

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**KAPSAİSİN MADDESİNİN KEMİK METABOLİZMASI
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ismahan GÜRGEN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Pelin YAZGAN

ŞANLIURFA
2010

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**KAPSAİSİN MADDESİNİN KEMİK METABOLİZMASI
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ismahan GÜRGEN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Pelin YAZGAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 78 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyiminden yararlandığım ve tezimin hazırlanması sırasında bana destek olan aynı zamanda asistanı olmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı sayın Doç. Dr. Pelin YAZGAN'a, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim GATA Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.'nin tüm hocalarına ve asistanlarına özellikle tez çalışmama katkılarından dolayı sayın Tb.Bnb.Yrd.Doç.Dr. İlknur TUĞCU'ya , uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Ortopedi ve Travmatoloji A.D. başkanı sayın Prof.Dr. Erdem IŞIKAN'a, Nöroloji A.D.başkanı sayın Prof.Dr. Yaşar ÖZKUL'a, sayın Yrd. Doç.Dr. Murat ULUDAĞ'a ve sayın Yrd. Doç.Dr. Özlem ALTINDAĞ'a, asistanlığım süresince iyi ve kötü günleri birlikte paylaşıp çalıştığım, çok değerli asistan arkadaşlarım Dr. Serap İNCEBIYIK, Dr. Ahmet DEMİRKOL, Dr. Nurdan KORKMAZ, Dr. Selma EVRAN, Dr. Rifat ARİDİCİ ve Dr. Neslihan SORAN'a , ayrıca Fizik Tedavi Ünitesi çalışanları Yasemin ÇETİN, Çiğdem DEHŞET, Zeynep BEHRAM, Eyüp KARADAĞ ve servis çalışanlarına,

Aynı zamanda tezimin yapılması esnasında yardımlarından dolayı sayın Mesut AKYOL'a, ratların kemik dansitometrik ölçümleri aşamasında bana yardımcı olan sayın Nurşen KIRKIZ'a, biyokimyasal tetkikler sırasındaki yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D'dan Dr. Devran GERÇEKER'e

Her konuda bana destek olan anneme, babama ve uzmanlık eğitimim süresince büyük fedakarlıklar gösteren biricik sevgili eşim Fatih'e , ve kızım Nagihan'a çok teşekkür ederim.

Dr.Ismahan GÜRGEN

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v-vi
ÖZET	vii- viii
SUMMARY	ix-x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Dokusu ve Metabolizması	3-6
2.2. Osteoporoz Tanımı	6
2.2.1. Osteoporoz Sınıflandırılması	7
2.2.2. Primer Osteoporoz	8
2.2.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi	9
2.2.4. Osteoporoz Patogenezi	10
2.2.4.1. Ana Patogenik Mekanizmalar	11-13
2.2.5. Osteoporozda Klinik	13-14
2.2.6. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	14-17
2.2.7. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri	17
2.2.7.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	17-18
2.2.7.2. Kemik Yapım Belirteçleri	19
2.2.7.3. Kemik Yıkım Ürünleri	20
2.2.8. Osteoporozda Tedavi	21-28
2.3. Kapsaisin	29-31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32-35
4. BULGULAR	36-41
5. TARTIŞMA	42-45
6. KAYNAKLAR	46

TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: WHO'nun osteoporoz değerlendirmesi	7
Tablo 2: Osteoporozda etiyolojiye göre sınıflama	8
Tablo 3: Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri	14
Tablo 4: KMY endikasyonları	16
Tablo 5: Kemik yapım-yıkım belirteçleri	18
Tablo 6: Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ajanlar	22
Tablo 7: NIH tarafından önerilen günlük kalsiyum alımı	24
Tablo 8: Kemik Formasyonunu-Yapımını Stimule Eden İlaçlar	27
Tablo 9: Gelecekte Osteoporoz Tedavisinde Kullanılabilecek Ajanlar	28
Tablo 10: Çalışma için gruplara göre planlanan ve gerçekleşen rat sayıları ve oranları	36
Tablo 11: DEXA-F parametresinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu	37
Tablo 12: DEXA-T parametresinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu	38
Tablo 13: TRAP5-B, DEXA-F ve DEXA-T arasındaki korelasyonlar	39
Tablo 14: Osteoklast sayısının gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu	41
Grafik 1: Deney gruplarına göre TRAP5-B parametresi ortalama değerleri	37
Grafik 2: Deney gruplarına göre DEXA-F parametresi ortalama değerleri	38
Grafik 3: Deney gruplarına göre DEXA-T parametresi ortanca değerleri	39
Grafik 4: Deney gruplarına göre Osteoklast sayısı ortanca değerleri (IQR/2 değerleri ile birlikte)	41

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Kapsaisinın molekül yapısı	29
Resim1: Gridlere ayrılmış A gurubundan bir patoloji örneği	40
Resim 2: Osteoklast işaretlenmiş (yeşil nokta) A gurubundan patoloji örneği	40
Resim 3: B gurubundan gridlere ayrılmış örnek	40
Resim 4: B gurubundan osteoklast işaretli (yeşil nokta) örnek	40
Resim 5: C gurubundan gridlere ayrılmış örnek	40
Resim 6: C gurubundan osteoklast işaretli (yeşil nokta) örnek	40

KISALTMALAR

OP	: Osteoporoz
PTH	: Paratiroid Hormon
TRAP	: Tartarata Dirençli Asit Fosfataz
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
DEXA	: Dual Energy Absorbsiyometre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
İJO	: İdiyopatik Juvenil Osteoporoz
SD	: Standart Sapma
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IGF-1	: insüline benzer gelişim faktörü
PG	: Prostaglandin
FGF	: Fibroblast Gelişim Faktörü
OPG	: Osteoprotogerin
RANKL	: Nükleer Faktör Kapa B Ligandı
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
RANK	: Nükleer Faktör Kappa B
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
QCT	: Kantitatif KompüterzeTomografi
LH	: Lüteinize Edici Hormon
FSH	: Folikül Stimüle Edici Faktör
ALP	: Alkale Fosfataz
NTx	: Tip 1 Kollajen N –Telopeptid
NIH	: National Institutes of Health
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
İP	: İpriflavon
ER	: Östrojen Reseptörü
IGF-I	: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü I
TGF-β	: Transforming Growth Faktör β
ST	: Stronsiyum

NKA : Neurokinin A
CGRP : Kalsitonin Geni İlişkili Peptid
GATA : Gülhane Askeri Tıp Akademisi
İDS : İmmünoanostic systems

ÖZET

KAPSAİSİN MADDESİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr. Ismahan GÜRGEN

Uzmanlık tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Amaç: Osteoporoz düşük kemik kitlesi, kemik mikroyapısal bozukluk ve yüksek kırık riskiyle karakterize bir iskelet hastalığıdır. Ek olarak osteoporoz son yıllarda tartışılan bir kemik metabolizması hastalığıdır ve ortalama yaşam süresinin artması ile osteoporoz ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Bu nedenle osteoporozun tanınması ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Osteoporozun önlenmesi ise daha büyük bir öneme sahiptir. Genetik yapı, kısa ve zayıf olma, D vitamini eksikliği, yetersiz kalsiyum alımı, hareketsiz yaşam biçimi, sigara kullanımı ve bazı ilaçlar osteoporoz riskini artırır. Genetik faktörler değiştirilemez iken, yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ile osteoporoz ve komplikasyonları önlenabilir.

Bu çalışmada bizim amacımız Güneydoğu Anadolu bölgesinde oldukça fazla miktarda tüketilen kırmızı acı biberin içinde bulunan kapsaisin maddesinin kemik metabolizmasına etkisini ortaya koymaktır. Özellikle önemli bir kemik metabolizması hastalığı olan osteoporozla olan etkisini araştırmaktır. .

Metod: 8 haftalık dişi wistar ratlar her biri 12'şerli olmak üzere üç guruba ayrıldı ve iki farklı kapsaisin dozu (100, 25mg/kg) ve serum fizyolojik, subkutan olarak uygulandı. Dört hafta sonra histopatolojik her bir doku örneği (tibia ve femur distal kemik dokusu) %10 nötral tamponlu formalin ile tesbitten sonra, zayıf asit çözeltisi yardımıyla dekalsifiye edilmiş ve rutin doku takibine alındı. Proksimal tibiadaki subkondral kemikte, birim alan başına düşen osteoklast sayısı bilgisayar destekli görüntü analizi ile belirlenerek yapıldı. Kemik mineral dansitesi Dual Energy Absorbsiyometre (DEXA) ile ölçüldü. Serum Tatarat dirençli asit fosfataz (TRAP5-b) düzeyleri enzim immünoassay tekniği ile ölçüldü.

Sonuç: Yüksek doz kapsaisin verilen grupta osteoklast sayısı diğer gruplara göre fazla olarak tesbit edildi. Dört hafta sonra kapsaisin uygulanan gruplarda tibia kemik mineral yoğunlukları azalmış olarak tesbit edildi ama femurda bir etki tesbit edilmedi. TRAP5-b düzeyleri yine yüksek doz kapsaisin verilen grupta diğer gruplardan yüksek olarak tesbit edildi.

Tartışma: Bu sonuçlar bize yüksek doz kapsaisinin doruk kemik kitlesine ulaşmayı engellediğini ve fazla miktarlarda kapsaisin kullanımının osteoporoz açısından risk taşıdığını göstermekte.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kapsaisin, kemik

SUMMARY

EFFECT OF CAPSAÏSİN ON BONE METABOLISM

Dr. Ismahan GÜRGEN

Residency Thesis, Department Physical Medicine And Rehabilitation

Aim: Osteoporosis is a skeletal disorder that is characterised by low bone mass, microstructural degeneration of bone and high risk of fracture. In addition osteoporosis is widely discussed in the recent years as a bone metabolic disease and due to increase in life expectancy, osteoporosis has become an important public health problem in our country. Consequently it is very important to diagnose and treat osteoporosis but prevention is much more important. Genetic factor, shortness, thinness, vitamin D deficiency, insufficient calcium intake, sedentary life style, smoking and some drugs increase risk of osteoporosis. As genetic factors are unchangeable, osteoporosis and its complications could be prevented with life style and nutritional modifications to some extent.

In this study, we aimed to investigate the effects of capsaicin it is component of red hot pepper, which is consumed commonly in Güneydoğu Anadolu region, on bone metabolism. Especially one of the bone metabolism disease osteoporosis.

Method: Eight week old female wistar rats divided into three groups (12 rat per group) and treated with capsaicin two different doses (100, 25mg/kg) or serum physiologic, subcutaneously. Four weeks later histopathologic each tissue (tibia and femur distal bone tissue) sample was fixed in 10% neutral buffered formalin, decalcified with the aid of a weak acid solution, and then processed routinely. In the area corresponding subcondral bone of the proximal tibia, number of osteoclasts per unit area was assessed using computer assisted image analysis. Dual Energy Absorbsiyometre (DEXA) scanning were used to evaluate bone mineral density. Serum tartaric acid phosphatase form 5-b (TRAP5-b) was determined by enzyme immunoassay.

Results: High dose capsaicin treated group had higher osteoclast number than the other groups. Four weeks later capsaicin treatment groups had reduced BMD of the tibia but had no influence on femur BMD. TRAP5-b activity is higher in high dose capsaicin treatment group than the other groups.

Conclusion: These results suggest that capsaicin inhibits the development peak bone mass so that consume extensive hot red pepper is a risk for osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, capsaicin, bone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan metabolik bir kemik sorunudur ve dünya toplumunun giderek daha da uzun yaşam süresine sahip olması ile birlikte önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Osteoporozun önem kazanması ile eş zamanlı osteoporozla bağlı kırıklar da önem kazanmıştır (1). Özellikle osteoporozla bağlı kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) osteoporoz nedeni ile her yıl yaklaşık 1.5 milyon kırık vakası görülmektedir. Bunların 700.000'i omurgada, 250.000'i kalçada, 250.000'i de el bilek kemiklerinde görülmektedir (2). Hastalık aynı zamanda hayatı tehdit edici de olabilmektedir. Osteoporoz tanımı çok değişik şekillerde yapılmaktadır. İlk olarak 1829'da Jean Georges Lobstein osteoporozu "porus bone"(gözeli kemik) olarak tanımlamıştır. Daha sonraları Albright tarafından 1948'de "too little bone in bone"(kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmıştır. En son yapılan tanımlama ile osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Kemik dokunun canlılığını sağlayan 'turnover' adı verilen ve birbirini takip eden süreç; formasyon, rezorpsiyon ve mineralizasyon döngüsüdür (3). Bu döngüyü değerlendirmek için bir takım biyokimyasal belirteçler vardır. Bu belirteçler kemik döngüsü ile ilgili çalışmalarda oldukça sık kullanılmaktadırlar.

Osteoporoz gelişiminde birçok faktör söz konusudur. Genetik, endokrin nedenler, beslenme, bazı ilaçlar, alkolizm, sigara gibi birçok faktörün osteoporozla olan etkisi bilinmektedir.

Özellikle beslenmeye bağlı faktörler bir çok hastalıkta olduğu gibi osteoporozda da toplum tarafından en merak edilen konulardan olmuştur. Klinisyenin de hastalarını yönlendirme açısından diyet farklı bir öneme sahiptir. Diyette kalsiyum eksikliği, artmış protein tüketimi osteoporozla yol açabilen beslenme sorunlarının bilinen birkaç örneğidir (4). Yüksek sodyum ve protein içeren diyetler kalsiyumun üriner atılımını artırır dolayısı ile serum kalsiyumunda azalma ile Paratiroid hormon (PTH) sekresyonunda artmaya neden olur. Yine yüksek fosfatlı diyetler sekonder hiperparatiroidizm ve hiperkalsemiye neden olur. Soyalı yiyeceklerde bulunan isoflavenler ise östrojen gibi davranarak kemik kaybını engeller (5).

Kapsaisin ise kırmızı acı bibere acılığını veren vanilloik asit türevi nörotoksik bir maddedir. Kapsaisin, kuvvetli acı, beyaz ve kokusuzdur. Sıcak su, etil alkol, metil alkol ve asetonda kolayca eriyebilen bir maddedir. Kırmızı acı biberin yapısındaki kapsaisin miktarı % 0.12-17 mg arasında değişmektedir. Kırmızı acı biberin yapısında başlıca; acılık veren etken madde kapsaisin ve bunun yanı sıra, bazı vitaminler, kırmızı karotenoidler, yağ, mineraller ve aromatik bileşikler bulunmaktadır (6).

Kapsaisin trans-8-metil-N-vanil-6-nonamid olarak da adlandırılmaktadır. Meyvaların tatlı tiplerinde kapsaisin yoktur (7). Kapsaisinin lipid peroksidasyonunu arttırarak yağ doku miktarı ile karaciğer ve serum trigliserid seviyelerini düşürdüğünü ve in vitro ortamda iskelet kaslarında glikojen metabolizmasını inhibe edici bir rol oynadığını bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca kapsaisinin vücut ısısına, sindirim sistemine, kardiyovasküler sisteme çeşitli etkileri mevcuttur. Meksika ve Hindistan'da da inflamasyon, insanların diş ağrıları ve kabızlık tedavilerinde kırmızı acı biberden yararlanıldığı bilinmektedir. New Meksiko'da devlet üniversitesine bağlı ve sadece kırmızı acı biber konusunda çalışan bir araştırma merkezi farklı türlerde biber üretimi üzerinde çalışmaktadır. Ayrıca dünyada biber üretimi ve ticareti de giderek gelişmekte, kırmızı acı biber daha yaygın kullanılmaktadır (8). Literatürde az miktarda bulunan çalışmalar kapsaisinin kemik metabolizması üzerine olan etkisinden bahsetmektedir. Özellikle kapsaisin maddesinin kemik dokuya kadar uzanan sinir uçlarındaki substans P maddesi arayıcılığı ile kemik metabolizmasına etki ettiği bu çalışmalarda vurgulanmakta. Hem osteoblastlarda hemde osteoklastlar üzerinde substans P maddesinin reseptörlerinin varlığı bu etkiyi oldukça desteklemektedir. Sonuçlar oldukça çelişkilidir ve kapsaisinin kemik metabolizması üzerine olan etkisi halen net değildir.

Biz bu çalışmada Güney Doğu Anadolu Bölgesinde ve ilimiz Şanlıurfa'da oldukça fazla miktarda tüketilen kırmızı acı biberin dolayısı ile içinde bulunan kapsaisinin kemik metabolizması üzerine olan etkisini; özellikle önemli bir kemik metabolizması hastalığı olarak bilinen osteoporozla olan etkisini, ratlar üzerindeki deneysel bir çalışma ile araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Çalışmamızda osteoporozda önemli rolü olan osteoklast aktivitesini öncelikli olarak araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK DOKUSU VE METABOLİZMASI

OP'u daha iyi anlamak için öncelikle kemiğin yapısı ve metabolizması bilinmelidir. Kemik mineralize kollajen çatisı olan özel bir bağ dokusudur. Ana görevi vücuda mekanik destek oluşturmak ve vücuttaki önemli organları korumak, kalsiyum gibi birçok minerale depo görevi yapmak ve kan hücrelerinin üretimini sağlamaktır. Kemik ekstrasellüler kollajenöz matriks, proteoglikan, osteokalsin, osteonektin gibi nonkollajenöz proteinler, fibronektin, osteopontin, trombospondin ve kemik sialoprotein gibi hücre bağımlı proteinlerden oluşur. Kemik yapının % 65'ini inorganik, % 35'ini organik maddeler oluşturur. Erişkinlerde iki tür kemik dokusu vardır. Kemik kütlelerinin %80'i kortikal/kompakt, %20'sini trabeküler/spongiyoz kemik oluşturur. Kortikal kemik dışta periostal tabaka, içte trabeküler kemiğe ve kemik iliğine komşu kortikal endosteal yüzeylerden oluşur. Kortikal kemik başlıca uzun kemik shaftlarında ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Trabeküler kemik ise başlıca uzun kemik sonlanmalarında ve yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunur (9). Yağlı veya hematopoetik kemik iliği içinde birbiriyle bağlantılı trabeküler lamellerden oluşur. Kemik trabekülleri dıştaki kortikal tabakaya yüksek oranda dayanıklılık sağlayacak, kompresif ve torsiyonel güçlere karşı kemik direncini belirgin olarak arttıracak biçimde düzenlenmiştir. Kemik dokudaki kortikal kemik oranının yüksek olmasına rağmen trabeküler kemiğin yüzey/volüm oranı kortikal kemiğe göre 10 kat daha büyüktür ve metabolik olarak daha aktiftir. Bu yüzden osteoblastik aktivitenin osteoklastik aktiviteyi dengeleyemediği durumlarda trabeküler kemik, kütleli ve yapısal açıdan daha fazla etkilenir. Bu da neden osteoporozun trabeküler kemikte erken ve hızlı olduğunu açıklar.

