, Luciano AA, Pescatello LS, Campbell CG, Lasley BL. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12):4220-32.
279. Clavel-Chapelon F; E3N-EPIC group. European Prospective Investigation into Cancer. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. *Hum Reprod* 2002;17(1):228-32.
280. Ruben JA, Bennett AF. Intense exercise, bone structure and blood calcium levels in vertebrates. *Nature*. 1981 Jun 4;291(5814):411-3.
281. Iwamoto J, Yeh JK, Aloia JF. Differential effect of treadmill exercise on three cancellous bone sites in the young growing rat. *Bone* 1999;24(3):163-9.
282. Fujie H, Miyagaki J, Terrier A, Rakotomanana L, Leyvraz PF, Hayashi K. Detraining effects on the mechanical properties and morphology of rat tibiae. *Biomed Mater Eng*. 2004;14(2):219-33.
283. Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *Am J Physiol* 1993;264(2 Pt 1):E182-9.
284. Jarvinen TL, Kannus P, Pajamaki I, Vuohelainen T, Tuukkanen J, Jarvinen M, Sievanen H. Estrogen deposits extra mineral into bones of female rats in puberty, but simultaneously seems to suppress the responsiveness of female skeleton to mechanical loading. *Bone* 2003;32(6):642-51.
285. Iwamoto J, Shimamura C, Takeda T, Abe H, Ichimura S, Sato Y, Toyama Y. Effects of treadmill exercise on bone mass, bone metabolism, and calciotropic hormones in young growing rats. *J Bone Miner Metab* 2004;22(1):26-31.
286. Robling AG, Hinant FM, Burr DB, Turner CH. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res* 2002;17(8):1545-54.
287. Sengupta S, Arshad M, Sharma S, Dubey M, Singh MM. Attainment of peak bone mass and bone turnover rate in relation to estrous cycle, pregnancy and lactation in colony-bred Sprague-Dawley rats: suitability for studies on pathophysiology of bone and therapeutic measures for its management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;94(5):421-9.

288. Jansson JO, Eden S, Isaksson O. Sites of action of testosterone and estradiol on longitudinal bone growth. *Am J Physiol* 1983;244(2):E135-40.
289. Notomi T, Lee SJ, Okimoto N, Okazaki Y, Takamoto T, Nakamura T, Suzuki M. Effects of resistance exercise training on mass, strength, and turnover of bone in growing rats. *Eur J Appl Physiol* 2000;82(4):268-74.
290. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of treadmill exercise on bone mass in female rats. *Exp Anim* 2005;54(1):1-6.
291. Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN, Miller SC, Moyer-Mileur LJ. Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(10):1320-5.
292. Burrows M, Nevill AM, Bird S, Simpson D. Physiological factors associated with low bone mineral density in female endurance runners. *Br J Sports Med* 2003;37(1):67-71.
293. Van Coeverden SC, De Ridder CM, Roos JC, Vant Hof MA, Netelenbos JC, Delemarre-Van de Waal HA. Pubertal maturation characteristics and the rate of bone mass development longitudinally toward menarche. *J Bone Miner Res* 2001;16(4):774-81.
294. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1060-5.
295. Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, Delavenne J, Denis AY. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int* 1996;6(2):141-8.
296. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Yeh JK. Response of cortical and cancellous bones to mild calcium deficiency in young growing female rats: a bone histomorphometry study. *Exp Anim* 2004;53(4):347-54.
297. Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P, Pasanen M, Vuori I. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2281-9.

298. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Heinonen A, Sievanen H, Oja P, et al. Changes in bone mineral content with decreased training in competitive young adult tennis players and controls: a prospective 4-yr follow-up. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(5):646-52.
299. Laing EM, Wilson AR, Modlesky CM, O'Connor PJ, Hall DB, Lewis RD. Initial years of recreational artistic gymnastics training improves lumbar spinebone mineral accrual in 4- to 8-year-old females. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):509-19.
300. Daly RM, Rich PA, Klein R, Bass S. Effects of high-impact exercise on ultrasonic and biochemical indices of skeletal status: A prospective study in young male gymnasts. *J Bone Miner Res* 1999;14(7):1222-30.
301. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Nuotio I, Heinonen OJ, Viikari J. Influence of physical activity on ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements in peripubertal girls: a cross-sectional study. *Calcif Tissue Int* 2000;66(4):248-54.
302. Nurmi-Lawton JA, Baxter-Jones AD, Mirwald RL, Bishop JA, Taylor P, Cooper C, et al. Evidence of sustained skeletal benefits from impact-loading exercise in young females: a 3-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):314-22.
303. Egan E, Reilly T, Giacomoni M, Redmond L, Turner C. Bone mineral density among female sports participants. *Bone* 2006;38(2):227-33.
304. Fehling PC, Alekel L, Clasey J, Rector A, Stillman RJ. A comparison of bone mineral densities among female athletes in impact loading and active loading sports. *Bone* 1995;17(3):205-10.
305. Valdimarsson O, Alborg HG, Duppe H, Nyquist F, Karlsson M. Reduced training is associated with increased loss of BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):906-12.
306. Mein AL, Briffa NK, Dhaliwal SS, Price RI. Lifestyle influences on 9-year changes in BMD in young women. *J Bone Miner Res* 2004;19(7):1092-8.
307. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Gomez-Castresana F, Villa LF. Bone mineral content and body composition in postpubertal cyclist boys. *Bone* 1993;14(2):93-5.
308. Shimamura C, Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Abe H, Toyama Y. Effect of decreased physical activity on bone mass in exercise-trained young rats. *J Orthop Sci* 2002;7(3):358-63.

