



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROTİK RATLARDA FEMUR KIRIĞI
İYİLEŞMESİNDE K VİTAMİNİ, TERİPARATİD, ZOLEDRONİK
ASİT VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İHSAN ÖZ

ARALIK-2020



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOPOROTİK RATLARDA FEMUR KIRIĞI
İYİLEŞMESİNDE K VİTAMİNİ, TERİPARATİD, ZOLEDRONİK
ASİT VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İHSAN ÖZ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALAUDDİN KOCHAİ

ARALIK-2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
RESİM LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xiii
1. KEMİK DOKU	1
1.1. KEMİK DOKUSU İÇERİĞİ	1
1.2. KEMİK DOKUSU HÜCRELERİ	3
1.3. KEMİK DOKU REMODELLİNG SÜRECİ	5
1.4. KEMİK REMODELLİNG SÜRECİ KONTROLÜNDE HORMONLAR	7
1.4.1. Parathormon	7
1.4.2. 1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃	8
1.4.3. Kalsitonin	8
1.4.4. Östrojen	8
1.4.5. Androjenler	9
1.4.6. Tiroid Hormonları	9
1.4.7. Glukokortikoidler	9
1.4.8. Büyüme Hormonu	10
1.5. KEMİK REMODELLİNG KONTROLÜNDE BÜYÜME FAKTÖRLERİ ..	10
1.5.1. Kemik Morfojenik Proteinleri (BMP)	10
1.5.2. Transforming Growth Faktör-B (TGF)	10

1.5.3. Epidermal Growth Faktör (EGF)	10
1.5.4. Fibroblast Growth Faktör (FGF).....	10
1.5.5. İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1).....	11
1.5.6. İmmunolojik ve Hematolojik Kökenli Faktörler (Sitokinler)	11
2. OSTEOPOROZ.....	12
2.1. OSTEOPOROZ TANISI.....	12
2.1.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) T Skoruna Göre Tanı Kriterleri: ¹²	12
2.2. OSTEOPOROZ SINIFLAMASI	13
2.2.1. Post-menopozal Osteoporoz (Tip I).....	14
2.2.2. Senil Osteoporoz (Tip II)	14
2.3. OSTEOPOROZ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	15
2.3.1. Yaş, Cinsiyet	16
2.3.2. Irk	16
2.3.3. Seks hormonları ile İlgili Faktörler	16
2.3.4. Yaşam tarzı, Egzersiz.....	17
2.3.5. Beslenme alışkanlıkları, Kötü alışkanlıklar	17
2.4. OSTEOPOROZ KLİNİK SEYRİ	17
2.5. OSTEOPOROZ TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ	18
2.5.1. Radyolojik Yöntemler	18
2.5.1.1. Dual X Işını Absorbsiyometri:	18
2.5.1.2. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:	19
2.5.1.3. Kantitatif Ultrasound:	19
2.5.2. Biyokimyasal Belirteçler.....	19
2.5.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri	19
2.5.2.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP):	19
2.5.2.1.2. Prokollojen Tip 1 Propeptidler (PICP, PINP):.....	19

2.5.2.1.3. Osteokalsin (OC):	20
2.5.2.2. Kemik Rezorpsiyon Belirteçleri.....	20
2.5.2.2.1. Tip 1 Kollojen N-Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollojen C – Telopeptid (CTx):.....	20
2.5.2.2.2. Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRACP):	20
2.5.2.2.3. Hidroksiprolin (Hyp):	20
2.5.2.2.4. Hidroksilizin:	21
2.5.2.2.5. Piridinolin (PYD) ve Deoksipiridinolin (DPD):	21
2.6. KALÇA VE MAJOR OSTEOPOROTİK KIRIK RİSKİNİN HESAPLANMASI (FRAX)	21
3. OSTEOPOROZ TEDAVİSİ	23
3.1. KALSİYUM VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİ	24
3.2. K VİTAMİNİ TEDAVİSİ.....	25
3.3. BİFOSFONATLAR	25
3.3.1. Alendronat.....	26
3.3.2. Risedronat	27
3.3.3. İbandronat	27
3.3.4. Zoledronik Asit	27
3.3.5. Bifosfanat Yan Etkileri	28
3.4. SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM)	29
3.5. KALSİTONİN	30
3.6. DENOSUMAB	30
3.7. PARATİROİD HORMON VE ANALOGLARI	30
3.8. STRONSİYUM RANELAT	32
4. ÇALIŞMANIN GEREÇ ve YÖNTEMİ	33
5. DENEY HAYVANLARININ GRUPLANDIRILMASI.....	34

6. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ	36
7. DENEY HAYVANLARININ BAKIMI.....	37
8. OVEREKTOMİ YAPILMASI.....	38
9. KIRIK MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI.....	40
10. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME	42
11. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	45
11.1. KEMİK DOKUNUN MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRİLMESİ	45
12. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME	48
13. BİYOİSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	56
14. BULGULAR.....	57
14.1. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	57
14.2. KEMİK İYİLEŞMESİ HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	57
14.3. KEMİK İYİLEŞMESİ BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	58
15. SONUÇ	60
16. TARTIŞMA	67
17. ÇIKARIM	73
18. KISITLILIKLAR	74
19. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	75
20. KAYNAKLAR	76

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1: Kompakt kemikte osteonlar ve spongios kemikte trabekülalar	2
Resim 2: Yünsü ve lamellar kemik ³⁴	3
Resim 3: Kemikte remodelling süreci	6
Resim 4: Kemik remodelling sistemik regülasyonu ⁴	7
Resim 5: Deney hayvanlarının bakımı	37
Resim 6: Overektomi operasyonu	39
Resim 7: Femur operasyonu	40
Resim 8: Postoperatif 4. hafta. Femurda delik oluşturulan denek örnek grafileleri.....	41
Resim 9: Makroskopik olarak kallus formasyonu görülen kemik örnekleri	44
Resim 10: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 2X büyütme skor 2 örnekleri	46
Resim 11: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 4 X büyütme skor 3 örnekleri	46
Resim 12: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 4 X büyütme skor 4 örnekleri	46
Resim 13: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 2 X büyütme skor 5 örnekleri	47
Resim 14: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 2 X büyütme skor 6 örnekleri	47
Resim 15: Torsiyon yüklenme için kullanılan Instron 55MT test makinesi	49
Resim 16: Torsiyon testi öncesi Instron 55MT cihazına sabitlenmiş rat femur kemiği.....	49
Resim 17: Torsiyonel yüklenme sonrası gelişen spiral kırık gözlenmekte	50
Resim 18: Deney için kullanılan program ara yüzü	50
Resim 19: Femurların uzunluğunun ölçülmesi	51
Resim 20: 3 nokta stres testi	52
Resim 21: 3 nokta stres testinde kullanılan Instron 3367J5963 makinesi.....	53
Resim 22: 3 nokta stres testi yandan görünüm	54
Resim 23: Femur kemiği diafizinde nondeplase kırık hattı olduğu gözlenmekte ..	54
Resim 24: 3 nokta yüklenme testi sonrası kırık gelişen femur kemik örneği	55

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Osteoporoz Sınıflaması.....	13
Tablo 2: Osteoporozun etyolojik sınıflaması	15
Tablo 3: Tip I ve Tip II osteoporoz kıyaslaması	15
Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Kırık Riski Belirleme Aracı (FRAX) ³³	22
Tablo 5: Düşük KMY dışında kalça kırığı için ek risk faktörleri	23
Tablo 6: Overektomi uygulanması öncesi KMY değerleri	57
Tablo 7: Overektomi operasyonu yapıp 4 hafta Heparin uygulaması sonrası ratlarda KMY değerleri	57
Tablo 8: Allen skorlaması sonuçları.....	57
Tablo 9: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanabilen maksimum güç sonuçları	58
Tablo 10: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanan gerilim hesaplaması sonuçları (Mpa).....	58
Tablo 11: Torsiyon stress testinde rotasyonel sertlik değerleri sonuçları (GPa).....	58
Tablo 12: Torsiyon stress testinde pik tork değerleri (Nmm)	58
Tablo 13: Torsiyon testinde pik tork anındaki açı dereceleri.....	59
Tablo 14: Allen testi istatistik değerlendirme sonuçları	60
Tablo 15: Allen testi kutu-çizgi grafikleri.....	61
Tablo 16: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanabilen maksimum güç istatistik değerlendirme sonuçları	61
Tablo 17: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanabilen maksimum güç kutu-çizgi grafikleri.....	62
Tablo 18: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanan gerilim hesaplaması istatistik değerlendirme sonuçları	62
Tablo 19: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanan gerilim hesaplaması kutu-çizgi grafiği.....	63
Tablo 20: Torsiyon stress testinde rotasyonel sertlik değerleri istatistik değerlendirme sonuçları	63
Tablo 21: Torsiyon stress testinde rotasyonel sertlik değerleri kutu-çizgi grafiği	64

Tablo 22: Torsiyon testinde pik tork anındaki açđ dereceleri istatistik değerlendirme sonuçları	64
Tablo 23: Torsiyon testinde pik tork anındaki açđ dereceleri kutu-çizgi grafiği	65
Tablo 24: Torsiyon stress testinde pik tork değerleri istatistik değerlendirme sonuçları	65
Tablo 25: Torsiyon stress testinde pik tork değerleri kutu-çizgi grafiği	66



KISALTMALAR

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimulan Faktör

TNF: Tümör Nekroz Faktör

PTH: Parathormon

CT: Kalsitonin

IGF: İnsülin-Like Growth Faktör

TGF: Transforming Growth Faktör

FGF: Fibroblast Growth Faktör

EGF: Epidermal Growth Faktör

BMP: Kemik Morfojenik Protein

DEXA: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

ALP: Alkalin Fosfataz

OC: Osteokalsin

TRACP: Tartarat Dirençli Asit Fosfataz

NOF: Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 08/01/2020 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

28/12/2020

Adı-Soyadı

Dr. İhsan Öz

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerim Osman ve Muharrem'e,

Hep yanımda olan sevgili eşim şeyma'ya,

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım klinik şefimiz Prof.Dr.Mehmet Türker'e, hocalarım Prof.Dr.Mustafa Uysal, Doç.Dr.Mustafa Erkan İnanmaz'a, usta-çırak ilişkisi şeklinde öğrenme sürecinde tecrübelerinden bolca yararlandığım Doç.Dr.Erhan şükür, Doç.Dr.Özgür Çiçekli, Op.Dr.Hüseyin Nevzat Topçu, Op.Dr.Abdullah Kırbız, Op.Dr.Fevzi Sağlam'a tüm asistanlık dönemi boyunca gerek mesleki ve gerek insani vasıfları yönünden örnek aldığım, hocalık vasıflarının yanında bize bu süreçte abilik yapan Doç.Dr.Alauddin Kochai'ye, zorlu asistanlık eğitimini neşeli hale getiren başta Dr.Laçın Avan olmak üzere asistan arkadaşlarıma, hayvan deneyleri aşamasında yardımlarından dolayı Dr.Hüseyin Çakıroğlu'na, biyomekanik çalışmalarda yardımlarından dolayı Prof.Dr.Hüseyin Pehlivan'a, histopatolojik değerlendirmede yardımlarından dolayı Prof.Dr.Nurettin Cengiz'e, istatistiksel değerlendirmede yardımlarından dolayı Dr.Mümtaz Mutlu Umaroğlu'na ve bu 5 yıllık asistanlık sürecinde her aşamada beraber uyumlu şekilde çalıştığım servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. İhsan Öz

28.12.2020

ÖZET

Giriş

Osteoporoz, kemik mineral dansitesinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulmayla karakterize bir hastalıktır. Kemik kalitesinde düşme ve kırıklarda artmayla karakterize olan osteoporozun yol açtığı komplikasyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle postmenopozal kadınları etkilemekle beraber, tüm dünyada yaşlı nüfusun artışıyla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Bu çalışmada osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olan Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisini kıyaslamakla beraber tedaviye K vitamini eklemenin sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemi

Bu amaçla çalışmamızda Sprague Dawley cinsi 50 adet dişi sıçan Grup A, grup B, grup C, grup D ve grup E olmak üzere ve her grupta eşit sayıda (10 adet) sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Overektomi yapıp 4 hafta boyunca tüm sıçanlara 2 IU/kg dozunda subkutan heparin uygulanarak osteoporoz geliştirildi. Osteoporoz geliştiği kemik mineral dansitesi ölçülerek kanıtlandı. Tüm sıçanların bilateral femur shaftına delik delinerek nondeplase kırık oluşturuldu.

Grup A kontrol grubu, grup B ve D Teriparatid tedavi grubu, grup C ve E Zoledronik asit tedavi grubuydu. Grup A,B ve C standart yemle beslenip, grup D ve E vitamin K zengin yemle beslendi.

4 haftalık tedavi sonrası anestezi altında sakrifikasyon gerçekleştirilerek sağ femurlar histopatolojik değerlendirme ve sol femurlar biyomekanik değerlendirme için ayrıldı.

Histopatolojik inceleme için femurlar dekalsifiye edilip kesitler Hematoksilen Eozin boyamayla ışık mikroskop altında değerlendirildi. Kırık iyileşmesi Allen ve arkadaşlarının tariflediği sınıflama sistemiyle değerlendirildi.

Biyomekanik değerlendirmede her gruptan onar adet femura 3 nokta stres testi ve torsiyon stres testi uygulandı.

Sonuç

Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplar kontrol grubuna göre histopatolojik değerlendirmede üstün olarak bulundu. Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisine K vitamini eklenen gruplar (D ve E grubu) histopatolojik değerlendirme açısından standart yem ile beslenen gruplara (B ve C grubu) üstün bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplar kontrol grubuna göre biyomekanik değerlendirmede üstün olarak bulundu. Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisine K vitamini eklenen gruplar (D ve E grubu) biyomekanik değerlendirme açısından standart yem ile beslenen gruplara (B ve C grubu) üstün bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çıkarım

Çalışmamızda osteoporoz geliştirilen sıçanlarda kırık iyileşmesinde Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisi alan grupların biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmelere göre kontrol grubuna üstün olduğu ancak birbirine istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğünün bulunmadığı gösterildi. Tedaviye K vitamini eklenmesi histopatolojik ve biyomekanik olarak standart yem ile beslenen gruplara üstün bulunmakla beraber istatistik değerlendirmesine göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, Teriparatid, Zoledronik asit, K vitamini

SUMMARY

Objective:

Osteoporosis is a disease characterized by decrease bone mineral density and micro-architectural deterioration of bone structure, which is characterized by decreased bone quality and increased fractures. It became an important public health problem with the increase of the elderly population all over the world.

In this study, we aimed to compare the results of Teriparatid, Zoledronic acid and vitamin K on osteoporotic rats.

Materials and Methods:

In this study we divided 50 female Sprague Dawley rats in 5 groups. After ovariectomy operation and administering subcutaneous Heparin 2 IU/kg dose for 4 weeks, osteoporosis ensued. Osteoporosis was proven by measuring bone mineral density. Bilateral femur shafts drilled to make a hole and nondeplaced fracture model rats.

Group A was control group, group B and D Teriparatide were group, group C and E were Zoledronic acid group. Group A,B and C were fed with standart feed, group D and E were fed with vitamin K rich feed.

After 4 weeks treatment, sacrifice was performed. Right femur were separated for histopathological evaluation and left femurs were separated for biomechanic evaluation.

For histopathologic evaluation, femurs were decalcified and the sections stained Hematoxlin-eosin ink and were evaluated under light microscope. Fracture healing was evaluated using the classification system described by Allen et al.

For biomechanical evaluation, 3 point stress test and torsion stress test were applied to 10 femurs from each groups.

Results:

Teriparatide and Zoledronic acid groups found superior to the control group. The groups in which Vitamin K added to Teriparatid and Zoledronic acid treatment (D and E groups) were found superior to groups fed with standart feed (B and C groups) but it was not statistically significant.

Conclusion:

In our study, Teriparatid and Zoledronic acid found histopathological and biomechanical superior to control groups in fracture healing of osteporotic rats. But they have no significant statistically superiority to each other. Although, adding vitamin K to the treatment was histopathologically and biomechanically superior to fed with standart feed, there was no significant statistically differance.

Key words: Osteoporosis, Teriparatid, Zoledronic acid, Vitamin K

1. KEMİK DOKU

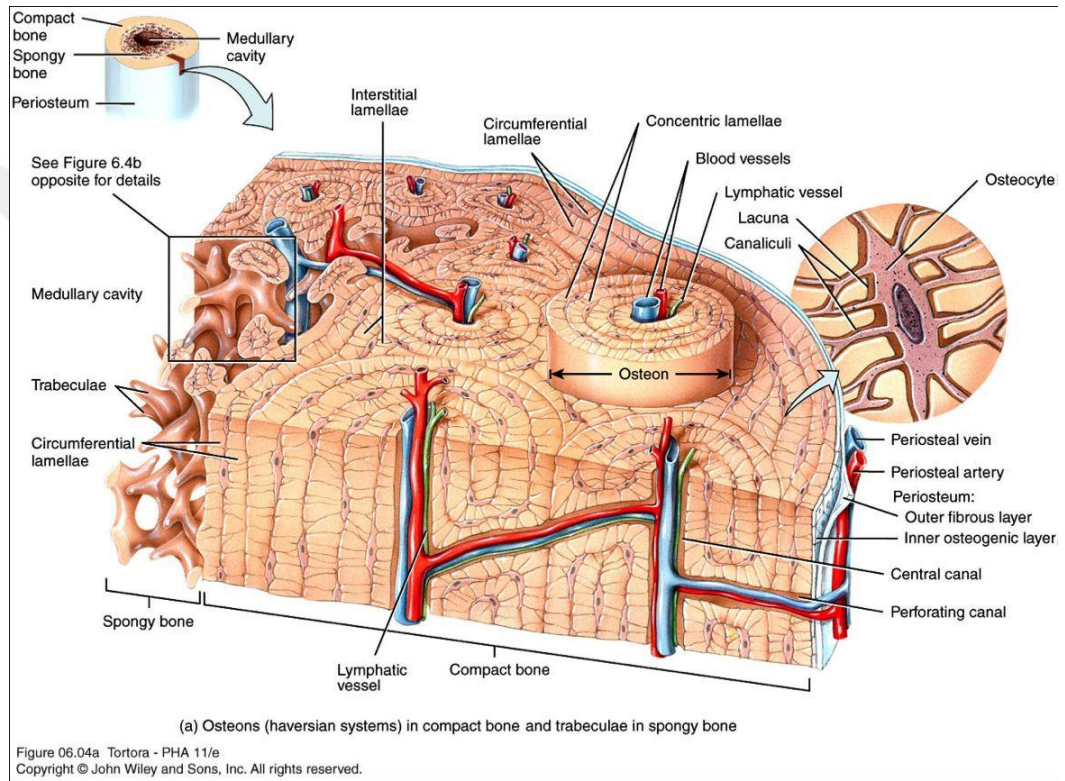
Kemik dokusu, hareket ve organlar için destek ve koruma görevinin yanında başta kalsiyum olmak üzere iyonlar için depo görevi görmektedir. Kemik dokusu darbelere karşı dayanıklılıkta kıkırdak dokudan sonra ikinci sırada gelmektedir.⁴ İskelet %80 kortikal ve %20 trabeküler kemikten oluşmaktadır. İskelet kemiklerinde kortikal ve trabeküler kemik oranı değişmektedir. Vertebra kemikleri %50 kortikal ve %50 trabeküler kemikten oluşurken, femur kemiği %70 kortikal ve %30 trabeküler kemikten oluşmaktadır. Kortikal ve trabeküler kemik histolojik olarak aynı elemanlardan oluşmaktadır ancak organizasyonları farklıdır. Kortikal kemik %90 kadar kalsifiye haldeyken, trabeküler kemik %20 kadar kalsifiye haldedir. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu fonksiyonlar üstlenirken, trabeküler kemik metabolik fonksiyonlarla ilişkilidir.

1.1. KEMİK DOKUSU İÇERİĞİ

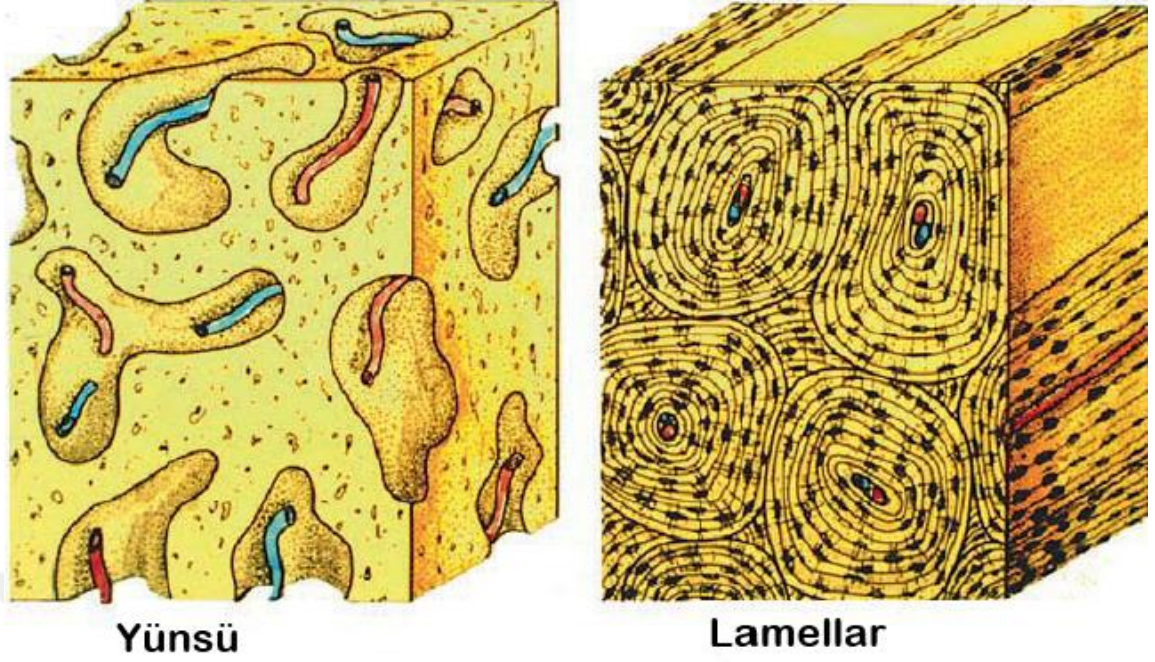
Kemik doku; %30 organik matriks, %70 inorganik matriks ve hücrelerden oluşmaktadır. Organik matriksin büyük kısmını tip1 kollajen oluştururken, osteokalsin, osteonektin gibi kollajen olmayan glikoproteinler ve hyalüronik asit, keratan sülfat, kondromin sülfat gibi proteoglikanlar bulunmaktadır. İnorganik matriksin büyük kısmını kalsiyum ve fosfat oluşturmaktadır. Bunun yanında magnezyum, bikarbonat, sodyum, potasyum, klor, sitrat ve flor da inorganik matriksin içinde bulunmaktadır. Kemik ekstrasellüler matriksinin büyük kısmını kalsiyum hidroksiapatit oluştururarak kemik rijidite ve sağlamlılığını sağlar.