Tüm kemik yüzeyi, farklı ve fonksiyonel özelliklere sahip hücrelerle kaplıdır. Bu hücreler kollajen sentezinden, çeşitli büyüme faktörlerinin salınmasından, çeşitli lizozomal enzimlerin salgılanmasından dolayı ile kemik döngüsünden büyük oranda sorumludur. Kemik kitlesi ve yoğunluğunun gelişimi intrauterin hayatta başlayıp süt çocukluğu, çocukluk ve adölesan dönem boyunca sürüp 30'lu yaşların bitiminde son bulmaktadır (10). En yoğun kemik kazanımı %25 oranı ile puberte döneminde gerçekleşir. Kemik yoğunluğuna sadece

yaş ve pubertal evre değil genetik ve çevresel etmenlerde katkıda bulunur. Çevresel etmenler içinde en çok sorumlu tutulan beslenme ve yaşam tarzıdır (egzersiz).

2.1.1.Kemik Dokusunun Hücreleri

2.1.1.1. Osteoblastlar

Kollajen ve diğer proteinlerin sentezinden, formasyondan, matriks mineralizasyonundan ve kemik matriksinde üretilen büyüme faktörlerinin sentezinden sorumludur. Osteoblast serisi hücreler mezenşimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden farklıdır (11). Bunlar kırık iyileşmesi sırasında osteojenik potansiyel taşıyan bağ dokusu hücrelerinden de farklılaşabilirler. Kemik trabeküllerinin ve lamellerinin gelişimi sırasında bu yapıların yüzeyinde tek sıra halinde dizilirler. Aktivite durumuna göre kübik, prizmatik yâda yassıya yakın şekildedirler. Granüllü endoplazmik retikulumları ve golgi organları çok iyi gelişmiştir. Plazma membranı alkalin fosfatazdan çok zengindir. Paratiroid hormon (PTH), 2-25 dihidroksi D vitamin ve östrojen reseptörü içerirler. Kalsitonin reseptörleri yoktur.

2.1.1.2. Osteoklastlar

Multinükleer hücrelerdir ve kemik yıkımından sorumludurlar. Osteoklastların kökeni yapılan pek çok çalışmada osteoblastlar gibi mezenşimal hücrelerden değil de bir tür kan yapıcı kök hücrelerden türediği gösterilmiştir. Osteoklastın kemiğe komşu yüzü fırçası yüzeyini oluştururken serbest olan kısmı düz yüzeyini oluşturur. Kemik ile osteoklastın fırçası kenarı bağlayan bölgeye yapışma yâda saydam bölge denir. Osteoklastlar kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) reseptörü içerirler.

Kemik yıkımı, osteoklastın fırçası kenarının kemiğe bağlanma gücü ile orantılıdır. Osteoklastlar kan kalsiyum düzeyinin ayarlanmasından sorumlu önemli hücrelerdir. Osteoklastlar, kemiğin fizyolojik yapılanmasının yanı sıra yeniden yapılanmasında da kritik işleve sahiptirler (12). Osteoklastların yol açtığı kemik yıkımı metabolik kemik hastalıklarının patogeneğinde önemli role sahiptir. Osteoporozda osteoklasta bağlı kemik yıkımı kemik dokuda hem kütle kaybına neden olmakta hem de trabekül devamlılığını bozmaktadır. Sonuçta kemik dayanıklılığı ve esnekliğinde bozulmalar meydana gelmektedir (12).

2.1.1.3. Osteositler

Osteoblast çevresi yeni sentezlenen kemik doku ile çevrelendiğinde bu hücre lakünasının merkezinde daimi yerini alır ve artık osteosit olarak adlandırılır. Yani metabolik olarak aktiviteleri azalmış osteoblastlardır. Sayıca en fazla olan kemik hücreleridir. Kemik metabolizmasında aktif rol oynarlar. Yaş ilerledikçe osteosit sayısında azalma meydana gelir. Sonuçta kemikte oluşan mikrohasar tamir edilemez ve kemik kütlesinde azalma olur (13).

2.1.1.4. Osteoprogenitör Hücreler

Mezenkim hücrelerinden farklılaşırlar ve fibroblastlara benzerler. Sürekli mitoz bölünerek bir kısmı aynen kalır, bir kısmı ise osteoblastları oluşturur.

2.1.2. Kemiğin Yeniden Yapılanması (Remodelling)

Kemik yapılanma (modelling) ve yeniden yapılanma (remodelling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü durumundadır. Yapılanma büyüme sırasında kemiğin fonksiyonel amaçlı biçimlenmesinde, büyümesinde ve kemik hücrelerinin organizasyonunda rol oynar. Yapılanma temel olarak yaşa bağımlıdır, adölesan dönemden sonra görülmez (14). Yeniden yapılanma ise yaşlı kemiğin uzaklaştırılıp yerine yeni kemiğin yapımını ifade eder. Kemik yeniden yapılanması kortikal ve trabeküler kemiklerde gerçekleşir. Kemik sürekli döngü halinde olmasına rağmen kemik yıkım hücrelerinin net aktivasyonu, kemik yapımının net aktivasyonu tarafından dengelenir. Bunun sonucu olarak erişkin kemik dokusu ne artar ne de azalır. Yeniden yapılanma, yıkımı takip eden yapım olayını tanımlar ve kemiğe streslere karşı adaptasyon ve tamir mekanizması sağlar. Kortikal kemikte kemik uzun aksına paralel yönde oluşan yıkım tüneli, aynı şekilde yıkım yönünde dolar. Trabeküler kemikte de osteoklastlar tarafından oluşturulan yüzeyel çukurlar osteoblastlar tarafından doldurulur. Normal kadında yıkım için ortalama süre 1 ay, formasyon için 5 aydır (14). Total bir yeniden yapılanma siklusu 6 ayda tamamlanır. Ancak bazı kadınlarda bu süre 1 yıla kadar uzayabilir.

Yeniden yapılanmanın diğer fonksiyonu stres hasarı veya mikrohasar tamiridir. Tüm sert yapılarda olduğu gibi tekrarlayan kemik yüklenmeleri kemikte mikroskobik veya

mikrohasara neden olur. Bu durumun yaşla artması kemiği zayıflatır ve kemik daha kırılabilir hale gelir. Stres hasarı normal insan iskeletinde meydana gelir ve tamir edilir. Bu tamir mekanizması ihtiyacın altında kalırsa hasar artabilir, stres fraktürleri, spontan fraktürler, osteomalazide görülen pseudofraktürler ve patolojik fraktürler gelişebilir.

Kemik yeniden yapılanmasının kontrolü, mekanik stresler, sistemik hormonlar, lokal üretilen sitokinler, prostaglandinler ve büyüme faktörlerinin etkileşimi sonucu oluşur. Normal erişkin insanda formasyon daima yıkım alanında oluşur. Bu da yeni kemik oluşumu için sadece osteoblastların önemli olmadığını, osteoblast aktivitesi ve osteoklast aktivitesi arasındaki bağlantının da önemli olduğunu gösterir.

2.2. OSTEOPOROZ TANIMI

Osteoporoz zaman içinde değişik biçimlerde tanımlanmıştır. Geniş kabul gören tanıma göre; kemik mineral ve matriksinde, kendiliğinden veya travmayla kırığa yol açabilecek şekilde mutlak azalmadır. Bir diğer tanıma göre; kemik kütlelerinde azalma, kemik dokusunda mikroyapısal bozulma ile karakterize, buna bağlı kemik kırılabilirliğinde artış ve kırık oluşumu eğilimine yol açan sistemik bir kemik hastalığıdır (1, 15, 16, 17). Osteoporozda mineral/matriks oranında belirgin bir değişiklik yoktur (10, 18). Kırık olması tanı için daha güvenilir olmasına karşın, ancak kırık tanı için kriter alındığında geç kalınılmaktadır. Osteoporoz nedeni ile oluşan kırıklar en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu kırıklar sıklıkla vertebra, distal ön kol ve proksimal femurda gözlenir. ABD’de kadınlar için hesaplanmış yaşam boyu kırık riski %40 olduğuna göre, osteoporoz oldukça yaygın bir sağlık sorunudur. Erkeklerde bu oran %13 civarındadır. Koruyucu tedavinin düzenlenmesi için kemik mineral yoğunluğu (KMY) kullanılmaktadır. 1996’da Amsterdam Dünya Osteoporoz Kongresinde Dual Energy Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına bağlı osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir (10, 19). Buna göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) değerleri tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. WHO'nun osteoporoz değerlendirmesi

Normal	T skor > -1
Osteopeni	-1 > T skor > -2.5
Osteoporoz	T skor < -2.5
Yerleşik Osteoporoz	T skor < -2.5 ve bir veya daha fazla kırık

2.2.1. Osteoporoz Sınıflandırılması

OP'un çok değişik açılardan sınıflandırması yapılmıştır.

Yaşa göre: Juvenil, adult, senil

Lokalizasyona göre: Genel, bölgesel

Tutulan kemik dokuya göre: Trabeküler, kortikal

Nedene göre: Primer, sekonder

Histolojik görünümüne göre: Hızlı döngülü, yavaş döngülü (20)

En sık ve geçerli olan sınıflama ise, etiyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır.

Riggs ve Melton bu sınıflamayı modifiye ederek Tip I ve Tip II osteoporoz tanımlamalarını gündeme getirmişler. Tip I osteoporoz 65 yaş altında oluşur ve el bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Tip II osteoporoz 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir.

Osteoporoz etiyolojiye göre birincil ve ikincil olarak da sınıflandırılabilir. Primer osteoporozda hastalığa neden olabilecek altta yatan bir neden veya olay yoktur. İkincil osteoporozda ise altta yatan birçok hastalık veya neden olabilir.

Tablo 2. Osteoporozda etiyolojiye göre sınıflama

<p>Primer Osteoporoz: İdiyopatik (juvenil,adult), Postmenapozal, Senil</p> <p>İkincil Osteoporoz:</p> <p>Endokrin Nedenler: Hipogonadizm, over agnezisi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, diabetes mellitus.</p> <p>Gastrointestinal Nedenler: Subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, ağır malnütrisyon, birincil bilier siroz.</p> <p>Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit, Ehler Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta, homosistinüri, Marfan sendromu.</p> <p>Beslenme Bozuklukları: Diyetle kalsiyum azlığı, artmış protein tüketimi.</p> <p>Bazı İlaçlar: Glikokortikoidler, heparin, antikonvülzanlar, metotreksat.</p> <p>Malign Hastalıklar: Multipl miyelom, sistemik mastositozis, lenfoma, lösemi, yaygın karsinom.</p> <p>Diğer Nedenler: İmmobilizasyon, alkolizm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, skorbüt, sigara.</p>
--

2.2.2. Primer Osteoporoz:

Primer osteoporoz üç kısımda incelenir.

Tip 1 Osteoporoz: 50-75 yaş arası kadınlarda menapoz sonrası görülen östrojen eksikliği sonucu oluşur. Hipogonadizm ve östrojen eksikliği vardır; bu durum büyüme faktörlerini ve kalsitropik hormonları etkilemektedir (21). Kemik kaybı hızlıdır, PTH fonksiyonları azalır. Kalsitonin sekresyonu artar. D vitamini ve metabolizmasında paratiroid hormonun azalması sonucu azalır. Trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Vertebra ve distal radiusta kendiliğinden ya da önemsiz darbelerle kırıklar oluşur. Dokuda veya hücresele düzeyde osteoklastik aktivitede artış vardır.

Tip II Osteoporoz (Senil Osteoporoz) : 70 yaş sonrasındaki kadın ve erkeklerde görülür. Hem kortikal hem de trabeküler kemiklerde yavaş bir kayıp vardır. Proksimal humerus, proksimal femur, proksimal tibia, pelvis kırıkları ve çoklu kama tarzında vertebra kırıkları sıktır (22, 23). PTH ve alkalele fosfatase düzeyleri hafif artmıştır, osteoblastik aktivite ve D3 vitamin düzeyleri azalmıştır (24). Yaşlanma ile birlikte hem kemikler üzerine binen yük ve

yükün yönü değişmekte, hem de kemik dokudaki hasar artmaktadır. Yükün azalması kemik yapıdaki porların artmasına ve kemik yoğunluğunun azalmasına neden olur. Yaşlanan iskelette mikro kırıklar artmaktadır. Bu, gerçekten yaşlanan kemiğin ya mekanik yükler altında daha kolay harap olmasına ya da tamir olayının yeterli olmamasına bağlıdır.

PTH, D vitamini ve kalsitonin kalsiyum metabolizmasını primer etkileyen hormonlar olarak osteoporoz patogeneğinde önemli yer işgal ederler. Yaşlanma ile birlikte kalsiyum alımında bir azalma söz konusu değildir ancak kalsiyum emilim ve atılımında yaşlanma ile birlikte bir takım bozukluklar söz konusudur.

Juvenil Tip Osteoporoz: İdiyopatik Juvenil Osteoporoz (İJO) karakteristik olarak puberteden önce başlar. Hızlı ilerleyen şekilleri daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. Juvenil osteoporoz çok nadirdir. 1939-1991 yılları arasında literatürde yaklaşık 60 juvenil osteoporoz vakası bildirilmiştir. Aile hikâyesi ve bilinen bir nedeni yoktur. Artmış kemik yıkımı ve azalmış kemik yapımı ana patofizyolojik durumlardır. 1-25 dihidroksi vitamin D eksikliği, kalsitonin eksikliği öne sürülen mekanizmalardır (25). Bu dönemde pozitif olması beklenen kalsiyum dengesi nötral veya negatiftir. Hastalarda kırıklardan dolayı sırt ve ekstremitte ağrıları vardır. Hiperkalsüri nadir olmamasına rağmen belirgin bir biyokimyasal değişikliğe rastlanmaz. Bazı olgularda sedimantasyon hızında artış olabilir. Radyolojik bulgu olarak vertebralarda kompresyon, bikonkavite gelişimi, uzun kemiklerde metafizyel kompresyon kırıkları görülebilir. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Ancak kifoz, kifoskolyoz, kuş göğsü, ve boy uzunluğunda kayıp gibi bulgulara da rastlanabilir. Yürümede bozukluklar olabilir. Bu fizik muayene bulguları genellikle geri dönüşlüdür, fakat bazı hastalar sakat bırakan deformiteler ve kardiyopulmoner komplikasyonlarla tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler. Bilinen bir tedavisi yoktur.

2.2.3. Osteoporozun Epidemiyolojisi

Osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıklar gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Özellikle osteoporozla bağlı gelişen kırıklar önemli maddi ve manevi kayıplara yol açmaktadır. Osteoporoz hakkındaki epidemiyolojik bilgilerimiz günümüzde dahi yetersiz kalmaktadır. Çünkü hastalığın kesin tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik dansitesi ölçümlerinde tam bir standardizasyon geliştirilmemiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (26).

Osteoporozla bağlı kırıklarda genellikle travma söz konusudur. Kemik mineral içeriği kemik kuvvetinin %75-90'ından sorumludur. Kalanından ise kemik kalitesi sorumludur. Osteoporozda görülen vertebra kırıkları çoğu kez asemptomatiktir ve bazen tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. ABD'de 50 yaşı üzerindeki beyaz kadınlarda yılda 100 kişinin 18'inde omurga kırığı olduğu saptanmıştır. Bu sonuç kalça kırığının yaklaşık 3 katı kadardır. Omurga deformiteleri erkeklerden çok kadınlarda görülmektedir. Beyaz kadın ve erkeklerin Afrika kökenli siyahılardan 4 kat fazla kırığı olduğu saptanmıştır. Vertebra kırıkları genelde kama veya balon tipi olup minimal derecede ve birkaç omurgada meydana gelir.

Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla sakatlık, ölüm ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. İlk epidemiyolojik çalışmalar kalça kırıkları ile başlamıştır. Bu hastalar mutlaka hastaneye yattıklarından her ülkeye ait gerçeğe uygun sonuçlar mevcuttur. İlk sırada İsveç, ABD ve İngiltere yer almaktadır. ABD'de her yıl ortalama 1.5 milyon kırık tesbit edilmektedir. Bunun 250.000'i kalça kırığıdır. Kalça kırıklarının iki major anatomik tipi vardır. İntertorakanterik ve femur boynu kırıkları. 80 yaşında kümülatif prevalans %6'dır. Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaşın üzerindeki kişilerde, %80'i de kadınlarda görülmektedir (27).

Distal ön kol kırıklarının ise büyük kısmı Colles tipi kırıklardır. Diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az özürlülük bırakan kırık tipidir. Colles kırıkları kadınlarda 35-45 yaşlarında artış gösterir. Yılda 100.000 kişide 112 kadında, 56 erkekte Colles kırığı görülürken 60 yaşında her iki cinsiyette aynı düzeydedir (28).

2.2.4. Osteoporoz Patogenezi

Osteoporoz patogenetik olarak yeterli olmayan "doruk kemik kitlesi", aşırı kemik yıkımı veya kemik formasyonunun yeterli olmaması nedeni ile gelişir. Yaşamın ileri dönemlerinde osteoporoz gelişimi olasılığını etkileyebilecek iki faktör "doruk kemik kitlesi" ve yaşlılık döneminde "kemik kaybı hızı"dır. Bunlardan en önemlisi kemik kitlesidir çünkü kemik kitlesindeki 1 standart sapma (SD) değerindeki azalma, vertebra dışı kırıklarda %50-100 artışa neden olmaktadır (29, 30). Genetik, hormonal ve çevresel faktörler doruk kemik kitlesini, perimenapozal kemik kaybını ve yaşa bağlı olarak meydana gelen kemik kaybını etkiler. Doruk kemik kitlesi esas olarak genetik olarak tayin edilir; ancak beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler de olumlu etkiler yaratabilirler. Kemik kitlesinin büyük bir

kısmı yaşamın ilk iki dekadında kazanılır. Ana rahminde ve bebeklikte hızlı bir iskelet gelişimi söz konusudur ve çocukluk çağında da ergenlik çağına kadar istikrarlı ama yavaş bir iskelet gelişimi izlenir. Ergenlik döneminde total kemik kitlesinin %60'ına ulaşılır. 18-20 yaşlarında ise iskelet gelişimi hemen hemen tamamlanır. İskelet gelişiminin durduğu noktada birey 30 yaşına geldiğinde "doruk kemik kitlesi"ne ulaşılmış olur (31). Kadınlarda 30'lu yaşlar ve menapoz arasında total kemik kitlesinde çok az bir değişiklik olur. Daha sonra kemik kaybı başlar. Menapoz dönemine kadar kadınlarda kemik kaybı hızı yılda %0.5-1 civarındadır. Menapozla birlikte östrogen kaybı kemik kaybının hızlanmasına yol açar. Menapozu takip eden ilk yıllarda trabeküler kemiğin %3-5'i, kortikal kemiğin ise %1-3'ü kaybedilebilir.

