

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTAKT RATLARDA AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNDEN
LETRAZOL VE ANASTRAZOLÜN KEMİK MİNERAL
DANSİTESİ VE KEMİK REZORBSİYON VE FORMASYON
BELİRTEÇLERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Âzer ARAS YILDIZ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Selahattin KUMRU

ELAZIĞ-2005

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH _____

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Selahattin KUMRU _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH _____

Prof. Dr. Reşat ÖZERCAN _____

Prof. Dr. Orhan YALÇIN _____

Yrd. Doç. Dr. Selahattin KUMRU _____

Yrd. Doç. Dr. Refik AYTEN _____

*Ailem,
Kızım Elif Birce ve
Eşim Dr. M. Fahrettin YILDIZ'a*

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde ve uzmanlık eğitimim boyunca benden her türlü destek ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Selahattin KUMRU'ya teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde değerli katkılarını esirgemeyen her zaman yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm ve göreceğime inandığım, hocalarım Doç. Dr. Bilgin GÜRATES, Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK ve Yrd. Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Fizyoloji A.D.'dan Doç. Dr. Bayram YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Selim KUTLU, Süleyman SANDAL, Sinan CANPOLAT, Özgür BULMUŞ ve tüm çalışanlarına ayrıca, FÜTDAM personeline teşekkür ederim.

Genel Cerrahi, Patoloji, Anestezi ve Üroloji A.D.'larında rotasyonlarım esnasında bana her türlü desteği veren saygıdeğer hocalarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalıştığım süre boyunca birlikte olduğum, sevgi, saygı ve dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim, ikinci aile ortamımın üyeleri olan kliniğimizin değerli asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Göstermiş oldukları sonsuz anlayış ve desteklerinden dolayı aileme, meslektaşım sevgili eşim Dr. Mehmet Fahrettin YILDIZ'a ve hayatımıza mutluluk katan kızıma minnettarım.

İÇİNDEKİLER

1- ÖZET	XII
2- ABSTRACT	XIV
3- GİRİŞ	1
3.1- Östrojenler	1
3.1.1- Östrojen Sentezi	1
3.1.2- Dağılım ve Metabolizmaları	5
3.1.3- Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri	5
3.1.4- Östrojen Eksikliği ve Etkileri	7
3.2- Osteoporoz	13
3.2.1- İskelet Fonksiyonları ve Kemik Döngüsü	18
3.2.2- Kemik Dokusu Hücreleri	19
3.2.3- Kemikğin Yeniden Yapılanması	20
3.2.4- Kemik Döngüsüne Hormonların Etkisi	20
3.2.5- Osteoporozun Tanı Yöntemleri	22
3.2.5.1- Biyokimyasal Yöntemler	22
3.2.5.2- Görüntüleme Yöntemleri	24
3.3- Aromataz Aktivitesi	27
3.3.1- Aromataz Enzim İnhibitörleri	29
3.3.2- Letrazolün Farmakolojik Özellikleri	30
3.3.3- Letrazolün Yan Etkileri	34
3.3.4- Anastrozolün Farmakolojik Özellikleri	34
3.3.5- Anastrozolün Yan Etkileri	35

3.3.6- Aromataz İnhibitörlerinin Klinikte Kullanımı.....	36
3.3.7- Aromataz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizmasına Etkileri.....	39
4- GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.1- Gruplar.....	42
4.2- Ratlarda Vajinal Smear Değerlendirilmesi.....	43
4.3- Ratlarda Östrus siklusu.....	43
4.4- Örnek Toplama.....	45
4.5- Kemik Mineral Dansitesinin Ölçümü.....	46
4.6- Hormon Seviyelerinin Ölçümü.....	46
4.7- Kemik Biyokimyasal Belirteçlerinin Ölçümü.....	46
4.8- İstatistiksel Analiz.....	46
5- BULGULAR.....	47
5.1- Femur ve Vertebraların Kemik Mineral Yoğunluk Sonuçları.....	47
5.2- Uterus ve Over Ağırlık Ölçüm Sonuçları.....	48
5.3- Serum Östradiol, Androstenedion, Testosteron, DHEA ve DHEA-S Seviyelerinin Sonuçları.....	50
5.3.1- Serum Östradiol Seviyelerinin Sonuçları.....	50
5.3.2- Serum Androstenedion Seviyelerinin Sonuçları.....	51
5.3.3- Serum Testosteron Seviyelerinin Sonuçları.....	52
5.3.4- Serum DHEA Seviyelerinin Sonuçları.....	53
5.3.5- Serum DHEA-S Seviyelerinin Sonuçları.....	54
5.4- Serum Osteokalsin ve Pridinolin Seviyelerinin Sonuçları.....	55
5.4.1- Serum Osteokalsin Seviyelerinin Sonuçları.....	55
5.4.2- Serum Pridinolin Seviyelerinin Sonuçları.....	56

6- TARTIŞMA.....	57
7- KAYNAKLAR.....	63
8- ÖZGEÇMİŞ	72

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. Steroid hormonların sentez basamakları.....	3
Şekil 2. Östrojenlerin biyosentezi	4
Şekil 3. Androjen östrojen dönüşümünde aromataz enzim kompleksinin yeri.....	28
Şekil 4. Östrojenlerin birbirlerine dönüşümü.....	28
Şekil 5. Aromataz inhibitörlerinin kimyasal yapısı	33
Şekil 6. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların uterus ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler	48
Şekil 7. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların over ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler	49
Şekil 8. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum östradiol seviyelerinde meydana gelen değişiklikler	50
Şekil 9. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum androstenedion seviyelerinde meydana gelen değişiklikler.....	51
Şekil 10. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum testosteron seviyelerinde meydana gelen değişiklikler.....	52
Şekil 11. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum DHEA seviyelerinde meydana gelen değişiklikler	53
Şekil 12. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum DHEA-S seviyelerinde meydana gelen değişiklikler.....	54
Şekil 13. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum osteokalsin seviyelerinde meydana gelen değişiklikler	55
Şekil 14. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum pridinolin seviyelerinde meydana gelen değişiklikler	56

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Aromataz inhibitörlerinin spesifite ve potansları	32
Tablo 2. Ratlarda östrus siklusu	45
Tablo 3. Grupların kemik mineral yoğunluk ölçümleri	47

KISALTMALAR

17β-HSDG	: 17 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz
ALP	: Alkalen fosfataz
DEXA	: Dual energy x-ray absorbsiyometri
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
E₁	: Östron
E₂	: Östradiol
E₃	: Östriol
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ET-1	: Endotelin-1
FSH	: Folikül stimulan hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
LH	: Luteinizan hormon
NO	: Nitrik Oksit
NTx	: Tip 1 kollajen N- telopeptid
OC	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
PGE₂	: Prostaglandin E ₂

PTH	: Paratiroid hormon
sCTX	: Karboksi terminal kollajen peptidleri
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin
TNF-α	: Tümör nekrozis faktor- α
TRAP	: Tartarat dirençli asit fosfataz

1. ÖZET

Aromataz inhibitörleri reproduktif dönemde yeni endikasyonlarla kullanılmaya başlanmaktadır. Mevcut çalışma bu ilaçların intakt ratlarda kemik dansitesi ve kemik dönüşüm belirteçlerine etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı. Bu amaçla, aromataz inhibitörlerinden letrazol ve anastrazolün iki farklı dozunun kemik mineral dansitesine, uterus over ağırlıklarına, serum östradiol, androstenedion, testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) ve kemik dönüşüm belirteçlerinden osteokalsin ve pridinolin düzeylerine etkileri incelendi.

Bu amaçla, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜTDAM)'dan temin edilen, 50 adet intakt dişi rat aşağıdaki gruplara ayrıldı ve 16 hafta süreyle günlük gavaj şeklinde ilaç uygulandı.

Grup 1 (n:10): Kontrol 2 ml saline

Grup 2 (n:10): Letrazol 1 mg/kg

Grup 3 (n:10): Letrazol 2 mg/kg

Grup 4 (n:10): Anastrazol 0.1 mg/kg

Grup 5 (n:10): Anastrazol 0.2 mg/kg

Sonuçların karşılaştırılmasında, tek yönlü varyans analizi, gerektiğinde post hoc Tukey's HSD testi uygulandı, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. İstatistik işlemleri SPSS 11.0 Windows paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Letrazol ve anastrazolün iki dozu, femur ve vertebra kemik mineral dansitesinde değişiklik yapmadı. Her iki ilaç dozları uterus over ağırlık azalması oluşturdu ($p < 0.001$). Letrazolün her iki dozunun overlerde ağırlık artışı yaptığı ($p < 0.001$), anastrazol gruplarının etkilerinin olmadığı gözlemlendi. Her iki ilaç, tüm

dozlarda serum östrojen seviyelerini azalttı ($p<0.001$). Letrazol uygulanmasıyla tüm androjenlerin arttığı ($p<0.05$), anastrazol kullanımında ise sadece androstenedion düzeyinin arttığı görüldü ($p<0.05$). Letrazol yüksek dozunun kemik formasyon belirteci osteokalsini arttırdığı ($p<0.05$), anastrazol yüksek dozunun ise rezorbsiyon belirteci pridinolini arttırdığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Bulgularımız, intakt ratlarda letrazol ve anastrazol kullanımının, kemik dansitesi üzerine belirgin etki göstermediğini düşündürmektedir. Letrazolün kemik formasyonunu, anastrazolün ise kemik rezorbsiyonunu artırıp artırmadığının ve bu değişikliklerin kemik mineral yoğunluğunu etkileyip etkilemediğinin tam olarak anlaşılabilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: rat, letrazol, anastrazol, kemik mineral dansitesi, osteokalsin, pridinolin

2. ABSTRACT

Investigation of the Effects of Aromatase Inhibitors Letrazole and Anastrozole on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Female Intact Rats.

Aromatase inhibitors have recently been in use with new indications in reproductive period. The present study was designed to investigate effects of two aromatase inhibitors on bone mineral density and turnover markers in intact female rats. Effects of letrazole and anastrozole at two different dose levels were investigated on weights of ovary and uterus, and effects on serum levels of estradiol, androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA-sulfate (DHEA-S) and osteocalcin and pyridinoline levels as bone turnover markers.

A total of 50 intact female rats were obtained from the Experimental Research Center at Firat University Medical School (FUTDAM). They were divided in five groups, and oral gavage was applied for a period of 16 weeks. The groups were formed as follows:

Group 1 (n=10): Control 2 ml saline

Group 2 (n=10): Letrazole 1 mg/kg

Group 3 (n=10): Letrazole 2 mg/kg

Group 4 (n=10): Anastrozole 0.1 mg/kg

Group 5 (n=10): Anastrozole 0.2 mg/kg

One-Way ANOVA, followed by post hoc Tukey's HSD was performed on data. SPSS 11.0 for Windows was utilized for statistical analysis. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Both doses of letrozole and anastrozole did not change femur and vertebra bone mineral density, but different doses of both agents significantly decreased uterus weight ($p < 0.001$). As both letrozole doses enhanced ovarian weight ($p < 0.001$), anastrozole had no such effect. Serum estrogen levels were reduced by different at all dose levels by both agents ($p < 0.001$). All androgen levels were significantly elevated by letrozole ($p < 0.05$) although anastrozole positively affected only androstenedione levels ($p < 0.05$). Higher dose of letrozole increased osteocalcin levels ($p < 0.05$) while pyridinoline levels were increased ($p < 0.05$) by higher dose of anastrozole.

Our results indicate that using of letrozole and anastrozole had no clear effects on bone density in the intact rats. However, it is thought that effects of letrozole on bone formation and anastrozole on bone rezorption and mineral density remain to be further investigated.

Keywords: rat, letrozole, anastrozole, bone mineral density, osteocalcin, pyridinoline

3. GİRİŞ

3.1. ÖSTROJENLER

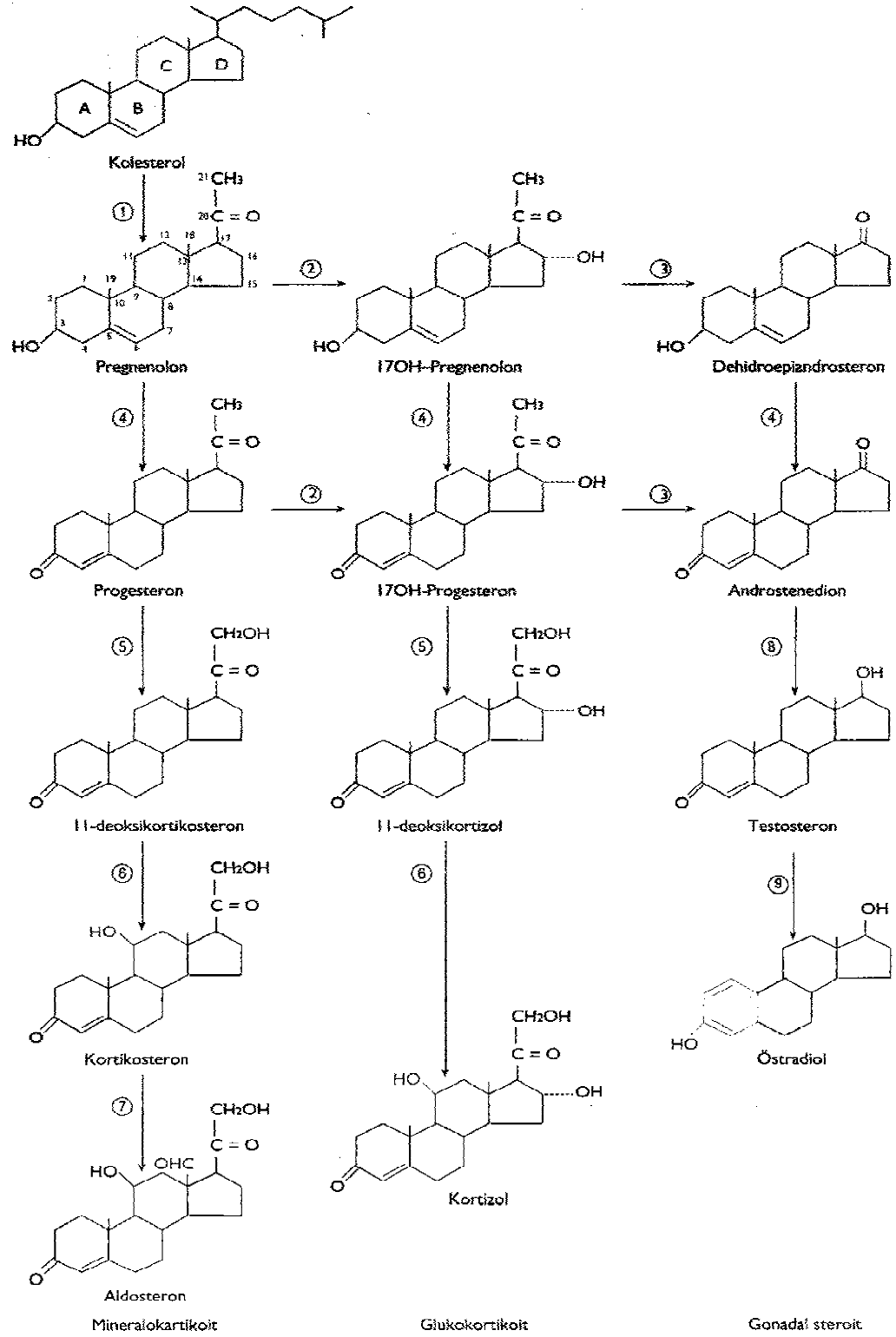
Kadınlarda menopoz öncesi çağda ve gebelik dışında vücuttaki ana östrojen hormonu östradiol (E_2)'dür. E_2 'ün öncü hormonu östron (E_1) olarak bilinir, E_1 'un etki gücü E_2 'ün yarısı kadardır. E_1 'dan oluşan östriol'ün (E_3) ise diğerlerinden daha zayıf östrojenik aktiviteye sahiptir. Kadınlarda östrojenin ana sentez yeri over foliküllerinin teka interna tabakasıdır. Overlerde üretilen androstenedion kısmen E_1 ve kısmen de testosterona dönüştürülür. Testosteron ise dimetilasyon ve aromatisasyon sonucu E_2 'e çevrilir. E_1 , E_2 , E_3 vücutta bulunan başlıca doğal östrojenlerdir, diğer steroid hormonlardan farklı olarak 18 karbonlu iskeletlerinin bir halkası aromatik bir halkadır (1). Diğer steroid hormonlara oranla çok etkin bileşiklerdir, düşük miktarları ile etki oluştururlar. Etkilerini diğer steroid hormonlar gibi hücre zarından geçerek yüksek affinite gösterdikleri nükleer reseptör proteinine bağlanarak gösterirler (2). Günlük salgılanan miktarları 1 mg'dan azdır genellikle mikrogram (μg) olarak ifade edilir. Salgılanmaları siklik bir düzen göstermesi nedeniyle plazma düzeyleri gün içinde değişkenlik gösterir (3).

3.1.1. Östrojen Sentezi

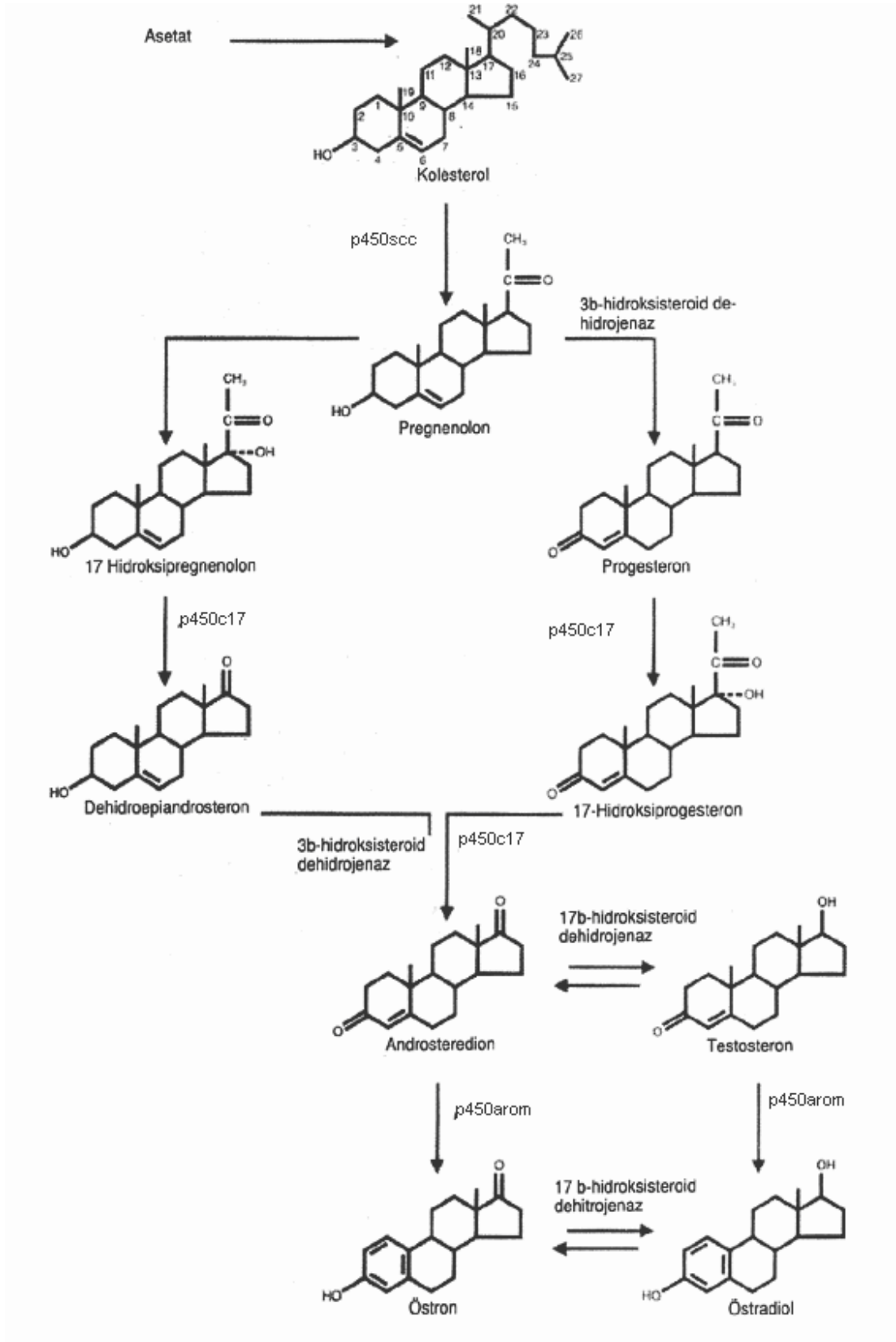
Tüm steroid hormonların (mineralokortikoid, glukokortikoid, gonadal steroidler) öncülü kolesteroldür. Kolesterol plazmada dolaşan lipoproteinlerden veya endojen olarak asetattan sentezlenir. Kolesterolün steroid hormonlara dönüşebilmesi için, hücre içindeki mitokondri ve endoplazmik retikulumda bir dizi enzimatik modifikasyondan geçmesi gerekir. Bu enzimlerin çoğu sitokrom P_{450} oksidazlar grubundadır.