309. Teegarden D, Proulx WR, Kern M, Sedlock D, Weaver CM, Johnston CC, et al. Previous physical activity relates to bone mineral measures in young women. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28(1):105-13.

RESİMLEMELER LİSTESİ

Şekil 1. Kemik hücrelerinin kemik dokuda yerleşimi.	5
Şekil 2. Kemik yapı içinde bulunan osteosit, osteoblast, kemik iliği ve damar endotelial hücrelerinin fonksiyonel ilişkisi.	7
Şekil 3. Osteoklastogenez ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun mekanizması.	13
Şekil 4. Kemiğin yeniden yapılanmasının şematik gösterimi.	15
Şekil 5. İki enerjili x-ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçülen kemik kütlesinin yaşa göre değişimi.	16
Şekil 6. Kemiğin yeniden yapılanma döngüsünde tiroid hormonları ve östrojenin etkisi.	25
Şekil 7. Deneklerin egzersiz programına alındığı koşu bandı (a) ve deneklerin palet üzerinde yerleşimini sağlayan bireysel bölmeli palet üstü kabin sistemi (b).	41
Şekil 8. Dişi sıçanlarda boyama yapılmamış vajinal yayma görüntülerinde proöstrus (a-b), östrus (c-d), metöstrus (e-f) ve diöstrus(g-h) fazlarının görünümü.	43
Şekil 9. Çalışmada yer alan deneklerin haftalık ortalama ağırlık değişimleri.	45
Şekil 10. Sekizinci, 12. ve 16. haftalarda belirlenen BMC (a, c, e) ve BMD (b, d, f) değerleri ile toplam vücut kütlesi arasında saptanan ilişkinin dağılım grafikleri.	50
Şekil 11. Puberte başlangıcı ve 8. (a), 12. (b), 16. (c) haftalarda belirlenen BMC değerleri arasında saptanan ilişkinin dağılım grafikleri.	51

Şekil 12. Tüm vücut kütlelerinin zamansal değişimi.	52
Şekil 13. Tüm vücut yağ oranı zamansal değişimi.	52
Şekil 14. Arka bacak yağsız kas kütlelerinin zamansal değişimi.	53
Şekil 15. Tüm vücut BMC değerlerinin zamansal değişimi.	53
Şekil 16. Tüm vücut BMD değerlerinin zamansal değişimi.	54
Şekil 17. Lomber vertebra BMD değerlerinin zamansal değişimi.	54
Şekil 18. Torakal vertebra BMD değerlerinin zamansal değişimi.	55
Şekil 19. Humerus BMD değerlerinin zamansal değişimi.	55

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Gülay DURMUŞ-ALTUN 21 Ocak 1968 tarihinde İsmet ve Merzuka DURMUŞ çiftinin ikinci çocuğu olarak Kayseri’de doğdu. 1991 yılında Dr. Gürcan ALTUN ile evlendi ve 1995 yılında Dilara Umut isimli bir kız çocuk annesi oldu.

1985’te Kayseri Lisesi’nden, 1991 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1991 - 1993 yıllarında 2 yıl süre ile SSK Burdur Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmetini yaptı. 1993 - 1994 döneminde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalıştı. 1994 - 1998 yıllarında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi alarak 9 Kasım 1998’de Nükleer Tıp uzmanı oldu. 1998-2000 yıllarında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Uzman Hekim, 2000-2006 tarihlerinde Yardımcı Doçent kadrolarında çalışarak, 13 Mart 2006 tarihinde Nükleer Tıp doçenti ünvanını aldı. 2003 Bahar yarıyılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Doktora programında doktora eğitimine başladı ve 11.02.2008 tarihinde eğitimini tamamladı.

EKLER

