



TC
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR.FAZLI DEMİRTÜRK

POSTMENAPOZAL KADINLARDA KLİNİK, HORMONAL VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞUNA OLAN ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)
DR. HAKAN ÇİMŞİR

TOKAT 2010

İÇİNDEKİLER

Önsöz	3
Giriş ve Amaç.....	4
Genel Bilgiler.....	8
Materyal ve Metod.....	59
Bulgular.....	60
Tartışma	63
Özet.....	66
Kaynaklar.....	68

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlere yol gösteren, bizi en iyi şekilde

yetiştirmek için büyük çaba harcayan, her türlü sıkıntımızda desteğini bizlerden esirgemeyen değerli hocam ve bölüm başkanımız sayın Doç.Dr.Fazlı Demirtürk'e,

Tezimin hazırlanması sırasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç.Dr Hakan Aytan ve Yrd. Doç.Dr Ahmet Cantuğ alışkan'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her zaman birbirimize destek olduğumuz sevgili asistan arkadaşlarıma ve tezimin hazırlanmasında katkısından dolayı sevgili arkadaşım Dr.Saime Yeliz Hısım zay'a,

İhtisasım süresince hayatımın büyük bir kısmını oluşturan yoğun ve zor nöbetlerde, bizlere hep destek olan yardımlarını ve gleryzlerini esirgemeyen , Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Hastalıkları kliniği ve hemşireleri ve yardımcı personeline ,

Beni yetiştiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan çok değerli aileme,

Tüm bu yoğun süreç boyunca sabrını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Meral Tuğba imşir 'e,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Hakan imşir

GİRİŞ-AMAÇ

Menopoz Yunanca'da ay (men) ve sonlanma (pause) kelimelerinden türemiş olup, sözlük anlamı "son adet"tir. Adet kanamalarının kesin olarak bitmesi anlamına gelmektedir (1-3)

Menopoz; kadın yaşam döngüsünde üreme yeteneğinin sona ermesiyle karakterize olan önemli bir aşamadır. Ovaryan folliküler fonksiyonun kaybıyla birlikte menstruasyonun kalıcı olarak sona ermesidir. Kadın sağlığını biyolojik, psikolojik ve sosyal yönden etkiler.

Klimakterium ise Yunanca kritik periyod ve merdiven basamağı anlamına gelen "klimakter" kelimesinden türemiştir (4). Klimakterium, kadının doğurganlık devresinden, doğurgan olmadığı döneme geçişi içeren evrenin tümüne verilen addır. Premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemleri içine alır. Bu sürede ortaya çıkan hormonal ve biyokimyasal farklılaşmalar kadın vücudunda çeşitli semptomlara ve biyokimyasal değişikliklere yol açar.

ABD'de kadınların ortalama menopoz yaşı 51.4'tür ve standart sapma 3.8 yıldır. Menopoz yaşı, ırk, sosyo-ekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, fiziksel özellikler, alkol tüketimi, menarş yaşı veya son gebeliğin tarihinden etkilenmemektedir. Sadece sigara içiminin kesin biçimde folikül tükenmesini hızlandırdığı saptanmıştır (5).

Türk toplumunda ise menopoz yaşı 46-48 olarak bildirilmektedir. Türkiye Menopoz Derneği tarafından ülkemiz genelindeki menopoz merkezlerinden elde edilen verilere bakıldığında, Türkiye'deki menopoz yaşınının 46,7 olduğu

anlaşılmaktadır.

Ülkemizde ortalama kadın yaşam süresi 66-67 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu durumda kadınlar yaşamlarının üçte birine yakını postmenopozal dönemde geçireceklerdir (1-3).

Menopozla birlikte overlerde östrojen hormon yapımının azalmasına bağlı olarak sadece genital organlarda değil aynı zamanda tüm vücudu ilgilendiren önemli değişiklikler olmaktadır. Menopozda yaşanan ateş basması, terlemeler, baş ağrıları, uyku ve ruh durum bozuklukları gibi belirtiler onun sağlık yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Tanımı çok karmaşık olmakla birlikte "Sağlık Yaşam Kalitesi" kabaca, bireyin hem fiziksel hem de psikoseksüel fonksiyonları açısından tam bir iyilik halinde olması anlamına gelmektedir. Aynı zamanda kişinin hayattan beklenti ve umutlarının ne oranda gerçekleştiğiyle de yakından ilgili olabilmektedir. O halde fiziksel sağlığın tam anlamıyla iyi durumda olması da o bireyin yaşam kalitesinin çok iyi olduğu anlamına gelmeyebilir. Menopozun kadında vücudunda bilinen organik etki yanında psiko-sosyal etkilerinin olduğu da aşikardır.

Menopozun erken döneminde kadınların %75-80'inde görülen vazomotor semptomlar, genitoüriner atrofi yanı sıra osteoporoz ve atherosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları geç dönemde yaşamı ciddi şekilde tehdit etmektedir (5). Bu bulguların düzeltilmesinde ve önlenmesinde kullanılan en önemli yöntem ise hormon replasman tedavisidir.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemiğin mikromimarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize sistemik bir hastalıktır (Şekil 1-a ve 1-b). Günümüz dünyasındaki yaşlı popülasyonda en sık karşılaşılan kırık nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde osteoporoz nedeniyle her yıl yaklaşık 1.3-1.5 milyon kırık vakasıyla karşı karşıya kalınmaktadır (6). Bu kırıkların yaklaşık 700.000'i omurga, 250.000'i kalça, 250.000'i el bileği, 300.000'i ise diğer bölgelerde meydana gelen kırıklardan oluşmaktadır. Diğer yandan bu rakam İngiltere'de de 200.000 civarındadır(7). Osteoporoz nedeniyle gerçekleşen bu kırıkların maliyetini hesaplamak gerçekten çok zordur ancak Amerika'da bu rakamın yaklaşık 10 milyar dolar olduğu düşünülmektedir (8). Diğer yandan önemli bir gerçekte osteoporoz nedeniyle gerçekleşen kemik kırıklarının

kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha fazla meydana gelmesidir. 50 yaşın üzerindeki kadınlarda hayatı boyunca osteoporozla ilgili gelişebilecek kırık riski yaklaşık %40 civarındayken, erkeklerde bu oran %13'lerde seyrederek (9). Kadınlarda erkeklere nazaran artmış olan bu riskin bazı nedenleri mevcuttur. Bunlardan bir tanesi kadınlarda iskelet kütlelerinin daha düşük seviyelerde olmasıdır. Diğer yandan yaşlandıkça her iki cinstede kemik kaybı gerçekleşmektedir ancak kadınlarda menopoza nedeniyle bu kayıp daha belirgin hale gelir. Son olarak kadınların daha uzun süre yaşamaları bu riskin artmasında diğer bir sebep olarak karşımıza çıkmaktadır.

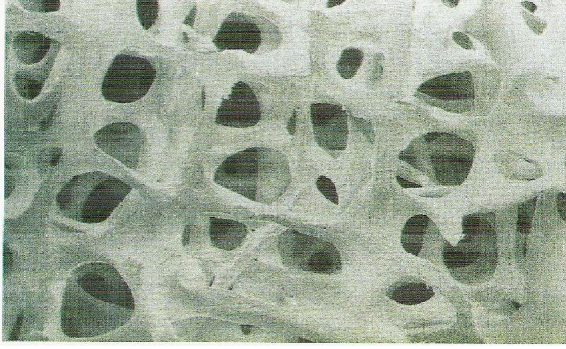
Osteoporozun önemli bir toplum sağlık sorunu haline getiren yönü tabii ki kırıklarla olan bu yakın bağlantısıdır. Kemik mineral yoğunluğu azaldıkça kırık riski'de artmaktadır. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kemik yoğunluğu ölçümü ve osteoporoz tanımı için bazı tanımlamalar yapmıştır. Buna göre 30 yaşındaki sağlıklı bireylerden ortalama bir değer hesaplanarak T skoru olarak tanımlanmıştır. Bu değer ile -1 standart sapma (SD) değerinin arasında yer alan sonuçlar normal olarak değerlendirilmiştir. T skoruna göre -1 ile -2.5 SD arasında düşük bulunan değerler osteopeni, -2.5 SD değerinde daha fazla kaybı olanlar ise osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Osteoporoz ile beraber bir ya da daha fazla kırığı olanlar ise ağır yada yerleşmiş osteoporoz olarak isimlendirilmiştir.

Sonuç olarak tüm dünya üzerinde yaşam süresinin uzamasıyla daha da güncel bir hale gelen osteoporoz ve buna bağlı kırıklar artık daha büyük bir önem taşımaktadır. Osteoporoz ve buna bağlı kırıklara yönelik birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır.

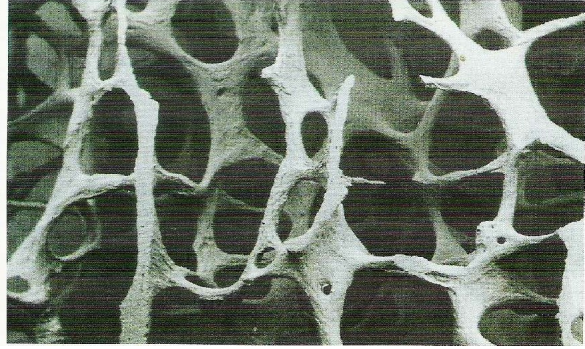
Tedavi yöntemleri arasında Hormon Replasman Tedavisi (HRT) kullanılan en yaygın profilaksi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yöntemler arasında bifosfonatlar, kalsitoninler, D vitamini, paratiroid hormon preparatları, anabolizan

steroidler ve Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM) yer almaktadır. Kullanılan her tedavinin birbirine göre bazı avantaj ve dezavantajları, farklı endikasyonları mevcuttur.

Şekil 1-A



Şekil 1-B



Şekil 1: Trabeküler kemiğin taramalı elektron mikroskopi ile çekilen fotoğrafları

A-Normal trabeküler kemik , B-Osteoporotik trabeküler kemik

Bu tezin amacı, menopozdaki kadınlarda klinik, biyokimyasal ve hormonal 10 ayrı parametrenin kemik mineral yoğunluğuna olan etkilerini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

MENOPOZ : Tarihçesi

Günümüzde yapılan sayımlara göre dünya yüzünde 6 milyar insan yaşamaktadır. Ülke ve bölgelere göre değişmesine rağmen, varsayımlara dayanan bir hesaplama bu nüfusun yarısını erkekler ve yarısını da kadınlar oluşturmaktadır.

Kadınların ölüm yaşı ortalamaları ülkeden ülkeye değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu yaş ortalaması 81-82 yıla kadar varmaktadır. Ülkemizde yapılan sayımlara göre kadında ortalama ölüm yaşı 72,2 olarak tespit edilmiştir (10).

Öte yandan menopoza girme yaş ortalaması da gene bölge ve toplumun gelişmişliğine göre 46 ile 52 yaş arasında değişme göstermektedir. Ülkemizde çeşitli araştırmalarda menopoza girme yaş ortalaması 46,5 olarak bulunmuştur (10).

Sonuçta bütün bunlar, ayrıca bölgeler ve ülkeler arası farklar hesap edilerek, kabaca bir rakamla dünyada 1 milyar 200 milyon civarında menopoz devrine girmiş kadın olduğu tahmin edilmektedir. Bu arada geçmişten günümüze kadar kadınlarda ölüm yaşının ileriye kayması konusunda hazırlanmış tablo aşağıdadır (Tablo 1) (11).

Tablo 1. Dünya tarihinde Kadın Ortalama Yaşama Yılı (11).

	Doğumdan sonra	Menopozdan sonra
Roma devri	23	-
16. Asır	30	-
1900	47	-
1950	69,5	26,5
1994	82	33

Bu tablo 19. asırdan itibaren menopozdaki olayların tıp açısından neden ön plana çıktığını açık olarak ortaya koymaktadır. 20. yüzyılda da kadın ortalama ölüm yaşının ileriye kayması sonucu hayatlarının 1\3'ünü ve belki de 1\2'sini menopozda geçiren kadınların, dünya yüzünde arttığı ve sonuçta bu grubun menopoz sıkıntıları da göz önüne alınırsa olayın önemi ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca menopozdaki olayların yıllarca sürdüğünü de gözardı etmemek lazımdır. Menopozda kısa, orta ve uzun vadede belirtilerin ne kadar süreler sonra ortaya çıktığı ve ne kadar popülasyonu alakadar ettiği tartışma konusudur. Bu konuda bir fikir vermek açısından HAGSTAD-JANSON'un yaptığı epidemiyolojik araştırma aşağıdadır (Tablo 2) (10).

Tablo 2. Menopozdaki Belirtiler, Görülme Yılları ve Oranları

Görülme Yılı	Belirti	Oranı
-2-+5	Vazomotor belirtiler	60 - 70
+1-+2	Psikolojik belirtiler	60 - 70
+5	Vajinal ve üriner atrofi	yaşlandıkça artar
+5	Üriner inkontinans	57 - 60
+5	Deri değişiklikleri	20 - 30
+7	Osteoporoz	25 - 35
+10	Ateroskleroz	yaşlandıkça artar
+20	Alzheimer hastalığı	yaşlandıkça artar

Tıp tarihine bakıldığında menopozlu yaşayan kadınların sayısının artması tıpta menopoz fizyopatolojisi ve tedavisi ve kanserle ilişkisi üzerinde çalışmalarını artırmıştır. Hipokrat kadındaki menopoz sıkıntılarının (sıkıntı, baş ağrısı, çarpıntı) belli bir yaştan sonra doğum organının yer değiştirmesine bağlı olarak kalbine ve kafasına yaptığı baskılar sonucu ortaya çıktığını ileri sürmüştür(12).

Bilindiği gibi Rönesanstan sonra bilimsel olarak tıp gelişmeye başlamıştır. Bu devirlerden sonra otopsi yapılabilmeye, insan organlarının özellikleri saptanmaya başlanmıştır. Menopoz konusuna gelince; ancak 19. asırda modern tıp açısından en çok Fransız tıp araştırmacılarının bu konuyu fizyolojik de olsa bir olay olarak nitelendirmeleri sonucu, ilk defa bu ülkede incelemeler başlamış ve oluşu hakkında teoriler ileri sürülmüştür. 1890'lı yılların başından itibaren de tıbbın menopoza ilgisinin gittikçe arttığını görüyoruz.

Tıbbın pozitif bilimsel olay olarak nitelenmeye başlaması 17.-18. asırlara rastlamaktadır. Eldeki bilgilere göre ilk defa Fothergill İngiltere'de 1776'da "Medical Observations and Inquires" adlı dergide kadın yaşlanınca ortaya çıkan adetten kesilmeyi ele almış ve hatta çözümünü değerlendirme açısından tartışmaya açmıştır (10).

Fransa'da Paris'te Gardanne (1816) menopozu çeşitli yönleri ile ele almış, bu konudaki gözlemlerini bir kitapta toplamıştır (10). Bu araştırmacı bir bakıma menstruasyonun kesilmesi anlamına "La Menespausie" deyimini ortaya atan ilk kişidir. Daha sonra da aslı eski Yunanca'dan gelen bu iki kelime "men-" ve "pause" (adet kesilmesi /ay - kesilmesi) kadınların bu devrelerini ifade eden deyim olarak günümüze kadar gelmiştir. Gardanne'nin yayınlarına göre menopoz o zamanın anlayışı ile dünyada ileri tıbbı olan Avrupa'da dahi sadece adet kesilmesi olarak yorumlanmakta idi.

Öte yandan menopozda olan değişikliklerin kadınlarca çeşitli devrelerde farklı hissedilmesi dolayısı ile bu devrelere eski Yunanca'dan gelen bir başka kelime ile klimakteriyum (merdiven) adı verilmiştir. Bu deyim Avrupalı tıbbında hem kadınlar hem de erkekler için daha 18. asırda kullanılmaya başlandığını görüyoruz. Anlaşıldığı gibi o devirde erkeklerin de belli bir yaşta klimakteriyum sürecine girdiği kabul

edilmiştir. Aslında bu inanış günümüze kadar gelmiş denebilir. Erkekler için andropoz diye bir olay olmadığı halde andropoz deyiimi hala kullanılmakta olup erkek yaşlanması açısından birçok ciddi tıp kitabında bu deyimini kullanıldığını görmek mümkündür. Yine açık şekilde bilindiği gibi, kaç yaşında olursa olsun erkek dölleme kabiliyetini tamamen kaybetmemektedir.

Ancak yine o devirlerdeki bilgiye göre kadında klimakteryumun başlaması demek, Fransız araştırmacılarına göre, kadının kritik bir yaşa girdiğinin kabulü anlamına gelmekteydi. Ona karşın İngiliz tıbbında ise kadının artık bir nevi değişme çağına girdiğini ifade etmek için klimakteryum deyiimi kullanıldığını görmekteyiz. Bu düşünceleri o zamanki tıp kitaplarından anlamak mümkündür (10). Ancak diğer bir gerçek de şudur ki 1840 yılına kadar overlerle menstruasyon arasındaki fonksiyonel ilişki bilinmemekteydi. Negrier d'Angers 1840 yılında overdeki follükül ile menstruasyon kanamasının ilişkisini gözlemiş ve yayınlamıştır (12).