Pregnenolon, kolesterolden sentezlenir ve memelilerde bütün steroid yapıdaki hormonların prekürsörüdür. Steroid hormon sentezinde kolesterolün pregnenolona dönüştürülmesi hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve bunu gerçekleştiren 20,22-desmolaz enzimidir. Pregnenolon adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasından aldosteron ve overin teka interna hücrelerinden E₂ sentezi için 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile progesterona dönüştürülür (4). Şekil 1'de kolesterolden itibaren glukortikoid, mineralokortikoid ve gonadal steroidlerin sentez basamakları şematize edilmiştir.

Androjenler, östrojenlerin genel prekürsörüdür. 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSDG) enzimi androstenedionu testosterona dönüştürür. Östrojenlerin her biri O₂ ve NADPH'ye bağımlı 3 hidroksilasyon basamağını içeren kompleks bir işlem ile androjenlerin aromatzasyonu sonucu oluşur, testosteronda E₂'e aromatzite olur; E₂ bunun yanında önemli miktarda E₁ yoluyla androstenediondan oluşabilir. E₁'un ve E₂'ün periferik metaboliti E₃'dür. E₃ overlerden salgılanan bir ürün değildir, biyolojik aktif metabolitlerin daha az aktif forma dönüşümüyle ortaya çıkan, 16 α -hidroksilaz enziminin kullanıldığı detoksifikasyon işleminin sonucu oluşan bir üründür (5). Reprodüktif dönemde dolaşımdaki başlıca östrojen olan E₂'ün % 95'i over kaynaklı olup geri kalanı testosteron ve E₁'un periferik dönüşümü sonucu oluşmaktadır. Overde E₂'ün yapımı, granüloza ve teka hücrelerinin sinerjik aktiviteleriyle gerçekleşmektedir. Teka hücreleri, C-19 yapıdaki androjenik steroidleri oluşturmakta, oluşan bu steroidler granüloza hücrelerindeki aromataz enzim sistemi aracılığıyla östrojenlere dönüşmektedir. Östrojenlerin sentezi (6) Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Steroid hormonların sentez basamakları (4)'den uyarlanmıştır. 1. Kolesterol yan zinciri kıran enzim (20,22-Desmolaz), 2. 17 α -Hidroksilaz, 3. 17,20-Desmolaz, 4. 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz, 5. 21-Hidroksilaz, 6. 11 α -Hidroksilaz, 7. Kortikosteron metiloksilaz, 8. 17 α -Hidroksisteroid dehidrogenaz, 9. Aromataz



Şekil 2. Östrojenlerin biyosentezi (6)'dan adapte edilmiştir.

3.1.2. Dağılım ve Metabolizmaları

Östrojenler plazmada seks hormonu bağlayıcı globulin (SHGB) adı verilen bir beta-globuline büyük ölçüde bağlanırlar. E₂'ün yaklaşık % 80'i SHGB'e, az bir kısmı albümine bağlıdır ve yaklaşık % 2'si serbest durumdadır. Hormonal etkinlik gösteren sadece serbest östrojen fraksiyonudur. E₂ ve E₁ karaciğer hücrelerinde iki yönlü bir reaksiyonla, 17 β -HSDG enzimi ile birbirlerine dönüştürülürler (interkonversiyon). Bütün östrojenler karaciğerde sülfirik asit ve glukuronik asit ile konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler. Bu konjugatların büyük kısmı safra ile itrah edilirken, bir kısmı da enterohepatik sıklusa girerek böbrekler yoluyla vücuttan itrah edilirler (1).

3.1.3. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Ovaryan hormonların temel görevi, dişi üreme sisteminin olgunlaşmasını ve devamlılığını sağlamaktır. Bu hormonlar; 1) Primordiyal germ hücrelerini olgunlaştırma, 2) Blastosit implantasyonunu sağlayacak dokuları geliştirme, 3) Ovulasyon için gerekli hormonal zamanlamayı sağlama, 4) Doğum ve laktasyon ile ilgili hormonal etkileri sağlama yoluyla dişi üreme sisteminin yapısal belirleyicilerini üreme için hazırlar. Östrojenler üreme ile ilgili dokuların gelişimini uyarırlar. Bunu reseptörlerinin bulunduğu hücrelerde protein, rRNA, tRNA, mRNA ve DNA sentez hızını artırarak ve bundan dolayı hücre büyüklüğü ve sayısını artırarak yaparlar (1). Östrojen uyarısının etkisi altında çoğalma ve farklılaşmaya uğrayan vajina epiteli yanı sıra endometriyum ve miyometriyumda hipertrofi ve uzama meydana gelir. Östrojenin kemik ve kıkırdak üzerinde de anabolik etkileri vardır, bundan ötürü de büyümeyi uyarıcıdırlar (1).

Genital kanal; Östrojenler, pubertede uterusun büyümesini, menstrüel siklusun ilk yarısında endometriyumun epitelyal ve stromal hücrelerinde mitoz

artışını uyararak endometriyumun proliferasyonunu, siklus ortasında servikal mukusun artışını, vajen epitel keratinizasyonunu ve vajen epitel hücrelerinin glikojen içeriklerini artırarak döderlein basillerinin çoğalmasına uygun ortamı oluşturarak vajende asidik pH'nın devamını sağlarlar (1, 7).

Sekonder seks karakterleri; Pubertenin başlangıcında memelerin büyümesinde kısmen de olsa östrojenlerin direkt etkileri vardır ve memede özellikle laktifer duktusların ve stromanın gelişmesini artırır. Kadınların morfolojik özelliğini oluşturan kalçalarda ve uyluklarda yağ toplanması ve böylece bu kısımların genişlemesi, östrojenin etkisi altında cilt altı yağ dokusunun dağılımının düzenlenmesine bağlıdır (1, 5).

Kemikler üzerine etkisi; Puberte sırasında kızlarda uzun kemiklerde büyümenin hızlanması östrojenin direkt etkisi ile olur. İlerleyen zamanlarda östrojen salgısının giderek artması epifiz plaklarının kemikleşmesine ve büyümenin durmasına neden olur. Östrojenler kemik matriksinin normal şekilde sürdürülmesi ve matrikse kalsiyum çökmesi için gereklidirler. Kemikte kalsiyum rezorbsiyonunu inhibe ederler. Bu etkisi paratiroid hormonunun (PTH) etkisini antagonize etmelerine bağlanmaktadır (1, 7).

Metabolik etkiler; Östrojenlerin başlıca metabolik etkileri şunlardır;

1. Plazmada lipoproteinlerin düzeylerini etkilerler. Antiaterosklerotik etkinlik gösteren α -lipoprotein (high density lipoprotein: HDL) düzeyini yükseltirken, aterosklerotik etkinlik gösteren β -lipoprotein (low density lipoprotein: LDL) düzeyini düşürürler, buna bağlı olarak da plazmanın genel kolesterol düzeylerini azaltırlar (1, 7). Plazmada β/α lipoprotein oranı testosteron tarafından artırıldığı halde östrojenler tarafından azaltılır, muhtemelen bu etki menopoz öncesi kadınlarda erkeklere oranla ateroskleroz gelişiminin daha az olmasını açıklar. Östrojenler HDL

oranını artırmaları sebebiyle safra içinde kolesterol itrahını hızlandırır, sonuç olarak safra içinde kolesterol doygunluğunu artırarak kolesistopatiye zemin hazırlarlar (1, 7).

2. Karaciğerde çeşitli hormonları plazmada taşıyan α ve β -globulinlerin, metal taşıyan globulinlerin ve anjiotensinojenin sentezini artırır, fakat albümin ve haptoglobulin sentezini azaltır (1, 2).

3. Karaciğerde koagülasyon faktörlerinden faktör II, VII, IX, X 'un sentezini artırarak kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırır, bu nedenle yüksek doz östrojen tedavisi tromboembolizm riskini artırır (1, 7).

4. Böbreklerden sodyum ve su atılımını azaltarak ödeme eğilim yaparlar, ayrıca karaciğerden prorenin sentezini artırmak yoluyla böbreklerden renin sentezini de artırabilirler (1, 2).

3.1.4. Östrojen Eksikliği ve Etkileri

Östrojen eksikliğinin sistemler üzerinde olan etkileri postmenopozal kadınlarda belirgin olarak izlenebilir. Organ veya sistem değişimlerine bağlı muhtemel semptomları sıralayacak olursak;

Vulva-vajen; Atrofi, distrofi, pruritis vulva, dispareni ve uterovajinal prolapsus.

Mesane-üretra; Sistoüretit, ektropion, pollaküri, stres inkontinans.

Deri-mukozalar; Atrofi, kaşıntı, kolay travmatize olma, esneklik kaybı, ağız kuruluğu, saçlarda kuruluk ve dökülme.

Kardiyovasküler sistem; Ateroskleroz, koroner kalp hastalığı riskinde artış.

Meme; Meme çapında küçülme.

Kemik metabolizması; Osteoporoz (OP) ve buna bağlı kırıklar.

Nöroendokrin; Sıcak basması, psikolojik semptomlar, uyku düzensizlikleri. (1, 3, 4, 7).

Pelvik Organ Değişimleri;

Vulva: Vulva derisi incelir ve parlak bir görünüm alır. Labium majuslar ve minuslar küçülür, vulvada kaşıntı ile seyreden distrofiler izlenir. İlerleyen zamanla birlikte introitusta aşırı darlıklar meydana gelebilir (7).

Vajen: Vajenin rugaları düzleşir, atrofiye bağlı peteşial kanamalar görülebilir. Vajenin esnekliği kaybolarak daralır ve kısalır, vajinal flora değişir. Reprodüktif dönemde 4–4.5 olan vajen pH değerleri 6–8 ‘e ulaşır. Vajinada kuruluk, yanma hissi, disparoni, kanama ve rijidite ile seyreden ‘atrofik vajinit’ adı verilen tablo meydana gelir ve vajinal smearde parabazal hücre hakimiyeti gözlenir (7–9).

Serviks: Endoservikal bezlerde atrofi sonucu mukus miktarı azalarak kaybolur. Serviksin çapı ve uzunluğu kısalır, transformasyon zonu endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirir ve epitelin glukojen depolama özelliği azalır (7–9).

Uterus: Endometriyum miyometriyumla paralel olarak atrofiye uğrar, bazen endometriyal atrofiye bağlı olarak kanamalar görülür (7–9).

Tuba Uterina: Uzunlukları ve çapları küçülür, lümenleri daralır. Sekresyon ve hareket kabiliyetleri azalır, lümendeki silier yapıların şekil ve fonksiyonları bozulur (7–9).

Pelvis Tabanı: Pelvis tabanını oluşturan kaslar tonus ve esnekliklerini kaybederler ve pelvis tabanını yerinde tutma özellikleri zayıflar ve sonuçta pelvis statığı bozulur, sistosel, rektosel, enterosel, uterus prolapsusu ortaya çıkar (8, 9).

Alt Üriner Sistem: Mukozalar atrofiye uğrar, vasküler yapı ve bağ dokusu zayıflar ve bunun sonucunda üretral sendrom (dizüri, poliüri, inkontinans, noktüri ile karakterize), gerçek stres inkontinans, urge inkontinans ve daha ileri dönemlerde atrofiye bağlı daralmalar sonucu idrar yapma güçlükleri ortaya çıkar (7–9).

Pelvis Dışı Organ Değişimleri;

Vazomotor Semptomlar: Sıcak basması veya "hot flush" olarak tanımlanan bulgular, östrojen eksikliğinin karakteristik semptomu olup postmenopozal kadınlarda % 60–85 görülme sıklığına sahiptir (8–10). Sıcak basmaları nöbetleri sırasında periferik kılcal damarlarda vazodilatasyon olmakta ve bu olay deride renk kızarıklığı ve ateş basması hissi şeklinde kişiye yansımaktadır. Bu esnada periferik vücut ısısı ölçüldüğünde yaklaşık 0.3–0.9 °C artış göstermektedir. Fakat derin dokularda vazodilatasyon ve santral ısı artışı olmamaktadır. Bununla birlikte nöbeti takiben santral ısıda hafif bir düşme ortaya çıkmakta ve kadın bunu ürperme, üşüme şeklinde algılamaktadır (7–9). Etiyolojisi tam açıklığa kavuşmamış olsa da önemli bir gerçek, bu olayın östrojendeki azalma ile ortaya çıkması ve östrojen tedavisine süratle cevap vermesidir (7, 11). Ancak primer hipogonadizm olgularında, gonadal disgenezilerde (örn: Turner sendromu) veya erkeklerde östrojen eksikliğine bağlı vazomotor semptomlar gözlenmemektedir. Gerçekte sıcak basmasının oluşması için organizmanın önceden östrojen etkisinde kalmış olması ve daha sonra östrojen eksikliğinin oluşması gerekmektedir (7, 11).

Dermatolojik değişiklikler: Deri hücreleri, ter bezleri ve saç foliküllerinde de östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Epidermis menopozda, östrojen eksikliğine bağlı olarak incelmeye başlar, kalınlığı yılda % 1.2 oranında azalırken, kollajen miktarı da azalmaktadır. Epidermal kıvrımlar ve dermal papillalar kaybolmaktadır (7, 9). İlave olarak saçlı deri ve vücutta kıl foliküllerinin yoğunluğu azalmaktadır (9). Yağ ve ter bezlerinin fonksiyonlarının yavaşlamasına bağlı olarak cilt kurumakta, esnekliği kaybolmakta, deri kolay travmatize olmakta ve yaraların iyileşmesi gecikmektedir (7, 9, 10).

Memeye ait değişimler: Memenin epitel ve bağ dokusunda ilerleyici atrofik değişiklikler oluşur. Hyalinizasyonla birlikte düzensiz duktal proliferasyon ve sekresyon sonucu kistleşmeler meydana gelir. Glandüler doku atrofiye uğrar, sekretuar aktivitesini kaybeder, parenkimde yağ involusyonu görülür. Meme küçülür ve sarkar. Bu olayda rol alan önemli faktörlerden birisi, östrojen azalmasına bağlı olarak destek dokusunda oluşan zayıflamadır (7).

Psikolojik ve seksüel fonksiyon değişiklikleri: En sık karşılaşılan şikayetler sinirlilik, gerginlik, halsizlik, isteksizlik, baş ağrısı, ağlama isteği, irritabilite, eklem ve kas ağrıları, çarpıntı hissi, uykusuzluk, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, iştah artışı, karakter değişiklikleri ve toplumdaki uzaklaşma isteği sayılabilir. Bu bulguları içeren semptomlar zincirine ‘menopozal sendrom’ denir. Menopozda değişen katekolamin ve östrojen düzeylerinin etyolojide rol oynadığı ileri sürülmektedir. Östrojen, uykuya geçişi kolaylaştırmakta ve uykunun REM fazını hem sayı hem de süre olarak artırabilmektedir. Bu dönemde cinsel fonksiyonları etkileyen en önemli faktörlerden biri genital atrofilerdir. Vajinada kuruluk ve yanma, ileri dönemlerde vulva ve vajende oluşan darlıklar, koitus güçlüğü ve dispareni oluşturarak seksüel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki gösterirler (7, 11).

Karbonhidrat metabolizmasındaki değişimler: Postmenopozal kadınlarda, östrojen azalması sonucu insülin rezistansı artmakta ve glukoz toleransı bozulmaktadır. Hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransı beraberinde bedenin üst kısmında yağ depolanması ile sonuçlanan santral obeziteye neden olmaktadır (11). Östrojen tedavisi, serum insülinini ve serum glukozunu azaltmakta ve insüline duyarlılığı artırmaktadır (7–11).

Kardiyovasküler sisteme ait değişiklikler: Bugün tüm dünyada koroner arter hastalığı (KAH) kadın ve erkek popülasyonunda en önde gelen ölüm nedenleri arasında

sayılmaktadır. Reprodüktif dönemdeki kadınlar, aynı yaşdaki erkeklere göre 2.5–4.5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahipken, menopozla birlikte 50 yaşından sonra hızla erkeklerde görülen seviyelere ulaşmaktadır (7–10). Böylelikle 50 yaşından itibaren bir kadının yaşamı boyunca KAH'a yakalanma ihtimali % 46, bu hastalıktan ölme ihtimali % 31'e ulaşmaktadır (12). Östrojenin yağ asidi esterleri dolaşımında düşük konsantrasyonlarda bulunur ve lipoproteinler aracılığı ile taşınır, bu esterler potent östrojenlerdir. Östrojen, antioksidan etkisini bu formda bulunup LDL ile birleşerek gösterir (13), postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada oral östrojen ile transdermal östrojen verilmesi kıyaslandığında, oral verilen tedavi ile daha yüksek ester konsantrasyonlarının oluştuğu bildirilmiştir (14).

Lipit ve lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler: Lipoproteinler, kolesterol ve trigliseridleri taşıyan kompleks partiküllerdir. VLDL (very low density lipoprotein), LDL, HDL olmak üzere gruplara ayrılmaktadır (15, 16). Östrojen, hepatik lipaz aktivitesini azaltan, lipoprotein lipaz aktivitesini kısmen artıran ve karaciğerde lipoprotein reseptörlerini artırarak lipitlerin dolaşım dışına alınmasını sağlayan bir hormondur (5, 15). Bu nedenle postmenopozal dönemde östrojen azalmasına bağlı olarak total kolesterol, LDL, trigliserid, lipoprotein A düzeylerinde belirgin artış olurken, HDL düzeylerinde düşüş olmaktadır (15, 16). Postmenopozal dönemdeki östrojen eksikliği, LDL katabolizmasında azalmaya neden olurken HDL salınımını da azaltmaktadır. Menopozdan 2–3 yıl sonra total kolesterol % 6, trigliserid % 11, LDL % 8 oranında artarken, HDL % 7 oranında azalmaktadır (5, 15). Lipit profilindeki bu değişikliklerin ateroskleroz gelişimine ve KAH'a zemin hazırladığı düşünülmektedir (7, 15, 16).

Damar duvarı ve kalp adalesindeki değişimler: Menopozdan hemen sonra, östrojen eksikliğine bağlı olarak periferik damar direncinde artış gözlenmektedir. Bu artışa

neden olan değişimlerin başlıcaları; Endotelyal kaynaklı olarak endotelin-1 (ET-1) sentezi artışı, gevşetici faktör nitrik oksit (NO) azalışı, nonendotelyal olarak da damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişinin artması ve kasılmanın kolaylaşmasıdır. Damar endoteli, kontraksiyon şiddetini ve çevredeki düz kasların işlevlerini ayarlamaktadır. Östrojenin vazodilatatör etkisi (NO salınımı artırıp, ET-1 sentezini azaltarak), özellikle koroner arterlerde, muhtemelen endotelyal bir yanıtın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (17-19). Periferik damar direncinde artış ve strese bağlı daha büyük kan basıncı yanıtları izlenmektedir. Östrojen aynı zamanda damar düz kası üzerinde kalsiyum kanal blokeri etkisini göstererek, hücre içine kalsiyum girişini engellemekte ve kontraksiyonları önlemektedir (17, 18, 20). Östrojenin kalp kasına direkt etki ile sol ventrikülün diastolik doluşunu ve atım hacmini artırdığı belirtilmiştir. Bu etki muhtemelen direkt inotropik etkisi nedeniyle olmaktadır (17). Östrojen eksikliğine bağlı olarak damar duvar direncinde artış olmaktadır ve bu da kişide hipertansiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Yine östrojen eksikliğinde, NO salınımı azalmakta, ET-1 salınımı artmaktadır dolayısıyla kişide KAH gelişebilmektedir (7, 17, 21).

Kemik dokusuna ait değişimler ve osteoporoz: Östrojenin kemik dokusu üzerine olumlu yönde direkt ve indirekt etkileri bulunmaktadır. Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte östrojenler kalsiyum metabolizmasını ayarlayan PTH, kalsitriol, kalsitonin gibi hormonlar yoluyla etkili olmaktadır (11). Östrojen eksikliği, sitokinlerin aktivasyonuna neden olarak osteoklast sayı ve aktivitesini artırmaktadır (7, 11). Östrojenin osteoblastlar ve osteositler üzerinde reseptörleri bulunması nedeniyle östrojen doğrudan kemik üzerine etki yapabilmektedir (22). Osteoblastlarda bulunan RANKL (receptor activator of NF-κB ligand) proteini osteoklastogenezisi sağlar, osteoprotegeron ise kemik formasyonunu artırarak, kemik

rezorbsiyonunu baskılar (23), bu mekanizma yoluyla östrojen kemikte hücresele düzeyde osteoklastların olgunlaşmasını inhibe ederek sayılarını azaltmaktadır (22). Bu etkisinin sitokinler, interlökin (IL)-1, Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), IL-11, IL-17 aracılığı ile olduğu sanılmaktadır (24-26).

Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının % 75'i menopoz sonrası dönemde meydana gelmekte ve özellikle postmenopozal ilk 15-20 yıl içerisinde total vücut kemik kütlesi yaklaşık % 30 oranında azalmaktadır (9). Bu kaybın % 52-66 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlı olarak oluşmaktadır (11, 27). İlk etkilenen ve östrojen değişimlerine en hassas kemik türü trabeküler kemiklerdir. Bu nedenle ilk kayıp ve spontan kırıklar, küçük travmalar sonucu vertebralarda (özellikle T12-L3 seviyelerini içeren torako-lomber bölge) görülür (27). Her bir vertebra çökme kırığı yaklaşık 1 cm boy kısalığına neden olmakta, kırıklar devam ettikçe vertebral kolonun aksı bozulmaktadır.

3.2. OSTEOPOROZ

Eski çağlardan beri kemiklerin güçsüzlüğü ve kırılabilirliği ile insan hayatının çeşitli dönemlerindeki veya bireyler arasındaki farklılıklar dikkat çekmekteydi. Radyolojinin henüz gelişmediği 1940 yılında bir patolog, kemikte gözlemlediği patolojik değişiklikleri "kemikte çok az kemik" diyerek OP'u tanımlamıştır (28).

OP günümüzde yol açtığı fonksiyonel kayıplar, sosyal etkileri ve tedavi sırasında neden olduğu ekonomik maliyet göz önüne alındığında en önemli kronik hastalıklar arasında yer almaktadır.

İnsanlarda yaklaşık 30-35 yaşlarında tamamlanan azami kemik kütlesi, daha sonra ırksal, coğrafi, endokrin ve metabolik özellikler, kötü beslenme, inaktivasyon, menopoz, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen hızlarda azalmaya başlamaktadır. Bu nedenle OP' un

önlenmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Total kemik kütlesi 30–35 yaşa kadar devamlı bir artış gösterir ve her insan bu yaşlarda en yüksek kemik kütlesine sahip olur (7). Bu devreden sonra kemik kütlesi 5–10 yıllık bir süre değişmez. Sonraki yaşlarda ise erkek ve kadında farklı hızlarda da olsa kemik kütlesinde azalmalar başlar. Kalça kırığı insidansı erkeklere oranla kadınlarda daha yüksektir. 50 yaş üzeri kadınlarda ömür boyu beklenen kalça kırığı geçirme riski %16, erkeklerde ise % 5'dir. (29).

Osteoporozun Tanımı;

Kemiğin mineral ve matriksinin eşit oranlarda azalarak normal değerlerin altına inmesi ve buna bağlı olarak kırık riskinin artması veya spontan kırık oluşması haline OP denir (30). Bu tanımlama hem radyolojik olarak kemik yoğunluğunun azalması hem de klinik olarak kırılabilirliğin artmış olması kavramlarını içermektedir. Dünya Sağlık Örgütü kadınlarda tanı kriteri olarak, kemik mineral yoğunluğu (KMY: gr/cm^2), genç sağlıklı bireylerin KMY ortalama değerlerin (T-skoru) 2,5 standart deviasyon ve altında değerler şeklinde kantitatif bir tanımlama yapmıştır. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce KMY değerlerinde bir azalma ile tanı konulabilmektedir (30).

Sınıflama; OP için patolojik ve etyolojik yönden olmak üzere değişik sınıflamalar geliştirilmiştir (28).

1. Patolojik Yönden: Tip I ve Tip II Osteoporoz
2. Etiyolojik Yönden: Primer ve Sekonder Osteoporoz

Postmenopozal Osteoporoz (Tip I): Postmenopozal OP, menopoza takiben yaklaşık 15–20 yıl içerisinde gelişerek yerleşmekte ve daha sonra senil OP halinde devam etmektedir. 40–45 yaş arası kadınlarda kemik kaybının başlıca nedeni gonadal fonksiyonların kaybı sonucu östrojen azalması ile ilgilidir. Kemik kaybının

perimenopozal dönemde başlayıp menopoz sonrası 5–8 yıl süreyle giderek azalarak yaşlanmayla ilgili kemik kaybı hızına ulaşır. Östrojenin osteoblastlar ve osteositler üzerinde reseptörleri bulunması nedeniyle östrojen doğrudan kemik üzerine etki yapabilmektedir. Postmenopozal OP' u artıran risk faktörleri olarak; ailesel faktörler, beyaz ırk, Asya kökenli olma, kalsiyumdan fakir beslenme alışkanlığı, erken menopoz, sedanter yaşam, sigara-alkol alışkanlığı, kafein içeren maddelerin fazla kullanılması, protein ve fosfattan zengin beslenme, hipertiroidi, hipoparatiroidi ve glikokortikoid tedavisi sayılabilir (11). Postmenopozal OP' da kemik kaybı trabeküler kemiklerde daha çok olmaktadır. Bunun nedeni bu dokunun metabolik olarak kortikal kemiğe göre daha aktif olması ve östrojen değişimlerine en hassas kemik türü olmasıdır (27).

Senil Osteoporoz (Tip II): Genellikle 65 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda, doğrudan yaşlılığa bağlı olarak yavaş ve ilerleyici kemik kütle kaybı sonucu trabeküler ve kortikal kemiklerde birlikte oluşan OP şeklindedir. Başta kalça ve vertebralar olmak üzere tüm iskelet bölgelerinde kırıklara neden olabilir. Deformiteler yavaş geliştiği için genellikle ağrı yakınması ön planda değildir. Senil OP patogenezinde osteoblast fonksiyonlarında bozulma ve renal endokrin yetmezlik gibi yaşa bağlı gelişen değişiklikler rol oynar (31). Senil OP' da hem kemik yapımında azalma hem de hiperparatiroidizm nedeniyle kemik yıkımında artış söz konusudur (32). Böbreklerde $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ yapımının bozulması ile kalsiyum absorpsiyonu azalır ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Yaşlı popülasyonda D vitamini ve kalsiyum tedavisi ile yüksek olan PTH düzeylerinin normale döndüğü ve kalça kırık riskinin azaldığı bildirilmiştir (33). Osteoporotik yaşlı kişilerde IL-1 ve TNF- α artışının saptanması patogeneizde sitokinlerin de önemli olduğunu ortaya

koymuştur (34). Kalça kırık riskinin, femur boynunda KMY azalırken arttığı bildirilmiştir (35).

Primer Osteoporoz: İdyopatik jüvenil OP' da denilmektedir, tipik olarak puberte öncesinde görölmekle birlikte özellikle hızlı büyüme döneminde olan çocuklarda da görölebilen nadir bir klinik durumdur (28).

Sekonder Osteoporoz:

1. İmmobilizasyon: Kemik kütlesi mekanik strese bağlı olarak değişir. İmmobilizasyonu izleyen 4 ay sonrasında % 20 kemik kaybı olur. Hemiparazik hastalar, spinal kord yaralanmaları, parkinson, alzheimer, serebral palsi gibi immobilizasyona neden olan nörolojik hastalıklarda OP gelişmektedir (36). İmmobilizasyon sonucunda, serum kalsiyum düzeyinde artma serum PTH ve D vitamini düzeylerinde ise azalmalar olur (37).

2. Endokrin Hastalıklar: Kemik dönüşümünü etkileyen birçok hormon vardır. Cushing, hiperparatiroidizm, diyabet, hipertiroidi vb. hastalıklar araştırılmalıdır. Primer hiperparatiroidinin komplikasyonlarının görüldüğü iki önemli bölge iskelet ve böbreklerdir. PTH fazlalığında distal falankslarda subperiostal rezorbsiyon, klavikuların ucunda sivrileşme, kafatasında tuz-biber görünümü, kemik kistleri ve brown tümörleri konvansiyonel radyografilerde tespit edilen bulgulardır. Primer hiperparatiroidi tanısı laboratuvar testlerine göre konur.

3. İlaç Tedavileri: Steroidler, antikonvülzanlar, heparin, alüminyum içeren antiasitler OP ile ilgili olarak suçlanmaktadır. Steroidler primer olarak kemik yapımını baskılayarak kemik kaybına neden olur. Ayrıca bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak sekonder hiperparatiroidizme neden olur ve osteoklastik kemik yıkımını artırır (28).

4. Enflamatuvar Hastalıklar: Romatoid artrit patogenezinde önemli rol oynayan Prostaglandin-E (PGE), IL-1 ve TNF- α gibi medyatörlerin aynı zamanda kemik dönüşümünde rolleri olduğu bildirilmiştir (38). Romatoid artritin önemli bir klinik belirtisi olan jukstaartiküler OP' da bu sitokinlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (39).

5. Kronik Alkolizm: Kronik alkol kullanan kişilerde KMY' da düşüklük ve kırık insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Alkolün hem gonadal hormonların salınımını hem de sitokin salınımını etkileyerek kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (40). Alkole bağlı gelişen karaciğer bozukluğunun da kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında değişiklik yaparak OP' a yol açtığı görülmüştür (41).

6. Anoreksia Nervosa: Şişmanlama korkusu ile kişilerin yememe ve aşırı kilo kaybetmesi ile karakterize bir hastalıktır. Adolesan dönemdeki kızlarda sık görülür. Hipogonadizm, beslenme bozukluğu ve aşırı kilo kaybı KMY' nda azalmaya yol açar. Bu hastalıkta OP' u belirleyen en önemli faktör vücut ağırlığıdır. Vücut kitle indeksi 16 kg/m^2 altında olanlarda risk belirgindir ve KMY' nun artırılabilmesi için bu sınırın üstüne çıkılmasının gerektiği gösterilmiştir (42).

7. Egzersiz İle İlgili Amenore: Amerikan spor hekimliği birliği tarafından 1992 yılında tanımlanmış olan "bayan atlet triadı" 3 önemli klinik bulgu gösteren ciddi bir sendromdur. Triadı; I. Amenore, II. Yeme bozukluğu ve III. OP oluşturur. Atletlerde uzun süreli egzersiz sonucunda gelişen OP' un özelliği hormonal dengesizlik sonucu oluşan kemik kaybının olduğu bildirilmiştir (43).

8. Diğer Nedenler: Yaygın OP' a neden olan fakat burada ayrı olarak ele alınmayan pek çok faktör ve klinik sendrom vardır. Gastrointestinal bozukluklar (gastrektomi, karaciğer hastalığı vb), maligniteler, malnutrisyon, sigara, aşırı kafein

alımı, Marfan sendromu, orak hücreli anemi, talasemi, plazma hücreli myelom, lösemi, Gaucher hastalığı ve glikojen depo hastalıklarında klinik tabloya sıklıkla OP eşlik etmektedir (28).

3.2.1. İskelet Fonksiyonları ve Kemik Döngüsü

Vücudun formda kalması, iskelet sisteminin dayanıklılığına ve kemiklerin iyi durumda olmasına bağlıdır. Kemik, kıkırdak ile birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Mekanik (destek ve kasların yapışması sonucu hareketin oluşması), koruma (yaşamsal organlar ve kemik iliği için) ve metabolik (kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların deposu, kan hücrelerinin üretimi) olmak üzere 3 temel işlevi vardır (44). Tüm bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da hücreler ve ekstrasellüler matriks oluşturur. Kemik matriksi kollajen lifler ve kollajen dışı proteinleri içerir. Kemik matriksinin en önemli özelliği kalsifikasyon yeteneğidir. Makroskopik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik denilmektedir ve oldukça yoğun olup iskeletin yaklaşık % 75'ini oluşturur, metabolik aktivitesi oldukça azdır, vücudun mekanik ve koruma görevini yapar. Kemiklerin iç kısmına trabeküler veya spongios kemik denilmektedir ve metabolik olarak aktif olup % 80'i yapım yıkım süreci geçirir. Kemik % 65'ini mineral (hidroksiapatit) ve % 35'ini matriks (kollajen, diğer proteinler, lipitler, osteoblast, osteoklast, osteosit ve su) oluşturur. Kollajen matriksin büyük kısmını tip I kollajen oluşturur (45). Kemik sürekli olarak yenilenir, rezorbsiyon ve formasyon olmak üzere 2 fazdan oluşur. Rezorbsiyonu (yıkım) osteoklastlar yaparken, formasyonu (yapım) osteoblastlar yapar. Kemik yıkımı sırasında kollajenaz ve diğer enzimlerin kollajene etkisi ile hidroksprolin, hidrosilizin glikozidler, piridinium çapraz bağları, pridinolin ve deoksipiridinium içeren peptidler dolaşıma geçer ve bunların serumda veya idrarda ölçümleri kemik yıkımı gösteren değerli birer biyokimyasal belirleyicidir (46).

3.2.2. Kemik Dokusu Hücreleri

Kemik dokusunun esas hücreleri olan osteoblast ve osteoklastlar mineralize olmuş kemik matrikste lakunaların içerisinde bulunurlar. Diğer hücreler ise osteositler, makrofajlar, kemik dokunun öncül hücreleri ve hemotopoetik serinin esas hücreleridir.

Osteoblastlar: Kemik formasyonunu sağlayan, kemik matriksi sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Osteoblast kaynaklı kalsiyum ve fosfat birikimi, kemik yapımında çok önemli olan kollajen mineralizasyonunda rol oynamaktadır. Kemik formasyonunda en önemli olay periostal ve endosteal yüzeye bitişik kemik iliğinde bulunan osteoblastların mezenşimal ön hücrelerinin çoğalması ve değişimlerinin düzenlenmesidir. Bu olayda lokal ve sistemik faktörlerin etkisi vardır, PTH düşük dozlarda direkt etkiyle çoğalmayı sağlar (47). Osteoblastlar kemik matriksinin esas yapısını oluşturan tip I kollajen ile birlikte PGE₂, kollajen peptidler ve büyüme faktörlerini sentezlerler. PTH, vitamin D, glukokortikoidler ve östrojenler için reseptörlere sahiptir.

Osteoklastlar: Hemotopoetik kaynaklı mononükleer hücrelerin birleşmesi sonucu oluşan çok çekirdekli, kemik rezorpsiyonundan sorumlu dev hücrelerdir. İçerdikleri enzimleri sekrete ettikleri zaman matriks çözülür, kalsiyum ve fosfat serbestleşir. Mineraller serbestleşince osteoklastlar tarafından ekstrasellüler sıvıya ve sonuçta kana taşınır (48). Kalsitonin reseptörleri osteoklast diferansiasyonunun en iyi göstergesidir. Diferansiasyonda PTH, PGE₂, kalsitriolün etkilerinin yanı sıra son yıllarda IL 3'ün aktivasyonunun da önemli olduğu gösterilmiştir (49). Osteoklastlar, kemik yüzeyi üzerinde veya rezorbe kemiğin bulunduğu howship lakuna denilen boşluklarda bulunurlar. Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) sentezlerler. Kemik demineralizasyonunda önemli olan asit ve kalsiyumu bağlayan maddeler yaparlar.

Osteoklast aktivitesini düzenleyen faktörlerden en önemlisi kalsitonindir ve kemik dokudaki sitokinler de osteoblastlar yoluyla osteoklast aktivitesinin düzenlenmesinde etkilidir (50).

3.2.3. Kemiğin Yeniden Yapılanması

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir dönüşüm (turnover) durumundadır. Yapılanma çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki bir anatomik bölgede meydana gelir.

Büyüme döneminde kemik döngüsünün büyük kısmını yapılanma oluştururken, iskelet büyümesi tamamlandıktan sonra ise döngü esas olarak yeniden yapılanma sonucu oluşur. Yeniden yapılanma, mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü kemiğin oluşturulmasıdır. Kemikte şekil değişikliği ve büyümeye yol açmaz, mekanik açıdan kemiğin güçlenmesi için oluşturulan yenilenme işlemidir. Yeniden yapılanma hızı % 2–10/yıldır. Trabeküler kemik, iskeletin % 20'sini oluşturmasına rağmen kemik döngüsünün % 80'inden sorumludur. OP' un ilk olarak trabeküler kemikte gelişimini bu oranlar açıklar. Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar; 1) Aktivasyon, 2) Yıkım, 3) Dönüş fazı, 4) Yapım, 5) Dinlenmedir. Yeniden yapılanma siklusunda osteoklastların lineer yıkım hızı 50 mikrometre/gün, osteoblastların yapım hızı 1 mikrometre/gündür. Bir kemik yapısal ünitesinin yıkılıp, tümüyle yeniden yapılması 3–5 aylık bir zaman gerektirir. Normal bir yeniden yapılanma siklusunda yapılan kemik miktarı yıkılana eşittir, kayıp veya kazanç yoktur (51).

3.2.4. Kemik Döngüsüne Hormonların Etkisi

PTH: Kemik yıkımını, osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. Kan kalsiyumunu yükseltir, kemik iliği hücre kültürlerinde osteoklast oluşumunu

uyardığı gösterilmiştir (52). Osteoklastlara etkisi 3 mekanizma ile olmaktadır. 1) Kemik yüzey hücrelerinde şekil değişikliği yaparak (kontraksiyon) osteoklastların kemik matrisi ile temasını sağlar. 2) Osteoblastların kollajenaz sentez ve salgısını uyarır. 3) Osteoklast farklılaşmasını etkiler. PTH özellikle osteoklast prekürsörlerine doğrudan etki ile mitojenik etki gösterir, hücre farklılaşmasını uyarır. Olgun osteoklast PTH reseptörü içerir ve PTH aralıklı düşük doz verildiğinde klasik etkisinin aksine trabeküler kemik yapımını artırdığı belirtilmiştir, ancak mekanizması henüz açık değildir (52).

Vitamin D: Aktif vitamin D'nin [1,25(OH)₂ vit D₃] temel görevi bağırsaktan kalsiyum emilimini artırmaktır. Kemik hücreleri D vitamini reseptörü içerdikleri için *in vitro* olarak verilen D vitamini sonrasında, osteoblastlarda alkalin fosfataz (ALP) ve osteokalsin (OC) üretimini arttığı görülmüştür (53).

Kalsitonin: Kemikteki esas hedefi osteoklast oluşumunu ve aktivitesini baskılamaktır. Fakat osteoklastik aktivite üzerindeki güçlü, hızlı baskılayıcı etkisine rağmen kalsiyum ve iskelet dengesi üzerinde fizyolojik etkisi yoktur (53).

Glukokortikoidler: *In vivo* glukokortikoid fazlalığı kemik yapımını baskılayarak, kemik kütlelerini azaltır. Osteoblastik hücrelerin gelişim evresine göre osteoblast bölünmesini azaltır (28).

Seks Steroidleri: Hem osteoblast hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin bulunması östrojenin kemik üzerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte östrojenler kalsiyum metabolizmasını ayarlayan PTH, kalsitriol, kalsitonin gibi hormonlar yoluyla etkili olmaktadır (11). Östrojen eksikliği, sitokinlerin aktivasyonuna neden olarak osteoklast sayısı ve aktivitesini artırmaktadır (11, 17).

3.2.5. Osteoporozun Tanı Yöntemleri

3.2.5.1. Biyokimyasal Yöntemler

Kemik metabolizması, kemik dönüşümünü gösteren formasyon ve rezorpsiyon belirteçlerinin kan ya da idrar düzeyleri ölçülerek değerlendirilir (54).

Kemik formasyon belirteçleri serum ALP, serum OC, serum tip I kollajen peptidleri, C-terminal propeptid ve N- terminal propeptid olarak sıralanabilir.

ALP, kemik formasyonunu gösteren, ancak özgüllük ve duyarlılığı yüksek olmayan bir belirteçtir (55). İnsan serumunda ALP'nin 3 izoenzimi tespit edilmiştir. Dokuya spesifik olmayan (karaciğer, kemik ve böbrek kaynaklı olabilir), bağırsak ve plesanta kaynaklı dokuya spesifik izoenzimleri tespit edilmiştir. Kemik spesifik izoenzimin ölçümü ile daha doğru bilgiler elde edilmiş olur. ALP, kemik dokuda osteoblastlarda bulunur ve osteoblastların fosfolipazla işleme girmesi sonucunda dolaşıma salınır. Aktif büyüme çağındaki çocuklarda ALP düzeyleri normal erişkin değerlerinin 2-3 katıdır. OC' in aksine kemik spesifik ALP, glomerular filtrasyon hızından etkilenmez ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha doğru sonuç alınmasını sağlar (56). Kemik spesifik ALP, metabolik kemik hastalıklarında kemik döngüsünü ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir belirteçtir, fakat KMY ile bir bağlantısı bulunmadığı için OP tanısında kullanılmaz (57).

Serum OC osteoblastlar tarafından sentezlenen, kemik döngüsü için spesifik bir proteindir. Kemik formasyonunu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Sentezlenen OC' in % 10-25'lik kısmı dolaşıma geçer yarılanma ömrü kısa olup tamamı böbrekler tarafından atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda serum düzeylerinde artış olur ve hemodiyaliz ile temizlenemez. Yaşamın değişik dönemlerinde kemik döngüsündeki değişikliklere paralel olarak serum OC düzeyleri

de değişiklik gösterir. Adelosanlarda kemik gelişimi, menopoz döneminde ise kemik döngüsündeki artış nedeniyle serum OC düzeylerinde yükselmeler olur (55).