Kemiğin yeniden yapılanmasındaki denge yaşlanmayla giderek bozulur, çünkü osteoblastlar yaşlanmaya osteoklastlara göre daha duyarlıdır. Kemiğin yeniden yapılanmasındaki denge bozukluğu osteoporozu yol açan önemli etmenlerden biridir. Kemik yıkımı arttığında, yerine konan kemik miktarı azaldığında kemik kaybı olur ve osteoporoz gelişir.

2.2.4.1. Ana Patogenetik Mekanizmalar

Genetik: Çeşitli ırklar ve etnik guruplar arasında osteoporotik fraktürlerin insidansı büyük ölçüde değişmektedir. Osteoporozda genetik çalışmalar az sayıda aday gen üzerinde odaklanmış, az sayıda bağlantı çalışması yapılmış ve genomun büyük bir bölümü henüz araştırılmamıştır. Genetik rol oynayan genlerin belirlenmesi osteoporoz patogenezinin anlaşılması açısından büyük bir adım olacaktır. Genetik faktörler yüksek seviyeli doruk kemik kitlesine ulaşılmasında önemli rol oynar. Kemik kitlesinin %60-80'inin genetik faktörlerce belirlendiği, çevresel faktörlerin ise kemiğin %20-40'ı gibi az bir miktarını etkileyebildiği belirtilmiştir. Bu alanda ilk yapılan çalışmalar Vitamin D reseptör geni ile ilgili olarak yapılmıştır. Bu gen b ve b versiyonlarıyla tanımlanır ve insanlar bu genin her bir versiyonunu ebeveynlerinin birinden alırlar; kombine kalıtım bb, Bb veya BB olarak tanımlanabilir."b" versiyonu yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmuş ve daha çok b versiyonuna sahip kişilerde spinal kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek olduğu görülmüştür (32). Osteoporoz patogenezinde rol oynayabilecek diğer aday genler; östrogen reseptör geni, interlökin-6 geni ve tip-1 kollojen genleridir.

Beslenme İle İlgili Faktörler: Beslenme osteoporoz patogenezinde önemli ve düzeltilebilir bir faktördür. Diyetel müdahalelerle yaşlılarda kemik kayıp hızı azaltılabilir ve gençlerde doruk kemik kitlesi artırılabilir. Faydalı olabilecek diyetel düzenlemeler öncelikle kalsiyum alımının artırılmasıdır. Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve proteinden zengin beslenme çocukluk ve büyüme çağlarında doruk kemik kitlesine ulaşmada büyük önem taşır. 50 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde günde en az 1200 mg kalsiyum gerekirse destek tedaviler verilerek sağlanmalıdır. D vitamini günde 400-800 İU alınacak şekilde düzenlenmelidir. Bunun yanında bakır, çinko, magnezyum ve K vitamini de alınmalıdır. Sigara, kahve ve alkol tüketiminden kaçınmaları önerilmelidir (33).

Egzersiz: Birçok kesitsel çalışma fiziksel aktivite ve doruk kemik kitlesi arasında pozitif bir ilişki bulmuştur ve egzersize bağlı kemik kazanımı %6-8 arasında belirtilmiştir. Mekanik ağırlık taşıma stresi kemiğin yeniden yapılanmasına yaptığı etki ile kemik gelişimi ve doruk kemik kitlesi formasyonunda ve aynı zamanda kemik kitlesinin korunmasında beklide en önemli dış faktördür. Mekanik stresi seviyesinin artmasına bağlı olarak kemik formasyonu ve kemik kitlesinin artışına neden olan mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, mekanik strese bağlı olarak hidroksiapatit kristallerinde oluşan endojen piezoelektrisitenin osteoblastları stimüle edebileceği ve yeni kemik oluşumunun hızlanabileceği öne sürülmüştür.

Lokal Faktörler: Kemiğin yeniden yapılanmasında kemik rezorpsiyonu ve kemik formasyonu lokal faktörlerce de düzenlenmektedir. Bu faktörler lokal olarak kemik hücreleri tarafından üretilen interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinleri; lökotrienler, prostaglandinler (PG) ve nitrik oksit gibi küçük molekülleri; ve transforming growth faktör beta (TGFB), insüline benzer gelişim faktörü (IGF-1) ve fibroblast gelişim faktörü (FGF) gibi gelişim faktörlerini içerirler. Bu lokal faktörler kemik yapım ve yıkımının hem uyarıcıları hem de inhibitörleridirler. Osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu regüle eden osteoprotegerin (OPG) ve nükleer faktör kapa B ligandı (RANKL) gibi faktörler ise hem sistemik hem de lokal faktörlerin kontrolü altındadır. Stromal hücreler ve osteoblastlar RANKL ve makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) açığa çıkarırlar ki bunlar da PTH gibi osteoklastojenik moleküller tarafından kontrol edilirler. PTH aynı zamanda OPG'nin açığa çıkmasını köreltir. RANKL ve M-CSF, monosit/makrofaj hücrelerindeki reseptörleriyle etkileşime girerek, osteoklasta değişimi sağlarlar; bu işlem OPG ile inhibe edilir. Nükleer faktör kapa B (RANK) ise osteoklastların yüzeyinde bulunur ve

çeşitli sitokinlerin etkisiyle RANKL, RANK etkileşmesi olur ki buda kemikte yıkıma neden olur (34).

Seks Hormonları: Seks hormonlarından özellikle östrojenin kemik metabolizması üzerine etkisi belirgindir. Östrojenin azalması M-CSF gibi gelişim faktörlerinin, IL-1, IL-6, ve TNF gibi sitokinlerin artışına neden olur ve bununla birlikte kemik iliği hücreleri artar, daha fazla osteoklast oluşur ve daha fazla kemik yıkımı gerçekleşir. Ayrıca östrojenin RANKL'ın ve RANKL ile uyarılan osteoklastogenezin inhibitörü olduğu bilinmektedir. Yine östrojenin osteoblastik hücrelerden OPG üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (35).

Glukokortikoidler: Sistemik glukokortikoid uygulaması insan osteoblastik hücrelerinden OPG salınımını azaltır. OPG 'deki azalma glukokortikoidlerle sağlanan RANKL'da artıştan çok daha belirgindir; sonuç olarak RANKL/OPG oranı artar ve orandaki bu değişiklik glukokortikoidlerin kemik yıkım etkilerinin nedeni olabilir. Sonuç olarak sistemik glukokortikoid uygulanması artmış ve uzun süren kemik yıkımına ve kemik yapımında azalmaya yol açar.

2.2.5. Osteoporozda Klinik

Kırıksız osteoporoz vakaları genellikle semptomsuzdur. Bu durum klinik ve tedavi için büyük sorunlar yaratmaktadır. Çünkü osteoporozda esas amaç ilerlemeyi ve dolayısı ile kırıkları engellemektir. Sessiz geçen uzun bir dönemden sonra hasta ilerlemiş osteoporoz hatta kırıkla doktora gelebilmektedir. Kırıklar genellikle kendiliğinden yada minimal bir travmayla meydana gelir. İlerlemiş vakalarda sırt ağrısı, spinal deformite, boy kısalması ve kırıklar ortaya çıkar. Osteoporozla ilgili olarak başlıca iki tür ağrı görülmektedir. Bunlardan birincisi vertebra kırığına bağlı olan ağrı, ikincisi ise paravertebral adale spazmına bağlı olan ağrıdır. Vertebra kırığına bağlı olan ağrı ani başlangıçlı ve keskin karakterdedir. Ağrı vertebranın spinal çıkıntısına lokalizedir ve hareketle artar. Paravertebral kas spazmına bağlı ağrı torasik ve lomber bölgede orta hattan birkaç cm dışında lokalize, tek veya çift taraflı künt bir ağrıdır. Oturma, ayakta durma ve valsava manevrası ile şiddetlenir, yatmakla hafifler. Akut ağrı istirahatle 3-4 haftada, kırık ise 3-4 ayda iyileşir (36).

Vertebra kırıkları osteoporozda görülen diğer kırıklara göre daha ciddi sorun yaratırlar. Vertebra kırıklarına bağlı zaman içinde boy kısalığı olur. Bu hastalığın izlenmesinde ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde gösterge olarak kullanılır. Osteoporozda

bağlı vertebral kırıklar T4-L1 vertebra arasında görülmele birlikte en fazla T12 veya L1'dedir. Her kompreyon fraktürü boyda yaklaşık 1cm kısalık yapar ve zamanla kişi kifotik bir postüre sahip olur. Zamanla karın içi organlara binen basınç artar, reflü, nefes darlığı, konsitipasyon, şişkinlik hissi, egzersiz toleransında azalma gibi semptomlar ortaya çıkar (36).

Ayrıca kalça ve distal radius kırıkları da sık karşılaşılan osteoporotik kırıklardır. En yüksek kırık insidansı beyaz kadınlardadır. Kadın /erkek oranı vertebra fraktürü için 7/1, kalça kırıkları için 2/1, colles kırıkları için 5/1'dir (37). Kronik ağrının yol açtığı negatif psikolojik ve sosyo-ekonomik faktörler kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Osteoporozlu hastalarda kırık olsun yada olmasın sayılan klinik değişikliklere sıklıkla uyku bozuklukları, iştah kaybı, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk, ölüm korkusu gibi depresyon bulguları da eşlik edebilir (17, 38, 39).

2.2.6. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozda görüntüleme yöntemleri tanı, kemik kaybının miktarının ve hızının belirlenmesi, tedaviye başlanması, kırık riskinin değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğinin izlenmesi gibi amaçlar için kullanılmaktadırlar. Bu amaçla birçok teknik ve yöntem kullanılmaktadır ve bunlar tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri

Konvansiyonel radyografiler
Radyogrametri
Fotodansitometri (Radyografik absorbsiyometri)
Kompüterize dijital absorbsiyometri
Tek foton absorbsiyometri
Çift foton absorbsiyometri
Tek enerji X ray absorbsiyometri
Çift enerji X ray absorbsiyometri
Tek enerji kantitatif kompüterize tomografi
Çift enerji kantitatif kompüterize tomografi
Periferik kantitatif kompüterize tomografi
Kantitatif ultrasonografi
Magnetik rezonans görüntüleme
Nötron aktivasyon analizi
Proton aktivasyon analizi
Kemik sintigrafisi

2.2.6.1. Konvansiyonel Radyografiler

Kolay uygulanabilmesi, ucuz olması, uzun zaman almaması ve birçok merkezde bulunabilmesinden dolayı sık kullanılan bir yöntemdir. Özellikle vertebraların ön-arka ve yan filimleri ile pelvisin ön-arka grafileri osteoporoz için sıklıkla kullanılmaktadır. Radyografilerde osteoporozun belirlenebilmesi için gereken bulguların ortaya çıkabilmesi, %30-50 oranında kemik kitle kaybının olmasına bağlıdır (40). Bu nedenle özellikle menapoz sonrası kadınlarda sadece radyografileri kullanmak tanıda vakit kaybına neden olabilir. Osteoporozda direk grafilerde en önemli bulgu vertebralarda ortaya çıkan deformitelere dir. Bunlar içinde vertebra korpuslarının bikonkav şekil alması, intervertebral disklerin balonlaşması, schmorl nodülleri, kompresyon fraktürleri ve kama şeklinde kırıklar başlıcalarıdır.

Radyografilerde yanlış hasta pozisyonu, uygun olmayan X ışını dozu, film banyo tekniklerindeki yanlışlıklar gibi nedenlerle yorumlamalarda hatalar ortaya çıkabilir. Yapılan hataları en aza indirmek ve tanı standardizasyonunu sağlamak için bir takım yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; Kleerekoper, Meuiner, Singh, Nielsen yöntemleridir.

2.2.6.2. Radyoizotop Kemik Sintigrafisi

İskelet sintigrafisinde radyonükleid olarak Tc (teknesyum) kullanılmaktadır. Osteoporozun vertebra kırığı, aseptik nekroz gibi bölgesel komplikasyonların erken tanısında kullanılır. Radyonükleid görüntü, vertebra kırıklarının erken döneminde artmış tutulum gösterirken, 18-24 ay sonra negatif sonuçlar verir. Bu da kırığın yaşı hakkında fikir edinmemizi sağlar. Tedavideki osteoporotik hastalarda, topuk, femur ve tibiada yeni kemik oluşum yerlerinde kırıklar ortaya çıkabilir ve bunlar direk grafi ile ancak 4 hafta sonra ortaya çıkabilirken sintigrafi ile hemen tanınabilir (41). Yine sakral kırıkların tanımlanmasında sintigrafi önemli bir yer tutar.

2.2.6.3. Kemik Mineral yoğunluğu (KMY) Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde, kemik yoğunluk ölçümleri, kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde ve kırık riskinin belirlenmesinde kabul görmektedir. KMY ölçümleri,

osteoporoz teşhisi, tedavisi ve izlemde de kullanılmaktadır. Günümüzde doğruluk payı yüksek tekniklerle ölçülebilmektedir. Bugüne kadar olan bilgilerimiz, düşük KMY değerlerinin kırık riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. KMY kemik dokunun temel kuvvetliliğinin %75-85'inden sorumludur. Çoğunlukla vertebra ve kalçadan yapılan KMY ölçümleri, osteoporoz tanısının en önemli kısmını oluşturmaktadır. KMY'nin ölçümünde Single photon absorptiometry (SPA), Dual photon absorptiometry (DPA), Single-energy X-ray absorptiometry (SXA) gibi yöntemler geçmişte kullanılmıştır, ancak son zamanların en önemli gelişmesi DEXA yöntemidir (42). İdeal dansitometrik ölçüm; hızlı, tekrarlanabilir ve güvenilir olmalı, alınan radyasyon dozu ve hata payı az olmalı, kırık riski konusunda fikir vermeli, trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirebilmeli ve tedavinin takibinde güvenle kullanılabilir. KMY endikasyonları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. KMY endikasyonları

- Östrojen eksikliği bulunan kadınlarda (cerrahi-doğal menopo ve diğer nedenler)
- Geleneksel radyografilerde dejeneratif değişiklikleri, osteopenisi, patolojik kırığı vb bulunan hastalar
- Osteoporoz açısından yüksek risk altında bulunan menopo öncesi kadınlar (amenore, hipermenore, anoreksi nervoza ve bulimia)
- Hareketsizlik (4 haftanın üzerinde)
- 10 yıldan beri kalsiyum alımının yetersiz olduğu kuşkusunu uyandıran kişiler
- En az 5 yıldan beri ankilozan spondilit veya romatoid artrit tanısı ile izlenen hastalar
- Bazı ilaçların uzun süreli kullanımlarında; kortikosteroid, metotreksat, tiroid ekstreleri, antiasitler, heparin ve 5 yıldan fazla süre kullanılan fenobarbütal veya hidantoin
- Hipogonadizm, nefropatiler, osteomalazi, hiperparatiroidizm
- Osteoporoz tedavisinin izlenmesinde

DEXA: DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniğidir ve osteoporozun değerlendirilmesinde pratikte altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm DEXA sistemlerinde X-ray kaynağı ve X-ray detektörü bulunur. DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralardan seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. KMY'yi gr/cm^2 olarak ölçer. Skolyoz, dejeneratif

değişiklikler ve aorta kalsifikasyonu KMY değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu gibi durumlarda lateral ölçümler yapılmalıdır. DEXA'nın kısa zamanda ölçülebilmesi, güvenilir olması, tekrarlanabilir olması ve ucuz olması avantajlarıdır ancak, trabeküler ve kortikal kemik ayrımı yapamaması, obez kişilerde ve dejeneratif hastalığı olan kişilerde ölçümdeki zorluklar dezavantajlarıdır.

2.2.6.4. Kantitatif Kompüterize Tomografi (QCT)

Kantitatif kompüterize tomografi volümetrik kemik mineral yoğunluğunu ölçer. QCT vertebrada trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirir (43). Standart tomografi cihazlarına, kemik mineral yoğunluk ölçümleri için, özel programlar eklenerek tek ve çift enerjili kantitatif kompüterize tomografi teknikleri geliştirilmiştir. En büyük dezavantajı pahalı olmasıdır (44).

2.2.6.5. Ultrasonoğrafi

Ultrasonoğrafi tıp biliminin birçok alanında kullanılmaktadır. Kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, kısa sürede sonuç verebilir, radyasyonsuz olması ve hasta tarafından kolay tolere edilebilir olmasından dolayı tercih edilir. Kemiğin iç mimari yapısını değerlendirebildiği gibi kırık riski konusunda da fikir verir (45). Ses dalgalarının dokular tarafından azaltılması esasına dayanır (46). Kalkaneustan yapılan ultrasonoğrafi ölçümleri DEXA ile ölçülen eş düzeyde kalça kırık riskini belirleyebilmektedir (47, 48).

2.2.6.6. Kantitatif Magnetik Rezonans

Yapılan çalışmalarda kantitatif manyetik rezonans ve DEXA ölçümleri arasında benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (49). Trabeküler kemik matriksi ve kemik iliği arasında manyetik hassasiyet açısından belirgin farklar vardır (50). Bunun sonucu normal ve osteoporotik bölgeler kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. İyonize radyasyon içermemektedir ama çok pahalı bir yöntem olduğu için çok fazla tercih edilmemektedir.

2.2.7. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri

Primer OP'da laboratuvar değerleri normal olduğu için primer ve sekonder osteoporozun ayırıcı tanısı, kemik döngü hızını belirlemek ve tedavi seçeneğini belirlemek için bir takım biyokimyasal belirteçler kullanılır (51, 52, 53). Hemoglobin, lökosit, lökosit formülü, sedimentasyon gibi tetkikler altta yatan bazı hastalıkları ortaya çıkartmak için gereklidir. Tam idrar tetkiki, kalsiyum, fosfor, PTH, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), serum 25 OH D3 vitamin düzeyi, tiroid stimüle edici hormon (TSH), lüteinize edici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), prolaktin, plazma testosteron ve östrodiol düzeyi, 24 saatlik idrarda kalsiyum tayini gibi daha bir çok tetkik osteoporoz tanısında kullanılmaktadır. Bazen klinik durumun gereği kemik biyopsisine kadar uzanan geniş kapsamlı tetkikler gerekebilir.