Kompakt kemik içinde hücreler arası matriksin katmanları ve osteositler merkezi kanallar çevresinde osteon olarak adlandırılan dairesel desen içinde yerleşirler. **(Resim 1)** Osteositler lakuna boşlukları içinde bulunur. Bu osteonlar kemik uzun eksenine paralel yerleşerek darbelere karşı dayanıklılığı artırır. Osteon merkezinden geçen Haversian kanalları damar ve sinirleri barındırır ve Volkmann kanalları yatay olarak birbirine bağlar. Osteonlar kanulüküli adı verilen küçük boşluklarla birbirleri ve

haversian sistemiyle iletişim kurarlar. Kansellöz kemik osteositleri içerirken doğal gözenekli yapısı sayesinde kanal sistemine ihtiyaç duymaz. Mikroskopik olarak kompakt kemik lamellar yapıda çok düzenli olarak organize olmuş kollojen fibrillerinden oluşan oldukça sağlam bir yapıdır. **(Resim 2)** Hasarlı kemik dokusunda kallus oluşumunda kollojen fibrillerin farklı yönlerde uzanımıyla lamellar yapı bozulur ve yünsü kemik oluşur. Sonuçta remodelling ile lameller yapı değişerek iyileşir. Yünsü kemik doku olgunlaşmamış kemikte de görülmektedir.



Resim 1: Kompakt kemikte osteonlar ve spongiöz kemikte trabekülalar



Resim 2: Yünsü ve lamellar kemik³⁴

1.2. KEMİK DOKUSU HÜCRELERİ

Üç çeşit kemik hücresi bulunmaktadır; osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler. Osteoblastlar, kemik yapımından ve osteoklast regülasyonundan sorumlu olan hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreleri farklılaşarak önce preosteoblast ve sonrasında osteoblast oluşur. Osteoblastlar yeni kemik oluşumu ve remodelling için gerekli olan başta tip 1 kollojen, diğer non kollojenöz proteinler ve proteoglikanları salgılar. Kemikğin inorganik komponenti canlı osteoblast varlığında gerçekleşmektedir. Osteoblastlar bir matriks etrafında dizilmiş haldedir. Bu matriks etrafındaki osteoblastlarca sentezlenmiş ancak kalsifiye olmamıştır. Bu dokuya osteoid doku adı verilir. Bu doku, doku sentezi ve kalsifikasyon arası dönemde ortaya çıkar ve osteoblast maturasyon periyodu adı verilen bu dönem 10 gün kadar sürer.¹ Osteoblastlar sitoplazmik uzantılarıyla diğer osteoblast ve osteositlerle gap-junctionlar aracılığıyla iletişim kurar. Bu bağlantılarla kemik yüzeyinde tek bir hücre gibi katman oluşturur. Osteoblast plazma membranında yüksek alkalin fosfat aktivitesi mevcuttur ve böylece alkalin fosfataz kemik yapım belirteci olarak kullanılabilir. Osteoblast plazma membranında PTH reseptörü, çekirdeğinde östrojen ve D vitamini

reseptörü bulunmaktadır. Kalsitonin reseptörü yoktur. Osteoblast yaşam süresi ortalama 15 gün olup insanda 8 haftaya kadar uzayabilmektedir.

Osteositler, osteoblast hücrelerinin olgunlaşması sonrası kemik matriks içinde hapsolan hücrelerdir. Kemik lamellar yapısında laküna boşluklarında yer alırlar. Osteositlerin mikrofilaman yapısında uzantıları mevcuttur ve bu uzantılarla yapısı Connexin-43 adlı bir proteinden oluşan gap-junction oluştururlar. Ayrıca bu mikrofilamanlarla periostiumu oluşturan hücrelerle iletişim kurarlar. Osteosit canlılığı etraftaki kemik matriksi için önemlidir. Fiziksel ve kimyasal etkilere çok hızlı yanıt verir. Osteosit ölümü etrafındaki dokunun ölümü için olayları başlatır.

Osteoklastlar kemik iliğinde monosit ya da monosit benzeri hücrelerden kaynaklanan ortalama 50 kadar nükleus içeren dev hücrelerdir. Bu dev hücreler kemik yüzeyine doğru migrasyon gösteren Howship's lakünası adı verilen irregüler kaviteler içinde lokalize olurlar. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücre olup kalsifiye matriks rezorpsiyonunu başlatmak için özelleşmiştir. Osteoklastlarda kalsitonin ve östrojen reseptörü bulunur. Hemapoetik kök hücrelerin uygun uyarılarıyla makrofajdan osteoklast gelişmektedir. Makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) uygun seviyelerde osteoklast gelişimini uyarır. M-CSF tek başına yeterli değildir. Progenitor hücrelerin osteoklastik seriye yönlenebilmesi ve kalsitonin reseptörü ile karbonik anhidraz II enzim aktivitesi sergileyebilmek için bir takım lokal uyarılara ihtiyaç duyulur. Bunlardan en önemlisi ortamda stromal hücrelerin veya osteoblastların bulunmasıdır. Osteoklast serisi farklılaşmasında sistemik faktörler arasında 1,25 hidroksi vitamin D₃, tümör nekrozis faktör (TNF) ve parathormon (PTH) sayılabilir. Ek olarak IL-6 ve IL-11 osteoklast hücre gelişimi için etkilidir. Osteoklastlar integrin adı verilen reseptörler ile hücre yüzeyine bağlanır. Hücre yüzeyine bağlanınca integrinler fokal adezyon kinazları aktifleyerek osteoklastların polarizasyonunu başlatır. Böylece osteoklastın kemik yüzey karşısındaki plazma membranı dalgalı hale gelir. Hücre yüzeyinin aldığı bu şekle kırışık kenar (ruffled border) ya da Podosom denir. Osteoklast kemik ile arasındaki kırışık yüzeyden asidik sıvı salgılayarak kemiğin hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini sağlar. Osteoklastlar, matriks içinde kollojeni yıkmak için katepsin salgılar. Ayrıca Gelatinaz-B ve MMP-9 ile karbonik anhidraz ve tartarata rezistans asit fosfatazı salgırlar.²

1.3. KEMİK DOKU REMODELLİNG SÜRECİ

Kemik, osteoblastlar tarafından sürekli depolanmakta ve osteoklastlar tarafından sürekli absorbe edilmektedir. Büyümekte olan kemikler dışında depolanma ve absorpsiyon bir denge halindedir. Osteoklastlar küçük yoğun kitleler halinde birkaç haftada yakl aşık 0.1mm genişliğinde ve 1 mm uzunluğunda kemik defektleri oluşturur ve osteoklastlar kaybolup yerini osteoblastlar alır. Sonrasında aylarca sürebilen kemik depolanmasıyla tüneller doluncaya kadar lameller şeklinde yeni kemik yapımı gerçekleşir. Yeni kemik yapım halkaları Haversian kanallarına ulaşınca durur.

Kemik yüzeyinde meydana gelen kemik depolanması ve absorpsiyonlar planlı bir denge halinde sürmekte ve eski kemiklerin yerini bu sayede sağlıklı genç kemikler doldurmaktadır. İnsanda doruk kemik kütleline ortalama 30 yaşında ulaşılmaktadır ve sağlıklı erişkin insanda kemik kütleline bu remodelling sürecinde kemik kütleline herhangi bir artma ya da azalma olmaz. Remodelling süreci 5 aşamada tanımlanmıştır

Resim 3:

1.Aktivasyon: Osteoklastların alana çekilmesidir. Paratiroid hormon ve tiroid hormonlar aktivasyon sıklığını artırmaktadır. Kalsitriol de aktivasyon sıklığını artırır ancak bu fizyolojik bir etkiden çok farmakolojik bir etkidir. Gonadal steroidler ve kalsitonin aktivasyon inhibitörleridir.

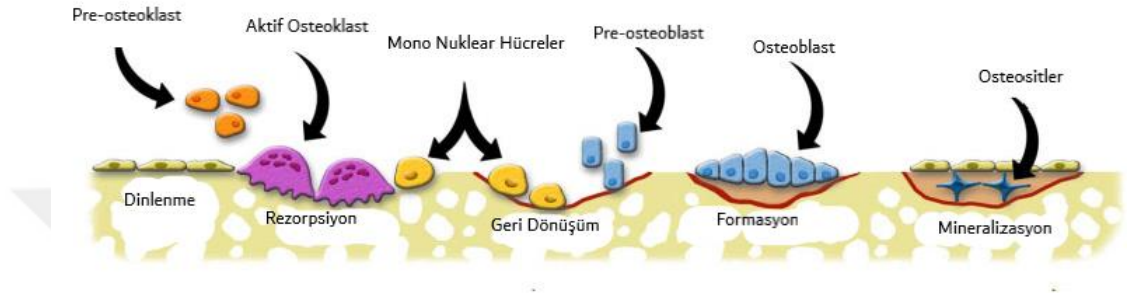
2. Rezorpsiyon: Aktive edilmiş osteoklastların yıkımı gerçekleştirdiği aşamadır. Osteoklastlar yapılarında yer alan organelleri aracılığıyla yüzeye tutunur ve salgıladıkları enzimleri aracılığıyla kemik yıkımını gerçekleştirirler. Mevcut kalsiyum başka vücut fonksiyonlarında kullanılmak üzere kana salınır ve osteoklastlar kaldırılır.

3.Geri Dönüşüm: Mezenkimal kök hücreler görülür ve pre-osteoblastlardan osteoblastlar oluşur. Osteoblastlar rezorpsiyon alanına yönlendirilir. Osteoklastların faaliyet gösterdiği rezorpsiyon alanında mononükleer-makrofaj benzeri hücrelerin aktivasyonu ile rezorpsiyon alanı sınırlarını belirleyen sement hattı oluşur.

4.Formasyon: Osteoblastların faaliyet gösterdiği aşamadır. Osteoblastlar kemik matriks sentezini gerçekleştirir ve sonra bunların bir kısmı osteosite dönüşür. Oluşan

osteoid dokunun mineralizasyonu yaklaşık 10 günde gerçekleşmektedir. Formasyon aşamasında osteoblast aktivitesi ortalama 2-3 ay sürmektedir.

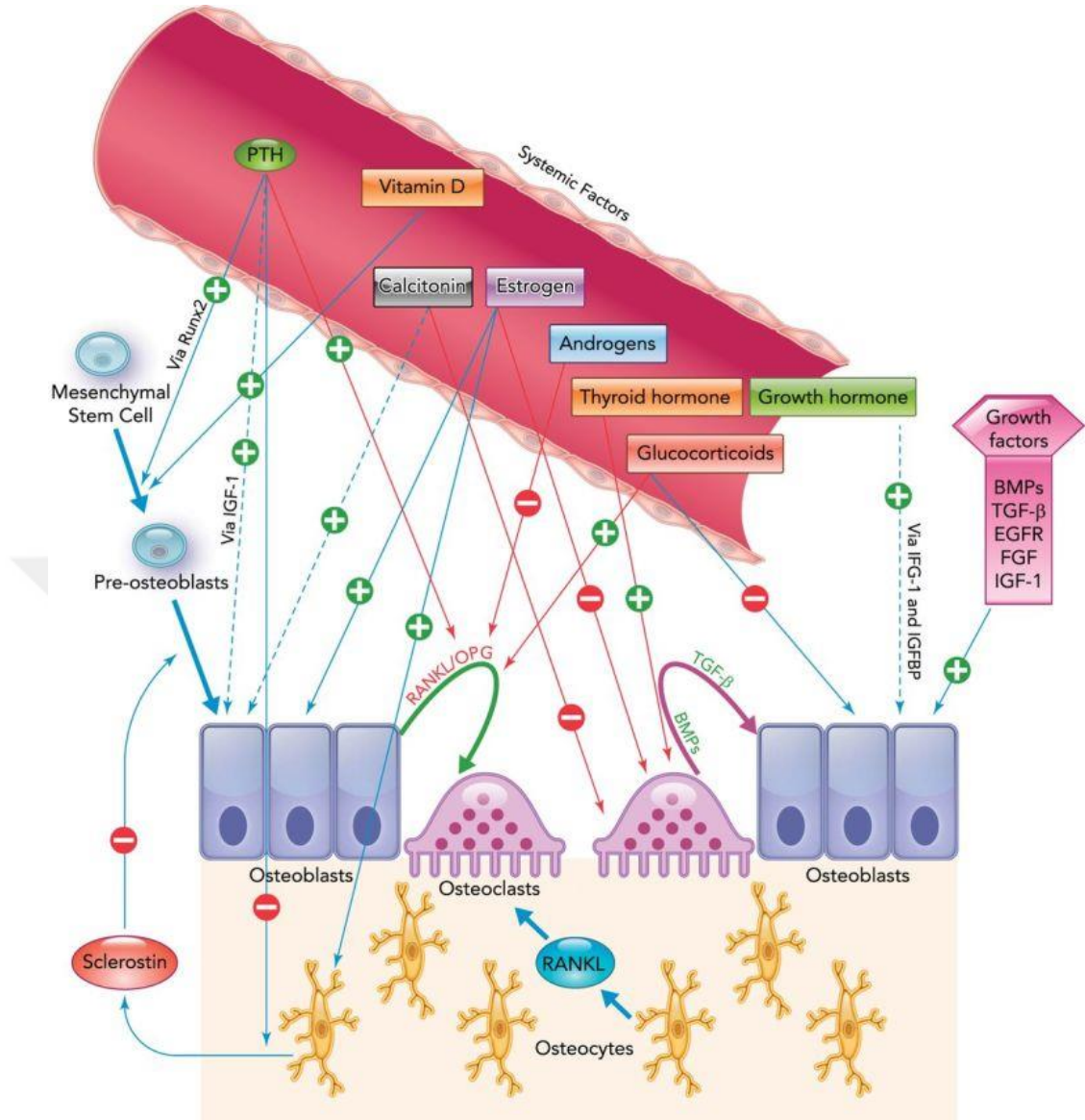
5.Dinlenme: Bu aşamada kemik doku bir sonraki remodelling sürecine kadar dinlenmektedir.



Resim 3: Kemikte remodelling süreci

Kemik remodalizasyon kapasitesi çocuklarda erişkinlerden yaklaşık 5 kat daha fazladır.³ Erişkin bir insanda kemik döngüsü ortalama 6 ay sürmektedir. Trabeküler kemik kortikal kemikten remodelling açısından daha aktif olup remodelling esas olarak kemiğin endosteal yüzeyinde gerçekleşmektedir.

Kemik remodalizasyon süreci çeşitli lokal ve sistemik faktörlerin salgılanması ya da azalması ile düzenlenmektedir.⁴ Kalsitonin (CT), Parathormon (PTH), Vitamin D₃ ve Östrojen ana düzenleyici hormonlardır. İlk üç hormon serum kalsiyum seviyesiyle kontrol edilmektedir. Sistemik hormonların dışında IGF, TGF- β , FGF, EGF ve BMP gibi büyüme faktörleri kemik remodalizasyonunda önemli rol almaktadır.



Resim 4: Kemik remodelling sistemik regülasyonu⁴

1.4. KEMİK REMODELLING SÜRECİ KONTROLÜNDE HORMONLAR

1.4.1. Parathormon

Parathormon (PTH), paratiroid bezleri tarafından sentezlenip salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. PTH asıl görevi kalsiyum regülasyonunu sağlamaktır. Bu etkisini kemikten kalsiyum emilimini yapmasının yanında kalın bağırsak ve renal tübül hücrelerinden kalsiyum emilimini artırarak gösterir. Serum kalsiyum seviyesi ile

PTH seviyesi arasında zıt bir korelasyon mevcuttur. Kemik metabolizmasına anabolik etkileri olduğu bilinmektedir. Yüksek doz PTH osteoklastları aktive ederken aralıklı ve düşük doz PTH osteoblastları aktive eder. Osteoblastlarda PTH reseptörü bulunurken osteoklastlarda bulunmamaktadır. PTH osteoblastlara etki etmesiyle osteoklastları aktive edici sinyaller üretilmektedir.

1.4.2. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃

Vitamin D kemiğin normal gelişimi ve devamlılığı için esansiyeldir. Deride ultraviyole ışınların etkisiyle 7 dehidrokolestrolden üretilir. Karaciğerde diyetle alınan D vitamini Vit-D₃-25-hidroksilaz enzimiyle hidroksillenir. Renal tubül hücrelerinde, bağırsakta, kıkırdakta ve plasentada bulunan 1- hidroksilaz ile tekrar hidroksillenir ve 1,25 dihidroksi Vit-D₃ oluşur. Bu vitaminin en aktif formu olup kalsitriol olarak da isimlendirilir. Aktif 1 α ,25(OH)₂ D₃ kemik, bağırsak, böbrek ve kemikte vitamin D reseptörüne bağlanıp kalsiyum ve kemik hemostazında önemli rol alır. Vitamin D₃ kemik formasyonu üzerine etkisini osteokalsin üzerinden göstermektedir. Ayrıca IGF-1'in osteoblast üzerine reseptörlere bağlanmasını stimüle etmektedir. Vitamin D diyetle alınan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Eğer diyetle alınan kalsiyum ve fosfor yeterli değilse osteoklast prekürsörlerini uyararak kemikten kalsiyum ve fosfor emilimine neden olur.

1.4.3. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden salgılanan 32 aminoasitlik polipeptid şeklinde bir hormondur. Kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyum seviyesini düşürücü etki gösterir. Etkisini doğrudan osteoklast reseptörleri üzerinden göstermektedir. Kalsitoninin kemik oluşumunu modüle edici bir etkisi bulunmamaktadır.

1.4.4. Östrojen

Östrojen erkek ve kadında kemik metabolizmasının ana düzenleyici hormonlarından biridir. Östrojen doğrudan osteoblast üzerinden etki göstermektedir. Osteoblast apoptozisini engeller ve osteoblast ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Östrojen kollojen gen ekspresyonunu ve IGF-II üretimini artırır. Östrojen osteoklastlarda RANKL bağlı

osteoklast farklılaşmasını baskılar ve kemik rezorpsiyonuna neden olan IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF ve prostoglandinleri baskılar. Östrojenin temel etkisi kemik rezorpsiyonunu engellemek ve kemik formasyonunu korumaktır. Bu etkisini osteoblast üzerinden osteoklast aktivitesini engelleyerek göstermektedir.

1.4.5. Androjenler

Androjenlerin erkek ve kadında kemik kitlesini korumakta faydası vardır. Androjen eksikliği olan erkeklerde kemik kaybının arttığı gösterilmiştir.⁵ Androjenler RANKL/RANK/OPG üzerinden osteoblasta etki ederek dolaylı olarak osteoklast aktivitesini inhibe etmektedir. Androjenler tip 1 kollojen üretimini artırarak kemik formasyonuna etki eder. Osteokalsin ve alkalin fosfataz sekresyonunu artırır.

1.4.6. Tiroid Hormonları

Hipotalamik-Pitiuter-Tiroid döngüsü iskelet gelişimi, kemik kitlesi ve kemik remodelling döngüsüne etki etmektedir. Hipotiroidizmin osteoblast formasyonunu baskıladığı, osteoklast resorpsiyonunu yavaşlattığı ve kemik remodelling sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir. Hipertiroidizmde ise kemik turnover arttığı ve kemik mineral dansitesinin azaldığı ve kırık riskinin arttığı gösterilmiştir.⁶

1.4.7. Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin kemik ve mineral metabolizmasına önemli etkileri vardır. Glukokortikoidler barsaktan kalsiyum rezorpsiyonunu azaltıp idrarda sekresyonunu artırarak buna sekonder PTH sekresyonu artmasına neden olarak kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır. Bunun yanında fizyolojik dozlarda doğrudan kemik kollojen sentezini artırıcı ve kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkileri bulunmaktadır. Yüksek doz glukokortikoid osteoblast formasyon ve diferiasyonunu engellemekte ve kemik rezorpsiyonunu artırıp kemik mineral dansitesini düşürmektedir. Ayrıca yüksek doz glukokortikoid östrojen ve androjenleri baskılayarak da kalsiyum kemik rezorpsiyonuna negatif etki etmektedir.

1.4.8. Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu pitiuter glanddan hipotalamus kontrolünde salgılanan peptid yapıda bir hormondur. Büyüme hormonu osteoblast proliferasyonu ve kollojen üretimini direkt olarak ve IGF-1 üzerinden gerçekleştirir.

1.5. KEMİK REMODELLİNG KONTROLÜNDE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

1.5.1. Kemik Morfojenik Proteinleri (BMP)

Kemik morfojenik proteinler TGF süper ailesinin üyeleridir. BMP 2-4-5-6 ve 7 nin güçlü osteojenik kapasitesi olduğu ve kemik remodelling çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. ⁷ BMP-2 osteokalsin ekspresyonunu yoğun miktarda artırır. BMP 2 ve BMP 4 eksikliğinde yoğun osteoporoz gelişir. BMP-7 ALP aktivitesini regüle eder, osteoblast aktivitesini düzenler ve kemik mineralizasyonunu düzenler.

1.5.2. Transforming Growth Faktör-B (TGF)

Transforming growth faktör (TGF) β erken osteoblast diferiasyonunu ve kemik matriks proteinlerini stimule etmekte ancak geç osteoblast diferiasyonunu inhibe etmektedir. TGF- β etkisi komplekstir. PTH ile koordineli etkiler göstermektedir.

1.5.3. Epidermal Growth Faktör (EGF)

Epidermal Growth faktör (EGF) bir transmembran glikoproteinidir. EGF osteoprogenitör hücre proliferasyonunu artırır. Osteoblastlar üzerinden kemik üzerine anabolik etkileri mevcuttur ancak az miktarda osteoklast üzerinden kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır.

1.5.4. Fibroblast Growth Faktör (FGF)

Fibroblast growth faktör heparine bağlı büyüme faktörü ailesindedir. FGF-2 osteoblastik hücrelerce salgılanır. Kemik ve kartilaj büyüme ve diferiasyonunda önemli bir rolü vardır. FGF-2 PTH ve BMP-2 anabolik etkileri için gereklidir. ⁸ FGF-23 osteoblastlarca üretilip doğrudan böbrek ve paratiroid bezine etki etmektedir ve fosfat homeostazında önemli rol almaktadır.

1.5.5. İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1)

İnsülin like growth faktör (IGF) -1, kemikte kollojen ve matrikst sentezini artırıcı, özellikle osteoblast serisi replikasyon ve diferiasyonunu artırıcı etki göstermektedir. Ayrıca IGF-1, RANK ve RANKL ekspresyonunu sağlayıp osteoblast ve osteoklast arasındaki haberleşmeyi sağlamaktadır. Anabolik etkisi PTH ile sinerjistikdir.

