

## STRONTIUM RANELAT: KEMİK YAPIMI VE YIKIMI ÜZERİNE ETKİSİ

### STRONTIUM RANELATE: THE EFFECT OF BONE FORMATION AND RESORPTION

<sup>1</sup>\*Orhan Hakkı KARATAŞ, <sup>2</sup>Ebubekir TOY

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, AFYON.

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, MALATYA.

#### Özet

Strontium ranelat (SrR), postmenopozal osteoporoz tedavisi için son dönemde geliştirilmiş ve onaylanmış yeni bir anti-osteoporotik ajandır. Özellikle kalsiyum gibi hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine bağlanarak kemikte tutulan SrR, kemik koruyucu bir elementtir. SrR uygulaması, osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini artırarak kemik yapımını artırır ve aynı zamanda, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını da azaltır. Bundan dolayı, hem kemik yapımını artırması, hem de kemik yıkımını azaltması ile çift yönlü bir etki mekanizmasına sahiptir. Yapılan çalışmalarda, SrR verilmesinin, in vivo kemik formasyonunu, in vivo ve in vitro kemik rezorpsiyonunu etkilediği, kemik mineral yoğunluğunda, tibial metafizde, trabeküler kemik volümünde, trabekül sayılarında ve kalınlığında artışa sebep olduğu gösterilmiştir.

Bu literatür derlemesinin amacı, ortodontik kuvvetlerle oluşan kemik yıkımı ve yapımı konusunda etkilerinden yararlanılabileceği düşüncesiyle, SrR'nin özellikleri, etki mekanizması, avantajları, dezavantajları endikasyon ve kontrendikasyonları bakımından mevcut bilgileri gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Ekspansiyon, retansiyon, relaps, strontium ranelat.

#### Abstract

Strontium ranelate (SrR) is recently developed and approved a new anti-osteoporotic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. SrR included into bone especially by binding to the hydroxyapatite crystals like calcium is a bone protective element. SrR application increases bone formation by enhancing osteoblast differentiation and activity and, at the same time, decreases bone resorption by reducing osteoclast differentiation and activity. Therefore, it has a dual effect due to an increase in bone formation and a reduction in bone resorption. It was shown in many studies that SrR was influenced in vivo bone formation, and in vivo and in vitro bone resorption, and caused to increase bone mineral density, tibial metaphysis, trabecular bone volume and the number and thickness of trabeculae.

The purpose of this literature review is to look over available information about the characteristics, mechanism of action, advantages, disadvantages, indications and contraindications of SrR in terms of possible utilization from its effects on the bone formation and resorption caused by orthodontic force.

**Key words:** Expansion, retention, relapse, strontium ranelat.

#### Giriş

SrR, ranelik asit ve iki adet stabil strontium (Sr<sup>2+</sup>) atomundan oluşmaktadır (Şekil 1). İçeriğindeki Sr<sup>2+</sup>, 1770'li yıllarda İskoçya yakınlarında bir kurşun madeninde bulunmuştur ve besinlerde, suda ve eser miktarda da iskelette bulunmaktadır (1). Ranelik asidin anyon olarak seçilmesinin nedeni, bir terapötik ajan için uygun fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklere sahip olmasıdır. Strontium ve kalsiyumun her birinin vücuttaki toplam miktarının % 99'u kemikte bulunmaktadır.

Strontium kemiğe iyonik yer değiştirme ile bağlanır. Strontiumun kemikteki miktarı düşüktür, çünkü teorik olarak 10 kalsiyum atomundan maksimum bir tanesi strontium atomuyla yer değiştirebilir. SrR'de 20 farklı tuz arasından strontiumun biyoyararlanımının, gastrik toleransının iyi olması nedeniyle ve strontium ve organik bileşen arasındaki yüksek orandan dolayı tercih edilmiştir (2). Yapılan çalışmalar, SrR'nin osteoporoz tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir (3). Sr<sup>2+</sup>, divalent bir katyon olup atomik ve iyonik özellikleri ile kalsiyuma benzemekte ve kemik mineralizasyonuna katılmaktadır. Özellikle kalsiyum gibi hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine bağlanarak kemikte tutulan, kemik koruyucu bir elementtir. Hidroksiapatitteki kalsiyum ile strontiumun değişimi sınırlıdır. Kemik tutulumu, kemik matriksinin kristal yüzeylerinde düşük oranda iyonik geçiş nedeni ile olur. Strontiumun, in vivo