2.2.7.1. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Osteoblastlar tarafından yeni kemik yapımı, osteoklastlar tarafından eski kemik yıkımı kemik dönüşümünü belirler. Kemik matriksinin oluşum ve yıkım oranı, hem kemiğin oluşumuna hem de yıkımına yol açan hücresel alkalen ve asit fosfatazlar gibi enzimatik aktivitelrinin ölçümü ile değerlendirilebilir. Kemik yapım ve yıkım oranı enzimatik aktiviteler dışında, kemik oluşumu ve yıkımı esnasında dolaşıma katılan kemik matriks komponentlerinin ölçümleri ile de değerlendirilebilir. Bu göstergeler farklı duyarlılık ve özgülüğe sahiptirler ve bunlardan bazıları tam olarak incelenmemiştir. Biyokimyasal belirleyiciler yapım ve yıkım belirteçleri olarak ikiye ayrılırlar. Biyokimyasal belirteçlerin yanıltıcı sonuçlar verebildiği unutulmamalıdır (54).

Tablo 5. Kemik yapım-yıkım belirteçleri

KEMİK YIKIM BELİRTEÇLERİ	KEMİK YAPIM BELİRTEÇLERİ
Tip 1 kollajen N-telopeptid çapraz bağları	Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
Tip 1 kollajen C-telopeptid çapraz bağları	Osteokalsin
Tartarata dirençli asit fosfataz	Tip1 kollajen amino-terminal propeptidi
Hidroksiprolin ve Hidroksilizin	Tip 1 kollajen karboksi-terminal propeptidi
Serbest ve total Pridinolin	
Serbest ve total Deoksi pridinolin	

2.2.7.2. Kemik Yapım Belirteçleri

Serum Alkalen Fosfataz: Alkalen fosfataz (ALP) kemikte osteoblastlarda, karaciğer, barsak ve plasentada bulunan bir izoenzim ailesidir. Karaciğer fonksiyonları normal olan bir yetişkinde total ALP'nin yaklaşık yarısı karaciğer, yarısı kemik kökenlidir. Karaciğer ve safra hastalıklarında total ALP seviyesi yükselir dolayısı ile total ALP seviyesi primer osteoporoz tanısı ve tedavisi için hassas bir belirleyici değildir (52,55). Osteoblastların membranında bulunan ve osteoblastlardan dolaşıma salınan kemiğe spesifik ALP osteoporoz tanısında en sık kullanılan belirteçdir. Serum ALP düzeyi hiperparatiroidi, tirotoksikoz ve kırığa bağlı kemik metabolizmasındaki lokal artışa bağlı olarak artabilir. Ayrıca osteomalazi, Paget hastalığı gibi durumlarda da ALP yükselir. ALP'nin yarı ömrü 1-2 gündür ve bundan dolayı çok az diürenal ritim gösterir. Ayrıca barsaktan salınan ALP miktarından dolayı kan örneklerinin aç olarak alınmasına dikkat edilmelidir (56).

Osteokalsin: Osteokalsin osteoblastlardan ve odontoblastlardan salınan nonkollajenöz bir proteindir (54). Bununla beraber fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Dolaşımdaki yarı ömrü çok kısadır. Hem ALP hem de osteokalsin osteoblastlardan salınmasına rağmen konsantrasyonları her zaman birbirine paralel değildir. Bunun nedeninin, her iki parametrenin osteoblastlarda değişik metabolizmalara sahip olmaları, olduğu düşünülmektedir (54). Serum osteokalsini puberte öncesi iskelet büyümesi ile ilişkili olup ayrıca, hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığı gibi artmış kemik döngüsü ile karakterize durumlarda artar (57). Hipotiroidi, hipoparatiroidi gibi durumlarda ve glikokortikoid tedavi gören hastalarda serum düzeylerinde azalma olur (58).

Prokollojen Tip 1 Propeptidleri: Tip 1 kollojen kemiğin organik matriksinin %90'nını oluşturur. Tip 1 kollojenin hücre dışı oluşumu süresince, fibril yapısı oluşturmadan önce, aminoterminal (PINP) ve karboksiternimal (PICP) ekstansiyon peptidleri molekülünden ayrılır (55, 59). Bu peptidler kanda dolaştıklarından kemik oluşumu için yararlı bir gösterge olarak kullanılırlar. Çünkü kollajen kemik matriksinde en çok bulunan organik bileşendir. Serum karboksiternimal peptid düzeyi vertebral osteoporozlu olgularda histolojik kemik yapımı ile zayıf korelasyon gösterir (60). Menapoz, serum PICP seviyelerinde %20 artışa neden olur. Ancak bu artış dansitometre ile ölçülen kemik yıkımı ile korelasyon göstermez. PICP diürenal değişiklik gösterir, düzeyi gece yükselmekte, öğleden sonra ise düşmektedir. Bundan dolayı sonuçlar yorumlanırken örneklerin alındığı saat göz önünde bulundurulmalıdır (52, 59, 61).

2.2.7.3. Kemik Yıkım Ürünleri

Açlık İdrar Kalsiyumu: 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı kemik yıkımının en önemli biyokimyasal belirleyicilerindedir. Bu belirleyicilerin duyarlılığı için test yapılmadan önceki gün ve testin yapıldığı gün kalsiyumdan fakir diyet verilmelidir. Sabah aç karna atılan ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı kemik yapım ve yıkımı arasındaki farkı yansıtır, çünkü intestinal kalsiyum emiliminin etkisi en azdır (52). Üriner kalsiyum kaybı normalde 2mg/kg/gün olup 4mg/kg/gün olduğunda hiperkalsiüriden bahsedilir. Yine idrar kalsiyum/kreatinin oranı normalde 0,1 olup 0,2 olduğunda hiperkalsiüriden bahsedilir (62).

İdrar Hidroksiprolin: Hidroksiprolin olgun kollajenin aminoasit içeriğinin %12-14'ünü meydana getirir. Dolaşıma geçen hidroksiprolinin yaklaşık %80'ni karaciğerde metabolize olur. Yaklaşık %20'lik kısmı ise idrarla atılır. Total vücut kollajeninin büyük çoğunluğu kemikte olduğundan idrarda atılan hidroksiprolin düzeyi bir kemik yıkım göstergesi olarak düşünülmüştür (52, 54, 59). Adölesan büyüme sırasında, hiperparatiroidi, Paget, Multipl Myeloma veya metastatik kemik hastalıkları gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda idrarda hidroksiprolin/kreatinin oranı yükselir. İdrar total hidroksiprolin total kollajen metabolizmasının yalnızca %10'unu gösterir. Bu açıdan kemik yıkımıyla kötü korelasyon gösterir. Antirezortif ilaç kullanımı ile idrar hidroksiprolin düzeyi azalır. Tanıdan çok tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır.

Tip 1 Kollajen N –Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollajen C-Telopeptid (CTX): Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kemik tip 1 kollajenini stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır (63). Çapraz bağlar tip 1 kollajenin aminoterminal ucu ile diğer moleküldeki pridinolini birbirine bağlamaktadır. NTx'in klinikte kullanım alanları, kemik yıkımları fazla olan osteoporozlu bireylerin saptanarak tedavi planlanması, takibi ve tedavide kullanılan ilaçların doz ayarlaması olarak sıralanabilir. İdrar ve serumda NTx ve CTx immunassay yöntemi ile ölçülürler (64).

Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRAP) : TRAP kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir. Artmış enzim aktivitesi birçok dokudan kaynaklanabilmektedir. Hemolize oldukça duyarlı olduğundan kan alınırken dikkatli olunmalı. Tartarat dirençli asit fosfataz TRAP-5a ve 5b olmak üzere iki forma sahiptir. Sadece TRAP-5b osteoklastlara spesifiktir. Günümüzde TRAP-5b aktivitesini ölçmek için çeşitli immünassay yöntemleri

geliştirilmiştir ve spesifik bir gösterge olduğu düşünülmektedir (65). TRAP-5a vücuttaki inflamatuvar olaylarda yükselir çünkü, aktive makrofaj ve dentritik hücrelerden salınır. Yapılan bazı çalışmalarda romatoid artritli hastalarda TRAP-5a'nın arttığı gösterilmiştir. Trap-5b ise sadece osteoklastlardan salındığı için kemik metabolizması ile ilgili değerlendirmelerde kullanılmaktadır. Trap -5b diğer kemik yıkım belirteçlerine göre bazı üstünlüklere sahiptir. Örneğin diürenal ritimden ve diyetten etkilenmez, ayrıca karaciğerden elimine edildiği için renal patolojisi olan hastalarda da oldukça güvenilir olarak kullanılabilir.

Üriner Pridinolin ve Deoksipridinolin Düzeyleri: Pridinolin ve deoksipridinolin olgun kollajende bulunan, ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgenemeyen çapraz bağlardır. Pridinolin esas olarak kemik ve artiküler kartilajda, az miktarda da diğer bağ dokularında bulunurken; deoksipridinolin sadece kemik ve dentinde bulunur, deride bulunmaz (52, 54). Dolayısı ile deoksipridinolin kemik dokusuna özgünlüğü yüksek olup kemik döngüsü ile oldukça iyi korelasyon göstermektedir (63, 66, 67). Pridinolin ve deoksipridinolin vücutta metabolize edilmezler. Yaklaşık %40'ı serbest olarak, %50'si ise peptide bağlı olarak idrarla atılır. Belirgin diürenal değişkenlikleri vardır; idrarla atılım geceleri yükselir ve gün içinde düşüş gözlenir. Bundan dolayı 24 saatlik idrarda yada sabah ilk idrarda bakılması önerilir. İdrarda kollajen çapraz bağların atılımı hipertiroidi, hiperparatiroidi ve osteoporoz gibi kemik yıkımının arttığı durumlarda artmaktadır (52, 59, 68).

Hidroksilizin: Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan tamamı idrarla atılır. Hidroksilizin diyetten etkilenmediğinden kemik kollajen yıkım hızını hidroksiprolin göre daha doğru olarak göstermektedir. Hidroksilizin iki glikolize formda bulunur. Bunlardan birincisi galaktozil hidroksilizin, ikincisi ise glukozil-galaktozil hidroksilizindir. Birincisi kemik kollajeninde, ikincisi ise deri kollajeninde bulunur(69). Üriner galaktozil hidroksilizin, yaşla birlikte ve Paget hastalığında artarken, postmenapozal osteoporozlu hastalarda hidroksiprolin göre daha spesifiktir (52).

2.2.8. Osteoporozda Tedavi

Osteoporoz tedavisi için akılda tutulması gerekli çok çeşitli yöntemler vardır. Oluşabilecek kırıkları önlemek, ağrılı osteoporotik kırıkların tedavisinde ağrı ve rahatsızlığı azaltmak, böylece hastanın yaşam kalitesini yükseltmek temel amaç olmalıdır. Hastayı hareketsiz bırakmamak, uygun ve dengeli beslenme, kas gücünü koruyarak düşmeyi önleyip

kırık oluşmamasını sağlamaya yönelik eğitim vermek, ev ve çevre düzeni, egzersiz, bireysel koruyucu pedler ve benzeri uygulamalar medikal tedavinin yanı sıra uygulanması zorunlu ölçütlerdir (70). Osteoporozlu bir hasta tedaviye alınırken kemik mineral dansitesi esas alınmakla birlikte hastanın yaşı, tedavinin risk/yarar profili gibi parametreler de dikkate alınmalıdır. Kemik kaybının ve osteoporozun tedavisi çeşitli yöntemlerle yapılır. Kemik formasyon stimülatörü olarak etkili olan florid, PTH gibi ajanların çoğu halen araştırılmaktadır. Postmenapozal kemik kaybı ve osteoporotik kırık riski, kemik rezorpsiyonunu inhibe edici farmakolojik ajanların kullanımı ile azaltılabilir. Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ajanlar tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ajanlar

1	Bisfosfonatlar
2	Kalsitonin
3	Kalsiyum
4	Östrojen
5	Vitamin D ve aktif metabolitleri
6	Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)
7	İpriflavon
8	Tiazid diüretikleri
9	Tibolon

2.2.8.1. Kemik Rezorpsiyonunu Engelleyen Ajanlar

2.2.8.1.1. Bifosfonatlar

Bifosfanatlar, kemik rezorbsiyonunu belirgin olarak baskılamaları nedeniyle hiperkalsemi, osteoporoz ve Paget hastalığı tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur. Klinik uygulamada en sık kullanılan bifosfonatlar alendronat, risedronat, etidronat, klodronat, tiludronat, ibandronat ve pamidronattır (71).

Bifosfanatların yarı ömrü plazmada 0.5-2 saattir. İlacın, hızlı bir şekilde ve neredeyse ilk geçişte, tamamı kemikler tarafından tutulur (72). Bifosfanatlar kemiğe yerleştiklerinde

burada hayat boyu kalırlar. İlacın kronik kullanımında kemikteki birikim muhtemelen onlarca yıl sonra bir platoya ulaşırken, maksimal ve plato etkiye daha kısa bir sürede ulaşılır ve doza bağımlıdır. Bifosfanatlar aktif rezorbsiyonun sürdüğü bölgede kemik yüzeyine yerleşir. Osteoklastlar bifosfanatın yerleştiği kemiği rezorbe etmeye başladığında, bifosfanat rezorbsiyon sırasında salınır ve osteoklastın rezorbsiyona devam etmesi için gerekli olan kıvrımlı kenar oluşturmalarını engeller. Ayrıca osteoklastların proton atımı da bozulur (73, 74). Bifosfanatlar mithramycinin olduğu gibi osteoklastlara toksik etki göstermezler. Bifosfonatlar ile tedavide çok az yan etki rapor edilmiştir. Ağız yoluyla verilen pamidronat, ibandronat ve alendronat ile doza bağlı özofageal ve gastrik yan etkiler görülebilir. Yapılan bir çalışmada özofajit rapor edilen vakaların %61'inde hastanın ilacı kullanma talimatlarına uymadığı tespit edilmiştir (75). Çoğu bifosfonatta yan etki olarak gözlenen ateş, önerilen dozda alendronatta rastlanmaz. Çok nadir diğer yan etkiler rash-döküntü, trombositopeni, kemik ağrısında artış ve göz rahatsızlıklardır (76).

2.2.8.1.2. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerince üretilen, 32 aminoasitli bir peptiddir ve kemik rezorpsiyonunda azalmaya yol açar. Osteoklastların kalsitonin reseptörleri vardır ve kalsitonin osteoklastların faaliyetini hızla inhibe eder (77). Somon ya da insan kalsitonini günde 100 IU'ye kadar varan dozlarda subkutan ya da intramüsküler enjeksiyonla verilir. Kalsitonin postmenopozal kadınlarda kortikal kemik kaybını önlemede süngersi kemik kaybını önlemeden daha az etkindir. Bu tedavi şekli pahalıdır, enjeksiyonla verilmek zorundadır ve bulantı, yüz kızarması, ishale neden olur. Bazı hastalar uzun süreli kullanımla direnç kazanırlar, bu belki de nötralizan antikorların gelişmesinin bir sonucudur. İntranazal somon kalsitonininin geliştirilmesi kalsitonin tedavisini çok daha kabul edilebilir yapmıştır. Kemik mineral yoğunluğu üzerinde bir etkiye sahip olmak için günde en az 200 IU verilmelidir.

2.2.8.1.3. Kalsiyum

Yaşlanma ile bağırsaktan kalsiyum emiliminde bir azalma ve böbrekten kalsiyum itrahında bir artış olur. Böbrek, bağırsak ve deri yoluyla vücuttan kaybedilen kalsiyumun

bağırsaktan kalsiyum emilimi ile yerine konulamadığı düşünülmektedir. Negatif kalsiyum dengesinin sonuçları artmış paratiroid hormon sekresyonu ve artmış kemik rezorpsiyonudur (78). Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinse göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. NIH tarafından önerilen günlük kalsiyum alımı

BİREY	OPTİMAL ALIM (mg/gün)
Erkek	
25-65 yaş	1000
65 yaş üzeri	1500
Kadın	
25-50 yaş	1000
Postmenopozal	
Östrojen alan	1000
Östrojen almayan	1500
65 yaş üzeri	1500

Çok sayıda diyetel kalsiyum kaynakları mevcuttur. Bunların başında süt ürünleri gelir fakat yaşlıların % 65'inde laktoz intoleransı vardır (79). Yapılan bir çalışmada destek almaksızın günlük diyetle tam kalsiyum alımına ulaşmanın zor olduğu ve stabil bir diyet yerleştirildikten sonra eksiklikleri gidermek için sıklıkla destek gerektiği gösterilmiştir (80).

2.2.8.1.4. Östrojen

Osteoporoz ile östrojen eksikliği arasındaki ilişki, Albright ve arkadaşlarının orjinal çalışmasına dayanan en az 50 yıllık bir geçmişe sahiptir (81). Reprodüktif yaşam boyunca var olan major östrojen, 17β östradiol, seviyeleri menopoz boyunca dramatik olarak azalır. Yine östron seviyeleri de azalır, fakat dolaşımdaki ana östrojen budur, hem adrenal hem ovaryan androjenlerin esas adipöz dokuda olmak üzere periferik aromatzasyonu sonucunda yapılımlı söz konusudur. Diğer östrojenlerin iskelet homeostazındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Postmenopozal serum östrojen seviyeleri ile farklı iskelet alanlarındaki kemik kitle ölçümleri, kemik kaybı oranları ve osteoporotik kırıkların varlığı arasında ilişki olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir (82, 83). Östrojen, steroid hormondur ve hedef hücrelere spesifik reseptör (östrojen reseptör=ER) aracılığıyla etki eder. Osteoblastlarda ER'nin saptanması

araştırmacıları osteoblast üzerine östrojen tedavisinin direkt etkisini araştırmaya yöneltmiştir. Örneğın östrojenin osteoblast hücre poliferasyonunu arttırdığını (84), azalttığını (85), etkili olmadığını (86) iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar östrojen tedavisi ile tip1 kollajenin arttığını göstermişler, bazıları ise böyle bir etkiyi gösterememişlerdir. Bu farklılıklar hücre kültür metodlarının farklılığına, kullanılan osteoblast hücre kültür modellerine, farklı hücre preparasyonundaki östrojen reseptör sayısına bağlıdır. Bu sorunu çözmek için ER genlerinin birçok kopyası ile immortal osteoblastik hücre sıraları oluşturulmuştur. Böylelikle yeterli sayıda ve stabil ER bağlanma alanları elde edilmiştir (87, 88). Bu model kullanarak yapılan çalışmada östrojenin osteoblast hücre poliferasyonunu ve osteokalsin üretimini inhibe ettiği, ALP üretimini arttırdığı, kollajen tip1 üretimine ise etkisinin olmadığı saptanmıştır (89). Östrojen tedavisinin esas etkisi doku seviyesinde kemik döngüsünde azalmadır. Menopoz sırasında kemik döngüsü artar. Kemik döngüsündeki azalma kemik kaybını da azaltır. Rezorbsiyon aktivitesinin azalması kemik döngüsünün de azalmasına yol açar. Bunu osteocalcin, ALP, prokollajen peptitler, hidroksipirolin, kollajen crosslink gibi biyokimyasal belirteçlerin kan konsantrasyonlarındaki değişimlerle izlemek mümkündür (90,91). Östrojen normal kemik kitlesi ve hacmi için gereklidir. Östrojene cevap kortikal kemik ile trabeküler kemik arasında farklılık gösterir. Trabeküler kemiklerde belirgin bir artış saptanırken ön kol gibi kortikal kemiklerde, sadece kemik yapısı korunur. Östrojen tedavisi ile ön kol ve kalça kırıkları %50-60 oranında azalmaktadır (92, 93).

