



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OOFEREKTOMİ YAPILMIŞ RATLARDA STATİN VE
17 β ÖSTRADIOLÜN KEMİK MİNERAL DENSİTESİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek KAYA KAPLANOĞLU

KAYSERİ-2011



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OOFEREKTOMİ YAPILMIŞ RATLARDA STATİN VE
17 β ÖSTRADİOLÜN KEMİK MİNERAL DENSİTESİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Mahmut TUNCAY ÖZGÜN

Dr. Dilek KAYA KAPLANOĞLU

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan sorunlarımızda arkamızda duran başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Mustafa Başbuğ hocam olmak üzere güveni ve desteğini bizden esirgemeyen tüm hocalarıma;

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında destekleyen değerli vaktini ayıran hocam Sayın Doç. Dr. Mahmut Tuncay Özgün'e;

Çalışmanın yürütülmesinde her türlü yardımı yapan, destek veren sayın hocalarım Prof..Dr.Saim Özdamar ve Prof. Dr.Mustafa Kula'ya

Yoğun iş günlerini acısı ve tatlısı ile birlikte paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve tezimin hazırlanmasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.OSTEOPOROZ.....	3
2.1.1. Osteoporozun tarihçesi.....	3
2.1.2. Osteoporozun Tanımı.....	3
2.1.3. Osteoporozun Tanısı	4
2.2. KEMİK YAPISI	5
2.3. OSTEOPOROZUN SINIFLAMASI	9
2.4. OSTEOPOROZ VE ÖSTROJEN	10
2.4.1. Osteoblast, osteoklast ve östrojen	11
2.5. OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ	12
2.5.1. Bifosfonatlar	13
2.5.2. Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri	13
2.5.3. Paratroid Hormon Tedavisi	13
2.5.4. Östrojenlerin Osteoporozda Kullanımı	14
2.6. STATİNLER	15

2.6.1. Tanım	15
2.6.2. Farmakolojik Yapısı ve Etki Mekanizması	15
2.6.3. Kullanım Alanları	17
2.6.4. Osteoporoz Tedavisinde Statinlerin Yeri	18
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4.BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	38
6. KAYNAKLAR	40
TEZ ONAY SAYFASI.....	54

KISALTMALAR

KMD	: Kemik Mineral Dansitometre
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
SD	: Standart Deviasyon
BMP	: Bone Morphogenic Protein
TGF	: Transforming Growth Factor
ILG-I	: Insulin like growth factor-I
VEGF	: Vasculer endothelial Growth Factor
ALP	: Alkalen Fosfataz
BSP	: Bone sialoprotein
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
HMG CoA	: Hidroksimetil Glutaril Koenzim A
SERM	: Selektif Östrojen reseptör modölatörleri
PTH	: Paratroid Hormon
WHI	: Women's Health Initiative
MPA	: Medroksiprogesteron Asetat
PEPI	: The Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
EE	: Etinil Östrojen

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: WHO Hastalığın şiddetinin değerlendirme kriterleri.....	4
Tablo 2: Osteoporozun etyolojik olarak sınıflandırılması.....	9
Tablo 3: Osteoporoz tipler ve özellikleri.....	10
Tablo 4: Gruplar ve verilen tedavi seçenekleri.....	23
Tablo 5: Grupların hem lomber vertebra hem de proksimal femur KMD değerleri	25
Tablo 6: Tedavi sonrası gruplarının uterus ağırlıklarının ooforektomi grubu ile karşılaştırılması	30
Tablo 7: Grupların KMD değerlerinin istatistiksel olarak P değerlerinin karşılaştırılması	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kemik hücre gelişimleri	6
Şekil 2: Osteoblast ve osteoklastların gelişim ve birbirleri ile olan ilişkileri	7
Şekil 3: Osteoblast gelişimi ve mediatörler arası ilişkisi	8
Şekil 4: Östrojen eksikliği- osteoklast ilişkisinde T hücrelerinin rolü	12
Şekil 5: Kolesterol sentez basamakları ve statin etki bölgesi	16
Şekil 6: Rat KMD ölçüm bölgeleri	24

ÖZET

Amaç: Ooforektomize ratlarda östrojen yerine koyma tedavisinde östrojen ve statinlerin tek başına ve kombine halde proksimal femur ve lomber vertebra kemik mineral dansitesine (KMD) etkisini araştırmak.

Materyal ve Metot: Doksanaltı Wistar Albino cinsi dişi sıçan, her biri 8 hayvandan oluşan oniki gruba ayrıldı. İlk 11 gruba ooforektomi, son gruba Sham operasyonu yapıldı. Ooforektomi yapılmış 11 grubun 2 sine 120 gün boyunca gavaj yoluyla düşük (150 µg/kg/gün) ve yüksek (500 µg/kg/gün) doz 17 β-östradiol 2 sine 12 mg/kg/gün Fluvastatin ve 6 mg/kg/gün Simvastatin verildi. Yüksek doz 17 β-östradiol verilen 2 grup 12 mg/kg/gün Fluvastatin ve 6 mg/kg/gün Simvastatin ile kombine edildi. Düşük doz 17 β-östradiol verilen 4 grup 3 mg/kg/gün ve 6 mg/kg/gün Simvastatin ile 6 mg/kg/gün ve 12 mg/kg/gün Fluvastatin ile kombine edildi. Çalışmanın sonunda grupların proksimal femur ve lomber vertebra KMD'si DEXA yöntemi ile (Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre) birbiriyle karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Ooforektomi sonrası proksimal femur KMD'si anlamlı oranda azalırken (0.145±0.01 g/cm² ve 159±0.01 g/cm²; $p=0.001$), lomber vertebradaki kemik kaybının anlamlı olmadığı saptandı (0.161±0.01 g/cm² ve 0.168±0.01 g/cm²; - $p=0.471$). Dozajı 150 µg/kg/gün olan 17 β-östradiol tedavisinin, proksimal femur ve lomber vertebra KMD'sini koruduğu saptandı. Tek başına yüksek doz östrojen tedavisi lomber vertebra ve proksimal femur KMD sinde koruyucu etkiye neden olurken proksimal femurda bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tek başına 6 mg/kg/gün simvastatin ile 150 µg/kg/gün 17β-östradiol tedavisinin proksimal femur ve lomber vertebra KMD'si üzerine etkisi benzer bulundu. 12 mg/kg/gün Fluvastatin grubunun proksimal femur ve lomber vertebra KMD si üzerine olan koruyucu etkisi 150 µg/kg/gün 17β-östradiol ve 6 mg/kg/gün Simvastatin grubundan daha düşük olarak saptandı. Ooforektomi yapılan sıçanlara kıyasla proksimal femur (0.176±0.01 g/cm² ve 0.145±0.01 g/cm²; $p<0.001$) ve lomber vertebra (0.179±0.01 g/cm² ve 0.161±0.01 g/cm²; $p=0.002$) KMD'sinde en az kaybı düşük östrojen+düşük doz

simvastatin kombinasyonu sağladı. Benzer sonuç düşük östrojen+düşük doz fluvastatin içeren grup proksimal femur KMD sinde izlenirken, lomber vertebra KMD'sinde bu etki saptanamamıştır.

Tartışma: Sıçanlarda, ooforektomi sonrası proksimal femur KMD'sini korumaya yönelik profilaktik olarak tek başına yüksek doz oral simvastatin, düşük doz oral östrojen replasman tedavisi kadar etkili bulundu. Östrojen ile birlikte düşük doz simvastatin kombinasyonu proksimal femur ve lomber vertebra KMD'sini en fazla artırdı. Östrojen tedavisine yüksek doz simvastatin ve fluvastatin eklenmesi, KMD üzerine olumlu etki göstermedi.

Anahtar sözcükler: kemik mineral dansitesi, osteoporoz, östrojen, rat, statin

ABSTARCT

Objective: This study evaluated the effect of statins at different doses on proximal femur and lumbal vertebra bone mineral density (BMD) in rats receiving estrogen replacement therapy.

Materials and Methods: Ninety-six Wistar Albino rats were divided into twelve groups, containing 8 rats each. Ooforectomy was performed to the rats of the first eleven groups, whereas the last group was sham operated. Two of eleven ooforectomized rats groups were treated with low (150 µg/kg/gün) and high (500 µg/kg/gün) doses 17 β-estradiol ,other two groups treated with alone 6 mg/kg/day Simvastatine and 12 mg/kg/day Fluvastatine for 120 days by gavage. Two groups that treated with high dose 17 β-estradiol were combined with 6 mg/kg/day Simvastatine and 12/mg/kg/day Fluvastatine. Four groups that treated low dose 17 β-estradiol were combined 3 mg/kg/day and 6 mg/kg/day Simvastatine with 6 mg/kg/day and 12 mg/kg/day Fluvastatine. At the end of study, BMD of the proximal femur and lumbal vertebra were compared between groups with DEXA method.

Results: Proximal femur BMD of ooforectomized rats decreased significantly (0.145 ± 0.01 g/cm² and 159 ± 0.01 g/cm²; $p=0.001$), whereas the lumbal vertebral bone loss did not reach statistical significance (0.161 ± 0.01 g/cm² and 0.168 ± 0.01 g/cm²; $p=0.471$). 150 µg/kg body weight/day 17 β-estradiol treatment preserved proximal femur and lumbal vertebra BMD. High dose estrogen treatment was detected protective effect on lomber vertebra and proksimal femur BMD. This effect did not statically significant in proksimal femur BMD. The effect of 150 µg/kg body weight/day 17 β-estradiol and 6 mg/kg body weight/day Simvastatine proximal femur and lumbal vertebra BMD were comparable. Protective effect of Proximal femur and lomber vertebra BMD in 12 mg/kg/day Fluvastatin group was detected lower than 150 µg/kg body weight/day 17 β-estradiol and 6 mg/kg/day Simvastatine groups. The low dose estrogen and low dose simvastatin combination provided greatest protection of proximal femur (0.176 ± 0.01 g/cm² ve 0.145 ± 0.01 g/cm²;

$p<0.001$) and lumbar vertebra (0.179 ± 0.01 g/cm² and 0.161 ± 0.01 g/cm²; $p=0.002$) BMD, when compared with oophorectomized rats. Similar result was detected that including low dose 17 β -estradiol+ low dose Fluvastatine group's proximal femur BMD. Although this effect did not detected in lumbar vertebra BMD.

Discussion: In rats, prophylactic administration of high dose oral simvastatin treatment alone prevents oophorectomy induced bone loss in proximal femur to comparable degree as oral estrogen replacement therapy. Estrogen and low simvastatin combination increased the proximal femur and lumbar vertebra BMD most effectively. Adding and higher dose of simvastatin and fluvastatine to estrogen has no additional beneficial effect on BMD.

Keywords: bone mineral density, estrogen, osteoporosis, rat, statin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz özellikle postmenopozal dönem kadınlarını etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Gerek morbidite gerekse de sağlık harcamalarındaki yüksek payından dolayı üzerinde özellikle osteoporozu önleme safhasında önemli çalışmalar halen yapılmaktadır. 1829 da Lobstein'in "parous bone" olarak tanımından günümüze kadar pek çok kez tanımı zamana uyarlanarak tekrarlanmıştır. Ancak en geniş olarak düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize karmaşık bir iskelet sistem hastalığı olarak tanımlanabilir.

Teknolojik ilerlemelere paralel olarak tedavi seçeneklerinde de ilerlemeler sağlanmıştır. Tedavi seçenekleri hem osteoporozla spesifik olarak yeni ilaç geliştirme aşamasında hem de farklı amaçlarla geliştirilen ilaçların yan etkisinden yararlanarak her geçen gün çeşitlenmektedir.

Statinler hiperkolesterolemi tedavisinde HMG Co A (Hidroksimetil Glutaril Koenzim A) Redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe edip kolesterol sentezini azaltmaktadır. Ancak yapısı itibarı ile pleiotropik etkileri olan statinler, kemik yeniden şekillenmesinde ki olumlu etkileri nedeni ile osteoporoz tedavisinde kullanılma fikrini doğurmuştur. Bu amaçla gerek tek başına gerekse de östrojen ve bifosfonatlar ile kombine halde kullanıldığı çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır.

Sunulan çalışmamızda deneysel olarak postmenopozal hipöstrojenik ortam sağlanması amacıyla ooforektomi yapılmış 96 rat kullanılmıştır. Ooforektomi yapılan

ratlara çeşitli doz ve kombinasyonlarda 17 β ösradiol, Simvastatin ve Fluvastatin 120 gün süreyle verilmiştir. Çalışma sonrasında elde edilen DEXA yöntemi ile elde edilen KMD değerleri karşılaştırılmıştır. Ortamın hipoöstrojenik olduğunu çalışma sonrasında uterus ağırlıkları ölçülerek doğrulanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 OSTEOPOROZ

2.1.1 Osteoporoz Tarihçesi

Eski çağlardan beri insan ömrünün değişik evrelerinde ve insanlar arasında kemik kırılabilirliği farklarının olduğu gözlemlerle saptanmıştır. İlk kez 1829 da Georges Lobstein tarafından gözenekli kemik anlamına gelen “porous bone” terimi kullanılmıştır. 1948 de ise Albright “kemik içinde çok az kemik olarak” adlandırılmış çeşitli makaleleriyle osteoporozun tanımını o dönem için daha kesin sınırlarla belirlemiştir(1,2).

2.1.2 Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize karmaşık bir iskelet sistem hastalığıdır(3). Hastalığın laboratuvar ve radyografik değerlendirmesinin dışında en önemli klinik bulgusu kemik kırılabilirliğinde artıştır. Osteoporozda klinik bulgu ortaya çıkana kadar geçen süreye “asemptomatik dönem” ismi verilir ve bu dönem genel olarak kırık oluşana kadardır. Kırık basit seviyeden hayatı tehdit edecek boyuta kadar olabilir. Osteoporozda amaç bu nedenle hastanın kırık oluşmadan önce tanınması ve gerekli tedavilerin verilmesini kapsar. Diğer yandan kemik kütlesinde azalma kişinin fiziksel olarak kısıtlanmasına, yaşam kalitesinde azalmaya, hareket kısıtlamasına bağlı olarak gelişebilecek sağlık problemlerine neden olabilmektedir.