1.5.6. İmmunolojik ve Hematolojik Kökenli Faktörler (Sitokinler)

Sitokinler doğrudan kemik iliği tarafından üretilip kemik mikro çevresine katılır ve kemik hücreleri ile doğrudan etkileşime girerek etkili olur. IL-1 kemik rezorpsiyonunu stimule edici etkiye sahiptir. Osteoporoz ve kronik artritlerde ekspresyonu artmaktadır. IL-1 etkisiyle IL-6 sentezi artmaktadır. IL-6 reseptörleri osteoklast üzerinde bulunmaktadır. Östrojen IL-6 konsantrasyonu azaltmaktadır. TNF- α kemik rezorpsiyonu artırıcı etkiye sahiptir.

2. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve mikro mimarisinde bozulmayla karakterize kemik frajilitesinde artışla sonuçlanan sistemik bir hastalıktır. ⁹ İlk kez 1829 yılında Jean George Lopstein tarafından gözenekli kemik tanımlaması yapılmış, 1940 yıllarında kemik kalsifikasyon bozukluğuna bağlı geliştiği belirtilmiş ve günümüzde tanımı son halini almıştır.

Osteoporoz sistemik bir hastalık olup özellikle femur boyun ve vertebra kırığı başta olmak üzere kırık insidansını önemli miktarda artırmaktadır. Osteoporoz görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun artmasıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da 50-84 yaş erkeklerin %6'sında, kadınların %21'inde osteoporoz saptanmıştır.¹⁰ Ülkemizde yapılan bir çalışmada osteoporoz sıklığı %12,9 olarak bildirilmiştir.¹¹

Amsterdam'da 1996 yılında yapılan kongrede varılan konsensusa göre osteoporoz Kemik Mineral Yoğunluğunun genç erişkinlerde referans aralığına göre 2,5 birim sapmasıdır.¹² Bu tanımlama Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen verilere göre yapılmaktadır. Her iki cinsiyette değerlendirme T skoruna göre yapılmaktadır ancak yaşlılarda ve çocuklarda Z skoru önem kazanmaktadır.

T Skoru: Kemik kütlesinin genç yetişkin popülasyonun doruk kemik kütlesi ile olan kıyaslanmanın standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır.

Z Skoru: Ölçüm yapılan kişinin aynı yaş ve cinsiyete göre kemik kütlesi kıyaslamasının standart deviasyon olarak tanımlanmasıdır.

2.1. OSTEOPOROZ TANISI

2.1.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) T Skoruna Göre Tanı Kriterleri: ¹²

Normal: T skorunun -1 Standart Deviasyon (SD) ve üzeri olmasıdır.

Osteopeni: T skorunun -1 ve -2,5 SD arasında olmasıdır.

Osteoporoz: T skorunun -2,5 SD altında olmasıdır.

Ciddi Osteoporoz: T skorunun -2,5 SD altında olması ve bir ya da birden fazla osteoporotik kırık olmasıdır.

2.2. OSTEOPOROZ SINIFLAMASI

Osteoporozun yaş, lokalizasyon, etiyoloji ve tutulan kemik doku gibi birçok açıdan sınıflandırılması yapılmıştır. (Tablo:1)

Yaşa Göre	Juvenil Osteoporoz Erişkin Osteoporoz Senil Osteoporoz
Lokalizasyona Göre	Yaygın Osteoporoz Bölgesel Osteoporoz
Tutulan Kemik Dokuya Göre	Kortikal Osteoporoz Trabeküler Osteoporoz
Etyolojiye Göre	Primer Osteoporoz Sekonder Osteoporoz
Histolojik Görünüme Göre	Hızlı Döngülü Osteoporoz Yavaş Döngülü Osteoporoz

Tablo 1: Osteoporoz Sınıflaması

Albright; osteoporozu ilk olarak 3 gruba ayırmıştır:

- 1- 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz
- 2- 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil osteoporoz
- 3- Menopoz yaşlanma gibi bir nedenin ortaya koyulamadığı idiopatik osteoporoz

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton bu sınıflamayı modifiye ederek Tip I ve Tip II OP tanımlarını gündeme getirmişlerdir. Tip 1 ve Tip 2 Osteoporoz fraktür tipi, hormonal değişiklikler, etyopatogenez ve bölgesel kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri yönünden farklılıklar göstermektedir.¹³

Farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte yaygın olarak kullanılan sınıflama etyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır. Etyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. (Tablo: 2)

Bu sınıflamada en büyük hasta grubunu Post-menopozal (Tip I) ve senil (Tip II) hasta grupları oluşturmaktadır.

2.2.1. Post-menopozal Osteoporoz (Tip I)

Tip I osteoporoz, 45-65 yaş arası postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar ve östrojen eksikliğine sekonder gelişir. Çalışmalarda kemik kaybının perimenopozal dönemde başladığı ve menopoz sonrası özellikle ilk 10 yılda arttığı ve sonrasında yaşlanmayla hızlandığı gösterilmiştir. Kortikal kemik kütlesi trabeküler kemiğin 4 katı olmasına rağmen trabeküler kemik hacmi daha fazla olduğu için kemik kaybı trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre daha belirgindir ve menopoz sonrası ilk 3-4 yılda daha fazladır. Postmenopozal kemik kaybı, başlıca artmış osteoklastik aktiviteden kaynaklanır. Yapım ve yıkım arasındaki denge bozulmuştur. Bunun nedenleri ise düşük östrojen seviyeleri, osteoklastik aktiviteyi arttıran sitokin düzeyleri ve artmış osteoblast apoptozudur. İdrarla kalsiyum atılımı artar ve bağırsakta absorpsiyonu azalır. Paratiroid Hormon (PTH) ve Kalsitriol düzeyi düşer. En belirgin klinik bulgu düşük enerjili travmalar sonucu ortaya çıkan vertebra ve distal radius kırıklarıdır.¹³

2.2.2. Senil Osteoporoz (Tip II)

Senil osteoporoz 65 yaş üzeri kadın ve erkekleri etkiler. Kadın erkek oranı 2/1'dir. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı eşit miktardadır. Kemik kaybından sorumlu 2 mekanizma, sekonder hiperparatiroidizm ve yaşa bağlı olarak azalmış osteoblastik aktivitedir. Ayrıca genel hücresel yaşlanma, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktör seviyelerinde ve sitokinlere karşı hücresel cevapta azalma Tip 2 osteoporozun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Proksimal femur, proksimal tibia, pelvis ve vertebra kırıkları sık görülür.

Primer Osteoporoz:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Postmenopozal Osteoporoz (Tip I) 2. Senil Osteoporoz (Tip II) 3. Juvenil Osteoporoz
Sekonder Osteoporoz:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Endokrin Hastalıklar 2. Bağ dokusu Hastalıkları 3. Gastrointestinal Hastalıklar 4. Hematolojik Hastalıklar 5. Genetik Hastalıklar 6. Diyetle İlgili Nedenler 7. İlaç Kullanımı 8. Maligniteler 9. İmmobilizasyon

Tablo 2: Osteoporozun etyolojik sınıflaması

	Tip I	Tip II
Yaş	45-65	>65
Kadın/Erkek Oranı	6/1	2/1
Patogenez	Artmış osteoklast aktivitesi	Azalmış osteoblast aktivitesi
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı, kısa sürede	Yavaş, uzun sürede
Tutulan Kemik	Trabeküler	Trabeküler + Kortikal
Serum Ca ve P	Normal	Normal
PTH Fonksiyonu	Azalır	Artar
Ca Absorpsiyonu	Azalır	Azalır
İdrarda Ca	Artar	Normal
Kırık Lokasyonu	Distal radius, vertebra (Çökme)	Kalça, vertebra (çok sayıda kama şeklinde)
Neden	Menopoza bağlı faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler

Tablo 3: Tip I ve Tip II osteoporoz kıyaslaması

2.3. OSTEOPOROZ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Osteoporoz gelişiminde risk faktörlerini tanımak kemik dansitesinde azalma ve kırık oluşum etiolojisinin anlaşılmasını sağlar. Risk faktörüne sahip kişilerin tanınıp önceden koruyucu tedavi başlanabilir.

2.3.1. Yaş, Cinsiyet

Pik kemik yoğunluğuna 30lu yaşlarda ulaşılmaktadır. Yaşlanma ile kemik dokusunda önemli değişiklikler meydana gelir. Kemik yapımında azalma ve yıkımında artış meydana gelir. Yaşlanmayla beraber diyetle alınan kalsiyum azalır ve kalsiyumun bağırsaktan emilimi azalmaktadır.

Kadınlarda özellikle menopozun ilk yıllarında kemik kayıp hızı yüksektir ve kayıp yaşla beraber devam eder.¹⁴ Erkeklerde yaşla beraber kortikal kemik hücrelerinde kayıp olmakla beraber kadınlardaki kadar hızlı değildir çünkü kadınlarda menopoza bağlı olarak çok miktarda kayıp vardır. Erkeklerde kortikal kemik kalınlığının daha fazla olması apendiküler iskelet kırıklarının daha az olmasını açıklamaktadır. Kırıklar 45 yaştan önce erkeklerde, 45 yaş sonrası kadınlarda yoğun yaşanmaktadır. Genç erkeklerde kırıklar ciddi travmalara bağlı olup yaşlı nüfusta kadınlarda basit travmalarla osteoporotik kırıklar olmaktadır.¹⁵

2.3.2. Irk

İrksal değişiklikler osteoporoz epidemiyolojik çalışmalarında belirgindir. Genel olarak beyaz ırkta, siyah ve Asya toplumlarına kıyasla osteoporoz ve kalça kırığı insidansı daha fazladır.¹⁶ Düşük vücut kitle indeksine sahip ve vücut yağ yüzdesi düşük olan kadınlar, düşük kemik kütlesi ve hızlı kemik kaybı açısından risk altındadır.

2.3.3. Seks hormonları ile İlgili Faktörler

Geç menarş, erken menopoz, az sayıda gebelik, düzensiz menstruasyon ve iyatrojenik ooferektomi osteoporoz için risk faktörüdür. Östrojen eksikliği kadınlarda kemik kaybından sorumludur.

Spinal osteoporozlu erkeklerin yaklaşık %30'unda uzun süreli testesteron eksikliği bulunmaktadır. Primer veya sekonder hipogonadizm yapan herhangi bir neden erkeklerde osteoporozu neden olmaktadır. Testosteron eksikliği osteoporoz ve kalça kırığı için önemli bir risk faktörüdür.¹⁷ Hipogonadizmde plazma 1.25 hidroksi D vitamini konsantrasyonu azalmakta ve buna bağlı olarak kalsiyum emilimi azalmasına ve artmış kemik formasyonuna neden olmaktadır.

2.3.4. Yaşam tarzı, Egzersiz

Fiziksel aktivite, pik kemik kütlesinin oluşması ve sürdürülmesinde, egzersizle yük uygulanan bölgede kırık riskinin azaltılmasına katkıda bulunur.¹⁸ Kemiğin yeniden yapılanmasında etkili faktörler kas kontraksiyonu ve mekanik yüklenmedir. Sedanter bir yaşam tarzında kemik kütlesi azalmakta, osteoporoz gelişimi hızlanmakta ve kemik kırığı riski artmaktadır.

2.3.5. Beslenme alışkanlıkları, Kötü alışkanlıklar

Kalsiyumdan zengin diyet kemik mineral yoğunluğunu ve kemik kütlesini doğrudan etkilemektedir. Özellikle çocukluk ve adölesans döneminde kalsiyumdan zengin gıdalarla beslenme osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırık gelişim riskini azaltmaktadır.

Sigara doğrudan kemiğe toksik olup hem menapoza daha erken girmeye neden olmakta hem de kemik kütlesi ve mineralizasyonunu azaltmaktadır. Aşırı alkol tüketimi kalsiyum emilimini azaltıp, atılımını artırmaktadır.¹⁹ Alkol alımına bağlı olarak testosteron azalması ve kortikosteroid azalışı osteoporozu ve osteoporozla bağlı kırık riskini artırır.

2.4. OSTEOPOROZ KLİNİK SEYRİ

Osteoporoz sessiz bir hastalık olup çoğunlukla hastalar tarafından fark edilmez. Çoğunlukla kırık oluşmadan bulgu vermez. Genelde hastaların ilk şikayetleri vertebra kırıklarına bağlı bel ve sırt ağrıları ve kamburluktur. Çökme kırığı oluşan vertebraya diğer vertebraların eşlik etmesiyle hastada kamburluk ve boy kısalması gelişir. Osteoporozla sekonder gelişen vertebra kırıklarında çoğunlukla nörolojik defisit gelişmez. Torakal kifozun ilerlediği hastalarda egzersiz toleransı azalır. Kısıtlayıcı tipte akciğer hastalığı gelişerek akciğer fonksiyonları baskılanabilir.²⁰ Hastada solunum fonksiyon bozukluğuyla beraber reflü, konstipasyon gibi gastrointestinal şikayetler de görülebilir.

Osteoporoz hastalarında basit boy mesafesinde ev içi düşmeler sonucu patolojik kırıklar gelişir. Çok osteoporotik hastalarda eğilme, ağırlık kaldırma ve hatta yatak içi

dönmelerde bile kırıklar gelişebilir. Osteoporoz hastalarında düşme sonucu en çok el bileği, kalça ve vertebra kırıkları gelişir.

Menopoz sonrası kadınlarda kalça kırığı riski iki kat daha fazladır. Kadınlarda kalça kırığı insidansı 50-54 grubuyla kıyasla 70-74 yaş arası 7 kat daha fazladır.²¹ Kalça kırıkları hastalarda ciddi mortalite ve morbidite artışına neden olmaktadır. İlk yıl mortalitesi %33'tür.²² İleri yaşta ve erkek cinsiyette mortalite oranı artmaktadır. Yaşayan hastalarda ise yaşam kalitesi ciddi oranda düşmektedir.

Osteoporoz hastalarda depresyona neden olmaktadır. Bunun yanında depresyonda katekolamin salgılanmasının artışı, kullanılan antidepresan ilaçlar, kişinin beslenme düzeninin bozulması ve azalmış fiziksel aktivite osteoporozu neden olmaktadır.²³

Osteoporozda kırık oluşmadan önce sessiz klinik dönemde tanı konulması, hasta morbidite ve mortalitesinin azaltılması açısından önemlidir.

Osteoporoz tanısı ve takibinde radyolojik tetkiklerle beraber biyokimyasal belirteçlerden faydalanılır.

2.5. OSTEOPOROZ TANI VE TAKİP YÖNTEMLERİ

2.5.1. Radyolojik Yöntemler

2.5.1.1. Dual X Işını Absorbsiyometri:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) osteoporozu Dual X ışını absorbsiyometri (DEXA) ile yapılan ölçümleri temel alarak tanımlamıştır.²⁴ 1987'de kullanılmaya başlanan DEXA, kemik mineral yoğunluğu (KMY) belirlemede pratik olarak en sık kullanılan tekniktir. Herhangi bir bölgeden yapılan KMY ölçümü kırık riskini öngörebilir ancak KMY takibi yapmak ve osteoporoz tanısı koymakta en uygun bölge el bileği, femur boynu ve vertebradır. Osteoporozda kırık riski ile DEXA ile ölçülen KMY arasında ve ilaç tedavisi ile KMY artışı sonrasında kırık riskinde azalma arasında doğru bir korelasyon mevcuttur. Radyasyon dozu çok düşüktür.²⁵ DEXA kemik alanını ve kemik mineral yoğunluğunu ölçerek bölgesel KMY g/cm² olarak belirler. Günlük pratikte g/cm² yerine T ve Z skorları kullanılmaktadır.¹²

2.5.1.2. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:

Gerçek hacimsel mg/cm^3 olarak KMY hesaplayan tek yöntemdir. Kortikal ve trabeküler kemikleri ayrı ayrı analiz edebilmektedir. Vertebra kırıklarını öngörmeye ve kemik kaybı izleminde daha sensitiftir. Çekim süresi kısadır ancak yüksek doz radyasyon içermesi ve pahalı olması dezavantajlarıdır.¹⁹

2.5.1.3. Kantitatif Ultrasound:

Ses dalgalarının kemikten geçerken zayıflaması prensibine göre ölçüm yapılır. En sık kalkaneus olmak üzere değerlendirme ön kol ve falankslardan ölçüm yapılabilmektedir. Kemik yoğunluğunu direkt olarak göstermediği için osteoporoz tanısında kullanılmaz ancak kütlesi ve yapısı hakkında bilgi verir. Osteoporoz tedavisinin etkisini izlemede kullanılmaz.²⁶

2.5.2. Biyokimyasal Belirteçler

Kemik yoğunluk ölçümü ile kıyasla biyokimyasal belirteçler kemik dönüşümünü daha hızlı yansıtırlar. Örnek olarak tedavi etkisi 4. haftada biyokimyasal olarak ortaya çıkarken, radyolojik olarak kemik yoğunluğu ölçümü 6. aya çıkabilmektedir.

2.5.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri

2.5.2.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP):

ALP osteoid mineralizasyon ve formasyonunda önemli rolü olan bir enzimdir. Tüm serum ALP havuzu kemik, karaciğer, plasenta, böbrek ve barsak izoformlarındadır. Normal karaciğer aktivitesi olan bir erişkinde total ALP aktivitesinin %50'si kemik ve %50'si karaciğer kaynaklıdır.²⁷ Kemiğe özgü ALP kemik yapımı ve mineralizasyon belirteçidir.

2.5.2.1.2. Prokollojen Tip 1 Propeptidler (PICP, PINP):

Osteoblastlar tarafından Tip 1 kollojen sentezi sırasında amino(-N) ve karboksi(-C) polipeptidleri ekstrasellüler endopeptidazlar tarafından koparılmaktadır. Serum Tip 1 kollojen karboksiterminal propeptid (PICP) ve aminoterminal propeptid (PINP) düzeyleri, kemikte osteoblast ve bağ dokusunda fibroblastlarca sentezlenen kollojen

sentezini yansıtmaktadır.²⁸ İmmunoessay ve ELISA yöntemiyle ölçülebilen ve sirkadyen ritm göstermeyen bu propeptidler kemik yapım belirteci olarak kabul edilir.

2.5.2.1.3. Osteokalsin (OC):

Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenen, küçük hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan ve kollojen kaynaklı olmayan bir protein olup sentezi K vitaminine bağımlıdır. Büyük miktarı matrikse bağlı olan osteokalsinin az bir kısmı dolaşıma salınır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum seviyesi yükselir. Osteoporoz tanısından çok tedavi takibinde kullanılan iyi bir belirteçtir.

2.5.2.2. Kemik Rezorpsiyon Belirteçleri

2.5.2.2.1. Tip 1 Kollojen N-Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollojen C – Telopeptid (CTx):

Komşu kollojen molekülleri arasında olan çapraz bağlar kollojeni stabilize etmektedir. Çapraz bağlar Tip 1 kollojenin aminoterminal ucu ile diğer moleküldeki pridinolini birbirine bağlar. Kemik yıkımı sırasında kollojene bağlı amino ve karboksi terminal fragmanları dolaşıma salınmakta ve idrarla atılmaktadır.²⁹ NTx ve CTx tanı testi olarak değil, bazal değerler belirlenip tedavi takibinde kullanılmaktadır.

2.5.2.2.2. Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRACP):

TRACP osteoklastlardan salgılanan kemik yıkım belirtecidir. TRACP5 a ve TRACP5 b olarak iki forma sahiptir ve osteoklastlara özgü olan TRACP5 b immunoassay yöntemlerle ölçülmektedir.³⁰

2.5.2.2.3. Hidroksiprolin (Hyp):

Hyp, vücutta kollojende bulunan temel aminoasittir. Serbest Hyp %90'ı kemik kaynaklıdır ve karaciğerde metabolize edilmektedir.³¹ Kemik yıkımında Hyp %10'u idrara geçmektedir ve idrarla en uzun sürede atılan kemik yıkım göstergelerinden biridir.

2.5.2.2.4. Hidroksilizin:

Hidroksilizin kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan idrarla tamamen atılır ve diyetten etkilenmez.

2.5.2.2.5. Piridinolin (PYD) ve Deoksipiridinolin (DPD):

Kemikte Tip 1 kollojenin çapraz bağlarını oluşturan bu moleküller kollojenin bozulması sonucu açığa çıkar. PYD kemik, kıkırdak, damar ve ligamentlerde bulunurken, DPD sadece kemik ve dentinde bulunur. PYD ve DPD idrardaki yüksek seviyeleri kemik rezorpsiyon ve kemik yıkımının göstergesi olup yeni sentezlenen kollojenden ve besinsel kaynaklardan etkilenmez.³²

2.6. KALÇA VE MAJOR OSTEOPOROTİK KIRIK RİSKİNİN HESAPLANMASI (FRAX)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen FRAX aracı ile 10 yıl içinde kalça kırığı ya da osteoporotik bir kırık (vertebra, önkol ya da proksimal humerus gibi) geçirme riski hesaplanabilmektedir. Bu klinik ölçüm yönteminde femur boyun kemik mineral yoğunluğu ile klinik risk faktörler birleştirilerek hasta modellerine göre 10 yıllık risk belirlenebilmektedir.³³

FRAX 40-90 yaş arası her iki cinsiyette de risk faktörlerini ve kemik mineral yoğunluğunu esas alarak kırık riskini belirlemekte kullanılır ancak kırık riski belirlenirken risk faktörlerinde doz ve süre ile önceden geçirilen kırık sayısı ve yeri dikkate alınmamıştır. Ayrıca; kırık için tüm risk faktörlerini kapsamayıp ülkelerdeki epidemiyolojik verilere bağlıdır.

1.Yaş	7.Ebeveynlerinde kalça kırığı öyküsü
2.Cinsiyet	8.Romatoid Artrit
3.Femur boyun KMY	9.Sigara kullanımı
4.Vücut Kitle İndeksi	10. Alkol kullanımı
5.Glikokortikoid kullanımı	
6.Önceki osteoporotik kırık öyküsü	

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Kırık Riski Belirleme Aracı (FRAX)³³



3. OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) osteoporoz tedavisiyle alakalı şu önerilerde bulunmaktadır³⁵:

- Post- menopozal her kadın osteoporoz konusunda bilgilendirilmelidir.
- 65 yaş üzeri tüm kadınlar ile 65 yaş altında olup en az bir risk faktörü olan kadınlarda yılda 1 KMY ölçümü yapılmalıdır.
- Herkese günde 1200 mg kalsiyum ve 400-800 ünite vitamin D almaları, alkol ve sigaradan uzak durmaları önerilmelidir.
- Vertebra ya da kalça kırığı ile gelen tüm postmenopozal kadınların KMY değerlendirilmeli ve osteoporoz tedavi edilmelidir.
- Kırık riskini azaltmak için KMY < -2 olan hastalara ve KMY<-1.5 olan ve risk faktörü olan hastalara tedavi başlanmalıdır.