2.2.8.1.5. Vitamin D ve Aktif Metabolitleri

Önerilen günlük D vitamini dozu 400 IU/ gün şeklindedir. Düşkün ve eve bağımlı kişilerde bu doz 800 IU'ye kadar artırılabilir (1). D vitamininin her ikisi de kısa ömürlü olan iki aktif metaboliti vardır: 1α OH vitamin D (alfakalsidiol) ve $1,25$ (OH) $_2$ D (kalsitriol). Kalsitriol ve alfa-kalsidiol bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır, renal proksimal tübülden kalsiyum ve fosfat reabsorbsiyonunu artırır, muhtemelen kemik üzerine doğrudan ya da PTH aracılığı ile rezorpsiyonu artırabilirler ve kalsitriol PTH salınımını azaltır (94, 95, 96).

D vitamini tedavisi sırasında hiperkalsemiden kaçınmak için kalsiyum düzeyleri dikkatle takip edilmelidir. D vitamini özellikle kalsiyum preparatlarını tolere edemeyenlerde faydalıdır. Daha yüksek D vitamini dozları bilhassa kabızlık ve mide yakınmaları olan hastalarda kalsiyum problemini halletmek için düşük doz kalsiyumla birlikte kullanılabilir.

2.2.8.1.6. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Östrojen bilindiği gibi, postmenopozal devrede, kaybedilen kemik kaybına mani olmaktadır. Östrojen tedavisi ile ilgili mastodini, sodyum retansiyonuna ait arzu edilmeyen baş ağrıları, premenstruel distres sendromu bulguları, tromboemboli riski artışı gibi yan etkiler, özellikle meme ve uterus kanseri prevalansının östrojen tedavisiyle arttığının saptanması, bu ilaçların kullanımında, kadınlarda çekince yaratmakta ve hastaların büyük bir kısmı 1. yılsonunda ilacı bırakmaktadır. Bu nedenle, östrojen tedavisine alternatif olarak, östrojen reseptörlerinde seçici olarak yerleşen, diğer bir ifade ile kemikteki östrojen reseptörlerinde etkili olup, meme ve uterusu etkili olmayan maddelerin elde edilmesi için çabalar artmıştır. İdeal olarak böyle bir madde, kemik dansitesini muhafaza edebilmeli, koroner kalb hastalığını önlemeli, meme ve uterusu olumsuz etkiler yapmamalıdır. Bu özellikleri gösteren doku spesifik veya östrojen reseptör modölatörleri diye de adlandırılan, tamoxifen, raloxifene, droloxifene gelecek için ümit vaatmektedir.

Raloksifen: Raloksifen ikinci kuşak bir SERM olup, östrojen reseptörüne bağlanır. Bazı dokularda östrojen aktivitesini taklit ederken (östrojen agonistik etki), diğerlerinde inhibe eder (östrojen antagonistik etki). Bu bileşik, meme kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarıında, kemiklerde ve dolaşımdaki lipoproteinlerde östrojen agonistik, uterus ve meme kanser hücrelerinde antiöstrojenik etki yaptığı belirlenmiştir. Raloksifenin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi şu an sadece vertebral kırık riskini azaltabildiği yönündedir (97).

Tamoksifen: Hayvan ve dokunun cinsine bağlı olarak östrojen agonisti ve antagonist özellikleri gösteren, nonsteroid bir bileşiktir. Bu bileşik, meme kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tamoxifen kullanan meme kanserli kadınlarda, miyokard enfarktüsünde azalma da dikkat çekmiştir. Fakat kemik mineral dansitesindeki değişiklikler bir yana bırakılacak olursa tamoxifen, uterusu stimüle eder ve menopozal şikayetleri azaltmaz, bu nedenlerle osteoporoz tedavisinde önemli bir ajan olabileceği şüphelidir.

Droloxifen: Tamoxifen gibi meme kanseri tedavisinde denenen, östrojenik ve antiöstrojenik özellikleri olan bir bileşiktir. Droloxifen tamoxifene göre, östrojen reseptörüne 10 misli daha yüksek bir afinite gösterir, uterusu daha düşük östrojenik ve daha yüksek antiöstrojenik etkilere sahiptir.

2.2.8.1.6. İpriflavon (İP)

Fitoöstrojenler (Phytoestrogens) doğada yaygın olarak bulunurlar. İP bir sentetik isoflavon derivativesidir. İsoflavon derivelerinin bazıları östrojenik aktiviteye sahiptir. İP nin interensek östrojenik aktivitesi yoktur, fakat östrojen etkisini potansiyalize etmektedir.

2.2.8.2. Kemik Formasyonunu-Yapımını Artıran İlaçlar

Tablo 8. Kemik Formasyonunu-Yapımını Stimule Eden İlaçlar

1. Stronsiyum Tuzları
2. Paratiroid hormone
3. Kemik büyüme faktörleri (IGF I - II, TGF)
4. Paratiroid hormon reseptör agonistleri
5. Vitamin D analogları
6. Flor
7. Zeolit A
8. Anabolik steroidler

2.2.8.2.1. Paratiroid Hormon ve İlgili Peptidler

PTH devamlı olarak ve yüksek dozlarda tatbik edildiğinde, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır (98). İntermitant olarak ve düşük dozlarda verildiğinde ise, anabolik ve kemik formasyonunu artırıcı bir etki göstermektedir. PTH'nin bu anabolik etkisinin, peptid kemik büyüme faktörleri vasıtasıyla olduğu kabul edilmektedir. Bu büyüme faktörlerinden esas olarak insüline benzer büyüme faktörü I in (IGF-I) ve transforming büyüme faktörünün (TGF- β) PTH'ye cevapta rolü olduğu sanılmaktadır (99). PTH daha ziyade trabeküler kemikte, dolayısıyla omurgada etkin olmaktadır, kalçada etkisi azdır (100). PTH'nin bu etkisi 1-25 dihidroksi vitamin D ile daha da artmaktadır.

2.2.8.2.2. Stronsiyum (ST) Tuzları

İlk olarak 1950’li yıllarda, düşük doz stronsiyum tuzları, osteoporotik hastaların tedavisinde kullanılmış, radyolojik olarak vertebra kemik kitlesinde artış olduğu rapor edilmiştir. ST’nin kemik üzerine etkileri, dozajına önemli oranda bağımlıdır. Yüksek dozdaki ST kalsitriolü ve kemik mineralizasyonunu azaltır. Diğer yandan düşük dozlarda oral ST verilmesinin, sıçanlarda osteoid ve trabeküler kemik hacmini artırdığı, mineralizasyonu etkilemediği gösterilmiştir. Kısa süreli olarak verilen düşük dozların, geçiçi olarak osteoklastik aktiviteyi azalttığı ve uzun süreli kullanımda ise kemik formasyonunu stimule ettiği ve pozitif trabeküler kemik dengesi sağladığı saptanmıştır (101, 102).

2.2.8.3. Osteoporoz Tedavisinde Gelecek

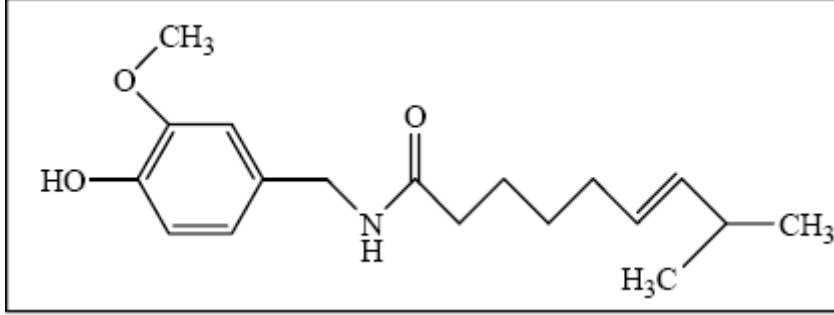
Osteoporoz tedavisinde osteoklast fonksiyonlarını değiştirerek, yıkımı önleyecek veya çeşitli mekanizmalarla osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik yapımını uyarabilecek bazı ajanların kullanımı ileride mümkün olabilir diye düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır (103). Bunların çoğu hayvan deneyi çalışmaları olup kemik dansitometresi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir ama hala rutin kullanıma girememişlerdir. Bu ajanların bir kısmı tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Gelecekte Osteoporoz Tedavisinde Kullanılabilecek Ajanlar

• Serbest O ₂ radikalleri oluşumunu önleyecek ajanlar	• PTH r P (1-36)
• NO oluşturan ajanlar (SİN-1)	• Tiazidler
• Kalsiyum kanal blokanları	• İz elementler (Mn,Zn,Cu,Silicon)
• A II reseptör blokanları veya ACE-İ	• Tirozin kinaz inhibitörleri
• Prostaglandin inhibitörleri	• Matriks metalloproteinaz inhibitörleri

2.3. KAPSAİSİN

Kırmızı acı biber ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yiyeceklerle çok fazla tüketilmektedir. Dünyada ise Asya bölgesinde, Meksika ve civarında yoğun olarak tüketilmektedir.



Şekil 1: Kapsaisinin molekül yapısı

Tat verici özelliği nedeni ile kullanılan kırmızı acı biberin içeriğinde bulunan ve acılığını da veren kapsaisin (capsaicin) maddesinin daha sonraları farmakolojik ve fizyolojik etkilerinin de olduğu tesbit edilmiştir. Trans-8-metil-N-vanil-6-nonamid olarak adlandırılan kapsaisin molekülünün yapısı yukardaki şekil 1'de gösterilmiştir. Kapsaisin beyaz, kokusuz, sıcak su, etil alkol, metil alkol ve asetonda kolayca eriyebilen bir maddedir. Kırmızı acı biberde kapsaisinin yanı sıra bazı vitaminler de bulunmaktadır. Kapsaisinin etkilerinin çoğu henüz araştırma evresinde olmakla birlikte piyasada klinik olarak kullanımı olan analjezik topikal kremleri mevcuttur (104). Bu ürünler romatoid artrit, osteoartrit, diyabetik nöropati, post herpetik nevralji, postmastektomi ağrı sendromunda etkili olmaktadır. Bir duyuşal nöron saf kapsaisine maruz kaldığında nöronun depo ettiği substans P maddesinin salınımının gerçekleştiği ve tekrarlayan uygulamalarda P maddesinin üretiminin durduğu bildirilmiştir (104). Bu nöropeptid periferden santral sinir sistemine ağrıya ilgili impulsların önemli bir transmitteri olup öncelikle C-tipi ve A-tipi liflerde bulunur. Saf kapsaisin uygulaması duyuşal nöronlardaki P maddesi stoğunu boşaltmakta ve bu nöropeptidin daha fazla sentez edilmesini bloke etmektedir. Sonuç olarak kapsaisinin bazı ağrılı durumların tedavi edilmesinde başarılı olduğu tesbit edilmiştir. Kapsaisinin lipid metabolizması üzerine de etkilerinin olduğu tesbit edilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda kapsaisinin buradaki etki mekanizması kesin bir sonuca bağlanamamış olup çeşitli varsayımlar bulunmaktadır. Birincisi kolesterol sentezini arttırdığı,

ikincisi kolesterol düzeyini azalttığı ve üçüncüsü kolesterol düzeyine herhangi bir etki yapmadığı şeklinde üç farklı görüş vardır (105, 106, 107).

Yapılan başka bir çalışmada kapsaisin uygulamasından bir ay sonra plazma üre, nitrojen, glikoz, fosfolipid, trigliserit, total kolesterol, serbest yağ asitleri, glutamik pirüvik transaminaz, ALP düzeylerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir (108). Ayrıca kapsaisin infüzyonunun çabucak desensitize olan çizgili üretral sfinkter aktivitesiyle sonuçlandığı kaydedilmiştir. Kapsaisinin ön tedavisinin , test edilen hayvanların büyük kısmında poliüriyi ortadan kaldırdığı görülmüştür. Beklide kapsaisinin şu anda en ümit verici terapötik kullanımı mesane içine damlatılmasıyla üriner mesane hiperrefleksini hafifletebileceğidir. Kapsaisin neurokinin A (NKA), kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve P maddesini içine alan nöropeptidlerin salınımını gerçekleştirir. P maddesi trakea ve gözü içine alan önemli organların çizgili kaslarında kasılmaya sebep olan önemli bir maddedir. Bundan dolayı anestezi yapılmış ratların gözlerinin ön kamarasına direkt olarak uygulandığında kasılma yaptığı ve bunun 15 dakika kadar sürdüğü tesbit edilmiştir (109). Kapsaisin ayrıca tükürük salgısını artırır. %10 acı biber içeren ve protein değeri düşük diyetle beslenen ratlarda %54 sıklıkta hepatom olduğu belirtilmektedir. Bu durum bize özellikle düşük protein diyeti ile beslenenlerde kapsaisin tüketiminin karaciğer kanseri etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermekte ve araştırmacılar kapsaisinin karsinojenik yada ko-karsinojenik olduğu belirtmektedir (110). Kırmızı acı biberin yapısındaki kapsaisin miktarı % 0.12-17 mg arasında değişmektedir. Türkiyede bulunan özellikle Kahramanmaraş, Şanlıurfa gibi yörelerdeki biberlerde kapsaisin miktarı ile ilgili bir çalışma yapılmıştır ve yaklaşık olarak 1 kg isotta 200-300mg kapsaisinin bulunduğu belirtilmektedir. Dünyada bazı bölgelerde bir kişinin günlük ne kadar kapsaisin tükettiği ile ilgili yayınlar vardır ancak henüz ülkemizde böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bilimsel bir veri olmamakla beraber Urfa yöresindeki insanların haftalık olarak 1kg kırmızı acı biber tükettiğini tahmin etmekteyiz dolayısı ile bu yöredeki insanlar yaşamları boyunca oldukça fazla miktarlarda kapsaisine maruz kalmaktadırlar.

2.3.1. Kapsaisin ve Kemik Metabolizması

Kapsaisinin kemik metabolizması ile olan ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak net etki hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Bir çalışma kapsaisinin kemik osteoklastik aktivitesini yani yıkımı artırırken bir diğer çalışma kapsaisinin kemik

yıkımını engelleği yönde sonuç bildirebilmektedir. Bu çalışmaların bir kısmı deneysel hayvan çalışması bir kısmı ise hücre kültürü düzeyinde yapılan çalışmalardır. Hepsinin ortak noktası kapsaisinin kemik yapım-yıkım döngüsüne olan etkisinin nöromediatörler aracıılığı ile olduğudur. Özellikle substans P ve CGRP bu konuda en çok sözü edilen iki mediatördür. Kapsaisin uygulaması ile başlangıçta sinir uçlarından hızla salınan bu mediatörler kapsaisin uygulamasının devamıyla tükenirler ve miktarları azalır (111).

Substans P maddesi 11 aminoasitten oluşan bir peptittir ve hem periferel hem de santral sinir sisteminde bulunur. Substans P salan sinir liflerinin; periostta, kemik iliğinde, epifizial büyüme plaklarında, subkondral kemikte, ligaman ve sinovyumda varlığı immünohistokimyasal analizlerle gösterilmiştir (112). Substans P maddesinin osteoblastik farklılaşmayı arttırdığı ve osteoklastik aktiviteyi arttırdığı yani hem osteoblastlara hem de osteoklast hücrelerine etkisi bulunmaktadır.

Kapsaisinin kemik metabolizmasına etkisini araştıran çalışmalar aynı zamanda kapsaisinin kemik dokular üzerinde sempatik aktivite üzerinden etkileyebildiğini vurgulanmaktadır. Beta adrenerjik reseptör aktivitesinin kemik dokusunda kayıba yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Bu çalışmada 8 haftalık Sprague-Dawley türü ağırlıkları 200-300gr arasında değişen toplam 36 adet dişi rat kullanıldı. Ratların temini Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Deney Hayvanları Merkezinden sağlandı ve çalışma için etik kurul onayı GATA Deney Hayvanları Etik Kurulundan alındı. Hayvanlar 12'şerli olmak üzere 3 guruba ayrıldı. Ratların bakımı sırasında normal standart laboratuvar şartları dışında özel bir uygulama ve diyet düzenlenmedi. Hayvanların sağlık durumları uzman veteriner hekim tarafından kontrol edildi ve çalışmaya uygun olmayan ratlar çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Kapsaisin uygulaması

Çalışma için ratlar toplam üç guruba ayrıldı. İlk guruba bölünmüş dozlar halinde 25-37,5-37,5mg/kg olmak üzere toplam haftalık 100mg/kg kapsaisin boyun bölgesindeki subkutan dokuya enjekte edildi. İkinci guruba ise bölünmüş dozlar halinde 5-10-10 mg/kg olmak üzere toplam haftalık 25mg/kg kapsaisin (%95'lik, M- 2028 Sigma Aldrich) haftada üç gün aynı bölgeye uygulandı. Kapsaisin Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde bulunan eczacılık birimleri bölümünce %10 tween80, %10 etanol ve %80 steril su ile sulandırılarak çözüldü. Hazırlanan çözelti flakonlara bölünerek uygun ortamlarda muhafaza edildi. Üçüncü grup kontrol gurubumuzdu ve onlarada yine haftada üç kez serum fizyolojik boyun bölgelerindeki subkutan alana uygulandı. Litaratürlerde benzer uygulamalarda kapsaisinin toksik oluşundan dolayı bir takım komplikasyonlardan bahsedilmektedir. Özellikle kapsaisin uygulamasından sonra ratlarda doz bağımlı olarak pulmoner ödem ve arrest geliştiği vurgulanmış, dolayısı ile biz bu komplikasyonları en aza indirme adına yine litaratürlerde uygulanan bir takım önlemler aldık. Öncelikli olarak kapsaisin enjeksiyonlarından sonra arrest gelişmemesi için 0.1mg/kg atropini intraperitoneal olarak uyguladık. Aynı zamanda enjeksiyon günleri ratların su alımını kısıtladık ve enjeksiyonlardan sonra ortalama 30 dakika oksijen desteği sağlandı. Ratlara kapsaisin uygulaması haftada üç gün olmak üzere toplam dört hafta sürdürüldü. Ayrıca ratlara enjeksiyonlardan önce eter anestezisi uygulandı.