Kemik rezorbsiyon belirteçleri idrar hidroksiprolini, idrar hidroksilizin glikozidleri, pridinolin çapraz bağları, deoksidridinolin, N terminal ve C terminal kollajen telopeptidleri, serum kalsiyumu, serum TRAP ve serum karboksi terminal kollajen peptidleri (sCTX) olarak sınıflandırılabilir (7).

Sabah idrarında spot olarak bakılan ve kreatinin ekskresyonuna göre düzeltilmiş kalsiyum değerleri en ucuz değerlendirme yöntemidir. Kemik rezorbsiyonu sonrasında serbest kalan kalsiyum eğer osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumu için kullanılmazsa kalan kısım böbrekler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle idrarda kalsiyum miktarının artmış olması kemik döngüsü ve rezorbsiyonunun da artmış olduğunu gösterir (7).

Hidroksiprolin, kollajen-aminoasit içeriğinin yaklaşık % 13'ünü oluşturmaktadır. Kollajen yıkımı sonucu serbestleşen hidroksiprolinin yaklaşık % 90'ı böbreklerden rezorbe edilerek karaciğer tarafından metabolize edilir. Dolayısıyla idrarla atılan hidroksiprolin serbestleşen miktarının % 10'u kadardır. İdrardaki miktarı böbrek fonksiyonları ile yakından ilgili olduğu için idrar hidroksiprolin/kreatin oranı şeklinde değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kollajene özgü başka bir aminoasit olan hidroksilizin tamamen böbreklerden atıldığı için teorik olarak hidroksiproline kıyasla daha selektif bir gösterge olarak düşünülebilir. Ancak ölçüm yönteminin kompleks oluşu ve klinik tablo ile her zaman uyumlu sonuçlar elde edilememesi rutin kullanımını kısıtlamıştır, yerine serum pridinolin seviyelerinin ölçümü daha doğru sonuçlar vermektedir (55).

TRAP'ın kemik rezorbsiyonu süresince PTH' un uyardığı osteoklastlar tarafından salındığı gösterilmiştir (54, 55).

Yüksek sCTX konsantrasyonu kemik rezorbsiyonunun artışının bir göstergesidir. İmmobilizasyona bağlı hiperkalsemi de kemik rezorbsiyonu artmakta ve dolayısı ile sCTX konsantrasyonunda da artış olmaktadır (58).

Kemik belirteçlerinin ölçümünde bazı sorunlar bulunmaktadır, bu belirteçlerin düzeyleri yaşa, gün içi zamana, fiziksel aktiviteye ve postmenopozal duruma göre değişiklik gösterebilmektedir. Tek başına belirteç düzeyleri, kemik yoğunluğunun ya da kırık riskinin önceden belirlenmesinde kısıtlı bir öneme sahiptir (53, 55).

3.2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Kemik kütlesi görüntüleme teknikleri; direk radyografi, kantitatif kompüterize tomografi, dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), kemik sintigrafisi ve ultrasonografidir (7, 59). OP tanısı, hastalığın yayılımı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde değişik radyolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Konvansiyonel Grafiler: En sık kullanılan ve en ucuz yöntemdir. OP tanısı koyabilmek için vertebraların torakal, lumbo-sakral bölgelerinin ön arka ve yan grafilerinin alınması gereklidir. Radyografilerde OP tanısı için kullanılan kriterler; radyolusensi (ışık geçirgenliği) artışı, trabeküler yapıdaki değişiklikler, kemik kortekslerinin incilmesi ve vertebra korpusu, radius distali, femur boynu kırıklarıdır (7, 28). Konvansiyonel grafilerde kemik kütlesinde % 30 kayıp olması kendini dansite azalması şeklinde gösterir. Torasik ve lumbar vertebra yan grafilerinde vertebra korpuslarındaki kemik kaybı nedeniyle, normal konfigürasyondaki değişimler, vertebra spinal proçeslerinde belirginleşme ve konkavite artışı, anteriorda açılanma ve geç dönemde vertebra korpusunda yükseklik kaybı, kamalaşma ve kompresyon kırıkları izlenir. Kalçada primer ağırlık taşıyan trabekülde belirginleşme, horizontal sekonder trabeküllerin kaybına işaret eder (60).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri:

SPA (Single Photon Absorbtiometry): Ölçüm için radyoizotop olarak iyot 125 kullanılır. Kemik ve yumuşak doku ayırımı tam yapılamadığı için radius distali ve kalkaneus gibi kemiklerden ölçüm yapılır. Kortikal ve trabeküler kemik ayırımı yapılamayıp, radyoizotopun yarılanma ömrünün kısalığı nedeniyle de ölçümde sorun yaşanır. Bununla beraber ölçüm 10 dakikada biter ve ucuz bir yöntemdir. Uygulama sırasında hasta oturur pozisyonudadır, ön kol ve ayağı su içinde bırakılır. SPA ile ölçümlerde % 3–5 gibi bir hata payı vardır (7).

DPA (Dual Photon Absorbtiometry): Ölçüm için gadolinyum 153 radyoizotopu kullanılır, iki farklı enerjiyle foton gönderilir böylece yumuşak dokunun fazla olduğu kalça ve vertebralarda gibi derinlerde kemik ölçümü yapılabilir. Ölçüm 20–40 dakikada tamamlanır hata payı % 1–3'tür. Bu yöntemde kortikal ve trabeküler kemik ayırımı yapılamayıp, vertebra ölçümlerinde kalsifiye aorta, osteofitler, kemik greftleri, spinal kanaldaki radyoopak maddeler ayırt edilemez ve ölçüm hatalarına neden olabilir (7).

DEXA (Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri): Ölçüm için radyoizotop madde yerine x ışınları kullanılır. Lumbar vertebralarda, kalça, ön kol ve tüm vücut bölgelerinin KMY'u bu yöntemle ölçülebilir. Ölçüm yapılan bölgeye göre 5–15 dakikada tamamlanır. Hata payı çok düşük olup duyarlılık oranı ise yüksektir. Sonuçlar alan taraması yapıldığından gr/cm^2 olarak ifade edilir. Bu değerlerin yorumlanması için referans normal değerler ile kıyaslama yapılır. Referans normal değerler, genç erişkinler ve her yaş grubu için sağlıklı bireyde yapılan ölçümler sonucu oluşturulmuştur. Bu yöntem ile kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunun ölçülebilmesi mümkündür. Eğer vertebral kırıklar varsa yanlış sonuçlar verebileceğinden ölçümler sağlam vertebralarda yapılmalıdır. Deneysel çalışmalar

yapılabilmesi için hayvanlarda kullanılan uygun bilgisayar programları geliştirilmiştir. Vücutta bulunan metalik implantlar, diz ve kalça protezleri için özel geliştirilmiş programlarla da çekim yapmak mümkündür. Hong-Kong'da 1993 yılında yapılan OP sempozyumunda alınan ortak karara göre DEXA, KMY belirlemede en iyi yöntem olarak kabul edilmiştir. KMY ölçüm sonuçları için T-skoru ve Z-skoru ile ifade edilen istatistiksel kavramlar kullanılmıştır. Z-skoru, hastanın kemik kütlesi ile cins ve yaşına uyan normal referans değerler arasındaki farkın standart sapma olarak tanımlanması, T-skoru ise hastanın kemik kütlesi ile genç erişkin zirve kemik kütlesi arasındaki farkın standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 yılında OP' u bu değerleri göz önünde bulundurarak yeniden tanımlamış, genç sağlıklı bireylerin KMY ortalama değerlerin (T-skoru) 1 standart sapma altında olanları normal, 1–2,5 standart sapma arasındakileri osteopeni, 2,5 standart sapma altında olan değerleri ise yerleşmiş OP olarak kabul etmiştir (7). Gelecekteki kırık riskini tahmin etmede bilinen en güvenilir tanı yöntemi olması nedeniyle günümüzde altın standart tanı yöntemi olarak DEXA kabul edilmektedir (7, 39, 61).

SEXA (Single Energy X-Ray Absorbtometry): Ölçümde x ışınları kullanılır, yumuşak dokunun az olduğu topuk ve ön kol gibi bölgelerden ölçüm yapılabilir. Ancak OP tanısında çok güvenli değildir (7).

Kantitatif Kompüterize Tomografi: Ölçümde x ışınları kullanılır, trabeküler kemiği kortikal kemikten ayrı olarak ölçebilen en iyi yöntemdir. En sık kullanıldığı bölgeler vertebralar, kalça ve ön koldur (7).

Kantitatif Ultrasonografi: Radyasyonsuz bir ölçüm yöntemidir, kemik üzerine gönderilen ve yansıyan ses dalgalarının ölçümüne dayanır. Kemik yoğunluğunu

göstermez. Fakat kemik kalitesi hakkında bilgi veren ucuz, hızlı ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Patella, tibia, kalkaneus ve falankstan ölçüm yapılabilir (7).

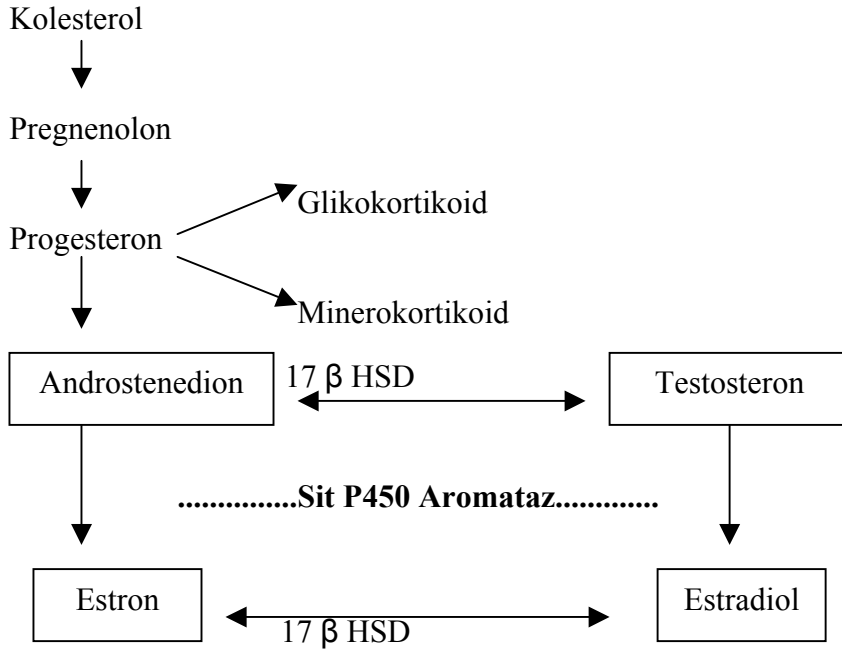
MRI (Magnetic Rezonans Imaging): Kemiklerdeki trabeküler yapının değerlendirilmesinde kullanılan radyasyonsuz bir yöntemdir. Fakat uygulama uzun sürmekte ve pahalıya mal olmaktadır (7).

Kemik Sintigrafisi: OP tanısında fazla sensitivitesi olmayan bir yöntemdir. Genellikle OP' un kemik metastazları ve osteomalazi gibi hastalıklardan ayırt edilmesinde kullanılır. Vertebralarda kırık oluşumunda radyoizotop maddenin tutulumu artar, önceden oluşmuş kırıkları göstermek bakımından sintigrafinin yeri vardır (7).

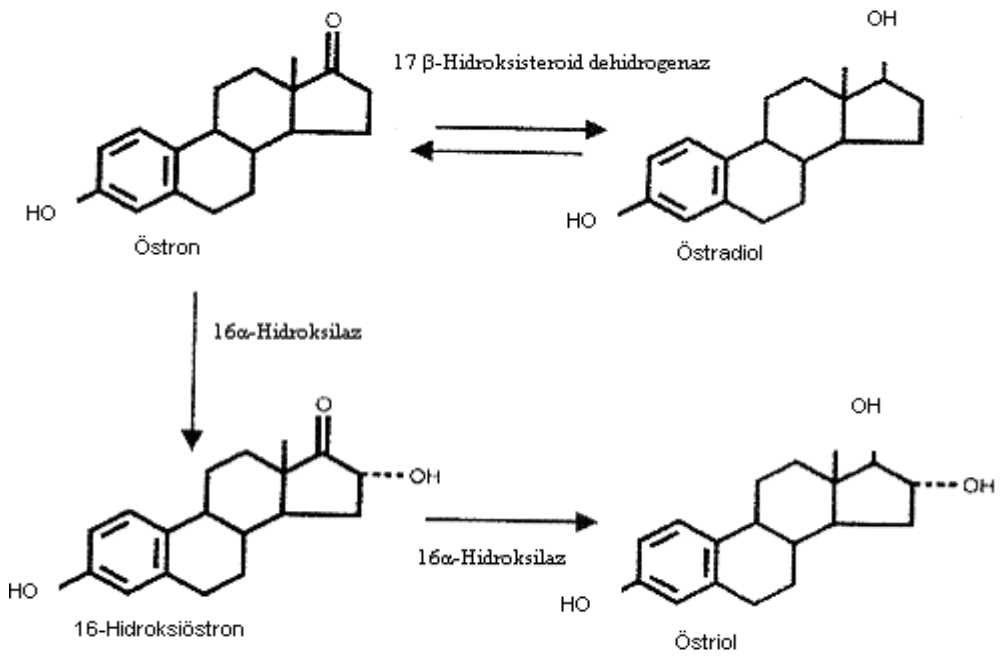
Kemik Biyopsisi: OP tanısını koymada en iyi metot olarak bilinir yalnızca metabolik kemik hastalığından şüphelenildiğinde başvurulmuş bir yöntemdir (7).

3.3. Aromataz Aktivitesi

Östrojen biyosentezi, mikrozomal enzim sisteminin bir üyesi olan aromataz sitokrom P₄₅₀ enzimi aracılığı ile gerçekleştirilir. Heme proteini, C-19 (androstenedion) androjenik steroid substratına bağlanarak östrojenin oluşumuna sebep olan seri reaksiyonları başlatır (62). Aromataz, androstenedion ve testosteronun E₁ ve E₂'e dönüşümünü katalize eder (Şekil 3). Bu dönüşüm insanda overlerin granülosa hücrelerinde, plasental sinsiyo trofoblastlarda, beyin dokusunda, deri, kas dokusu, yağ dokusu ve benign/malign meme dokusunda gerçekleşmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda östrojen biyosentezinin (Şekil 4) yapıldığı majör organ overlerdir. Postmenopozal dönemde ise östrojen biyosentezi yağ dokusu ve deri gibi ekstra glandüler dokularda gerçekleşmektedir. Bu dönemde aromataz için en önemli substrat ise adrenal bez kaynaklı androstenediondur (63).



Şekil 3. Androjen östrojen dönüşümünde aromataz enzim kompleksinin yeri (64)'den adapte edilmiştir. Sit; sitokrom, HSD; hidroksi steroid dehidrogenaz



Şekil 4. Östrojenlerin birbirlerine dönüşümü (4)'den adapte edilmiştir.

3.3.1. Aromataz Enzim İnhibitörleri

Aromataz enzim inhibitörleri overlerde ve periferel dokularda östrojen üretimini baskılamaktadır. Östrojene bağımlı olarak büyüme gösteren meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerinin kullanılması sonucunda östrojen seviyelerinin azalmasına bağılı olarak hastalığın seyrinin düzelmesi nedeni ile aromataz enzim inhibitörleri önem kazanmıştır (65, 66).

Aromataz enzim inhibitörlerinden 1. kuşak aminoglutetimid, postmenopozal meme kanserli olgularda ilk olarak 1970'lerin sonlarında kullanılmıştır. Özellikle 11 β -Hidroksilaz ve 21 α -Hidroksilaz üzerine etkilidir. Bu yüzden ciddi adrenal komplikasyonlardan kaçınmak için hidrokortizon replasmanı gerekli olabilmektedir (67). Aminoglutetimidin seçicilik ve etkisindeki kısıtlılık nedeni ile 2. kuşak (formestan, fadrazol, rogletimid) ve 3. kuşak aromataz inhibitörleri (letrazol, anastrozol, exemestan, vorozol) geliştirilmiştir. Yüksek selektivite göstermeleri ve yüksek potansa sahip olmaları ayrıca oral alındıklarında diğer organ ve sistemleri etkilemeden tam bir periferel inhibisyon yapmaları nedeniyle 3. kuşak aromataz inhibitörleri diğerlerine nazaran daha fazla avantajlı görünmektedir (68). Fadrozolün 18-hidroksilazı etkilediği ve bu yolla aldosteron supresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (69). Formestan, 1993 yılında postmenopozal meme kanserli olgularda daha etkili ve selektif bulunmuş ancak aminoglutetimide oranla yan etkileri daha az olmasına rağmen ilk geçiş metabolizmasının fazla olduğu ve enjeksiyon sonrası lokal reaksiyon gibi yan etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir (70). Formestan ve exemestan oral alındıkları zaman karaciğerden androjenik metabolitleri açığa çıkarmaları sebebiyle SHBG'de azalmaya neden oldukları gözlenmiştir (71, 72). Aromataz enzim inhibitörlerinin spesifite ve potansları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Aromataz enzim inhibitörleri steroid (irreversibl) ve non-steroid (reversibl) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (73).

1- Steroid yapıda olan aromataz inhibitörleri: Exemestan ve formestan olup, enzimdeki substrat protein yapıya kovalent olarak ve irreversibl bağlanırlar, *in vivo* aktivite için irreversibl bağlanmaları ön koşuldur (74). Bu nedenle dolaşımdan uzaklaşınca kadar kalıcı enzim inhibisyonu yaparlar. Bu ilaçlar uzun dönem etkilidirler ve aromataz enzimine yüksek selektivite ile bağlanırlar (70).

2- Non-steroid yapıda olan aromataz inhibitörleri: Aminoglutetimid, fadrazol, letrazol ve anastrozol olup androjenden östrojen sentezini yarışmalı olarak reversibl bağlanarak inhibe ederler, içerdikleri nitrojen atomları nedeniyle aromataz enziminin heme yapısındaki demir atomuna bağlanarak aromataza yüksek affinite ile bağlanırlar (65, 75). Aromataz enzim inhibitörlerinin moleküler yapıları Şekil 5’de gösterilmiştir.

3.3.2. Letrazolün Farmakolojik Özellikleri

Letrazol, non-steroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür. Sitokrom P₄₅₀ enziminin alt ünitesi olan heme kompetatif olarak bağlanarak aromataz enzimini inhibe eder, bunun sonucunda bütün dokularda östrojen biyosentezinde % 98’den fazla azalmaya neden olur (76). Letrazol, sitokrom P₄₅₀ izoenzimlerinden CYP2A6’yı güçlü olarak ve CYP2C19’uda orta derecede inhibe eder (76). Letrazol ile serum östrojen seviyelerinin baskılanması exemestan ve anastrozolden 2–5 kat, hücresel düzeyde ise bu baskılanma 10–20 kat daha fazladır. Letrazol ile *in vivo* olarak aromatisasyondaki supresyon % 99.1 iken anastrozolda % 97.3 olarak rapor edilmiştir (77). Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, günlük tek doz letrazolün 0.1, 0.5 ve 2.5 mg/gün üç farklı dozu karşılaştırıldığında aromatisasyon supresyonunda sırasıyla % 75, % 78 ve % 78 gibi değerlerde bir baskılanma izlenir, 48–78 saat

içerisinde baskılanma maksimuma ulaşır (78). Bunun dışında letrazolün genç ve yaşlı meme kanserli kadınlarda kullanımında farmakokinetiklerinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir (79). Postmenopozal kadınlarda östrojenler esas olarak adrenal androjenleri (androstenedion ve testosteron) E₁ ve E₂'e dönüştüren aromataz aktivitesi sonucu meydana gelirler (2, 4, 66). Bu nedenle aromataz enzimini spesifik olarak inhibe etmek suretiyle periferik dokularda ve kanser dokularında östrojen biyosentezi baskılanabilir. Letrazolün androjenik, progestajenik ve östrojenik etkileri bulunmamaktadır.

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, günlük tek doz 0.1, 0.5 ve 2.5 mg letrazol dozlarından sonra androjenlerin plazma konsantrasyonlarında veya 0.1 ila 5 mg günlük dozlarda tedavi edilen postmenopozal kadınlarda androstenedionun plazma düzeylerinde değişiklikler bildirilmemiştir. Bu durum östrojen biyosentez blokajının androjenik ön maddelerde birikime yol açmadığı şeklinde değerlendirilmiştir (80). Fakat postmenopozal meme kanserli kadınlarda yapılan bir çalışmada 3 ay süre ile uygulanan letrazol tedavisi sonrasında ACTH (adrenokortikotropik hormon) testine yanıtın azaldığı bildirilmiştir (81). Postmenopozal meme kanserli hastalarda kortizol, aldosteron, androjenler, luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) plazma düzeyleri ile tiroid stimulan hormon, T4 ve T3 testi ile değerlendirilen tiroid fonksiyonlarının letrazol tarafından etkilenmediği gösterilmiştir (82).