Osteoporoz postmenopozal kadınların %30 unu etkileyen bir sağlık sorunu olup 65 yaş üzeri kadınların % 15 inde kalça kırıklarına neden olmaktadır. Kemikteki kırılabilirlik artışı kemik sistemi ve kemik sistemi dışı sebeplere bağlıdır. Ancak kemik kırılabilirliğinde artış ile sonuçlanan osteoporoz için en önemli risk faktörü yaşıdır. Kadınlarda meydana gelen kemik kütle kaybı çok faktörün etkilediği bir durumdur. Menstruel kanamanın kesilme yaşı, beslenme bozukluğu bulunması, sistemik hastalıkların varlığı ve genetik yatkınlık osteoporoz gelişiminde etkili faktörlerdir. Osteoporoz, kırıklarının olması sonucu oluşan ağrıya bağlı morbiditeye, sosyal bakım ihtiyacına ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Diğer yandan hem tedavi masrafları hem de işgücü kaybı nedeni ile sosyal güvenlik sistemine oldukça maliyetli bir sağlık sorunudur.

2.1.3 Osteoporoz Tanısı

DEXA kullanılarak elde edilen değerler osteoporoz tanısında kullanılmaktadır. Değerlendirmede T skoruna bakılmaktadır. T skoru kemik kütlelerinin genç yetişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütleleri ile kıyaslamasının standart deviasyonu olarak tanımlanmaktadır(4). Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (1994) tarafından ortalama genç kadınların kemik yoğunluğunun – 2.5 SD (Standart Deviasyon) dan daha az olması olarak tanımlanır. Bu değer uzun dönemli kemik kırılması ile kemik yoğunluğu değerleri karşılaştırılarak bulunan bir sınır değerdir. T değerleri hem kadın da hemde erkek popülasyonda kullanılabilir. Normal DEXA -1 T skoru üzerinde olan değerlerdir. -2,5 altı değerler osteoporoz -1 ile -2,5 arası değerler ise osteopeni olarak adlandırılır. (Tablo I: WHO Hastalığın şiddetinin değerlendirme kriterleri)

Tablo 1: WHO Hastalığın şiddetinin değerlendirme kriterleri

Tanı Sınıfları	T-Skoru
Normal	> -1.0
Osteopeni (düşük kemik kütleleri)	-1.0 den -2.5
Osteoporoz	< -2.5
Ciddi osteoporoz	< -2.5 kırıkla beraber

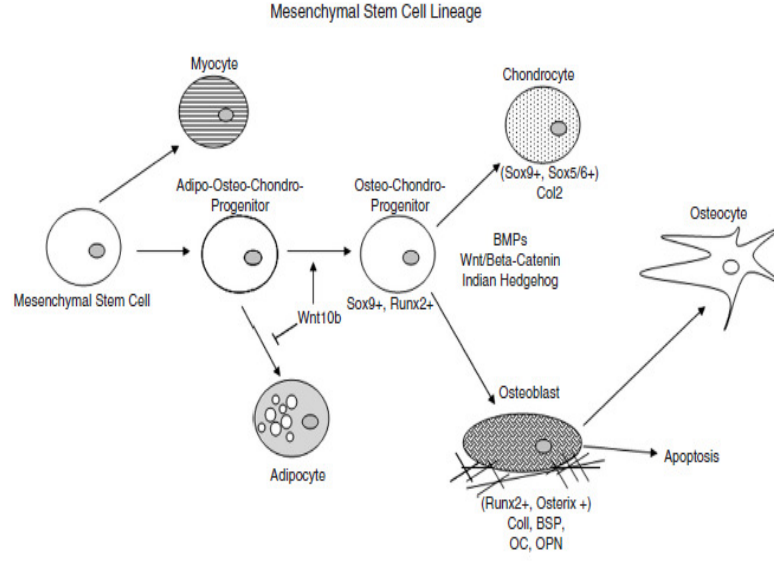
WHO, World Health Organization.

2.2 KEMİK YAPISI

Kemik sistemi yaşayan dinamik bir organdır. Esas iki fonksiyonu bulunmaktadır. İlk özelliği vücudun hareket ve organ koruma özelliği, ikinci özelliği ise kemik iliği vasıtasıyla hemopoetik etkisidir. Kemik kendi içerisinde organik ve inorganik formdan oluşmaktadır. Tüm ağırlığının %60 ı inorganik matriksden % 8-10 u sudan geri kalan kısmı ise organik kısımdan oluşmaktadır(5). Hacim olarak ise kapsama alanı sırasıyla inorganik matriks % 40 su % 25 organik matriks ise % 35 olarak saptanmıştır. İnorganik bölüm ağırlıklı olarak kalsiyum içerirken organik kısım ağırlıklı olarak ki bu % 98 e denk gelir Tip I kollojenden oluşur. % 2 si ise non-kollojen organik yapıyı oluşturur. Organik kısım dokunun şekillenmesini sağlayan ve biyokimyasal uyarılara cevap veren kısmıdır. Non-kollojen organik kısımda bulunan osteopontin, osteonektin, bone sialoprotein, osteokalsin, proteoglikanlar kemik dokusunun küçük bir kısmını oluşturmaya karşın kemiğin biyolojik fonksiyonlarının önemli bölümünü üstlenir. Osteokalsin bu kollojen dışı kemik proteinlerinin en büyük kısmını oluşturur. Bu non kollojen proteinlerin yokluğu kemikte mineralizasyon ve kemik formasyonunda eksikliğe neden olur.

Kemiğin inorganik kısmı ise büyük çoğunluğunu hidroksi apatit kristalleri oluşturmaya rağmen % 4-6 kısmını karbonat grubu oluşturur.

Kemik hemostazisinden sorumlu esas olarak 3 hücre tipi bulunmaktadır.(Şekil I: Kemik hücre gelişimleri) Bu hücreler kendi aralarında mezenkimal ve hemopoetik kaynaklı olmalarına göre de sınıflandırılır. Bu hücreler osteoblast, osteosit ve osteoklasttır. Osteoblast mezenkimal kaynaklı ve kemik kollojeni tip I ve pek çok non kollojen yapıların sentezinden sorumludur. Bu mezenkimal ana hücreler yağ, kıkırdak ve kemik hücresi olarak farklılaşabilirler. Normal insan kemik yapısının her yıl % 4-10 u yenilenir. Bu işlem için kemik yapımı ile beraber sistematik olarak uyum içerisinde yıkımı da gereklidir. İşte bu kemik yıkım işinden hemopoetik kaynaklı mononuklear/makrofaj ailesine üye osteoklastlar sorumludur. Ancak önemli nokta osteoblast ve osteoklastın birbirinden bağımsız olmadıklarıdır.



Şekil 1: Kemik hücre gelişimleri

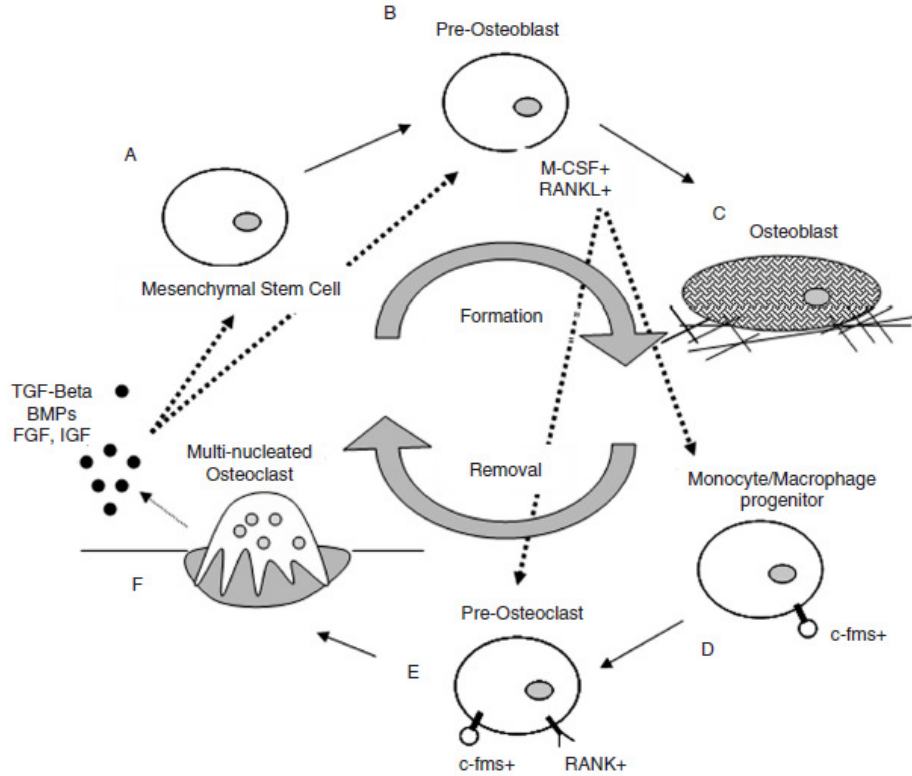
Osteoporosis. Third Edition, Volume I sayfa 12. Robert Marcus, David Feldman, Dorothy A. Nelson, Clifford J. Rosen

Kemiğin yeniden şekillenmesinde hücreler birbiriyle olan ilişkilerini moleküler düzeyde düzenler. (Şekil II. Osteoblast ve osteoklastın gelişimi ve birbirleri ile olan ilişkileri) Osteosit ise kemik hücrelerinin %90-95 ini oluşturur ve kemik mineral yapısının devamını sağladığı düşünülmektedir.

Osteoblastlar yeni kemik oluşumundan sorumlu mezenkimal kaynaklı hücrelerdir. Kemikte yer alan vasküler endotel hücrelerine yakın yerleşim gösterirler. Mezenkimal hücre kaynaklıdır ve dönüşümde çeşitli mediatörler rol oynar. Bu farklılaşmada öne çıkan mediatörler; BMP (bone morphogenic protein), TGF (Transforming Growth Factor), IGF-I (Insulin like growth factor-I), VEGF (Vascular endothelial Growth Factor) ve glukokortikoidlerdir (6-13). Bu mediatörlerin bir kısmı dönüşüm için gerekli olan vasküler yapının temininde rol alırken bir kısmında transforme olmamış osteoblastik hücrelerde dönüşümle ilişkili mRNA sentezini hızlandırır. İlave olarak pek çok faktör mineralizasyon ve muhafazası için gereklidir.

Osteoblast kültürlerinden elde edilen veriler ilave olarak ALP(Alkalen fosfataz), Tip I kollojen ve osteokalsini aktive eden genler elde edilmiştir(14).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda özellikle VEGF ve BMP 2 nin osteoblastlar üzerine olan etkilerinin farklılaşma ve mineralizasyonda belirgin olduğunu göstermiştir(15).

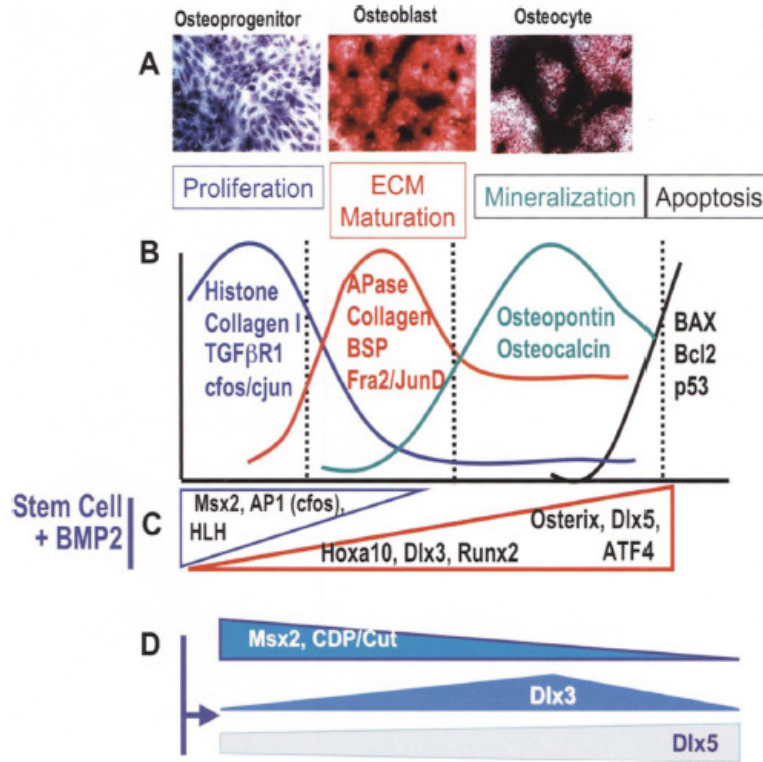


Şekil 2: Osteoblast ve osteoklastların gelişim ve birbirleri ile olan ilişkileri

Osteoporosis. Third Edition, Volume I sayfa 15. Robert Marcus, David Feldman, Dorothy A. Nelson, Clifford J. Rosen

Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda osteoblastın farklılaşmasının her basamağı net olarak ortaya konamamıştır. (Şekil III: Osteoblast gelişim aşamaları) Osteoblast gelişiminde statinler ilk ve en belirgin etkiyi BMP -2 ekspresyonunu artırarak gösterir. BMP TGF- β ailesinin bir üyesidir. Bu grup yaklaşık 20 eleman içerir ve en önemli olanı BMP-2 dir. Kemik dokusu rejenerasyonunda ve kırık iyileşmesinde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Diğer yandan bu proteini

kodlayan gende oluşan azalma osteoporozla sonuçlanabilir. Bu TGF- β ailesine üye olan mediatör, osteoblast dönüşümünde en önemli aşamalardan birisinin uyarıcısıdır. Bu özel değişim osteoblast formasyonunun geç aşamalarında belirgindir. Diğer yandan özellikle simvastatin BSP'nin (bone sialoprotein) mRNA miktarını arttırmakta kollojenaz-3 ün ise mRNA miktarını azaltmaktadır(16). BMP in osteoblasta dönüşümü uyarıcı etkisi kemik formasyonu ve kırık sonrası iyileşmedeki statin aracılı rolü çeşitli çalışmalarda doğrulanmıştır(17-19). Özellikle kırık sonrası iyileşmenin değerlendirildiği çalışmalarda statinlerin rho-kinaz veya PI 3-kinase/Akt aracılı etkilerinin olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır(20-24). İlave pek çok mediatör de osteoblast formasyonunda rol oynamaktadır. (Şekil IV: Osteoblast gelişimi ve mediatörler arası ilişkisi)



Şekil 3: Osteoblast gelişimi ve mediatörler arası ilişkisi

Osteoporosis. Third Edition, Volume I sayfa 151. Robert Marcus, David Feldman, Dorothy A. Nelson, Clifford J. Rosen

2.3 OSTEOPOROZ SINIFLAMASI:

Osteoporozda farklı açılardan sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2: Osteoporozun etyolojik olarak sınıflandırılması

A) Yaşa göre		
	Juvenil Osteoporoz	
	Adult Osteoporoz	
	Senil Osteoporoz	
B) Lokalizasyona göre		
	Genel Osteoporoz	
	Bölgesel Osteoporoz	
C) Tutulan kemik dokuya göre		
	Trabeküler kemik tutulumu	
	Kortikal kemik tutulumu	
D) Etiyolojiye göre		
	Primer Osteoporoz	
		Tip I (Postmenopozal)
		Tip II (Senil)
		Juvenil
	Sekonder Osteoporoz	Karaciğer, GİS, Hematolojik sistem hastalıkları vb.
E) Histolojik görünümüne göre		
	Hızlı turn-overli	
	Yavaş turn-overli	

Bu sınıflama içerisinde en çok değerlendirme etiyoloji başlığı altındadır. Kırk yaş üzeri kadınların kemik kaybının başlıca nedeni gonadal fonksiyonların kaybı ile ilgilidir. Bu kemik kaybı premenopozal dönemin sonlarında başlayıp menopozal dönemde devam eder. Bu nedenle kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerinde en sık karşılaşılan osteoporoz tipi Tip I osteoporozdur. Tip 1 osteoporoz postmenopozal dönem östrojen eksikliğine bağlı trabeküler kemik ağırlıklı olarak gelişirken, Tip II osteoporoz yaş ilişkili olarak kemiğin yeniden şekillenmesinde oluşan patoloji

sonucu ortaya çıkar ve hem trabeküler hem de kortikal kemikte gerçekleşir. Tip I ve Tip II osteoporoz arasındaki temel farklar Tablo III de gösterilmektedir.

