

## Stronsiyum ve Osteoporoz

Strontium and Osteoporosis

Ferda Özdemir\*, Esra Esen

### ÖZET

Osteoporoz (OP); düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Düşük kemik kütlesi oluşmasındaki faktörleri; yaşlanma, genetik ve irksal, hormonal, beslenme, yaşam stili faktörleri, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar olarak sayabiliriz (2).

Osteoporoz etyopatogenezinde, özellikle Vitamin D, magnezyum, bakır, çinko, florid, B6, B12, K vitamini ve folik asidin sürekli olarak düşük oranlarda alınması rol oynar (3).

Mineraller ve eser elementler; kemik hücrelerine direkt veya indirekt etkilerle formasyon ve resorpsiyon sürecini etkilerler.

Stronsiyum (Sr), doğada yaygın bulunan, osteoporoz tedavisi için önerilen bir eser elementtir. Kemiğe etkisi doza bağımlıdır. Yüksek doz kullanımında kemik mineralizasyonunu bozar. Uzun süre düşük doz kullanımında ise kemik resorpsiyonu düşer, formasyon artar. Sr ile hem trabeküler hem de kortikal kemikte artış olur (4).

**Anahtar kelimeler:** Stronsiyum, osteoporoz

### SUMMARY

Osteoporosis (OP) is a condition of bone fragility resulting from micro-architectural deterioration and decreased bone mass. OP depends on the interaction of genetic, hormonal, environmental and nutritional factors.

Chronically low intakes of vitamin D and possibly magnesium, zinc, fluoride and vitamins K, B12, B6 and folic acid may predispose to osteoporosis.

Minerals and oligo elements affect the process of formation and resorption by direct and indirect effects on the bone cells.

Strontium is a oligo element, which is found widespread in the nature, and suggested for the treatment of osteoporosis. Strontium's effect on the bones depend on dose. High intake of Sr damage bones mineralization. When it is taken at low dose, for a long time, bone resorption is decreased but formation is increased. Trabecular and cortical bones both are increased with strontium.

**Key words:** Osteoporosis, strontium

### STRONSIYUM NEDİR?

Stronsiyum 38 atom numaralı kimyasal bir elementtir ve serbest halde bulunmaz. Kalsiyumdan (Ca) daha yumuşaktır, taze halde kolaylıkla kesilebilir. Açıkta bırakıldığında hızla okside olarak sararır, celestit ve strontianat meydana gelir. Bilinen 16 isotopu vardır ve bunlardan en önemlisi Sr 90 olup ve yarılanma ömrü 29 yıldır. Diğer elementlerle kombine halde bulunur.

Sr nükleer silah yapımında ve nükleer reaktörlerde

uranyum ve plutonyumun füzyonu ile meydana gelir. Çernobil nükleer kazasından sonra çevreye yayılmıştır.

**Kullanım alanları:** Deniz taşımacılığı, hava istasyonları, uzay araçları, kontrollü miktarları göz hastalıkları ve kemik kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Sr; cam ve televizyon katod ışın tüpü ve volatil Sr tuzları kolaylıkla koyu kırmızı alev çıkardığından havai fişek yapımında kullanılır. Sr titinin özellikle refraktif indeksi yüksektir ve optik yayılımı elmasan fazladır ve bu yüzden optik uygulamalarda kullanılır.

(\*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**Bulunduğu ortamlar:** İnsanlar sıklıkla Sr tozları ile kontamine olurlar. Bunun nedeni stronsiyumun solum havasında, toprakta, içme suyu ve besin maddelerinde bulunmasıdır. Hububat, sebze ve süt ürünlerinde yüksek konsantrasyondadır. Başlıca alım yolu su ve yiyeceklerdir. Sr kimyasal reaksiyonlar sonucunda insolubl formdan solubl hale geçer. Solubl form da insolubl forma oranla insan sağlığını daha fazla tehdit eder. Solubl formdaki Sr içme suyunu kirletir.

Sr-90 ile karşılaştığında bunun %70-80'i vücudu geçer. Kemiklerde %20-30'u depo edilirken %1 oranı ise kan, ekstraselüler sıvı, yumuşak doku ve kemik yüzeyinde toplanır. Sr bulunduğu ortamda kalabilir, dokuyu bozabilir veya atılabilir.

İnsan vücudu Sr ve Ca'ü birbirinden ayırt edemeyebilir ve Ca yerine Sr absorbe edilebilir. Ayrıca Sr-90; Ca ile kimyasal benzerlik gösterdiğinden kemik ve dişte toplanma özelliğindedir. Sr'un stabil formları sağlık problemi oluşturmaz. Eğer kontrolsüz dozlarda uygulanırsa kemikte malignite ve lösemi gelişimine neden olabilir. Bu risk Sr-90 ile artar.

Stronsiyumun vücuttaki oranı idrar analizi ile saptanabilir (5,6).