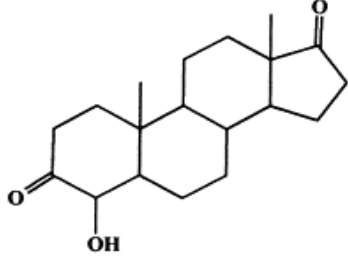
Letrazol gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir (ortalama mutlak biyoyararlanım: % 99.9). Besinler ile alınımı emilimini değiştirmez. Plazma proteinlerine % 60 oranında bağlanır, bunun yaklaşık % 55'i albümüne bağlanma şeklindedir. Letrazolün eritrositteki konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık % 80'idir. Yarılanma ömrü ortalama 48 saattir. Sitokrom P₄₅₀ sistemi ile farmakolojik olarak aktif olmayan methanobisbenzonitril karbonil metabolitine dönüşümü ile

elimine olur (64, 82–84). Eliminasyonu hepatik kan akımını yavaşlatır. Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak hastaların letrazolün yan etkileri açısından dikkatlice takip edilmeleri gerekmektedir (85).

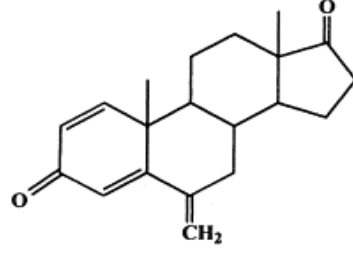
Tablo 1. Aromataz inhibitörlerinin spesifite ve potansları (73)'den adapte edilmiştir.

Ajan	Aromataz Supresyonu	
<u>Birinci Kuşak</u>	Spesifite	Potans
Aminoglutetimid	+/-	1.0
<u>İkinci kuşak</u>		
Formestan	++	50
Fadrazol	++	100–1000
Rogletimid	++	100–1000
<u>Üçüncü kuşak</u>		
Letrazol	+++	>1000
Anastrazol	+++	>1000
Exemestan	+++	>1000
Vorozol	+++	>1000

Steroid Aromataz İnhibitörleri

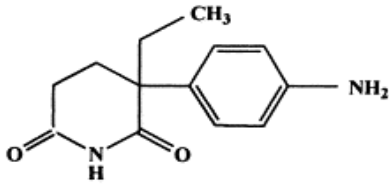


Formestan

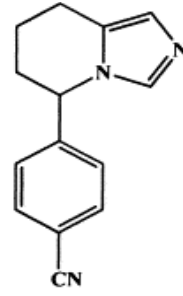


Exemestan

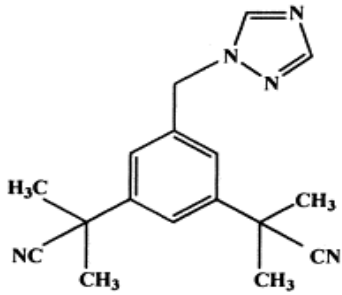
Non-Steroid Aromataz İnhibitörleri



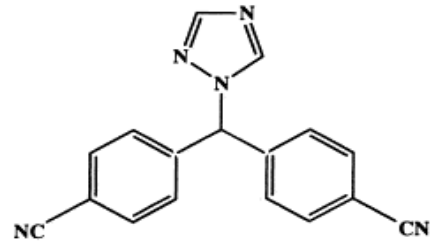
Aminoglutetimid



Fadrazol



Anastrozol



Letrazol

Şekil 5. Aromataz inhibitörlerinin kimyasal yapısı (73)'den adapte edilmiştir.

3.3.3. Letrazolün Yan Etkileri

Klinik araştırmalarda etkiler genellikle hafif-orta ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddettedir. Yan etkilerin çoğu hastalığın kendisine veya östrojen yoksunluğunun sonuçlarına bağlanabilir. Yan etkilerin görölme sıklığı düşüktür, görölme sıklığı % 2'den fazla olduğu bildirilen yan etkiler şunlardır; Baş ağrısı, bulantı, periferal ödem, yorgunluk, sıcak basması, saç seyrelmesi, döküntü (eritemli ve makülopapüler döküntü dahil), kusma, dispepsi, kilo artışı, iştahsızlık, kas ve iskelet ağrısı olarak sıralanabilir. İlaç ile ilişkisi olduğu düşünölen diğer yan etkiler; vajinal kanama, vajinal akıntının artışı, kabızlık, baş dönmesi, terleme, nefes darlığı, tromboflebit ve genel ödemdir (64, 76).

3.3.4. Anastrozolün Farmakolojik Özellikleri

Anastrozol güçlü ve yüksek seçici non-steroidal bir aromataz inhibitörüdür. Basit bir benziltriazol derivesidir (86). CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A gibi birçok sitokrom P₄₅₀ enzim sistemini inhibe eder ve ilaçlarla etkileşimi yoktur (87). Meme kanserli kadınlarda anastrozol ile dolaşımdaki E₂ seviyelerinin düşürölmesinin faydalı etki oluşturduğu gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda günde 1 mg şeklinde uygulanan anastrozolün % 96.7'den daha fazla oranlarda aromatisasyonu inhibe ederek plazma E₁, E₂ ve östron sülfatı sırasıyla % 86.5, % 83.5 ve % 93.5 oranında suprese ettiği hassas yöntemlerle ölçölerek gösterilmiştir (88). Progesteronik, androjenik, östrojenik, glukokortikoid ve mineralokortikoid aktiviteye sahip değildir (86). Anastrozolün günlük 10 mg'a kadar dozlarının kortizol ve aldosteron sekresyonuna herhangi bir etki yapmadığı saptanmıştır (89). Bu sebepten ilave kortikoid vermek gerekli değildir. Yoğun faz III klinik çalışmalarda anastrozolün hormon reseptör pozitif postmenopozal kadınlardaki erken evre meme kanseri ve ileri evre meme kanserinde etkili olduğu gösterilmiştir (65, 66, 70, 90).

Anastrazolün hormon reseptör pozitif ileri meme kanserli hastalarda özellikle derin ven trombozu ile endometriyal kanser riski taşıyan hastalarda tamoksifene alternatif kullanılabileceği gösterilmiş, fakat hastalarda kas iskelet hastalığı ve kemik mineral kaybına bağlı fraktür oranlarının arttığı da bu çalışmada bildirilmiştir (65).

Gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna doz uygulamasından 2 saat sonra ulaşır (91, 92). Eliminasyonu yavaş olup eliminasyon ömrü 40–50 saattir. Yiyeceklerle birlikte alınımı eliminasyon hızını önemsiz derecede azaltır fakat absorpsiyon süresini uzatmaz. Plazma proteinlerine % 40 oranında bağlanır (93). Metabolizması karaciğerde N-dealkilasyon, hidrosilasyon ve glukronidasyon şeklindedir (94). En önemli metaboliti triazol olup aktif değildir ve idrarla atılır. Postmenopozal kadınlarda % 10’undan daha azı 72 saat içerisinde idrarla değişmeden atılır. Stabil hepatik sirozu veya böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (95).

3.3.5. Anastrazolün Yan Etkileri

Klinik araştırmalarda etkiler genellikle hafif-orta ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddettedir. Yan etkilerin çoğu hastalığın kendisine veya östrojen yoksunluğunun sonuçlarına bağlanabilir. Yan etkiler sıklık sırasına göre sıralanacak olursa; 1. Çok sık ($\geq\% 10$): Hafif veya orta şiddette sıcak basması. 2. Sık ($\geq\% 1- <10$): Hafif veya orta şiddette asteni ve sırt ağrısı, eklem ağrısı/sertliği, vajinal kuruluk, vajinal kanama, lökore, saç incilmesi, saç dökülmesi, bulantı, ishal, baş ağrısı. 3. Sık olmayan ($\geq\% 0.1- <1$): Hafif veya orta şiddette vajinal kanama, anoreksi, hiperkolesterolemi, uykusuzluk. Çok seyrek ($<\% 0.01$): Eritema multiforme ve eritemli makülo-papüler döküntü.

3.3.6. Aromataz İnhibitörlerinin Klinikte Kullanımı

Aromataz İnhibitörlerinin Meme Kanserinde Kullanımı;

Östrojenler hormon bağımlı meme kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Postmenopozal kadınlarda östrojen biyosentezi deri, kas dokusu, beyin dokusu, yağ dokusu ve benign/malign meme dokusunda gerçekleşmektedir.

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinden letrazol, anastrozol ve exemestanın östrojen veya progesteron reseptör pozitif ileri evre meme kanserli postmenopozal kadınlarda ve cerrahi için uygun olmayan hormon reseptör pozitif invaziv meme kanserli hastalarda tamoksifene alternatif olarak first line, second line ve neoadjuvan tedavide etkin olarak kullanılmıştır (64, 65, 70, 90, 96, 97). Letrazol ve anastrozolün, metastatik meme kanseri olan hormon reseptör pozitif postmenopozal kadınlarda birinci basamak tedavide kullanımları FDA tarafından onay almıştır (98–101).

Aromataz İnhibitörlerinin Jinekolojide Kullanımı;

Aromataz inhibitörlerinin östrojen üretimini baskılamasından yola çıkılarak uzun dönem için endometriyozis, endometriyal kanser ve leomyomların tedavisinde ve kısa dönemde de ovulasyon indüksiyonu sağlanmasında kullanılabileceğine dair yayınlar vardır.

Endometriyozis, endometriyal glandların ve stromanın endometriyum dışında ekstrauterin dokularda yerleşmesi olarak tanımlanır. Normal endometriyumda östrojen üretilmez ve aromataz aktivitesi saptanmazken, ekstrauterin implantlarda yüksek oranda mRNA aromataz aktivitesine ve östrojen üretimine rastlanmıştır (102–104). Bunun yanında endometriyozisli dokulardan elde edilen stromal hücrelerin kültürde inkübe edilmesiyle elde edilen aromataz aktivitesinin plasental sinsityotroblastlardaki aromataz aktivitesinden daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür (105).

Aromataz inhibitörlerinin östrojen sentezini overlerin yanında ekstra ovaryan dokularda da azaltması sebebiyle endometriyozis olgularında GnRH analoglarının kullanımına göre avantajları olabilir. Bir diğer görülen avantaj ise özellikle ektopik endometriyum dokusunda artmış aromataz aktivitesinin bulunmasıdır. Dolayısıyla aromataz inhibitörlerinin GnRH analoglarına göre bu dokularda da daha etkili olabileceği düşünülebilir (106). Yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin kullanımının endometriyozisle ilişkili ağrıyı ortadan kaldırmış ve endometriyotik lezyonları geriletmiş gösterilmiştir (107, 108). Sonuç olarak endometriyozisli olgularda gelecekte aromataz inhibitörlerinin kullanımı yaygın hale gelebilecektir.

Aromataz inhibitörlerinin bir diğer başarıyla kullanılabileceği yer endometriyal kanserli hastaların tedavisi olabilir (109). Endometriyum kanserinde tanı genellikle % 60–70 evre I iken konulmaktadır. Bu nedenle sistemik tedavide yeni yaklaşımlar hormonal tedaviye yönelmektedir. Günümüzde hormonal tedavi ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır.

Özellikle postmenopozal dönemde uzun süre östrojen etkisinde kalan endometriyum dokusunda kanser gelişebilir. Endometriyum stromal sarkom olgularında, malign endometriyum dokusundaki lokal östrojen üretimi muhtemelen aromataz ekspresyonuna bağlı ortaya çıkabilir. Dolayısıyla östrojen biyosentezinde anahtar rolü olan aromatazın inhibe edilmesi bu hastalarda fayda sağlayabilir (109, 110). Berstein ve ark. (110) 10 endometriyum kanserli evre 1 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, cerrahi öncesinde hastalara letrozol uygulamışlar, tedavinin sonunda pelvik ağrıların ve kaviteden kaynaklanan akıntının azaldığı, olumlu ultrasonografik endometriyal değişikliklerin görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların tümör dokularındaki aromataz aktivitelerinde azalma bulunmuştur. Bu

bulgular endometriyum kanserli hastalarda kısa dönem aromataz inhibisyonunun bazı pozitif klinik değişiklikler yapabileceğini göstermektedir (109, 110).

Leomyomlar seks hormonu bağımlı benign tümörlerdir. Esas tedavileri östrojen ve progesteron supresyonuna dayanmaktadır. Myom tedavisinde kullanılan hormonal ajanlar, GnRH analogları, GnRH antagonistleri, androjenik steroidler ve progesteron antagonistleridir (111). Bu sayılan ajanların hepsinde tedavi başarısı esas olarak myomların ölçülerinin azalması prensibine dayanmaktadır. Leomyomlarda bulunan aromataz P₄₅₀ ekspresyonu ile ortaya çıkan *in situ* östrojenin myomun gelişiminde rolü olabileceğinden yola çıkarak son zamanlarda çalışmalar yapılmaktadır. Semptomatik uterin leomyomu olan olgularda aromataz inhibitörleri tedavi için kullanılmış, myom volümlerinde küçülmeler gösterilmiştir (106, 112).

Aromataz inhibitörleri, infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Normal sıklusa sahip dişi ratlarda yapılan bir çalışmada 1 haftalık letrozol uygulanmasının sonucunda bu ratlarda % 80'in üzerinde E₂'ün baskılanması ve bunun sonucu olarak LH ve FSH seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin östrojenin azalışını izleyen negatif feedback etki ile hipofizer akstan pulsatil FSH ve LH salınımı yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bir haftalık letrozol tedavisinin ardından bu hayvanların ovaryan ağırlıklarında yaklaşık % 35'lik bir artış izlenmiştir (113). Gonadotropin tedavisine yetersiz cevap veren hastalarda, yeterince matür folikül elde edilemez veya tedavi sonrasında yeterli E₂ seviyeleri oluşturulamaz. FSH stimülasyonu ile kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yapılan hastaların yaklaşık % 10–25 kadarında yeterli ovaryan cevap sağlanamaz (114). Gonadotropin tedavisine ovaryan cevabın düşük olduğu infertil hastalarda gonadotropin tedavisine letrozol eklenmesi ile daha fazla matür folikül elde edilebileceği gösterilmiştir (113, 114).

Ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılmakta olan klomifen sitrat ile % 60–85 arasında ovulasyon oranları bildirilmektedir. Ancak bu ovulasyon oranlarının aksine gebelik yalnızca % 10–20 arasında gerçekleşmektedir. Yüksek oranda ovulasyon olmasına rağmen gebelik oranlarının düşük olması klomifen sitratın periferal antiöstrojenik etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (115). Açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi uygulanan hastalarda letrazol ve klomifen sitrat kullanılmış ve her iki ilacın endometriyum, folikül gelişimi ve gebelik oranları üzerine olan etkilerinin birbirlerine benzer olduğunun, ancak letrazolün klomifen sitrata oranla daha az olumsuz etkisinin (servikal mukus ve endometriyum üzerinde) olması nedeniyle, süperovulasyon ve intrauterin inseminasyon planlanan açıklanamayan infertil hastalarda tercih edilebileceği bildirilmiştir (116).

Aromataz enzim inhibitörlerinin ileri evre meme kanserli postmenopozal hastalarda yeni kullanım alanına girmesi, beraberinde aromataz inhibitörlerinin kemik metabolizması, kardiyovasküler hastalıklar ve kognitif fonksiyonlara etkisi ilgili ileri araştırmaları getirmiştir.

3.3.7. Aromataz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizmasına Etkileri

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan klinik bir çalışmada, 6 ay süre ile verilen letrazol tedavisi sonrasında kemik formasyon belirteçlerinin etkilenmediği fakat kemik rezorbsiyon üriner belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (117). Yine sağlıklı postmenopozal kadınlarda 3 ay süre ile letrazol tedavisi sonrasında kemik rezorbsiyonunda anlamlı artış tespit edilmiştir (118). Bu çalışmalar letrazol tedavisi sonrasında kemik mineral kaybının olabileceğini işaret eder. Postmenopozal meme kanserli kadınlarda 3 ay süre ile uygulanan tamoksifen ve vorozol tedavisi sonrası kemik rezorbsiyon belirteçleri kıyaslandığında tamoksifen alan grupta belirteçlerin düzeylerinin düşük, vorozol grubunda ise artış saptanmıştır (119). Anastrozolün

kullanıldığı bir çalışmada, ileri evre meme kanserli postmenopozal kadınlara günlük 1 mg/kg anastrozol verildikten 2 hafta sonra kemik metastazına sahip hastalarda kemik rezorbsiyon belirteçlerinden, Tip I kollajen C terminal telopeptid, Tip I kollajen N telopeptid (NTx), serum OC ve kemik ALP seviyelerinde artış gözlemlenirken, kemik metastazı olmayan hastalarda sadece NTx seviyelerinde artış gözlenmiştir (120). Letrazol ve exemestan kullanılarak ovariectomize ratlarda yapılan çalışmada, 16 haftalık toplam süre sonrasında exemestan verilen grupta trabekular kemik volümü, femur boyun basıncı ve femur-lumbar vertebra KMY oranlarının, kontrol grubundan daha yüksek tespit edildiği, letrazol verilen grubun sonuçlarının ise kontrol grubunun sonuçları ile benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir. Kontrol grubunda kemik rezorbsiyon belirteci olan serum pridinolin ve kemik formasyon belirteci olan serum OC seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Exemestan verilen grupta kemik rezorbsiyon ve formasyon belirteçlerindeki artış anlamlı derecede azalmış olarak tespit edilmişken, letrazol verilen grupta kontrol grubundaki gibi kemik rezorbsiyon ve formasyon belirteçlerinde artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar ovariectomize ratlarda exemestanın kemik koruyucu etkisini gösterirken, letrazolün bu etkisinin olmadığını düşündürmektedir (121).

Aromataz inhibitörlerinden formestanın kullanıldığı, ovariectomize ve nonovariectomize ratlarda yapılan bir çalışmada, 4 haftalık uygulama sonunda bilateral ovariectomi, dişi ratlarda iskelet sisteminde osteopenik değişiklikler meydana getirmiştir. Formestan, nonovariectomize ratlarda kemik değişikliği yapmazken, bilateral ovariectomize ratlarda ovariectominin meydana getirdiği osteopenik değişiklikleri azalttığı bildirilmiştir (122). Bunun dışında postmenopozal meme kanseri olan kemik metastazlı hastalarda formestanın kullanıldığı bir çalışmada, hastalar 1 yıl izlendikten sonra kemik rezorbsiyon ve formasyon belirteçleri ölçülmüş, hastalığı

ilerleme gösteren hastalarda tüm belirteçlerde artış gözlenmiş olup, hastalığı gerileme gösterenlerde ise belirteçlerin bazal seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir (123).

Aromataz enzim inhibitörlerinin üreme çağındaki kadınlarda kemik dönüşüm belirteçlerine ve kemik dansitesine etkileri yeteri kadar araştırılmamıştır. Ayrıca reproduktif dönemdeki kadınları yansıtabilecek intakt rat modelinde de bu ajanların kemik üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır (122).

Bu nedenle mevcut çalışma, yakın zamanda jinekolojide ve doğurganlık çağındaki kadınlarda geniş bir kullanım sahasına sahip olabilecek aromataz enzim inhibitörlerinin, intakt ratlarda kemik dansitesi ve dönüşüm belirteçleri üzerine etkisinin araştırılması amacıyla planlandı.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜTDAM)'dan temin edilen, 200–250 gram ağırlığında, 20–30 haftalık, vajinal smear (Resim 1) takiplerinde en az üç kez düzenli siklus gösterdikleri belirlenmiş olan toplam elli adet, erişkin, dişi Spraque-Dawley Albino cinsi rat kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma boyunca ratlar ısı ve ışık düzeni otomatik olarak düzenlenmiş (22 ± 2 °C ısı ve on iki saat ışık ve on iki saat karanlık fotoperiyotlar) her gün temizlenen paslanmaz çelikten yapılmış kafeslerde barındırıldı. Ratlara standart pellet yemi birlikte musluk suyu verildi. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (onay no: 346) standart deneysel hayvan çalışmaları etik kaidelerine uygun olarak yapıldı.

4.1. Gruplar

Çalışmaya dahil edilen 50 rat, her birinde 10 rat bulunan rasgele beş ayrı gruba ayrıldı. Dört gruba oral medikasyonlar uygulanırken gruplardan birine oral medikasyon olarak sadece saline verildi (124).