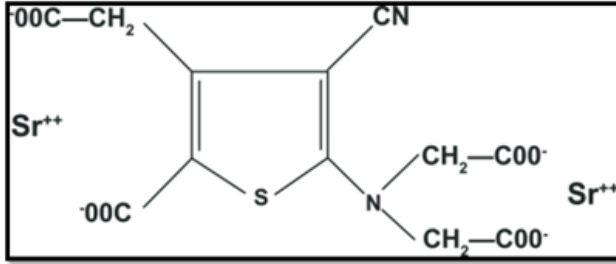
#### \*İletişim Adresi

Dr. Orhan Hakkı KARATAŞ  
Afyon Kocatepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ortodonti AD  
03200 Afyonkarahisar.

Tel: +90 505 750 24 85

e-mail: [drorhanhakkikaratas@gmail.com](mailto:drorhanhakkikaratas@gmail.com)

kemik formasyonunu, in vivo ve in vitro kemik rezorpsiyonunu etkilediği gösterilmiştir (1).



Şekil 1. SrR nin kimyasal yapısı.

### SrR'nin Etki Mekanizması

SrR ekstrasellüler kalsiyuma duyarlı reseptörün (CaSR) agonistidir. Son zamanlarda, strontiumun da kalsiyum gibi, mitojen tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal aktivasyonu ile sonuçlanan, CaSR'yi aktive edebildiği bulunmuştur (4) Son bilgiler SrR'ın, kısmen CaSR'ın ilgisi olan osteoblast proliferasyonunu anlamlı derecede ve doza bağımlı olarak 2-3 kat arttırdığını göstermektedir.5 Bu durum CaSR aracılığıyla SrR'nin, kısmen de olsa, osteoblastik hücre replikasyonunu aktive ettiğini göstermiştir. SrR, CaSR yoluyla extracellular signal-regulated kinase (ERK) ½ fosforilasyonunu aktive eder ki, bu da osteoblast replikasyonunun artırılmasına sebep olan bir mekanizmadır. SrR'nin kemik hücreleri üzerine etki ettiği diğer bir mekanizma ise osteoblastlar tarafından prostaglandin E2 üretiminin artırılmasıdır. Bu molekül mekanik yüklenme ve kırık iyileşmesinde etkilidir. Daha önce yapılan bir çalışmada SrR'nin siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunu artırdığı bulunmuş ve son dönemde yapılan bir çalışmada da SrR'nin prostaglandin E2 üretimini ve rat kemik iliği kök hücrelerinin osteojenik başkalaşımını artırdığı bulunmuştur (6,7).

Başka bir osteoklast inhibisyonu modu strontiumun indüklediği osteoprejenitör sentezi aracılığıyla olabilir. Son zamanlarda, insan primer osteoblastları ve MG-63 hücreleri üzerinde yapılan in vitro bir çalışma SrR'ın osteoprejenitör mRNA'sının ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Osteoblast osteoprejenitör uyarımıyla olan osteoklast üretiminin negatif düzenlenmesi, muhtemelen SrR'nin ikili etkisine katkıda bulunmaktadır (8).

Beş yıl süreyle yapılan çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında hem vertebra, hem de vertebra dışı bölgelerde SrR'nin etkinliği gösterilmiştir. En az 1 vertebra kırığı olan postmenopozal kadınlarda yapılmış çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada (SOTI, Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) 3 yıl boyunca günde bir kez 2 gr SrR kullanımının vertebra kırıklarını 1. yılda % 49,3 yılda ise % 41 azalttığı gösterilmiştir Kemik yoğunluğu 3 yılda lomber bölgede % 14,4, femurda ise % 8,3 oranında artmıştır (9).

Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) çalışmasında ise vertebra dışı bölgelerdeki kırık etkinliği araştırılmıştır.9 Çalışmaya femur boynu T skoru -2,5 altında olan 74 yaş üstü kadınlar veya bir ek risk faktörü olan 70-74 yaş arası kadınlar alınmıştır. Tüm vertebra dışı bölgelerdeki kırıklar % 16 oranında azalmış; kalça kırıkları ise T skoru -2,4 altında olan 74 yaş üstü kadınlarda % 36 oranında azalmıştır. Reginster ve ark. (10) yaptıkları çalışmalarında kalça kırığı riskinin % 43 ve vertebra kırığı riskinin % 24 oranında azaldığını göstermişlerdir. 5 yıl sonrasında da, SrR güvenlilik profilinin 3 yıllık verilerle karşılaştırıldığında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Bu bulgular SrR'nin vertebra kırıkları ve kalça kırıklarının da dâhil olduğu vertebra dışı kırık insidansı üzerine azaltma şeklindeki etkisinin 5 yıl boyunca devam ettiğini göstermiştir. Femur boynunda düşük kemik dansitesi olan 74 yaş üstü kadınlarda kalça kırık oranlarında azalma bildirilmiştir (9). SrR ile elde edilen kırık oranlarındaki azalma oral bifosfonatlarla bildirilenlere benzer şekildedir (11).

### SrR ile İlgili Araştırmalar

Kemik kaybının önlenmesine yönelik etkinliğinin test edilmesi için SrR önce osteopenik hayvanlar üzerinde test edilmiştir. Farelerde overektomi modeli, postmenopozal kadınlarda görülen, kemik rezorpsiyon hızının kemik formasyonundan daha fazla olduğu trabeküler kemik kaybını taklit için kullanılmıştır. Farklı dozlardaki SrR'nin koruyucu amaçlı ve tedavi amaçlı verilmesinin trabeküler kemik kaybını inhibe ettiği, parsiyel olarak kemik kütlelerini restore ettiği görülmüştür. Biyokimyasal ve histomorfometrik analizler ile SrR'nin, kemik rezorpsiyonunu azalttığı, kemik formasyonunun ise yüksek düzeyde devam

ettiği, yani formasyon ve rezorpsiyona farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada SrR'nin overektominin yol açtığı kemik kaybında hem koruyucu, hem de tedavi edici etkisinin olduğu gösterilmiştir (1).

Ammann ve ark. (12) yaptıkları bir çalışmada erişkin overektomi yapılmış farelerde, SrR'nin değişik dozlarını bir yıl boyunca denemişlerdir. SrR'nin verilmesi ile kemik gücünün değişmesi önlenmiş ve mikromamarinin kötüleşmesi kısmi olarak engellenmiştir. SrR, farelerin arka ayaklarının alçılanarak iskelet immobilizasyonunun taklit edildiği başka bir modelle de test edilmiştir. SrR verilmesi ile artmış kemik rezorpsiyonunun durdurulduğu, immobil olan bacakta trabeküler kemik kaybının kısmen önlendiği görülmüştür. SrR'nin immobilizasyona rağmen, kemik formasyonunu sürdürürken, kemik rezorpsiyonunu azalttığı bulunmuştur (13). İntakt sıçanlarda SrR'nin kemik formasyonunu artırıp, kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik kütlesini arttırdığı gösterilmiştir. Erişkin intakt sıçanlarda SrR'nin farklı dozlarda verilmesiyle erkek ve dişi hayvanlarda femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunun arttığı, tibial metafizde trabeküler kemik volümünde, trabekül sayılarında ve kalınlığında artışın olduğu ortaya konmuştur (14).

Geoffroy ve ark. (15) osteoporozlu fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kemik remodelingi yüksek olduğunda, SrR'nin yeni vertebral kırık sayısını, trabekül ayrılmasını ve kortikal incelmeyi önleyerek azalttığını gözlemişlerdir. SrR'nin mikromimariyi iyileştirerek ve kemik kütlesini artırarak kırıkları önlediği sonucuna varmışlardır.