## STRONSIYUM VE OSTEOPOROZ

Mineraller ve eser elementler kemik hücrelerine direkt veya indirekt etkilerle formasyon ve rezorbsiyon sürecini etkilerler. Bir eser element olan Sr hücre fizyolojisi için gerekenden yüksek dozlarda verildiğinde kemikte farmakolojik etki gösterir. Kemikteki anabolik etkileriyle antirezorptif özelliktedir. Sr, doğada yaygın bulunan, osteoporoz tedavisi için önerilen bir eser elementtir. Stronsiyum ranelat, postmenopozal OP'lu kadınların tedavisinde kullanılan yeni bir oral ajandır. Ranelik asit ve nonradyoaktif Sr'un stabil iki atomunun biraraya gelmesiyle oluşur. Günlük 2 g dozda kullanılır, güvenli ve etkilidir. Sr; aksiyal ve apendiküler iskelet için etkilidir. Ca ve Vit D replasmanı kadar iyi tolere edilir. Kemiğe etkisi doza bağlıdır. Yüksek dozlarda alınca kalsitriol ve kemik mineralizasyonunu azaltıcı etki yapar (7).

Stronsiyum ile vertebral kemik dansitesi ve dayanıklılığında artış olmaktadır. Sr ile yapılan uzun süreli bir çalışmada (STRATOS); postmenopozal kadınlara 2 g/gün Sr verilmiş ve vertebrada KMY'ü artışı, kemik rezorbsiyonunda azalma saptanmıştır (8).

Kemik mineralizasyonunda defekte neden olmadan kemik dayanıklılığını geliştirmesi önemlidir. İnvitro olarak Sr; proosteoblastik hücrelerin çoğalmasını artırır, osteoprogenitör hücrelerin replikasyonunu stimüle eder, osteoblastlarda nonkollajen protein sentezi kadar kollajenin sentezini de artırır (9).

Stronsiyum düşük dozda (2-5 microg) uygulandığında hücre diferansiyasyonu ve kemik formasyonuna; yüksek konsantrasyonda (20-100 microg) minerali-

zasyonu değiştirerek intakt nodül formasyonuna; ilaç dozunda uygulandığında hidroksiapatit formasyonuna neden olur (10).

İzole rat osteoklastlarında Sr, preinkübe kemik katmanlarında doza bağımlı olarak kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Sr ranelat, yine doza bağımlı olarak tavuk kemik iliği kültürlerinde vitronektin reseptörlerinin alfa subünitleri ve karbonik anhidraz II yapımını inhibe eder (11).

Sr direkt ya da matriks araçlarını etkileyerek, osteoklast farklılaşması ve aktivitesini inhibe ederek antirezorptif etki gösterir. Kullanımı sırasında kemik alkalin fosfataz (ALP) da anlamlı artış, çapraz bağlı ürener piritidumda (NTX) anlamlı azalma gözlenmiştir. Kemik histolojisinde mineralizasyon defekti gösterilmemiştir. Yeni vertebral deformite oluşumunu %44 azaltır. Plasebo ve 2g/gün dozunda Sr uygulanan çalışmada; her iki grupta da benzer yan etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmada; kalça fraktür riskinin %41 oranında azaldığı ve bu sonuçlara göre Sr'un vertebral ve nonvertebral OP vakalarında yeni, güvenli ve etkili bir ajan olduğu vurgulanmıştır (12).

Stronsiyum, plasebo kadar iyi tolere edilir. Stronsiyum 1g/gün gibi düşük dozlarda, erken postmenopozal OP'ü olmayan kadınların kemik kaybını önlemede etkilidir. Bununla beraber aşırı dozlar Ca metabolizmasını bozabilir. Ancak Ca metabolizması ve kemik Ca içeriği üzerinde anlamlı toksik etkiler oluşturmaz. Stronsiyum yeni kompakt kemikte 3-4 kat, yeni kansellöz kemikte eski kemik dokuya oranla 2 kat fazla bulunmuştur. Sr kolaylıkla değişikliğe uğrayabilir. Kemikte matür kristale doğru iyonize hale geçebilir. Sr yüksek dozlarda yeni kemik dokuda heterojen olarak dağılır, ancak kristal düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmaz (13).

Stronsiyum absorpsiyon testi ile Ca emilimine östrojenin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; intestinal Ca absorpsiyonunun östrojen ile artmadığı saptanmıştır. Yüksek dozlarda Ca verilen olgularda östrojen ile taşınan Sr'un aktive olduğu bulunmuştur. Sekiz normal postmenopozal kadının incelendiği çalışmada östrojenin kısa dönem fizyolojik dozdaki tedavisinin intestinal Ca absorpsiyonunu düzenlemediği görülmüştür (14).