Kırık öyküsü	Birinci derece akrabada kırık öyküsü
Kadın cinsiyet	İleri yaş
Düşük vücut ağırlığı	Sigara
Alkol	Multipl myelom
Malabsorpsiyon	Beyaz ırk
Romatoid artrit	Düşük kalsiyum alımı
Renal hastalık	Vitamin D eksikliği
Karaciğer hastalığı	Post-transplantasyon
Heparin	İdiopatik hiperkalsiüri
Görme azlığı	Yetersiz fiziksel aktivite
Antineoplastikler	Siklosporin
Glukokortikoidler	Anti-konvülsanlar
Demans	LHRH analogları
Hipertiroidi	Tiroid hormon tedavisi
Hiperparatiroidi	E2 ya da testosteron eksikliği
AIDS	Diğer ek kronik hastalıklar

Tablo 5: Düşük KMY dışında kalça kırığı için ek risk faktörleri

3.1. KALSİYUM VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİ

Yeterli kalsiyum ve D vitamini tedavisi büyüme döneminde kemik oluşumunu, yaşlılarda ise kemik kaybının yavaşlamasını ve kırıkların önlenmesini sağlar.³⁶ Adölesan dönemde diyetle alınan kalsiyum ve D vitaminin artırılması ulaşılan doruk kemik kütlelerinin artırılmasını sağlar ve tüm erişkinlik döneminde kırıkların azaltılmasında etkilidir.

Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF); 50-70 yaş arası erkeklerin 1000mg/gün, 51 yaş üzeri kadınlar ve 71 yaş üzeri erkeklerin 1200 mg/gün kalsiyum almasını önermektedir.³⁷ Vitamin D 50 yaş ve üzeri 800-1000 IU/gün alımı önerilmektedir.³⁷

Son yıllarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi, güvenilirliği ve dozuyla alakalı çok sayıda tartışma olmasına rağmen, kalsiyum ve vitamin D diyetin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir.³⁸ Çok sayıda yaşlı hastada örneğin; malabsorbsiyon (çölyak hastalığı) ya da başka bağırsak hastalıkları (enflamatuvar bağırsak hastalığı), kronik böbrek yetmezliği, bazı ilaçlara (antiepileptik ilaçlar), evsiz, bakımsız olma, yetersiz güneş ışığı alma ya da çok koyu cilt rengine sahip olmaya bağlı vitamin D eksikliğine rastlanmaktadır. Osteoporozu olan ve özellikle kalça kırığı olan hastalarda antiosteoporoz tedavi alıyor olsa bile vitamin D eksikliğine sık rastlanmaktadır.³⁹

Vitamin D takviyesi serum 25 OH D vitamini seviyesini 30 ng/ml (75 nmol/L) olacak şekilde ayarlanmalıdır. Vitamin D eksikliği olan yetişkinlerde haftalık 50000 IU Vitamin D₂ ya da D₃ ya da günlük 7000 IU olacak şekilde 8-12 hafta kan 25 OH D vitamini seviyesi takip edilerek verilir. Bu rejim günlük 1500-2000 IU ya da yeterli kan seviyesine ulaşılması için ne kadar gerekliyse hesaplanıp takviye edilip devam ettirilir.⁴⁰

Diyetle yeterli kalsiyum alınmadığı durumlarda destek tedavisine geçilir. Kalsiyumun daha iyi emiliminin sağlanması için bir seferde 500 mg'dan fazla doz alınmaması, en sık kullanılan iki formu olan kalsiyum karbonatın gıdalarla ve kalsiyum sitratın aç karna kullanımı önerilmektedir.⁴¹

3.2. K VİTAMİNİ TEDAVİSİ

K vitamini ilk olarak kan koagülasyonunda kritik faktör olarak keşfedilmesine rağmen, son 30 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizmasında da kofaktör olduğu bulunmuş ve araştırmaların ilgi odağı olmuştur.⁶⁰ Kemik oluşumu için üç matriks proteini; osteokalsin, protein S ve matriks Gla protein K vitamini bağımlıdır.⁶¹ Osteokalsin, kemiğin gama karboksi glutamil içeriğinin %80'ini oluşturur. K vitamini, osteokalsinin gama-karboksilasyonunun yanı sıra kalsiyum hemostazı, prostoglandin E₂ ve interlökin-6 gibi kemik metabolizmasının diğer parametrelerini de etkilemektedir. Menakinon-4 ve alifatik zincirin tek başına apoptozisi indükleyerek osteoklast aktivitesini inhibe ettiği ve osteoblastik aktiviteyi uyardığı gösterilmiştir.⁶² Bu etki sonucu kemikte kollojen birikimini ve lizil oksidaz kontrollü enzimatik çapraz bağlanmaları artırdığı bilinmektedir. Ayrıca vitamin K2 analoglarından Menakinon-7 'nin osteoblastik aktiviteyi uyarırken, osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği bilinmektedir.⁶³ Vitamin D sindirim sisteminden kalsiyum emilimi için gerekli olmakla beraber vitamin K renal kalsiyum kaybını azaltmaktadır.

Overektomili sıçanlarda K vitamini kullanımının kemik mimarisini geliştirdiği, mineral / matriks oranını sağlamlaştırdığı ve kalsiyum dengesini düzenlediği gösterilmiştir.⁶⁴

İnsanlarda bifosfonatlar ile K vitamini tedavisi kombinasyonunun osteoporotik kırıkları azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁵

3.3. BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar, günümüzde postmenopozal osteoporozda ve diğer metabolik kemik hastalıklarında en yaygın kullanılan ilaçlardır. Kimyasal olarak kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Kemiğin inorganik bileşenlerine bağlanarak osteoklastları hedef alırlar, osteoklast apoptozunu tetikleyerek kemik döngüsünü ve rezorpsiyonunu azaltırlar. Etki mekanizmalarına göre; nitrojen içermeyen bifosfonatlar (etidronat, tiludronat, klodronat), adenozin

trifosfat üzerinden etki ederler. Nitrojen içeren alkil-amino bifosfonatlar (pamidronat, alendronat, neridronat, olpandronat, ibandronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimi üzerinden etki ederler. Nitrojen içeren heterosiklik bifosfonatlar (risedronat, zoledronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe etmenin yanı sıra yapısal değişiklikleri dengede tutarak inhibitör etkilerini artırır. ⁴²

Bifosfonatlar kemikten çok az miktarda emilir ve emilimi doza bağlı olarak %1-3 arasındadır. Bifosfonatların bu kötü emilimi, lipitlere afinitesinin düşük olması ve parasellüler transportu koruyan negatif polaritesinin olması nedeniyledir. Bifosfonatların %50'si kemiğe tutunur ve geriye kalan miktar metabolize olmadan idrar yoluyla atılmaktadır. Yarı ömürleri uzundur. ⁴³ Bifosfonatlar, oral tabletler olarak, intravenöz infüzyon yoluyla nadiren enjeksiyon formunda kullanılmaktadır.

FDA tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılması onaylanan bifosfonatlar; alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit'dir. Etidronat, pamidronat, tiludronat gibi diğer bisfosfonatların osteoporozda kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır. ⁴⁴

3.3.1. Alendronat

Postmenopozal osteoporoz, steroide bağlı osteoporoz ve erkek osteoporozunda FDA onayı mevcuttur. Ülkemizde 10 mg/gün, 70 mg/hafta ve D vitamini ile kombine olan 70 mg/hafta + 2800 IU kolekalsiferol içeren formları vardır.

Kırık Müdahale Çalışması (FIT) ile post-menopozal osteoporozlu 3658 kadında 3-4 yıl boyunca Alendronat tedavisinin yeni kırık gelişimi üzerine olan etkisi araştırıldı. FIT çalışmasında postmenopozal osteoporozla bağlı vertebra kırığı olan kadınlarda kemik rezorpsiyon belirteçlerinde %59 azalma ile lomber vertebra KMY'de %6,2, femur boyun KMY'de %4,1 artış gözlenmiştir. ⁴⁵ Kalça kırık riskinde azalma 3 yıl boyunca Alendronat alan ve daha önce vertebra kırığı olan hastalarda %51, 4 yıl boyunca Alendronat alan ve vertebra kırığı olmayan hastalarda %56 gözlenmiştir. Kalça kırıklarının önleyici etkisi 18. aydan itibaren anlamlı olup, bu etkinin 36 ay boyunca korunduğu görülmüştür. Haftalık dozun günlük doza eşdeğer KMY değişikliği yarattığı görülmüştür. ⁴⁵

3.3.2. Risedronat

Postmenopozal osteoporoz, steroide bağılı osteoporoz ve erkek osteoporozunda FDA onayı vardır. Ülkemizde 5mg/gün, 35mg/hafta içeren formları mevcuttur. ABD, Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan iki büyük çalışmada vertebra kırığı olan 60'lı yaşların sonlarındaki postmenopozal kadınlarda risedronatın yeni vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerika çalışmasında (85 yaş altı, postmenopozal, en az 1 vertebra kırığı olan 2458 kadın hastada yapılmış randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 3 yıllık çalışma) günde 5 mg risedronat kullanımıyla nonvertebral kırıklar %39 oranında azalmıştır.⁴⁶

3.3.3. İbandronat

2,5 mg/gün tablet veya da bir kez (her ayın aynı tarihinde) 150 mg/ay tablet şeklindedir. Her 3 ayda bir 3 mg intravenöz ibandronat uygulaması da osteoporoz tedavisi için onay almıştır. Günlük ve aralıklı oral ibandronatın kırıklar üzerindeki etkinliği BONE (the iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) çalışmasında araştırılmıştır.⁴⁷ Hastalar randomize edildikten sonra ya 2,5 mg/gün ibandronat, ya her üç ayın ilk 24 gününde gün aşırı 20 mg ibandronat, ya da plasebo tedavi almışlardır. Günlük ve aralıklı uygulama ile yeni morfometrik vertebra kırıkları sırasıyla %52 ve %50 oranında azalmıştır. Yüksek riskli hastaları içeren bir alt grupta (femur boyun T-skor <-3,0 SD) nonvertebral kırık insidansı %69 azalmaktadır.

3.3.4. Zoledronik Asit

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, vertebra dışı ve özellikle kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliğini gösterilmiştir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır. Yılda 1 kez 5 mg, 100 ml solüsyon içinde minimum 15 dakikada uygulanmaktadır.

Zoledronik asit, mineralize kemiğe yüksek afinite göstermekte ve intravenöz uygulama sonrası yüksek kemik turnoverı olan bölgelerde birikmektedir.⁴⁸ Osteoklastların kemik rezorpsiyonu sırasında endostik aktivitesi fazında farnezil

pirofosfat sentetaz enzimini inhibe etmekte protein prenilasyonunu önlemektedir.⁴⁹ Zoledronik asidin mineralize kemiğe ve farnezil pirofosfat sentetaza olan yüksek affinitesinden dolayı etkisi uzun sürmektedir. İn vitro, Zoledronik asidin hidroksiapatite bağlanma affinitesi diğer bifosfanatlardan yüksektir.⁵⁰

HORIZON tekrarlanan kırık çalışmasında son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeniyle cerrahi işlem yapılmış, yaş ortalaması 74,5 olan kişiler alınmış ve primer hedef olarak yeni klinik kırık geçirme oranları göz önünde tutulmuştur.⁵¹ Zoledronik asit uygulanan grupta yeni klinik kırık geçirme riski plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 19 ay içinde %35 azalmıştır. Zoledronik asit uygulaması mortalite oranını da %28 azaltmıştır.

3.3.5. Bifosfanat Yan Etkileri

Bifosfonatlar genelde iyi tolere edilen ilaçlardır. Plasebo ile kıyaslandığında tüm yan etkiler değerlendirildiğinde anlamlı bir fark çıkmamaktadır.

Bifosfonata bağlı çene osteonekrozu, en sık intravenöz bifosfonat kullanan, invaziv dental işlem uygulanmış immunsupere kanser hastalarında gelişmektedir.⁵² Osteoporoza bağlı bifosfonat kullanan sağlıklı popülasyonda ise sıklığı bilinmemektedir. Kötü ağız hijyeni, oral glukokortikoid kullanımı ve kemoterapi kullanımı riski artırmaktadır.

Atipik femur kırıkları glukokortikoid ve proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı⁵³ olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen özellikle uzun süreli bifosfonat kullanan hastalarda atipik femur kırığı riski artmaktadır. Amerikan toplumunda yapılan retrospektif bir çalışmada >15 binden fazla femur kırığı içinde 142 hastada radyolojik olarak patolojik femur kırığı mevcut olup bunlardan 128 hasta bifosfonat kullanmaktaydı.⁵⁴ Faydalı etkileri göz önüne alındığında atipik femur kırığı riski çok düşüktür.

Oral bifosfonat kullanımında gastrointestinal intolerans, özefagal irritasyon ve erozyonu özellikle yanlış kullanımı mevcutsa gelişebilmektedir.⁵⁵ Reflüyü minimize etmek için ilacı öğünden en az yarım saat önce ve dik pozisyonda almaları önerilmektedir.

Grip benzeri semptomlar özellikle Zoledronik asit kullanımına karşılaşılmakla beraber oral ya da intravenöz bifosfonat kullanımında görülebilmektedir.⁵⁶

Kemik resorpsiyonunu engellemesine bağlı bifosfonat tedavisinin başında hipokalsemi görülebilmektedir. Uzun dönem kullanımda kalsiyum seviyesi normale dönmektedir. Semptomatik hipokalsemi renal yetmezlik, vitamin D defekti ve hipoparatiroidizmde görülebilmektedir.⁵⁷

3.4. SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM)

SERM'ler hedef dokuya göre östrojene agonist ya da antagonist etki gösteren hormon olmayan ajanlardır. İdeal SERM meme ve endometriuma etki etmeksizin kemiği korumalıdır. Tamoksifen'in endometrial kanser riskini arttırması nedeni ile sağlıklı post-menopozal kadınlarda kullanımı sakıncalıdır. Bu nedenle günümüzde sentetik SERM'ler tercih edilmektedir. En çok çalışılan sentetik SERM molekülü Raloksifen'dir.

Raloksifen sonuçlarını değerlendirme (MORE) çalışmasında 7705 kadında KMY ve kırık riski değerlendirilmiştir. Hastalar plasebo, 60 mg/gün raloksifen,120 mg/gün raloksifen gruplarına randomize edilmiş; 36 aylık tedavi sonrasında serum osteokalsin ve idrar C terminal telopeptid her iki raloksifen grubunda da plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştır. 60 mg raloksifen grubunda plasebo grubuna göre KMY'de femur boynunda %2,1, vertebrada %2,6 artış görülmüştür. Yeni vertebra kırığı riski her iki raloksifen grubunda da azalmıştır. 4 yılın sonunda 60 mg raloksifen grubunda plaseboya göre kırık riskinde azalma devam etmiştir.⁵⁸ 3 yılın sonunda raloksifen alan grupta, plasebo grubuna göre invaziv meme kanseri insidansında belirgin olarak azalma saptanmıştır.⁵⁹ SERM kullanımında yan etki olarak, venöz tromboemboli ve pulmoner tromboemboli riskinde plaseboya göre artış mevcuttur. Nezle benzeri sendrom, sıcak basmaları, ayak krampları gelişebilir.

3.5. KALSİTONİN

Kalsitonin geçmiş dönemde FDA tarafından post-menopozal osteoporoz tedavisinde onay almasına rağmen korunma için onay almamıştır. İntranasal kullanımı önerilen kalsitoninin vertebra kırığı geçiren hastalarda tekrar vertebra kırığı geçirme riskini %36 azalttığı gösterilmiştir.⁶⁶ Ancak, uzun süreli kullanımıyla ilgili çalışmalarda kanser riskini artırdığı için yarar-zarar oranı dikkate alınıp FDA kararıyla kullanımdan çekilmiştir.⁶⁷

3.6. DENOSUMAB

Denosumab, Kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikorudur. Osteoklast hücre farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Osteoporoz tedavisinde kırık riski yüksek olup diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılması onay almıştır. Denosumab'ın postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebral, nonvertebral ve kalça kırıkları üzerine etkilerinin araştırıldığı faz 3 FREEDOM çalışmasında yüksek risk grubunda kalça kırığını azalttığı ve 3 yılın sonunda tüm vücut bölgelerinde KMY değerlerini artırdığı gösterilmiştir.⁶⁸

3.7. PARATİROİD HORMON VE ANALOGLARI

Osteoporoz tedavisinde kemik kütleini koruyarak, ağrıyı ve yeni kırık insidansını en aza indirmek hedeflenmektedir. Uzun yıllardır antirezorptif ilaçlar olarak bilinen ve osteoklastik aktiviteyi azaltan ajanların kullanımı yaygın olsada, son zamanlarda kemik yapımında artış sağlayan anabolik ajanların tedavideki rolü gittikçe artmaktadır. Tedavide en sık kullanılan iki formu PTH-84 ve PTH-34 olan Teriparatid'dir. Teriparatid 2002 yılında Eli Lilly (Indianapolis, IN, ABD) tarafından geliştirilen, PTH'nin ilk 34 amino asitinden (PTH 1-34) oluşan bir rekombinant insan proteindir. Bu ajan, Escherichia coli türünden DNA rekombinant teknolojiyle üretilmiştir.

Teriparatid yüksek kırık riski olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş veya bunları tolere edemeyen idiyopatik veya hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için FDA onayı almıştır ve günde 20 µg subkutan enjeksiyon olarak kullanılmaktadır.⁶⁹

PTH'nin ana görevi kemikte kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemektir. Bu hormon osteoklastları uyararak kemik yapım mekanizmasını harekete geçirir ve bu uyarılma ile kemik yıkımı başlarken, diğer taraftan ise osteoblastik aktivite başlar. Bunun sonucu yeni kemik yapımı gerçekleşir. PTH'nin sürekli uyarılması ise ileri derecede kemik yıkımına sebep olup, bu yüzden aralıklı PTH salınımı ile kemik yapımı kontrol edilir. Dolaşımdaki serum kalsiyum düzeylerindeki herhangi bir azalma reseptörler aracılığıyla paratiroid bezini uyarır ve PTH salınımını artırır. PTH osteoklastik aktiviteyi uyarır, renal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırır, bu durum aynı zamanda renal fosfat kaybına da neden olur. Dolaylı yoldan ise 1-alfa-hidroksilaz enziminin uyarılmasıyla 1.25 dihidroksi vitamin D artışını sağlayıp bağırsakta kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Tüm bu etkiler PTH'nin kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Yüksek PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemikte katabolik etkisi ve KMY azalttığı bilinmektedir. Ancak düşük dozlarda intermittan uygulanması osteoblast sayı ve aktivitesinde artışa neden olarak kemikte yeniden şekillenmeyi ve yeni matriks oluşumunu artırmakta böylece özellikle vertebra gibi trabeküler kemiklerde olmak üzere KMY'de artış ve kırık riskinde düşme sağlamaktadır.⁷⁰

Teriparatidin genel metabolizmasının ve atılımının tamamen açıklanamamasına karşın, PTH'nin periferik metabolizması karaciğerde spesifik olmayan enzimatik mekanizma ile gerçekleştiği ve bunu takiben atılımı ise böbrekler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Teriparatid subkutan enjeksiyon ile daha yaygın absorbe edilir ve biyoyararlanım yaklaşık %95'tir. Enjeksiyondan sonra serumdaki en yüksek konsantrasyon değerine otuzuncu dakikalarda ulaşır. Teriparatidin yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat olup yaklaşık 3 saat sonra konsantrasyonunda önemli azalmalar olur. Teriparatid uygulandıktan sonra serum kalsiyum seviyesi ise yaklaşık 2 saat sonra artmaya başlar, altıncı saatten sonra seviye azalır, en düşük seviyeler ise 16-24. saatlerdedir.

Randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışmada şiddetli osteoporozu olan 1637 postmenopozal kadında ortalama 21 ay süren tedavi sonrası plasebo grubu ile karşılaştırıldığında günlük 20 veya 40 µg teriparatid tedavisi sonrası vertebra KMY sırası ile %10 ve %14 oranında artarken, femur KMY yaklaşık %3 oranında artmıştır.⁷¹

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, 1 yıllık teriparatid tedavisi sonrası lomber bölgede %9 ve femur KMY'de yaklaşık %2-3 oranında artış sağlanmıştır⁷²

3.8. STRONSIYUM RANELAT

Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini artırarak osteoklast inhibisyonu yapar.

SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) ve TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, stronsiyum ranelatin menopoz sonrası osteoporozun uzun süreli, kronik tedavisi için etkili bir bileşik olduğu teyit edilmiştir.⁷³

4. ÇALIŞMANIN GEREÇ ve YÖNTEMİ

Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 08/01/2020 tarih ve 08 sayılı kararıyla 'Osteoporotik Ratlarda Femur Kırığı İyileşmesinde K Vitamini, Teriparatid, Zoledronik Asid ve Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması' isimli projenin gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir. Biyoistatistik ön değerlendirme ile denek sayısı tespit edilmiş ve ağırlıkları 300-350 gram olan 50 adet 16 haftalık Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

5. DENEY HAYVANLARININ GRUPLANDIRILMASI

50 adet 16 haftalık Sprague Dawley cinsi ağırlıkları 300-350 gram olan dişi sıçan Grup 5 gruba ayrıldı.

Grup A: Haftada 3 gün 1 ml/kg (ortalama 0.3 ml) Serum Saline subkutan verilen ve standart yem ile beslenen

Grup B: Haftada 3 gün 6 mikrogram/kg (ortalama 8 mikrolitre) intraperitoneal Teriparatid verilen ve standart yem ile beslenen

Grup C: Haftada 3 gün 0.1mg/kg (ortalama 0.6 ml) subkutan Zoledronik asit verilen ve standart yem ile beslenen

Grup D: Haftada 3 gün 6 mikrogram/kg intraperitoneal Teriparatid (ortalama 8 mikrolitre) verilen ve 30mg/kg K vitamini içeren yem ile beslenen

Grup E: Haftada 3 gün 0.1mg/kg subkutan Zoledronik asit (ortalama 0.6 ml) verilen ve 30mg/kg K vitamini içeren yem ile beslenen.

Her gruptan rastgele 4er adet sıçan seçilip kemik mineral dansitesi ölçüldü. Tüm ratlar kafeslerde 1 hafta uyum süresi için bekletildi. Tüm deneklere Waynforth tariflediği şekilde⁷⁶ overektomi uygulandı. Operasyon sonrası tüm deneklere Mutoh ve arkadaşlarının tariflediği şekilde⁷⁵ 2 IU/kg dozunda subkutan Heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat, Türkiye) uygulanıp osteoporoz modeli oluşturuldu. Heparin ile osteoporoz oluşturulduktan sonra her gruptan rastgele seçilen 4 deneye kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülerek osteoporoz kanıtlandı. Sonrasında tüm deneklerin sağ ve sol femurlarına delik oluşturularak nondeplase kırık modeli oluşturuldu⁷⁷. Grup A, 1ml/kg Serum Saline haftada 3 gün subkutan verildi. Grup B, 6 mikrogram/kg haftada 3 gün intraperitoneal Teriparatid (Forsteo, Lilly İlaç, ABD) verildi. Grup C, 0.1mg/kg haftada 3 gün subkutan Zoledronik Asit (Zoltonar, World Medicine, Türkiye) verildi. Grup D, 6 mikrogram/kg haftada 3 gün intraperitoneal Teriparatid (Forsteo, Lilly İlaç, ABD) verildi ve 30mg/kg K vitamini içeren yem (Arden, Türkiye) ile beslendi. Grup

E, 0,1 mg/kg haftada 3 gün subkutan Zoledronik asit (Zoltonar, World Medicine, Türkiye) verildi ve 30mg/kg K vitamini (Arden, Türkiye) içeren yem ile beslendi.



6. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ

Her gruptan rastgele dörder adet rat seçilerek overektomi öncesi ve 4 haftalık Heparin tedavisi sonrası Hologic Discovery QDR Serisi çift enerji X ışını absorpsiyometre (DXA) cihazı (Hologic Inc., Bedford, MA, ABD) kullanılarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapıldı. Bu işlem için hayvanın hareketsiz kalması gerektiğinden, sıçanlara 8 saatlik açlık süresi sonrasında periton içine 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Keta-Control, Doğa, Türkiye), 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Basilazin %2 enjektabl çözelti, Bavet, Türkiye) uygulanarak anestezi verildi.



7. DENEY HAYVANLARININ BAKIMI

Tüm deney hayvanlarına 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde standart oda koşulları sağlandı. Oda ısısı 18-20 °C arasında tutuldu. Sıçanlar yem ve hydropac cihazından arıtılıp paketlenen su ile beslendi. Polikarbon kafeslerde barındırıldı. Tüm hayvanlar ortama adaptasyon için bir hafta bekletildi. Operasyondan önce hayvanlara 8 saat açlık uygulandı. Hipotermi oluşmasını engellemek için sıçanlar ısıtmalı cerrahi masada ameliyat edildi ve uyanma esnasında da vücut ısıtması uygulamaya devam edildi.

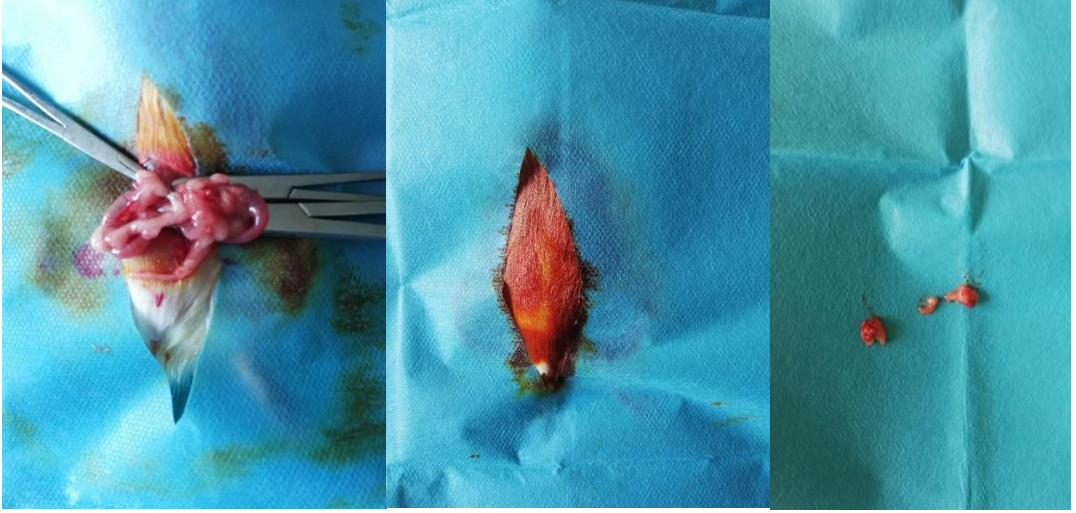
Çalışmanın başladığı ilk günden itibaren 50 olan denek sayısı, her kafeste 5 denek olacak ve hangi kafes hangi gruba ait olduğu yazılacak şekilde düzenlendi. Deneklerin kuyruklarına numaraları yazıldı ve takiplerde numaralarda silinme durumunda yenilendi.



Resim 5: Deney hayvanlarının bakımı

8. OVEREKTOMİ YAPILMASI

Tüm gruplardaki hayvanlar operasyondan 8 saat önceden aç bırakıldı. Periton içine 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Keta-Control, Doğa, Türkiye), 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Basilazin %2 enjektabl çözelti, Bavet, Türkiye) uygulanarak anestezi verildi. Anestezi derinliği ekstremite çekme testi ve kuyruk sıkıştırma yöntemiyle değerlendirildi. Sefazolin sodyum (Sefazol, Mustafa Nevzat, Türkiye) 15mg/kg profilaktik olarak uygulandı. Cerrahi insizyon öncesi, abdomen mekanik olarak traşlanarak kıllar uzaklaştırıldı ve %10 Benzalkolyum Klorür (Zefirolum, Kimpa, Türkiye) ve 10% Povidon İyot (Poviiyodeks, Kimpa, Türkiye) ile hazırlandı. Overektomi standart orta hat insizyonu ile yapıldı. Cilt kesisini takiben her iki rektus abdominis kası arasından girildi. Rektus kılıfı ve periton geçildikten sonra, overlere ulaşmak için barsak ansları ekarte edildi. Barsak ansları deney hayvanının vücut ısısına uygun gazlı bezle nemli tutuldu. Overlere ulaşıldı. Poliglikolik asit (Glikosorb, Boz, Türkiye) sütür yardımıyla bağlamalar yapıp distali eksize edildi. Bipolar koter yardımıyla hemostaz sağlandı. Sırasıyla rektus abdominis kası ve periton Poliglikolik asit (Glikosorb, Boz, Türkiye) sütür ile kapatıldı. Cilt Polipropilen (Monoprolen, Boz, Türkiye) sütür ile kapatıldı. Tüm hayvanlara cerrahi sonrası dönemde 2mg/ml Parasetamol (Parol, Atabay, Türkiye) oral analjezik olarak 24 saat verildi. Doku iyileşmesinin inflamatuvar fazının engellememesi için nonsteroid antienflamatuvar ilaç kullanılmadı. Yangı reaksiyonunu engellememesi için 24 saatten fazla verilmedi.



Resim 6: Overektomi operasyonu

Tüm ratlara günlük 2 IU/kg dozunda subkutan Heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat, Türkiye) verildi. 4 haftalık tedavi sonrası her gruptan dörder adet denek seçilip kemik mineral dansitesi ölçüldü. Kemik mineral dansitesinde anlamlı ölçüde azalma olduğu görüldü ve osteoporoz geliştiği kanıtlandı.

9. KIRIK MODELLERİNİN OLUŞTURULMASI

Tüm deneklere periton içine 40 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Keta-Control, Doğa, Türkiye), 5 mg/kg Ksilazin Hidroklorür (Basilazin %2 enjektabl çözelti, Bavet, Türkiye) uygulanarak anestezi verildi. Anestezi derinliği ekstremite çekme ve kuyruk sıkıştırma testiyle değerlendirildi. İdame doz gereken deneklere dozun %50si kadar ek doz yapıldı. Sefazolin Sodyum (Sefazol, Mustafa Nevzat, Türkiye) 15mg/kg profilaktik olarak uygulandı. Standart olarak tüm deneklerin cerrahi insizyon öncesi, her iki alt ekstremitesi mekanik olarak traşlanarak kıllar uzaklaştırıldı ve %10 Benzalkolyum Klorür (Zefirolum, Kimpa, Türkiye) ve 10% Povidon İyot (Poviiyodeks, Kimpa, Türkiye) ile hazırlandı. Tüm hayvanlara cerrahi sonrası dönemde 2mg/ml parasetamol (Parol, Atabay, Türkiye) oral analjezik olarak 24 saat verildi. Yangı reaksiyonunu engellememesi için 24 saatten fazla verilmedi.

Tüm deneklerin önce sağ femurlarından başlanarak 1 cm insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı ve fascia geçilip muskulus fascia lata split olarak ayrılıp kemiğe ulaşıldı. 0.8 mm Kirchner teliyle delik açılarak nondeplase kırık modeli oluşturuldu. Kas planı ve fascia Poliglikolik asit (Glikosorb, Boz, Türkiye) sutür ile ve cilt Monoprolen (Boz, Türkiye) sutür ile kapatıldı. Aynı operasyon sol taraf için de yapıldı. Sağ taraf femurları histopatolojik inceleme için, sol taraf femurların ise biyomekanik inceleme için kullanılması planlandı.

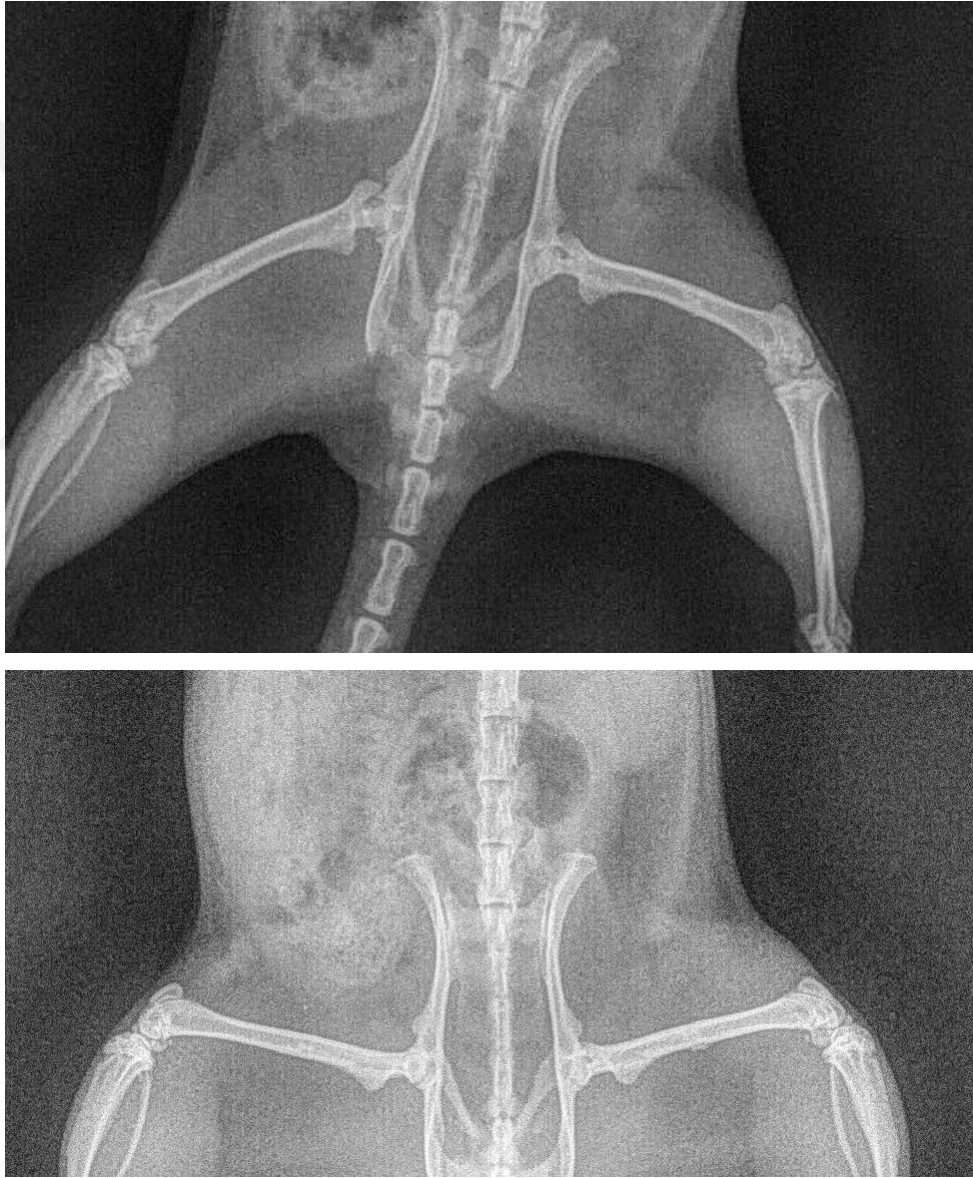


Resim 7: Femur operasyonu

Tüm hayvanlara cerrahi sonrası dönemde 2mg/ml parasetamol (Parol, Atabay, Türkiye) oral olarak analjezik olarak verildi. Doku iyileşmesinin inflamatuvar fazının engellememesi için nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanılmadı. Yangı reaksiyonunu

engellememesi için 24 saatten fazla verilmedi. Tüm deneklerin, postoperatif dönemde mobilize olduğu gözlemlendi.

Femur operasyonunun dördüncü haftası bitiminde tüm deneklere periton içine 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Keta-Control, Doğa, Türkiye), 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Basilazin %2 enjektabl çözelti-Bavet-Türkiye) verilerek anestezi oluşturuldu ve servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifikasyon gerçekleştirildi. Sağ taraf femurları histopatolojik inceleme için, sol femurları biyomekanik inceleme yapmak için çıkarıldı.

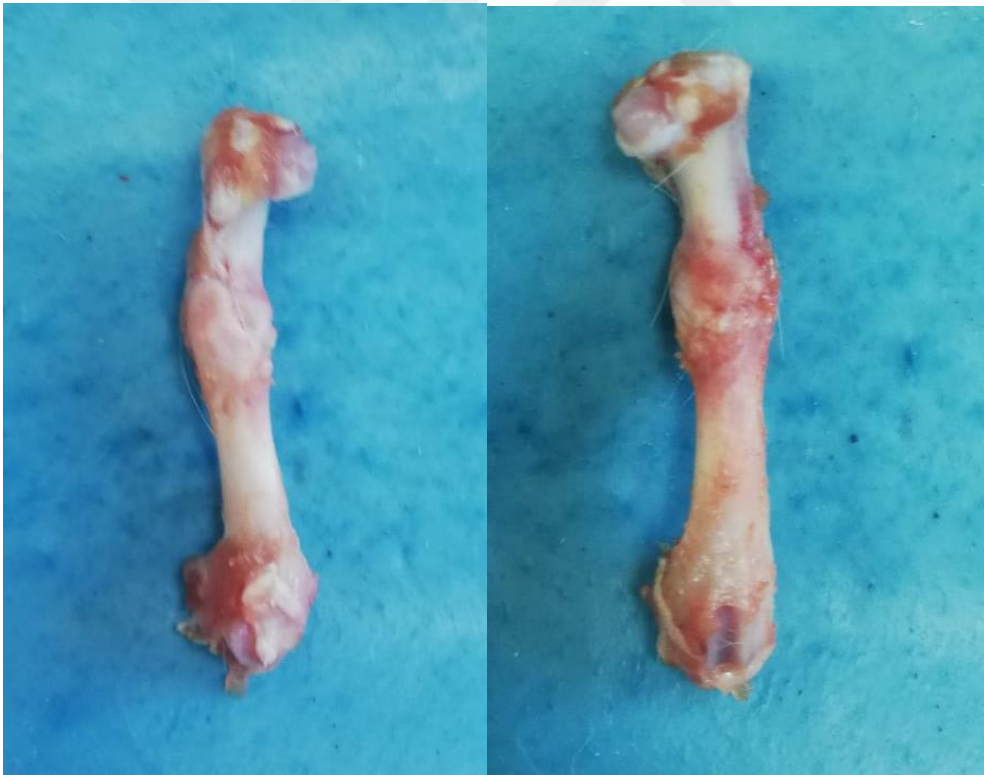


Resim 8: Postoperatif 4. hafta. Femurda delik oluşturulan denek örnek grafileri

10. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME

Femurlar çıkarıldığında delikler görüldü ve 4. haftada femurlar çıkarıldığı için remodellingin gelişmediği görüldü. Çalışma gruplarının birbirine üstünlüğünün belirlenmesi için remodelling olmaması istenen bir durumdur. Deplase kırık gelişen femurlarda kallus formasyonu gözlemlendi. Bir tane femurda malunion ile iyileşme mevcuttu. Nonunion gözlemlenmedi.







Resim 9: Makroskopik olarak kallus formasyonu görülen kemik örnekleri

11. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm grupların sağ femurları histopatolojik değerlendirme için çıkarıldı. Histopatolojik değerlendirmeyi yapan ekibe hangi gruba hangi ilaçların verildiği belirtilmedi.

50 adet femur %10 Formaldehidte 4 gün muhafaza edildi ve %10 Formik Asit çözeltisinde 15 gün dekalsifikasyon için bekletildi. Sonrasında tüm femurlar parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 µm kesitler oluşturulup Hematoksilen-Eozin ile lam boyaması yapıldı. Işık mikroskobu altında kesitler incelendi. Bu preparatların histopatolojik incelemeleri Sakarya Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından örneklerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin (kör olarak) yapılmıştır.

11.1. KEMİK DOKUNUN MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Kırık iyileşmesi Allen ve arkadaşlarının tanımladığı⁷⁴ sınıflama sistemiyle değerlendirildi. Bu sınıflama sisteminde kırık dokunun kemik dokuya dönüşümü ve kallus dokusunda kemikleşmeyi gösteren 7 farklı skor mevcuttur;

Skor 0; Kemik birleşmemesi (non-union), (fibröz dokular)

Skor 1; Tamamlanmamış kırık birleşmesi (fibröz doku içeren kırık)

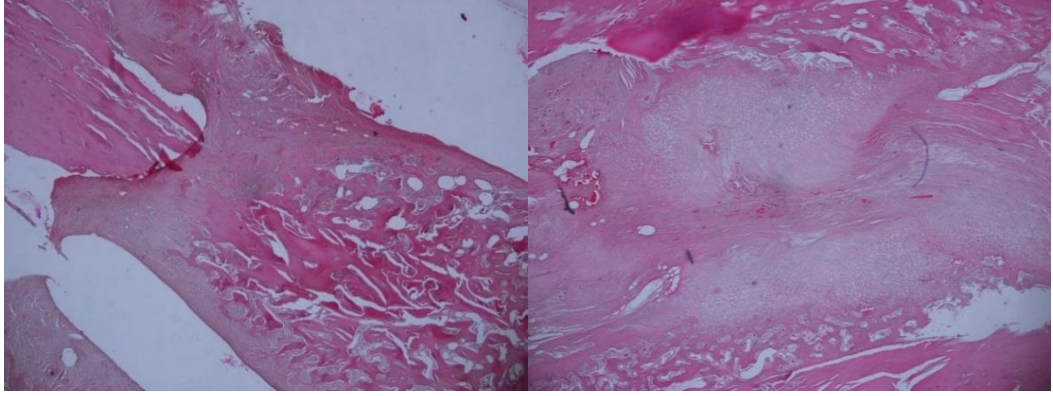
Skor 2; Tamamlanmış kırık birleşmesi (tamamen kırık doku)

Skor 3; Tamamlanmamış kemik birleşmesi (az seviyede kemikleşme), (az miktar trabeküler kemikle birlikte yoğun miktarda kırık doku)

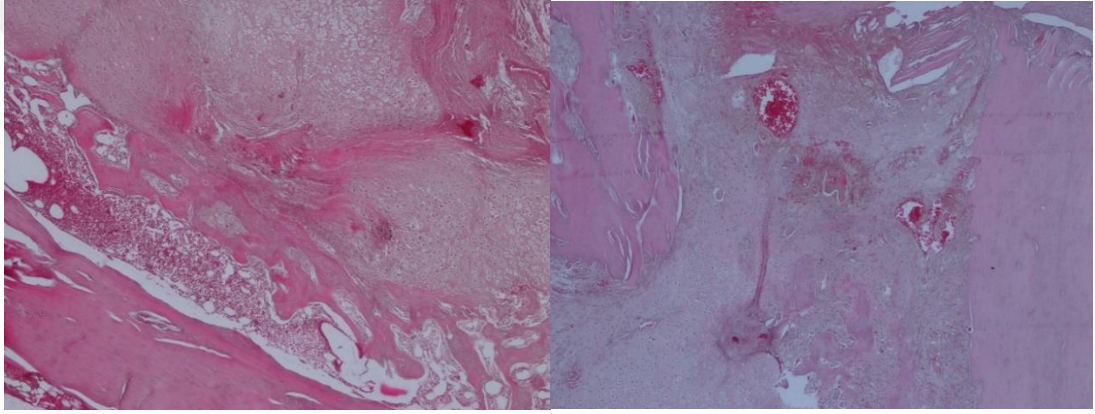
Skor 4; Tamamlanmamış kemik birleşmesi (orta seviye kemikleşme), (eşit miktarda kırık doku ve kemik doku)

Skor 5; Tamamlanmamış kemik birleşmesi (ileri seviye kemikleşme), (az miktar kırık doku ile birlikte yoğun miktarda trabeküler kemik)

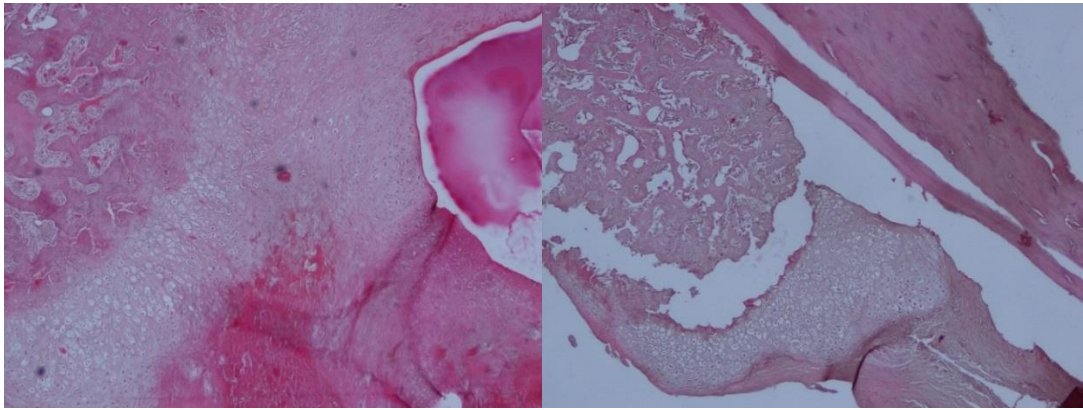
Skor 6; Tam kemik kaynaması (tamamen kemik doku).