Grup 1: Kontrol, saline 2 ml gavaj (intakt rat) (n:10)

Grup 2: Letrazol 1 mg/kg gavaj (n:10)

Grup 3: Letrazol 2 mg/kg gavaj (n:10)

Grup 4: Anastrozol 0.1 mg/kg gavaj (n:10)

Grup 5: Anastrozol 0.2 mg/kg gavaj (n:10)

Grup 2'de 20 ml saline içerisine 1 tablet letrazol (Femara 2.5 mg, Novartis Pharma AG, Basel-İsviçre) konulup günlük çözelti hazırlandı, Grup 3'de 20 ml saline içerisine 2 tablet letrazol konulup yine günlük çözelti hazırlanarak ve rat başına günlük 2 ml gavaj uygulandı. Grup 4'de 10 rat için 40 ml saline içerisine yarım tablet anastrozol (Arimidex 1 mg, Astra Zeneca PLC-İngiltere) konularak 2

günlük doz hazırlandı. Grup 5’de 40 ml saline içerisinde 1 tablet anastrazol konularak çözülürerek 2 günlük doz hazırlandı ve rat başına 2 ml gavaj uygulandı. Uygulamalara 16 hafta boyunca devam edildi. Kontrol grubundaki ratlara ise 16 hafta süresince sadece 2 ml saline günlük gavaj olarak uygulandı (Resim 2).

4.2. Ratlarda Vajinal Smear Değerlendirilmesi

Deneylerde kullanılacak olan ratların reproduktif çağda olduğundan emin olabilmek için östrus dönemlerini belirlemek amacıyla vajinal smear kullanıldı. Her gün sabah 08:30–10:00 saatleri arasında vajinal smear örneklerinde hücrelerin morfolojik özellikleri ışık mikroskobu (10X) ile incelendi (125). Vajinal smear alınmadan önce ratların vulva ve perianal bölgeleri % 70’lik alkol ile silinerek temizlendi. Cam damlalıklarla vajinal duvardan tahriş etmeyecek şekilde smear alındı (Resim 1). Alınan sürüntü temiz bir lam üzerine yayılarak, üzerine % 70’lik etil alkol damlatılarak beş dakika bekletilip tespit edildi. Havada kurutulan sürüntü preparatları % 1’lik metilen mavisi kullanılarak boyandı ve hücrelerin morfolojik özellikleri ışık mikroskobu (10X) ile incelendi. Düzenli üç siklus gösteren ratlar çalışmaya alındı.

4.3. Ratlarda Östrus Siklusu

Rat, aktif seksüel hayatı yaklaşık bir yıl olan poliöstrik bir hayvandır. İnsanlardaki gibi ratlar da spontan ovulatuvar siklus gösterirler; 4–5 gün kadar kısa bir östrus siklusları vardır. Ratların siklusları 2–3 günlük bir diöstrus ile birer günlük pro-östrus ve östrustan oluşur. Bazı ratlarda beşinci günde geç östrus ile erken diöstrus arasında bazen yalnızca altı saat kadar süreyle bir metaöstrus gözlenebilir (126). Bu evrelerden her biri uterus ve vajinada özel histolojik değişiklikler ile karakterizedir. Siklus evrelerine göre vajinal smear histolojik görünümü Tablo 2’de gösterilmiştir.



Resim 1. Ratlardan cam damlalıklarla vajinal duvardan smear alındı.



Resim 2. Ratlara medikasyonlar gavaj yöntemi ile uygulandı.

Tablo 2. Ratlarda östrus siklusu

Östrus Siklus Evreleri	Histolojik Görünüm
Diöstrus I	Bazı çekirdekli epitel hücreleri, birkaç polimorf çekirdekli lökosit ile bazı keratinize süngerimsi epitelyum hücreleri
Diöstrus II	Çekirdekli epitel hücreleri ve birkaç lökosit
Pro-östrus	Baskın olarak çekirdekli epitel hücreleri
Östrus	Sadece keratinize olmuş süngerimsi hücreler

4.4. Örnek Toplama

Ratların kan örnekleri alınmadan 18 saat önce oral beslenmeleri kesildi, fakat su içmelerine izin verildi. Oral medikasyonların gavaj yoluyla uygulandığı ratlar 16 haftanın sonunda dekapite edilerek yaklaşık 2'şer ml'lik kan örneği alınıp 2500 g'de 10 dk +4⁰C'de santrifüj edildi (Hetting-Zentrifugen Universal 32R, Almanya). Serumları ayrılarak ependorf tüplere yerleştirilip -20⁰C'de dondurularak saklandı. İlaçların, kemik rezorbsiyon belirteci olarak pridinolin, formasyon belirteci olarak osteokalsin ve mekanizmanın düzenlenmesine katkıda bulunabilecek faktörlerin anlaşılabilmesi için; serum östradiol, testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S), düzeyleri ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. Ratların uterus ve overleri etrafındaki dokular uzaklaştırılarak çıkarılıp, ağırlık ölçümleri yapıldı. Sol femurları ve lumbar vertebraları (L2-L6) etrafındaki yumuşak dokular sıyrılarak

alındıktan sonra kemik mineral dansitesi ölçülmek üzere alüminyum folyoya sarıldı, +4⁰C’de bekletilerek ertesi gün ölçümleri yapıldı.

4.5. Kemik Mineral Dansitesinin Ölçümü

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nda ratların sol femurları ve lumbar L2- L6 vertebraları 5’li gruplar halinde içi su dolu bir kaba bırakılarak (yumuşak doku ortamı yaratılarak) DEXA (DPX Lunar Corp-Madison WI, USA) yöntemi ile ölçümler yapıldı. Kemığın mineral içeriği ve alanı bu yöntemle ölçüldükten sonra deney hayvanlarına uygun bilgisayar programı ile kemik mineral dansitesi otomatik olarak hesaplandı.

4.6. Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Ependorflarda bulunan kan örneklerinde, serum östradiol, androstenedion, testosteron, DHEA ve DHEA-S düzeyleri uygun rat kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü ve sonuçları kaydedildi.

4.7. Kemik Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü

Serumları ayrılarak ependorflara yerleştiren kan örneklerinde, serum osteokalsin ve pridinolin seviyeleri uygun rat kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü ve sonuçları kaydedildi.

4.8. İstatistiksel Analiz

Gruplara ait biyokimyasal sonuçlar Tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı, gereken durumlarda post hoc Tukey’s HSD testi uygulandı, p<0,05 anlamlı kabul edildi. İstatistik işlemleri SPSS 11.0 Windows paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

5. BULGULAR

5.1. Femur ve Vertebraların Kemik Mineral Yoğunluk Sonuçları

Çalışmada, uygulaması yapılan letrazol ve anastrazolün değişik konsantrasyonlarının femur ve vertebra DEXA ölçümleri üzerine her hangi anlamlı bir etkiye neden olmadığı gözlemlendi ($P>0.05$). Grupların ortalama \pm standart hata (Ort \pm SH) değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

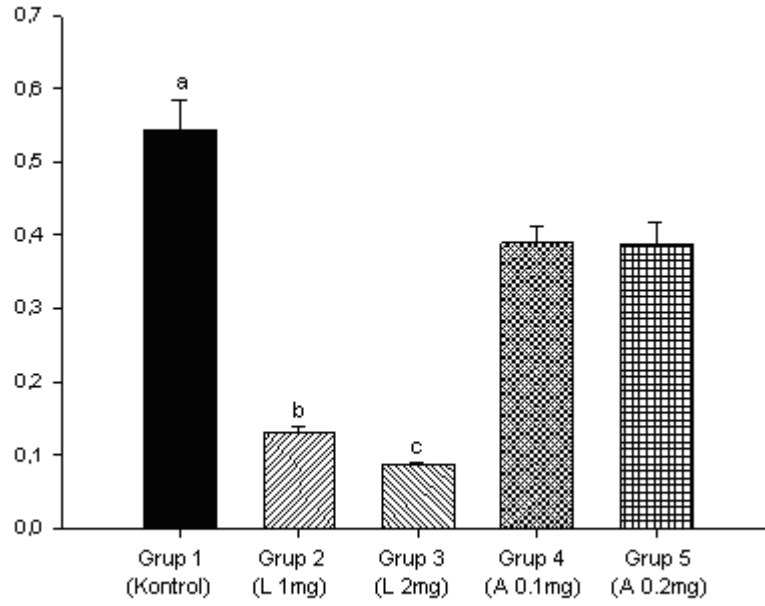
Tablo 3. Grupların Kemik Mineral Yoğunluk (KMY) Ölçümleri (Ort \pm SH)

	Grup I Kontrol	Grup II Letrazol 1mg/kg	Grup III Letrazol 2mg/kg	Grup IV Anastrazol 0.1mg/kg	Grup V Anastrazol 0.2mg/kg
Femur	0,14 \pm 0,007	0,16 \pm 0,003	0,14 \pm 0,004	0,14 \pm 0,005	0,16 \pm 0,006
Vertebra	0,14 \pm 0,006	0,16 \pm 0,004	0,14 \pm 0,006	0,16 \pm 0,003	0,16 \pm 0,003

Grupların Femur ve vertebra KMY arasında ilaç uygulamaları öncesi ve sonrasında fark yoktu ($P>0.05$; Tukey's HSD).

5.2. Uterus ve Over Ağırlık Ölçüm Sonuçları

Uterus ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılmasında, letrazol ve anastrazol uygulanmasını takiben hem Grup 2 ve 3’de hem de Grup 4 ve 5’de Grup 1’e göre anlamlı bir azalma meydana geldi ($p<0.001$, Şekil 6). Grup 4 ve 5 ile karşılaştırıldığında hem Grup 2’de ($p<0.001$) hem de Grup 3’de ($p<0.001$) uterus ağırlıklarının daha çok azaldığı tespit edildi. Letrazol ve anastrazol grupları kendi aralarında kıyaslandığında ise, aralarında uterus ağırlığı bakımından ilaçların farklı dozları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).



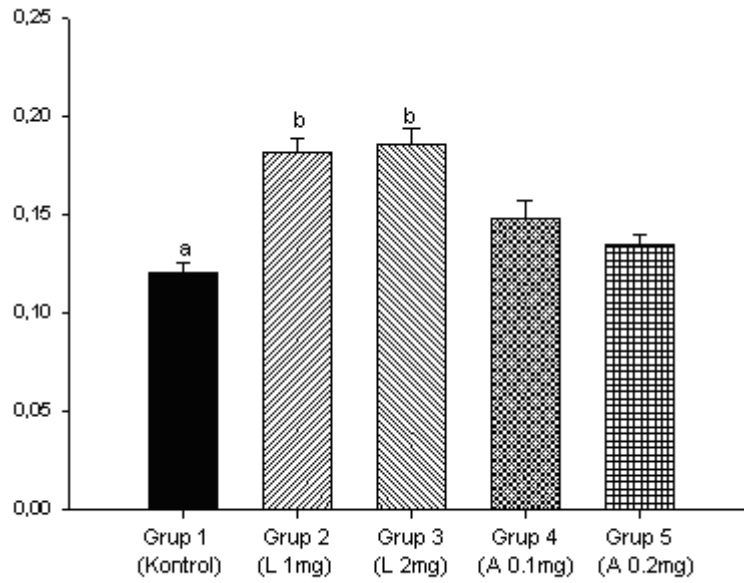
^a: $p<0.001$, Grup 1 ile diğer Grupların karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

^b: $p<0.001$, Grup 2 ile Grup 4 ve 5’in karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

^c: $p<0.001$, Grup 3 ile Grup 4 ve 5’in karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

Şekil 6. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların uterus ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

Ratların over ağırlıkları incelendiğinde hem Grup 2’de hem de Grup 3’de Grup 1, 4 ve 5’e göre anlamlı olarak ağırlık artışının olduğu gözlemlendi ($p<0.001$, Grup 1 ile 2 ve 3 karşılaştırıldığında; $p<0.05$, Grup 2 ile 4 ve 5, Grup 3 ile 4 ve 5 karşılaştırıldığında, Şekil 7). Letrazolün meydana getirdiği artışlarda Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark görülmedi. Anastrozol gruplarının over ağırlık artışı üzerine etkisi bulunamadı ($p>0.05$).



^a: $p<0.001$, Grup 1 ile Grup 2 ve 3’ün karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

^b: $p<0.05$, Grup 2 ile Grup 4 ve 5, Grup 3 ile 4 ve 5 karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

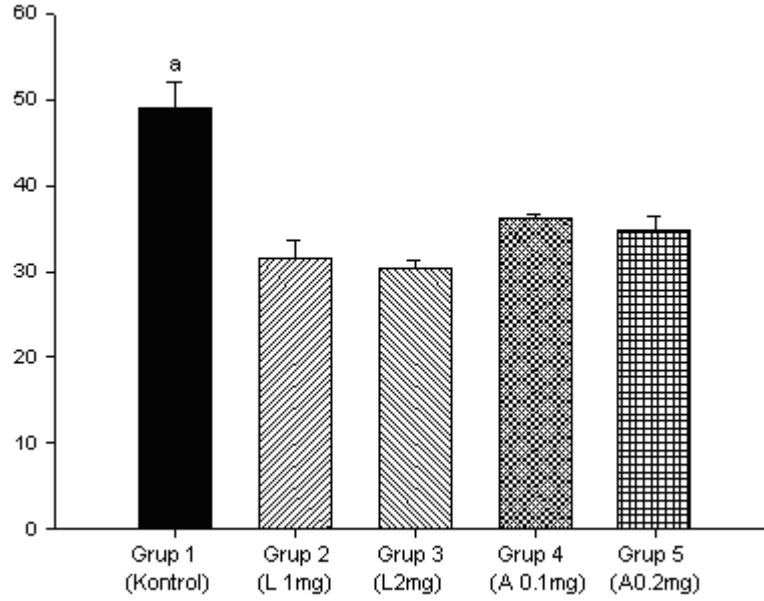
Şekil 7. Letrazol ve anastrozol uygulamalarından sonra ratların over ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

5.3. Serum Östradiol, Androstenedion, Testosteron DHEA ve DHEA-S

Seviyelerinin Sonuçları

5.3.1. Serum Östradiol Seviyelerinin Sonuçları

Serum östradiol seviyeleri hem letrazol hem de anastrazol verilen gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.001$, Şekil 8). Letrazol gruplarındaki serum östradiol değeri anastrazol gruplarından yaklaşık olarak %10 daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$ Oneway Anova). Her iki ilacın farklı dozları arasında serum östradiol konsantrasyonları benzerdi.

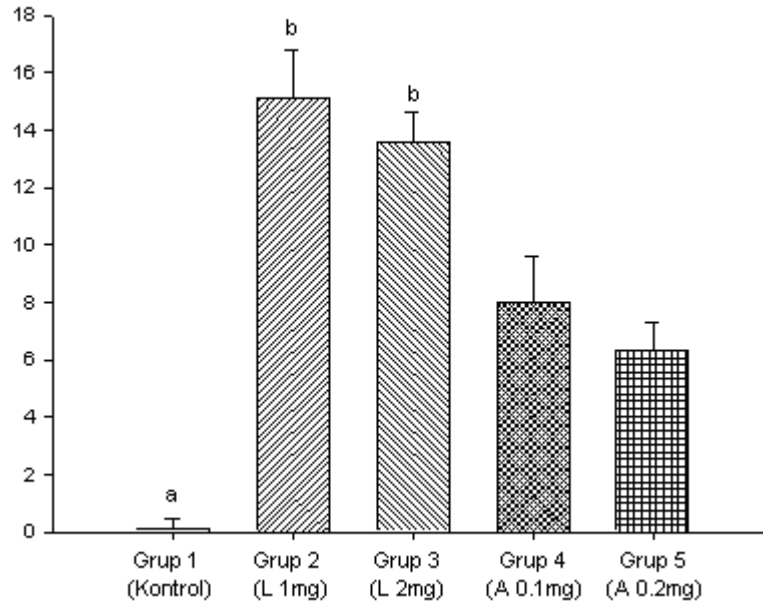


^a: $p<0.001$, Grup 1 ile diğer Grupların karşılaştırılması (Tukey's HSD).

Şekil 8. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum östradiol seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

5.3.2. Serum Androstenedion Seviyelerinin Sonuçları

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum androstenedion konsantrasyonlarının hem Grup 2 ve 3'de hem de Grup 4 ve 5'de yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$, Grup 1 ile tüm diğer Gruplar karşılaştırıldığında). Grup 2 ve Grup 3'de serum androstenedion konsantrasyonları Grup 4 ve 5'den daha yüksek bulundu ($p < 0.05$, Grup 2 ile 4 ve 5, Grup 3 ile 4 ve 5 karşılaştırıldığında, Şekil 9). Letrazol ve anastrazolün uygulanan iki dozu arasında androstenedion düzeylerine etki açısından fark yoktu ($p > 0.05$).



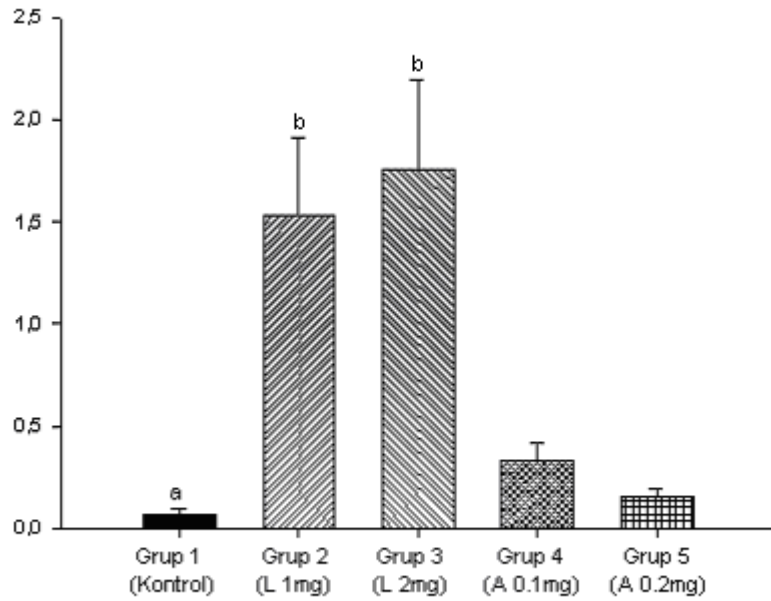
^a: $p < 0.05$ Grup 1 ile diğer Grupların karşılaştırılması (Tukey's HSD).

^b: $p < 0.05$ Grup 4 ve 5'in Grup 2 ve 3 ile karşılaştırılması (Tukey's HSD).

Şekil 9. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum androstenedion seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort \pm SH).

5.3.3. Serum Testosteron Seviyelerinin Sonuçları

Serum testosteron seviyelerine bakıldığında, letrozolün her iki dozunun testosteron seviyelerinin benzer, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.005$, Grup 1 ile Grup 2 ve 3 kıyaslandığında, Şekil 10). Grup 4 ve 5 ile karşılaştırıldığında hem Grup 2’de hem de Grup 3’de testosteron seviyelerinin daha çok yükseldiği tespit edildi ($p < 0.05$). Anastrozol uygulamalarının ise serum testosteron düzeylerine etkisinin olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).



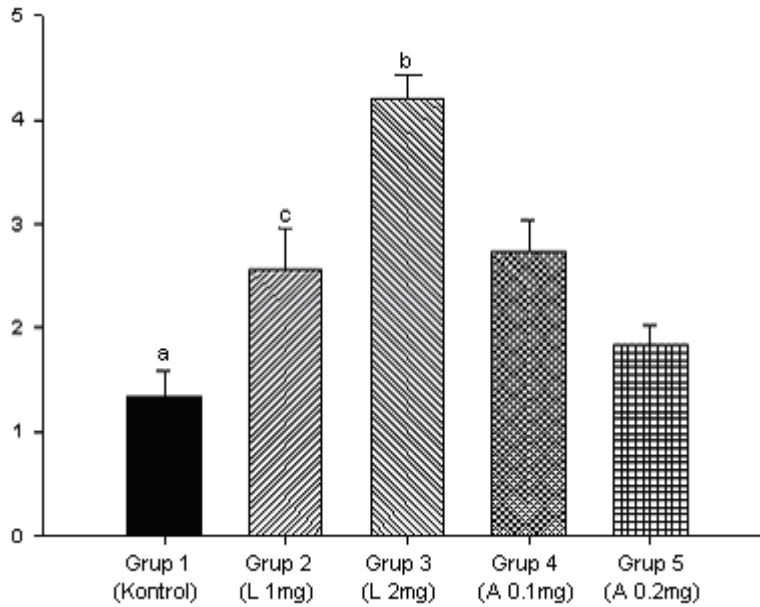
^a: $p < 0.005$, Grup 1 ile Grup 2 ve 3’ün karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

^b: $p < 0.05$, Grup 4 ve 5’in Grup 2 ve Grup 3 ile karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

Şekil 10. Letrozol ve anastrozol uygulamalarından sonra ratların serum testosteron seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

5.3.4. Serum DHEA Seviyelerinin Sonuçları

Grup 3 ve Grup 4'de Grup 1'e göre anlamlı bir artış meydana geldi ($p<0.05$). Letrazol grupları ile anastrazol grupları arasında yapılan karşılaştırmada, Grup 3'ün Grup 4 ve 5'e göre daha fazla yükselttiği gözlemlendi ($p<0.05$). Grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda, anastrazolün uygulanan iki dozu arasında DHEA düzeylerine etki arasında fark yoktu ($p>0.05$). Letrazolün iki dozu arasında fark görüldü, Grup 3'ün Grup 2'ye göre daha anlamlı artış oluşturduğu tespit edildi ($p<0.01$, Şekil 11).