Tablo 3: Osteoporoz tipler ve özellikleri

	Tip I Postmenopozal osteoporoz	Tip II Senil Osteoporoz	
Yaş	50-75	> 75	
Patogenezi	Artmış osteoklastik aktivite, artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite, azalmış kemik formasyonu	
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal ve Trabeküler	
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra el bileği	Proksimal femur, femur üst uç	
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı ve kısa sürede	Yavaş ve uzun süre	
Ana neden	Menopozal hormon eksikliği	Yaşlanma	

Postmenopozal dönemde rastlanan Tip I osteoporozun trabeküler kemikte daha belirgin olması kemik yapısı ile yakın ilişki içerisindedir. Kortikal kemik toplam kemik kütlelerinin % 80 ini oluşturur. Ancak trabeküler kemik yapısı hacim olarak kortikal kemiğin 4 katı olduğundan dolayı osteoporoz en belirgin olarak trabeküler kemikte gözlenir.

2.4 OSTEOPOROZ VE ÖSTROJEN:

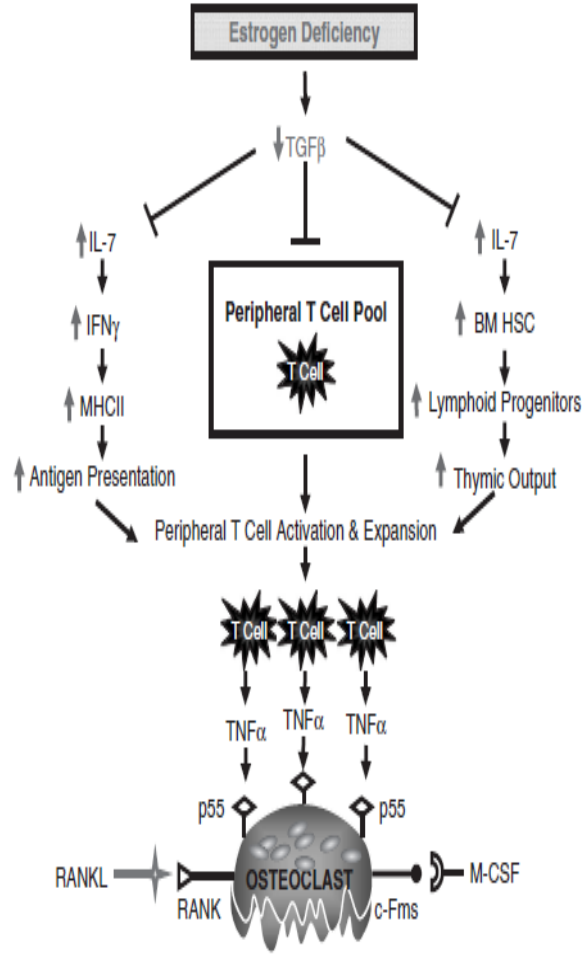
Postmenopozal dönemde ortamda azalan östrojen osteoporoz gelişiminde önemli rol oynar. Östrojenlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri 1940 başlarından beri ortaya çeşitli çalışmalarla konmuştur. Östrojen dolaşımında ana başlık olarak 3 formda bulunur ancak düşük seviyede kolesterolden sentezlenen 18 karbonlu 4 lü halka yapısına sahip endojen vertebral östrojen de bulunmaktadır ve osteoporoz gelişiminde önemlidir. Östrojenin α ve β olmak üzere 2 tip reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler diğer steroid reseptörler gibi DNA bağlanan bölgeler aracılığıyla fonksiyon görür.

Östrojen kemik metabolizmasını çeşitli seviyelerde etkiler. Östrojenin kemik metabolizmasındaki yeri ilk olarak barsaktan kalsiyum emiliminin artırılmasıyla olur. Diğer yandan parathormon, renal kalsiyum atılımı ve 1,25 dihidroksi vitamin D3 üzerine olan etkileri de kemik metabolizması üzerine olan etkilerini tamamlar. Diğer yandan direk hücre üzerine olan etkilerini östrojen reseptörü içeren hem osteoblast hemde osteoklast üzerinde de gösterir.

2.4.1 Osteoblast, osteoklast ve Östrojen:

1987 de Gray ve arkadaşlarının osteosarkomlu ratlar üzerine yaptığı çalışmada 17 β Estradiolün serum alkalen fosfatı arttırdığı osteoblast yapımını azalttığını tespit ettikten sonra çalışmalar bu alana yönelmiştir. Eriksen ve arkadaşları normal insan osteoblast hücrelerinde 17 β Estradiol bağlanma bölgesi saptamışlardır. Son olarak ta Ernst ve arkadaşları ratlarda 17 β Estradiol ün osteoblast sayısını arttırdığını tespit etmişlerdir. O zamana kadar tek tip östrojen reseptörü tanımlanmış ancak 1996 yılında yapılan değerlendirmeler sonuç vermiş östrojen reseptörünün yeni bir üyesi bulunmuştur. Bu yeni reseptör tipine β ismi verilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda osteoblastlar üzerinde hem α hemde β reseptörleri bulunmuştur.

Östrojen diğer yandan osteoklastları da doğrudan ve dolaylı etkiler. İntraselüler etki ile c-fos, c-jun, TGF B 2-3-4 gibi kemik üzerine antirezorbtif etki yapan moleküllerin RNA transkripsiyonunu arttırırken katepsin B gibi kemik rezorpsiyonunu sağlayan mediatörlerin üretimini azaltır(25). Diğer yandan östrojen parathormon aracılı osteoklast fonksiyonlarını bloke eder(26). Östrojenin hem osteoblastları hem de osteoklastları etkileyerek kemik yeniden şekillenmesinde önemli rol oynadığı sunulan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak östrojen kemik yeniden şekillenmesinde hem sitokinleri hem de T hücrelerini kullanabilir. Östrojen kemik şekillenmesinde rol oynayan TGF aracılı IL-7 üzerinden kemik iliği T hücre havuzundan sitotoksik T hücre olgunlaşmasını arttırarak dolaşıma salınan T sitotoksik miktarını arttırır. Östrojenin ortamda az olması T hücrelerinin kemik üzerine olan TNF α aracılı kemik yıkımını önleme etkisinde zayıflamaya neden olur. Sonuçta T hücresi TNF α aracılığıyla osteoklast aktivasyonuna neden olur.(Şekil IV: Östrojen eksikliği-osteoklast ilişkisinde T hücrelerinin rolü)



Şekil 4: Östrojen eksikliği- osteoklast ilişkisinde T hücrelerinin rolü

Osteoporosis. Third Edition, Volume I sayfa 1037. Robert Marcus, David Feldman, Dorothy A. Nelson, Clifford J. Rosen

2.5 OSTEOPOROZ VE TEDAVİSİ

Osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olması nedeni ile tedavisi de yaygın bir çalışma alanıdır. Tedavisinde ilaç ve ilaç dışı tedaviler uygulanmaktadır. İlaçla tedavi seçenekleri, her geçen gün daha fazla grup ilacın kullanıma girmesiyle artmaktadır. Yakın dönemde sunulan çalışmalarda bir antilipidemik ilaç grubu HMG CoA redüktazın reversibil inhibitörü olan statinler ön plana çıkmıştır.

Sunulan çalışma, osteoporoz tedavisinde statinlerin tek başına ve 17 B estradiol ile kombine formda etkinliklerinin değerlendirilmesidir.

Tedavi çeşitli şekillerde sunulmuştur

A) Antikatabolik tedaviler:

- 1) Kalsitonin
- 2) Hormonal tedavi
- 3) SERM
- 4) Bifosfonatlar

B) Anabolik Tedaviler

- 1) Terparatide
- 2) Stronsiyum Ranelat

2.5.1 Bifosfonatlar:

Günümüzde osteoporoz tedavisinde en çok reçete edilen ilaçlardır. Temel etkileri osteoklastların kemik rezorbe edici etkinliğinde azalmaya sebep olma ve osteoklast apoptozunu arttırmaktır. Bu grupta en çok tercih alendronat ve risendronatdır. Bu ilaçların absorpsiyonlarının artırılması için midenin boş olması gerekir bu nedenle aç karnına alınmalıdır. Özofagus mukoza iritasyonundan kaçınmak için yatar pozisyonda alınmamalıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu grup ilaçların farklı dozlarında kemik yoğunluğunda ve kırık miktarında azalma saptanmıştır(27,28).

2.5.2 Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri:

Östrojen reseptörleri başta meme ve endometrium olmak üzere kemik ve pek çok dokuda mevcuttur. SERM(Selektif östrojen reseptör modölatörleri) hormonal yapıda olmamasına rağmen pek çok dokuda antiöstrojen etki gösterirken kemikte östrojenle agonist olarak çalışır. Bu grupta en çok kullanılan ikinci jenerasyon Raloksifen olmuştur. Pek çok klinik çalışmada osteoporoz ve kemik kırıklarında olumlu etkileri raporlanmıştır(29).

2.5.3 Paratiroid Hormon Tedavisi

PTH nin uzun süreli kullanımı osteoklast üzerinden kemik yıkımını arttırmakla beraber siklik ciltaltı kullanımının osteoblastik aktiviteyi artırıp kemik kütlesinde artmaya neden olması temel prensiptir. En çok kullanılan üyesi Teriparatidindir.

2002 yılında kullanıma giren bu etkin madde ile yapılan çalışmalarda gerek DEXA gerekse kırık sayısında olumlu etkiler saptanmıştır (30,31).

Diğer yandan esas endikasyonu dışında kullanım alanı bulunan ilaçlara en güzel örneklerden biride statin grubu ilaçlardır. Esas olarak antihiperlipidemik özelliği bulunan bu grup pleotipik etki nedeni ile osteoporoz tedavisinde de kullanım alanı oluşturmaya başlamaktadır.

2.5.4. Östrojenlerin Osteoporozda Kullanımı

1940 larda da Fuller Albright tarafında östrojen eksikliğine bağlı olduğu düşünülen osteoporoza “postmenopozal osteoporoz” denmiş eksojen östrojen verilerek komplikasyonların önlenebileceği öne sürülmüştür(32,33). Aradan geçen zamanda östrojenin osteoporoz ve kemik kırıkları üzerine olan etkisi çalışılmıştır. 2002 de WHI (Women’s Health Initiative) de plasebo kontrollü randomize klinik çalışmada konjuge östrojen ile günlük medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanımının yararı saptanmış bu 2004 yılında yapılan sadece konjuge östrojen kullanılan çalışmaylada doğrulanmıştır (34,35). Endojen seks steroidleri olan östrojen ve testosteron insan iskelet sisteminin kemik kitlesinin muhafazasından ve inşasından sorumlu önemli bir rol oynar(36). Yaşla ilişkili olarak hem erkekte hemde kadında östrojen seviyelerinde azalma farklı seviyededir. Kadında azalma %80 iken erkekte azalma %50 seviyesindedir(37,38).

Yaş karşılaştırmalı çalışmalarda kişiler arasında iki kata yakın farklılık olduğu tespit edilmiştir. Prospektif kohort çalışmada 9073 postmenopozal 65 yaş üzeri kadınların alındığı Osteoporotik Kırık Çalışmasında (Study of Osteoporotic Fractures) yaklaşık vakaların 1/3 ünde tespit edilemeyecek kadar endojen östrojen saptanmış ve bu kadınlarda 2,5 kat normal östrojenli kadınlardan fazla kemik kırığı saptanmıştır(39). Yine aynı çalışmada hormon bağlayıcı proteinlere yüksek konsantrasyonda bağlanan östrojen, yüksek kırık oranı ile beraberdir. Fransada yapılan çalışmada genç yaş postmenopozal kadınlarda serum östrojen seviyesi ile kırık arasında korelasyon bulunmuştur. Bu vücut kitle indeksinden bağımsızdır(40).

Östrojen anti katabolik ajan sınıfının bir üyesidir. Osteoklastik kemik yıkımını azaltır ve iskelet yeniden yapılandırılmasını yavaşlatır. Varlığı iskelet bütünlüğünün korunmasında önemlidir(41). Östrojen ve progesteronun kombine kullanımının postmenopozal kemik kaybını azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(42-56).

The Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention (PEPI) çalışmasında 45-64 yaş arası 875 postmenopozal kadının dahil edildiği çalışmada CEE(Konjuge etinil estradiol) ile kombine değişik dozlarda progestinler kullanılmış ve 3 yıl izlenmiştir(57). PEPI çalışmasında toplam vertebra BMD de %3,5 ile 5 arasında femurda ise % 1,7 oranında düzelme saptanmıştır.

Diğer yandan östrojen ile kombine kalsiyum üzerine yapılan en geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan WHI çalışmasında 1000 mg Kalsiyum karbonat ve 400 IU D vitamini kullanımı ile 60 yaş üzeri femur kırılmasında % 21 azalma saptanırken diğer yanlarda etkisiz bulunmuştur(58).

Yine aynı çalışmada Vitamin D ve Kalsiyum karbonat kullanımı ile buna östrojen eklenen grupların karşılaştırılmasında femur kırılmasında % 40 fark saptanmıştır. Özet olarak postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi kırık riskini azaltır ki bu osteoporozu olmayan kadınlarda da geçerlidir. Östrojen tedavisinin ilk yılında kırık riskinde azalma saptanmaktadır. Östrojen/progesteron kullanımı ile yararı kullanım süresi ile ilişkilidir(59)

Hormon tedavisi kesildiği zaman kemi kaybı hızlanır. Östrojen tedavisinin koruyucu etkileri demografik verilerden bağımsız kalsiyum alımı ile yakın ilişki içerisinde.