Çalışma tamamlandığında tüm önlemlere rağmen yüksek doz kapsaisin verilen A gurubundan 2, düşük doz kapsaisin uygulanan B gurubundan 1 adet rat öldü. Kontrol gurubu olan C gurubunda ise rat ölümü olmadı. Ölen ratlar uzman veteriner hekimler tarafından incelendi. 2 tanesinin ağrı şokuna bağlı, 1 tanesinin ise pulmoner ödeme bağlı öldüğü tesbit edildi.

3.3. Trap5-b ölçme

Dört haftanın sonunda, ratlar eter anestezisi altında iken vena kava inferiorlarından kan alma yöntemi ile ötanazi edildi. Kapsaisin uygulaması sonlandıktan ve ratlardan kan alma işlemi tamamlandıktan sonra alınan kan örnekleri santrüfij edilip serumlara ayrıldı. Serum örnekleri -80 derecede muhafaza edilip 24 saat içinde TRAP5-b (NB Bioscience and İmmünodiagnosticsystems (İDS), RatTRAP™ Assay) çalışılmak üzere Ankara Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Rat serumuna uygun TRAP5-b kiti ile enzim immünoassay tekniği kullanılarak ölçümler gerçekleştirildi. TRAP5-b'yi seçmemizdeki sebep osteoklastik aktiviteyi gösteren spesifik bir biyokimyasal belirteç olmasından ötürü idi.

3.4. Histomorfometrik değerlendirme

Toplam 33 denekten elde edilmiş olan ekstremitelelerin proksimal tibia bölgeleri standart biçimde örneklenerek 72 saat süreyle %10 tamponlanmış formalin solüsyonu içinde tesbit edilmiştir. Asit dekalsifikasyonu sonrası rutin doku takibine alınan örneklerden parafin bloklar hazırlanmış ve her bir örnekten 4 mikrometre kalınlığında kesitler elde edilerek Hematoksilen&Eozin yöntemi ile boyanmıştır. Her doku örneğinde, tibia proksimalinin subkondral kemik alanlarını temsil bir alan seçilerek X400 büyütmeden tek bir resim elde edilmiştir. Bu resimlerde, morfolojik özellikleri ve kemik yüzeyleri ile ilişkileri bakımından, osteoklast oldukları kesin biçimde anlaşılan hücreler, bilgisayar destekli bir görüntü analizi makrosu yardımı ile sayılmış ve sonuçlar birim alan başına osteoklast olarak kaydedilmiştir. Görüntü analizi makrosu, açık kaynak kodlu ve Java temelli bir yazılım olan ImageJ (Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij>, 1997-2009.) yazılımı kullanılarak, Dr. Yıldırım Karşlıoğlu (GATA

Patoloji AD.) tarafından hazırlanmıştır. Hazırlanan makroda önce görüntü üzerine 4x4 (toplam 16) dörtgenden oluşan bir grid bindirilmektedir. İkinci aşamada osteoklast oldukları şüpheye yer bırakmayacak biçimde anlaşılan hücreler fare imleci ile tıklanarak işaretlenmekte ve toplam osteoklast sayısı ile grid sistemini oluşturan her bir dörtgen başına düşen osteoklast sayısı hesaplanmıştır (Ölçümler GATA Patoloji AD.'ndan Dr. Ertuğrul Çelik'in yardımlarıyla gerçekleştirilmiştir). Sayılan her osteoklast sonunda sonuçlar güncellenmiştir. Sayım işlemi bittiğinde sonuçlara ek olarak orijinal resim, üzerine grid bindirilmiş resim ve sayılan osteoklastların yerlerinin işaretlendiği birer resim de kaydedilmiştir.

3.5. DEXA

Ratların sol alt ekstremitileri DEXA ölçümü için yumuşak dokularından ayrıldı ve içinde formaldehit bulunan çözeltilere yerleştirildi. Yaklaşık 24 saat sonra, Türk Silahlı Kuvvetleri (TSK) GATA Rehabilitasyon Merkezinde, küçük hayvan ölçüm programı olan DPX-L Lunar DEXA cihazında dansitometrik ölçümleri yapıldı. Ölçümler kalça ve diz fleksiyonda pozisyon verilerek, femur ve tibia kemiklerinin DEXA ölçümleri yapıldı. Femur bölgesinden yapılan ölçüm DEXA-F, tibia kemiğinden yapılan ölçüm ise DEXA-T olarak kodlandı.

3.6. Örneklem Büyüklüğü ve Güç

Çalışmada % 80 güç için gereken örneklem büyüklüğünü belirleyebilmek amacı ile G*Power Ver. 3.1.2 (G*Power, Franz FAUL, Universität Kiel, Germany, (www.psych.uni-duessel.de/app/project/gpower) programı kullanıldı. Çalışmanın $f=0.60$ etki genişliğinde, $\alpha=0.05$ Tip I hata, $\beta=0.20$ Tip II hata ile %80 güç elde edebilmek için her grupta en az 10'ar toplamda ise en az 30 rat ile yürütülmesi gerektiği hesaplandı. Deney süresince ortaya çıkabilecek olası veri kayıplarını önlemek ve çalışmayı en az % 80 güç ile tamamlayabilmek için her bir gruba % 20 yedek rat eklenerek çalışma her grupta 12, toplamda 36 rat ile yürütülecek şekilde planlandı.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında ratlardan elde edilen ölçüm değerleri bilgisayar ortamına aktarılarak gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. TRAP5-B ve DEXA-F parametrelerinin normal dağılıma uyduğu, osteoklast sayısının ve DEXA-T parametresinin ise normal dağılıma uymadığı gözlemlendi. Tanımlayıcı istatistikler; sayı ve yüze, normal dağılıma uygunluğa göre ortalama±standart sapma ya da ortanca (Çeyreklikler arası sapma – Interquartile Range – IQR) olarak gösterildi. Normal dağılıma uyan TRAP5-B ve DEXA-F parametrelerinin deney gruplarına göre karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA), normal dağılıma uymayan DEXA-T ve osteoklast sayısı parametreleri için ise Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi uygulandı. TRAP5-B ile DEXA-F arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile Pearson, TRAP5-B ile DEXA-T ve DEXA-F ile DEXA-T arasındaki ilişkiyi incelemek için ise Spearman sıra korelasyon katsayıları hesaplandı. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel ve SPSS for Windows Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

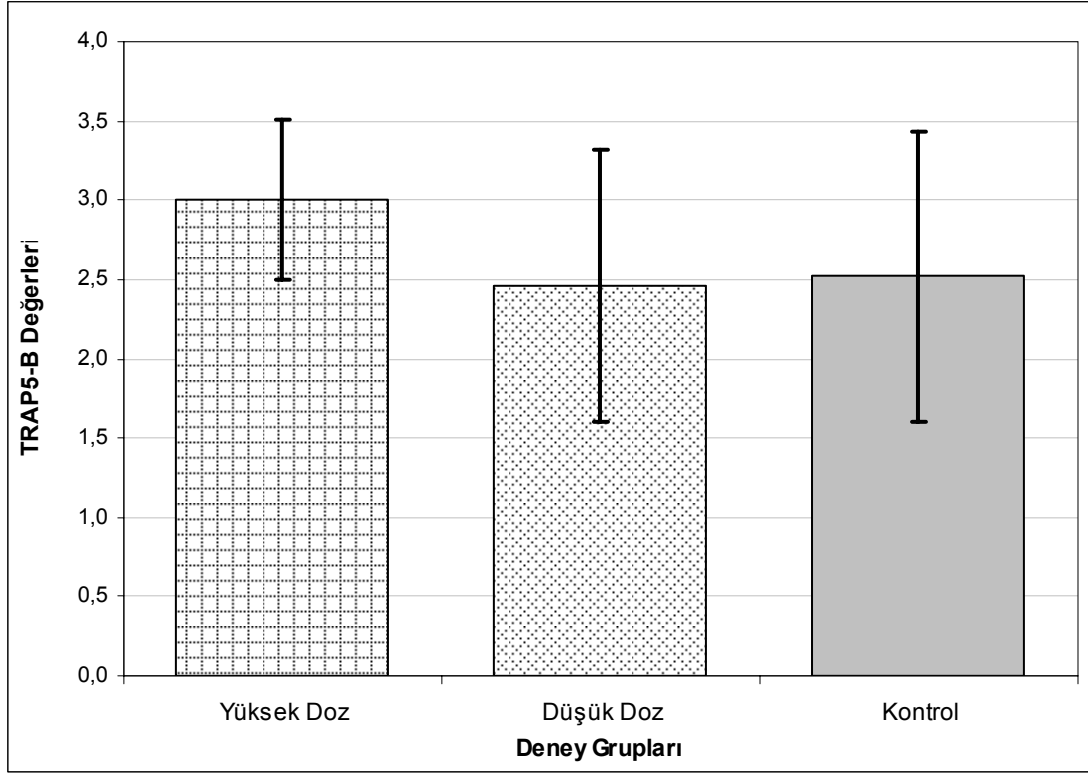
4. BULGULAR

Çalışma; Örneklem Büyüklüğü ve Güç kısmında açıklanan şekilde % 80 güç elde edebilmek amacı ile her grupta 10'ar rat ile planlandı. Olası veri kayıplarına karşı her gruba 2'şer rat eklenmişti. Çalışma sonuçlandırıldığında her gruptaki rat sayısı ve planlanan rat sayısı ile gerçekleştirme yüzdesi Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma için gruplara göre planlanan ve gerçekleşen rat sayıları ve oranları

Grup	RAT Sayısı		Gerçekleşme %
	Planlanan	Gerçekleşen	
A (Yüksek Doz)	12	10	83,3
B (Düşük Doz)	12	11	91,7
C (Kontrol)	12	12	100.0

TRAP5-B parametresi incelendiğinde A grubunda ortalamanın $3,12\pm 0,39$ olduğu, B grubunda $2,09\pm 0,73$ ve C grubunda ise $2,01\pm 0,44$ olduğu hesaplandı. Deney gruplarına göre TRAP5-B parametresindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p3=0,0001$, $p2=0,003$). Deney gruplarına göre TRAP5-B parametresinin dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.



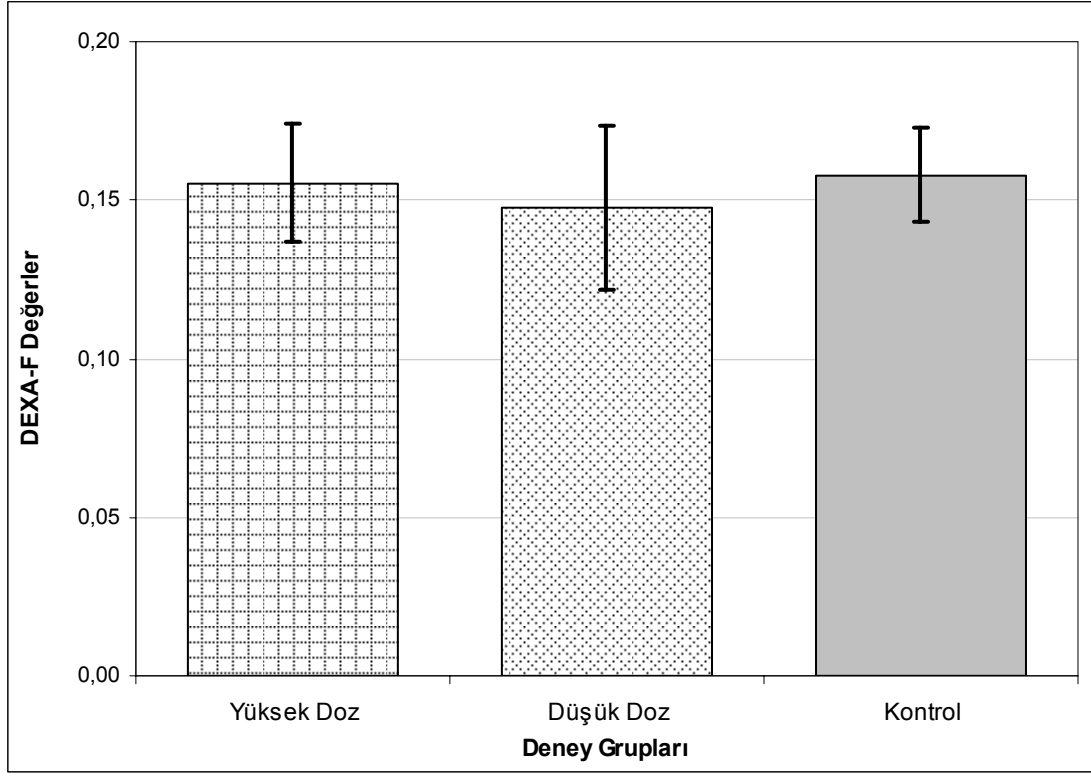
Grafik 1. Deney gruplarına göre TRAP5-B parametresi ortalama değerleri (Standart sapmalar ile birlikte)

DEXA-F parametresinin deney gruplarına göre ortalama ve standart sapma değerleri ile gruplara göre karşılaştırma sonuçları Tablo 11’de, gruplara göre ortalama değerlerinin dağılımı ise Grafik 2’de verilmiştir.

Tablo 11. DEXA-F parametresinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu

Grup	En az	En Çok	Ortalama± Standart Sapma	F	P
A (Yüksek Doz)	0.13	0.19	0.16±0.19		
B (Düşük Doz)	0.11	0.20	0.15±0.03	0.804	0.457
C (Kontrol)	0.14	0.19	0.16±0.01		

Tablo 11 incelendiğinde; tüm grupların DEXA-F parametresi ortalamalarının birbirine oldukça yakın oldukları görülmektedir. Deney grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı değildir (F=0.804; p=0.457).



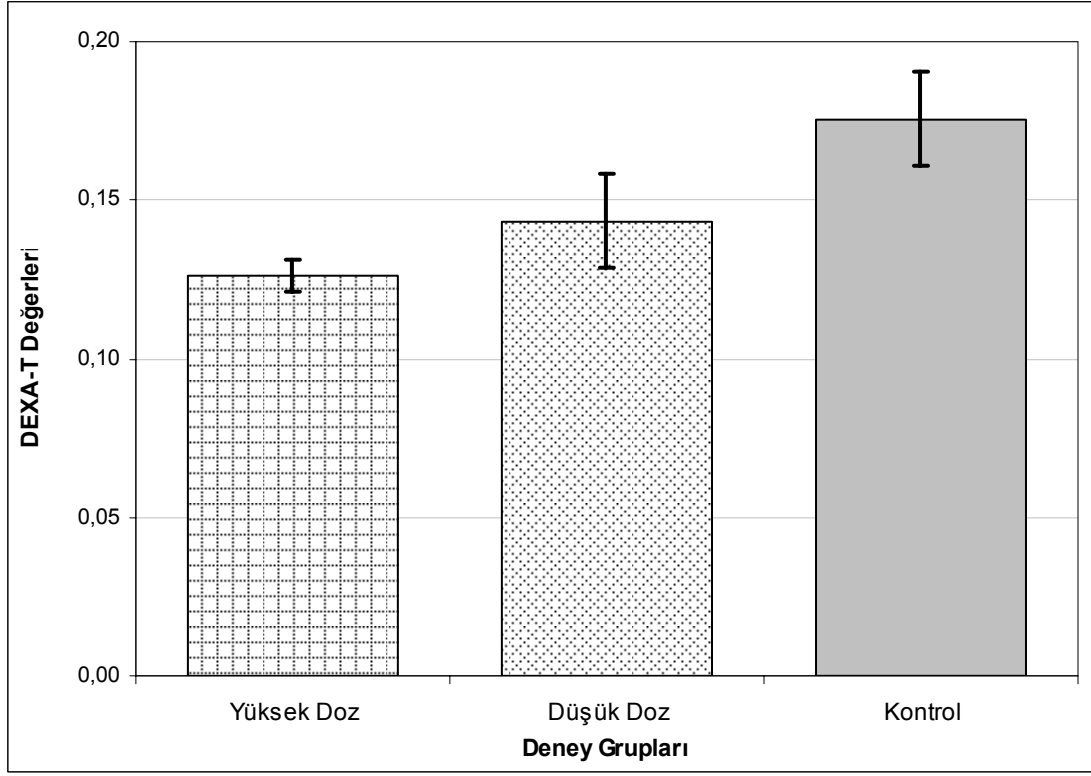
Grafik 2. Deney gruplarına göre DEXA-F parametresi ortalama değerleri (Standart sapmalar ile birlikte)

DEXA-T parametresinin deney gruplarına göre ortanca (IQR) değerleri ile gruplara göre karşılaştırma sonuçları Tablo 12’de, gruplara göre ortanca değerlerinin dağılımı ise Grafik 3’de verilmiştir.

Tablo 12. DEXA-T parametresinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu

Grup	En az	En Çok	Ortanca (IQR)	X ²	P
A (Yüksek Doz)	0.12	0.14	0.13 (0.01)		
B (Düşük Doz)	0.12	0.18	0.14 (0.03)	21.893	<0.001
C (Kontrol)	0.16	0.21	0.18 (0.03)		

Tablo 12 incelendiğinde; A ve B grubunda DEXA-T parametresi ortancalarının birbirine oldukça yakın oldukları ancak kontrol grubunun DEXA-T ortancasının ilaç gruplarına göre daha yüksek düzeyde gözlemlendiği görülmektedir. Deney grupları ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (X²=21.893; p<0.001).



Grafik 3. Deney gruplarına göre DEXA-T parametresi ortanca değerleri (IQR değerleri ile birlikte)

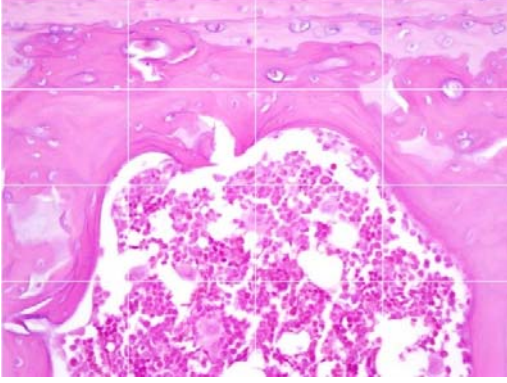
Ölçüm değerleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında ise; TRAP5-B ile DEXA-F arasında negatif yönde bir ilişki söz konusudur. Grup ayrımı yapılmaksızın parametreler arasında gözlenen korelasyonlar Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. TRAP5-B, DEXA-F ve DEXA-T arasındaki korelasyonlar

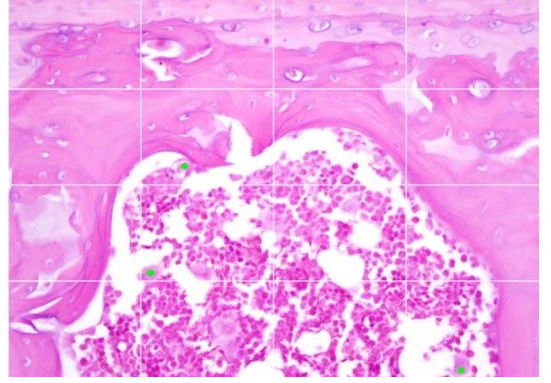
Parametre	TRAP5-B		DEXA-F		DEXA-T	
	r/rho	P	r/rho	p	r/rho	P
TRAP5-B			-0.484	0.019	-0.509	0.013
DEXA-F					0.702	0.001
DEXA-T						

İmmünohistokimyasal değerlendirme örnekleri resim1-6’da gösterilmektedir.