SrR ile yapılan diğer hayvan çalışmalarında da SrR'nin yararlı etkileri görülmüştür. SrR ile defektif kemik formasyonu veya kemik kalitesinde değişim görülmemiştir (1).

### **SrR'nin İn Vitro Kemik Yapımı ve Kemik Yıkımına Etkileri**

Kemik hücreleri üzerine SrR'nin etkilerini daha iyi görmek için in vitro ortamda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Rat kafatası kültür sisteminde preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu artırdığı, fonksiyonel hücrelerin aktivitelerini ve kemik matriks sentezini artırdığı gösterilmiştir. SrR'nin, kemik matriks ve kollajen sentezini ve kemik formasyonunu in vitro olarak Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 1 · 2015

arttıran bir mekanizma ile desteklediği, aynı zamanda in vitro matriks mineralizasyonuna yıkıcı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (1).

Choudhary ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada SrR'nin osteoblastlar üzerine etkisinde PGE2 rolünü araştırmışlardır. Kemik iliğinden osteoblastik prekürsörler ya da rat kafatasından elde edilen primer osteoblastlar 7-14 gün kültür edilmiş ve çeşitli zamanlarda SrR verilmiştir. Çalışmanın sonucunda SrR'nin primer osteoblast proliferasyonunu, primer osteoblast ve osteoblastik prekürsör ALP aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin COX-2 inhibitörü olan NS-398 ile tamamen bloke olduğu gösterilmiştir. 7 günlük kültür sonunda kümülatif PGE2 seviyesinin ve 14 gün sonunda mineralizasyonun da arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar SrR'nin anabolik etkisinde prostaglandinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda SrR'nin in vitro kemik rezorpsiyonuna inhibitör etkisi de bulunmuştur. Fare osteoklastlarının sayısını azalttığı ve kemik rezorbe edici aktivitelerini inhibe ettiği saptanmıştır (1).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada elde edilen genetik ve biyokimyasal kanıtlarla, extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 ve Akt sinyalizasyonunun ve PGE2 üretiminin, CaSR ekspresyonundan bağımsız olarak osteoblast çoğalması ve sağ kalımı üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. CaSR bağımlı ve bağımsız yollarının, SrR'nin osteoblastlar üzerine yararlı etkilerine aracılık ettiği öne sürülmüştür (16).

Yapılan çalışmalar sonunda, SrR'nin kollajen ve non-kollajen protein sentezini ve preosteoblastik hücre çoğalmasını sağlayarak kemik formasyonunu arttırdığı; osteoklast farklılaşmasını inhibe edip, osteoklastların kemik rezorbe edici aktivitelerini önleyerek kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hem trabeküler hem de kortikal düzeyde mikromimaride düzelme, kortikal kemik alanı, kalınlığı ve kütlesinde artma, fizyolojik mineralizasyonda ve kristal yapısında korunma ve biyomekanik özelliklerde iyileşme gözlenmiştir (1).

### **SrR'nin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri**

SrR, yeni kemik dokusu oluşumunu stimüle etmekte ve kemik rezorpsiyonunu

azaltmaktadır. Bu etkileri invitro olarak ve hayvanlarda yapılan deneylerde gösterilmiştir (17,18). SrR, overektomi yapılmış ratlarda kemik kaybını önlemekte, osteopenik hayvanlarda kemik kitlesini ve normal hayvanlarda kemik gücünü arttırmaktadır (18,19). Hayvan ve insan çalışmalarının sonuçları SrR'nin, insanlarda kemik mineral değişikliği yapma riski olmadan osteoporoz tedavisi için kullanılabileceğini göstermiştir.

Canalis ve ark. (20) rat kafatası kültür sistemi konvansiyel modelinde; SrR'nin, preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu, sekonder olarak fonksiyonel hücre aktivitesini ve histomorfometri ile tayin edilen kemik matriks sentezini arttırabileceğini göstermişlerdir.