2.6 STATİNLER

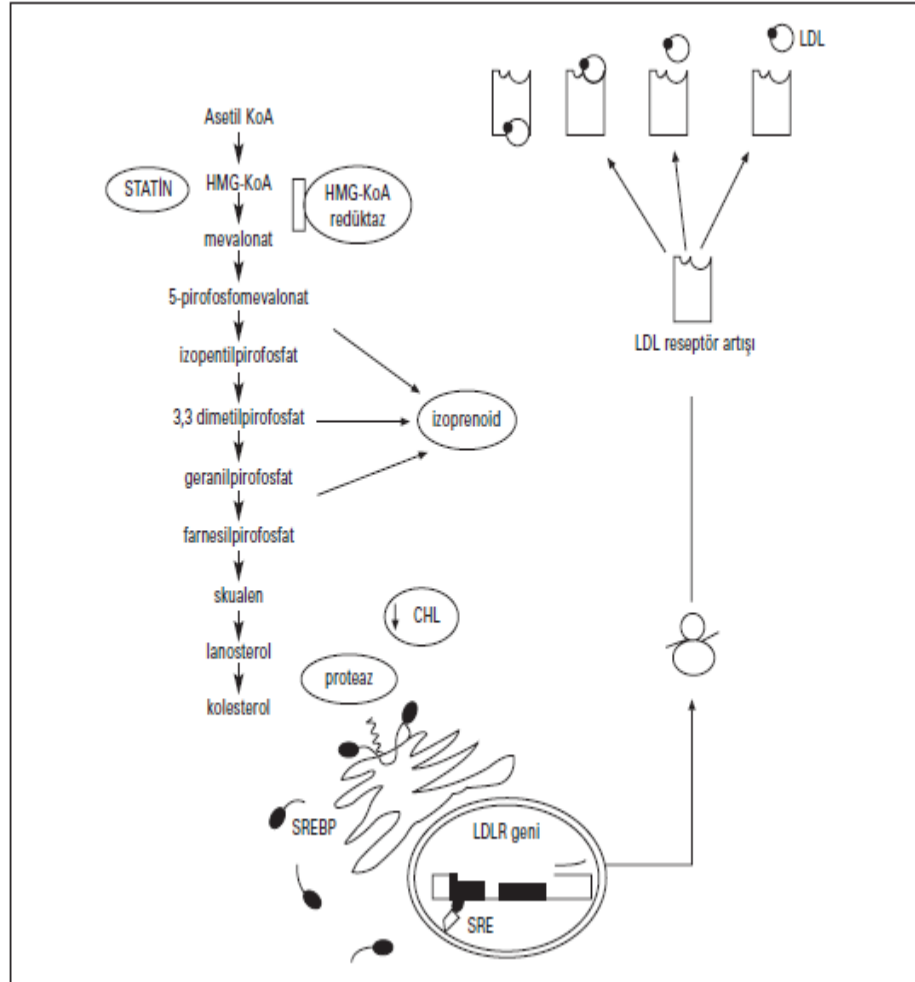
2.6.1 Tanım:

Hiperkolesterolemi sebep ve sonuçlarıyla toplum sağlığını olumsuz etkileyen bir durumdur. Tedavide ana hedef komplikasyonlardan sorumlu tutulan LDL kolesterol seviyesini düşürmektir. Bu amaçla tedavi LDL düşürücü diyet ve yaşam şeklinin değişikliği ile başlar. Ancak istenilen kolesterol seviyesine çoğu zaman ilaç tedavisi ile ulaşmak gerekir. Bu amaçla en çok kullanılan grup Statinlerdir.

2.6.2 Farmakolojik yapısı ve etki mekanizmaları:

Statinler, Asetil CoA dan kolesterol sentezinde bir ara ürün olan HMGCoA'nın, kolesterolleri de içeren sterollerin bir prekürsörü olan mevalonata dönüşmesinden sorumlu, hız kısıtlayıcı enzim olan HMG CoA redüktazın selektif, kompetitif inhibitörüdürler.(ŞEKİL V: Kolesterol sentez basamakları ve statin etki bölgesi) (60).Tüm statin moleküllerinin ortak noktası, HMG benzeri yapıya sahip olan

dihidroksiheptenoik asid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Hız kısıtlayıcı basamağın inhibisyonu enzim sonrası ara ürünlerin ve son ürün olan mevalonat oluşumunun azalmasıyla sonuçlanır. İntraselüler kolesterol seviyesinin azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptör seviyesinde artmaya sebep olur ve dolaşımda bulunan LDL ve VLDL nin karaciğer hücresine çekilmesine ve burada yıkımına neden olur. Sonuç olarak statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir.



Şekil 5: Kolesterol sentez basamakları ve statin etki bölgesi

Statinler mevcut yapılarına ve metabolik özelliklerine göre kendi içerisinde gruplara ayrılır. Elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak, metabolizmalarına göre de

lipofilik ve hidrofilik olmak üzere gruplandırılırlar(61). Oral olarak kullanılırlar. Lipofilik statinler daha çok prodrug olarak enterohepatik dolaşıma girerken, hidrofilik statinler aktif şekilde barsak mukozasından emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Statinlerin karaciğerden ilk-geçiş etkileri yüksek ve yarı ömürleri kısadır. Emilen miktarın büyük kısmı safra ile geri kalan kısmı renal sistemden atılır.

Hiperkolesterolemi tedavisinin ana temasını kolesterol biyosentezinin azaltılması oluşturmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalar 1970 yılında HMG-CoA redüktaz enziminin kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olduğunun bulunmasıyla değişik bir boyut kazanmıştır. Devam eden çalışmalar 1976 yılında Penicillium Citrinum adlı mantar türünde HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe eden mevastatin ismi verilen maddenin bulunmasıyla sonuçlanmıştır. 1979 yılında Aspergillus Terreus da izole edilen Lovastatin, ilk statin olarak patent alıp tarihe geçmiştir. Daha sonra 1986 yılında Simvastatinin kullanıma girmesi ve yapılan çalışmalarda koroner kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliği statin grubunun tedavideki yerini sağlamlaştırmıştır.

2.6.3.Kullanım alanları:

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer organ ve sistemlerde gösterdiği etkilere “pleiotropik etki” denir. Bu etki her zaman olumsuz sonuçlar doğurmaz ki bazen pleiotropik etki ilacın esas kullanım alanından daha önemli konuma gelebilir. Statinlerin amaçlanan tedavide kullanılma sebebi plazma LDL kolesterol seviyesinin azaltılmasıdır. Statinlerin pleiotropik etkileri plak stabilitesi (62-64), endotel hücre NO salınımını düzenleme(65-67), LDL nin oksidasyonunda azalma, (65,68) düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu azalma, (65) doz bağımlı olarak mononükleer hücre proliferasyonunu ve T hücre sitotoksitesini inhibe edici etki ,(65,69) osteoporozun önlenmesinde olumlu etki, (70,71) antiinflamatuvar etki öne çıkmaktadır. Statinlerin gerek antiinflamatuvar etkisi gerekse de damar endoteli üzerinde yapmış olduğu olumlu etki bu grup ilaçların kalp damar cerrahisinde ve kardiyoloji alanında yoğun şekilde çalışılmasına neden olmuştur.

Diğer önemli çalışma sahası ise toplumda özellikle postmenopozal dönem kadınlarını etkileyen osteoporozda yeni kemik oluşumu ve kırık iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileridir.

2.6.4 Osteoporoz tedavisinde statinlerin yeri:

Kemik dokusu yeni oluşum ve rezorbsiyonun denge halinde olduğu hallerde sağlıklıdır. İntrensek ve ekstresek etkiler sonrasında bu dengenin bozulduğu hallerde kemik dayanıklılığı bozulur. Kemik metabolizmasını etkileyen intrensek faktörler içerisinde kolesterol sentez basamakları ara ürünleri önemli bir yer teşkil eder. Statinler kolesterol sentezi hız sınırlayıcı basamağını olan HMG-CoA Redüktaz enzimini bloke ederek kolesterol ve kolesterole kadar uzanan yolda bulunan pek çok molekülün sentezini kısıtlar. Bunlar içerisinde en çok bilinen isoprenoidlerden olan geranilgeranil pirofosfat (GGPP) ve farnesil pirofosfat (FPP) dır. Isoprenoidler küçük G proteini, Ras ve Ras benzeri proteinlere bağlanarak bazı proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonunu etkiler(72). Bu yol proteinlerin %0,5-1 inde modifikasyona uğrama yoludur. İşte bu proteinlerin modifikasyonunda bozulma çeşitli formlarda kendisini gösterir. Bu en belirgin olarak osteoklastların fonksiyon ve dönüşümünün engellenmesi olarak ortaya çıkar. Bu etki nitrojen içeren bifosfonatların osteoklastik kemik rezorbsiyonu üzerine olan etkilerine benzer etkidir. Nitrojen içeren bifosfanatlarda farnesil difosfat ve geranil pirofosfat sentazın inhibisyonu sonrasında osteoklast apoptozisinde artış ve mevcut osteoklastların aktivitesinde azalma ile sonuçlanır. Bu enzim mevalonat yolunda isoprenoidlerin formasyonunda anahtar enzimdir.

Statinlerin kolesterol sentezi kısıtladıktan sonra azalan ara ürünlere bağlı osteoporoz üzerine olan olumlu etkilerinin yanında yine osteoporoza olumlu olduğu saptanan osteoblast üzerinden etkileride mevcuttur. Statinlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri Mundy ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmda invivo ve invitro ortamda gösterilmiş sonuç olarak statinlerin yeni kemik oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir. Temel olarak statinler kemikte osteoklastlar üzerinden antirezorptif etki gösterirken diğer yandan osteoblastlar üzerinden yeni kemik yapımını uyarır. Statinler öncül endotel hücrelerinin çoğalmalarını uyarır. Sonuç olarak hem kemik hücrelerinin çoğalmasını hemde yeni kemik oluşumu için gerekli olan substratların teminini sağlar.

Statinlerin biyokimyasal olarak kolesterol sentezi kısıtlaması sonrası azalan ara maddelere sekonder ve mediatörler aracılı kemik metabolizması üzerine olan etkileri kısmi de olsa anlaşıldıktan sonra çeşitli çalışmalarda statin grubu ilaçların kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Yapılan ilk prelininer

çalışmada statin kullanımının femoral kemik yoğunluğunda %2-4 oranında artış saptanmıştır. Ancak bu çalışma diabetik hasta grubunda ve erken postmenopozal kadın grubunda doğrulanamamıştır(73,74)

Statin grubu farklı üyelerini içeren klinik çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Çalışmalar Atorvastatin ve simvastatin üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar gerek observasyonel gerekse prospektif olsun tartışmaya açık sonuçlar vermiştir. Çalışmaya yer alan hastalar genel olarak diabetik veya hiperkolesterolemili postmenopozal hasta grubudur. Statinler en çok hiperkolesterolemik postmenopozal hastalarda kemik kaybının azaltılmasında kullanılmıştır. Hiperkolesterolemik postmenopozal hastalarda yapılan çalışmalarda 2 yıllık takip süresi olan Funkhouser ve ark ile 1 yıllık takibi olan Montagnani ve ark nın yapmış oldukları çalışmada statin kullanımının kemik kaybı üzerine koruyucu etkisi hiperkolesterolemik hastalarda da doğrulanmıştır. Statinlerin osteoporoz üzerine etkileri postmenopozal diyabet hastalarında da çalışılmıştır. Diyabet ve osteoporoz tedavisinde en önemli konu diyabetin süresi ile tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesidir. Nakashima ve ark yapmış olduğu çalışmada Tip II diyabeti olan hastalarda kullanılan statinlerin diyabetin süresinden bağımsız olarak KMD üzerine olumlu etki ettiği saptanmıştır. Osteoporoz tedavisi üzerine yapılan çalışmalar postmenopozal hipoöstrojenik ortama bağlı osteoporoz üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak Solomon ve ark yapmış oldukları çalışmada sigara, alkol kullanımı, tedavi yan etkisi ve steroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan osteoporozlu 339 hastada da KMD de belirgin düzelme saptandı. Hiperkolesterolemi tedavisinde önemli yer tutan diğer bir statin Atorvastatindir. Atorvastatinin yalnız başına ve özellikle bifosfonatlar ile beraber kullanımının KMD üzerine etkileri çalışılmıştır. Bone ve ark yapmış oldukları çalışmada 626 postmenopozal hasta dahil edilmiştir. Ancak Atorvastatinin KMD üzerine olumlu etkileri saptanamamıştır. Benzer sonuçlar 82 hiperkolesterolemik postmenopozal hastanın dahil edildiği Renjmark ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bulunmuştur. Postmenopozal dönemde osteoporoz ile beraber gözlenebilen diğer önemli sağlık problemi koroner hastalıktır. Perez ve ark yapmış olduğu çalışmada hiperkolesterolemik koroner sendromlu 62 hastada kullanılan atorvastatinin KMD üzerine olumlu etkileri saptanmıştır. Diğer yandan Tanrıverdi ve ark yapmış olduğu çalışmada atorvastatinin risendronat ile kombinasyonu çalışılmış sadece atorvastatin kullanılan gruptan daha yararlı bulunmuştur(75-86)

Yapılan tüm bu çalışmaların ana teması gerek kemik metabolizması ürünleri gerekse kemik yoğunluğu ölçümlerinden alınan verilerin değerlendirilmesi ile yorumlanmıştır. Klinik çalışmaların dışında yapılan rat çalışmaların da statin grubu lehine ve aleyhine sonuçlar alınmıştır(87,88)