Tilt 1857'de İngiltere'de ilk defa 500 klimakterik kadını observe etmiş, bu kadınların sıkıntılarının ciddiyetini ortaya koyarak onların rahat etmeleri için sedatif verilmesini önermiştir. Aksi takdirde o devirde menozun sıkıntılarını gidermek için kadınların alkol aldıklarını, sonuçta bu durumun onlarda alkol alışkanlığı yaptığını ileri sürmüştür. Ayrıca Tilt menozdaki kadınların çevreden gelen olumsuz etkilere karşı hassas olduklarını da gözlemiştir. Bu sonuçlara göre menozdaki atılmayan pis maddeler içeren kanın menoz sıkıntılarına neden olduğuna dair teoriye itiraz etmiş, bu devirde asıl nedenin nörolojik değişiklikler olduğunu ileri sürmüştür (10).

Ŗikâyetleri açıklamak bakımından bu devirdeki başka bir teori de menopozda organların devre devre konjesyona uğramasıdır.Tilt asıl nörolojik değişikliğin orjininde de değişen overin nörolojik fonksiyonunun neden olarak yattığını ileri sürmüştür (10).

Fraenkel Almanya'da 1903 yılında menopoz hakkında çok ciddi bir yayın yapan bir klinisyen araştırmacıdır. Öncelikle perimenopoz ve menopozda over fonksiyonunun bozul-ması sonucu ortaya çıkan östrojen azalmasına bağlı olayları tanımlamıştır (ateş basması, santral sinir sistemi belirtileri, depresyon, halsizlik, vaginal atrofi, v.b. gibi). Tavşanlarda yaptığı deneylerde korpus luteum ekstresini bu hayvanlara verdiğinde başarı elde etmiş aynı şekilde (inek, koyun veya domuzlardan elde ettiği) ekstreleri kadınlara verdiğinde Ŗikâyetlerin ortadan kaybolduğunu ileri sürmüştür (10).

1923 yılında Ailen ve Doisy beraberce JAMA'da ilk defa yayınladıkları çalışmada, sağlıklı dişi farelerde foliküllerden elde ettikleri ve adına folikülin dedikleri sıvının kastre dişi farelere verildiğinde onlarda österus meydana getirdiğini bildirdiler (10).

Östrojen kelimesi, hayvanlarda österus halini meydana getirmesinden esinlenerek tıp lügatına östrojen bu isimle girmiş bir kelimedir.Ancak overden elde edilen ekstrelerin östrojenik etkilerinden istifade düşüncesi ile tedavi amacıyla kullanılmasına daha önce başlandığını görmekteyiz.Çok enteresan bir şekilde buna örnek olarak 1893'te Regis'de Bordeaux'nun, kastrasyona bağlı psikozlarda tedavi amacı ile over ekstresi kullanmayı önermesini gösterebilirsiniz (10).

Ailen ve Doisy'nin bu buluşundan sonra yumurtalıklarla ilgili olmayan birçok menopoz teorisi terk edilip overlerle ilgili teoriler ileriye sürülmeye başlanmıştır. Bu durum ancak deneysel bilgiye dayalı gerçeğin ortaya çıkması ile menopozu açıklayan yeni teorilerin or-taya atılmaya başlamasına neden olmuştur.

1923 Ailen ve Doisy'nin farelerde over hormonu (östrojen) bulmasından hemen sonra üç yıl içinde yapılan araştırmalar östrojen denen maddeyi verifiye etmeye yetmiş, kısa bir süre sonra 1926 yılında ticari östrojen preparatı piyasaya çıkmıştır. Bu başarı Zondek, Laqueur ve ark. çalışması ile mümkün olmuştur (10).

1929 yılında gebe kadınların idrarından ekstrakte edilen östrojen hormonu doğrudan hormon replasman tedavisi amacı için olmasa bile adet görmeyen bazı hastalarda onları rahatlatmak amacı ile kullanılmaya başlanmıştır (10).

1932 yılında da östronun kimyasal yapısı bulunmuştur. Gene aynı yıl hala kullanılmakta olan kısrağ idrarından ekuilin, ekuilenin ve diğer östrojenler izole edilmiştir (konjüğe östrojen).

Östradiol bir anlamda sentetik olarak da östronun reduksiyonu ile yine bu yıllarda elde edilmiştir (12).

İlk defa 1936 yılında Albright menopozda kanda azalan östrojen değerine bağlı olarak gonodotropinlerin yükseldiğini yayınlamıştır (10).

İnholfen, 1936 yılında etinil östradiolün sentezini yapmıştır (10). Menopozda HRT amaçlı konjüğe östrojenler önce İngiltere, Almanya ve Fransa'da kullanılmaya başlandı. ABD'de ise menopozda Hormon Replasman Tedavisi (HRT) amacı ile östrojen kullanılması izni 1942 yılında çıkmıştır (10).

Avrupa'da ilk kez menopoz konusunda küçük çapta tıbbi toplantı 1971'de Cenevre'de yapılmıştır. Toplantıyı uluslararası sağlık vakfı düzenlemiştir (12).

Menopoz konusundaki ilk uluslararası kongre Fransa'da La Grande Motte'de toplanmıştır (Haziran 1976). Başkanları Van Keep, P.A., Greenblatt, R.B. ve Albeaux-Fernit, M.'dir. Bu kongrede menopoz konusunda bütün dünyada klinik araştırmalar yapan 165 kişi biraraya gelmiş ve konuyu sistematik ve bir uluslararası standarda getirme tartışması yapmışlardır (10).

Menopoz konusunda ikinci uluslararası kongre Kudüs'te (İsrail, 1978) toplanmıştır. Başkanlar P.A. van Keep, D.M. Serr ve R.B. Greenblatt'tır (12).

Avrupa Menopoz Derneği ise 1990 yılında kurulup ilk toplantısını 1990 yılında Nis, (Fransa) şehrinde yapmıştır (10).

1986 yılında ülkemizde ilk defa Dr. Turgay Atasü'nün başkanlığında; Dr. Ertuğrul Bayırlı, Dr. Yılmaz Deniz, Dr. Hüsnü Kişnişçi, Dr. Metin Nurluoğlu, Dr. Sezai Şahmay tarafından Jinekolojik Endokrinoloji Derneği kurulmuştur. Kurulan bu derneğin amacı jinekolojik endokrinoloji konusunda hekimlere mezuniyet sonrası eğitim konusunda kongre ve toplantı tertip etmek ve organizasyonlar yapmaktı. Bu amaçla ilk kongre 1987'de yapılmıştır (12). Türkiye'de, Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi ilk kez bu kongrede konuşulmuş ve hararetle tartışılmıştır. 1992 yılında ülkemizde konuya ilgi duyan doktorlar bir araya gelerek, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği'ni kurmuştur ve adı "Menopoz" olan ilk kongre I. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Sempozyumu adıyla 22-24 Eylül 1993 tarihinde yapılmıştır.

MENOPOZ: Tanım

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul görerek kullanılan tanıma göre "ovaryum aktivitesinin yitirilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır (13). Menopozun menstruasyonun sonlanmasıyla başladığı ya da görülen son adetten kısa bir süre önce ortaya çıkması düşüncesi günümüzde terk edilmiştir. Menopoz belirli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar oluşan çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Menopoz, aslında retrospektif olarak tanımlanan bir kavramı vurgular. Eğer bu dönemdeki kadın 1 yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son âdete menopoz denilir ve kadın için "menopoz girmiş" söylemi kullanılır. Bu andan sonraki döneme postmenopozik devre, önceki döneme premenopozik devre adı verilir.

Menopoz tanımı yaygın olarak kabul görmeye birlikte menopoz öncesi ve sonrası dönemlerin tanımlanması ile ilgili karışıklık sürmektedir ve perimenopozun belirli bir tanımı yoktur ve aynı şekilde güncel tanımlama ile klimakteriyumun sınırlarını tam olarak belirlemek olası değildir.

Menopoz öncesi normal ovuluar sıklulardan menstruasyonun sonlanmasına kadar geçen süre adet düzensizlikleri ile karakterizedir ve perimenopozal geçiş yılları olarak isimlendirilir. WHO'nun tanımına göre perimenopoz 'menopoz öncesinde, yaklaşan menopozla ilişkin klinik, biyolojik ve endokrinolojik herhangi bir belirtinin başlanması itibaren son menstrüel periyodu izleyen bir yıllık süreyi içerisine alan dönemdir' (14). Bazı yazarlara göre perimenopoz son âdetin (menopoz) öncesi ve sonrasında, bu olayı çevreleyen dönemdir. Klimakteriyum sözcüğü Eski Yunanca "basamak" anlamına gelen "klimax" sözcüğünden türemiştir ve reproduktif dönemden postmenopozal döneme kadar geçen süreyi belirler. Klimakteriyum kavramı içerisine perimenopozal geçiş yılları, menopoz ve postmenopozal yıllar girmektedir.

WHO perimenopoz ve klimakteriyumu hemen hemen aynı anlamda kullanmaktadır (15). Klimakteriyum, kadının tıpkı püberte gibi fizyolojik bir dönemdir. Bu dönemde reproduktif çağ bitmekte ve overler fonksiyonlarını yitirmekte ve kadın için doğurma yeteneğinin kaybolduğu yeni bir dönem başlamaktadır. Kadınlarda bu süreç, bir takım erken ve geç belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Menopoz yaşı konusunda dünyada yüzlerce araştırma yapılmıştır. Bu konuda en doğru bilginin prospektif (cohort) takiplere bağlı analizler sonucunda elde edilebileceği genel kanıdır. Menopoz için dünya genelinde kesin bir yaş ortaya konması oldukça güçtür. Gray bu tip analizleri toplamıştır. Gelişmiş ülkelerde (Avustralya, İngiltere, Finlandiya, Almanya, İsrail, Hollanda, Yeni Zelanda, İskoçya, İsveç, İsviçre vb) yaşayan Avrupa orijinli beyaz kadınlarda ortalama menopoz yaşı 50 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada Asyalı, Afrikalı, Uzak Doğulu ırklarda ve zencilerde ortalama menopoz yaşının 43 - 49 arasında olduğu anlaşılmaktadır (16). ABD kökenli, kesitsel çalışmalarda medyan menopoz yaşı olarak 50 - 52 yaş arası bildirilmektedir (19). Yine ABD'de ortalama kadın yaşam süresi 81 olarak belirlenmiştir (17). Bu da yaklaşık olarak, 30 yıllık bir sürede kadının postmenopozik dönemi yaşayacağını belirler. Menopoz yaşını hangi olaylardan etkilendiği daima araştırma konusu olmuş ve olmaktadır. Ortaya pek çok faktör atılmış olmasına karşılık söz konusu faktörlerin kesin olduğuna dair görüş birliği yoktur. Bu faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Menarş yaşı erkense menopoz gecikir.
- Bekâr kadınlarda daha erken menopoz olur.
- Çalışan kadınlarda daha erken menopoz olur.
- Çok doğum yapmış kadınlarda menopoz geç oluşur.
- Yüksek sosyoekonomik durumda kadınlarda menopoz geç gelişir.

- Doğum kontrol haplarının kullanımı menopoza geciktirir.
- Sigara içimi menopoz yaşını erkenleştirir.
- Yüksek rakımda yaşayan kadınlarda menopoz 1 - 2 yıl erken olur.
- Yaşam tarzı, eğitim düzeyi, spor yapma, kocasının mesleği menopoz yaşını etkilememektedir.
- Beslenme alışkanlıkları menopoz yaşında etkili olabilir.

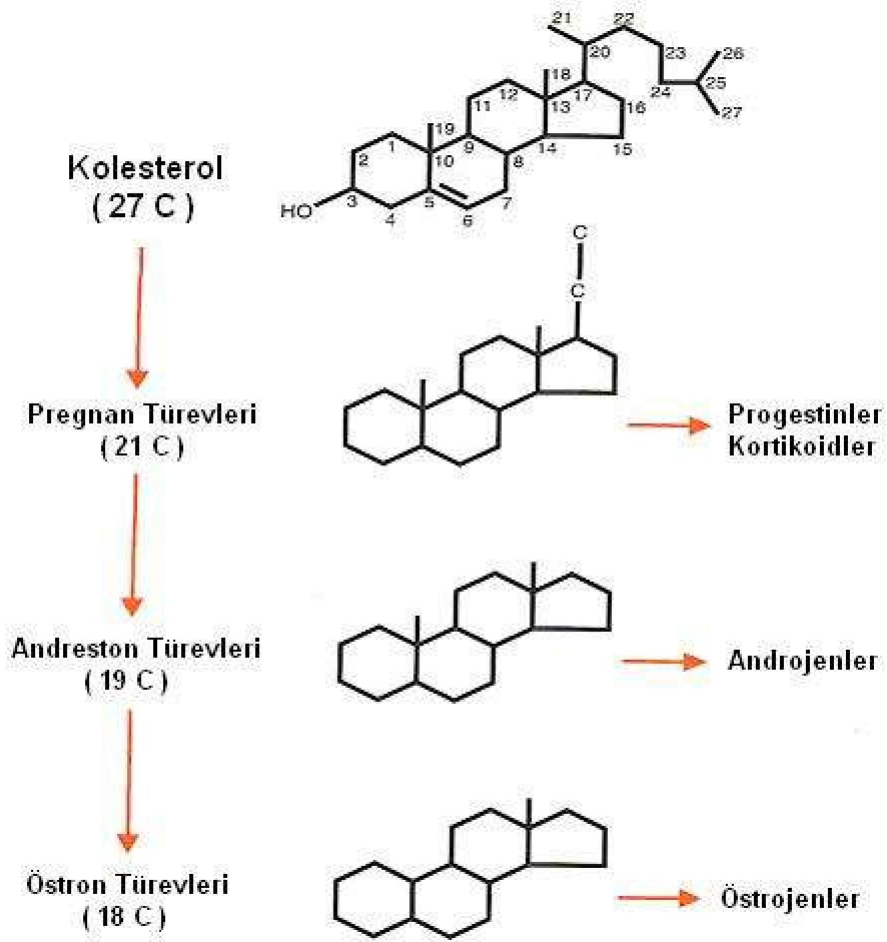
Hormon Biyosentezi ve Metabolizması:

Adlandırma:

Tüm steroid hormonlar biyokimyasal etkide çarpıcı değişikliklere yol açan göreceli önemsiz kimyasal farklarla birlikte temel olarak benzer yapıdadır. Temel yapı perhidrosiklopentanfenantren molekülüdür. Üç 6-karbonlu halka ve bir 5-karbonlu halkadan oluşmuştur. Bir halka benzendir, iki halka naftalen ve üç halka fenantren, bir siklopentan (5-karbonlu halka) eklenince steroid çekirdeğin perhidrosiklopentanfenantren yapısı elde edilir.

Seks steroidleri sahip oldukları karbon atomlarının sayısına göre 3 ana gruba ayrılır. 21-karbonlu diziler kortikoidleri ve progestinleri içerir ve temel yapı pregnan çekirdektir. 19-karbonlu diziler tüm androjenleri içerir ve androstan çekirdeğe dayanmaktadır, buna karşın östrojenler ekstras çekirdeğe dayanan 18-karbonlu steroidlerdir (Şekil-2).

Şekil-2: Steroid hormonların biyokimyasal yapısı



Steroid hormonlar adlandırılırken, temel ismi tanımlamak için karbon atomlarının sayısı kullanılır (örnek; pregnan, androstan veya estran). Temel isim çift bağların yerini belirten sayılarla izlenir ve isim 1,2 veya 3 çift bağı göstermek için izleyen şekilde değiştirilir;

-en, -dien ve trien. Temel ismi takiben hidroksil grupları bağlandıkları karbonun sayısı ile gösterilir ve 1,2 veya 3 hidroksil grubu; -ol, -diol veya -triol olarak adlandırılır. Keton grupları bağlandıkları karbonun sayısı ile en son sıralanır ve 1,2 veya 3 grup; -one, -dione veya -trione olarak adlandırılır. Özel tanımlar; dehidro - 2 hidrojenin çıkarılması, deoksi -oksijenin çıkarılması, nor - karbonun çıkarılması olarak tanımlanır.