Stronsiyumun kemikteki etkileri DEXA ile değerlendirilen kemik mineral yoğunluğu ve içeriğinin ölçülmesiyle belirlenebilir. Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda Sr'un kemik üzerinde olumlu etkilerinin gösterilmesinden bu yana postmenopozal OP tedavisinde kullanılmaktadır. Ca ve Sr'un karışımı uygulandığında Sr/Ca oranı %0-3.5 mol/mol arasında değişmektedir (15).

Sr tuzu S12011'in uygulandığı bir çalışmada, maymun iliak kemiklerin mineralizasyonunda Sr'un dağılımı ve etkileşimi incelenmiştir. İncelenen 20 maymundan dört tanesi kontrol grubunu oluşturmuş. 12 may-

mun yüksek doz (750, 275 veya 100mg/kg/gün oral) Sr tedavisinden 13 hafta sonra, 4 maymun da 750 veya 100 mg/kg/gün oral tedaviden 6 hafta sonra değerlendirilmiştir. Sr dağılımı X-ray mikroanaliz ile saptanmıştır. Kontrol grubunda kemik minerallerinin homojen olarak dağıldığı görülürken özellikle yüksek dozlarda Sr uygulanan vakaların yeni kemik dokularında heterojen bir dağılım bulunmuştur. Çalışmada kemik kitlesi üzerindeki olumlu etkilerin gösterilmesinden sonra Sr'un postmenopozal OP'u önleyici ve tedavi edici olduğu sonucuna varılmıştır (16).

Ratlarda farmakolojik ve toksik dozlarda Sr'un Ca metabolizmasına etkilerinin incelendiği bir çalışmada; 0, 87.5, 175 ve 875 mumol/gün Sr uygulanan 4 grup oluşturulmuştur. Altmış günün sonunda kemik formasyon, rezorpsiyon, Ca balansı ve intestinal Ca absorpsiyonu değerlendirilmiştir. Altmışdört günün sonunda kan ve femur örnekleri alınarak Ca ve Sr'un kemik ve kandaki düzeyleri ölçülmüştür. 175 mumol/gün uygulananlarda Ca'un metabolik parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. 87.5 mumol/gün Sr uygulananlarda kemik Ca içeriğinde artış saptanmıştır. İlginç olarak 875 mumol/gün dozunda ise kemik ve serum Ca içeriğinde azalma saptanmıştır (17).

0.5, 1 ve 2 g/gün dozlarında 2 yıl tedavi edilen postmenopozal osteoporotik kadınlarda Sr'un kemik mineralizasyon derecesinde değişiklik yapmadan biriktiği görülmüştür. Bu bulgular, Sr'un OP tedavisinde kemik formasyonunu stimüle ettiğini göstermektedir.

OP tedavisi yalnızca kemik kaybının önlenmesi olmalıdır. Kemik mekanik direnci artırılmalı ve tekrarlayan yeni fraktürlerin oluşumu da engellenmelidir. Kemik metabolizmasında; kemik resorpsiyonunu azaltıcı, kemik formasyonunu artırıcı yöndeki etkisi nedeniyle Sr postmenopozal osteoporozda önemli bir tedavi seçeneği olabilir.

#### KAYNAKLAR:

1. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. In: Kutsal YG, ed. Osteoporoz. İstanbul Sürat Matbaacılık, 1998: 1-7.
2. Nas K, Çevik R. Osteoporozda Risk Faktörleri. In: Göksoy T, ed. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul Özlem Grafik Matbaacılık, 2000: 69-94.
3. Heaney R.P. Nutrition and Risk for Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. USA Academic Press., 2001: 669-700.
4. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz. İstanbul. Kansu Kitabevi 2002: 125-126.
5. Brandi ML. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. Am J Med 1993; 95:69-74.
6. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. Osteoporos Int 2003; 14(1 3):9-12.
7. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. Calcif Tissue Int 2001; 69(3):121-9.
8. Meunier PJ, Slosman DO, Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(5):2060-6.
9. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. Osteoporos Int 2003; 14(1 3):19-24.
10. Verberckmoes SC, De Broe ME, D'Haese PC. Dose-dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization. Kidney Int 2003; 64(2):534-43.
11. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Drugs Today (Barc) 2003; 39(2):89-101.
12. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. Curr Pharm Des 2002; 8(21):1907-16.
13. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003;14(3):66-76.
14. Dijkgraaf-ten Bolscher M, et al. Effect of estrogen on intestinal strontium absorption in postmenopausal women. Maturitas 2000; 36(3):195-201.
15. Nielsen SP, Slosman D, et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. J Clin Densitom 1999; 2(4):371-9.
16. Boivin G, Deloffre P, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. J Bone Miner Res 1996;11(9):1302-11.
17. Morohashi T, Sano T, Yamada S. Effects of strontium on calcium metabolism in rats. I. A distinction between the pharmacological and toxic doses. Jpn J Pharmacol 1994; 64(3):155-62.