In vivo çalışmalar, SrR'nin kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine, trabeküler ve kortikal kemik kitlesinde düzelleme ile sonuçlanan farmakolojik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (21). Strontium ilk olarak, kemik kaybının önlenmesine olan etkisini test etmek için osteopenik hayvanlarda test edilmiştir. Ratlarda overektomi modeli, kemik rezorpsiyon hızında bir artışa bağlı olarak trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir (22). Overektomi ile oluşturulan osteoporoz modelinde yapılan bir çalışmada, sekiz hafta süre ile 77 mg/kg/gün, 154 mg/kg/gün ve 308 mg/kg/gün dozunda SrR tedavisi, östrojen eksikliği ile uyarılan trabeküler kemik kaybını inhibe etmiştir (23).

SrR, daha sonra iskelet immobilizasyonu ile indüklenen bir diğer osteopeni modelinde test edilmiştir. Bu modelde trabeküler kemik kaybı, azalmış kemik formasyonu ile birlikte artmış kemik rezorpsiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (24). Bu çalışmada, SrR (50, 200 ve 800 mg/kg/gün-10 gün), artmış kemik rezorpsiyonunu ortadan kaldırmış ve immobilize ekstremitelerde trabeküler kemik kaybını parsiyel olarak önlemiştir. Bu modelde uzun kemik immobilizasyonuna rağmen SrR, kemik yapımını devam ettirerek kemik rezorpsiyonunu azalttığını destekleyen serum ALP aktivitesini arttırmış ve üriner hidroksiprolin atılımını azaltmıştır (13). Sağlam erişkin ratlarda SrR verilmesi (225-900 mg/kg/gün-104 hafta), lomber vertebra ve femurda, kemik mineral yoğunluğu ile ölçülen kemik kitlesini ve tibial metafizde, histomorfometri ile ölçülen trabeküler kemik volümünü arttırmıştır. Bu çalışmada kemik son gücünde, doza bağımlı ve kemik

mineral yoğunluğu ile ilişkili bir artış saptanmıştır (14).

Sonuç olarak; SrR, kemik döngüsünde kemik formasyonundan yana yeni bir denge ile sonuçlanan bir mekanizmaya sebep olur.

### SeR'nin Farmakokinetik Özellikleri

SrR'nin biyoyararlanımı, 2 gr dozda saşe olarak ağızdan verilmesinden sonra % 27 olarak ölçülmüştür. SrR'nin da kalsiyuma benzer şekilde gastrointestinal yoldan 2 mekanizma ile emildiği varsayılmaktadır: düşük bir dozda olan aktif emilim ve doygunluğa ulaşmayan daha yüksek bir dozda olan pasif emilim. SrR'nin tek doz 2 gr oral alımından sonra ranelik asidin mutlak biyoyararlanımı % 2,5'dir (2).

Ranelik asidin düşük lipofilik özellikte olması ve SrR'nin düşük çözünürlüğe sahip olması bu düşük emilimin nedeni olabilir. Çalışılan doz aralıklarında (25 gün 0,5-4 gr/gün SrR alımı) kararlı duruma hem strontium, hem de ranelik asid için 15 gün sonra ulaşılmıştır. En yüksek dozda 25 günlük tedaviden sonra (2x2,0 gr SrR/gün) maksimal 20±2,3 mg/l strontium plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Sabah ölçülen minimal plazma konsantrasyonu 16,2±3,0 mg/l bulunmuştur. Sonuç olarak plazma konsantrasyonlarında biraz dalgalanma gözlenmiştir. Aynı dozlarda ranelik asid için plazma konsantrasyonu 0,79±0,36 mg/l ve minimal plazma konsantrasyonu 0,65±0,42 mg/l olarak ölçülmüştür. Ranelik asidin plazma konsantrasyonunda dalgalanma minimaldir. Strontiumun böbrekten atılımı (7,6 ml/dk) toplam atılımın (12 ml/dk) % 57'sini oluşturmaktadır. Ranelik asidin ise böbrekten atılımı (62 ml/dk) toplam atılımın (78 ml/dk) % 80'ini oluşturmaktadır. Bu da ranelik asid'in özellikle böbrekler yoluyla atıldığını göstermektedir (2).