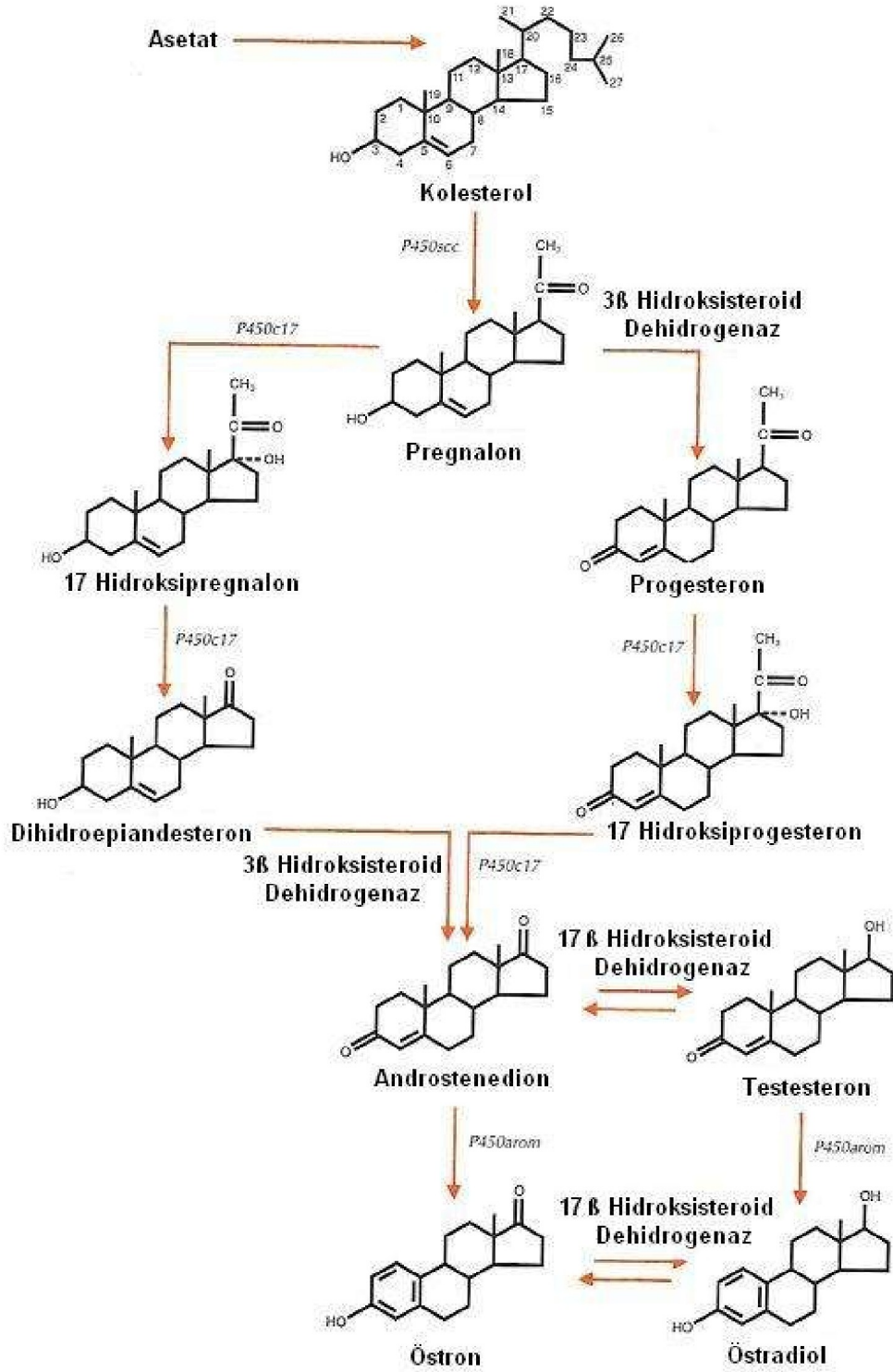
Steroidogenez:

Şekil-3 'de gösterilen biyosentez yolunun tümü K.J. Ryan ve arkadaşlarının öncü çalışmalarına dayandırılmıştır (18). Bu yollar tüm steroid üreten endokrin organlarca gösterilen temel şekli izler. Sonuç olarak normal insan overi seks steroidlerinin 3 sınıfının tümünü: östrojenler, progesterinler, androjenleri üretir. Over androjenlerinin önemi yalnızca östrojenler için zorunlu prekürser olmalarından değil , klinik olarak önemli salgı ürünleri olmalarıyla da kabul edilmiştir. Over testisten kritik enzimlerin temel niteliği ve dolayısıyla salgı ürünlerinin dağılımı açısından farklılık gösterir. Over, adrenal bezden 21-hidroksilaz ve 11 Beta-hidroksilaz reaksiyonlarının eksik olmasıyla ayrılır. Bu nedenle glukokortikoidler ve mineralokortikoidler normal over dokusunda üretilmemektedir.

Steroidogenez sırasında kolesterol veya başka bir steroid molekülündeki karbon atomlarının sayısı azalabilir, fakat asla artmaz.

Steroidogeneze ilişkin geleneksel görüş her bir basmağın dokudan dokuya farklılık gösteren birçok enzim tarafından yürütülmesiydi. Bütünleyici DNA'lar ve genler klonlandığında sistemin temeldeki basitliği belirlendi.

Şekil-3: Steroid biyosentez yolu.



Steroidojenik enzimler, sitokrom P450 grubu oksidazların üyeleridir. Sitokrom P450 indirgenmediğinde pigment(450) absorban kaymasından dolayı 450 olarak adlandırılan bir oksidatif enzimler ailesi için jenerik bir isimdir. P450 enzimleri birçok substratı metabolize edebilir; örneğin karaciğerde P450 enzimleri toksinleri ve çevre kirleticileri metabolize eder. Tablo-3'deki P450 enzimleri steroidogenezle ilişkilendirilmiştir.

Tablo-3: Steroidojenik enzimler.

Enzim	Hücresel Lokalizasyon	Reaksiyon
P450 _{scc}	Mitokondri	Kolesterol yan zincir kırılması
P450 _{c11}	Mitokondri	11 Hidroksilaz 18
		Hidroksilaz 19
		Metiloksidaz
P450 _{c17}	Endoplazmik Retikulum	17 Hidroksilaz 17,20 Lizaz
P450 _{c21}	Endoplazmik Retikulum	21 Hidroksilaz
P450 _{arom}	Endoplazmik Retikulum	Aromataz

İki Hücre Sistemi:

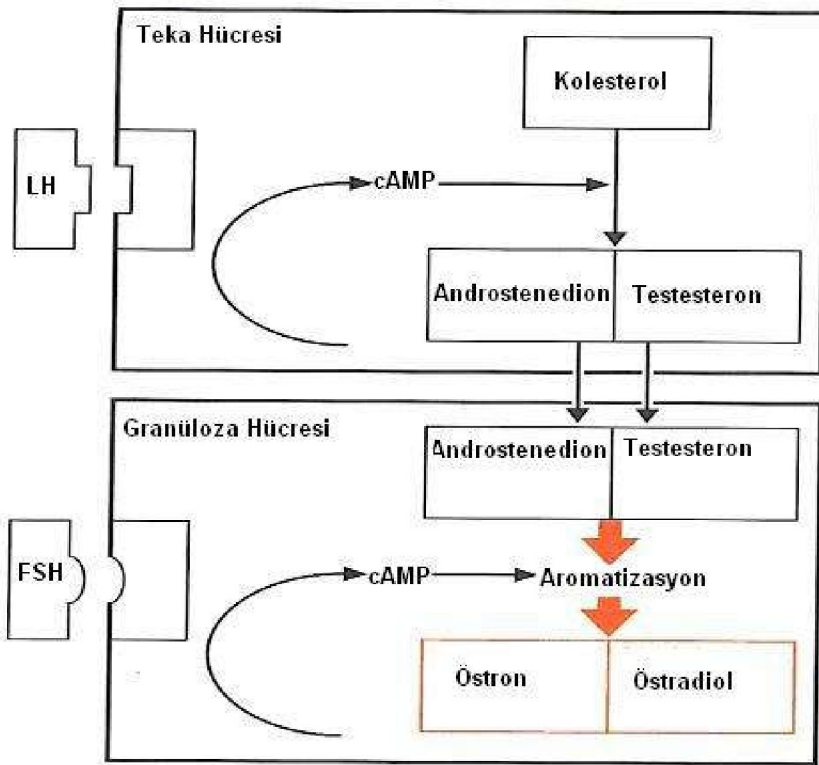
İki hücre sistemi, overdeki foliküler steroidogenezde yer alan olayların mantıklı bir açıklamasıdır. Bu açıklama hormon reseptörlerinin ortaya çıkışı ve önemiyle birlikte özgün steroid üretiminin yeri üzerine bilgileri biraraya getirmektedir. Aşağıdaki gerçekler önemlidir.

- 1- Granüloza hücreleri üzerinde Folikül Stimulan Hormon (FSH) reseptörleri bulunmaktadır.
- 2- FSH reseptörleri FSH'ın kendisi tarafından uyarılmaktadır. Lüteinizan Hormon (LH) reseptörleri teka hücreleri üzerinde bulunmaktadır ve başlangıçta granüloza hücreleri üzerinde yoktur, fakat folikül büyüdükçe FSH, granüloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkışını uyarır.
- 3- FSH granüloza hücrelerindeki aromataz enzim aktivitesini uyarılmaktadır.

4- Yukardaki etkiler teka ve granüloza hücreleri tarafından salgılanan otokrin/parakrin peptidler tarafından değiştirilmektedir.

Bu gerçekler overdeki foliküler büyüme ve steroidogenezdeki olayların sonrasını açıklamak için iki hücre sisteminde birleşmektedir. Bir primordial folikülden ilk değişim hormonlardan bağımsızdır ve büyümedeki bu ilk basamağa ilişkin uyarın bilinmemektedir. Ancak süregelen büyüme FSH uyarısı üzerine dayanmaktadır. Granüloza FSH'ya yanıt verdikçe büyüme FSH'ın kendisinin özel bir etkisi olan fakat otokrin/parakrin peptidlerce çok belirgin olarak güçlendirilen bir etki olarak FSH reseptörlerinde bir artışla ilişkilidir. Teka hücreleri LH'a yanıt olarak oluşan ve özellikle androjen üretimiyle sonlanan steroidojenik aktiviteyle karakterizedir. Androjenlerin östrojenlere aromatzasyonu FSH tarafından granüloza tabakası içinde uyarılan ayrı bir etkidir. Buna göre teka tabakasında üretilen androjenler granüloza tabakasına sızmalıdır. Granüloza tabakasında östrojenlere dönüştürülürler ve periferik dolaşımında artan östradiol düzeyleri östrojenin teka tabakasına ve kan damarlarına doğru geri salınımını yansıtır (Şekil 4)

Şekil 4: İki hücre sistemi.



Teka ve granüloza hücreleri hem otokrin hem de parakrin faktörler olarak çalışan peptidleri salgılar. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I teka tarafından salınır ve granülozadaki FSH tarafından yürütülen aromatzasyonla birlikte teka hücrelerindeki androjen üretiminin LH tarafından uyarımını artırır. Transforming growth faktörün teka tarafından üretimi, granüloza hücrelerinin büyümesini ve granüloza üzerindeki LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılmasını destekler. Granüloza hücreleri üzerindeki FSH reseptörlerinin düzenlenmesi göreceli olarak karmaşıktır. FSH; siklik AMP'ce yürütülen bir mekanizmayla kendi reseptör geninin aktivitesini artırırmaktaysa da bu etki epidermal growth faktör , fibroblast growth faktör ve hatta bir gonadotropin releasing hormon benzeri protein gibi inhibitör ajanlarca etkilenmektedir. Granülozada FSH'ya yanıt olarak inhibin ve aktivin üretilmektedir. Aktivin FSH etkilerini güçlendirmektedir ve inhibin granülozada östrojene aromatzasyon için substrat olarak destek vermek amacıyla tekadaki androjen sentezinin LH tarafından uyarılmasını güçlendirmektedir.

Ovülasyondan sonra lüteinleşmiş granüloza tabakasının baskınlığı preovülatuar yeterli sayıda LH reseptörünün uyarılmasına ve dolayısıyla yeterli FSH etkisine bağlıdır. Ovülasyon öncesinde granüloza tabakası; aromatisasyon aktivitesi ve FSH'ca uyarılan bir etki olan teka androjenlerinin östrojenlere dönüşümüyle karakterizedir. Ovülasyondan sonra granüloza tabakası LH'ca uyarılan bir etkiyle, progesteron ve östrojenleri doğrudan kan akımına salar.

Granüloza ve teka hücrelerinin her birinde in vitro olarak gösterilebilen bir androjen aromataz sistemi bulunmaktadır. Ancak, in vivo foliküler fazda granüloza tabakasının aktivitesi teka tabakasının aktivitesinden birkaç yüz kat daha büyüktür ve buna göre granüloza, büyümekte olan foliküldeki biyosentetik kaynaktır. Granüloza tabakasındaki aromatisasyon hızı doğrudan teka hücrelerince kullanılabilir hale getiren androjen substratıyla ilgilidir. Sonuçta; ovülasyondan önce folikülden östrojen salınımı LH ve FSH'ın birlikte iki hücre tipini;teka ve granülozayı uyarmasının bir sonucudur. Ovülasyondan sonra iki hücre tipinin " iki hücre sistemi" olarak fonksiyon görmeye devam ettiğine inanılmaktadır. Tekadan kaynaklanan lüteal hücreler androjen üretmeye devam eder ve bu da granüloza hücrelerinde östrojenlere aromatize olur.

Steroidlerin Kanda Taşınması:

Kan dolaşımında, ana steroidlerin çoğunluğu,östrodiol ve testosteron SHBG olarak bilinen bir protein taşıyıcıya bağlanır.Başka bir %10-40, %1'i bağlantısız ve serbest bırakarak, gevşek olarak albumine bağlanmaktadır. Çok küçük bir yüzde kortikosteroid bağlayıcı globulin'e bağlanır (Tablo 4). Hipertiroidizm, gebelik ve östrojen uygulamalarının tümü SHBG düzeylerini artırırken; kortikoidler, androjenler, progesterinler ve büyüme hormonu SHBG'yi azaltır.

Tablo 4: Steroidlerin kanda taşınması.

	Serbest	Albumine Bağlı	SHBG'e bağlı
Östrojen	% 1	% 30	% 69
Testesteron	% 1	% 30	% 69
DHA	% 4	% 88	% 8
Androstenedion	% 7	% 85	% 8
Dihidrotestesteron	% 1	% 71	% 28

SHBG'nin dolaşımdaki düzeyi ağırlıkla ters orantılıdır ve bunun için belirgin kilo alımı SHBG'yi azaltabilir ve seks steroidlerinin serbest düzeylerinde önemli değişikliklere yol açabilir. Dolaşımdaki SHBG düzeylerindeki azalma için bir başka mekanizma insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir (yaştan ve ağırlıktan bağımsız olarak). Bu nedenle dolaşımdaki artmış insülin düzeyleri, SHBG düzeylerini azaltır ve bu; artan vücut ağırlığının SHBG üzerindeki temel mekanizma olabilir. İnsülin ve SHBG düzeyleri arasındaki bu ilişki o derece güçlüdür ki SHBG konsantrasyonları hiperinsülinemik insülin direnci için bir işarettir ve düşük bir SHBG düzeyi tip II diabetes mellitus gelişimi için önceden oluşan bir haberdir.

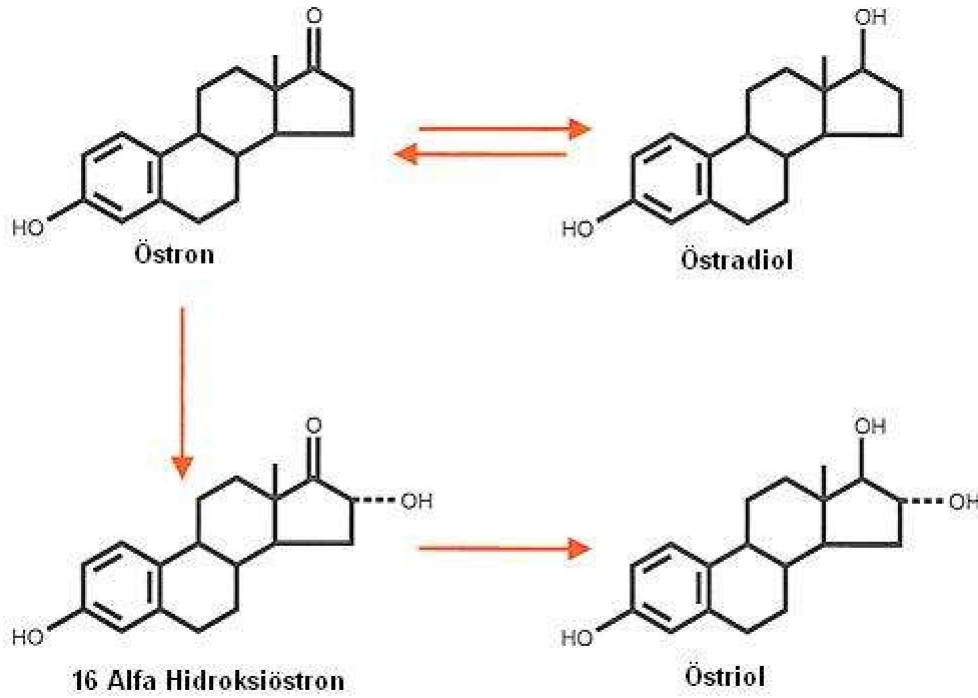
SHBG iki monomerden oluşmuş olmasına rağmen androjenler ve östrojenler için tek bir bağlantı noktası içeren bir glikoproteindir. Genin 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olduğu bulunmuştur.

Kortikosteroid bağlayıcı globulin olarak da adlandırılan transkortin; kortizol, progesteron, deoksikortikosteron, kortikosteron ve diğer bazı minör kortikoid bileşikleri bağlayan bir plazma glikoproteindir. Normalde, dolaşımdaki kortizolün yaklaşık %75'i transkortine bağlıdır, %15'i gevşek olarak albumine bağlıdır ve %10'u bağlantısız veya serbesttir. Dolaşımdaki bağlanma, kitle etkisi kanununa uyar: serbest, bağlanmamış hormon miktarı bağlı hormonla denge halindedir. Bu nedenle SHBG'nin toplam bağlama kapasitesi serbest ve bağlanmamış olan miktarı etkileyecektir. Ana seks steroidlerin biyolojik etkisi büyük oranda serbest hormon olarak bilinen bağlanmamış kısım tarafından belirlenir. Başka sözcüklerle, aktif hormon bağlı değil ve serbestken, bağlı hormon göreceli olarak inaktiftir.