^a: $p<0.05$, Grup 1 ile Grup 3 ve 4'ün karşılaştırılması (Tukey's HSD).

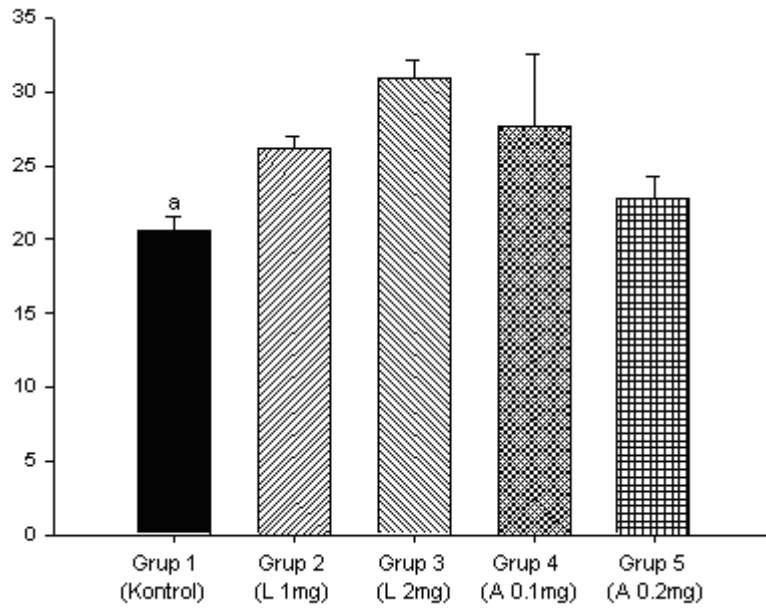
^b: $p<0.05$, Grup 3 ile Grup 4 ve 5'in karşılaştırılması (Tukey's HSD).

^c: $p<0.01$, Grup 3 ile Grup 2'nin karşılaştırılması (Tukey's HSD).

Şekil 11. Letrazol ve anastrazol uygulamalarından sonra ratların serum DHEA seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

5.3.5. Serum DHEA-S Seviyelerinin Sonuçları

Serum DHEA-S seviyelerine bakıldığında, Grup 1 ile karşılaştırıldığında sadece Grup 3’de anlamlı artış saptandı ($p<0.05$, Şekil 12). Diğer tüm Grup karşılaştırmalarında serum DHEA-S konsantrasyonları birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).



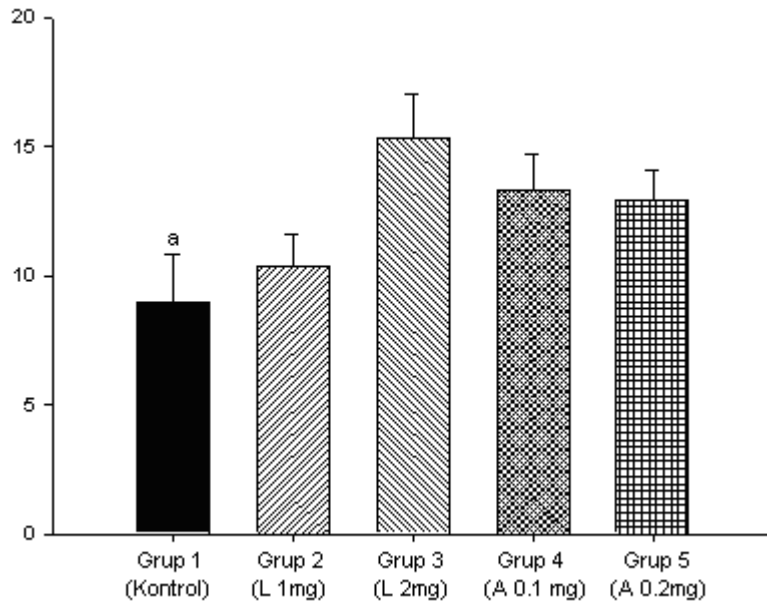
^a: $p<0.05$, Grup 1 ile Grup 3’ün karşılaştırılması (Tukey’s HSD).

Şekil 12. Letrazol ve anastrozol uygulamalarından sonra ratların serum DHEA-S Seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

5.4. Serum Osteokalsin ve Pridinolin Sonuçları

5.4.1. Serum Osteokalsin Sonuçları

Serum osteokalsin düzeyleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında sadece Grup 3'de yüksek bulundu ($p<0.05$, Şekil 13). Diğer tüm Grup karşılaştırmalarında serum osteokalsin konsantrasyonları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

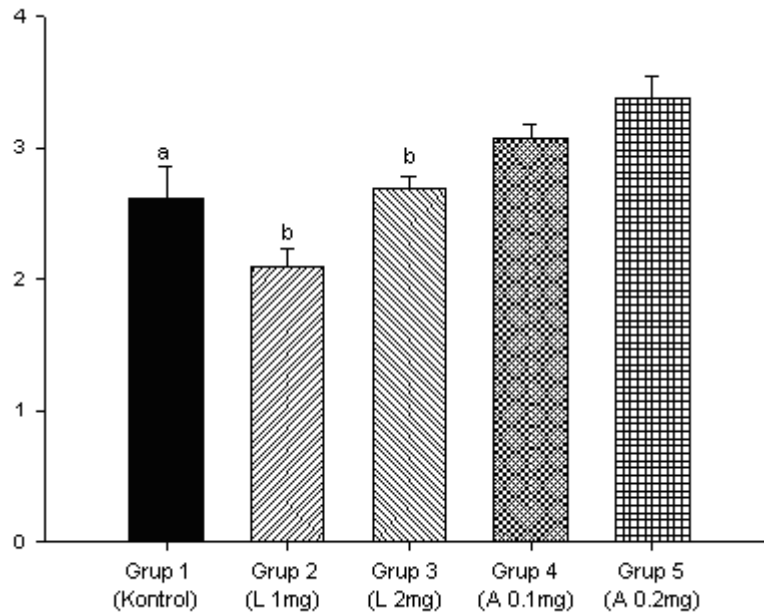


^a: $p<0.05$, Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması (Tukey's HSD).

Şekil 13. Letrazol ve anastrozol uygulamalarından sonra ratların serum osteokalsin seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

5.4.2. Serum Pridinolin Sonuçları

Serum pridinolin düzeyleri üzerine letrazol gruplarının etkisi bulunamadı ($p>0.05$, Grup 1 ile Grup 2 ve 3'ün karşılaştırılmasında). Grup 1 ile karşılaştırıldığında sadece Grup 5'de anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$) Grup 4 ve 5, Grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında, hem Grup 4'de hem de Grup 5'de Grup 2 ve 3'den daha yüksek serum pridinolin seviyelerinin olduğu görüldü ($p<0.05$, Şekil 14). Anastrozol grubu kendi arasında karşılaştırıldığında fark tespit edilemedi ($p>0.05$).



^a: $p<0.05$, Grup 1 ile Grup 4 ve 5'in karşılaştırılması (Tukey's HSD).

^b: $p<0.05$ Grup 2 ve 3 ile Grup 4 ve 5'in karşılaştırılması (Tukey's HSD).

Şekil 14. Letrazol ve anastrozol uygulamalarından sonra ratların serum pridinolin seviyelerinde meydana gelen değişiklikler (Ort±SH).

6. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada, doğurgan çağıdaki dişi ratlarda, aromataz enzim inhibitörlerinden letrazol ve anastrozolün iki dozunun kemik mineral dansitesinde, uterus, over ağırlıklarında meydana getirdikleri değişiklikler, serum östradiol, testosteron androstenedion, DHEA, DHEA-S ve kemik dönüşüm belirteçlerinden serum OC ve pridinolin düzeylerine etkileri incelendi.

Çalışmada letrazol ve anastrozolün ratların femur ve vertebralarında kemik dansitesi üzerine etkilerinin olmadığı görüldü. Eastell ve ark.'nın (127) postmenopozal meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada anastrozol ve letrazolün 2 yıllık tedavisi sonrası kalça ve lumbar vertebra kemik mineral dansite azalma meydana getirdiği, anastrozol kullanan kadınlarda kalçada fraktür riskinin %7 letrazol kullanan kadınlarda ise %3.7 olduğunu ve kemik formasyon belirteci ALP ve kemik rezorbsiyon belirteci olan NTx' te artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu sonuçları postmenopozal kadınlarda dolaşımda bulunan rezidü östrojenlerin aromataz inhibisyonuna bağlı olarak supresyonu ile östrojenin kemik üzerindeki antirezorbtif etkisinin kalkmasıyla ilişkilendirmişler. Benzer sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (117, 118, 120, 121). Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise Amsterdam ve ark. (128) pelvik endometriyozisli hastalara 1 mg anastrozol ve ek olarak oral kontraseptif tedavinin 6 ay süre kullanımı sonucunda lumbar vertebra kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde değişiklik bulamamıştır. Bunun sebebi anastrozol ile birlikte oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak ekzojen olarak verilen östrojenin kemikteki antirezorbtif etkisinin olabileceğini söylemişlerdir. İlaç uygulanan gruplarda androjen miktarlarının artması sebebiyle östrojenin kemikteki antirezorbtif etkisinin kalkmasına rağmen androjenlerin kemik üzerine anabolizan etkilerinden dolayı kemik mineral dansitesinde değişiklik meydana gelmediği

düşünülebilir. Bu önerinin letrazol için oldukça uygun olduğunu düşünmekteyiz. Anastrozol için ise ileride tartışılacağı üzere, kemik korumasını idame ettirecek miktarda androjen prekürsörünün birikip birikmediği hususu net değildir.

Eldeki çalışmada her iki ilacın uterus ağırlık ölçümünde azalmaya neden olduğu tespit edildi. Letrazol kullanılan gruptaki ağırlık azalması anastrozol kullanılan gruplara göre istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Androjenlerin uterus atrofisine ve over ağırlık artışına neden olduğuna ilişkin çalışmalar vardır (113, 129, 130). Östrojenler ile androjenler arasındaki denge de bu anlamda önemlidir. Yamada ve ark. (129) intakt ratlarda yaptıkları bir çalışmada, androstenedion serum seviyeleri baskılanarak ratların uteruslarında ağırlık artışı ve androstenedion serum miktarı artırılarak uteruslarda atrofi bulmuştur. Çalışmamızda ilaç verilen grupta androjen seviyeleri yüksek tespit edilmiş olup, androjenlerdeki artışa bağlı olarak da uterus atrofisi ortaya çıkmış olabilir. Uterus, over ve diğer genital organların büyümesi ve bunun devamı için östrojen gerekli olduğu bilinmektedir (131). İlave olarak letrazol ve anastrozol verilen grupta uterus ağırlığının azalması bu grupta östrojen seviyelerinin azalması neticesinde östrojenin genital sistem üzerindeki etkisinin azalmasıyla bağlantılı olabileceği düşünüldü.

Sinha ve ark. (130) ovulasyon indüksiyonu amacıyla normal siklusu olan dişi ratlara letrazol uygulanmasının ardından E₂ seviyelerinin yaklaşık % 80 oranında suprese edildiğini ve tedavi sonrasında over ağırlıklarının yaklaşık %35 oranında arttığını bildirmişlerdir. Garcia ve ark. (132) gonodotropinlere düşük cevap veren infertil hastalarda tedaviye letrazolu ekledikleri çalışmalarında, folikül sıvısında testosteron ve androstenedion seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. İntraovaryan androjenik ön madde birikiminin granülosa hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonun artışına neden olarak overlerin FSH'a cevabının artıracığı, bunun neticesinde

foliküllerdeki granüloza ve teka hücrelerinde proliferasyon stimülasyonu ve apoptozis inhibisyonunun gelişebileceği gösterilmiştir (133–135). Mevcut çalışmada ilaç uygulamalarının serum androjen seviyelerinde meydana getirdiği değişimler değerlendirilirken, over ağırlık artışının letrazol gruplarında anastrazol gruplarına göre daha fazla olmasının letrazol gruplarında, anastrazol gruplarından daha fazla aromataz inhibisyonu ve sonuçta daha yüksek serum androstenedion, testosteron, DHEA ve DHEA-S seviyelerinin varlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Plazma östrojen seviyelerinin bizden önce yapılan bazı çalışmalarda belirtildiği gibi aromataz enzim inhibisyonuna bağlı olarak tüm medikasyon uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düştüğü, ilaç dozlarının bu düşüşte etkili olmadığı tespit edildi (106, 109, 110, 112).

Letrazol verilen gruplarda, androstenedion, testosteron, DHEA ve DHEA-S seviyelerinde artış bulundu, anastrazol verilen gruplarda ise sadece androstenedion seviyelerinde artış görüldü. İlave olarak letrazol grupları anastrazol gruplarıyla karşılaştırıldığında, letrazol gruplarının testosteron ve androstenedion konsantrasyonlarını daha fazla yükselttiği bulundu. Bajetta ve ark. (81) postmenopozal kadınlarda letrazol 0.5 mg ve 2.5 mg dozlarının 3 ay süreyle kullanılması ile plazma androstenedion ve testosteron seviyelerinde değişiklik gözlenmemiş sadece SHBG seviyelerinde artış saptamışlardır. Postmenopozal kadınlarda anastrazol 1 mg ve 20 mg iki dozunun karşılaştırıldığı çalışmada endokrin yan etkilere yol açmadığı öne sürülmüştür (89). Cortinez ve ark. (136) ovulatuvar infertilitesi olan kadınlara siklusun 3 ve 7 günleri arası letrazol 5 mg/gün uygulanımı sonrası ovulatuvar fazda serum androstenedion ve testosteron seviyelerinde değişiklik tespit etmemiştir. Bu çalışmalar bizim sonuçlarımızla örtüşmemektedir. Çünkü ilk iki çalışma postmenopozal hasta grubunda çalışılmış, üçüncüde ise kısa

dönem tedavi uygulanmıştır. Okman ve ark. (137) intakt dişi ratlara 5 mg/kg letrazol uygulanımı sonunda plazma testosteron seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Shetty ve ark. (138) buna benzer olarak letrazol tedavisi sonrasında testosteron seviyelerinin foliküler fazda artışını göstermişlerdir. Diğer aromataz inhibitörlerinden fadrazolün kullanıldığı bir çalışmada androjen seviyelerinin artışı gösterilmiştir (139). Pelvik endometriyozisli kadınlardaki bir çalışmada 3 ay süreyle anastrozol tedavisi sonrasında serum androjen seviyesinde artış tespit edilmiştir (140). Literatürdeki bu çalışmalar ışığında intakt dişilerde letrazol ve anastrozol uygulanması sonucu androjen artışı bizim bulgularımıza benzerlik arz etmektedir. Sonuçta aromataz inhibisyonu nedeniyle biriken androjen prekürsörlerinin sistemik dolaşıma geçerek dolaşımdaki düzeylerinin arttığını düşünmekteyiz.

Kullanılan ilaçların kemik dönüşüm belirtilerine etkileri incelendiğinde, letrazol yüksek dozunun kemik formasyon belirteci olan OC'i artırdığı anastrozol yüksek dozunun da kemik rezorbsiyon belirteci olan pridinolini artırdığı saptandı. Buna rağmen kemik mineral yoğunluğunda değişiklik izlenmedi. OC, osteoblastların kemik yapımı sırasında sentezlediği, kemik döngüsü için spesifik bir proteindir, kemik formasyonunu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Pridinolin, kollajende bulunan indirgenemeyen çapraz bağlardır. Osteoklastların kemik yıkımı sırasında salgıladıkları kollajenaz enzimi ile kollajenin parçalanması sonucu açığa çıkar ve kemik rezorbsiyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılır. Letrazolün kemik yapımını uyardığı, anastrozolün ise kemik yıkımını uyardığı düşünülebilir. Androjenlerin kemik üzerine anabolizan etkisi bilinmektedir (131, 141). Testosteronun osteoblastik ve osteoklastik hücrelerde reseptörlerinin bulunduğu, osteoblastik hücrelerdeki *in vitro* reseptörleri aracılığı ile osteoblast proliferasyonu ve osteoblastlardan kollajen, osteokalsin, sitokinlerin üretimini artırarak ve osteoklast

formasyonunu inhibe ederek kemikte koruyucu yönde direkt etkili olduğu gösterilmiştir (142–145). Chen ve ark. (146) fare kemik kültürlerinde PTH' un uyardığı osteoklastik aktivitenin (147) üzerine testosteronun etkileri incelemişler; kontrol gruplarında osteoklastik aktiviteyi yansıtan TRAP düzeylerinin yüksek olduğunu ve testosteron uygulanımı ile TRAP düzeylerinin normale döndüğünü rapor etmişlerdir. Bahsedilen çalışmada testosteron ile birlikte aromataz inhibitörleri kullanılarak aromatazasyon engellenmiş olmasına rağmen yine de bu gruplarda TRAP düzeylerinin normale yakın düştüğü tespit edilmiştir. Tüm ilaç gruplarında östrojen baskılanmasına bağlı olarak östrojenin kemik üzerindeki anti rezorbtif etkilerinin ortadan kalkması gerçekleşmiş olabilir. Androjenlerin, anastrazol gruplarına göre daha fazla arttığı letrazol gruplarında pridinolin artışının olmaması androjenlerin kemik üzerindeki anabolizan etkisine bağlanabilir. Anastrazol gruplarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında androjenlerden sadece androstenedion artışı tespit edildi. Bu androjenin de kemik üzerinde yeterince koruyucu olamadığı düşünülmektedir (148).

Bajetta ve ark. (149) postmenopozal meme kanserli kadınlarda yaptıkları çalışmada 3 ay süre ile aromataz inhibitörleri ile tedavi sonrasında formasyon belirteçlerinin, rezorbsiyon belirteçlerinin yükseldiğini ve kemik remodelingini artırdığını tespit etmişlerdir. Bahsedilen çalışmada letrazol, anastrazol ve exemestanın kemik dönüşüm belirteçlerini artırdığı ve kemik mineral yoğunluğunu azaltarak kırık riskini yükselttiği tespit edilmiştir. Hesmati ve ark. (117) postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitör tedavinin 6 ay süreyle kullanılmasını takiben östrojen düzeylerinin düştüğünü, kemik formasyon belirteçlerinde değişiklik görülmezken, rezorbsiyon belirteçlerinin yükseldiğini saptamışlardır. Ancak bu çalışmalar postmenopozal kadınları yansıtmaktadır (120, 121, 127, 149). Menopoz

döneminde serum androjen miktarlarının düştüğü bilinmektedir (150). Menopozda, gonadotropin düzeylerinin artması sebebiyle over kaynaklı testosteron düzeyleri önce artış göstermekle beraber daha ileri dönemlerde adrenal androstenedion üretiminin azalması sebebiyle periferik dönüşüm azalacağı için testosteron düzeyleri giderek azalmaktadır (150). Başka bir çalışmada overleri çıkarılan kadınlarda serum androjen seviyeleri ile rezorbsiyon belirteçleri arasında ters bir orantı gösterilmiştir (151). Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri ile tedavi sonrası serum androjen düzeylerinin artmaması bu kadınlarda prekürsör androjenik ön madde birikiminin olmaması olarak düşünülebilir (81, 89, 120). Reprodüktif çağda aromataz inhibitörlerinin kullanımında yeterli prekürsör birikiminin gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Bulgularımız; doğurgan çağdaki dişi ratlarda letrazol ve anastrozolün iki dozunun kullanımının femur ve vertebra kemik mineral yoğunluğunda değişiklik yapmadıkları, uterusta atrofi meydana getirdiklerini, letrazolün overlerde ağırlık artışına neden olduğunu gösterdi. Letrazol uygulanmasıyla tüm androjen seviyelerinin arttığı, anastrozol kullanımının ise sadece androstenedion düzeyinde artışa yol açtığı saptandı.