Sadece statin grubunun kullanıldığı çalışmaların dışında osteoporoz tedavisinde kullanılan diğer grup ilaçlarla beraber yapılan çalışmalarda dikkat çekmektedir. Sunulan farklı çalışmalarda yine osteoporoz tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubu olan bifosfonatlarla atorvastatinin beraber kullanımı değerlendirilmiştir. Statinlerin osteoporoz tedavisinde mezenkimal hücrelerin osteoblasta dönüşümünü uyaran aracı moleküller ile sağlarken bifosfonatlar osteoklast apoptosisinde tanımlanan GTP az gibi moleküllerin frenilasyonundan sorumludur. Sonuç olarak bifosfonatlar mevalonat yolunu inhibe ederek isoprenoidlerin oluşumunu önler ki buda en nihayetinde osteoklast formasyonunu ve fonksiyonlarını bloke eder. Çalışmada osteoporotik hiperkolesterolemili postmenopozal kadınlarda aditif etki saptanmıştır(89). Ancak bu aditif etkinin geçerliliğinin güçlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kullanılan statinlerin kemik metabolizması üzerine olan etkileri çeşitli belirteçlerle takip edilebilir ve bu belirteçlerin kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar genel olarak prospektif olarak düzenlenen kemik yıkımı ve yapımını gösterten belirteçlerin seviyelerinin değişimine göre sonuç veren çalışmalardır. Kemik yapım belirteçleri olarak osteokalsin, bone-spesifik alkalın fosfataz; yıkım belirteçleri olarak üriner deoksiipridinolin, Üriner telopeptid kullanılmıştır ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Hsia ve arkadaşlarının yaptığı osteopenik kadınlarda simvastatinin farklı dozlarında kemik yapım (bone-spesifik alkalın fosfataz) ve yıkım (N-telopeptid ve C-telopeptid) markerlerinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada 6-12 hafta takiplerde simvastatinle olumlu sonuçlar gösterilememiştir(90). Ancak bu çalışmadan sonra gerek simvastatin gerekse atorvastatin ve pravastatinin kullanılan marker çalışmalarında tartışmalı sonuçlar alınmıştır(91-96). Pek çok çalışmanın dahil edildiği metaanalizlerde yakın dönemde sunulmuştur. Sekiz observasyone, dört prospektif, iki klinik çalışmanın dahil edildiği Bauer ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde (97) toplam sonuçlar değerlendirildiğinde observasyonel ve prospektif çalışmalarda olumlu klinik çalışmalarda olumsuz etki saptanmıştır. Daha yakın zamanlı çalışmalarda, Hatzigeorgiou ve arkadaşları (98) yirmi dördü observasyonel

yedi tanesi randomize kontrollü çalışma olan toplam 31 çalışmanın dahil edildiği metaanalizinde vertebral kemik yoğunluğuunda ve vertebral kemik kırığıında anlamlı bir düzelme saptanamamıştır. Yine statinler kemik yapım yıkım belirteçleri üzerine sadece küçük oranda etki göstermiş alkalın fosfotaz da hafif azalma, N-telopeptid de hafif artma saptanmış, osteokalsin ve C-telopeptid de belirgin bir değışim saptanamamıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 194 ± 17 gr (160-230) olan 96 tane Wistar Albino cinsi 6 aylık dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar dörderli gruplar halinde kapalı metal ızgaradan oluşan plastik kafeslerde ısısı $21-24^{\circ}\text{C}$, nemi % 40-60 ve karanlık/aydınlık periyodu“ 12 saat/12 saat olan ve yeterli standart sıçan yemi (%1 kalsiyum, %0.5 fosfor, 100 IU/100g vitamin D3) ve su bulunan ortamda tutuldu. Sunulan çalışma, Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hayvanlar herbiri 8 sıçandan oluşan 12 gruba ayrıldı. Sham grubu dışındaki sıçanlara intraperitoneal ketamin(10 mg/kg; Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve xylazin (3 mg/kg; Rompun %2, Bayer, Almanya) anestezisi altında 3-4 cm’lik abdominal insizyondan ooforektomi yapıldı. Sham grubundaki sıçanlara da diğer gruptaki hayvanlara olduğu gibi laparotomi yapıldı, ancak ooforektomi yapılmadı.(Tablo IV: Gruplar ve verilen tedavi seçenekleri)

Cerrahi girişimlerden iki gün sonra sıçanlar tablodaki tedavi gruplarına ayrıldı ve her gruba tabloda belirtilen tedavi planı uygulandı.

İlaçlar 120 gün boyunca günlük olarak gavaj yoluyla verildi. İlaçların hazırlanmasında simvastatin (Zocor, MSD, Türkiye) ve 17β -östradiol (Estrafem, Novo Nordisk, Danimarka) tabletler ezildikten sonra %0.9’luk NaCl’de eritildi ve bu ilaçlar her gün 0.3 ml/100 g sıvı ile birlikte verildi. Elde edilen süspansiyon her gün taze olarak hazırlandı. Bütün ilaçlar her gün 17:00 ile 19:00 arasında gavaj yoluyla verildi. Sham ve OVX grubundaki hayvanlara aynı miktarda %0.9’luk NaCl verildi.

Hayvanlar haftada bir tartıldı ve o hafta verilecek ilaç dozları her defasında kilolara göre yeniden hesaplandı.

Tablo 4: Gruplar ve verilen tedavi seçenekleri

Grup	İlaç
1	150 µg/kg/gün EE
2	500 µg/kg/gün EE
3	6 mg/kg/gün Sim
4	12 mg/kg/gün Fluv
5	500 µg/kg/gün EE + 6 mg/kg/gün Sim
6	500 µg/kg/gün EE + 12 mg/kg/gün Fluv
7	150 µg/kg/gün EE + 6 mg/kg/gün Sim
8	150 µg/kg/gün EE + 12 mg/kg/gün Fluv
9	150 µg/kg/gün EE + 3 mg/kg/gün Sim
10	150 µg/kg/gün EE + 6 mg/kg/gün Fluv
11	OVX
12	Sham

EE: Etinil estradiol; Sim, Simvastatin; Fluv, Fluvastatin;

OVX, Sadece ooforektomi; Sham, ooforektomi yapılmadan sadece laparotomi

Çalışmada, 2 sıçan yapılan cerrahi işleminden sonra ilk 2 gün içinde kaybedildi. Bu nedenle, çalışmanın başında çalışmaya fazladan 2 sıçan daha eklendi. İlaç tedavileri sırasında herhangi bir komplikasyon ve/veya ölüm meydana gelmedi. Yüz yirmi günün sonunda hayvanların KMD'si ketamin ve xylazin anestezisi altında dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) (QDR 4500/W, Hologic Inc., Bedford, MA ABD) ile daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde invivo olarak ölçüldü ve bütün sonuçlar aynı kişi tarafından değerlendirildi(99, 100).

Bunun için hayvanlar karınları üzerine yatırıldı ve alt ekstremitelere kalça ekleminde eksternal rotasyon ve fleksiyon konumuna gelecek şekilde pozisyon verildi. Küçük laboratuvar hayvanları için geliştirilmiş olan altbölge (subregion) programı kullanılarak proksimal femur (femur boynu) ve lomber vertebra KMD'si bölgesel olarak ölçüldü (101) Lomber vertebradaki ölçümler için standart 21x17 mm(R1) ve proksimal femurdaki ölçümler için 13x9mm'lik(R2) alanlar kullanıldı.

Lomber vertebradaki ölçüm iliyak kemiğin üst sınırının üzerinde kalan alandan yapıldı ve buradaki ölçümler için kullanılmış olan standart alan yaklaşık 3 vertebra korpusunu içine alacak şekilde belirlendi (Şekil VI: Rat KMD ölçüm bölgeleri). KMD g/cm² olarak ifade edildi. Sıçanlar daha sonra yüksek doz eter anestezisi ile öldürüldü ve uterusları çıkarılarak tartıldı.



Şekil 6: Rat KMD ölçüm bölgeleri

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Bütün veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks yöntemi ile test edildi. Veriler, normal dağılım varsayımlarını sağladığından, tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalar için Tamhane testi yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi sonucu p değerinin anlamlılığı $p < 0.05$ sınır olarak alındı.

4. BULGULAR

Yüz yirmi günlük tedavi sonrasında farklı gruplarda proksimal femur ve lomber vertebra bölgesi KMD değerlerinde meydana gelen değişiklikler tabloda özetlenmiştir. (Tablo V: Grupların hem lomber vertebra hem de proksimal femur KMD değerleri) Sunulan tabloda grupların hem lomber vertebra hem de proksimal femur KMD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlılıkları değerlendirilmiştir. (Tablo VII: Grupların KMD değerlerinin istatistiksel olarak P değerlerinin karşılaştırılması)

Tablo 5: Grupların hem lomber vertebra hem de proksimal femur KMD değerleri

Grup	Tedavi protokolleri	KMD (g/cm ²)	
		Lomber Vertebra	Proksimal Femur
1	150 µg/kg/gün EE	0,162 ±0,01	0,164 ±0,02
2	500 µg/kg/gün EE	0,175 ±0,01	0,159 ±0,01
3	6 mg/kg/gün Simvastatin	0,165 ±0,01	0,164 ±0,02
4	12 mg/kg/gün Fluvastatin	0,167 ±0,01	0,155 ±0,01
5	500 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin	0,161 ±0,01	0,166 ±0,01
6	500 µg/kg/gün EE+12 mg/kg/gün Fluvastatin	0,166 ±0,01	0,157 ±0,01
7	150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin	0,160 ±0,01	0,161 ±0,01
8	150 µg/kg/gün EE+ 12 mg/kg/gün Fluvastatin	0,159 ±0,01	0,159 ±0,01
9	150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin	0,179 ±0,01	0,176 ±0,01
10	150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin	0,165 ±0,01	0,174 ±0,01
11	OVX	0,161 ±0,01	0,146 ±0,01
12	Sham	0,167 ±0,01	0,158 ±0,01

Ooferektomi yapılan rat grubu (OVX) proksimal femur KMD (0.146 ± 0.01 gr/cm²) değerleri incelendiğinde sham grubu (0.158 ± 0.001 gr/cm²) ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($P= 0.006$) Ooferektomi sonrasında lomber vertebra KMD değerlerinde belirgin düşme saptanmasına karşın sham grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (0.161 ± 0.01 gr/cm² ve 0.167 ± 0.01 gr/cm² $P= 0.246$).

150 µg/kg/gün östrojen kullanılan 1. grubun proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün östrojen+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (0.164 ± 0.02 gr/cm²'e karşı 0.176 ± 0.01 gr/cm², $p=0.035$) Ayrıca 1. grupta proksimal femur KMD değerleri ooferektomi yapılan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (0.164 ± 0.02 gr/cm²'e karşı 0.146 ± 0.01 gr/cm², $p=0.003$). Diğer tedavi grupları ile 1. grubun proksimal femur KMD değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 1. grup lomber vertebra KMD değerleri 500 µg/kg/gün östrojen kullanılan 2. gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (0.162 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.175 ± 0.01 gr/cm² $p=0.010$). Ayrıca bu grubun vertebra KMD değerleri 150 µg/kg/gün östrojen+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. (0.162 ± 0.01 gr/cm²' e karşı 0.179 ± 0.01 gr/cm² $p=0.001$). 1. Grup ile diğer tedavi gruplarının vertebra KMD değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

500 µg/kg/gün östrojen kullanılan 2. grubun proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün östrojen+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. grup (0.159 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.176 ± 0.01 gr/cm² $p=0.004$) ve 150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 10. grup (0.159 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.174 ± 0.01 gr/cm² $p=0.010$). proksimal femur KMD değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu Ayrıca 2. grupta proksimal femur KMD değerleri ooferektomi yapılan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.159 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.146 ± 0.01 gr/cm² $p=0.031$). Diğer tedavi grupları ile 2. grubun lomber vertebra KMD değerleri karşılaştırıldığında 6 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 3. grup (0.175 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.165 ± 0.01 gr/cm² $p=0.33$), 500 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 5. grup, (0.175 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.161 ± 0.01 gr/cm² $p=0.007$), 150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 7. grup, (0.175 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.160 ± 0.01 gr/cm² $p=0.003$), 150 µg/kg/gün EE+ 12 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 8. grup (0.175 ± 0.01 gr/cm²'e karşı 0.159 ± 0.01 gr/cm² $p=0.002$), 150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin

kullanılan 10.grup($0,175 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,165 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,043$), ve ooferektomi grupları($0,175 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,161 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,009$), arasında anlamlı fark saptandı. 2. grup lomber vertebra KMD değerleri tüm bu gruplardan daha yüksek bulundu.

6 mg/kg/gün Simvastatin içeren 3.grup proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $150 \mu\text{g/kg/gün EE} + 3 \text{ mg/kg/gün Simvastatin}$ kullanılan 9. gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($0,164 \pm 0,02$ gr/cm²'e karşı $0,176 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,034$) Ayrıca ooferektomi yapılan grup ile karşılaştırıldığında 3. grup proksimal femur KMD değerleri daha yüksek saptandı. ($0,164 \pm 0,02$ gr/cm²'e karşı $0,146 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,004$). Diğer tedavi grupları ile anlamlı fark saptanmadı. 3. grup lomber vertebra KMD değerleri karşılaştırıldığında $150 \mu\text{g/kg/gün EE} + 3 \text{ mg/kg/gün Simvastatin}$ kullanılan 9. grup($0,165 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,179 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,04$) ve $500 \mu\text{g/kg/gün EE}$ ($0,165 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,175 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,033$) kullanılan 2.grup lomber vertebra KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük saptandı.

$12 \text{ mg/kg/gün Fluvastatin}$ içeren 4.grup proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $150 \mu\text{g/kg/gün EE} + 3 \text{ mg/kg/gün Simvastatin}$ kullanılan 9. grup($0,155 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,176 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,001$) ve $150 \mu\text{g/kg/gün EE} + 6 \text{ mg/kg/gün Fluvastatin}$ kullanılan 10. grup($0,155 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,174 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,003$) proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. ve Diğer gruplarla anlamlı fark saptanmadı. $12 \text{ mg/kg/gün Fluvastatin}$ içeren 4.grup lomber vertebra KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $150 \mu\text{g/kg/gün EE} + 3 \text{ mg/kg/gün Simvastatin}$ kullanılan 9. grup lomber vertebra KMD değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu.($0,167 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,179 \pm 0,001$ gr/cm² $p=0,028$).

$500 \mu\text{g/kg/gün EE} + 6 \text{ mg/kg/gün Simvastatin}$ içeren 5.grup proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında sadece ooferektomi grubu proksimal femur KMD değerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.($0,166 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,146 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,001$) 5. grup lomber vertebra KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında $150 \mu\text{g/kg/gün EE} + 3 \text{ mg/kg/gün Simvastatin}$ kullanılan 9. grup($0,161 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,179 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,001$) ve $500 \mu\text{g/kg/gün EE}$ kullanılan 2.grup ($0,161 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,175 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,007$) lomber vertebra KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük saptandı.

500 µg/kg/gün EE+12 mg/kg/gün Fluvastatin içeren 6.grup proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. grup ($0,157\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,176\pm0,01$ gr/cm² p=0,001), 150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 10. grup($0,157\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,174\pm0,01$ gr/cm² p=0,002). proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. ve Ooferektomi grubu proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptandı.($0,157\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,146\pm0,01$ gr/cm² p=0,043) 6. grup lomber vertebra KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. grup lomber vertebra KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu.($0,166\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,179\pm0,01$ gr/cm² p=0,008)

150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin içeren 7.grup proksimal femur KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. grup.($0,161\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,176\pm0,01$ gr/cm² p=0,012), 150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 10. grup ($0,161\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,174\pm0,01$ gr/cm² p=0,029). proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. Ooferektomi grubu proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.($0,161\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,146\pm0,01$ gr/cm² p=0,011) 7. grup lomber vertebra KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. grup ($0,160\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,179\pm0,01$ gr/cm² p=0,000) ve 500 µg/kg/gün EE kullanılan 2.grup ($0,160\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,175\pm0,01$ gr/cm² p=0,002) lomber vertebra KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu.