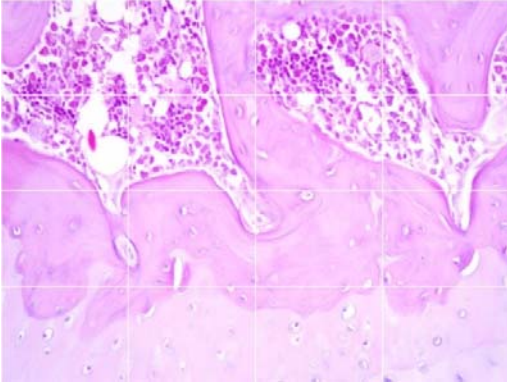
Resim 1: Gridlere ayrılmış A gurubundan bir patoloji örneği



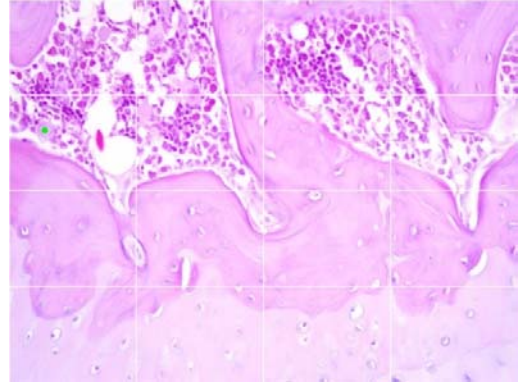
Resim 2: Osteoklast işaretlenmiş (yeşil nokta) A gurubundan patoloji örneği



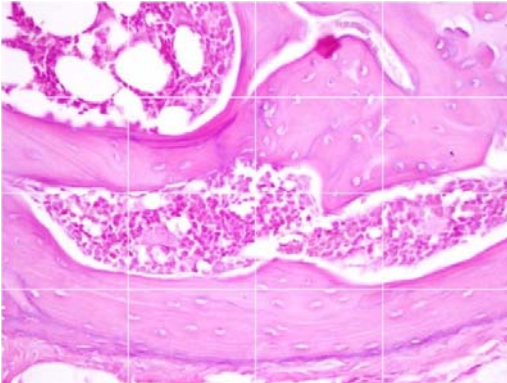
Resim 3: B gurubundan gridlere ayrılmış örnek



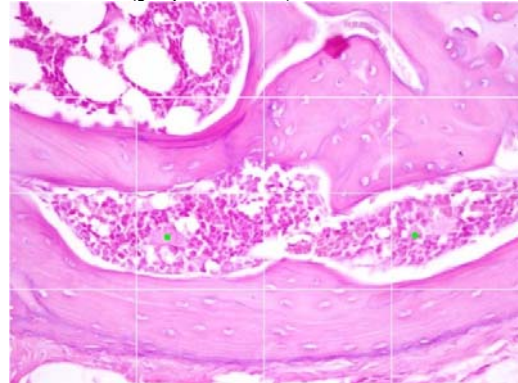
Resim 4: B gurubundan osteoklast işaretli (yeşil nokta) örnek



Resim 5: C gurubundan gridlere ayrılmış örnek



Resim 6: C gurubundan osteoklast işaretli (yeşil nokta)

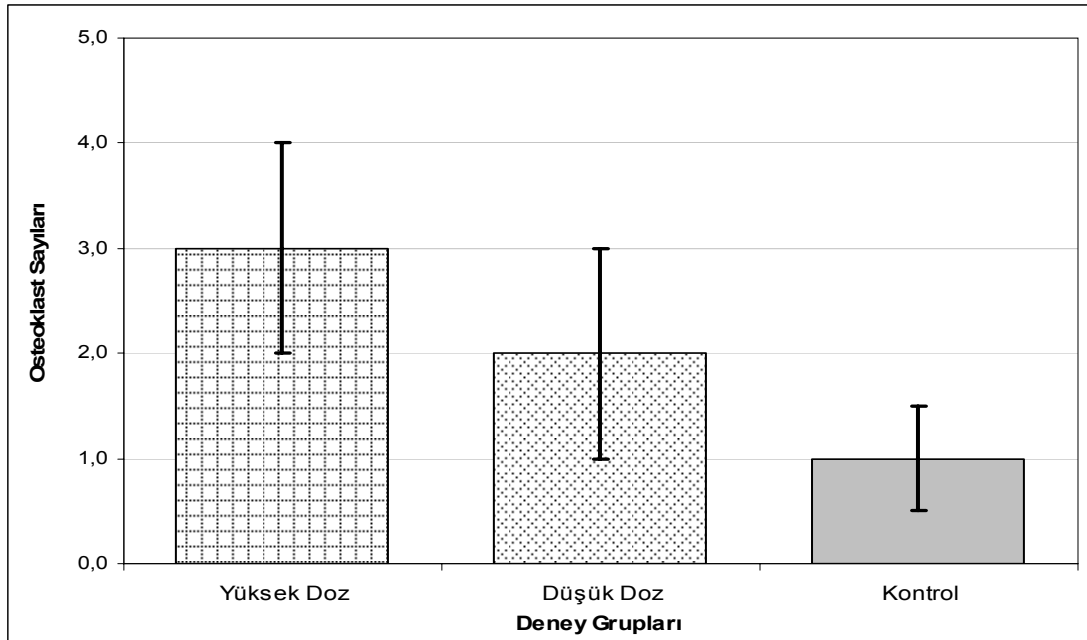


Resimlerde görüldüğü üzere örnekler önce gridlere ayrılmış ve daha sonra osteoklastlar işaretlenmiştir. Resimlerde her gruptan birer örnek gösterilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucu A grubunda yani yüksek doz kapsaisin uyguladığımız grupta osteoklast sayısı fazla olarak tesbit edilmiştir. Tablo 14’de osteoklast sayısının gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu verilmiştir.

Tablo 14. Osteoklast sayısının gruplara göre dağılımı ve karşılaştırma sonucu

Grup	En az	En Çok	Ortanca (IQR)	X ²	P
A (Yüksek Doz)	2.0	5.0	3.0 (2.0)	11.335	0.003
B (Düşük Doz)	0.0	5.0	2.0 (2.0)		
C (Kontrol)	0.0	2.0	1.0 (1.0)		

Tablo 14 incelendiğinde; tüm gruplarda Osteoklast sayısı ortancalarının birbirinden farklı oldukları görülmektedir. En yüksek Osteoklast sayısı ortancası A grubunda gözlenirken, en düşük Osteoklast sayısı ortancası C grubundadır. Deney grupları ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (X²=11.335; p=0.003).



Grafik 4. Deney gruplarına göre Osteoklast sayısı ortanca değerleri (IQR/2 değerleri ile birlikte)

5.TARTIŞMA

Osteoporoz; toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir kemik metabolizması hastalığıdır. Bu hastalığa bağlı kırıkların yol açtığı morbitide ve ÷lke ekonomisine verdiği yüksek maliyet nedeni ile osteoporoz hep araştırılan bir konu olmuştur. Osteoporozun önlenabilirliği konusu ve oluştuktan sonraki tedavi yaklaşımları literatürlerde her dönem yer almıştır. Osteoporozun önlenabilirliği konusunda beslenme ve egzersiz en önemli faktörlerdir. Beslenme alışkanlığının doğru şekilde düzenlenmesi ile osteoproz hastalığının engellenebildiği ve yanlış beslenme alışkanlıkları ile osteoporozu eğilimin arttığı bilinen bir konudur. Osteoporoz ve beslenme konusu araştırıldığında ise; kalsiyum , D vitamini, soya, K vitamini gibi diyetle alabileceğimiz maddeler literatürlerde karşımıza çıkan ilk öğelerdir. Ayrıca düşük miktarlarda karbonhidrat ve yağ tüketiminin ratlar üzerinde yapılan bir çalışma ile osteoporozu tetiklediği gösterilmiştir (114). Benzer şekilde, Medeirosun yaptığı bir çalışmada da demirden kısıtlı diyetin osteoporozu yol açtığı ratlar üzerinde deneysel olarak gösterilmiştir (115).

Biz bu çalışmada; günlük yaşantımızda bol miktarda tükettiğimiz kırmızı acı biberin, bir kemik metabolizması hastalığı olan osteoporozla ilişkisini araştırdık. Kapsaisin, ÷lkemizde ve dünyanın çeşitli coğrafyalarında tüketilen kırmızı acı biberin içinde bulunan ve bibere acılık özelliğini veren maddedir. Kapsaisinin fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanındaki kullanım endikasyonları arasında, osteoartrit ve nöropatik ağrı en önemli iki patolojik durumdur (104). Özellikle kapsaisinin topikal kullanımı siktir. Kapsaisine duyarlı sinir lifleri miyelinsiz küçük çaplı C ve a-delta lifleridir. Ayrıca peptid içeren sinir sonlanmaları da kapsaisine duyarlıdır. Kapsaisin sinir membranını, vanilloid reseptör tip 1 yoluyla depolarize eder, sinir liflerini önce stimule sonra bloke eder. Valinoid reseptörlerin aktivasyonu ile küçük sinir liflerinde kalsiyum ve sodyum akışı gerçekleşir ve sinir lifinde nörotoksik etkiye neden olur. Nagy ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, yeni doğmuş ratlara yapılan subkutan kapsaisin uygulamasından sonra miyelinli ve miyelinsiz liflerdeki hasar gösterilmiştir (116).

Kapsaisin kırmızı acı biberde bulunduğunu belirttik ancak ÷lkemizde belirli bölgelerin kendilerine has çeşitli kırmızı acı biber türleri bulunmaktadır. Urfa yöresinde bulunan kırmızı acı bibere isot denilir ve bilimsel olarak herhangi bir kayıda rastlamamıza rağmen Urfa yöresinde yaşayan insanların haftada ortalama 1 kilogram isot biberi tükettiklerini tahmin

etmekteyiz. Yaşam boyu isot tüketiminin devam etmesi ile bir bireyin ömrü boyunca oldukça fazla miktarlarda isot tüketimi ve dolayısı ile kapsaisine maruziyeti söz konusudur.

Litaratürlerde kemik metabolizmasının düzenlenmesinde sinir sisteminin rolü ortaya konulduğundan bu yana kapsaisinin kemik metabolizmasına etkisi ilgi çekici hale gelmiştir. Çünkü kapsaisin kemik metabolizmasına sinir sistemindeki reseptörleri arayıcılığı ile etki eder. Togari ve arkadaşları yapmış oldukları in vitro ve in vivo çalışmalarda sempatik sinir sisteminin kemik yıkımını arttırdığını ve kemik formasyonunu azalttığını göstermişlerdir (117). Özellikle sinir liflerinden salınan substans P maddesi ve CGRP bu etkileşimde önemlidir. Kapsaisin uygulamasından sonra sinir liflerinden substans P ve CGRP maddeleri önce salınır ve depolar boşaldığında ise bu maddeler tükenir. Kronik kapsaisin uygulamasında ise artık substans P ve CGRP azalmış olur. Substans P maddesi kemik metabolizmasında oldukça önemlidir, çünkü hem osteoblast hem de osteoklast hücreleri üzerinde reseptörleri mevcuttur. Ayrıca substans P maddesinin osteoblastik farklılaşmayı arttırdığı ve osteoklastik resorpsiyon aktivitesini arttırdığı çalışmalarda vurgulanmıştır (118).

Son yapılan çalışmalarda yine CGRP'in kemik yıkımını engellediğine dair veriler bulunmaktadır (119). Litaratürlerde kapsaisinin kemik metabolizması üzerine etkisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir ve bu farklılıkların kullanılan yöntem; özellikle kapsaisin dozlarına ve ratların yaşlarına bağlı olduğu düşünülmektedir (120). Örneğin Hill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlara doğumlarından itibaren kapsaisin uygulanmış ve daha sonra diş örnekleri incelenmiş. Yapılan değerlendirme sonucu alveolar trabeküler yıkımında %21 oranında azalma tesbit etmişler (121), yine Adam ve arkadaşları erişkin ratlarda kapsaisin uygulaması sonrası %40 oranında kemik yıkımında azalma tesbit etmişler (122). Bu çalışmaların tam tersi olarak Offley ve arkadaşları kapsaisin ile yaptığı çalışmada ise trabeküler kemikte kayıp, kemik dokusunda ve gücünde azalma tesbit etmişlerdir (123). Ayrıca Offley ve arkadaşları 10 aylık ratlara 4 hafta boyunca kapsaisini subkutan olarak uyguladıkları bu çalışmada ratların femur ve tibialarının DEXA ölçümlerini yapmışlar. Guruplar arasında kemiklerin metafiz bölgelerinden yapılan ölçümlerde fark bulurken, diafiz bölgelerinden yapılan ölçümler arasında her hangi bir farklılık tesbit edememişler (123).

Bizim çalışmamızda; kontrol gurubunun DEXA-T değerleri mid-diafiz bölgeleden ölçüm yapılmış olmasına rağmen diğer iki guruba göre yüksekti. En düşük DEXA-T değeri ise yüksek doz kapsaisin verilen guruptaydı. DEXA F değerleri arasında ise fark yoktu.

Litaratürlerde ratlar ile yapılan deneysel çalışmalarda DEXA ölçümleri lomber , mid-diafizer, femur boynu ve tüm vücut alanları gibi bölgelerden yapılmıştır (124, 125). Biz çalışmamızda mid-diafizer bölgeyi teknik olarak uygulaması daha uygun olduğu için seçtik.

Çalışmamızda, kemik yıkım göstergesi olarak TRAP5-b 'yi seçmemizin nedeni kemik modelling ve remodelling aşamasında rol alan osteoklastların aktivite ve sayısını gösteren en spesifik biyokimyasal belirteç olmasından dolayı idi. Chao ve arkadaşları meme kanserli hastalarda artmış TRAP5-b aktivitesinin kemik metastaz bulgusu olabileceği yönünde sonuç bildirmişlerdir (126). Ayrıca yaptıkları değerlendirme sonucu TRAP5-b'nin sadece kemik yıkım bulgusundan çok; osteoklast sayısı, fonksiyonu ya da disfonksiyonu hakkında bilgi verebileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda, TRAP5-b değerleri yüksek kapsaisin verilen grupta en yüksek değerde çıkmıştır. Rauchenzauner ve arkadaşları yaptığı çalışmada bebeklikten gençlik dönemine kadar olan çocuklarda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin referans değerlerinin araştırmışlar ve yaptıkları değerlendirmede kemik büyümesinin olduğu ergenlik döneminde, kemik modelling ve remodelling belirteçlerinin düzeylerinde artış olduğunu belirtmişlerdir (127). Dolayısı ile yaş ve cinsiyet gibi özelliklerin kemik yapım ve yıkım göstergelerini oldukça etkilediğini söyleyebiliriz. Ancak bu durumun ratlar üzerinde de aynı olup olmadığına yönelik bir veri literatürlerde yer almamakta.

Ratlar, kemik maturasyonlarını yaklaşık olarak 10 aylıkken tamamlarlar (128). Ancak ratları osteoporoz çalışmalarında deney hayvanı olarak kullanırken göz önünde bulundurulması gereken bazı durumlar vardır. Örneğin immobilizasyonun tetiklediği osteoporoz çalışmalarında kemik maturasyonunu tamamlamış ratların, postmenopozal osteoporoz çalışmalarında ise yine iskelet maturasyonunu tamamlamış ve ovariectomize ratların kullanılması tavsiye edilmektedir. Oysa nutrisyonel faktörlerin osteoporozla özellikle doruk kemik kitlesine olan etkilerinin araştırılmasında iskelet maturasyonunu tamamlamamış ratların kullanılması tavsiye edilmektedir (128). Biz bu çalışmamızda kapsaisinin çocukluk yıllarından itibaren tüketilmesini göz önünde bulundurduk ve kapsaisin tüketiminin aynı zamanda doruk kemik kitle oluşumuna etkisini gözlemlemek amacı ile daha genç ratlar seçtik.

Çalışmamızda deney grupları arasındaki proksimal tibia ve distal femur bölgelerinden yapılmış olan kemik biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirmesinde ise yüksek doz kapsaisin uyguladığımız grupta, osteoklast sayısı yüksek olarak tesbit ettik. Bu grupta, osteoklast sayısının yüksekliği TRAP5-b ile korele idi çünkü, TRAP5-b aktivitesi osteoklastların sayısını ve aktivitesini gösteren en spesifik ölçümlerden birisidir (127).

Biz çalışmamızda kapsaisinin özellikle kemik yıkımına olan etkisini araştırdık. Offley ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada kemik yapımını yani formasyonunu da incelemişler ve kapsaisinin aynı zamanda kemik yapımını da olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (123). Dink ve arkadaşları da, 8 haftalık erkek ratlarla çalışma yapmışlar ve en yüksek 150mg/kg olmak üzere 3 farklı doz kapsaisin uygulamışlar. Onların kapsaisin uygulaması 5 hafta boyu sürmüş ve yüksek doz kapsaisin uygulaması ile trabeküler kemikte doku kaybını göstermişlerdir. Aynı zamanda TRAP-5b değerlerinde ve osteoklast sayısında artışı yüksek ve orta doz kapsaisin uygulanan grupta göstermişlerdir (120).

Biz özellikle genç ratlar üzerinde yaptığımız bu deneysel çalışma sonunda; yüksek doz kapsaisin maddesinin sistemik kullanımının ratların kemik maturasyonuna, yani doruk kemik kitlesine ulaşmasına olumsuz yönde etki ettiğini tesbit ettik.