Postmenopozal kadınlarda strontiumun yarı ömrü 6,3±2,7 gün ve ranelik asidin yarı ömrü de 3,3±2,3 gün olarak bulunmuştur. SrR'nin postmenopozal kadınlar tarafından sürekli kullanımı, strontiumun kemiklere katılımına ve 3-24 ay gibi bir sürede plazma konsantrasyonu stabilitesine neden olur (2). SrR tedavi sona erdikten sonra kemikten hızla atılıp vücuttan atılımı gastrointestinal sistem ve böbrekler yolu ile olur. Kemikteki strontium içeriği tedavinin bitmesinden sonra 6 haftada % 50 azalır, tam arınma periyodu ise 3 yıldır (1).

## SrR'nin Doz ve Verilimi

Önerilen SrR dozu 2 gr/gündür.2,25 ilacın günde 1 kere, akşam yemeğinden üç saat sonra ağız yoluyla kullanımı hasta tercihi ve biyoyararlanım açısından en uygun olanıdır. SrR'nin kahvaltıda 1 saat önce ve akşam yemeğinden 3 saat sonra günde 2 kez alımı, akşam yemeğinden 3 saat sonra 1 kez alımına benzer bir etkiye neden olmaktadır. Kalsiyum ve SrR'nin eş zamanlı alımı strontiumun biyoyararlanımını azaltmaktadır. Bu da muhtemelen aktif absorpsiyon yerindeki yarıştan dolayı olmaktadır. Eş zamanlı besin alımının strontiumun biyoyararlanımına negatif etkisi mevcuttur (2).

## SrR'nin Yan Etkileri ve Güvenilirliği

Klinik çalışmalar sırasında en sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, baş ağrısı ve cilt irritasyonudur. Ancak, bu etkiler hafif, kısa sürelidir ve hastanın tedavisini kesmesini gerektirmez. Daha az görülen yan etkiler baygınlık, hafıza sorunları ve çok nadir olarak nöbetlerdir. Spesifik vücut sistemleri düzeyinde yan etkilerin yüzdesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

	SrR	Plasebo
Gastrointestinal	% 13,3	% 10
Santral Sinir Sistemi	% 1,6	% 0
Metabolik	% 0,8	% 2,5
Ekstrakardiyak Vasküler	% 0,8	% 2,5
Kardiyovasküler	% 0,8	% 0
Pulmoner	% 0	% 2,5
Hepatobiliyer	% 0	% 2,5
Psikiyatrik	% 0,5	% 0

SrR: strontium ranelat.

**Tablo 1:** SrR ve Plasebo gruplarında görülen yan etki oranları.

Plasebo kontrollü çalışmalarda venöz tromboemboli görülme sıklığında artış görülmüştür fakat bunun nedeni izah edilememiştir (10,26). Bu yüzden venöz tromboemboli (VTE) öyküsü olan ve görülme riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır. SrR 24 ay boyunca 160 postmenopozal kadına çift kör, plasebo kontrollü, prospektif ve randomize bir çalışmayla günlük 125 mg, 500 mg ve 1 gr oral dozlarda verilmiştir. Yan etkiler nedeniyle çalışmadan çekilmelerin yüzdesi

plasebo grupta % 15 ve SrR ile tedavi grubunda % 11 olmuştur (27).