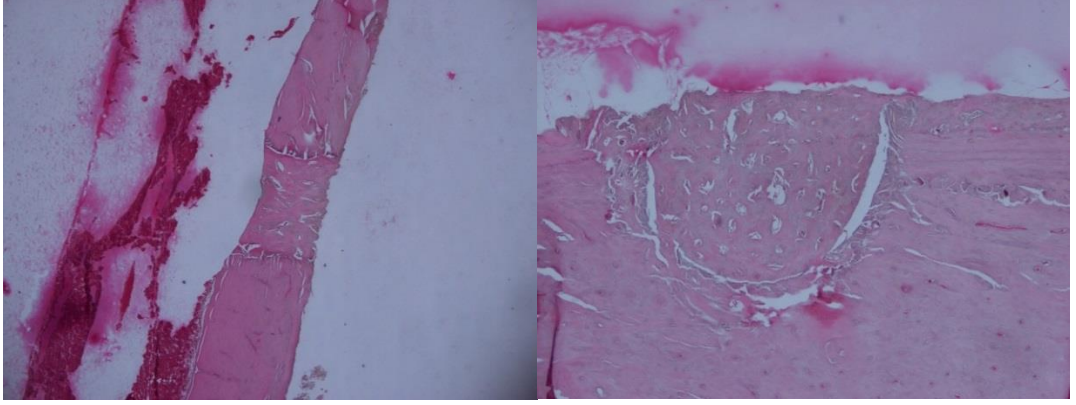
Resim 10: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 2X büyütme skor 2 örnekleri



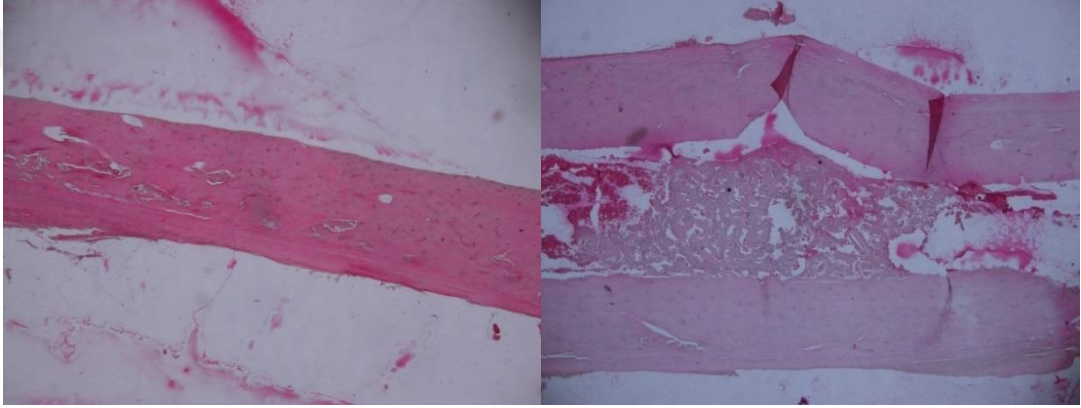
Resim 11: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 4 X büyütme skor 3 örnekleri



Resim 12: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 4 X büyütme skor 4 örnekleri



Resim 13: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 2 X büyütme skor 5 örnekleri



Resim 14: Allen ve ark. Tanımladığı sınıflama sistemine göre. H&E boyama 2 X büyütme skor 6 örnekleri

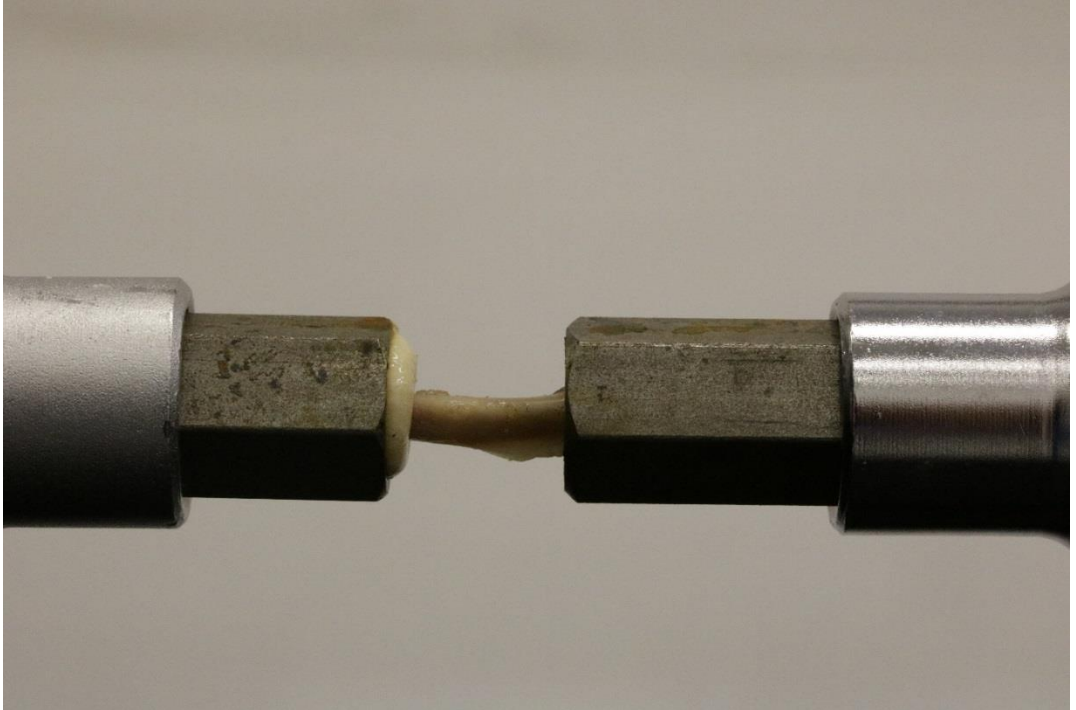
12. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME

50 adet sol femur biyomekanik değerlendirme için ayrıldı. Her gruptan 5 adet rastgele seçilen femur 3 nokta stres testi, geriye kalan 5 adet femur torsiyon testi için ayrıldı. Biyomekanik değerlendirme yapan ekibe hangi gruba hangi ilacın verildiği ve hangi femurun hangi gruba ait olduğuna dair bilgi verilmeyip (kör olarak) çalışma gerçekleştirildi.

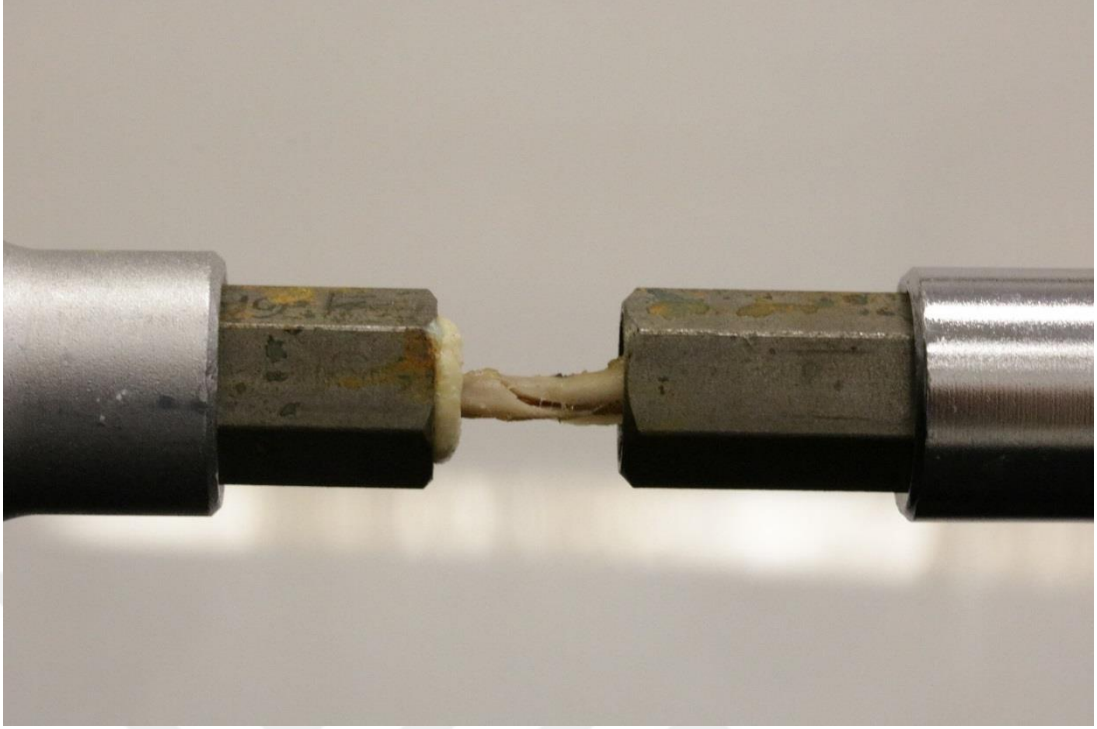
Torsiyonel güç uygulama testi Sabancı Üniversitesi Makine Mühendisliği Laboratuvarlarında yapıldı. Her gruptan 5er adet femurun her iki ucu çenelere bağlantısının yapılabilmesi başları poliüretan malzeme gömülerek sabitlendi ve numunelerde kemik orta bölgesi çenelerin dönme eksenlerine oturtuldu. Torsiyon testi Instron 55MT2 (Instron Co., Norwood, MA, USA) ile yapıldı. Tüm örneklere saniyede 2.5 derecelik torsiyon güç uygulandı Deney düzeneğinde, döndürme momentinin ölçülmesi için 225 Joule kapasiteli yük hücresi (Lebow products reaction torque sensor 2110-2k) kullanıldı. Moment kolu ayarlanarak döndürme momentinden dolayı femur kemiğinde oluşan dönme miktarının ölçülmesi için hassasiyetli açısal konum algılayıcılar kullanıldı. Kuvvet ve deplasman verilerinin bilgisayar ortamına aktarılması partner torsion testing software programı ile yapıldı. Kırılma için gereken maksimum tork Nmm cinsinden hesaplandı, kırılmaya kadar olan torsiyon derecesi kaydedildi.



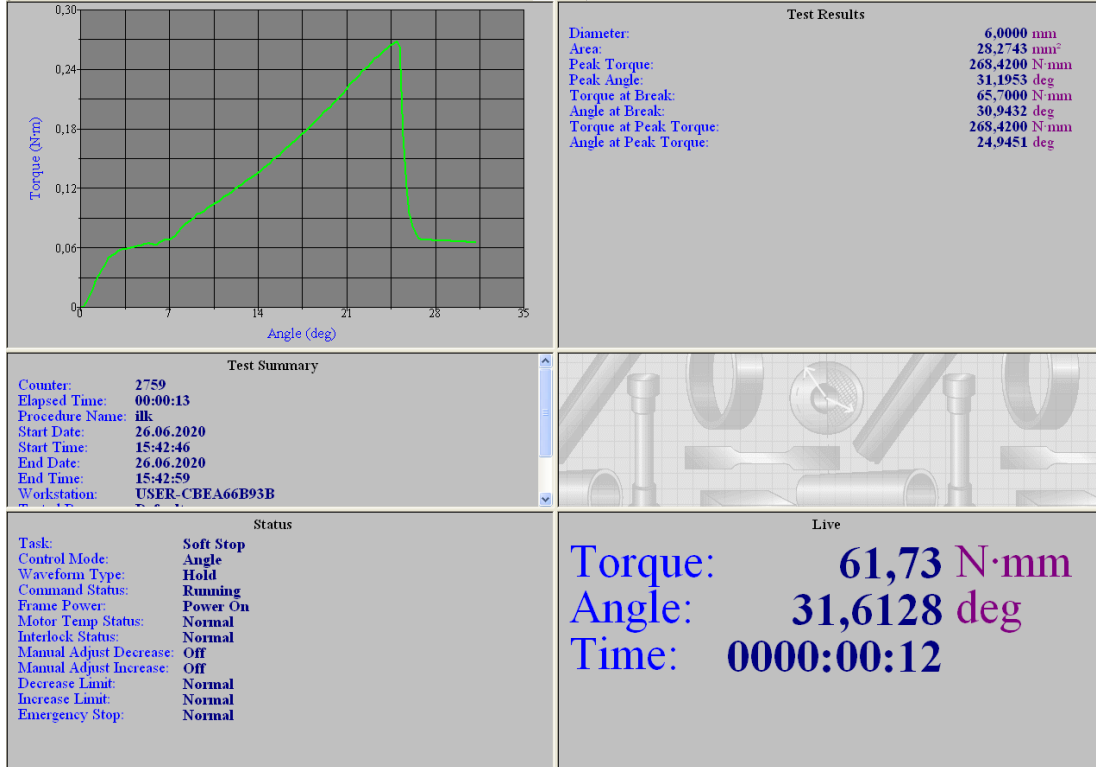
Resim 15: Torsiyon yüklenme için kullanılan Instron 55MT test makinesi



Resim 16: Torsiyon testi öncesi Instron 55MT cihazına sabitlenmiş rat femur kemiği



Resim 17: Torsiyonel yüklenme sonrası gelişen spiral kırık gözlenmekte



Resim 18: Deney için kullanılan program ara yüzü

3 nokta stres testi Sakarya Üniversitesi Makine Mühendisliği Laboratuvarlarında yapıldı. 3 nokta stres testi için 30 kN kapasitesinde Instron 3367J5963 makinesi kullanıldı. Makine uygulanan gücü kaydetmekteydi. Güç uygulama hızı 0.5 mm/min ve veri aktarım hızı 0.5 kHz. Sonuçlarla beraber yüklenme stresi hesaplandı.

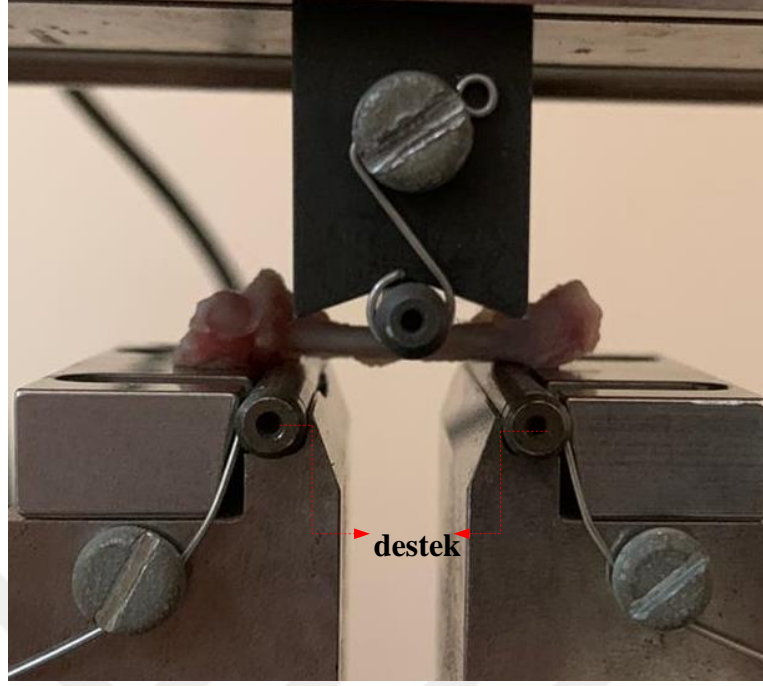
$$\sigma_b = \frac{F \cdot l}{\pi \cdot r^3}$$

Formülde σ_b : Yüklenme stresi, F: maksimum güç, l destekler arasındaki mesafe ve r ortalama kemik yarıçapıdır.

Test makinesi desteği çapı 5mm ve destekler arası uzaklık 20 mm olarak ayarlanmıştır.



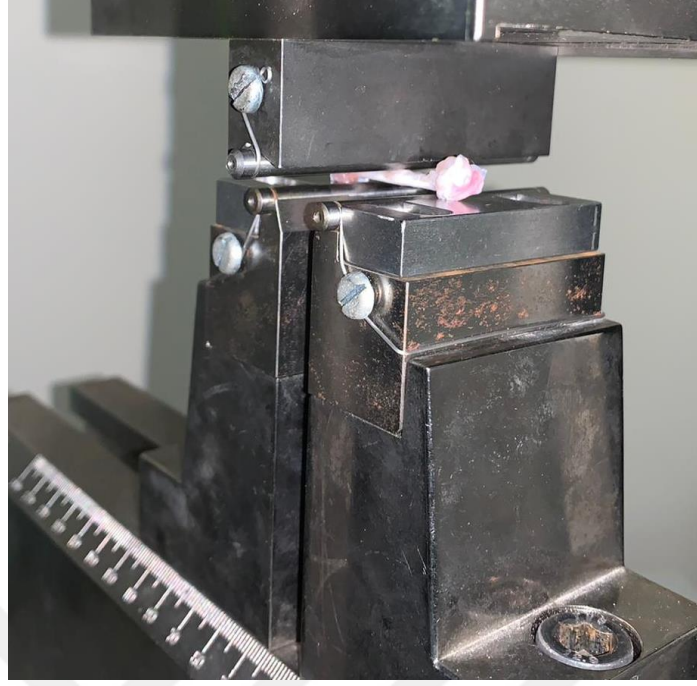
Resim 19: Femurların uzunluğunun ölçülmesi



Resim 20: 3 nokta stres testi



Resim 21: 3 nokta stres testinde kullanılan Instron 3367J5963 makinesi



Resim 22: 3 nokta stres testi yandan görünüm



Resim 23: Femur kemiği diafizinde nondeplase kırık hattı oluştuğu gözlenmekte



Resim 24: 3 nokta yüklenme testi sonrası kırık gelişen femur kemik örneği

13. BİYOİSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada osteoporozda gelişen kırık sonrası en etkili tedaviyi belirlemek için histopatolojik inceleme sonucunda bulunan gruplar arasındaki kırık iyileşme dokusu farkları ve biyomekanik inceleme sonucunda bulunan gruplar arası direkt kuvvet ve torsiyonel kuvvete dayanıklılık farkı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmada incelenen olan 5 grup arasında ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistikler ortanca (çeyrekler arası genişlik) şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Analizler IBM SPSS 25 (IBM, New York, ABD) paket programında gerçekleştirilmiş olup, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistik değerlendirmesi Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Laboratuvarında değerlendirme yapan ekibe hangi gruba hangi ilacın verildiği dair bilgi verilmeyip (kör olarak) çalışma gerçekleştirildi.

14. BULGULAR

14.1. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜM SONUÇLARI

Denek No	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1	0,267	0,270	0,263	0,262	0,274
2	0,254	0,268	0,279	0,263	0,271
3	0,279	0,266	0,267	0,275	0,264
4	0,263	0,261	0,270	0,259	0,262

Tablo 6: Overektomi uygulanması öncesi KMY değerleri

Denek No	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1	0,210	0,204	0,213	0,205	0,222
2	0,208	0,214	0,214	0,210	0,218
3	0,214	0,219	0,220	0,223	0,214
4	0,221	0,208	0,222	0,211	0,208

Tablo 7: Overektomi operasyonu yapıp 4 hafta Heparin uygulaması sonrası ratlarda KMY değerleri

14.2. KEMİK İYİLEŞMESİ HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Kemik iyileşmesinde Allen ve arkadaşlarının tanımladığı⁷⁴ sınıflama sistemi kullanıldı.

Allen Skorlaması Sonuçları					
Denek No	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1	3	4	5	6	5
2	4	4	5	6	6
3	2	5	5	5	5
4	5	3	4	6	6
5	6	5	3	5	5
6	2	4	6	4	6
7	4	6	6	5	5
8	3	6	5	5	5
9	4	6	3	5	5
10	6	4	6	6	5

Tablo 8: Allen skorlaması sonuçları

14.3. KEMİK İYİLEŞMESİ BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

	Fmax (N)		Fmax (N)		Fmax (N)		Fmax (N)		Fmax (N)
A1	60	B1	97	C1	82	D1	93	E1	98
A2	58	B2	102	C2	97	D2	95	E2	86
A3	81	B3	83	C3	79	D3	90	E3	89
A4	56	B4	89	C4	89	D4	103	E4	92
A5	75	B5	78	C5	100	D5	80	E5	95
Ortalama	66		89,8		89,4		92,2		92

Tablo 9: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanabilen maksimum güç sonuçları

	σ (Mpa)		σ (Mpa)		σ (Mpa)		σ (Mpa)		σ (Mpa)
A1	96	B1	145	C1	144	D1	162	E1	168
A2	94	B2	176	C2	153	D2	166	E2	139
A3	138	B3	127	C3	138	D3	150	E3	145
A4	97	B4	154	C4	146	D4	172	E4	154
A5	113	B5	132	C5	165	D5	122	E5	166
Ortalama	107,6		146,8		149,2		154,4		154,4

Tablo 10: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanan gerilim hesaplaması sonuçları (Mpa)

Denek No	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1	19	35	34	46	40
2	23	32	36	36	33
3	25	33	32	38	36
4	21	38	42	37	35
5	27	40	40	30	46
	23	35,6	36,8	37,4	38

Tablo 11: Torsiyon stress testinde rotasyonel sertlik değerleri sonuçları (GPa)

Denek No	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1	15,3	19	18,5	22,4	23
2	16,1	18,3	18,9	23,6	23
3	16,7	18,7	18,1	19,6	20
4	16	20,7	22	23,8	23,6
5	17	21,4	21	18,4	20,3
	16,2	19,62	19,7	21,56	21,98

Tablo 12: Torsiyon stress testinde pik tork değerleri (Nmm)

Denek no	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1	1,496	3,518	3,68	6,302	5,586
2	2,599	3,524	3,685	5,6	6,144
3	2,519	4,632	3,698	5,565	4,201
4	2,879	5,868	5,713	6,765	6,639
5	3,458	6,952	5,201	3,099	6,402
	2,55	4,86	4,39	5,44	5,79

Tablo 13: Torsiyon testinde pik tork anındaki açđ dereceleri

15. SONUÇ

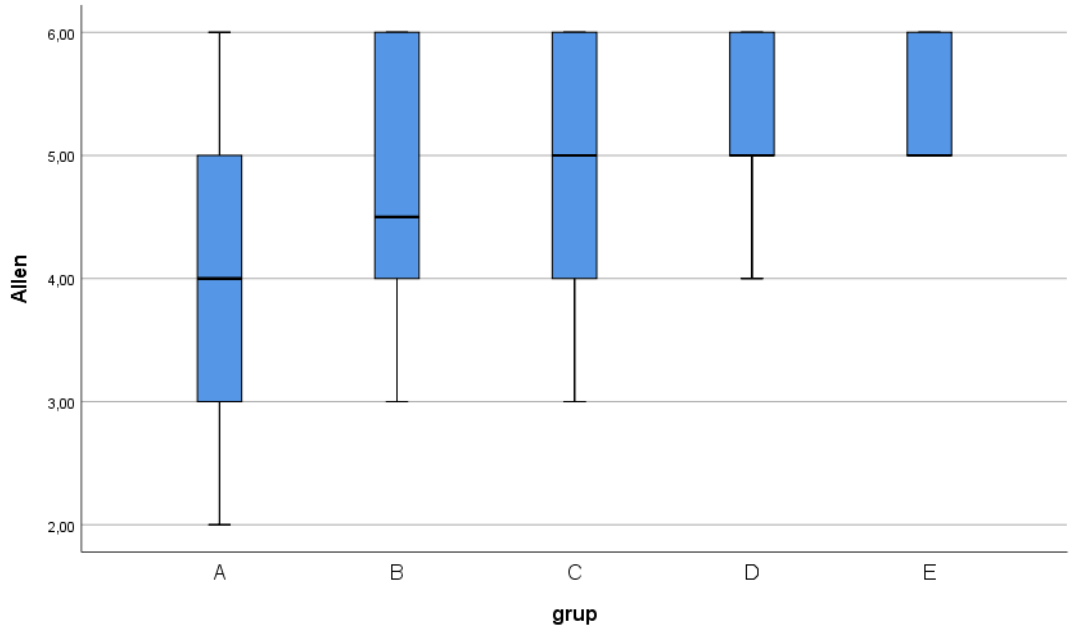
Overektomi operasyonu öncesi yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde gruplar arasındaki istatistik değerlendirmesinde anlamlı fark çıkmamıştır. (p: 0,770). Overektomi operasyonu sonrası 4 hafta Heparin uygulandıktan sonra yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde, gruplar arasındaki istatistik değerlendirmesinde anlamlı fark çıkmamıştır. (p: 0,633) Overektomi operasyonu öncesi ve overektomi operasyonu uygulanıp 4 hafta Heparin uygulaması sonrası yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümü arasındaki istatistik değerlendirmesinde açısından anlamlı fark bulunup, osteoporoz geliştiği kanıtlanmıştır. (p: <0,001)