Letrazol ile yapılan aromataz inhibisyonu, intakt ratlarda kemik dönüşümü üzerine olumsuz etkiye sahip görünmemekte, anastrozol ise yüksek dozlarında kemik rezorbsiyonuna neden olabilecek gibi görünmektedir. Doğurgan çağda aromataz inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha uzun süreli, kemik dönüşümünde etkili diğer belirteçlerin de tespit edilebileceği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Östrojenler ve progestinler. Tıbbi Farmakoloji. 2. Baskı, Ankara: Nüve Matbaası, 1983; 2126-2150.
2. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Cinsiyet bezi hormonları. Menteş G, Ersöz B (editörler). Harper'ın Biyokimyası. 22. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1993; 648-665.
3. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Steroid hormonlar. Berkman K, Oktay Ş, Onat F, Gören Z (editörler). Lippincott's Farmakoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 1997; 263-278.
4. Montgomery R, Conway TW, Spector AA. Moleküler endokrinoloji: Hücre içinde etki gösteren hormonlar. Atlan N (editör). Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım. 6. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2000; 587-615.
5. Pabuççu R. Hormon biyosentezi, metabolizması ve etki mekanizmaları. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (editörler). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2004; 1038-67.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hormon biyosentezi metabolizma ve etki mekanizması. Erk A. (editör). Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 5. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 1996; 40-46.
7. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS (editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996; 1319-1351.
8. Yücel A. Menopoz ve hormon tedavisi. Günalp GS, Tuncer ZS (editörler). Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi. 1. Baskı, Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2004; 585-601.
9. Yıldırım A. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. Hassa H (editör). Klinik Menopoz Değerlendirme ve Yönetim. 1. Baskı, Eskişehir: Gestet basımevi, 1996; 1-13.
10. Huber J. Kardiyovasküler hastalıklar. Huber J (editor) Keçecioğlu Y (Çeviri editörü). Klimakterium Tanı ve Tedavi. 1. Baskı, İstanbul: İst. Üniversitesi Yayınları, 1997; 5: 102-103.
11. Madazlı R, Ocak V. Diabet hastalığı olan kadınlarda hormon replasman tedavisi. Atasu T, Özekici Ü, Hekim N (editörler). Menopoz Tedavisi ve Kanser. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 807-814.
12. Stamfer MJ, Colditz GA, Willer WC. Postmenopozal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten year follow-up from the Nurses study. N Eng J Med 1997; 325: 756-62.
13. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol: requirement for estradiol modification. Circulation 1997; 95: 1378.
14. Vihma V, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H, Hohtari H, Tikkanen MJ. Differential effects of oral and transdermal estradiol treatment on circulating estradiol fatty ester concentrations in postmenopausal women. J. Clin Endoc Metab 2003; 88: 588.
15. Godsland IF, Wynn V, Crook D. Plasma lipoproteins and atherosclerosis; prevailing assumptions and outstanding questions. Am Heart J 1997; 114: 1467-1503.
16. Fahreneus L. The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Obstet and Gynecol 1998; 5: 18-25.
17. Speroff L, Marc AF. Risk and Benefits of Estrogen-Progestin Therapy. Weinberg RW (editor). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2005: 718-735.

18. Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Adv Nephro* 1990; 19: 3-10.
19. Mercurio G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano GM. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. *Int J Cardiol* 2003; 89: 257.
20. Peter G. Vasomotor and vascular effects of hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 11-16.
21. Maffei S, Mercuri A, Zucchelli GC, Vassalle C. Estrogen therapy on different vasoactive factors in recent postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2005; 1-6.
22. Bord S, Ireland DC, Beavan, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL and estrogen receptor expression human osteoblasts. *Bone* 2002; 32: 36-41.
23. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacology* 2005; 5: 618-625.
24. Tokuda H, Kamno Y, Ishisaki A, Takenaka M, Harada A, Kozawa O. Interleukin (IL) 17 enhances tumor necrosis factor- α stimulated IL-6 synthesis via p38 mitogen activated protein kinase in osteoblasts. *J Cell Biol* 2004; 91: 1053-1061.
25. Persson E, Lerner UH. The neuropeptide VIP potentiates production induced by proinflammatory osteotropic cytokines in calvarial osteoblasts and the osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Bioc. and Bioph. Res Com* 2005; 335: 705-711.
26. Vaananen HK, Harkonen PL. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* 1996; 23: 65-69.
27. Hassa H. Hormon replasman tedavisi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (editörler). *Menopoz ve Osteoporoz*. 1. Baskı, İstanbul: Form Baskı, 2000; 142-78.
28. Kavuncu V. Osteoporozda sınıflama. Göksoy T. (editör) *Osteoporozda Tanı ve Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Özlem Matbaacılık, 2000.
29. Ramnemark A. Osteoporosis and fractures after stroke. Umea: Solfderm Ofset AB, 1999; S: 11-80.
30. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical report series, Geneva, 1994; 843.
31. Blunt BA, Klauber MR, Barret-Connor EL, Eldstein S. Sex differences in bone mineral density in 1653 men and women in the sixth through tenth decades of life: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1333-1338.
32. Kung AW, Luk KD, Chu LW, Chiu PK. Age-related osteoporosis in Chinese: an evaluation of response of intestinal calcium absorption and calcitropic hormones to dietary calcium deprivation. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1291-1297.
33. Sato Y. Abnormal bone and calcium metabolism in patients after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 117-121.
34. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, De Groote D, Zangerle PF, Collette J, Frachimont N, Geenen V, Albert A, Reginster JY. Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF- α but not IFN- γ , GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1997; 26: 63-71.
35. Black DM, Cummings SR, Genant HK. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 633-637.
36. Revilla M, Sierra G, Aguado F, Varela L, Jimenez FJ, Rico H. Bone mass in parkinson disease: a study with three methods. *Calcif Tissue Int* 1995; 58: 311-315.

37. Elias AN, Gwinup G. Immobilization osteoporosis in paraplegia. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15: 163-170.
38. Ardiçoğlu Ö, Özgöçmen S. Romatizmal hastalıklar ve osteoporoz. *Hipokrat Lokomotor* 2001; 17 (3): 10-14.
39. Özgöçmen S. Romatizmal hastalıklarda kemik mineral yoğunluğunun dansitometrik değerlendirilmesi. *Hipokrat Lokomotor* 2001; 17(3): 15-19.
40. Kimble RB. Alcohol, cytokines and estrogen in the control of bone remodeling. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 385-391.
41. Klein RF. Alcohol-induced bone disease: impact of ethanol on osteoblast proliferation. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 392-399.
42. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual x-ray absorpdometry and bone metabolic markers. *Eur J Endoc* 1998; 139: 276-283.
43. West RV. The female athlete. The triad of disordered eating, amenorrhoea and osteoporosis. *Sports Med* 1998; 26: 63-71.
44. Kalu DN, Bauer RL. Bone and osteoporosis. *Encyclopedia of Gerontology vol I. Birren JE (Ed.). Acedemic Pres, 1996*
45. Baron R: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Favus MJ (Ed.). *Anatomy and ultrastucture of bone. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993; 3-9.*
46. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrine Rev* 1996; 17: 333-368.
47. Nielsen HK, Laurberg P, Brixen K, Mosekiide L. Relations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone and ionized calcium in normal individuals. *Acta Endocrinol* 1991; 124: 391-398.
48. Quinn JMW, McGee JO'D, Athanasou NA. Cellular and hormonal factors influencing monocyte differentiation to osteoclastic bone-resorbing cells. *Endocrinology* 1994; 134: 2416-2423.
49. Garrett JR, Boyce BF, Oreffo ROC. Oxijen-derived free radical stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990; 85: 632-639.
50. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan C, Burgess T, Eliot R, Colombero A. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoklast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176.
51. Eryavuz M. Osteoporoz epidemiyolojisi. Kutsal YG (Ed.). *Osteoporoz. İstanbul: 1998; 8-32.*
52. Roodman GD. Advances in bone biology: The osteoclast. *Endocrine Rev* 1996; 17: 308-332.
53. Dempster DW. Bone remodeling. Riggs BL, Melton III LJ (Eds). *Osteoporosis. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995; 67-92.*
54. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997; 30: 573-593.
55. Gamero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endoc Metab Clin North Am* 1998; 27: 303-323.

56. Gamero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endoc Metab* 1993; 77: 1046-1053.
57. Kyd PA, Vooght KD, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of bone alkaline phosphatase in osteoporosis. *An Clin Bioc* 1998; 35: 717-725.
58. Sato Y, Fujimatsu Y, Honda Y, Kunoh H. Accelerated bone remodeling in patients with poststroke hemiplegia. *Journal fo Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1998; 7: 58-62.
59. Liu M, Tsuji T, Higuchi Y, Domen K. Osteoporosis in hemiplegic stroke patients as studied with dual-energy x-ray absorptiometry. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1219-1225.
60. Işıklar İ. Osteoporozun radyolojik tanısı. *T Klin İmmünol Romatol* 2002; 2: 116-121.
61. Tanaka N, Sonoda S, Konda K, Chino N. Reproducibility of dual-energy x-ray absorptiometry in the upper extremities in stroke patients. *Disabil and Rehabil* 1997; 19: 523-527.
62. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. P450 superfamily: update on new seqences, gene mapping, accession numbers and nomeclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
63. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, Sebastian S. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Bioc Mol Biol* 2001; 79: 19-25.
64. Cohen MH, Johnson JR, Li N, Chen G, Pazdur R. Letrazole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 665-669.
65. Mokbel K. The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int J Clin Onkol* 2002; 7: 279-283.
66. Buzdar AU, Robertson JF, Eirmann W, Nabholtz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrazole and exemestane. *Cancer* 2002; 95: 2006-2016.
67. Samojlik E, Santen RJ, Wells SA. Adrenal supression with aminoglutethimide. Part II. Differential effects of aminoglutethimide and estrogen levels. *J Clin Endoc Metab* 1977; 45: 480-487.
68. Dowsett M. Theoretical considerations for the ideal aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 39-44.
69. Dowsett M, Stein RC, Mehta A, Coombers RC. Potency and selectivity of the non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Endoc* 1990; 32: 623-634.
70. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and the prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 119: 881-884.
71. Dowsett M, Cunningham DC, Stein RC, Evans S, Dehenning L, Hedley A, Coombes RC. Dose-related endocrine effects and pharmacokinetics of oral and intramuscular 4-hydroxandrostenedione in postmenopausal breast cancer patiets. *Cancer Res* 1989; 49: 1306-1312.
72. Johannessen DC, Engan T, Di Salle E, Zurlo MG, Paolini J, Ornati G, Piscitelli G, Kvinnsland S, Lonning PE. Endocrine and clinical effects of exemestane, a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer : a phase I study. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1957-1961.
73. Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and Its Inhibitors: Significance for Breast Canser. *Therapy Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 317-338.
74. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990; 33: 2933-2942.

75. Kao YC, Cam LL, Laughton CA, Zhou D, Chen S. Binding characteristics of seven inhibitors of human aromatase: a side-directed mutagenesis study. *Cancer Res* 1996; 56: 3451-3460.
76. Wirtz B, Valles B, Parkinson A. CYP3A6 are involved in the biotransformation of letrozole. Seventh North American ISSX Meeting 1996; 10: 359.
77. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 751-757.
78. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1511-1515.
79. Pfister CU, Martoni A, Zamagni C, Lelli G, Braund F, Souppart C, Duval M, Hornberger U. Effect of age and single versus multiple dose pharmacokinetics of letrozole in breast cancer patients. *Biopharm Drug Dispos* 2001; 22: 191-197.
80. Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Saf* 1999; 21: 297-309.
81. Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, Gullewin L, Di Leo A, Celio L, Martinetti A, Marchiano A, Pozzi P, Stani S, Bichisao E. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1999; 35: 208-213.
82. Haynes BP, Dowsett M, Miller WR. The pharmacology letrozole. *J Steroid Bioc Mol Biol* 2003; 87: 35-45.
83. Miller WR. Biology of aromatase inhibitors: pharmacology endocrinology within the breast. *Endoc Relat Cancer* 1999; 6: 187-195.
84. Buzdar AU. Pharmacology and pharmacokinetics of newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 468-472.
85. Sioufi A, Sandrenan N, Godbillon J. Comparative bioavailability of letrozole under fed and fasting conditions in 12 healthy subjects after a 2,5 mg single oral administration. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18: 489-497.
86. Dukes M, Edwards PN, Large M, Smith IK, Boyle T. The preclinical pharmacology of "Arimidex" a potent, selective aromatase inhibitor. *J Steroid Bioc Mol Biol* 1999;58: 359-454.
87. Grimm SW, Dyroff M. Inhibition of human drug metabolizing cytochromes P450 by anastrozole, a potent and selective inhibitor of aromatase. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 598-602.
88. Geisler J, King N, Dowsett M. Influence of anastrozole, a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286-1299.
89. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M. Arimidex: a potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 103-111.
90. Toni KC, Alemany CA, Abou-Jawde RM, Budd GT. Role of aromatase inhibitors in the treatment breast cancer. *Clin Therapeutics* 2004; 26: 1199-1211.
91. Buzdar AU. Role of anastrozole in adjuvant therapy for postmenopausal patients. *Sem Oncol* 2003; 30: 21-29.
92. Plourde PU, Dyroff M, Dowsett M. Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Bioc Mol Biol* 1995; 53: 175-179.

93. Yates RA, Dowsett M, Fisher GU. Arimidex(ZD 1033): A selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. *Br J Cancer* 1996; 73: 543-548.
94. Koberle D, Thurlimann B. Anastrozole: Pharmacological and clinical profile in postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1: 169-176.
95. Boeddinghaus IM, Dowsett M. Comparative clinical pharmacology and pharmacokinetic interactions of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79: 85-91
96. Miller WR, Anderson TJ, Dixon JM. Anti-tumor effects of letrozole. *Can Invest* 2002; 20: 15-21.
97. Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
98. Camp-Sorrel D. Anastrozole-An effective, second-line hormonal treatment for advanced breast cancer. *Cancer Pract* 1997; 5: 391-393.
99. Mauridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffel J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifene as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-2606.
100. Naholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north American multicenter randomized trial. Arimidex study group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767.
101. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of phase III randomized double-blind trial. The exemestane study group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-1411.
102. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, Langoi D, Yang S, Deb S. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2004; 22: 45-50.
103. Shippen ER, West WJ. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004; 81: 1395-1398.
104. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endoc Metab* 1996; 81: 174-179.
105. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 600-606.
106. Ziegler D. The dawning of the non-cancer uses of aromatase inhibitors in gynaecology. *Hum Reprod* 2003; 18: 1598-602.
107. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 70: 1183-1184.
108. Vigano P, Mangioni S, Odorizzi MP, Chiodini A, Rocca S, Chiodo I. Use of estrogen antagonist and aromatase inhibitors in endometriosis. *Curr Opin Invest Drugs* 2003; 10: 1209-1212.

109. Bershtein LM, Maksimov SI, Gershfel'd ED, Gamaiunova VB, Tsyrlina EV, Meshkova IE, Kovalenko IG, Larinov AA, Kovalevskii AI, Vasil'ev DA. Neoadjuvant use of the aromatase inhibitor letrozole in uterine cancer: endocrine and clinical effects. *Vopr Onkol* 2000; 47: 571-574.
110. Reich O, Regauer S. Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2004; 17: 104-108.
111. Ansari AH, Bekker G, Ansari VM. Today therapeutic options for uterine leiomyomas. *Women Health Primary Care* 2002; 5: 603-612.
112. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79: 628-631.
113. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002; 77: 776-780.
114. Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in invitro fertilization. *Hum Rep* 1999; 14: 1744-1748.
115. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 280-285.
116. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole and clomiphene citrate on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation prior to intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2001; 76: 110.
117. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, O'Fallon WM, Melton LJ, Riggs BL. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 172-178.
118. Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N, Salter J, Nasiri N, Iqbal J, A'Hern R, Dowsett M. Effects of aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices in postmenopausal women: a pilot study for breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Prev* 2002; 11: 614-621.
119. Harper-Wynne C, Shenton K, Dosett M, MacNeil F, Sauven P, Laidlaw I, Rayt Z, Miall S, Sacks N. A randomised multicentre study of vorozole compared to tamoxifen as primary therapy in postmenopausal breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 73.
120. Bajetta E, Martinetti A, Zilembo N, Pozzi P, Torre IL, Ferrari L, Seregini E, Longarini R, Salvucci G, Bombardieri E. Biological activity of anastrozole in postmenopausal patients with advanced breast cancer: effects on estrogens and bone metabolism. *Ann Oncol* 2002; 13: 1059-1066.
121. Goss PE, Qi S, Josse RG, Pritzker KPH, Mendes M, Hu H, Waldman SD, Grynblas MD. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 34: 384-392.
122. Pytlik M, Janiec W, Nowinska B, Cegiela U, Kaczmarczyk- Sedlak I, Folwarczna J, Woznica H. Effect of on skeletal system in ovariectomized and control rats. *Przegl Lek* 2003; 60: 72-75.
123. Martinetti A, Bajetta E, Seregini E, Zilembo N, Ferrari L, Noberasco C, Massaron S, Rimassa L, Bombardieri E. Serum markers of bone metastases in postmenopausal breast cancer patients treated with formestane. *Tum Biol* 1997; 18: 197-205.
124. Dukes M. The relevance of preclinical models to the treatment of postmenopausal breast cancer. *Oncology* 1997; 54: 6-10.

125. Mallenby J, Dunyer J, Hawkins C, Hitchten C. Effects of experimental limbic on the estrus cycle and reproductive succes in rats. *Epilepsia* 1991; 34(2): 220-227.
126. Long JA, Evans HM. Estrous cyle of the rat and its associated phenomena. *Mem Unv California USA* 1922; 1-148.
127. Eastell R, Hannon R. Long-term of aromatase inhibitors on bone. *Steroid Bioc Mol Biol* 2005; 95: 151-154.
128. Amsterdam LL, Gentry W, Jopanputra S, Wolf M, Rubin S, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 300-304.
129. Yamada K, Suqawara S, Ohmori K, Ohta A. Effect of 3,6-dimethylpyrazine-2-thiol on androstenedione-induced increase of uterine weight in female rats. *Biol Pharma Bull* 1999; 22: 1380-1381.
130. Sinha S, Kaseta J, Santner SJ, Demers LM, Bremmer WJ, Santen RJ. Effect of CGS 20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48: 45-51.
131. Ganong WF. Üreme Sisteminin gelişmesi ve işlevi. Özgünen T (editör). *Tıbbi Fizyoloji*. 20. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002: 398-438.
132. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Deque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 82-87.
133. Akhtar M, Njar V, Wright JN. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes. *J Steroid Bioc Mol Biol* 1993; 44: 375-387.
134. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 113: 2622-2629.
135. Weil SJ, Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation and functional correlations. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 2479-2485.
136. Cortinez A, Carvalho ID, Vantman D, Gabler F, Iniquez G, Vega M. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 110-115.
137. Okman TK, Kucuk M, Altaner S. Comparison of the effects of letrozole and clomifhene citrate on ovarian follicules, endometrium and hormone levels in the rat. *Fertil Steril* 2003; 80: 1330-1332.
138. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar AS, Moudgal RN. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Bioc Mol Biol* 1997; 61: 157-166.
139. Sechman A, Rzasa J, Eliasiewicz P. Effect of non-steroidal aromatase inhibitor on plasma ovarian steroid and thyroid hormones in laying hen. *J Vet Med* 2003; 50: 333-338.
140. Moegni F, Jacob TZ, Cornain S. The effect of aromatase inhibitor anastrozole compared to danazol in altering the aromatase p450 and steroid sex hormone levels of patients with pelvic endometriosis. *Eur J Obst Gyn Rep Biol* 2005; 123: 1-66.
141. Guyton AC, Hall JE. *Endokrinoloji ve üreme*. Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ (editörler). *Tıbbi Fizyoloji*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 1996; 926-930.
142. Arasıl T, Atalay F, Biberöglu S, Dilşen G, Dinçer G, Dinçer D, Sarıdoğan ME, Eskiuyurt N, Kutsal YG, Gurgan T, Hasanoğlu A, Öncel S, Sepici U. Osteoporoz patogenezi. Kutsal YG (editör). *Osteoporoz*. 2.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 37-60.

143. Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 341-346.
144. Colward DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, Riggs BL, Spelberg TC. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 854-857.
145. Mizuno Y, Hosoi T, Inoue S, Ikegami A, Kaneki M, Akedo Y, Nakamura T, Ouchi Y, Chan C, Orimo H. Immunocytochemical identification of androgen receptor in mouse osteoclast-like multinucleated cells. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 325-326.
146. Chen Q, Kaji H, Sugimoto T, Chihara K. Testosterone inhibits osteoclast formation stimulated by parathyroid hormone through androgen receptor. *FEBS* 2001; 491: 91-93.
147. Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M, Nasu M, Chihara K. Estrogen blocks parathyroid hormone-stimulated osteoclast-like cell formation by selectively affecting PTH-responsive cyclic adenosine monophosphate pathway. *Endocrinology* 1996; 137: 2217-2224.
148. Zofkova I, Bahbouh R, Hill M. The pathophysiological implications of circulating androgens on bone mineral density in a normal female population. *Steroids* 2000; 65: 857-861.
149. Bajetta E, Zilembo N, Bichisao E. Endocrine effects of nonsteroidal aromatase inhibitors and their clinical impact. *J Clin Oncol* 2002; 20: 30039-3040.
150. Speroff L, Marc AF. Menopause and the perimenopausal transition. Weinberg RW (Editor). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7. Baski, Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2005:621-688.
151. Nozaki M, Hashimoto K, Nukano H. Relationship between bone resorption and adrenal sex steroids and their derivatives in oophorectomized women. *Fertil Steril* 2004; 82: 1556-1560.

8. ÖZGEÇMİŞ

29.01.1979 yılında Iğdır'da doğdum. İlkokulu Iğdır, ortaokulu Amasya, liseyi ise Elazığ'da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimine başladım ve 2001 yılında mezun oldum. Aynı yıl Ekim ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Araş. Gör. Dr. olarak göreve başladım ve halen bu görevde bulunmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.