Başka bir çalışmada SrR omurga ve femur kemik mineral yoğunluğunu erken postmenopozal kadınlarda anlamlı olarak artırmıştır. 24 aylık bir periyod süresince ağız yoluyla 1 gr/gün Strontium alımı plasebo grup ile karşılaştırıldığında, hiç bir anlamlı yan etkiye neden olmadığı ve menopozdan sonra erken kemik kaybının önlenmesinde kullanımının uygun olduğu gösterilmiştir (2). SrR, yapılan çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve bu açıdan profili plasebo ile eşdeğer bulunmuştur. 2gr/gün alımı, etkinlik ve güvenilirlik açısından en iyi doz olarak gösterilmiştir. SrR kullanımı ile DRESS (drug rash with eosinophilia systemic symptoms) olarak bilinen ciddi alerjik reaksiyon olguları bildirilmiştir. 3 yıllık kullanım süresince 570000 hasta kullanım yılını takiben 2'inde ölümcül olmak üzere toplam 16 hastada bu sendromun görüldüğü rapor edilmiştir (European Medicines Agency tarafından Avrupa'da 2004 yılında kullanılmaya başlamasından itibaren 16 Kasım 2007 tarihine kadar olan sürede). Bunun üzerine ilaç prospektüsüne DRESS ve Stevens Johnson sendromu gibi ciddi hipersensitivite sendromları ile ilgili uyarı konulmuştur. Rapor edilen ciddi reaksiyonlar tedavinin başlangıcından sonra 3-6 hafta içinde görülmüşlerdir. 2009 yılı içerisinde yine Avrupa'da SrR ile ilişkili üç olgu daha bildirilmiştir (28,29). 2014 yılında ise Tayvan'da bir olgu daha rapor edilmiştir (30). DRESS ateş, lenfadenopati, ellerde şişlik, beyaz küre sayısında artışla (eozinofili) beraber deri döküntüsü ile başlar, karaciğer, böbrek ve akciğerleri etkiler. Kortikosteroid tedavisi ile birlikte ilacın kesilmesi genellikle semptomların iyileşmesine neden olur, fakat iyileşme yavaş olabilir ve iyileşme periyodu sırasında semptomların geri dönme riski mevcuttur. SrR tedavisi başladıktan sonra haftalar içinde döküntü, sistemik semptomlar ve anlamlı eozinofili üçlemesi olan hastalarda DRESS mutlaka düşünülmelidir. Bu hastalarda tedavi hemen sonlandırılmalıdır (31).

## Endikasyonlar

1. Taze kırıklarda iyileşme hızını artırmak (32),
2. Vertebral kemik kırıklarını önlemek (10,33),

3. Kemik proliferasyonunu artırmak (34),
4. Osteoporozu tedavi etmek (35,36),
5. Osteointegrasyonu artırmak (37) ve,
6. Kırık oluşum riskini azaltmak (25,38) için SrR kullanılması önerilmektedir.

### Kontrendikasyonlar

SrR'nin yaşla bağlantılı olarak veya hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan bireylerde (kreatinin klirensi 30-70 ml/dk) herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. İleri düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) ise kullanımı önerilmemektedir. SrR, sistolik kan basıncı 160 mm Hg'ye eşit ya da ya da daha büyük ve diyastolik kan basıncı 90 mm Hg'ye eşit ya da daha büyük olan kişilerde kullanımı kontrendikedir. Ayrıca iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık öyküsü olanlarda kullanımına dikkat edilmelidir.

Osteoporozla ilgili tüm faz III çalışmaların havuz analizi yapıldığında VTE insidansında bir artış (rölatif risk 1,42; CI= 1,02,1:98) bildirilmiştir. VTE insidansı tedavi grubunda % 0,9 iken, plasebo grubunda % 0,6 olarak saptanmıştır. Hemostazla ilgili ölçümler üzerinde tedavinin herhangi bir etkisi saptanamamıştır. VTE ile SrR arasında neden ilişkisi açıklanamamış, otoriteler VTE öyküsünü SrR kullanımı için bir kontrendikasyon olarak kabul etmemişlerdir. Ancak, SrR artmış VTE riski olan hastalarda ve geçirilmiş VTE öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Sonuçlar

Sonuç olarak, SrR post-menopozal osteoporozlu kadınlarda vertebral ve non-vertebral osteoporoz tedavisinde kemik yıkımını baskımlarken, yapımı bozmayan etkili ve güvenilir bir birinci basamak tedavi sağlamaktadır. Buna ilaveten, ikili etki mekanizmasıyla SrR, kemik mineral yoğunluğunu, kemik volümünü, kemikleşme hızını artırmakta ve buna bağlı oluşabilecek problemleri de azaltmaktadır. Bu özellikleri sayesinde SrR, ortodontik diş hareketleri sonucunda oluşan kemik yapım hızını ve kalitesini arttırmak için ümit verici bir ajan olarak değerlendirilebilir.