Yapılan histopatolojik değerlendirme sonrası preparatlar Allen ve arkadaşlarının⁷⁴ tanımladığı sınıflama sistemine göre puanlandırıldı. Allen sınıflandırma sistemine göre tedavi verilen gruplar kontrol grubuna (Grup A) göre üstün bulunurken, Teriparatid tedavisi verilen grup (Grup B) ile Zoledronik asit verilen grup (Grup C) arasında üstünlük görülmemiştir. Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplara ilaveten tedaviye K vitamini eklenmesiyle oluşturulan çalışma gruplarında (Grup D, Grup E) ise normal yem ile beslenen grup B ve grup C'ye göre Allen değerleri yüksek olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

GRUPLAR	Ortanca [Çeyrekler arası genişlik] Median [IQR]
Grup A	4 [2,5]
Grup B	4,5 [2]
Grup C	5 [2,25]
Grup D	5 [1]
Grup E	5 [1]

n:10, p: 0,084

Tablo 14: Allen testi istatistik değerlendirme sonuçları



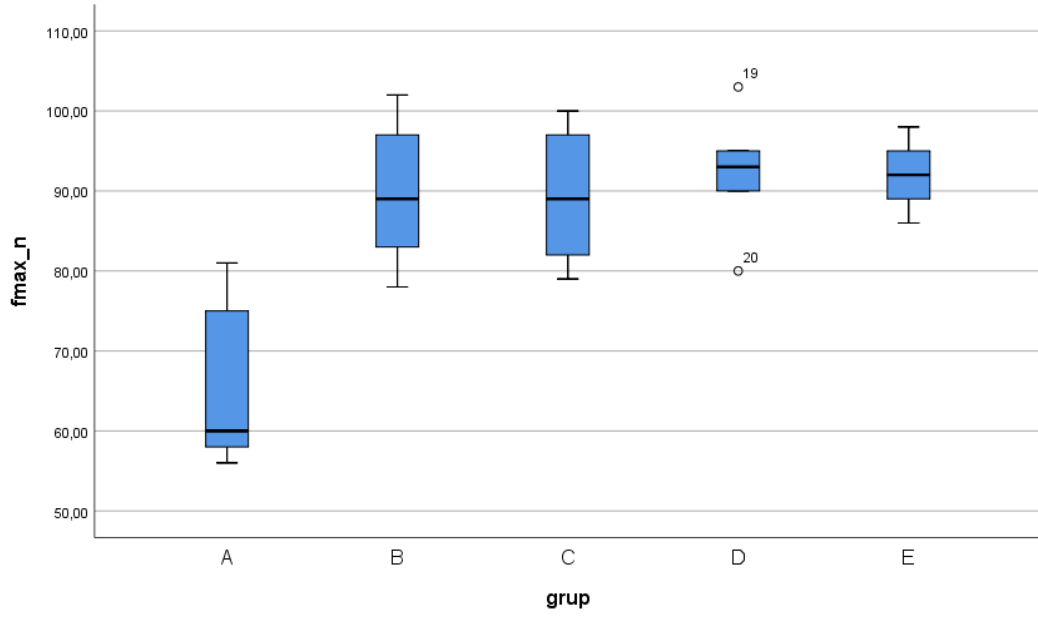
Tablo 15: Allen testi kutu-çizgi grafikleri

Sıçanların çıkarılan femurlarından her gruptan rastgele seçilip 5 tanesi 3 nokta stress testi ve 5 tanesi torsiyon stress tersi için ayrıldı. 3 nokta stres testinde maksimum güç ve gerilim değerlendirmesinde tedavi verilen gruplar kontrol grubuna (Grup A)ya göre üstün bulunurken, Teriparatid tedavisi verilen grup (Grup B) ile Zoledronik asit verilen grup (Grup C) arasında üstünlük görülmemiştir. Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplara ilaveten tedaviye K vitamini eklenmesiyle oluşturulan çalışma gruplarında (Grup D, Grup E) ise normal yem ile beslenen grup B ve grup C'ye göre maksimum güç ve gerilim değerleri yüksek olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

GRUPLAR	Ortanca [Çeyrekler arası genişlik] Median [IQR]
Grup A	60 [21]
Grup B	89 [19]
Grup C	89 [18]
Grup D	93 [14]
Grup E	92 [9]

n:5, p:0,032

Tablo 16: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanabilen maksimum güç istatistik değerlendirme sonuçları

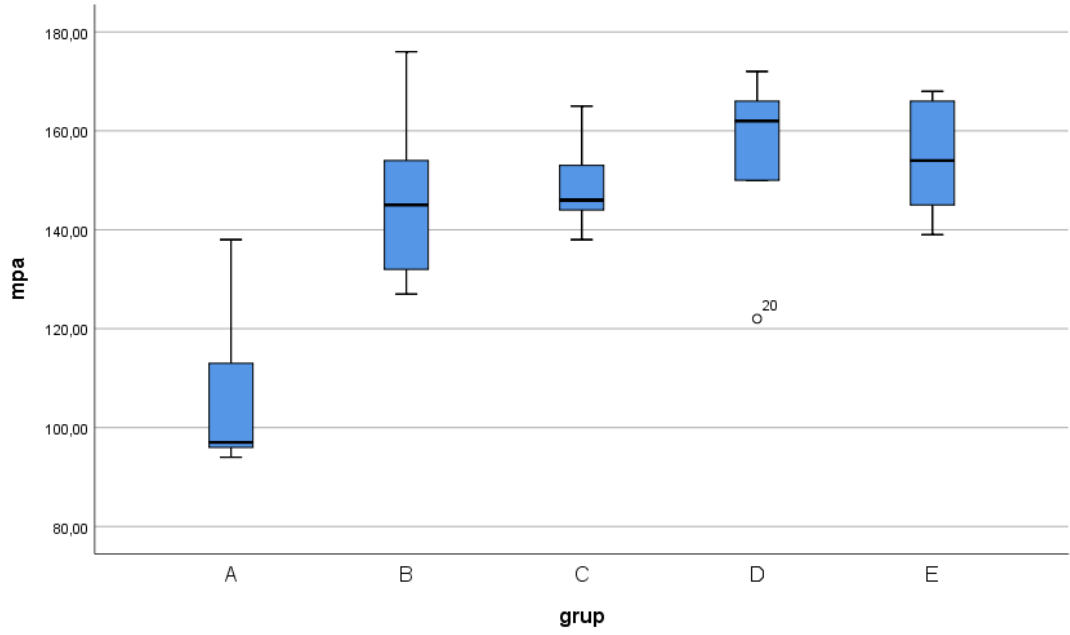


Tablo 17: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanabilen maksimum güç kutu-çizgi grafikleri

GRUPLAR	Ortanca [Çeyrekler arası genişlik] Median [IQR]
Grup A	97 [30,5]
Grup B	145 [35,5]
Grup C	146 [18]
Grup D	162 [33]
Grup E	154 [25]

n:5, p:0,028

Tablo 18: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanan gerilim hesaplaması istatistik değerlendirme sonuçları



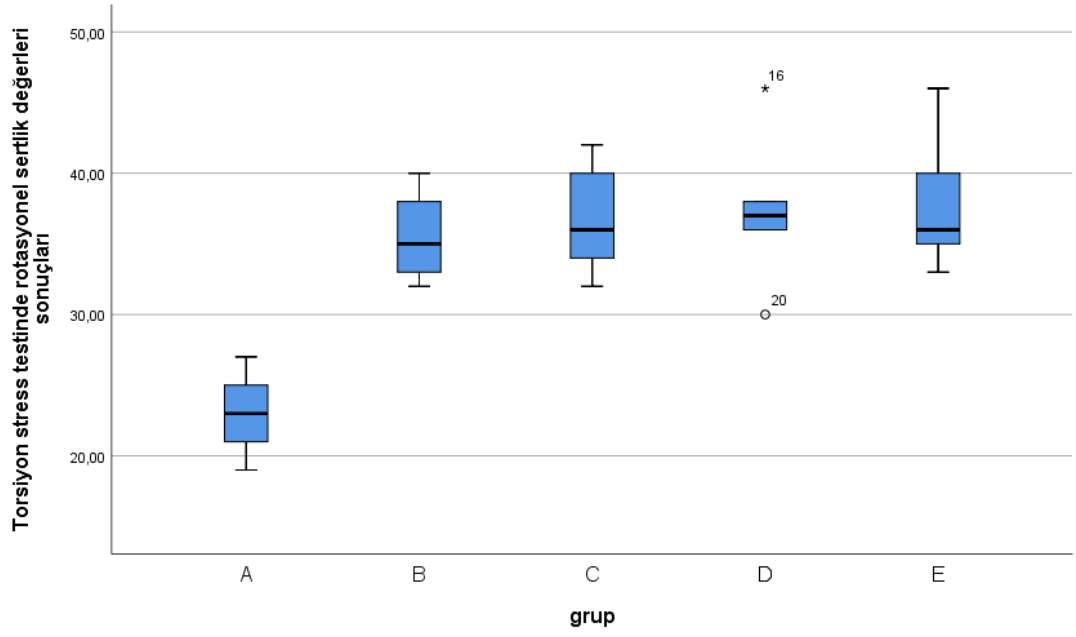
Tablo 19: 3 nokta stress testinde femur kemiklerine uygulanan gerilim hesaplaması kutu-çizgi grafiği

Torsiyon stres testinde rotasyonel sertlik değerleri, pik tork değerleri ve pik tork anındaki açı değerlerinde tedavi verilen gruplar plasebo grubuna (Grup A)ya göre üstün bulunurken, Teriparatid tedavisi verilen grup (Grup B) ile Zoledronik asit verilen grup (Grup C) arasında üstünlük görülmemiştir. Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplara ilaveten tedaviye K vitamini eklenmesiyle oluşturulan çalışma gruplarında (Grup D, Grup E) ise normal yem ile beslenen grup B ve grup C'ye göre rotasyonel sertlik, pik tork değerleri yüksek olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

GRUPLAR	Ortanca [Çeyrekler arası genişlik] Median [IQR]
Grup A	23 [6]
Grup B	35 [6,5]
Grup C	36 [8]
Grup D	37 [9]
Grup E	36 [9]

n:5, p:0,017

Tablo 20: Torsiyon stress testinde rotasyonel sertlik değerleri istatistik değerlendirme sonuçları

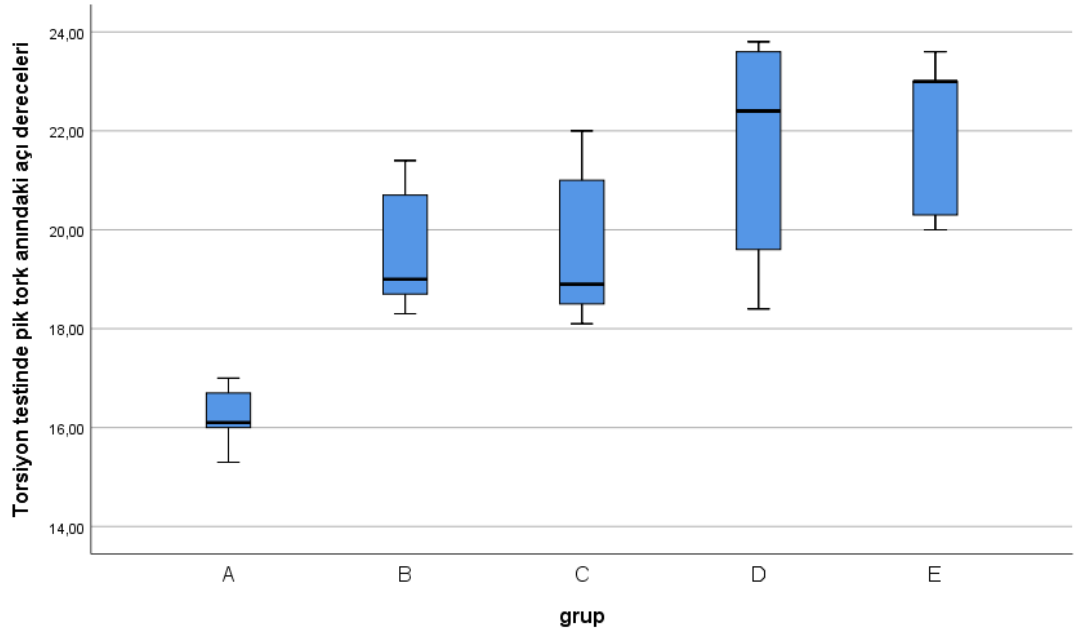


Tablo 21: Torsiyon stress testinde rotasyonel sertlik değerleri kutu-çizgi grafiği

GRUPLAR	Ortanca [eyrekler arası genişlik] Median [IQR]
Grup A	16,1 [1,2]
Grup B	19 [2,55]
Grup C	18,9 [3,2]
Grup D	22,4 [4,7]
Grup E	23 [3,15]

n:5, p:0,005

Tablo 22: Torsiyon testinde pik tork anındaki aı dereceleri istatistik değerlendirme
sonuçları

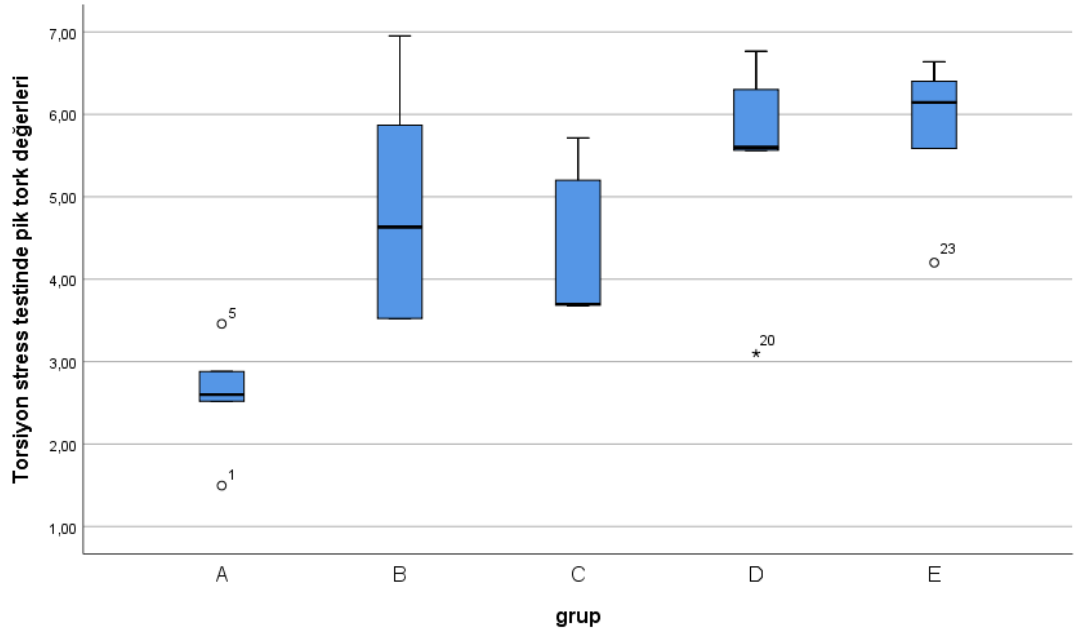


Tablo 23: Torsiyon testinde pik tork anındaki açı dereceleri kutu-çizgi grafiği

GRUPLAR	Ortanca [Çeyrekler arası genişlik] Median [IQR]
Grup A	2,599 [1,161]
Grup B	4,632 [2,889]
Grup C	3,698 [1,7745]
Grup D	5,6 [2,2015]
Grup E	6,144 [1,627]

n:5, p:0,011

Tablo 24: Torsiyon stress testinde pik tork değerleri istatistik değerlendirme sonuçları



Tablo 25: Torsiyon stress testinde pik tork değerleri kutu-çizgi grafiği

16. TARTIŞMA

Osteoporoz ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, kırıklara bağlı ciddi morbidite ve mortaliteler gelişmektedir. Osteoporoz tedavisi ve kullanılan ilaçlar literatürde çok kez tartışılmıştır.

Huang, Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlara overektomi osteoporoz modeli oluşturmak için uygulanmış. Kırık oluşturmayıp sakrifikasyon sonrası femur kemikleri değerlendirilmiş. Vitamin K ve Teriparatid monoterapisi ve kombinasyon tedavisi kemik metabolik parametreleri, kemik mineral dansitesi, kemik histomorfolojisine etkisi ve biyomekanik olarak kıyaslanmış. Teriparatid ve K vitamini kombine tedavisi monoterapiye üstün bulunmuş.⁷⁸ Bizim çalışmamızda K vitamini ve Teriparatid verilen grup sadece Teriparatid verilen gruba biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmede üstün bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sugie-Oya ve arkadaşları, overektomi sonrası osteoporoz geliştirilen Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda Teriparatid ve Risendronat etkisini karşılaştırmış. Sakrifikasyon öncesi sağ tibia, L4 ve L5 vertebra kemiklerinin kemik mineral dansitesi çalışma içinde çeşitli periyotlarda değerlendirilmiş. Overektomiden sonra ilk 2 ayda Risendronat proksimal tibia kemik mineral dansitesinde daha fazla artışa neden olmakla beraber, postoperatif 4.ayda Teriparatidle aralarında anlamlı bir fark yokmuş. Teriparatid grubunda L5 vertebra kansellöz kemiğinde trabeküla kalınlığında anlamlı artış görülürken, Risendronat grubunda daha çok sayıda trabeküla görülmüş. Teriparatid kemik formasyonunu stimüle ederken, Risendronatın rezorpsiyonu inhibe etmesine bağlı olduğu düşünölmüş ve kemik marker analizi tetkiklerinde Risendronat grubunda kemik formasyon markerları ve kemik rezorpsiyon markerlarının Teriparatid grubuna göre düşük olmasıyla kanıtlanmış. Biyomekanik değerlendirme için L4 vertebra sakrifikasyon sonrası çıkarılarak değerlendirilmiş. Teriparatid ve Risendronat grubunda kontrol grubuna kıyasla, kemik mineral dansitesi ile paralel olarak kemik dayanıklılığı daha yüksek bulunmuş.⁸⁰

Ma ve arkadaşları, Sprague Dawley cinsi overektomi yapılarak osteoporoz modeli oluşturulan sıçanlarda Teriparatid ve Strontium ranelat etkisini kıyaslamışlar. 3.

haftada Teriparatid uygulanan gruplarda osteokalsin, kemik sialoprotein, alkalen fosfataz ve Runx2 gen ekspresyonu kontrol grubuna kıyasla yükselmiş. 12. Haftada Teriparatid grubu kontrol grubuyla kıyasla lomber vertebra, femur midşaft kemik mineral dansitesi yükselmiş. Teriparatid yüksek doz verilen gruplarda, biyomekanik testlerde lomber vertebra, femur boyun ve femur şaft sağlamlılığı doz bağımlı olarak artmış. Stronsiyum ranelat kullanılan gruplarda kontrol grubuna kıyasla femur şaft ve lomber vertebra kemik mineral dansitesi artmakla beraber, biyomekanik testlerde kontrol grubuna üstünlüğü görülmemiş. Histomorfometrik değerlendirmede, Teriparatid gruplarında verilen ilaç dozuyla paralel trakekuler alan, sayısı, genişliği ve osteoblast yüzey alanı, kemik mineralizasyon yüzey alanı ve kemik formasyon oranı kontrol grubuyla kıyasla artmış. Bulgular Teriparatidin kemiğe anabolik etkilerini kanıtlamakla beraber, Stronsiyum ranelat tedavisi verilen grupta görülmemiş.⁸¹

Bernhardsson ve arkadaşları, Sprague Dawley cinsi sıçanlarda tibia metafizinde delikler açıp çelik ve PMMA vidaları yerleştirilmiş. Alendronat ve Teriparatid kullanılan gruplarda pull-out oluşumu arasında fark bulunmamış.⁸²

Nagura ve arkadaşları, overektomi yapıp osteoporoz modeli oluşturulan Sprague Dawley cinsi sıçanlarda tek başına Teriparatid, K vitamini ve ikisinin beraber verildiği tedaviyi kıyaslamışlar. Sakrifikasyon sonrası histopatolojik ve biyomekanik değerlendirme yapılmış. Kemik mineral dansitometresi, biyomekanik ve histopatolojik testlerde dayanıklılık kombinasyon tedavisinde monoterapiye üstün bulunmuş.⁸³ Bizim çalışmamızda Teriparatid ve K vitamini beraber verilen grup, biyomekanik ve histopatolojik açıdan tek başına Teriparatid verilen gruba üstün bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Ma ve arkadaşları, Sprague Dawley cinsi sıçanlarda overektomi ile osteoporoz modeli oluşturup, kontrol grubunun yanında Alendronat, 17 α Etil Estrodiol ve Raloksifen ile 10 ay tedavi verip sonrasında bu tedavileri durdurup 2 ay boyunca Teriparatid tedavisi vermişler. Sakrifiye edilen deneklerin femur, tibia ve L4 vertebraları çıkarılıp biyomekanik ve histomorfometrik değerlendirmeler yapılmış. Yapılan değerlendirmelere göre kontrol grubuna kıyasla Alendronat, 17 α Etil Estrodiol ve Raloksifen grupları overektomiye bağlı kemik kaybını önlemiş. Sonrasında 2 ay boyunca tüm gruplara verilen Teriparatid tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede

kemik mineral dansitesinde anlamlı bir yükselme, kemik trabekuler alanında ve kemik mineralizasyonunda anlamlı artış ve biyomekanik değerlendirmede kemik sertlik ve sağlamlığını anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir.⁸⁴ Bizim çalışmamızda da Teriparatid kullanımını biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmede kontrol grubuna üstün bulundu.