Bu sonuç ışığında; özellikle yöresel beslenme alışkanlığına bağlı olarak, fazla miktarda kırmızı acı biber tüketmenin osteoporoza yol açabildiği ortaya çıkmıştır. Dolayısı ile zaten süt ve süt ürünlerinin az tüketildiği, doğum yapma sayısının yüksek olduğu, egzersiz alışkanlığının olmadığı ve çay tüketiminin fazla olduğu yöremizde bu kadar çok osteoporoz risk faktörü olduğundan, ek bir risk faktörü olan kapsaisin tüketiminin azaltılması gerekmektedir. Ayrıca bu sonuç, epidemiyolojik çalışmaların oldukça yetersiz olduğu ülkemizde, osteoporoz sıklığının hangi bölgelerde yüksek olduğuna yönelik çalışmaların gereksinimini arttırmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Conference Report. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. The Ame of Medicine.1993; 94: 646-650.
2. Michael A.Bolognese, MD: Effective Pharmacotherapeutic Interventions for the Prevention of Hip Fractures. The Endocrinologist 2002; 1:29-37.
3. Gülbaba R G, Gülbaba J T. Postmenapozal Osteoporozda Dört Üriner Marker ile Kemik Rezorpsiyonunun Tayini. Osteoporoz dünyasından. 1997; 2: 279-282.
4. Gunther Ch, Schmelmer C,Arnold D, Kapner A, Wiske I. Nutrition education gives good results for patients with osteoporosis. Lozan 2000 Abs. Book 50.
5. Eskiuyurt N. Osteoporozdan Korunma. Gökçe Kutsal Y. (Ed). Osteoporoz. Ank. 2001; 212-222.
6. Surh, Y-J. Anti-tumor Promoting Potential of selected Spice Ingredients with Antioxidative and Anti-inflammatory Activities: A Short Review. Food and Chemical Toxicology, 2002; 40: 1091-1097.
7. Duke, J.A. Handbook of Herbs, Üçüncü Baskı, CRC Matbası, Boca Raton, 1986; 183s.
8. Erdost, H. Capsaicin. Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med. 2004; 23: 149-155.
9. Clifford J.Rosen, MD; Alan Tenenhouse, MD: Biochemical markers of bone turnover. Postgraduate Medicine.1998;104(4): 101-14.
10. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. Romatoloji Bülteni. 1993; 1:73-7.
11. Fawcett, D.W: A text book of histology (12 th edition). Chapman Hall, New York USA, 194-233, 1994.
12. Weinreb, M, Rodan G. A, Thompson D. D: osteopenia in the immobilize hand limb is associated with increased bone resection and decreased bone formation. Bone 10: 187-194,1989.
13. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz (1.baskı) Ankara. Türkiye Klinikleri, 2006 Temmuz; 10- 24.
14. Compston J: The pathogenesis of osteoporosis. Arden NG and Spector TD (Eds): Osteoporosis Illustrated. London,1998: 17-35.
15. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. Bailliere's Clinical Rheumatology.1993; 7; 3 459-477.

16. Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1999; 9: 2.
17. EFO, NOF. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporosis Int.* 1997; 7; 1-6.
18. Hahn BH. Osteopenic bone disease. Mc Carty D, Koopman Wj, ed. *Arthritis and allied conditions.* Philadelphia-London: Lea Febiger, 1993: 1927-55.
19. Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III. Clinical spectrum. Riggs BL, Melton JL III, ed. *Osteoporosis*, 2nd ed. Philadelphia-New York: Lipincott-Raven, 1995:205-24.
20. Mohammad Masud Iqbal, MD, MPH: MSPH: Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J* 93(1): 2-18, 2000.
21. Allen SH: Primary Osteoporosis. *Methods to Combat Bone Loss That Accompanies Aging Post Grad Med June*; 1993, June; 93 (8): 43-55.
22. Sarah L Morgan, Kenneth G Sarag, Bruce A Julian, Harry Blair. *Osteopenic Bone Disease. Arthritis and Allied Conditions.* 14th Edition vol 2 p:2449-2496.
23. Kanis J A, Delmas P. Guidelines for Diagnosis and management of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1997; 7: 390-406.
24. Kutlu M, Çalışkener Z: Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. *Endokrinolojide Yönelişler.* Cilt 4, Sayı 1, 42-52.
25. Norman ME: Juvenil osteoporosis, An official publication of the American Society for Bone and Mineral Metabolism Research (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism,* Raven Press Ltd. Newyork 1993: 245-248.
26. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 1010-1018.
27. Bacon WE, Maggi SE, Looker A, Haris T, Nair CR, Giaconi J, Honkanen R, Ho SC, Peffers KA, Torring O, Gass R, Gonzalez N: International comparison of hip fractures in 1988-89. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 69-75.
28. Eryavuz, Sarıdoğan. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Gökçe Kutsal Y. (Ed). *Osteoporoz.* Ank. 2001.
29. Harper KD, Weber JJ. Secondary Osteoporosis Diagnostic Considerations. *Endocrinology And Metabolism. Clin Nort Am* 1998; 2: 325-347.
30. Rizzoli R, Bonjour JP: Determinants of peak bone mass and mechanism of bone loss. *Osteop int.* 1999; 9: 17-23.

31. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR and Kimmel DB: Bone gain in young adult women. *JAMA*, 1992; 268: 2403-2408.
32. Giguere Y, Rousseau F: The genetics of osteoporosis: 'complexities and difficulties'. *Clin Genet* 2000; 57(3): 161-169.
33. Heaney PR. Nutrition and risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001:(Vol 1)669-700
34. Aubin JE, Bonny E: Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporosis Int* 2000; 11 (11): 905-913.
35. Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; 106 (10): 1203-1204.
36. Overgaard K, Hansen M A, Riis B J, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for Fractures in elderly postmenopausal women. *Calcified Tissue Int.* 1992; 50: 30-35.
37. Nuti R, Martini G. Measurements of bone mineral density by DEXA total body absorpsiometry in different skeletal sites in postmenopausal osteoporosis. *Bone*.1992; 13: 173-178.
38. Cooper C, O' Neill T, Silman A (on behalf of the European vertebral osteoporosis study group). The Epidemiology of Vertebral Fractures. *Bone*. 1993; 14: 89-97.
39. Resnick D, Niwayama C C. Diagnosis of bone and joint disorders. Vol 4. 1998; 2054-2068.
40. Harrison's Principles of Internal Medicine Mc Graw-Hill S. 2249,1998.
41. Mc Afee JG: Radionuclide imaging metabolic and systemic skeletal disease. *Semin Nucl. Med.* 17: 114-149,1997.
42. Wahner HW, Fogelman I: The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy W-Ray Absorpsiometry in Clinical Practise. London Martin Dunits,1994.
43. Hands D, Lang T, Majumdar S, et al: How can we measure bone quality? *Bailliers Clin Rheumatol* 11(3): 495-515, 1997.
44. Lang T, Augat P, et al: Non-invasive assessment of bone density and structure using CT and MR. *Bone* 22 (5 Suppl): 1498-1538,1998.
45. Prins SH, Jorgensen HI, et al: The role of QUS in assessment of bone: A review. *Clin Physiol* 18 (1): 3-17,1998.
46. Wu CY, Gluer C.C, Jergas M, et al: The impact of bone size on BUA. *Bone* 16: 137-141, 1995.

47. Baykal Y, Tarçın O, Koç B, Bulcu F, Cömert B, Ünal T, Kocabalkan: Yaşlı popülasyonda osteoporozun değerlendirilmesinde DEXA ve ultrasonoğrafının karşılaştırılması 21.Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongrede sözlü bildiri olarak sunulmuştur, İstanbul, 1998.
48. Bauer DC, Glüer C.C, Cauley J.A, et al: Broadband ultrasonic attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women Arch Intern Med157. 629-634, 1997.
49. Link TM, Majumdar S, et al: Invivo high resolution MRI of the calcaneus: Differences intratrabecular structure in osteoporosis patien J Bone Miner Res 13 (7): 1175-1182, 1998.
50. Genant HK, Majumdar S: High resolution MRI of trabeculaer bone structure Osteoporosis Int 7 Suppl 3: 135-139,1997.
51. Sinaki M: Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL, ed. Physical Medicine & Rehabilitation, Philadelphia: Saunders, 2000: 894-912.
52. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 303-23.
53. Sindel D. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuar yöntemler. Prospect Tıp Derg 1998; 2: 143-7.
54. Price CP, Thomson PW. The role of biochemical test in the screening and monitoring of osteoporosis. Ann Clin Biochem 1995; 32: 244-60.
55. Seibel MJ, Robins SP, Blezikian JP. Markers of bone metabolism. In: Becer KL, editor. Principle and practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Company. 1995: 498-508.
56. Eastell R. Assesment of Bone Density and Bone Loss. Osteoporosis Int. 1996; 6.
57. Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic disease. Endocrin Metab Clin North America 19: 1:1-18, 1990.
58. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW: Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement thraphy using pyridinium cross-link as specific urinary markers. J Clin End – Met 72: 1189-94, 1991.
59. R. Swaminathan. Biochemical Markers of Bone Turnover. Osteoporoz Dünyasından. 1999; s :140-146.
60. Hassanger C, Fabri MG, Christiansen C: The effect of menopause and hormone replacement thraphy on serum carboxyterminal propeptidr of type I collagen, Osteoporosis Int3: 50-2, 1993.

61. Singer R F: Metabolic Bone Disease. In Endocrinology and Metabolism Ed: Felig Philip, Baxter John D, Lawrence A. Third Edition 1995; p: 1530-41.
62. Orbak Z: Hiperkalsemi nedenleri. Sendrom 97, 98, 1998.
63. Hristova EN, Henry JB. Metabolic Intermediates, Inorganic Ions and Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th Ed. Syracuse (NY): W. B. Saunders; 2001: 204.
64. Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP. Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high performance liquid chromatography. Annals of Biochemistry 1984; 137: 380-388.
65. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low density. Clin Rheumatol 2005; 24 (3): 203-11.
66. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 1996; 11: 641-649.
67. Eyre DR. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. Acta Orthopaedica Scandinavica 1995; 66: 166-170.
68. Garnero P, Shih W J, Giynets E, et al: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J. Clin Endocrinol Metab. 1994; 79: 1693-1700.
69. Al-Dehaimi AW, Blumsohn A, Eastell R: Serum galactosyl hydroxylysine as a biochemical marker of bone resorption Clin Chem. 45 (5): 676-81. 1999.
70. Development Committee of NOF Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis, and Treatment and Cost-Effectiveness Analysis Osteoporosis Int 8 (Suppl 4) S1-88.
71. Berker E. Bisfosfonatlar ve florid tuzları. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul. 2000; 446-51.
72. Lin J. H. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996; 18: 75.
73. Rodan G. A. Bisphosphonates: Mechanisms of action. J Clin Invest 1996; 97: 2692.
74. Sato M. Bisphosphonate action: Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 1991; 88: 2095.

75. De Groen P.C. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016.
76. Prof. Dr. Ülkü Akarırmak Osteoporoz Tedavisinde Bifosfonatlar ve Deneysel Tedaviler İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul 1999; 91-99.
77. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-746.
78. Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures. *N Engl J Med* 1997; 337: 701-702.
79. Lane JM. Osteoporosis, Medical Prevention and Treatment. *Spine* 1997; 22 (24 Suppl): 32S-37S.
80. Rosen CJ, Hunter SJ, Verereault D et al. A randomized placebo-controlled trial of calcium carbonate vs dairy supplementation in elderly N England women. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Suppl): S133. (abstract)
81. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal Osteoporosis. *J Am Med Assoc* 1941; 116:2465-474.
82. Slemenda C, Hui SL, Longcope C. Sex steroids and bone mass: a study of changes about the time of menopause. *J.Clin Invest* 1987;80:1261-9.
83. Kuiper C, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5925-30.
84. Gray Tk, Flynn TC, Gray KM, et al. 17 β -estradiol acts directly on the osteoblastic cell line UMR 106. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;88:6267-71.
85. Keeting PE, Scott RE, Colvard DS, et al. Lack of a direct effect of estrogen on proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1991;6:297-304.
86. Harris SA, Tau KR, Enger RJ, et al. Estrogen response in the hFOB 1.19 human fetal osteoblastic cell line stably transfected with the human estrogen receptor gene. *J Cell Biochem* 1995;59:193-201.
87. Migliaccio S, Davis VL, Gibson MK, et al. Estrogens modulate the responsiveness of osteoblast like cells (ROS 17/2.8) stably transfected with estrogen-receptor. *Endocrinology* 130:2617-24.
88. Kassem M, Okazaki R, DeLeon D, et al. Potential mechanism of estrogen-mediated decrease in bone formation: estrogen increases production of inhibitory insulin-like growth factor-binding protein-4 in a human osteoblastic cell line with high levels of estrogen receptors. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:155-61.

89. Oursler MJ, Pederson L, Fitzpatrick L, et al. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;52:27-31.
90. Riis BJ, Overgaard K, Christiansen C. Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1995;5:276-80.
91. Riggs BL, Wahner HW, Dann WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest* 1981;67:328-35.
92. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med*, 1985; 102: 319-24.
93. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: The Framingham Study. *New Engl J Med*.1987; 317: 1169-74.
94. Taxel P. Osteoporosis: Detection, prevention, and treatment in primary care. *Geriatrics* 1998; 53:22-40.
95. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-746.
96. Cogan MG. Normal kalsiyum homeostazi. *Sıvı ve Elektrolitler, Fizyoloji ve Patofizyoloji'de* (Türkçe basım) Çeviri editörü: Doç.Dr. A. Can Başaklar, Barış Kitabevi, Ankara 1994; pp 292-302.
97. Bruce E, Dennis MB, Bruce HM, Ronald KK, Thomas N, Harry KG, et al. Reproduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-645.
98. Canalis E, Centrella M, Burch W et al: Insulin like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83 ; 60-65.
99. Centrella M, Horowitz MC, Wozney JM et al: Transforming growth factor B gene family members and bone. *Endocrine Reviews* 1994; 15:27-39.
100. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA et el: Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: A multicentre trial. *B MJ* 1990(june 7) 1340-1344.
101. Reginster JY: Miscellaneous and experimental agents. *Am J Med Science* 1997; 313: 33-40.
102. Canalis E, Hott M, Deloffre P et al: The divalent strontium salt S 12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996; 18: 517-523.

103. Patel S: Current and potential future drug treatments for osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:700-714.
104. Cordel A.G., Araujo E.O. Capsaicin: Identification, Nomenclature, and Pharmacotherapy, *The Annals of Pharmacotherapy*, 277, 1002-1012 1993.
105. Srinivasan K., Sambalah K.: The effect of spice on cholesterol 7 α -Hydroxylase activity and on serum and hepatic cholesterol levels in rat, *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*,61, 364-369 1991.
106. Arslan O.S., Vural, H., Zerrin M., Karakılıç Z., Kösecik M.: The effect of hot red pepper spice on lipid metabolism and biochemical parameters in rats, *Biochemical Research*, 109, 209-212 1999.
107. Kabada, T., Hagihara, K.I., Iwai K.: Effects of capsaicin on lipid metabolism in rat fed a high fat diet, *J. Nutr.*, 116, 1272-1278 1986.
108. Negulesco, A., Young, R.M., Ki, P.: Capsaicin lowers plasma cholesterol and triglycerides of logomorphs, *Artery*, 12, 301-311 1985.
109. Malfory, B., Ligitt, D., McCabe, J.: Administration of recombinant enkephalinase prevents capsaicin-induced miosis in the rabbit eye in vivo. *The J. Of Pharmacol. And Exp. Ther.*, 252, 462-465 1990.
110. Beis, S.H. 1990. Kırmızı Biber'den Gıda Boyası Eldesi. Anadolu Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 27s(yayınlanmamış).
111. Imai S, Matsusue Y. Neuronal regulation of bone metabolism and anabolism: calcitonin gene-related peptide-, substance P-, and tyrosine hydroxylase-containing nerves and the bone. *Microsc Res Tech* 2002;58:61-9.
112. Liu D, Jiang LS, Dai LY. Substance P and its receptors in bone metabolism. *Neuropeptides* 2007;41:271-83.
113. Takeda S, Elefterious F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G 2002 Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111:305-317.
114. Tamaki, H., Sun, LM., Ohta, Y., Katsuyama, N. and Chinen, I. Inhibition of osteoporosis rats fed with sugar cane wax. *Biosci. Biotechol. Biochem.*, 2003. 423-425.
115. Medeiros DM, Plattner A, Jennings D, Stoecker B. Bone morphology, strength and density are compromised in iron-deficient rats and exacerbated by calcium restriction. *J Nutr* . 132: 3135-3141, 2002.

116. Nagy JI, Iversen LL, Goedert M, Chapman D, Hunt SP. Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J Neurosci* 1983;3: 399–406.
117. Togari A. Adrenergic regulation of bone metabolism: possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells. *Microsc Res Tech* 2002;58:77–84.
118. Kevin B. Jones, M.D., Anthony V. Mollano, M.D., Jose A. Morcuende, M.D., Ph.D., Reginald R. Cooper, M.D., Charles L. Saltzman, M.D. Bone and brain: A review of neural, hormonal and musculoskeletal connections. *Iowa Orthop J.* 2004; 24: 123-132.
119. Zaidi M, Fuller K, Bevis PJ, GainesDas RE, Chambers TJ, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide inhibits osteoclastic bone resorption: a comparative study. *Calcif Tissue Int* 1987;40:149–54.
120. Ding Y, Arai M, Kondo H, Togari A. Effects of capsaicin-induced sensory denervation on bone metabolism in adult rats. *Bone* 46 (2010) 1591–1596
121. Hill EL, Turner R, Elde R. Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodeling in rats. *Neuroscience* 1991;44:747–55.
122. Adam C, Llorens A, Baroukh B, Cherruau M, Saffar JL. Effects of capsaicin-induced sensory denervation on osteoclastic resorption in adult rats. *Exp Physiol* 2000;85:61–6.
123. Offley SC, Guo TZ, Wei T, Clark JD, Vogel H, Lindsey DP, Jacobs CR, Yao W, Lane NE, Kingery WS. Capsaicin-sensitive sensory neurons contribute to the maintenance of trabecular bone integrity. *J Bone Miner Res* 2005;20:257–67.
124. J Gala Paniagua, M Diaz-Curiel, C De La. Bone Mass Assessment in Rats By Dual Energy X-Ray Absorptiometry. *The British Journal of Radiology*, 71 (1998), 754–758
125. Jee WSS, Ke HZ, Li XJ. Long-term anabolic effects of prostaglandin E₂ on tibial diaphyseal bone in male rats. *Bone and Miner* 1991; 15:33-35.
126. Chao TY, Yu JC, Ku CH, Chen MM, Lee SH, Janckila AJ, and Yam LT. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b is a Useful Serum Marker for Extensive Bone Metastasis in Breast Cancer Patients. *Clin. Cancer Res.*, January 15, 2005; 11(2): 544 - 550.
127. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, Kapelari K, Falkensammer G, Griesmacher A, Finkenstedt G, Högl W. Sex- and Age-Specific Reference Curves for Serum Markers of Bone Turnover in Healthy Children from 2 Months to 18 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 92, No. 2 443-449.

128. Lelovas Pavlos P.; Xanthos Theodoros T.; Thoma Sofia E.; Lyritis George P.; Dontas Ismene A. The Laboratory Rat as an Animal Model for Osteoporosis Research
Comparative Medicine Copyright 2008 by the American Association for Laboratory
Animal Science. Vol 58, No: 5. October 2008. Pages 424–430.