Östrojen Metabolizması:

Androjenler, östrojenlerin ortak öncülüdür. 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi androstenedionu normal overin temel bir salgı ürünü olmayan testosterona dönüştürür. Hızla C-19 pozisyonunda demetile edilir ve insan overinden salgılanan ana östrojen olan östradiole aromatize edilir. Östradiol, ayrıca, önemli bir oranda östron yoluyla androstenediondan oluşur ve östronun kendisi önemli günlük miktarlarda salgılanır. Östriol, overin bir salgı ürünü olmayıp östron ve östradiolün periferik metabolitidir (Şekil 5).

Şekil 5: Östrojen metabolizması-1.



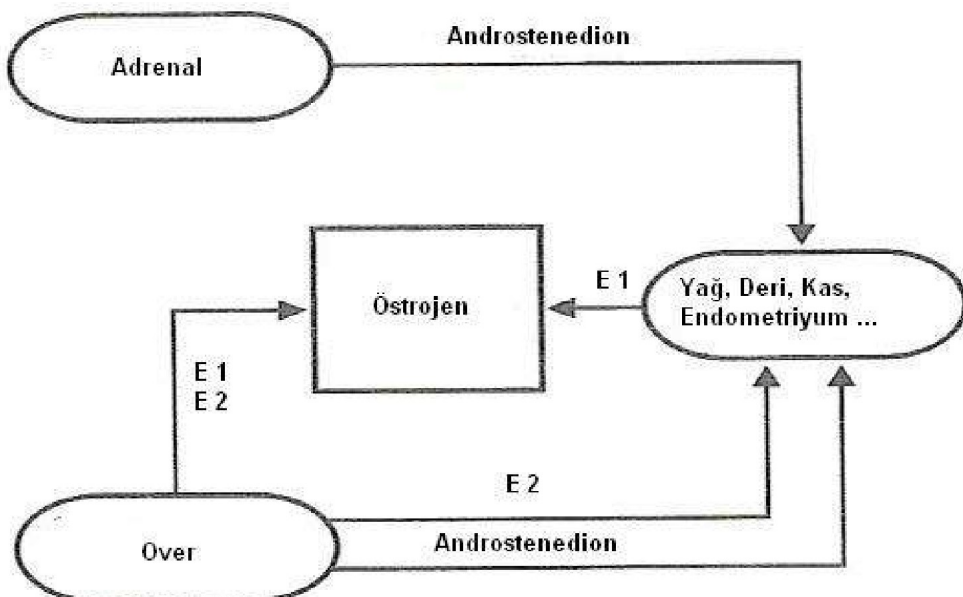
Östriolün oluşumu biyolojik olarak aktif materyalin daha az aktif formlara dönüşümü olan genel metabolik detoksifikasyon için tipiktir. Steroidlerin çevre dokulardaki dönüşümü her zaman bir inaktivasyon şekli değildir. Serbest androjenler, örneğin cilt ve adipoz dokuda periferik olarak serbest östrojenlere dönüştürülür. Adipoz hücrelerin yerleşimi aktivitelerini etkilemektedir. Santral obesitesi olan kadınlar (karın bölgesi) daha fazla androjene sahiptir. Siiteri ve MacDonald'ın çalışması; postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki androjenlerden kanama oluşturmaya yetecek düzeyde östrojen sağlanabileceğini göstermiştir (18).

Kadında adrenal bez, özellikle androstenedion olmak üzere dolaşımdaki androjenlerin ana kaynağıdır. Erkeklerde dolaşımdaki östrojenlerin hemen tümü androjenlerin periferik dönüşümünden kaynaklanmaktadır.

Buna göre kadında steroidlerin dolaşımdaki şeklinin over dışındaki çeşitli işlemlerin aktivitesiyle etkilendiği görülebilir. Steroid düzeylerine periferik katkı nedeniyle salgı hızı terimi doğrudan organ salınımına ayrılırken, üretim hızı organ salınımına ek olarak prekürsörün dönüşümü yoluyla olan periferik katkıyı içermektedir.

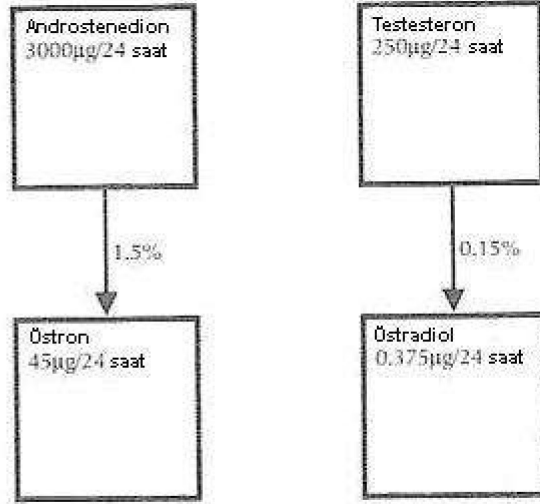
Gebe olmayan normal kadında östradiol 100-300 mikrogram/gün hızında üretilmektedir. Androstenedion üretimi 3 mg/gün civarındadır ve androstenedionun periferik dönüşümü (yaklaşık %1), her gün için üretilen östronun yaklaşık %20-30'una denk gelmektedir. Androstenedion, miligram miktarında salgılandığı için östrojene küçük bir yüzdeyle dönüşüm dahi, mikrogram miktarında bulunan ve fonksiyon gören östrojenlere önemli bir katkıyla sonuçlanır. Buna göre kadında dolaşımdaki östrojenler 19C'lu prekürsörün periferik dönüşümüyle birlikte östradiol ve östronun doğrudan overden salınımının toplamıdır (Şekil 6,7).

Şekil 6: Östrojen metabolizması-2.



Şekil 7: Östrojen metabolizması-3.

Premenopozal Periferik Dönüşüm

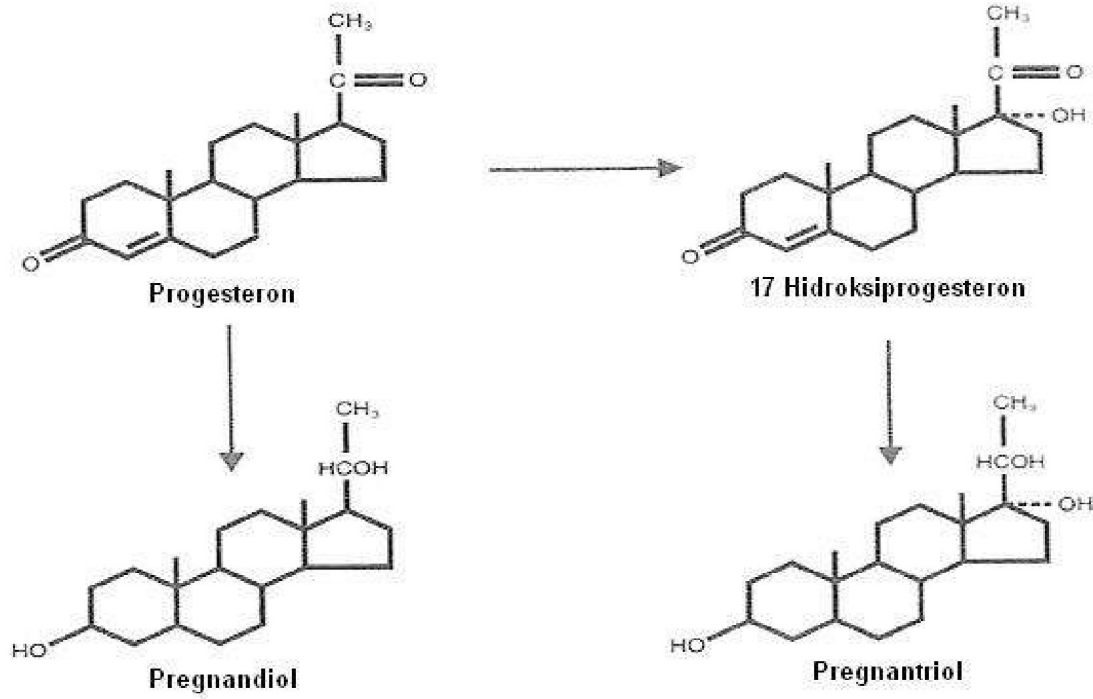


Progesteron Metabolizması:

Steroidlerin progesterona periferik dönüşümü gebe olmayan kadınlarda görülmez, buna karşın üretim hızı adrenal ve overlerden salınımın bir kombinasyonudur. Adrenalden küçük bir katkıyla birlikte preovülatuar dönemde kan üretim hızı 1 mg/günden daha azdır. Lüteal fazda üretim 20-30 mg/güne artar. Birçok atılım ürünüyle belirtildiği gibi progesteronun metabolik sonu östrojenden daha karmaşıktır. Progesteronun yaklaşık % 10-20'si pregnanediol olarak atılır.

Pregnanediol glukuronid idrarda ovülasyona kadar 1 mg/günden daha az konsantrasyonlarda bulunur. Ovülasyon sonrası pregnanediol atılımı adetten 2 gün öncesine kadar korunan 3-6 mg/gün düzeyine ulaşır. İdrarda pregnanediolün belirlenmesinin kadınların ovülasyonu kendilerinin test etmesini olanaklı kılan ev test kitleri hariç bugün çok az kullanımı vardır (Şekil 8).

Şekil 8: Progesteron metabolizması.



Yetişkin kadınlarda preovülatuar fazda, tüm prepubertal kadınlarda ve normal erkekte, progesteronun kan düzeyleri immünoassay duyarlılığının alt sınırlarındadır; 100 ng/dl'den az (320 nmol/L). Ovülasyondan sonra, yani, lüteal faz sırasında progesteron 500 ile 2000 ng/dl arasında değişir. Konjenital adrenal hiperplazide, progesteron kan düzeyleri normalin 50 katı kadar yüksek olabilir.

Pregnanetriol 17 alfa-hidroksiprogesteronun ana idrar metabolitidir ve bir enzim eksikliğinin 17 alfa-hidroksiprogesteron ve artmış pregnanetriol atılımına yol açtığı adrenogenital sendromda klinik önem taşır. 17 alfa-hidroksiprogesteronun plazma veya serumda belirlenmesi, pregnanetriol ölçümüne göre bu enzim eksikliğinin daha duyarlı ve doğru bir endeksidir. Normalde 17 alfa-hidroksiprogesteronun kan düzeyi 100 ng/dl'den azdır (3 nmol/L), ancak ovülasyondan sonra ve normal bir menstruel siklusun lüteal fazı sırasında 200 ng/dl'lik bir düzeye (6 nmol/L) ulaşabilir. Adrenal hiperplazi sendromlarında değerler normalin 10-400 katı olabilir.

Androjen Metabolizması:

Overin ana androjen ürünleri, esas olarak teka hücrelerinden köken alan stromal dokudan salgılanan dehidroepiandrosteron (DHA) ve androstenediondur. Stromal dokunun hiperplazisi veya androjen üreten bir tümörün varlığında, testosteron anlamlı bir salgı ürünü olur. Bazen fonksiyonsuz bir tümör stromal proliferasyonu ve artmış androjen üretimini uyarabilir. Stromal dokunun midsiklustaki normal artışı, ovülasyon zamanında androstenedion ve testosteronun dolaşımdaki düzeylerinde bir artışa yol açar. Adrenal korteks, steroid hormonların grubunu; glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidlerini üretir. Adrenal seks steroidleri glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin sentezindeki ara yan ürünleri oluşturur ve seks steroidlerinin aşırı salınımı yalnızca neoplastik hücrelerle veya enzim eksiklikleriyle birlikte olur. Normal koşullarda, seks steroidlerinin adrenal bezdeki üretimi androjen ve östrojenlerin gonadal üretiminden daha az önemlidir. DHA ve androstenedionun günlük üretiminin yaklaşık olarak yarısı adrenal bezden gelir, androstenedionun diğer yarısı overden salgılanır, fakat DHA'nun diğer yarısı hemen tümüyle eşit olarak over ve periferik dokular arasında bölüşülmüştür. Normal kadında testosteron üretim hızı 0.2-0.3 mg/gündür ve yaklaşık %50'si androstenedionun (ve az bir miktar DHA'dan) periferik dönüşümünden oluşurken, %25'i over %25'i adrenal tarafından salgılanır. Ana androjenler idrarda 17-ketosteroidler olarak atılır.

Kadında ana seks steroidlerinin sirkadyan siklusu yoktur. Ancak, kan düzeylerinde anlık salınımına bağlı kısa dönemde değişiklikler mutlak doğru ölçüm için birden fazla örnekleme gerektirir. Daha yüksek doğruluk derecesi için sık örnekleme gerekliyse de bir düzeyin normal aralıkta olduğunu belirlemek için klinik amaçlarda rastgele bir örnek yeterlidir.

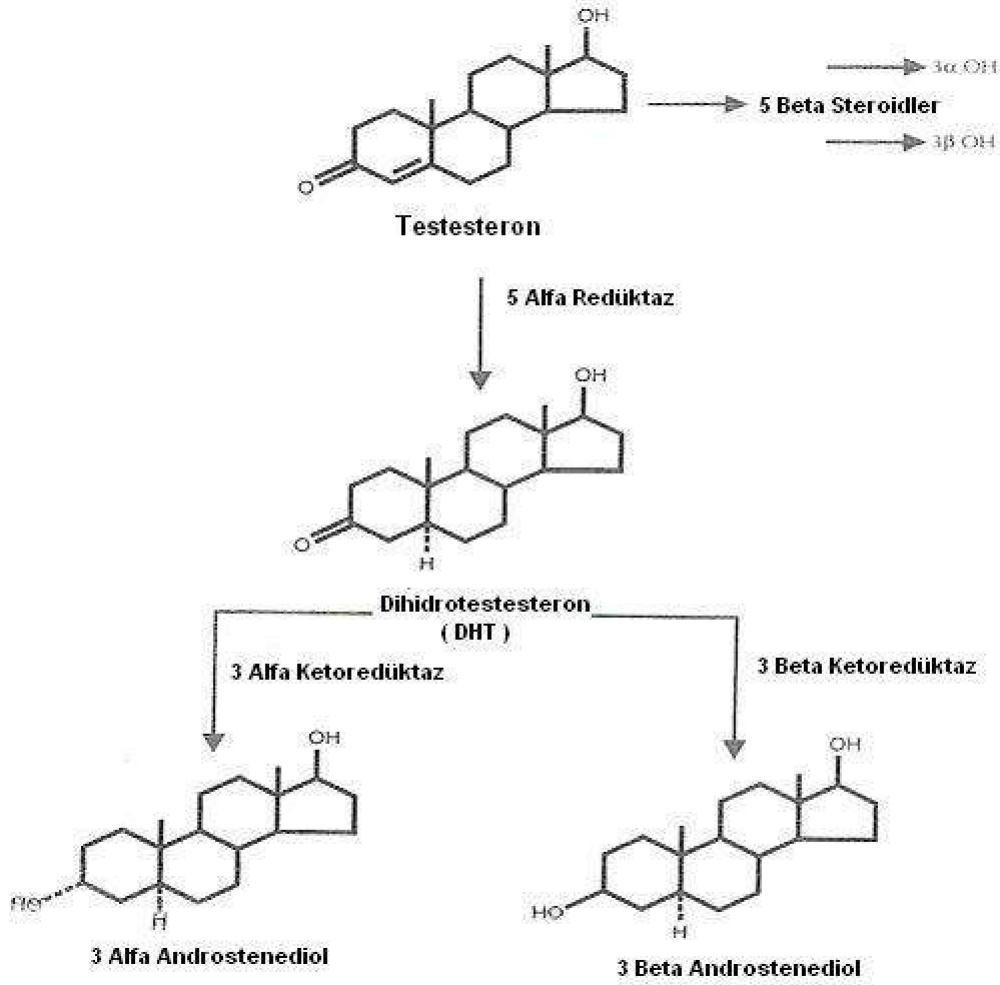
Testosteron bağlama kapasitesi androjenlerce azaltılır, buna göre, erkekte bağlama kapasitesi normal kadınınkinden düşüktür. Artmış androjen üretimi olan kadınlarda bağlayıcı globulin düzeyi de baskılanır. Androjenik etkiler vasküler boşluktan hedef

hücrelere serbest olarak geçebilen bağlanmamış fraksiyona bağlıdır. Rutin testler, bağlı ve serbest olmak üzere; toplam hormon konsantrasyonlarını belirler. Buna göre hirsutizmi bulunan ve hatta virilize bir kadında toplam testosteron konsantrasyonu normal aralıkta olabilir, fakat androjen etkileriyle bağlayıcı globulin düzeyi baskılandığı için serbest ve aktif testosteron yüzdesi artar. Testosteronun serbest kısmı için özel bir test ihtiyacı hirsutizm veya virilizm varlığı artmış androjen etkilerini belirttiği için sorgulanabilir. Hirsutizmle karşılaşıldığında, birisi normal bir testosteron düzeyini azalmış bağlama kapasitesi ve artmış serbest testosteronla uyumlu olarak yorumlayabilir.

Hem total, hem serbest testosteron hirsutizmi olan kadınların çok azında normaldir. Bu olgularda şimdiye kadar idiyomatik olarak kabul edilen hirsutizm büyük olasılıkla aşırı intraselüler androjen etkilerinden kaynaklanmaktadır (özel olarak testosteronun dihidrotestosterona artmış intraselüler dönüşümü).

Testosteronun 5 beta türevleri androjenik değildir, ancak 5 alfa türevi çok güçlüdür. Gerçekte 5 alfa türevi olan dihidrotestosteron (DHT), çeşitli hedef dokulardaki ana androjenik hormondur ve hedef dokunun kendi içerisinde oluşturulur (Şekil 9).

Şekil 9: Androjen metabolizması.