150 µg/kg/gün EE+ 12 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 8.grup proksimal femur KMD değeri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9. grup ($0,159\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,176\pm0,01$ gr/cm² p=0,004), 150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 10. grup($0,159\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,174\pm0,01$ gr/cm² p=0,011) proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. Ooferektomi grubu proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.($0,159\pm0,01$ gr/cm²'e karşı $0,146\pm0,01$ gr/cm² p=0,029) 8. grup lomber vertebra KMD değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9.

grup ($0,159 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,179 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,000$) ve $500 \mu\text{g/kg/gün}$ EE kullanılan 2.grup ($0,159 \pm 0,01$ gr/cm²'e karşı $0,175 \pm 0,01$ gr/cm² $p=0,000$)

lomber vertebra KMD değerlerinden anlamlı olarak düşük saptandı.

$150 \mu\text{g/kg/gün}$ EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan 9.grup proksimal femur KMD değerleri tüm gruplar içerisinde en yüksek değere sahip grup idi. ($176 \pm 0,01$ gr/cm²) $500 \mu\text{g/kg/gün}$ EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin içeren 5. grup ve $150 \mu\text{g/kg/gün}$ EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin içeren 10 . grup dışındaki gruplardan proksimal femur KMD değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine 9. grup lomber vertebra KMD değerleri diğer tüm gruplardan yüksek bulundu. ($0,179 \pm 0,01$ gr/cm²) 9. grup lomber vertebra KMD değerleri ikinci grup dışındaki tüm gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

$150 \mu\text{g/kg/gün}$ EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılan 10. grup proksimal femur KMD değerleri 2,4,6,7,8 ooforektomi ve sham gruplarının proksimal femur KMD değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Lomber vertebra KMD değerleri ise 2.ve 9. gruptan anlamlı olarak düşük bulundu.

Çalışmanın sonunda ooforektomi yapılmış sıçanların uterus ağırlıkları (480 ± 100 mg), Sham grubundaki sıçanların uterus ağırlıklarından (1530 ± 360 mg) anlamlı derecede düşük ($p < 0.001$) ve günlük $150 \mu\text{g/kg/gün}$ EE. (1500 ± 230 mg ve 1530 ± 360 mg; $p=1$) alan sıçanların uterus ağırlıkları Sham grubundaki sıçanların uterus ağırlıkları benzer bulunmuştur. $500 \mu\text{g/kg/gün}$ EE (1900 ± 235 mg) kullanılan grupta uterus ağırlığı hem Sham grubu hemde $150 \mu\text{g/kg/gün}$ EE kullanılan gruptan östrojen dozu ile doğru orantılı olarak daha yüksektir. Günlük 6 mg/kg simvastatin verilmiş olan sıçanların uterus ağırlıkları OVX grubundakilere kıyasla artmış, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (840 ± 230 mg ; $p=0.038$). Fluvastatin kullanılan grupta uterus ağırlıkları ooforektomi grubu ile benzerdir (550 ± 54). Simvastatinin sağladığı bu artış günlük $150 \mu\text{g/kg}$ 17- β östradiolun tek başına sağladığı artıştan (1500 ± 230 mg. $p < 0.001$) düşük Fluvastatinden yüksek bulunmuştur (550 ± 54). Östrojen tedavisine yüksek veya düşük doz simvastatin veya fluvastatin eklenmesi, tek başına östrojen verilmesine kıyasla uterus ağırlıklarını önemli derecede etkilememiştir. (Tablo VI: Tedavi sonrası gruplarının uterus ağırlıkları)

Tablo 6: Tedavi sonrası gruplarının uterus ağırlıklarının ooferektomi grubu ile karşılaştırılması.

Gruplar	Tedavi Protokolleri	Uterus Ağırlıkları (mg)(Std)	P değerleri
1	150 µg/kg/gün EE	1500 (227)	0.00*
2	500 µg/kg/gün EE	1900 (235)	0.00*
3	6 mg/kg/gün Simvastatin	837 (232)	0.04*
4	12 mg/kg/gün Fluvastatin	550 (54)	0.572
5	500 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin	2062 (292)	0.00*
6	500 µg/kg/gün EE+12 mg/kg/gün Fluvastatin	1764 (273)	0.00*
7	150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Simvastatin	1488 (164)	0.00*
8	150 µg/kg/gün EE+ 12 mg/kg/gün Fluvastatin	1275 (225)	0.00*
9	150 µg/kg/gün EE+ 3 mg/kg/gün Simvastatin	1900 (300)	0.00*
10	150 µg/kg/gün EE+ 6 mg/kg/gün Fluvastatin	1450 (245)	0.00*
11	OVX	480 (100)	----
12	Sham	1533 (357)	0.00*

*, Tamhane testine göre $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılığı gösterir.

Tablo 7: Grupların KMD değerlerinin istatistiksel olarak P değerlerinin karşılaştırılması

Proksimal Femur Kemik Mineral Dansitesi P Değerleri

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>Grup 3</i>	<i>Grup 4</i>	<i>Grup 5</i>	<i>Grup 6</i>	<i>Grup 7</i>	<i>Grup 8</i>	<i>Grup 9</i>	<i>Grup 10</i>	<i>Grup 11</i>	<i>Grup 12</i>
<i>Grup 1</i>		0.400	0.995	0.164	0.670	0.231	0.665	0.416	0.035	0.077	0.003	0.323
<i>Grup 2</i>	0.010		0.403	0.538	0.206	0.768	0.681	0.977	0.004	0.010	0.031	0.903
<i>Grup 3</i>	0.637	0.033		0.166	0.665	0.234	0.670	0.420	0.034	0.076	0.004	0.327
<i>Grup 4</i>	0.335	0.142	0.597		0.076	0.699	0.320	0.520	0.001	0.003	0.155	0.603
<i>Grup 5</i>	0.905	0.007	0.554	0.283		0.099	0.391	0.216	0.086	0.176	0.001	0.155
<i>Grup 6</i>	0.326	0.066	0.634	0.899	0.267		0.462	0.745	0.001	0.002	0.043	0.863
<i>Grup 7</i>	0.649	0.003	0.355	0.168	0.737	0.143		0.702	0.012	0.029	0.011	0.586
<i>Grup 8</i>	0.599	0.002	0.319	0.149	0.685	0.124	0.943		0.004	0.011	0.029	0.880
<i>Grup 9</i>	0.001	0.397	0.004	0.028	0.001	0.008	0.000	0.000		0.677	0.000	0.002
<i>Grup 10</i>	0.553	0.043	0.903	0.677	0.476	0.730	0.296	0.264	0.006		0.000	0.006
<i>Grup 11</i>	0.923	0.009	0.581	0.305	0.985	0.296	0.732	0.681	0.001	0.503		0.036
<i>Grup 12</i>	0.271	0.110	0.537	0.978	0.222	0.860	0.118	0.103	0.017	0.622	0.246	

Vertebra Kemik Mineral Dansitometri P Değerleri

Tek yönlü varyans analizi $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılığı belirtir

5.TARTIŞMA

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artma ile karakterize yüksek morbiditeye sahip önemli bir sağlık problemidir. Kadınlardaki en önemli sebebi postmenopozal hipoöstrojenik ortamdır. Deneysel olarak bu ortam ooforektomi uygulamasıyla ratlarda da elde edilebilir. İnsanlarda olduğu gibi ratlarda da hipoöstrojenik ortamda kemik yıkımı kemik yapımının önüne geçmekte ve kemik kaybına neden olmaktadır(1). Bu çalışma ooforektomi yapılmış rat modelinin, postmenopozal osteoporoz ile ilgili deneysel çalışma yapmak için uygun bir yöntem olduğunu desteklemektedir(102, 104). Osteoporoz sebep ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasıyla, osteoporozdan korunma ve tedavi amacıyla östrojen replasmanı ve alternatif seçenekler için her geçen gün daha fazla yöntem denenmekte ve geliştirilmektedir.

Sunulan çalışmamızda kronik östrojenizasyonu göstermesi bakımından uterus ağırlıkları ölçülmüştür. Ooforektomi sonrası sıçanların uterus ağırlıklarının belirgin olarak azalmış olması yapılan cerrahinin yeterli hipoöstrojenemi sağladığını göstermektedir. Günlük oral yolla 150 µg/kg 17- β östradiol verilmesinin uterus ağırlıklarını korumuş olması, bu dozun sıçanlarda fizyolojik olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, sıçanlardaki fizyolojik oral 17- β östradiol dozu konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Jimenez ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, ooforektomi sonrası oral 100 µg/kg/gün 17 β -östradiolün uterin atrofiye

karşı koruyucu etki için yeterli olduğunu bildirirken, Kerdelhue ve Jolette, fizyolojik oral 17- β östradiol dozunu 900 $\mu\text{g/kg/gün}$ gibi çok daha yüksek bir değer olarak bulmuşlardır(105, 106). Çalışmamızda OVX grubu ile kıyaslandığında, yüksek doz simvastatinin rat uterus ağırlıklarını artırma eğilimi gösterdiği izlenmiştir. Aynı etki fluvastatinde saptanmamıştır. Statinlerin, uterusu doğrudan etki gösterdiğine dair bilimsel kanıt bulunmamasına ve diğer benzer çalışmalarda böyle bir etkiden söz edilmemesine rağmen, Pytlik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın verilerinden, 28 günlük oral 6 mg/kg/gün simvastatin tedavisinden sonra ratların uterus ağırlığında artış meydana gelmiş olduğu, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmektedir(102). Bu bulgular, statinlerin ratlarda endojen östrojen metabolizması üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu etkinin fluvastatinde görülmemesi statinler içindeki farklı etki mekanizmalarına bağlanabilir.

Sunulan çalışmamızda östrojenin düşük ve yüksek dozları ile statinler yalnız başlarına ve östrojen ile kombine halde kullanılmışlardır. Sonuçlar genel kabul gören KMD ölçüm sistemi DEXA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlara genel olarak bakıldığında ratlarda ooferektomiden 120 gün sonra proksimal femur ve lomber vertebra KMD değerlerinde azalma saptanmıştır. Bu kaybın özellikle kortikal kemik bakımından zengin proksimal femurda belirgin olduğu buna karşın vertebradaki trabeküler kemik kaybının daha az olduğu tespit edilmiştir. Ratlarda yapılmış pek çok deneysel çalışmada ooferektomi sonrası hem femur hem de vertebra KMD sinde anlamlı oranda azalma meydana geldiği gösterilmişse de (104,107,108) bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak, Bauss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vertebradaki azalmanın femura oranla daha az olduğu bildirilmiştir(109). Bu fark ooferektomi sonrası KMD değerlerinin DEXA ile değerlendirilmesine kadar geçen süreye bağlı olabilir. Wronski ve ark yapmış olduğu çalışmada, ratlarda ooferektomi sonrası kemik kaybının ilk 180 günde özellikle kortikal kemikte 180-270. günler arasında ise özellikle trabeküler kemikte meydana geldiğini bildirmişlerdir(109). Sunulan çalışmamızdaki 120 günlük takip sonrası kortikal kemikte daha belirgin olan kemik kaybı bu çalışmada işaret edilen ooferektomi sonrası değerlendirme için geçen süre ile ilişkilendirilebilir.

Östrojenin kemik metabolizması üzerine olan olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda (102, 110) gösterilmişse de hangi mekanizmalarla bu etkinliğinin gösterildiği hala bir

Çalışma konusudur. Östrojenin postmenopozal dönemde saptanan olumlu etkilerinin yanında gerek meme gerekse de endometrium üzerine olan potansiyel yan etkileri en etkin en düşük dozun aranması sonucunu doğurmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda düşük doz östrojen tedavisinin standart doz östrojen tedavisi kadar kemik yoğunluğu üzerine koruyucu etkisi saptanmıştır. Bu düşük doz östrojen tedavisi hem transdermal hem de oral kullanımda benzer etkinlik göstermektedir(111, 112).

Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde ooferektomi yapılan rat grubu ile ooferektomi yapıldıktan sonra 150 g/kg/gün ve 500 g/kg/gün EE uygulanan rat grubunun KMD değerleri karşılaştırıldığında her iki doz 17  östradiolün hipostrojenemiye bağlı kemik kaybını azalttığı gösterildi. Ancak femur kortikal kemik KMD zerine her iki östrojen içeren grup etkinken lomber vertebra KMD değerleri üzerine 500 g/kg/gün EE uygulanan grup etkinliği daha belirgindir. Postmenopozal dönemde kemik kaybı birim alana düşen yüzey miktarı trabeküler kemikte olması nedeni ile vertebrada daha belirgindir. Femur kemik erime bölgeleri dikkate alındığında femurun kendi içerisinde de belli bölgedeki kemik kaybının vertebradan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(113, 114). Bu nedenle femur KMD değerlerinin incelenmesinde bu ayrıntıyı göz önüne almak gerekir. Çalışmamızda femur boyun bölgesi KMD değerleri çalışılmış ve sonuçlar vertebra KMD değerleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuç uzun süreli östrojen tedavisinde trabeküler kemiğin kortikal kemiğe oranla östrojene genel anlamda daha duyarlı olduğu ve bunun doz bağımlı olduğunu ileri sürebiliriz.