Yishake ve arkadaşları, Sprague Dawley cinsi sıçanlarda overektomi ile osteoporoz modeli oluşturmuş. Bilateral L4-L5 vertebra intertransvers füzyon uygulanmış. Sonrasında 6 hafta kontrol grubu, Zoledronik asit verilen, Teriparatid verilen ve Zoledronik asit+ Teriparatid verilen gruplar oluşturulmuş. Sakrifikasyon sonrası lomber omurga çıkarılmış. Kontrol grubuyla kıyasla Zoledronik asit ve Teriparatid grubunun füzyon sahasında kemik volüm artışı anlamlı yükselmiş bulunmuş olup, Teriparatid + Zoledronik asit verilen grubun füzyon sahasında kemik volüm artışı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuş. Teriparatid ve Teriparatid+Zoledronik asit grubunun osteotomi sahasında kemik füzyon oranı kontrol grubuyla kıyasla anlamlı yüksek bulunmuş. Zoledronik asitin kemik füzyon oranını artırmadığı görülmüş.⁸⁵ Çalışmamızda Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplar biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmede kontrol grubuna üstün bulunmakla beraber Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir.

Türker ve arkadaşları, Wistar-Dawley cinsi sıçanlarda overektomi uygulayıp Heparin tedavisi vererek osteoporoz oluşturmuş. Tibia kemiklerine delik delinerek nondeplase kırık oluşturulmuş. Kalsiyum ve D vitamini, Zoledronik asit ve kombinasyon tedavilerini karşılaştırmış. Histopatolojik ve biyomekanik incelemeler sonrası Zoledronik asit tedavisi verilen grup diğer gruplara üstün bulunmuş. Kalsiyum ve D vitamini tedavisinin kontrol grubuna üstünlüğü görülmemiş ve Zoledronik asit tedavisine eklendiğinde kırık iyileşmesinde ek bir artış olmadığı görülmüş.⁷⁹ Benzer şekilde bizim çalışmamızda Zoledronik asit grubu biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmelere göre kontrol grubundan üstün bulundu.

Hornby ve arkadaşları, Sprague Dawley cinsi sıçanlarda overektomi yaparak osteoporoz modeli oluşturmuş. 1 yıllık Zoledronik asit uygulanması sonuçlarını paylaşmışlar. Zoledronik asidin doz bağımlı olarak kemik mineral dansitesinde artış yarattığı ve biyomekanik testlerde kemik sağlamlığının arttığı görülmüş.⁸⁶ Bizim

çalışmamızda da benzer şekilde Zoledronik asit verilen grup 3 nokta stres testi ve torsiyon stres testinde kontrol grubuna üstün bulunmuştur.

Li ve arkadaşları, Sprague Dawley cinsi sıçanlarda overektomi uygulayıp osteoporoz modeli oluşturmuş. Bilateral tibialarına osteotomi uygulayıp kırıkları K teliyle fikse etmişler. Kontrol grubu dışında Teriparatid tedavisi alan, Zoledronik asit tedavisi alan ve hem Teriparatid hemde Zoledronik asit tedavisi alan grup oluşturulmuş. Çalışmada Zoledronik asit tedavisi alan ve Teriparatid alan grup kontrol grubuna üstün bulunurken, kemik mineral dansitesi, kallus kemik volümü, trabekuler kalınlık artışı ve biyomekanik testlerde en üstün grup Teriparatid ve Zoledronik asit verilen grup bulunmuş. Zoledronik asit ve Teriparatidin beraber verilmesinin özellikle kallus formasyonu kalitesini artırdığı ancak kırığın olmadığı diğer kemik dokuya etki etmediği görülmüş.⁸⁷ Benzer şekilde çalışmamızda da hem Teriparatid hem de Zoledronik asit verilen grup biyomekanik ve histopatolojik açıdan kontrol grubuna üstün bulunmuştur. Ancak Teriparatid tedavisi alan grup ve Zoledronik asit tedavisi alan grubun biyomekanik ve histopatolojik açıdan birbirine üstünlüğü görülmemiştir.

Hara ve arkadaşları,10 haftalık erkek Fischer sıçanlarına prednizolon ile osteoporoz modeli oluşturulmuş. 1. Çalışma grubunda 42 erkek Fischer sıçanı, 4 hafta prednizolon ve 8 hafta prednizolon alacak 2 gruba ayrılmış. 4 hafta alacak grup 30 mg ve 100 mg alacak şekilde, 8 hafta alacak gruplar 3mg,10 mg ve 30 mg alacak şekilde ayrılmış. 2. Çalışma grubu 40 erkek Fischer sıçanı, prednizolon 3 mg/kg, prednizolon 3 mg/kg + K2, prednizolon 30 mg/kg, prednizolon 30 mg/kg + K2 verilecek şekilde gruplara ayrılmış. K2 her 100 gr diyetle 31,8 mg olacak şekilde verilmiş. 1. Çalışma grubunda 4 hafta prednizolon verilenler içinden 100 mg/kg prednizolon verilen grupta %94 femur kemik mineral dansitesi azalmış olup, 30 mg/kg prednizolon verilen grupta azalma olmamış. 8 hafta alan grupta 3 ve 8 mg alan gruplarda sırasıyla %93 ve %94 azalma olmuş. Prednizolon dozundan çok verilme süresinin osteoporoz gelişiminde etkili olduğu görülmüş. Prednizolon osteoblastlara etki ederek bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltıp, üriner sistemden atılımını artırmaktaymış. Vitamin K2 verilen gruplarda kemik formasyonunda anlamlı düzelme ve kalsiyumun barsaktan emiliminde artma ve üriner atılımında azalma görülmüş.⁸⁸ Çalışmamızda K vitamini

tedavisi biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmede, K vitamini verilmeyen gruba göre üstün olmakla beraber istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

Palermo ve arkadaşları, PubMed, MEDLINE ve Cochrane veritabanını PRISMA kurallarına uygun taramışlar ve yapmış oldukları metaanalizde, genç ve yaşlı kadınlarda düşük Vitamin K alımı kemik kalitesinde bozulmaya neden olmakla beraber, postmenopozal kadınlarda rutin Vitamin K alımını destekleyen kesitsel ve randomize kontrollü çalışmalar yeterince bulunmamakta olduğu görülmüş. Vitamin K 'nın kemik üzerine etkisi için yapılan çalışmalarda örneklem sayısı çok az olduğu görülmüş. Çalışmaların çoğu sadece Asya popülasyonundan çıkmış ve diğer ırkları da içine katan bir çalışma yeterince yokmuş. Çalışmalarda popülasyonlar çoğunlukla heterojen olup, pre ve post menopozal kadınlarda anlamlı fark yokmuş. Verilen K vitamini türü ve dozu çalışmalarda değişmekteymiş. Erkeklerin katıldığı çok az sayıda çalışma varmış. Sonuç olarak, daha geniş ve daha uzun pragmatik çalışmaların vitamin K'nın kemik sağlığı ve kırıklara etkisini incelemek için gerekli olduğuna kanaat getirmişler. ⁸⁹ Bizim alışmamızda K vitamini tedavisinin overektomi yapılıp osteoporoz geliştirilen ratlarda etkili olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Akiyama ve arkadaşları, Fischer ve Sprague Dawley cinsi sıçanlarda overektomi uygulayarak osteoporoz geliştirmiş. Menatetrone (K2 vitamin analogu) verilmesinin kemik mineral dansitesi azalmasını engellediğini ve biyomekanik testlerde daha güçlü olduğunu göstermiş. ⁹⁰ Benzer şekilde bizim alışmamızda K vitamini tedavisi eklenen gruplar biyomekanik değerlendirmede üstün bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Kobayashi ve arkadaşları, Fischer cinsi sıçanlarda overektomi uygulamış. Overektomi yapılan grupta negatif kalsiyum dengesi olduğu ve K vitamini verilen sıçanlarda kalsiyum dengesinin önemli ölçüde düzeldiği gösterilmiş. ⁹¹

Booth ve arkadaşları, ortalama yaşı 75.2 olan 335 erkek ve 553 kadın hastadan oluşan kohort çalışmasında vitamin K alımı, kemik mineral dansitesi, apo E genotipi ve kalça kırığı ilişkisini değerlendirmişler. Düşük doz K vitamini alım ile kalça kırığı riski artışı

ilişkilendirilmiş. Düşük doz K vitamini alımı ve E4 alleli kemik mineral dansitesi düşüklüğüyle ilişkilendirilmemiş.⁹²

Bizim çalışmamızda Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlara overektomi yapılarak 4 hafta Heparin verilecek osteoporoz modeli oluşturuldu. Femur shaftına delik delinerek nondeplase kırıklar oluşturuldu. Kontrol grubu ile Teriparatid verilen, Zoledronik asit verilen ve bunlara K vitamini eklenen gruplar karşılaştırıldı.

Histopatolojik değerlendirmede Allen sınıflandırma sistemi kullanıldı. Kontrol grubuna kıyasla Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisi alan grup üstün bulunmakla beraber Teriparatid ve Zoledronik asit gruplarının birbirine anlamlı üstünlüğü bulunmadı. Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisine ek olarak K vitamini eklenen gruplar üstün olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Biyomekanik stres testleri olarak hem 3 nokta stres testi, hem de torsiyon stres testi uygulanmıştır. Yapılan testlerde Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisi alan gruplar kontrol grubuna göre üstün bulunup, birbirine anlamlı üstünlüğü bulunmadı. Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisine K vitamini tedavisi eklenen gruplar üstün bulunmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir.

17. ÇIKARIM

Osteoporoz modeli oluşturulan ratlarda kırık iyileşmesinde Teriparatid ve Zoledronik asidin kontrol grubuna üstün bulunurken, istatistiki değerlendirmede anlamlı fark bulunmaktadır. Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisinin biyomekanik ve histopatolojik açıdan birbirine üstünlüğünün olmadığı görüldü. Teriparatid ve Zoledronik asit tedavisine ek olarak K vitamini verilen gruplar biyomekanik ve histopatolojik açıdan tek başına Teriparatid ve Zoledronik verilen gruplara üstün bulunurken, istatistiki değerlendirmede anlamlı fark bulunmamıştır.



18. KISITLILIKLAR

Çalışmalarımızda mikro- CT ile değerlendirme daha objektif radyolojik değerlendirme sağlayabilirdi. Çalışmamızda K vitamini eklenen gruplar tek başına Teriparatid ve Zoledronik asit verilen gruplara üstün bulunurken, istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Uzun süreli ve çok sayıda denekle yapılan çalışmalarda istatistiki açıdan anlamlı fark bulunabilir.



19. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmaya katılan araştırmacıların yukarıdaki çalışmada ismi geçen ilaç firmalarıyla bağlantısı yoktur. Çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.



20. KAYNAKLAR

1. Junquera LC, Carnerio J, Kelley RO Basic Histology. Sixth Edition. Appleton & Lange Company, 1989, p: 136- 153
2. Zuscik MJ, Drissi H, Chen D. Molecular and cell biology in orthopaedics. In: Einhorn T, O’Keefe R, Buckwalter J, eds. Orthopaedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice. American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p.3–25.
3. Hahn HB. Osteopenic Bone Diseases In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions. 13th Edition. Williams&Wilkins Company,1997, p:2203-2250.
4. Siddiqui, J. A., & Partridge, N. C. (2016). Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*, 31(3), 233–2016. Published April 6, 2016; doi:10.1152/physiol.00061.2014
5. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4358–4365, 1996
6. Monfoulet LE, Rabier B, Dacquin R, Anginot A, Photsavang J, Jurdic P, Vico L, Malaval L, Chassande O. Thyroid hormone receptor beta mediates thyroid hormone effects on bone remodeling and bone mass. *J Bone Miner Res* 26:2036–2044, 2011.
7. Kudo TA, Kanetaka H, Watanabe A, Okumoto A, Asano M, Zhang Y, Zhao F, Kano M, Shimizu Y, Tamura S, Hayashi H. Investigating bone morphogenetic protein (BMP) signaling in a newly established human cell line expressing BMP receptor type II Tohoku. *J Exp Med* 222: 121–129, 2010.
8. Xiao L, Sobue T, Eslinger A, Kronenberg MS, Coffin JD, Doetschman T, Hurley MM. Disruption of the Fgf2 gene activates the adipogenic and suppresses the osteogenic program in mesenchymal marrow stromal stem cells. *Bone* 47: 360–370

9. Osteoporosis: now and the future, Tilman DRachnerMD^a, ProfSundeepKhoslaMD^b, ProfLorenz CHofbauerMD. The Lancet; Volume 377, Issue 9773, 9–15 April 2011, Pages 1276-1287
10. Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women–An update. *Maturitas* 2009; 63:34-8.
11. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012; 23:949-55.
12. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399–428.
13. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Type 1/Type 2 Model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, ed. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2001. p.49-58.
14. Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, Dretakis EK, Stergiopoulos K. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*, 2004;47(3):185-93.
15. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med*, 2002; 18:529-55.
16. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2006;13(3):340-67.
17. Jackson JA. Osteoporosis in men. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ed. Fajus MJ. Raven Press, New York. 1993; 255-258.
18. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J*, 2002;78:526-532.
19. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006; 194:3-11.

20. Tamaya-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidales H. Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient management. *Am J Med*, 1997;18:445-85.
21. Banks E, Reeves GK, Beral V, Balkwill A, Liu B, Roddam A. Hipfracture incidence in relation to age, menopausal status, and age at menopause: Prospective Analysis 2009;6(11): e1000181
22. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors Olalla Guzon-Illescas, Elia Perez Fernandez, Natalia Crespi Villarias, Francisco Javier Quirós Donate, Marina Peña, Carlos Alonso-Blas, Alberto García-Vadillo, Ramon Mazzucchelli *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* volume 14, Article number: 203 (2019)
23. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19(1):1–12.
24. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
25. Lewiecki EM. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. Available from: www.uptodate.com. Last updated: October 31, 2013.
26. International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions – Adult. Available from: <http://www.iscd.org/officialpositions/2013-iscd-official-positions-adult>; 2013.
27. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15(3): 385-400.
28. Melkko J, Kauppila S, Niemi S ve ark. Immunassay for intact amino-terminal propeptide of human type 1 procollagen. *Clinical Chemistry* 1996; 42: 947-954.
29. Hammett-Stabler C A. The use of biochemical markers in osteoporosis. *Clin Lab Med* 2004; 24(1): 175- 97.

30. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005; 24(3): 203-11.
31. 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.
32. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 6:2-17.
33. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK
34. Bone Structure, Development and Bone Biology Fayed F. Safadi, Mary F. Barbe, Samir M. Abdelmagid, Mario C. Rico, Rulla A. Aswad, Judith Litvin, and Steven N. Popoff
35. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2000, Washington DC.
36. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000, 19(2 Suppl):83S-99S.
37. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium (2011). In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al (eds) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US), Washington (DC). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Accessed March 2014
38. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporosis Int* 2013; 24:567-80.
39. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J (2008) Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity

- function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int* 19(9):1283–1290
40. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 88(6):1519–1527
 41. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem* 2012; 45:936-42.
 42. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med* 2013; 11:303.
 43. Miller PD: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis; In Marcus R. Feldman D, Nelson DA. Rosen CJ (Eds) *Osteoporosis* 3. Ed vol 2 ch 74, Elsevier American Pres, San Diego USA 2008, p 1725 – 1741
 44. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.
 45. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998; 280:2077–82
 46. Boonen S, Laan RF, Barton IP, et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int*. 2005; 16:1291–8
 47. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:1838–46
 48. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Reclast_ (zoledronic acid): US prescribing information. 2016. <https://www.pharma.us.novartis.com>. Accessed 4 Nov 2016.
 49. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone

- resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2):235–42.
50. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38(5):617–27.
 51. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD for the Horizon Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;1;357(18):1799-809.
 52. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1479-1491.
 53. Feldstein A, Black D, Perrin N, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):977-986.
 54. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012 Jul 26. doi: 10.1002/jbmr.1719. [Epub ahead of print].
 55. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf.* 2007; 30:755-763.
 56. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356:1809-1822.
 57. Chesnut CH III, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 1995; 99:144-152.

 58. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with

- osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999, 282(7):637-45.
59. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999, 281(23):2189-97.
 60. New AS. Bone health: the role of micronutrients. Br Med Bull 1999;55(3):619-33.
 61. McCormick RK. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. Altern Med Rev 2007;12(2):113-45.
 62. Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, Yuasa T, Shiokawa M, Nakamaru Y et al. Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 1996;220(3):515-9.
 63. Yamaguchi M. Regular mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. Yakugaku Zasshi 2006;126(1):1117-37.
 64. Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on calcium balance in ovariectomized rats. Jpn J Pharmacol 2002;88(1):55-61.
 65. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Combined treatment with vitamin K2 and biphosphonate in postmenaposal woman with osteoporosis. Yonsei Med J 2003;44(5):751-6.
 66. Lyritis GP, Paspatis I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. Acta Orthop Scand 1997, 275(suppl):112-4.
 67. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. Ann Pharmacother 2013.
 68. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-65.

69. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem Pharmacol* 2013; 85:1417-23.
70. Chen P, Miller PD, Rocker R, Resch H, Ranan A, Pavo I, et al. Increase in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with Teriparatide treatment in post-menopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1173-80
71. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
72. Özşahin M, Büyükkaya R, Kaya E, Baki AE, Aydın Y, Çelebi E, ve ark. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Teriparatid ve Alendronat Sodyumun Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Duzce Medical Journal* 2013; 15:30-3.
73. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5:127-39.
74. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal antiinflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 51:595-600, 1980.
75. S Mutoh , N Takeshita, T Yoshino, I Yamaguchi Characterization of heparin-induced osteopenia in rats *Endocrinology* 1993 Dec;133(6):2743-8. doi: 10.1210/endo.133.6.8243298.
76. Waynforth HB. *Experimental and surgical technique in the rat*. New York: Academic Press; 1980. p. 161-3.
77. Yi-Xin He, Ge Zhang, Xiao-Hua Pan, Zhong Liu, Li-zhen Zheng, Chun-Wai Chan, Kwong-Man Lee, Yong-Ping Cao, Gang Li, Lei Wei, Leung-Kim Hung, Kwok-Sui Leung, Ling Qin Impaired bone healing pattern in mice with ovariectomy-induced osteoporosis: A drill-hole defect model *Bone* 2011 Jun 1;48(6):1388-400. doi: 10.1016/j.bone.2011.03.720. Epub 2011 Mar 21.
78. Youqing Huang, Combined Treatment Of Vitamin K And Teriparatide On Bone Metabolism And Biomechanics In Rats With Osteoporosis *Experimental And Therapeutic Medicine* 15: 315-319, 2018 Doi: 10.3892/Etm.2017.5420

79. Mehmet Türker, MD., Arif Aslan, MD., Meriç Çırpar, MD., Alauddin Kochai, MD, Özlem Banu Tulmaç, MD., Mahi Balcı, MD. Histological And Biomechanical Effects Of Zoledronate On Fracture Healing İn An Osteoporotic Rat Tibia Model Eklem Hastalık Cerrahisi 2016;27(1):9-15 Doi: 10.5606/Ehc.2016.03
80. Ayano Sugie-Oya, Aya Takakura, Ryoko Takao-Kawabata, Hiroko Sano Yukari Shimazu, Yukihiro Isogai, Akira Yamaguchi, Toshinori Ishizuya Comparison of treatment effects of teriparatide and the bisphosphonate risedronate in an aged, osteopenic, ovariectomized rat model under various clinical conditions J Bone Miner Metab Received: 28 November 2014 / Accepted: 23 March 2015 DOI 10.1007/s00774-015-0670-6
81. Yanfei L. Ma, Qing Q. Zeng, Leah L. Porras, Anita Harvey, Terry L. Moore, Timothy L. Shelbourn, Gail P. Dalsky, Thomas J. Wronski, J. Ignacio Aguirre, Henry U. Bryant, and Masahiko Sato Teriparatide [rhPTH (1-34)], But Not Strontium Ranelate, Demonstrated Bone Anabolic Efficacy in Mature, Osteopenic, Ovariectomized Rats Endocrinology 152: 1767–1778, 2011
82. Magnus Bernhardsson, Olof Sandberg, And Per Aspenberg Experimental Models For Cancellous Bone Healing İn The Rat Comparison Of Drill Holes And Implanted Screws Acta Orthopaedica 2015; 86 (6): 745–750
83. Nagura, n., Komatsu, j., Iwase, h., Hosoda, h., Ohbayashi, o., Nagaoka, i., & kaneko, k. (2015). Effects of the combination of vitamin k and teriparatide on the bone metabolism in ovariectomized rats. Biomedical reports, 3(3), 295–300. Doi:10.3892/br.2015.431
84. Yanfei L. Ma, Henry U. Bryant, Qingqiang Zeng, Allen Schmidt, Jennifer Hoover, Harlan W. Cole, Wei Yao, Webster S. S. Jee, And Masahiko Sato New Bone Formation With Teriparatide [Human Parathyroid Hormone-(1–34)] Is Not Retarded By Longterm Pretreatment With Alendronate, Estrogen, Or Raloxifene İn Ovariectomized Rats Endocrinology 144(5):2008–2015 Copyright © 2003 By The Endocrine Society Doi: 10.1210/En.2002-221061
85. Mumingjiang Yishake, Miersalijiang Yasen, Libo Jiang, Wangmi Liu, Rong Xing, Qian Chen, Hong Lin, Jian Dong Effects of Combined Teriparatide and Zoledronic Acid on Posterior Lumbar Vertebral Fusion in an Aged

Ovariectomized Rat Model of Osteopenia Published online 10 August 2017 in Wiley Online Library DOI: 10.1002/jor.23682

86. Hornby, S. B., Evans, G. P., Hornby, S. L., Pataki, A., Glatt, M., & Green, J. R. (2003). Long-Term Zoledronic Acid Treatment Increases Bone Structure and Mechanical Strength of Long Bones of Ovariectomized Adult Rats. *Calcified Tissue International*, 72(4), 519–527. doi:10.1007/s00223-002-2015-4
87. Li, Y. F., Zhou, C. C., Li, J. H., Luo, E., Zhu, S. S., Feng, G., & Hu, J. (2011). The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid treatment on fracture healing in osteoporotic rats. *Osteoporosis International*, 23(4), 1463–1474. doi:10.1007/s00198-011-1751-6
88. Hara, K., Kobayashi, M., & Akiyama, Y. (2002). Vitamin K2 (menatetrenone) inhibits bone loss induced by prednisolone partly through enhancement of bone formation in rats. *Bone*, 31(5), 575–581. doi:10.1016/s8756-3282(02)00874-8
89. Palermo, A., Tuccinardi, D., D’Onofrio, L., Watanabe, M., Maggi, D., Maurizi, A. R., ... Manfrini, S. (2017). Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism*, 70, 57–71. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.032
90. Akiyama, Y., Hara, K., Ohkawa, I., & Tajima, T. (1993). Effects of Menatetrenone on Bone Loss Induced by Ovariectomy in Rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 62(2), 145–153. doi:10.1254/jjp.62.145
91. Kobayashi, M., Hara, K., & Akiyama, Y. (2002). Effects of Vitamin K2 (Menatetrenone) on Calcium Balance in Ovariectomized Rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 88(1), 55–61. doi:10.1254/jjp.88.55
92. Booth, S. L., Tucker, K. L., Chen, H., Hannan, M. T., Gagnon, D. R., Cupples, L. A., ... Kiel, D. P. (2000). Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1201–1208. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1201