Kadında androstenedionun üretim hızı testosterondan daha fazla olduğu için kandaki DHT esas olarak androstenediondan ve kısmen dehidroepiandrosterondan köken alır. Buna göre kadında, DHT'nin ciltte üretimi belirgin olarak androstenedion tarafından etkilenebilir. DHT tanım olarak hedef dokuların içinde oluştuğu ve etki ettiği için bir otokrin ve parakrin hormondur.

Steroidlerin Atılımı:

Aktif steroidler ve metabolitleri sulfo- ve glukuro- konjugatları olarak atılır. Bir steroidin konjugasyonu genellikle steroidin aktivitesini azaltır veya ortadan kaldırır. Ancak bu, hedef dokularda ester bağının hidroliz olabildiği ve aktif form yeniden oluştuğu için tümüyle doğru değildir. Ayrıca östrojen konjugatlarının biyolojik aktivitesi olabilir ve sülfatlı konjugatların aktif olarak salındıkları ve öncül olarak yapılabildiği bilinmektedir. Ancak, genellikle karaciğer ve barsak mukozasında konjugasyon deaktivasyonda idrar ve safrayla atılımdan önce ve atılma için şart olan bir basmadır.

III-D. Menopoz: Endokrinolojisi

2001 yılında menopozal geçişin devrelerinin belirlenmesinde konsensus sağlamak için bir çalışma grubu toplanmıştır. Şekilde de görüldüğü üzere, menopozal geçiş (perimenopoz) menstruel bozukluğa göre erken ve geç fazlara bölünmüştür (Tablo 5) (19).

Tablo 5: Üreme yaşlanmasının evreleri. (Strauss J. Reprodüktif Endokrinoli'den) (19).

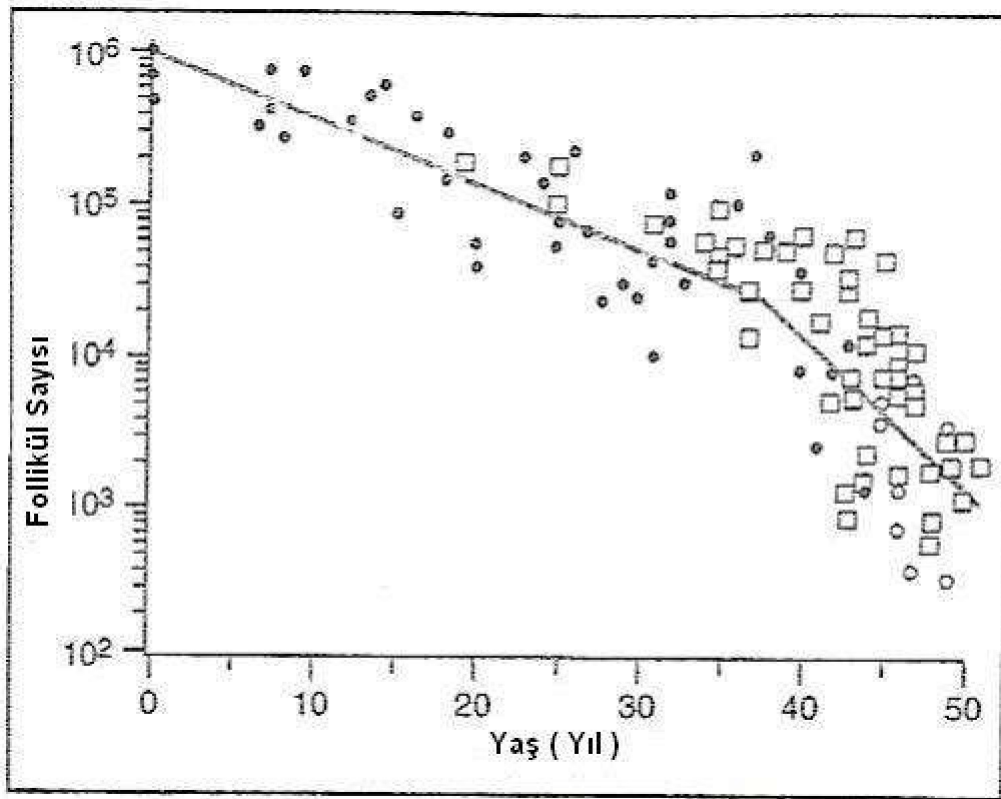
Son Menstrüel Periyod								
Evreler	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminoloji	Üreme Çağı			Menopozal Geçiş		Postmenopoz		
	Erken	Pik	Geç	Erken	Geç *	Erken *	Geç	
				Perimenopause				
Evrenin Süresi	Değişken			Değişken		Ⓐ 1 yıl	Ⓑ 4 yıl	Ölene Kadar
Menstrüel Dönem	Değişken	Düzenli		Değişken Siklus Uzunluğu	2 Aylık Gecikmeden Amenoreye Kadar Değişen		Hiçbiri	
Endokrin	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

*Vazomotor Semptomlarla karakterizedir.

Bu olaylar değişken bir zaman periyodunda oluşur ve hipoöstrojenizmle devam eden hızlı bir oosit azalması olur.

Yumurtalık; doğumdan menopozun başlangıcına kadar belirgin olarak değişir. Primordial foliküllerin sayısı olarak en fazla olduğu dönem 20. gebelik haftasıdır ve bu zamandan sonra, 37 yaşına kadar, belli bir hızda atreziye uğrarlar. 37 yaş ve menopoz arasında primordial foliküllerdeki azalma belirgin olarak daha hızlıdır ve 1000 folikül kalana kadar devam eder (Şekil 10). Bu kalan foliküller de yapı olarak atretiktir.

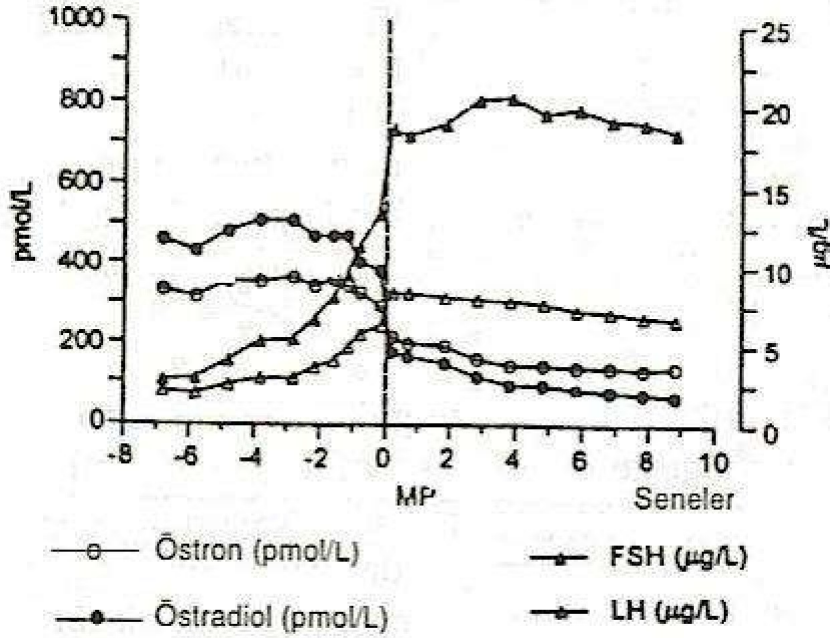
Şekil 10: Yaşa bağlı primordial folikül azalması.



Her ne kadar perimenopozal değişikliklerin endokrinolojik olarak geliştiği düşünülse ve menstruel değişikliklerle sonuçlansa da; bu periyoddan birkaç yıl öncesinde, üreme kapasitesinde belirgin bir azalma olur. Bu azalma gametojenik ovaryen yetersizlik olarak tanımlanabilir. Gametojenik yetersizlik, erken foliküler faz inhibin salınımında azalmayla, serum FSH seviyelerinde yükselmeye ve de doğurganlıkta belirgin bir azalmayla ortaya çıkar. Ancak bu değişiklikler, normal menstruel fonksiyonlar ve herhangi bir endokrin yetersizlik olmadan da görülebilir.

Her ne kadar ,endokrin ve menstruel fonksiyonlarda, menopoza 3 yıl öncesine kadar bazı değişiklikler olsa da; ovaryen östrojen üretimindeki asıl azalma menopoza 6 ay öncesine kadar oluşmaz (Şekil 11). Androjen seviyelerinde de çok yavaş bir azalma olur (androstenedione ve testosterone) ve bu perimenopozal devrede tam olarak tespit edilemez.

Şekil 11: Perimenopozal geçiş dönemindeki ortalama FSH, LH, östradiol ve östrone seviyeleri.



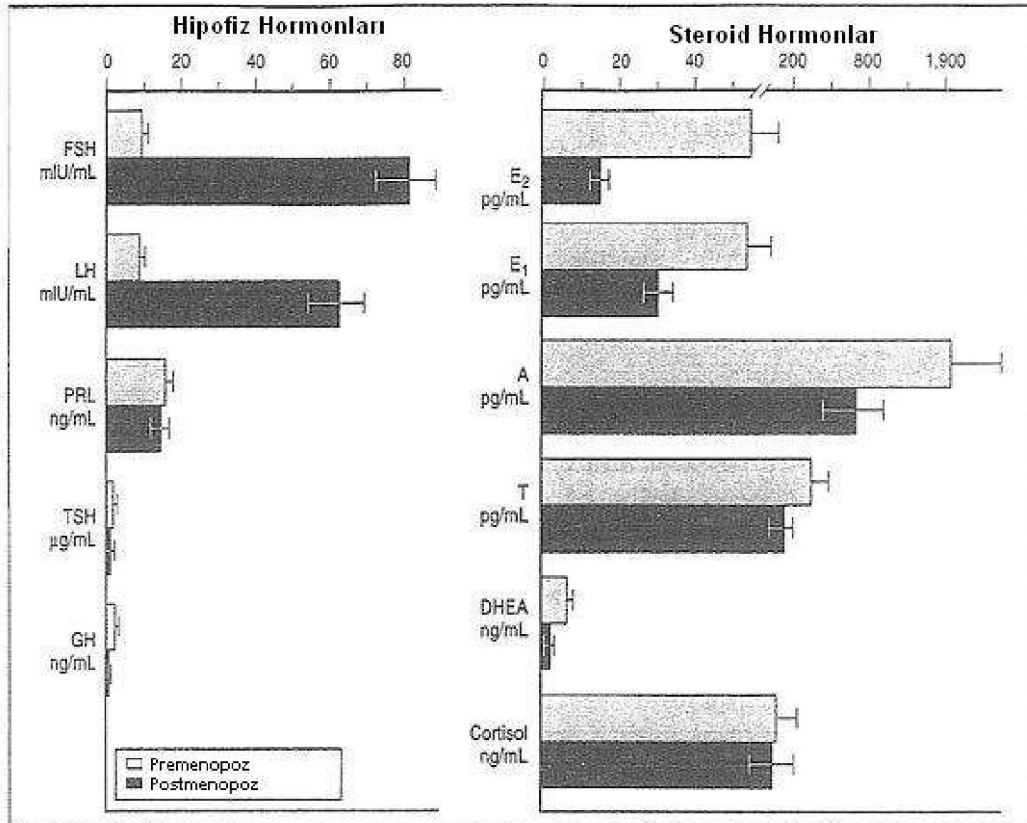
Granüloza hücrelerinin ürünleri FSH'nın feedback kontrolü için çok önemlidir. Foliküler ünitelerin fonksiyonel kapasiteleri azalırken, FSH'ı baskılayan maddelerin salınımı da azalır. En dikkat çekici olanı da; geç otuzlu yaşlarda, inhibin B seviyeleri erken foliküler fazda daha düşüktür. FSH seviyeleri yaşlı anovulatuvar kadınlarda gençlere göre tüm siklus boyunca daha yüksektir.

Perimenopozal devreye girerken yumurtalığın fonksiyonel kapasitesi de azalır. Gonadotropinlerle stimülasyon yapılacak olursa; östradiol seviyeleri genç ve yaşlı kadınlarda fazla değişmez fakat 35 yaşın üstündeki kadınlarda total inhibin üretimi daha azdır.

Her ne kadar yaşla birlikte, oosit sayısında belli bir hızda azalma olsa da; 37 ve 38 yaş civarında hızlanmış bir atrezi olur. Bu hızlanma için belli bir sebep olmasa da, muhtemel bir teori aktivin sekresyonuyla ilgilidir. Granüloza hücreleri tarafından yapılan aktivin FSH reseptör ekspresyonunu uyarmak için önemlidir ve FSH seviyelerindeki yükselme daha fazla aktivin üretimi ve dolayısıyla FSH etkisinin artmasıyla sonuçlanır. Yaşlı kadınlarda yüksek aktivin, düşük inhibin B seviyeleri bulunmuştur. Aktivinin bu otokrin etkisi granüloza hücrelerinin hızlı büyüme ve değişimine sebep olabilir. Aynı zamanda, aktivinin farelerde preantral folikül havuzunun büyüklüğünü artırdığı gösterilmiştir ve bu foliküller daha atretik olmaktadır.

Şekil 12'de postmenopozal kadınların hormon seviyeleri, ovulatuar kadınların erken foliküler fazıyla karşılaştırılmıştır.

Şekil 12: Postmenopozal kadınların hipofiz ve steroid hormon seviyelerinin premenopozal kadınlarla karşılaştırılması (Strauss J. Reprodüktif Endokrinoli'den) (19).



En önemli bulgular; östradiol ve östron seviyelerindeki belirgin düşmelerdir. Serum östradiol seviyesi östrona göre daha fazla azalır. Östron primer olarak androjenlerin periferik aromatisasyonu ile oluşur. Ooforektomi olan kadınlarda östradiol seviyeleri ortalama olarak 15 pg/ml civarındadır. Serum östron seviyeleri de ortalama 30 pg/ml civarındadır, ancak şişman kadınlarda, aromatisasyonun daha fazla olması nedeniyle daha yüksek olabilir.

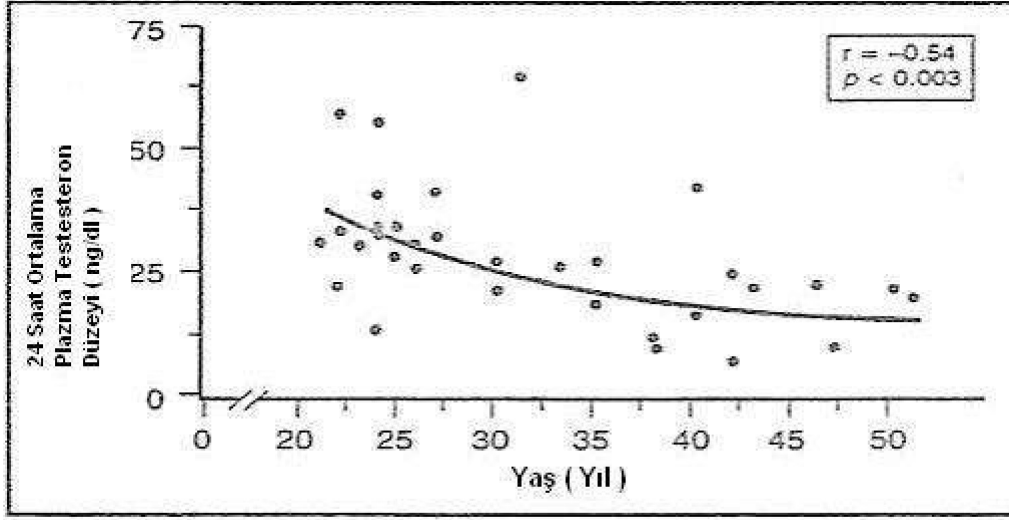
Östronsülfat bir östrojen konjugatıdır ve dolaşımdaki östrojenin sabit bir rezervuarı olarak çalışır ve postmenopozal kadınlarda, östronsülfat seviyeleri östrojenler içinde en yüksektir.

FSH ve LH'daki yükselmeler dışında diğer hipofiz hormonları etkilenmez. Özellikle Büyüme Hormonu (GH), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) seviyeleri normaldir. Serum prolaktin seviyeleri çok hafif olarak azalabilir çünkü prolaktin seviyeleri östrojen seviyelerinden etkilenir.

Hem postmenopozal yumurtalık hem de adrenal bezi androjen üretimine devam eder. Yumurtalık androstenedion ve testosteron üretmeye devam eder ve bu üretimin kısmen de olsa LH bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bu hormonların seviyeleri bilateral ooforektomi olan kadınlarda daha azdır. Adrenal bezleri de androstenedion, dihidroepiandrostenedion ve dihidroepiandrostenedionesülfat üretimine devam eder ancak kortisol sekresyonu etkilenmediği halde bunların seviyeleri yaşla bağlı olarak azalır.

Testosteron seviyeleri de yaşla beraber azalır (Şekil 13).

Şekil 13: 24 saatlik ortalama total testosteron seviyelerinin yaşla karşılaştırılması.



Postmenopozal kadınlarda serbest testosteron ölçümü daha yararlıdır. Menopozdan sonra SHBG seviyeleri azalır ve böylece daha yüksek serbest testosteron seviyeleri oluşur. Oral östrojen alan kadınlarda SHBG seviyeleri yükseldiği için serbest testosteron seviyeleri düşüktür.