İnvitro çalışmalarda kemik oluşumu üzerine en etkin statin Simvastatin olarak tespit edilmiştir(115). Doz bağımlı olarak yapılan çalışmalarda ise Simvastatinin doz bağımlı olarak yeni kemik oluşumunu arttırdığı saptanmıştır(116, 117). Diğer bir statin olan Fluvastatin ile ilgili olarak Bjarnason ve ark (118) yapmış olduğu 68 postmenopozal kadının dahil edildiği çalışmada yüksek doz Fluvastatin kullanımının yeni kemik oluşum parametreleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ancak deneysel olarak demineralize kemik matriksinde yapılan çalışmalarda Fluvastatinin olumlu etkisi saptanmıştır(119). Bizim alışmamızda da, statin grubunun etkinliğinin değerlendirilmesinde ooferektomi sonrası 6 mg/kg/gün Simvastatin ve 12 mg/kg/gün Fluvastatin kullanılmıştır. Sadece KMD değerlerinde anlamlı olumlu değişim 6 mg/kg/gün Simvastatin uygulanan ratlarda proksimal

femur KMD değerlerinde saptanmıştır. Simvastatinin bu etkisi 150 µg/kg/gün EE ile benzerdir. Simvastatinin kemik metabolizması üzerine olan olumlu etkisi Pytlik ve arkadaşlarının (103) 30 gün süre ile 3 ve 6 mg/kg/gün Simvastatin kullandıkları çalışma sonuçları ile de uyumludur. Bu çalışmada sham,sham+3mg simvastatin, sham+6mg simvastatin ,OVX, OVX+3 mg simvastatin,O VX+6mg simvastatin olmak üzere 6 grup oluşturulmuş.Tibia,femur ,lomber vertebra esas alınarak vücut ağırlığı,kemik uzunluğu, kemik çapı, kemik mineral oranı,kemik ağırlığı ve histomorfolojik parametreler değereİndirilmiş.6 mg simvastatin kullanılan grupta kemik dayanıklılığı daha yüksek bulunmuş

Fluvastatin ile elde edilen sonuçta yüksek doz kullanımının kemik metabolizması üzerine olabilecek muhtemel olumlu etkilerini kısıtlar nitelikte olmuştur ve bu sonuç diğer çalışmalarla koreledir(119). Lupatelli ve ark yapmış olduğı çalışmada hiperkolesterolemisi olan postmenopozal hastaların statinler ile tedavi sonrası hem femur KMD hem de lomber vertebra KMD değerlerinde olumlu etkiler saptanmıştır(120). Ancak postmenopzal dönem statin kullanımının kemik kaybını azaltmadığını gösteren prospektif çalışma mevcuttur(121).

Statinlerin etkinliği saptandıktan sonra diğer osteoporoz tedavi seçenekleriyle kombine halde kullanılmaları öne çıkmıştır(122). Statinler ile östrojenin kombine olarak kullanımında sinerjistik etki saptanmış ancak bu etkinin bireysel özelliklere bağılı olarak değışik derecelerde olabileceğı saptanmıştır(123). Bu çalışma sonuçlarına paralel olacak şekilde çalışma gruplarından 150 µg/kg/gün EE + 6 mg/kg/gün Simvastatin kullanımının tek başına kullanımlarından istatistiksel olarak anlamlı bir farkının olmadığı saptandı. Diğer yandan 150 µg/kg/gün EE + 3 mg/kg/gün Simvastatin kullanılan grup değereİndirildiğinde sadece östrojen ve statinlerin kullanıldığı grup ve düşük doz östrojen ile yüksek doz Simvastatinin kullanıldığı gruplardan daha olumlu etkilerinin olduğı gözlemlendi. Bu bulgu tek başına değereİndirildiğinde östrojen ile Simvastatinin kombinasyonunun aditif veya sinerjistik etki göstererek yeni kemik oluşumunu uyarma potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir. Ancak diğer bir grup olan düşük doz östrojen ile yüksek doz Simvastatin verilmesinin KMD üzerine bu ilaçların tek başına verilmesine oranla ilave yarar sağlamadığı hatta KMD de düşüşe neden olduğı saptandı. Statinler kemik metabolizması üzerine olan etkilerini osteoblast ve osteoklastlar üzerinden gösterir. Bu etki, osteoklastların statinlere osteoblastlardan daha duyarlı olmasına (124) veya

statinlerin osteoklastlar gibi osteoblastlardaki mevalonat metabolizmasını inhibe ederek bu hücrelerde de inhibisyon yapabilmelerine bağlı olabilir(125, 126). Bu etkide östrojenin yeri, kemik hücresi seviyesinde veya karaciğerde statinlerin metabolizmasını etkileyerek olması mümkündür. Ancak ne statinlerin ne de östrojenin bu etkileri kesin değildir ve daha çok iyi planlanmış çalışmaya ihtiyaç vardır.

Statinlerin kemik metabolizması ve KMD değerleri üzerine yapılmış çalışmalarda genel kabul olumlu yönde olmasına rağmen yakın dönemde yapılan 3022 hastayı içeren ve ortalama yaşın 62.7 olduğu 6 kontrollü randomize çalışmanın verilerinin değerlendirilmesinde lomber vertebra ve total femur KMD, osteoporoz ile ilişkili kemik kırık insidansı, kemik yıkım ve kemik yapım belirteçleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yarar saptanamamıştır(127). Bununla beraber statinlerin gerek diğer bir osteoporoz tedavi seçeneği bifosfonatla yapılmış (128, 129) gerekse de östrojenle yapılmış çalışmalarda saptanan olumlu etkileri değerlendirildiğinde; statinlerin osteoporoz tedavisinde tek başına kullanılmalarının yerine çeşitli tedavi seçenekleriyle beraber kullanımının daha verimli olabileceği düşünülebilir.

Statinler kolesterol biyosentezi hız kısıtlayıcı basamağı olan HMG Co A redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini inhibe eder. Bu enzim blokajı sonrasında mevalonattan sentezlenen geranil ve farnesil pirofosfat gibi ara ürünlerin sentezinde de defekt gerçekleşir. Bu ürünler, hücre içi olaylarda aracılık yapan GTP'ye bağlı Rho, Ras ve Rac proteinlerinin aktivasyonlarını gerçekleştirirler. Bunlardan Rho proteini enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu ve hücre iskeletinin bütünlüğünü sağlayıcı olaylarda rol alır. Sonuç olarak etkin dozda osteoklast fonksiyonlarını etkileyerek osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer yandan kemik metabolizması üzerine olumlu etkisi osteoblast formasyonu sağlayan BMP-2 ekspresyonunu arttırarak da gösterir.

Ratlarda ilaç etkinliğinin gösterilmesinde önemli olan parametrelerden belkide en önemlisi ilaç dozunun ayarlanmasıdır. Statinler ratlarda insana oranla 10 kat daha hızlı metabolize edildiklerinden dolayı çalışmamızda diğer pek çok çalışmalarla uyumlu olarak insanda kullanılacak maksimal doz hedef alınmıştır. (Simvastatin için insanlardaki maksimal doz 0.6 mg/gün ratlarda 6 mg/kg/gün)

KMD ölçümünde halen DEXA yöntemi altın standart olarak kullanılmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada göstermiştir ki deney hayvanları gibi küçük alanların ölçümünde başarı ile kullanılmıştır. Sunulan çalışmamızda da DEXA ratların KMD değerlerinin ölçülmesinde kolaylıkla kullanılmıştır. Ancak, kemik metabolizmasını yansıtan biyokimyasal belirteçlerin ölçülmemiş kırılabilirlik testleri ve kemik histomorfometrik analizlerin yapılmamış olması bu çalışmanın zayıf noktasını oluşturmaktadır. Postmenopozal dönemdeki kemik kaybının değerlendirilmesi için serum alkali fosfataz, idrar hidroksiprolin, idrarla atılan kalsiyum ve fosfor miktarı ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı kullanılabilir. Kemik kaybının arttığı dönemde bu belirteçlerin idrardaki miktarı artmaktadır. Mukherjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda ooforektomi sonrası idrarla atılan kalsiyum ve fosfor düzeyinin arttığı, lovastatin ve 17b-östradiol tedavisi ile bu belirteçlerin idrardaki konsantrasyonlarının azaltıldığı gösterilmiştir(107). Yine aynı çalışmada serum ALP(Alkalen fosfataz),serum tartrate rezistan asid aktivitesine, kemik dansitesine ve mineral oranlarına da bakılmıştır. Lovastatin kullanılan ooforektomi grubunda diğer belirteçlerde de olumlu etki saptanmıştır.

Sonuç olarak, ratlara ooforektomi sonrası 120 gün süreyle profilaktik olarak düşük doz östrojen ile beraber 3 mg/kg/gün dozunda kullanılan Simvastatin genel anlamda en etkin tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Düşük doz statinlerin östrojenle oluşturmuş olduğu bu etki ilerleyen dönemde etkin doz östrojen seviyesini azaltmada statinlerden yararlanma yolunu açabilir. Bu yol özellikle hiperkolesterolemisi olan hastalar için önemli bir avantaj olacaktır.

6.SONUÇLAR

Osteoporoz özellikle postmenopozal dönem kadınlar arasında önemli bir sağlık problemidir. Hastanın yaşamsal faaliyetlerini kısıtlamakta ve hükümetlere ciddi anlamda mali yük getirmektedir. Osteoporozun tanısında DEXA hala altın standart olarak kullanılmaktadır. Tedavi seçenekleri normal populasyonun DEXA değerleri oranına göre planlanmaktadır. Tedavide geçmişte ve günümüzde pek çok seçenekler denemiştir. Statinler genel anlamda hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ilaç grubudur. Yeni kemik oluşumu üzerine olan pleitropik etkisi bu ilaç grubunun osteoporoz tedavisinde kullanılması fikrinin doğmasına neden olmuştur. Sunulan çalışmamızda ooferektomi ile hipoöstrojenik ortam sağlanmış ratlarda çeşitli dozlarda tek veya östrojen ile kombine halde statinlerin KMD üzerine olan etkisi DEXA yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Bu amaçla yapılan çalışma sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- 1)Uterus ağırlıklarının çalışma sonrası değerlendirilmesinde hipoöstrojenik ortamın uterus ağırlığında belirgin değişimine neden olduğu tespit edilmiştir.
- 2)2. Tedavi seçenekleri içerisinde KMD de en olumlu etki 150 µg/kg/gün EE + 3 mg/kg/gün Simvastatin grubunda elde edilmiştir.
- 3)Çalışmada kullanılan statinler içerisinde Simvastatin en olumlu KMD değer değişimine sahiptir

4)Özellikle postmenopozal dönem hiperkolesterolemik hastalarda osteoporoz tedavisinde yeni bir seçenek olarak düşünülebilir.

5) Östrojenin kullanımının kısıtlandığı vakalarda östrojen ile kombine halde östrojen dozunu azaltmak amacıyla statinler kullanılabilir.

6)Östrojen tedavisinin kontraendike olduğu hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

Sonuçlarda hem tek başına hemde kombine halde KMD üzerinde olumlu etkileri saptanmasına rağmen, statinlerin osteoporozda bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi veya östrojen dozunun azaltılması amacıyla kullanılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. M E Sarıdoğan. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2002: 2(1):1-11)
2. Hatemi H. Osteoporoz kavramının Gelişme ve Tarihçesi. Osteoporozda tanı ve tedavi. 2000:7-10)
3. Lane NE. Epidemiology,etiology and diagnosis of osteoporosis. American Journal of Obsteterics and Gynecology, 2006; 194: 3-11)
4. Sindel D. Tanı yöntemleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 2002:2(1):17-30)
5. J. K. Gong, J. S. Arnold, and S. H. Cohn, Composition of trabecular and cortical bone. Anat Rec. 149, 325–332 (1964).
6. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. 1989. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. Endocrinology 124:301–309.
7. Noda M, Camilliere JJ. 1989. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor-beta. Endocrinology 124:2991–2994.;
8. Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, Hewick RM, Rosen V, Wang EA, Wozney JM. 1990.
9. Identification of transforming growth factor beta family members present in boneinductive protein purified from bovine bone. Proc Natl Acad Sci USA 87:9843–9847.;
10. Midy V, Plouet J. 1994. Vasculotropin/vascular endothelial growth factor induces differentiation in cultured osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun 199:380–386.;
11. Hughes FJ, Collyer J, Stanfield M, Goodman SA. 1995. The effects of bone morphogenetic protein-2, -4, and -6 on differentiation of rat osteoblast cells in vitro. Endocrinology 136:2671–2677.;

12. Goad DL, Rubin J, Wang H, Tashjian AH, Jr., Patterson C. 1996. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 137:2262–2268.;
13. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. 1999. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification, and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 5:623–628.;
14. Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL, Khosla S. 1999. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol* 13: 819–828.
15. Lian JB, Stein GS, Boskey AL. 2003. Bone formation: Maturation and functional activists osteoblast lineage cells. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th edition. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research. pp 13–28.
16. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. 2003. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 144:681–692.
17. Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I .Induction of Osteoblast Differentiation Indices by Statins in MC3T3-E1 Cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 92:458–471 (2004)
18. Hatano H, Maruo A, Bolander ME, et al. Statin stimulates bone morphogenetic protein-2, aggrecan, and type 2 collagen gene expression and proteoglycan synthesis in rat chondrocytes. *J Orthop Sci* 2003;8:842–8. 20.
19. Emmanuele L, Ortmann J, Doerflinger T, et al. Lovastatin stimulates human vascular smooth muscle cell expression of bone morphogenetic protein-2, a potent inhibitor of low-density lipoprotein-stimulated cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302:67–72. 21.
20. Song C, Guo Z, Ma Q, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:458–62.

21. Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:337–42. 24.
22. Schmidmaier R, Baumann P, Simsek M, et al. The HMGCoA reductase inhibitor simvastatin overcomes cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma by geranylgeranylation of Rho protein and activation of Rho kinase. *Blood* 2004;10:1825–32. 25.
23. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391–7.
24. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001;108:399–405.
25. Fukuyama R, Fujita T, Azuma Y, et al. Statins inhibit osteoblast migration by inhibiting Rac-Akt signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:636–42.
26. M. J. Oursler, Estrogen regulation of gene expression in osteoblasts and osteoclasts. *Crit Rev Euk Gene Expr* 8, 125–140 (1998)
27. C. Schiller, R. Gruber, K. Redlich, G. M. Ho, F. Katzgraber, M. Willheim, P. Pietschmann, and M. Peterlik, 17Beta-estradiol antagonizes effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on interleukin-6 production and osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow primary cultures. *Endocrinology* 138, 4567–4571 (1997)
28. Dennison E, Cole Z, Cooper C. Diagnosis and Epidemiology of osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005;17:456-461
29. Tuck S P, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J*, 2002;78:526-532

30. Elizabeth Barrett-Connor, MD Deborah Grady, MD Andreas Sashegyi, PhD Pamela W. Anderson, MD David A. Cox, PhD Krzysztof Hozowski, MD Pentti Rautaharju, MD Kristine D. Harper, MD for the MORE Investigators. Raloxifene and Cardiovascular Events in Osteoporotic Postmenopausal Women Four-Year Results From the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial JAMA, February 20, 2002—Vol 287, No. 7
31. 30) Sikin A, Batur P. Profile of teriparatide in the management of postmenopausal osteoporosis. Int J Womens Health. 2010 Aug 9;2:37-44.
32. Acta Biomed. 2010;81 Suppl 1:55-65. Therapeutic options in osteoporosis. Dominguez LJ, Scalisi R, Barbagallo M.
33. F. Albright, Osteoporosis. Ann Intern Med 27, 861–882 (1947).
34. F. Albright, P. Smith, and A. Richardson, Postmenopausal osteoporosis. JAMA 116, 2465–2474 (1941)
35. Writing Group for the Women’s Health Initiative, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy Postmenopausal women: Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288, 321–333 (2002)
36. G. L. Anderson, M. Limacher, A. R. Assaf, T. Bassford, S. A. Beresford, H. Black, D. Bonds, R. Brunner, R. Brzyski, Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 291, 1701–1712 (2004)
37. B. L. Riggs, S. Khosla, and L. J. Melton 3rd, Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 23, 279–302 (2002)
38. S. Khosla, L. J. Melton 3rd, E. J. Atkinson, and W. M. O’Fallon, Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. J Clin Endocrinol Metab 86, 3555–3561 (2001)
39. S. Khosla, L. J. Melton 3rd, E. J. Atkinson, W. M. O’Fallon, G. G. Klee, and B. L. Riggs, Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. J Clin Endocrinol Metab 83, 2266–2274 (1998).