### Kaynaklar

1. Kutsal YG, Sarıdoğan ME. Osteoporoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2005.
2. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of today* 2003; 39: 89-101.
3. Küçükdeveci A. Yeni tedavi stratejilerinin ve deneysel tedavilerin kemik kalitesine olası etkileri. In: Kutsal YG (ed). Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 369-83.
4. Marie PJ. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. *Bone* 2007; 40: S5-S8.
5. Choudhary S, Halbout P, Alander C, Raisz L, Pilbeam C. Role of Prostaglandins in the Anabolic Effects of Strontium Ranelate. *Osteoporos Int* 2006; 17: 98.
6. Choudhary S, Wadhwa S, Raisz LG, Alander C, Pilbeam CC. Extracellular calcium is a potent inducer of cyclo-oxygenase-2 in murine osteoblasts through an ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1813-24.
7. Choudhary S, Halbout P, Alander C, Raisz LG, Pilbeam CC. Strontium ranelate effects on osteoblastic differentiation: Involvement of prostaglandins. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 1):S301.
8. Russell RG. Strontium ranelate's dual action: A closer look. *Osteoporos Int* 2006; 17: 360.
9. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
10. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95.
11. Kaya K, Delialioğlu SU, Özel S, Çulha C, Kurt E, Özgönül S. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat ile Alendronat Sodyumun Etkinliğinin Karşılaştırılması. *From the World of Osteoporosis/Osteoporoz Dnyasından* 2009; 15: 70-74.
12. Ammann P, Badoud I, Shen V, Bain S, Dupin-Roger I, Rizzoli R. Strontium ranelate prevents alteration of bone strength in OVX rats by improving intrinsic bone tissue quality. *Osteoporos Int*; 2006: p. 93.
13. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003; 33: 115-23.
14. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-20.
15. Geoffroy V, Lalonde A, Marty C, De Vernejoul M. Strontium ranelate reduces new vertebral fractures in a severe osteoporotic mice model with spontaneous fractures by improving bone microarchitecture. *Osteoporos Int*; 2006: p. 217.
16. Fromiguet O, Hay E, Barbara A, Petrel C, Traiffort E, Ruat M et al. Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 2189-99.
17. Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, Vignery A. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 2001; 29: 176-9.
18. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 121-9.
19. Grynblas MD, Marie PJ. Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats. *Bone* 1990; 11: 313-9.

20. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996; 18: 517-23.
21. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003; 14 Suppl 3: S9-12.
22. Modrowski D, Miravet L, Feuga M, Marie PJ. Increased proliferation of osteoblast precursor cells in estrogen-deficient rats. *Am J Physiol* 1993; 264: E190-6.
23. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:607-15.
24. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 1: S7-10.
25. Reginster J-Y, Badurski J, Bellamy N, Bensen W, Chapurlat R, Chevalier X et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2012.
26. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-134.
27. Bozbey I, Yalçın AP. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat. *Turk J Rheumatol* 2009; 24.
28. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009; 64: 658-9.
29. Kramkimel N, Sibon C, Le Beller C, Saiag P, Mahe E. Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e349-50.
30. Yang C-Y, Chen C-H, Wang H-Y, Hsiao H-L, Hsiao Y-H, Chung W-H. Strontium ranelate related Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Osteoporosis international* 2014; 25: 1813-16.
31. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1811-2.
32. Ozturan KE, Demir B, Yucel I, Cakici H, Yilmaz F, Haberal A. Effect of strontium ranelate on fracture healing in the osteoporotic rats. *J Orthop Res* 2011; 29: 138-42.
33. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 459-68.
34. Li Z, Wang Y, Wang XN, Lan AP, Wu W. [Strontium ranelate promotes osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells by increasing bone morphogenetic protein-7 expression]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University* 2011; 31: 1949-53.
35. Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. *Current opinion in pharmacology* 2005; 5: 633-6.
36. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2006: CD005326.
37. Li Y, Li X, Song G, Chen K, Yin G, Hu J. Effects of strontium ranelate on osseointegration of titanium implant in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 1038-44.
38. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113-20.