OSTEOPOROZ :

Osteoporozun ilk defa kesin tarifi 1829 yılında histolojik olarak gözeli kemik anlamına gelen "porous bone" başlığı altında Strasbourg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. 19. yüzyıldaki Fransız ve Alman hekimleri osteoporozdan bahsedip; normal mineralize olmuş fakat miktarı azalmış kemik dokusu olarak tarif etmiştir. Takiben hastalığın balık yağı ile tedavisi 1824'te, güneşle olan ilişkisi ise 1919 yılında ortaya konmuştur. İngiliz bilim adamlarınca 1922 yılında kemiğin mineralizasyonunda D vitaminin rolü ortaya konmuştur. Hastalığın östrojen yetmezliğine bağlı olduğunu ilk ifade eden 1940 yılında Fuller Albright ve arkadaşları olmuştur. Kırıktan korunma 1973'de, cerrahi menopozdan sonra hormon kullanımı 1976'da, postmenopozal ve senil osteoporoz ayrımı ancak 1983 yılında yapılabilmektedir. Son olarak osteoporoz daha önce de belirtildiği gibi 2000 yılında National Institutes of Health tarafından tanımlanmış ve düşük kemik kütlesi, kemiğin mikromimarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize sistemik bir hastalıktır olarak ifade edilmiştir (20).

Etyolojik yönden primer ve sekonder olmak üzere iki grupta gözden geçirilebilir. Vakaların büyük çoğunluğu (%80) primer osteoporoz olarak karşımıza çıkarken sadece %20'si diğer hastalıklara sekonder olarak oluşmaktadır.

Primer osteoporoz:

A-İdyopatik juvenil

B-İdyopatik (nedeni tam aydınlatılamayan premenopozal kadın, gebelik, genç ve orta yaşlı erkek)

C-İnvolusyonel (Tip I-postmenopozal, Tip II-senil) olmak üzere 3 bölüme ayrılır.

1-a)İdyopatik Juvenil Osteoporoz: Puberte öncesi kız ve erkek çocuklarda görülür. 2-4 yıl süren akut bir klinik seyir takip eder ve kemik büyümesi devam ederken spontan bir remisyon olur.

1-b)İdyopatik Osteoporoz: Genç erişkinlerde her iki cinste de görülen etyolojisi kesin bilinmeyen, omurga, kaburgalar ve iskeletin uzun kemiklerinde kırıklarla seyreden tipidir. Klinik gidiş hafif veya ağır olabilir ancak genelde ilerleyici ve tedaviye dirençlidir.

1-c)İnvolusyonel Osteoporoz: En sık görülen şekildir.Orta yaşlarda başlayarak, yaşla birlikte artar. Bu tip osteoporoz iki gruba ayrılır. Menopoz sonrası oluşana Tip I, yaşlandıkça oluşana ise Tip II olarak adlandırılır.

Tablo 6: İnvolusyonel osteoporoz tiplerinin özellikleri
--

Özellik	Tip I Postmenopozal	Tip II Senil
Yaş (yıl)	50-75	
Cinsiyet oranı (Kadın:Erkek)	6:1	
Kemik kaybı şekli	Genelde trabeküler	Trabeküler ve kortikal
Kemik kaybı hızı	Hızlı/kısa sürede	Yavaş/uzun sürede
Kırık bölgesi	Omurga (Kompresyon) Distal radius	Omurga (kama) Kalça
Patogenez	Rezorpsiyon artışı	Formasyon azalışı
Serum kalsiyumu	Normal	Normal
Serum fosforu	Normal	Normal
Alkali fosfataz	Normal (kırıkta artar)	Normal (kırıkta artar)
İdrar kalsiyumu	Artmış	Normal
Paratiroid fonksiyonu	Azalmış	Hafif artmış
Kalsiyumun barsaktan absorpsiyonu	Azalmış	Azalmış
25 (OH) D'nin 1,25 (OH) ₂ D (böbrekte değişimi)	PTH azalması sonucu sekonder olarak azalır	1-alfa (OH) ase azalan cevabı nedeniyle primer azalır
Esas nedenler	Menopozia ilgili	Yaşlanma ile ilgili
Yüksek riskli hastalarda	Antirezorbtif tedavi: östrojen, kalsitonin, SERM, bifosfonat, kalsiyum, Vitamin D, yeterli ağırlık taşıyıcı, egzersiz, risk faktörlerini azaltma	Kalsiyum ve D vitamini Diğer ilaçlar, yeterli ağırlık taşıyıcı egzersiz, risk faktörlerini azaltma

Tip I postmenopozal Osteoporoz: Trabeküler kemik kaybı normalden oldukça fazla, kortikal kemik kaybı ise normalden hafif yüksektir. Omurgadaki kırıklar genellikle "crush" tipi olup ağır ve de-formasyonla birliktedir. Kemik kaybının hızlandığı bu dönemde trabeküler yapılar zayıflar ve omurgada akut çökmeler gözlenir. Bu dönemde östrojen kaybına bağlı olarak kemik kaybı hızlanır, parathormon (PTH) sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar, 1 alfa-25(OH)² vitamin D yapımındaki azalma ile birlikte barsaktan kalsiyum absorpsiyonu azalır, bu da kemik kaybını hızlandırır.

Tip II senil (yaşlılığa bağlı) Osteoporoz: 70 yaşın üzerindeki kadın ve

erkeklerde etkilendiği yavaş kemik kaybı mevcuttur. Omurga kırıkları kama tipi kırıklardır ve hastada "yaşlı kadın kamburu" diye tarif edilen dorsal kifoza neden olur. Kemik yoğunluğu değerleri gerek trabeküler gerekse kortikal kemikte düşüktür. Senil osteoporozlu hastalarda kemik kaybından sorumlu iki mekanizma; barsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu sekonder gelişen hiperparatiroidizm ve kemik formasyonunun bozulmasıdır.

Sonuç olarak postmenopozal dönemde kemik rezorpsiyonunun hızlı, formasyonun yavaş olduğu şekilde (hızlı kemik kaybeden, hızlı turnover'lı tip) karakterize kemik kaybı hakimken, senil osteoporozda kemik rezorpsiyonunun artmayıp, formasyonun azaldığı bir kayıp mevcuttur (yavaş kemik kaybeden, yavaş turnover'lı tip) (Tablo-6).

Tablo 7: Sekonder Osteoporoz neden olan hastalıklar (devam)				
Endokrin Hast- Eksikliği	Kronik inflamatuvar Hastalıklar	İmmobilizasyon	Renal tübüler asidoz	Kronik obstrüktif Akciğer Hast. İlaçlar
Metabolik nedenler -Kalsiyum vitamin D ve C -Sodyum yetersiz -Östrojen eksikliği (erken menapoz, Postmenopozal akciğer hastalıkları hastalarında amenore) -Protein -Testosteron eksikliği -Hipertiroidi	Romatoid artrit -Spondilitis ankilopoetika -Malabsorpsiyon sendromu/malnutrisyon -Çölyak hastalığı -Gastrik cerrahi -Kronik karaciğer hastalığı (Primer bilyer	Hematolojik ve malolan hastalıklar Genel: Uzun süreli yatak istirahati ve çoklu travma -Multipl myelom -Gaucher hastalığı -Mastositosis -Dissemine karsinom -Orak hücreli anemi -Talasemi -refleks nörovasküler disfonksiyon	Konnektif Doku Hast. (Genetik) -Osteogenezis imperfekta -Homosistinüri -Ehlers-Danlos sendromu -Marfan sendromu -Skorbit	-Alüminyum içeren antiasitler -Kalsiyüri yapan diüretikler -Siklosporin A -Metotreksat -Kortikosteroidler -Heparin -Antikonvülsanlar, epilepsi tedavisi -Lityum -Tiroid hormonları (aşırı doz) -Gonadotropin releasing hormon agonistleri -Diğer sitostatik ajan. -Uzun süreli tetrasiklin -Etanol (etil alkol) -Fenotiazin derivelere
-Hiperparatiroidi -Cushing sendromu (Spontan, iyatrojenik) -insüline bağımlı diabet (Tip i) -Prolaktinoma -Hiperkalsiyüri -Hipopituitarizm -Akromegali -Gebelik -Erişkin hipofofatazisi -Porfiri	siroz, kronik obstrüktif sarılık -Anoreksiya nervoza ve bulimia -Alkolizm	-Lenfoma -Diğerleri (akciğer, meme, prostat metastazları ve radyoterapi)		

Diğer yandan sekonder osteoporozu sebep veren nedenler tablo 7'de özetlenmiştir.

OSTEOPOROZ PATOGENEZİ

Kemik Yapısı

Kemik insan vücudunda önemli fonksiyonları olan özelliğmiş bir bağ dokusudur. Hayati organları korumak, kan hücrelerinin kaynağı olan kemik iliğinin çatısını oluşturmak, kalsiyum ve fosfat gibi birçok iyonun kaynağı ve depo yeri olmak, normal postürün ve bedensel hareketlerin sağlanması gibi birçok önemli görevi vardır.

Kemikte mineralize bir kollajen çatısı bulunmaktadır. Kollajen; matriks kollajen, proteoglikan, non-kollajen proteinlerden oluşur

Kemik kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongiyöz) bölümlerden oluşur. Kompakt kemik uzun kemiklerin diafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Ortasındaki Haversian kanalın içinde damar sistemi, sinirler ve etrafında düzgün dizilmiş tabakalardan oluşur. Trabeküler kemik ise, uzun kemiklerin uçlarında (femur boynu gibi) ve yassı kemiklerin yapısında bulunan kemiktir. İçinde kemik iliği içeren boşluklar ve bağlantılı plaklar bulunduran oluşan gevşek bir sistemdir.

Kemiğin 3 ana hücresi bulunur:

- Osteoklast (kemik yıkımından sorumlu)
- Osteoblast (kemik yapımından sorumlu)
- Osteosit (olgunlaşmış osteoblast)

Osteoklastlar hematopoetik sistemin ana hücrelerinden köken aldığı düşünülen büyük ve multinükleer hücrelerdir. Kemik yıkımı sırasında bir proton pompası yardımıyla hidrojen iyonlarını ortama salarak kemik mineralinin eritilmesini sağlarlar. Bu asidik ortama lizozomal enzimlerin salınması ile kemik matriks parçalanır. Bu işlem sırasında osteoklastların kemik matrikse yapışması ise integrin denilen yüzey proteinleri tarafından sağlanır. Integrinlerin yokluğunda osteoklast işlev göremez.

Osteoblastlar kemik iliğinden köken alan, kemik matriksin yapımından ve mineralizasyonundan sorumlu hücrelerdir. Çeşitli büyüme faktörlerini sentezlerler. Ayrıca osteoklastların farklılaşmasında ve fonksiyonunda önemli görevleri vardır. Osteoblast giderek kendi yaptığı mineralize kemik içinde hapsolür ve osteosit haline dönüşür. Osteoblastların bir kısmı ise kemik yüzey hücresi olarak kalır.

Osteositlerin fonksiyonunun ise, mekanik uyarıları algılayarak kemik cevaplarını oluşturmak yönünde olduğu düşünölmektedir. Kemiğe binen fiziksel uyarının osteosit tarafından üretilen kimyasal haberciler yoluyla kemikte yeniden yapılanmaya neden olduğu ileri sürölmektedir. Bu kimyasal habercilere örnek olarak glukoz 6-fosfat dehidrojenaz, nitrik oksit, prostaglandinler ve insölin benzeri büyüme faktörü verilebilir.

Kemik Yeniden Yapılanması (Remodeling)

Yeniden yapılanma hem kortikal hem de trabeköler kemikte eski kemiğin yerini yeni kemiğin alması ile sonuçlanan ve hayat boyunca devam eden bir süreçtir. Kemik yüzeyde önce aktivasyon ve osteoklastik bir yıkımla başlar. 3 hafta kadar süren bu işlemi takiben osteoid oluşumu ile mineralizasyon tamamlanır. Bu olaylar, ortalama 2-6 ay sürede oluşur ve lokal büyüme faktörlerinin etkisi altında gelişir.

Yapılan kemik yıkılan kemiğe eşit olduğu zaman bir denge (homeostazis) söz konusudur. Osteoklastik yıkım arttığı zaman yeniden yapılanma yüzeyinde lakünaların sıklığı ve derinliği artar. Bu dönemde trabeköller giderek incelir ve yer yer kırılarak ortadan kalkabilir.

Kemik yeniden yapılanması oldukça karmaşık bir mekanizma tarafından düzenlenir. Mekanik stres, sistemik hormonlar (Paratiroid hormon, 1-25 (OH)₂ vitamin D₃, seks steroidleri, tiroid hormonları, glukokortikoidler, kalsitonin) ve lokal büyüme faktörleri bu

düzenlenmede etkilidir.

Kemik Kütlesinin Hayat Boyunca Gösterdiği Değişiklikler

Çocukluk ve ergenlik döneminde hızlı bir iskelet büyümesi gerçekleşir ve 3. dekadın ortalarında doruk kemik kütlesine ulaşılır. Dördüncü dekattan sonra her iki cinsten ve sağlıklı bireylerde yaşa bağlı kemik kaybı oluşmaya başlar. Kadınlarda menopoz yıllarında hızlı kemik kaybı dönemi vardır ve 5-10 yıl kadar sürer. Kayıp hızı trabeküler kemikte daha fazladır. Bunun nedeni metabolik aktivitenin trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre daha yüksek olmasıdır. Trabeküler kemikte yüzeyin hacme oranı fazladır ve bu nedenle daha fazla remodeling ünitesi çalışmaktadır. Hayat boyunca trabeküler kemiğin %50'sinin, kortikal kemiğin ise %35'inin kaybolduğu hesaplanmaktadır.

DORUK KEMİK KÜTLESİ

Doruk kemik kütlesi, normal büyüme sırasında kazanılan en yüksek kemik kütlesi düzeyidir. Bir başka deyişle kişinin yaşlanmasıyla artan kemik kaybı süreci başlamadan önce kişinin kazandığı maksimum kemik miktarıdır. Doruk kemik kütlesi, ileri yaşlardaki kemik kütlesini anlamada ve kırık riskine hassasiyeti ve direnci ortaya koymada önemli bir faktördür. Adolesan dönemde, doruk kemik kütlesinin yaklaşık yarısına yakını hızlı bir kemik büyümesiyle oluşmaktadır. Bu dönem, doruk kemik kütlesini arttırmak ve hayatın

ileriki dönemlerinde osteoporoz riskini azaltmak için önemli bir fırsattır. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bilinmektedir.

Hidroksiapatit, kemiğin en önemli mineralidir. Ağırlığının yaklaşık %40'ını kalsiyum oluşturmaktadır. Kişinin kemik mineral düzeyi diyet ve egzersiz ile değiştirilebilir. Kalçada kemik yoğunluğu 18 yaş civarında doruğa ulaşır ve bundan sonra yaşam boyunca yavaş yavaş düşer. Omurgadaki hızlı büyüme fazı 18 yaşına kadar tamamlanır, ama total omurga kütlesi menopoz sonuna kadar yavaşça artar. Bazı bölgelerde, özellikle fazla kilolu kadınlarda bu artış daha hızlı olmaktadır. Önkol ve el kemikleri, büyümenin durmasından sonra, çok az bir periosteal genişleme gösterdiğinden kütle ve yoğunluğu, paralel olarak değişir. Radial shaftta kemik kütlesi menopoza kadar yavaş bir artış gösterir.

İskelet boyutunu ve yoğunluğunu etkileyen ana etkenler şunlardır:

1- Genetik faktörler

2- Çevresel faktörler (a- Hormonal faktörler, b- Beslenme, c- Fiziksel aktivite)

Doruk kemik kütlesi üzerinde etkili olan bu faktörlerden genetik kodu değiştirmek henüz mümkün olmadığı için çevresel faktörlerin tanınması ve değiştirilmesi osteoporozun önlenmesinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Dolayısıyla hormonal faktörler, beslenme ve fiziksel aktivitenin kontrolü önem kazanmaktadır.

Genetik Faktörler :

Doruk kemik kütlesinin oluşumunda yüksek oranda genetik faktörlerin rol oynamaktadır. Genç yaşlarda genetik faktörlerin doruk kemik kütlesinin belirlenmesinde çevresel faktörlerden daha etkindir. Çevresel faktörler daha ileri yaşlarda önem kazanmaktadır. Ancak doğum öncesi dönemde plasental beslenme düzeyini etkileyen

çeşitli faktörler gibi çevresel etkenler doruk kemik kütlesi belirlenmesinde genetik faktörlerin önüne geçmektedir. Özellikle son yıllarda maternal sigara kullanımı, beslenme ve fiziksel aktivite gibi anneye ait bazı faktörlerin de doruk kemik kütlesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kırık riskinin intrauterin hayat sırasında programlandığı düşünülmektedir. Düşük doğum ağırlığı ve infantil dönemdeki vücut ağırlığı ile yetişkin kemik kütlesi arasında bir bağlantının olduğu savunulmaktadır. En çok araştırılan gen Vitamin D reseptör (VDR) genidir. Çelişkili bilgiler verilmekle birlikte VDR genindeki polimorfizmin kemik mineral yoğunluğunun genetik değişkenliğinin %15-75'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (21,22). Kollajen IA1, östrojen reseptörü, interlökin-6 ve tümör büyüme faktörü-b (TGF-b) genleride etkili olabilecek diğer genlerdir (23-27).