40. S. R. Cummings, W. S. Browner, D. Bauer, K. Stone, K. Ensrud, S. Jamal, and B. Ettinger, Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 339, 733–738 (1998)
41. P. Garnero, E. Sornay-Rendu, B. Claustrat, and P. D. Delmas, Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 15, 1526–1536 (2000).
42. B. L. Riggs and A. M. Parfitt, Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 20, 177–184 (2005).
43. R. Lindsay, D. M. Hart, J. M. Aitken, E. B. MacDonald, J. B. Anderson, and A. C. Clarke, Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1, 1038–1041 (1976)
44. R. Lindsay, D. M. Hart, C. Forrest, and C. Baird, Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 2, 1151–1154 (1980)
45. J. M. Aitken, D. M. Hart, and R. Lindsay, Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *Br Med J* 3, 515–518 (1973)
46. F. Al-Azzawi, D. M. Hart, and R. Lindsay, Long term effect of oestrogen replacement therapy on bone mass as measured by dual photon absorptiometry. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294, 1261–1262 (1987)
47. C. Christiansen, M. S. Christensen, P. McNair, C. Hagen, K. E. Stocklund, and I. Transbol, Prevention of early Postmenopausal bone loss: Controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 10, 273–279 (1980).
48. C. Christiansen and B. J. Riis, 17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 71, 836–841 (1990).
49. H. K. Genant, C. E. Cann, B. Ettinger, and G. S. Gordan, Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 97, 699–705 (1982).

50. Horsman, J. C. Gallagher, M. Simpson, and B. E. Nordin, Prospective trial of oestrogen and calcium in postmenopausal women. *Br Med J* 2, 789–792 (1977).
51. R. Lindsay, J. C. Gallagher, M. Kleerekoper, and J. H. Pickar, Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 16, 372–379 (2005).
52. E. G. Lufkin, H. W. Wahner, W. M. O’Fallon, S. F. Hodgson, M. A. Kotowicz, A. W. Lane, H. L. Judd, R. H. Caplan, and B. L. Riggs, Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 117, 1–9 (1992).
53. R. Marcus, G. Greendale, B. A. Blunt, T. L. Bush, S. Sherman, R. Sherwin, H. Wahner, and B. Wells, Correlates of bone mineral density in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial. *J Bone Miner Res* 9, 1467–1476 (1994).
54. N. Munk-Jensen, S. Pors Nielsen, E. B. Obel, and P. Bone Eriksen, Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: A double blind placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296, 1150–1152 (1988).
55. L. E. Nachtigall, R. H. Nachtigall, R. D. Nachtigall, and E. M. Beckman, Estrogen replacement therapy I: A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 53, 277–281 (1979).
56. R. R. Recker, P. D. Saville, and R. P. Heaney, Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in Postmenopausal women. *Ann Intern Med* 87, 649–655 (1977).
57. The Writing Group for the PEPI Trial, Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 276, 1389–1396 (1996).
58. Writing Group for the PEPI Trial, Effects of estrogen or estrogen/ progestin regimens on heart disease risk factors in Postmenopausal women. The

- Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 273, 199–208 (1995).
59. R. D. Jackson, A. Z. LaCroix, M. Gass, R. B. Wallace, J. Robbins, C. E. Lewis, T. Bassford, S. A. Beresford, H. R. Black, P. Blanchette Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 354, 669–683 (2006).
 60. Doç. Dr. Hakan SeyisoğLu Postmenopozal Osteoporoz ve Östrojen Replasman Tedavisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 26 Şubat 1999, İstanbul, S. 73-81
 61. Endo A. The discovery and the development of HMG CoA reductase inhibitors J Lipid Res 33:1569-82, 1992
 62. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of Hmg coA reductase. Pharmacological research 31;(1):9-27, 1995
 63. Kwak B, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis; antiinflammatory and immunomodulatory activities of statins. Autoimmunity reviews 2; 332-8, 2003.
 64. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. Cardio research 47;648-57, 2000.
 65. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary artery plaque stabilization. Cardio research 41;402-17, 1999.,
 66. Oto A, Aytekin S, Özyedek Z. Türkiye kardioloji seminerleri. Statinlerin pleiotropik etkileri, Ekim 2003.
 67. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Mar;58(11):719-31, Epub 2003 Feb 18.
 68. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1;23(5):729-36, Epub 2003 Feb 27.
 69. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 95:1062-71, 1997.
 70. Jan A. Kobashigawa, Steven Katznelson, Hillel Lak. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1996; 334:400-402, 1996

71. Mundy G, Garrett R, Hariss S. Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins. *Science* Dec 3 1999: 1946-1949.
72. Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys* 1:415(1);6-13, 2003.
73. Casey PJ, Seabra MC 1996 Protein prenyltransferases. *J Biol Chem* 271:5289–5292.
74. Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H. Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000;160:2865.
75. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13:537–41.
76. Funkhouser HL, Adera T, Adler RA. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on bone mineral density. *J Clin Densitom* 2002;5:151–8.
77. De Leo V, Morgante G, la Marca A, et al. Combination of statins and hormone replacement therapy in Postmenopausal women is associated with increased bone mineral density. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:329–32.
78. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003;32:427–33.
79. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic Postmenopausal women. *Metabolism* 2004;53:744–8.
80. Kano K, Nishikura K, Yamada Y, et al. No effect of fluvastatin on the bone mineral density of children with minimal change glomerulonephritis and some focal mesangial cell proliferation, other than an ameliorating effect on their proteinuria. *Clin Nephrol* 2005;63:74–9.
81. Nakashima A, Nakashima R, Ito T, et al. HMG-CoA reductase inhibitors prevent bone loss in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21:1020–4.

82. Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, et al. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:219–26.
83. Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, et al. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in Postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2005 Mar 2; [Epub ahead of print].
84. Tanriverdi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic Postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120:63–8.
85. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004;19:737–44.
86. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, Lowe W, McClung MR. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4671-7. Epub 2007 Aug 28
87. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz-Cantalapiedra A, Gonzalez Sagredo M, de Luis D, Duenas-Laita A. Effect of the TNFalpha-308 G/A polymorphism on the changes produced by atorvastatin in bone mineral density in patients with acute coronary syndrome *Ann Nutr Metab*. 2008;53(2):117-21. Epub 2008 Nov 10.
88. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 1636–41.
89. Kawane T, Terashima S, Kurahashi I, et al. Atorvastatin enhances bone density in ovariectomized rats given 17betaestradiol or human parathyroid hormone(1–34). *Endocrine* 2004;24:121–9.
90. Tanriverdi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic Postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120:63–8.

91. Hsia J, Morse M, Levin V. Effect of simvastatin on bone markers in osteopenic women: a placebo-controlled, dose ranging trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:7.
92. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a crosssectional study. *Eur J Clin Invest* 2002;32:581–9.
93. Kajinami K, Takekoshi N, Matsui S, et al. Effect of pretreatment vitamin D levels on in vivo effects of atorvastatin on bone metabolism in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;92:1113–6.
94. Berthold HK, Unverdorben S, Zittermann A, et al. Agedependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in Postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15:459–67.
95. Braatvedt GD, Bagg W, Gamble G, et al. The effect of atorvastatin on markers of bone turnover in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2004;35:766–70.
96. Tikiz C, Unlu Z, Tikiz H, et al. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in Postmenopausal subjects: negative correlation between TNF-alpha and anabolic bone parameters. *J Bone Miner Metab* 2004;22:365–
97. Rosenson RS, Tangney CC, Langman CB, et al. Shortterm reduction in bone markers with high-dose simvastatin. *Osteoporos Int* 2005 Oct;16:1272–6. Epub 2005 Aug 9
98. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146–52.
99. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2005;16:990–8
100. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1636-41.,

101. Yoshitake K, Yokota K, Kasugai Y et al. Effects of 16 weeks of treatment with tibolone on bone mass and bone mechanical and histomorphometric indices in mature ovariectomized rats with established osteopenia on a lowcalcium diet. *Bone*. 1999;25:311-9.)
102. Bahr JM, Nakai M, Rivera A et al. Dietary soy protein and isoflavones: minimal beneficial effects on bone and no effect on the reproductive tract of sexually mature ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Menopause*. 2005;12:165-73
103. Aitken JM, Hart DM, Lindsay R. Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *Br Med J*. 1973;3:515-8.
104. Pytlik M, Janiec W, Misiarz---Myrta M, Gubala I. Effects of simvastatin on the development of osteopenia caused by ovariectomy in rats. *Pol J Pharmacol*. 2003;55:63-71.
105. Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*. 1991;15:175-91.
106. Jimenez MA, Magee DE, Bryant HU, Turner RT. Clomiphene prevents cancellous bone loss from tibia of ovariectomized rats. *Endocrinology*. 1997;138:1794-800.
107. Kerdelhue B, Jolette J. The influence of the route of administration of 17beta-estradiol, intravenous (pulsed) versus oral, upon DMBA-induced mammary tumour development in ovariectomised rats. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;73:13-22.
108. Mukherjee M, Das AS, Das D et al. Effects of garlic oil on postmenopausal osteoporosis using ovariectomized rats: comparison with the effects of lovastatin and 17beta-estradiol. *Phytother Res*. 2006;20:21-7.
109. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*. 2004;34:609-18.

110. Bauss F, Lalla S, Ende R, Hothorn LA. Effects of treatment with ibandronate on bone mass, architecture, biomechanical properties, and bone concentration of ibandronate in ovariectomized aged rats. *J Rheumatol.* 2002;29:2200-8. *J Pharm Pharmacol.* 2009 Jun;61(6):781-8.
111. Wronski TJ, Dann LM, Horner SL. Time course of vertebral osteopenia in ovariectomized rats. *Bone.* 1989;10:295-301.
112. Lindsay R, Nieves J, Formica C et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550-5.
113. Richman S, Edusa V, Fadiel A, Naftolin F. Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause.* 2006 Jan-Feb;13(1):148-55
114. Stevenson JC, Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Type and route of estrogen administration. Statins and bone formation. *Climacteric.* 2009;12 Suppl 1:86-90. Review
115. Seyisoğlu H, Erel CT, Yalçınkaya T, Gezer A, Fienocak M, Ertüngealp E. Türk kadınlarında kemik mineral yoğunluğunun yaş, menopoz ve vücut kütlesine bağlı değişimleri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 8: 75, 1994.
116. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des.* 2001 May;7(8):715-36.
117. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, Marx DB, Reinhardt RA. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol* 2002; 73: 1141-8.
118. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, Marx DB, Cullen DM, Reinhardt RA. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol* 2005; 76: 1861-70. *Metabolism.* 2004 Jun;53(6):744-8.
119. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. Osteoporos Int. 2001;12(5):380-4. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling.

120. Galus R, Włodarski P, Włodarski K. Pharmacol Rep. 2006 May-Jun;58(3):443-7. Influence of fluvastatin on bone formation induced by demineralized bone matrix in mice.
121. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latini RA, Sinzinger H, Marchesi S, Mannarino E. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. Pharmacotherapy. 2010 Sep;30(9):879-87.
122. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kröger H, Jurvelin JS, Mäenpää P, Saarikoski S. Osteoporos Int. 2002 Jul;13(7):537-41. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women.
123. De Leo V, Morgante G, la Marca A, Lanzetta D, Cobellis L, Petraglia F. Gynecol Endocrinol. 2003 Aug;17(4):329-32. Combination of statins and hormone replacement therapy in postmenopausal women is associated with increased bone mineral density.
124. Bakhireva LN, Shainline MR, Carter S, Robinson S, Beaton SJ, Nawarskas JJ, Gunter MJ. Synergistic effect of statins and postmenopausal hormone therapy in the prevention of skeletal fractures in elderly women. Pharmacotherapy. 2010 Sep;30(9):879-87.
125. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA et al. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1636-41.
126. Staal A, Frith JC, French MH et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. J Bone Miner Res. 2003;18:88-96.
127. Luo CY, Wang L, Sun C, Li DJ. Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. Nippon Rinsho. 2004 Feb;62 Suppl 2:488-91.
128. Yue J, Zhang X, Dong B, Yang M. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. Menopause. 2010 Sep-Oct;17(5):1071-9.

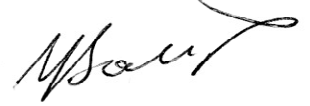
- 129.** Nishiguchi T, Akiyoshi T, Anami S, Nakabayashi T, Matsuyama K, Matzno S. Synergistic action of statins and nitrogen-containing bisphosphonates in the development of rhabdomyolysis in L6 rat skeletal myoblasts. *Oral Res.* 2007 Jul-Sep;21(3):247-52.
- 130.** Anbinder AL, Prado Fde A, Prado Mde A, Balducci I, Rocha RF. The influence of ovariectomy, simvastatin and sodium alendronate on alveolar bone in rats. *Menopause.* 2006 Jan-Feb;13(1):148-55.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Dilek KAYA KAPLANOĞLU' a ait A OOFEREKTOMİ YAPILMIŞ RATLARDA STATİN VE 17β ÖSTRADİOLÜN KEMİK MİNERAL DENSİTESİNE ETKİSİ adlı çalışma, jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

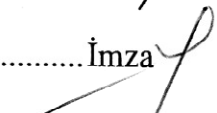
Tarih : 25.2.2011

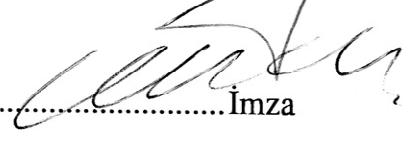
İmza



Başkan Yılmaz Salim.....İmza 

Üye E. Aygün.....İmza 

Üye Tunç Özyen.....İmza 

Üye Prof. Dr. Mustafa Başkaya.....İmza 

Üye Prof. Dr. Sertan Semir.....İmza 