Çevresel faktörler :

A-Hormonal Faktörler: Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler, iskelet büyümesini düzenleyen__insulin benzeri büyüme faktörü-1 ve epifizyel olgunlaşmayı uyarıcı gonadotropik hormonlardır (28). Östrojen eksikliği ve amenore kemik kütlesini azaltıcı etkiye sahiptir (29). Hipotalamo-pitüiter-over aksının disfonksiyonu adolesan kız çocuklarına oligomenore yada sekonder amenoreye neden olarak doruk kemik kütlesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle kız çocuklarında menstrual siklusun gözlenmesi ileriki yaşlardaki osteoporozun önlenmesi bakımından da önemlidir. Çocukluk çağındaki büyüme hormonu kemik kütlesi oluşumu için major belirleyici iken, yetişkinlerde kemik yeniden yapılanmasını etkileyerek kemik mineral yoğunluğunun sürdürülmesini sağlar(30).

B-Beslenme ve Kalsiyum: Kemik dokusu protein ve mineralden oluşur. Enerji, protein, vitamin ve mineral gibi beslenme faktörleri kemiğin kompozisyonuna etki eder. Bunların herhangi birindeki eksiklik, kemiğin boyutunu veya yoğunluğunu, bazen de her ikisini birden etkiler (31).

Doğumda insan vücudunda yaklaşık 25 gr kalsiyum bulunurken, erişkin kadınlarda bu değer 1000 gr kadardır. Bu farklılık diyetle oluşmuştur. Diğer yapısal besinlerden (protein gibi) farklı olarak tutulan kalsiyum miktarı her zaman alınandan daha azdır. Yetersiz kalsiyum alımı, kemiğin enine ve boyuna büyümesini kısıtlamaz. Ancak kalsiyumun yetersiz olması, daha ince korteks ve daha ince trabeküller ile sonuçlanır. Düşük kütleli iskelet oluşumu gerçekleşir. Şekli ve boyutu normaldir.

Sigara kullanımı kemik üzerine toksik etkilidir. Sigara içenlerde barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu azalmakta, sekonder hiperparatiroidi gelişmekte ve kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Alkol tüketimi de kırık riskini arttırmaktadır. Aşırı alkol tüketimi ile kalsiyum emilimi azalır, atılımı ise artar. Alkol ile beslenme alışkanlığı da bozulmaktadır. Protein ve sodyum alımı azalır, protein kaybı artar. Ayrıca alkole bağlı endokrin değişiklikler sonucu testosteron azalması ve kortikosteroid artışı osteoporoz gelişimini kolaylaştırır.

C-Fiziksel aktivite : Egzersiz, erişkinlerde doruk kemik kütlelerini mekanik yüklenme ile arttıran_majör etkidir. Büyüme sırasında yapılan farklı seviyedeki egzersizler, kemik gücündeki artıştan ziyade, uzun kemiklerin çaplarında ve kortikal kalınlıklarında farklılıklara yol açar. Egzersiz ile kortikal kalınlıkta %25 ila %30 oranında bir artış sağlanır, bu da azımsanmayacak bir değerdir. Kemikte yüklenme ne kadar çoksa, kemik birikimi de o kadar çok olur (27).

Türk kadınları üzerinde yapılan bir çalışmada yaşlara göre ortalama değerleri tespit edilmiştir (Tablo 8). Türk kadınlarında spinal doruk kemik kütlelerine dördüncü dekatta ulaşılırken, femoral doruk kemik kütlelerine üçüncü dekatta erişilmektedir. Lomber omurga kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri 20-49 yaş arasında stabil seyretmektedir. 50-

59 yaş ve 60-69 yaş KMY değerleri , 40-49yaş ve 50-59 yaş ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Femur boynu KMY değerleri 20-49 yaş arasında stabil kalmaktadır. Bir önceki dekadla karşılaştırıldığında 50-59 yaş arası KMY değerleri anlamlı derecede düşüktür. 60-69 ve 70-79 yaşlarında da KMY değerlerinde düşme gözlenmiştir. Ultradistal radius ve total vücut KMY değerleri 20-59 yaş arasında aynı düzeyde kalırken her iki bölgede de 60-69 yaş arasında düşme izlenmiştir (32).

Tablo 8 : Türk kadınlarında yaş gruplarına göre ortalama KMY değerleri.

KMY (g/cm ²)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Lumber	1.140 (0.025)	1.166 (0.022)	1.121 (0.016)	1.055 (0.023)	0.934 (0.025)	0.893 (0.026)
F. Boynu	0.973 (0.022)	0.963 (0.019)	0.918 (0.012)	0.872 (0.017)	0.785 (0.018)	0.715 (0.016)
Trokanter	0.796 (0.017)	0.798 (0.019)	0.769 (0.011)	0.741 (0.017)	0.705 (0.020)	0.659 (0.014)
F.Total	0.997 (0.020)	0.976 (0.033)	0.971 (0.014)	0.927 (0.018)	0.858 (0.020)	0.801 (0.016)
R.Distal	0.388 (0.015)	0.382 (0.027)	0.375 (0.032)	0.326 (0.008)	0.264 (0.012)	0.266 (0.010)
Tüm vücut	1.133 (0.014)	1.130 (0.010)	1.131 (0.009)	1,108 (0.015)	1.001 (0.018)	0.971 (0.016)

F:femur , R:radius, KMY:Kemik Mineral Yoğunluğu

RİSK FAKTÖRLERİ

Bugüne kadar epidemiyolojik çalışmalarda osteoporoz oluşumu için bilinen risk faktörleri listeler halinde bildirilmişse de bunların ne oranda osteoporoz yaptığına dair kesin ölçümler ve sonuçlar yoktur.

Az çok hepsi deneyler sonucu bazı varsayımlara bağlıdır. Osteoporoz oluşumu için bilinen risk faktörlerini iki grupta toplamak mümkündür.

-Genetik ,hayat tarzı ,beslenme

-Hastalıklar ve ilaç kullanımı

Genetik-Hayat tarzı-Beslenme:(Tablo 9)

Birçok araştırma genetiğin (21-27), etnik varyasyonların(33) osteoporozdaki etkisini göstermektedir. Düşük ağırlıklılar osteoporoz açısından belirgin bir risk taşımaktadırlar.

Beslenmeyle ilgili faktörlerde osteoporozda önemli yer tutar. Günlük kalsiyum alınımları ortalama 1200 ile 1400 mg civarında olmalıdır. Postmenopozal dönemde alım 1500 mg/gün olmalıdır(34). Yetersiz kalsiyum alımı ile birlikte, kafein, protein, sodyum ve fosfat alınımları da çok önemlidir. Protein sentezi kemik formasyonu için gereklidir (31). Yüksek proteinle beslenenlerde idrarla kalsiyum atılımında artış görülür. Yüksek protein alımında böbrek fonksiyonları, kalsiyum absorpsiyonu, kemik mineralizasyonu, asit-baz dengesi ve insülin salgılanması değişiklikler gösterir. Sülfür içeren amino asitli proteinler idrardan kalsiyum atılımını arttırır. Proteinler, renal tübül kalsiyumun geri emilimini azaltıcı, glomerüler filtrasyonu arttırıcı etkileri ile birlikte asit tamponlanmasında iskelet kalsiyumunu kullanarak osteoporozu kolaylaştırıcı rol oynarlar

Tablo 9:Osteoporoz için bilinen risk faktörleri		
Genetik	Hayat tarzı	Beslenme
-Beyaz ve Asyalı olmak	-Sigara -İnaktivite ,kronik immob.	-Düşük kalsiyum alınımları
-Aile hikayesi	-Nulliparite	-Vejeteryan diyet
-Düşük ağırlık(<58kg)	-Aşırı egsersiz(amenore)	-Aşırı alkol alınımları -Sürekli fazla pottein alınımları
	-Erken menopoz	
	-Geç menarş, puberte	

Fazla sodyum alımı idrarla kalsiyumun atılımına neden olur. Ayrıca mineralize dokunun kalitesini de etkiler. Alüminyum içeren antiasitler barsakta fosfatı bağlayarak idrarla

kalsiyum kaybettirirler.Kafein de aynı şekilde etki gösterir. Sodyum, antiasitler ve kafein idrardan kalsiyum atılımını arttırarak negatif kalsiyum dengesine neden olurlar. Diğer minerallerin (çinko, bakır, manganez, magnezyum) eksikliğinde de kemik formasyonu bozulur.

Günde 150 mg kafein (1 büyük bardak kahve) alınca idrada 5 mg. kalsiyum atılmaktadır. Bu etkinin prostaglandin sentezini etkileyerek olduğu düşünülmektedir. Buna karşın çay içilince kemik kaybı olmadığı, aksine teofilin'in koruyucu etki göstermektedir. Sigara içince östrojen düzeyinin düştüğü, buna bağlı olarak menopoz yaşının öne geldiği, sigara içenlerin daha zayıf oluşları nedeniyle yağ dokularından östrojen yapımının daha az olduğu ve bütün bu nedenlerin kemik kütesini azalttığı bilinmektedir. Sigara içenlerin yaşam süresi sigara içmeyenlerden daha az olduğuna göre yaşam boyu kırık oluşma ihtimali her iki grupta pek farklı olmayacağı düşünülebilirse de, 5 yıl yaşam süresi kılsa dahi yaşa bağlı kırık riskinde 2 kat artma olmaktadır(35). Yine alkolde benzer şekilde kırık riskini arttırmaktadır. Alkol osteoblastlar için oldukça toksik etki gösterir (36). Bunlunla birlikte hormonal düzeyde yarattığı değişiklikler (hipogonadizm), kalsiyum Emiliminde azalma, atılımındaki artma , D vitamini metabolizmasında bozulma, protein ve sodyum alımında azalma bilinen diğer etkilerindendir. Alkol kullanan kişilerde bilindiği üzere düşme riskide oldukça artmıştır.

Hastalıklar	Anoreksia Nervosa ,çölyak Hast. ,Tirotoksikosis ,Hiperparatiroidizm ,Cushing's Send. ,Tip I Diyabet ,Osteogenesis imperfekta ,Romatoid Artrit ,Hemolitik Anemi send. ,Fenilketonuri , Endometriosis ,Sarkoidoz ,Hiperprolaktinemi ,Akromegaly ,Turner Send.
İlaç kullanımı	Tiroid Repl. Tedavisi ,Glukokortikoidler ,Lityum ,Kemoterapi ,GnRH agonistleri, Siklosporin, Heparin, Kumadin, Antikonvulsanlar

Bilindiği üzere birçok hastalık ve uzun süreli ilaç kullanımı kadınlarda postmenopozal dönemdeki kırık riskini arttırmaktadır. Hipertiroidizm kalsiyum Emilimini azaltan, atılımını arttıran ve kırık riskini bu yönleriyle arttırabilen bir hastalıktır(37,38).

Hipertiroidizm gibi hiperparatiroidizm'de kırık riskini artıran diğer bir hastalıktır(39). Tip I diyabette hastalığın çocukluk döneminden beri süre gelmesi hastalığın kemik kütlesini uzun yıllar etkisi altında tutmasına neden olur. Bunların dışında anoreksia nervosa, lyak hastalığı, kortikosteroid kullanımıda diğer önemli risk faktörlerindedir(40-43).

Dual Enerjili X-ışını Absorbsiyometri (DEXA)

Günümüzde kemik yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem DEXA'dır. DEXA yöntemi tanısal ölçümlerde en uygun seçenek olup kemik mineral yoğunluğu tarama yöntemleri arasında önceliğini korumaktadır. (44,46) DEXA, Dünya Sağlık Örgütü'nün osteopeni ve osteoporoz sınıflandırılması için kullandığı kriterler içerisinde yer almaktadır.(47)

DEXA iki farklı enerji seviyesindeki X-ışınlarının vücut içindeki atenuasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır.(48) X-ışını atenuasyon katsayısı dokunun atom numarasına ve fotonun enerjisine bağlıdır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşırlar. Düşük enerji seviyesindeki atenuasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenuasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının yalnızca kemiğe ait olduğu hesaplanabilmektedir. Netice olarak BMC(bone mineral content, ölçüm yapılan alandaki kemik mineral içeriği olup birimi gr'dır) ve KMD (bone mineral density, ölçüm yapılan alandaki kemik mineral dansitesi olup birimi gr/cm²'dir) hesaplanmaktadır. KMD ölçümü için yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden, hastaya verilen radyasyon dozu çok düşüktür. (44,49)

Osteoporoz belirlenmesi için ideal iskelet sistemi bölgesinin seçimi tartışma konusu olmakla birlikte, osteoporotik değişikliklerin saptanmasında kemik turnover'ının en yüksek olduğu bölgelerin (trabeküler kemik) incelenmesinin en hassas olduğu hakkında fikir birliği mevcuttur. Yapılan longitudinal çalışmalar ölçümü yapılan iskelet sistemi alanlarının (vertebra, femur, radius, kalkaneus veya tüm vücut) herhangi bir yerdeki fraktür riskinin saptanmasında yararlı olduğunu göstermiştir.(50) Bununla birlikte belirli bir bölgedeki fraktür riskinin belirlenmesinin en doğru yöntemi, bu bölgedeki KMD değerinin hesaplanmasıdır.

Lomber vertebra: Lomber vertebra KMD ölçümü için hasta çekim masasına sırt üstü yatırılır. Lomber lordozu azaltmak için, hastanın dizlerinin altına uygun aparatlar yerleştirilerek kalça ve diz hafif fleksiyona getirilir. DEXA sistemlerinde genel olarak L1-4 vertebralar posteriyor-anteriyor(PA) veya anteriyor-posteriyor (AP) projeksiyonda tetkik edilirler. DEXA çekimlerinde amaç vertebra corpusunun KMD değerinin

hesaplanmasıdır. Osteofitik oluşumlar abdominal aortadaki kalsifikasyonlar, dejeneratif faset hipertrofisi ve dejeneratif disk hastalığına bağlı intervertebral disk aralığının daralması gibi nedenler PA projeksiyondaki incelemelerde KMD değerlerinin olduğundan yüksek çıkmasına neden olabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda DEXA yönteminin önemli bir eksikliğini oluşturmaktadır. Bu nedenle lomber vertebraların lateral projeksiyonda DEXA inceleme tekniği geliştirilmiştir. Lateral DEXA incelemeleri kortikal kemiği oluşturan vertebra oluşumlarını ekarte ederek, trabeküler kemiği oluşturan vertebra korpusunun yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak vermektedirler. (44,51,52) Bu nedenle vertebra korpusunun değerlendirilmesinde KBT ve lateral DEXA ölçümleri, standart PA DEXA ölçüm sonuçlarına göre daha anlamlıdır. (53,54) Bununla birlikte lateral DEXA yönteminde L4 seviyesinde iliak krest ve L2 seviyesinde kostalara bağlı oluşabilen üst üste binme sonucu, ölçülen kemik dansitesi gerçek değerinden hafifçe yüksek bulunabilir.

Proksimal femur: Proksimal femur KMD incelemesinde femur boynunu çekim masasına paralel hale getirmek için femura hafif abduksiyon ve internal rotasyon yaptırılır. Proksimal femur DEXA incelemesi ile femur boynu, trokanter, Wards üçgeni ve total kalça BMD ölçümleri yapılabildiği gibi proksimal femur geometrisini gösteren kalça eksen uzunluğu (HAL) (55,56) ve boyun -şaft açısı (NSA) (57,58) gibi parametrelerin de değerlendirilmesi mümkündür. (75) Bunlardan femur boynu KMD değeri osteoporoz tanısında en sık kullanılan kalça parametresidir.

Periferik bölgeler: Periferik bölgelerin KMD ölçümlerinde distal radius, falankslar ve kalkaneuslar kullanılmaktadır. Distal radiusun DEXA incelemesinde radiusun ultradistal, distal (mid-radius) ve radius shaftı (1/3-radius) kısımlarının KMD incelemesi yapılır. Bunlardan ultradistal bölge trabeküler kemiğin en fazla bulunduğu kısım olması nedeniyle ön kol KMD değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Distal radius, falankslar ve kalkaneus gibi periferik alanlar için geliştirilmiş ofis kullanımları için daha uygun olan taşınabilir cihazlar da mevcuttur. Bu yöntemler tarama çalışmaları için kullanışlı olmakla birlikte tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılamazlar ve standart DEXA incelemelerinin düşük hata oranlarına sahip değildirler. Bununla birlikte tasarlanan alanlardaki fraktür riskini ölçmek ve tahmin etmek için iyi bir KMD değerlendirilmesine olanak sağlamaktadırlar. (59,60)

Tüm vücut incelemesi : Tüm vücut DEXA incelemesi tüm iskelet sistemine kapsamlı bir bakış sunabilmesi açısından ilginçtir. Tüm vücut DEXA taraması kafatası,

kollar, kostalar, dorsal lomber vertebralar, pelvis ve alt ekstremitte subgrupları ile birlikte tüm iskeletin BMC ve KMD değerlerini verebilmektedir. (61) İki farklı enerjideki X ışınlarının atenuasyon oranları üzerinden yağ dokusu ve kemik dokusunun ayrı ayrı kitleleri hesaplanabilmektedir.(62)

KMD Değerlerinin Yorumlanması

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMD değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak WHO tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır. (62)

WHO tarafından BMD değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar

BMD durumu	SD	T-skoru
Normal	<1	-1'den daha iyi
Osteopeni	1-2.5	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	>2.5	-2.5 'dan kötü
Şiddetli osteoporoz	>2.5 ve bir yada daha fazla kırık olması	-2.5 'dan kötü ve bir ya da daha fazla kırık

*KMD; Kemik mineral dansitesi

*SD : Standart sapma değerleri genç erişkin KMD ortalamalarına göredir. Normalden her bir standart sapma %10-15'lik kemik mineral kaybına ve kırık riskinin iki kat artmasına karşılık gelir.

KMD skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (t ve z skorları) kullanılmaktadır.T skoru, aynı cinsten genç sağlıklı bireylerin (20-35 yaş,genç-erişkin) KMD ortalamasından standart sapmayı ifade etmektedir

T-skoru =Ölçülen KMD-Genç erişkin KMD/Genç erişkin standart deviyasyonu

formülü ile hesaplanır. T skorundaki belirgin azalma, KMD değerinde önemli bir azalmayı ve artmış fraktür riskini göstermektedir. (63)

KMD'nin yorumlanmasında kullanılan Z skoru ise, aynı cins ve yaş grubundaki bireylerin KMD ortalamasından sapmayı ifade etmektedir. (64)

Z-skoru = Ölçülen KMD-Kendi yaş grubu KMD/Kendi yaş grubu standart deviyasyonu

formülü ile hesaplanır. Rutin klinik uygulamalarda osteoporoz tanısında t skorunun kullanılmasından dolayı, z skoru ölçümünün güncel kullanımı tartışmalıdır. Bununla birlikte örneğin çok negatif bir z skoru, kendi yaş grubundaki emsallerine göre, bireyin KMD'sinin daha kırılğan olduğunun göstergesidir. Böyle bir durumda, hastada örneğin hiperparatiroidi gibi daha ileri bir araştırmayı gerektirebilecek herhangi bir patolojiye ait sekonder bir bulgu olabileceği konusunda uyanık olunmalıdır. Otuz yaşın altındaki genç hastalarda z skoru kullanımı daha uygun görülmektedir. (60)

Kemik mineral yoğunluğundaki genç-erişkin veya bireyin kendi yaş grubu ortalamasından %10 sapma, t veya z skorlarında +-1'lik değişmeye neden olmaktadır. Örneğin z skorunun +1 olması, bireyin kendi yaş grubuna göre kemik mineral yoğunluğunun % 10 fazla olduğunu göstermektedir. Buna karşılık z skorunun -2 olması, bireyin kendi yaş grubuna göre kemik mineral yoğunluğunun % 20 düşük olduğunu göstermektedir. KMD değerindeki azalmaya bağlı olarak osteoporotik fraktür riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda 1 SD düzeyindeki azalma fraktür riskindeki iki kat artışa karşılık gelmektedir. (64,65,66)

Bireylerde kemik fraktürü gelişimi yaşam kalitesinin bozulmasına, mortaliteye ve morbiditeye neden olmaktadır. Kalça ve vertebra bölgesinden yapılan DEXA ölçümleri ile elde edilen düşük KMD sonuçları, fraktür gelişiminin tahmininde kullanılan risk faktörleri içerisindeki en önemli parametrelerdir. (67) Vertebra ve kalçanın önemli ölçüm alanları olması, bu alanlarda osteoporotik fraktürlerin sık olarak ortaya çıkması nedeniyledir. Kalça fraktür riski değerlendirilmesinde proksimal femur KMD ölçümü en güvenilir yöntemdir.(68,69) Hastanın osteoporoz tedavisine verdiği cevabın izlenmesinde ise vertebra korpuslarındaki metabolik olarak aktif kemik mevcudiyeti (trabeküler kemik) nedeniyle, vertebra KMD ölçümü daha duyarlıdır. (70)

DEXA'nın kesinlik değeri %0.5-2, doğruluk değeri %3-5 olup; KMD ölçüm zamanının kısa olması ve hastaya verdiği radyasyon dozunun akciğer grafisinin % 10'u gibi düşük düzeylerde olması ve lateral vertebra incelemesine olanak tanınması gibi avantajları vardır. Bununla birlikte yumuşak doku içeriğinin bireyler arası değişkenlik göstermesinden dolayı DEXA'nın doğruluğu sınırlanabilmektedir. Yüksek hidrojen içeriği nedeniyle, yağ dokusunun atenüasyon katsayısı diğer yumuşak dokulardan farklıdır. X ışınlarının yolları boyunca karşılaştıkları yumuşak doku kompozisyonlarındaki farklılıklar kemiğe komşu yumuşak doku referansı ile kıyaslandığında KMD ölçümünde hatalara neden olabilmektedir.(71,72)

Sonuç olarak, kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporozla bağlı fraktür riski olan hastaların tanısında ve takibinde önemli bilgiler vermektedir. Osteoporozla bağlı kırık oluşma ihtimali KMD'deki azalmayla ilişkili olarak belirgin artış göstermektedir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DEXA yöntemi standart teknik olup bu yöntem ile elde edilen KMD değerleri WHO'nun osteoporoz tanısında kullandığı temel kriterlerdendir. (73,74)

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya şubat 2006 - şubat 2007 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran FSH değerleri 40 IU/L ve üzerinde olanlar ya da son adetlerini 1 yıldan uzun süre önce görmüş olan 535 hasta dahil edildi. Hastaların hiçbiri KMD'ni etkileyecek başka bir ilaç kullanmıyordu. Hastaların hiçbiri postmenapozal veya perimenapozal dönemde hormon replasman tedavisi almamıştı. KMD değişikliğine yol açacak endokrin ve metabolik hastalıklar (azotemi, hiperparatiroidi, hipertiroidi, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği) , ve diğer ek sistemik hastalıkları tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Boy (cm), kilo (kg), ölçüldü. BMI hesaplandı Çalışmaya alınan tüm kişilerin en az 12 saatlik açlık periyodundan sonra biyokimyasal parametrelerinden plazma glukoz, FSH (follikül stimülan hormon), e2, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP (Alkalin fosfataz), TSH (tiroid stimülan hormon), sT3, sT4 PTH (parathormon), ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), GH (growth hormon), testesteron, kortizol, DheaSO4 (dihidroepiandrosteron sülfat), düzeyleri ölçüldü. Kemik mineral dansiteleri DEXA (dual enerji X-ray absorpsiyometri) yöntemi ile belirlendi. Tüm vücut dansitometrileri incelenen hastalarda T ve Z skorları, lomber ve femoral bölge KMD değerleri (gr/cm^2) ölçüldü. Çalışmaya alınan bütün hastaların biyokimyasal verileri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimyasal ve hormonal parametreler COBAS 6000 aleti ve ticari kitleri kullanılarak bakıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm nümerik değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Nümerik değerler arasındaki istatistiksel farklar Pearson Correlation testi ile saptanmıştır. İstatistiksel analiz, SPSS for Windows 16.0 programı yardımı ile yapıldı. P değeri 0.05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan toplam 535 olgunun ortalama yaşları 55.68 ± 10.43 , ortalama pariteleri 3.18 ± 1.55 'di. Olgularının ortalama boyları 155.60 ± 5.96 cm ve ortalama kiloları 73.61 ± 12.50 kg'dı. Bu bağlamda hesaplanan vucut kitle indekslerinin ortalaması 30.43 ± 5.08 kg/m²'di. Hastaların ortalama lomber total T skoru $-1,3957 \pm 1,3792$, lomber total Z skoru $-0,2275 \pm 1,3422$, femur boynu total t skoru $-0,5855 \pm 1,1094$, femur boynu total Z skoru $0,2109 \pm 1,03$ olarak hesaplandı. (Tablo 11).

Tablo 11: Tüm olgulara ait parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yas	20,00	83,00	55,6879	10,43016
boy	135,00	175,00	155,60	5,96911
kilo	41,00	121,00	73,6168	12,50471
BMI	18,43	52,37	30,4341	5,08588
tsh	,00	32,13	2,1744	2,84885
fsh	40,02	200,00	74,0664	23,93816
e2	5,00	111,70	16,6129	13,54293
serumCa	7,20	87,00	9,7897	3,74544
p	2,20	10,30	3,8364	,74666
mg	1,40	3,30	2,0877	,23276
alp	31,60	237,00	99,3472	30,56167
pth	6,75	914,10	61,5008	64,17774
alt	17,00	243,00	40,2188	14,74730
ast	9,00	79,00	22,4683	8,09444
GH	,05	8,40	,6079	1,13519
testest	2,00	60,87	22,9449	12,53460
kortizol	5,31	31,40	14,0453	5,85798
dheas	5,00	324,40	1,1758E2	61,70881
LtotT	-5,70	9,70	-1,3957	1,37924
LtotZ	-3,70	11,90	-,2275	1,34220
ftotT	-5,10	3,70	-,5855	1,10947
ftotZ	-3,40	4,20	,2109	1,03009
Valid N (listwise)				

TABLO:11 Çalışma hastalarının korelasyon analizleri

		Correlations			
		LtotT	LtotZ	ftotT	ftotZ
yas	Pearson Correlation	-,280**	,183**	-,332**	,108*
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,013
boy	Pearson Correlation	,278**	,145**	,166**	,045
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,000	,304
kilo	Pearson Correlation	,379**	,368**	,533**	,555**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000
BMI	Pearson Correlation	,265**	,312**	,465**	,541**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000
tsh	Pearson Correlation	,037	,014	,093	,072
	Sig. (2-tailed)	,469	,788	,067	,157
fsh	Pearson Correlation	-,016	-,120	-,144	-,219**
	Sig. (2-tailed)	,843	,141	,075	,006
e2	Pearson Correlation	,116	,071	,067	,027
	Sig. (2-tailed)	,156	,386	,413	,745
serumCa	Pearson Correlation	-,004	-,006	,032	,031
	Sig. (2-tailed)	,936	,898	,504	,523
alp	Pearson Correlation	,013	,025	,040	,062
	Sig. (2-tailed)	,785	,599	,394	,187
pth	Pearson Correlation	-,070	-,003	-,119	-,053
	Sig. (2-tailed)	,269	,959	,059	,404
alt	Pearson Correlation	,001	-,026	,010	-,017
	Sig. (2-tailed)	,981	,560	,822	,706
ast	Pearson Correlation	-,076	-,050	-,142**	-,129**
	Sig. (2-tailed)	,094	,272	,002	,004
p	Pearson Correlation	,021	,000	,122*	,105*
	Sig. (2-tailed)	,662	,988	,012	,030
mg	Pearson Correlation	-,126*	-,112*	-,005	,008
	Sig. (2-tailed)	,016	,032	,919	,880
GH	Pearson Correlation	-,026	,023	,013	,051
	Sig. (2-tailed)	,799	,821	,897	,622
testest	Pearson Correlation	-,058	-,120	,048	,003
	Sig. (2-tailed)	,538	,198	,606	,978

kortizol	Pearson Correlation	,102	,136	,113	,142
	Sig. (2-tailed)	,250	,126	,202	,108
dheas	Pearson Correlation	,029	-,068	,176	,105
	Sig. (2-tailed)	,752	,459	,053	,252

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Çalışma grubundaki hastaların yaşları ile LtotT ve FtotT skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.00). hastaların yaşları ile LtotZ ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p:0.00,p:0.01)

Hastaların boyları ile LtotT, LtotZ ve FtotT arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanırken (p:0.00,p:0.001,p:0.00), FtotZ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0.304).

Hastaların kilo ve BMI'leri ile LtotT, LtotZ, FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p:0.00).

Hastaların tsh,dheas, testesteron,kortizol, gh, alt, pth, alp, Ca, E2 değerleri ile LtotT, LtotZ, FtotT ve FtotZ skorlarının hiçbirini arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Fsh değerleri ile FtotZ arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.006).

Hastaların ast değerleri ile FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.002, p:0.004).

Hastaların P değerleri ile FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p:0.012, 0.030).

Hastaların Mg değerleri ile LtotT, LtotZ skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.016, p:0.032).

TARTIŞMA

Postmenapozal hastalarda yapılan osteoporoz ve KMD nin kandaki biyokimyasal ve hormonal değerlerle ilişkisinin değerlendirilmesine yönelik literatürde yer alan bazı çalışmaların sonucu incelendiğinde KMD ve serum değerleri arasındaki ilişkinin çok netleşmediği ve farklı sonuçlar saptandığı gözlenmektedir.

Acar ve ark yaptığı 75 postmenapozal kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada bazı parametrelerle negatif ve pozitif korelasyonlar saptamalarına karşın serum hormon düzeylerinin kemik mineral durumunu değerlendirmede yararlı parametreler olmadığı sonucuna varmışlardır. (76)

Acar ve ark çalışmalarında KMD ile BMI arasında negatif ilişki saptamışken biz çalışmamızda bu ilişkiyi pozitif ilişki olarak saptadık ayrıca acar ve ark KMD ile testesteron ve Ca arasında pozitif korelasyon saptamasına karşın çalışmamızda her ikisi ile anlamlı fark saptamadık.

Mastaglia SR ve ark yaptıkları bir çalışmada endojen steroidlerin KMD zerine olan etkilerini incelemişlerdir ve sonuç olarak 7 pg/ml ye düşen E2 seviyelerinin KMD nin devamlılığı için yeterli olduğunu ortaya koymuşlardır. (77)

Kulak ve ark inceledikleri doğal ve cerrahi menapoz grupları arasında, serum androjen seviyelerine bağlı olarak KMD leri arasında anlamlı fark saptamamıştır. (78)

Çalışmamızda kulak ve ark'ın sonuçlarına benzer olarak serum androjen seviyeleri ile KMD arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Fogle ve ark yaptıkları çalışmada overlerin postmenapozal dönemde aktif olduğu ve dolaşımdaki testesteronun önemli bir kaynağı olduğunu ve bu işlevini menapozdan 10 yıl sonrasına kadar devam ettirdiğini saptamıştır. (79)

Silva ve ark yaş ve östrojen eksikliğinin postmenapozal kadınlarda obezitenin koruyucu etkisinin önüne geçmesinden dolayı bu kadınlara KMD taraması yapılması gerektiğini söylemişlerdir. (80)

Çalışmamızdaki hastaların E2 seviyeleri ile KMD arasında ilişki saptamadık.

Cecconi ve ark primerhiperparatiroidili postmenapozal hastalara growth hormon eksikliği eşlik etmesi durumunda kemik kütlesindeki değişimlerde patolojik rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır. (81)

Van geel ve ark yaptıkları çalışmada endojen testesteron ve östrojenin KMD ile kısmen ilişkili olduğunu söylemişlerdir. (82)

Dourador ve ark yaptıkları çalışmada göstermişlerdir ki KMD'de azalma, artmış FSH ve azalmış östradiol ile ilişkilidir. Fakat serum ve üriner kalsiyum ve parathormon seviyeleri ile KMD arasında ilişki yoktur. (83)

Sun ve ark yaptıkları çalışmada yüksek FSH değerlerinin hipogonadal kemik kaybına neden olduğunu bulmuşlardır. (84)

Çalışmamızda Sun, Dourador, ve Lei ve ark 'a benzer şekilde FSH ile FtotZ arasında zayıf negatif korelasyon saptadık.

Lei ve ark serum FSH seviyelerinin kemik kaybı ve osteoporoz ile ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. (85)

Kotkowiak , bioelementler ile osteoporoz arasındaki ilişki araştırdığı çalışmada KMD ile bioelementler arasında ilişki olmadığını saptamıştır. (86)

Steidl ve ark kemik mineral metabolizması ile ilgili bozukluklarda magnezyumun önemli rol oynadığını söylemişlerdir. (87)

Çalışmamızda magnezyum seviyeleri ile LtotT, LtotZ skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptadık.

Aydın ve ark yaptıkları çalışmada oral magnezyum tedavisinin osteoporotik kadınlarda kemik turnoverini baskıladığını bulmuşlardır. (88)

Sheng ve ark yaptıkları çalışmada yağ ve yağ dışı vücut kitlelerinin lumbar spin ve kalça KMD ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Lumbar spin KMD de en önemli belirleyici yağ kitlesi iken kalça KMD de yağ dışı vücut kitlesi daha önemli olduğunu bulmuşlardır. (89)

Çalışmamızda hastaların kilo ve BMI'leri ile LtotT, LtotZ, FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptadık.

Marcus ve ark yaptıkları çalışmada artmış vücut kitlesinin KMD ile pozitif korelasyon olduğunu ve bunun da fazla kilolu postmenapozal kadınlarda bir miktar iskelet koruması sağladığını söylemiştir. (90)

Sonuç olarak postmenapozal kadınlarda KMD değerlerinin birçok faktörden etkilendiğini çalışmamızda ortaya çıkardık. Literatürdeki diğer çalışmalarla büyük oranda benzer sonuçlar elde ettik. Birçok klinik biyokimyasal ve hormonal değerlerden etkilenen KMD değerlerinin özellikle postmenapozal dönemde takip edilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Amaç: Menopozdaki kadınlarda klinik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerden yaş, boy, kilo, BMI, TSH, FSH, E2, Ca ALP, PTH, ALT, AST, P, Mg, GH, kortizol; testesteron, dheas2'in kemik mineral yoğunluğuna olan etkilerini belirlemektir. Bu parametrelerle KMD arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal metod: Bu çalışmaya şubat 2006 - şubat 2007 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran FSH değerleri 40 IU/L ve üzerinde olanlar ya da son adetlerini 1 yıldan uzun süre önce görmüş olan 535 hasta dahil edildi. Hastalar sistemik herhangi bir hastalığı bulunmayan kişilerden seçildi. HRT veya KMD'ni etkileyecek herhangi bir tedavi almıyordu.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların yaşları ile LtotT ve FtotT skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.00). hastaların yaşları ie LtotZ ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p:0.00,p:0.01) Hastaların boyları ile LtotT, LtotZ ve FtotT arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanırken (p:0.00,p:0.001,p:0.00), FtotZ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0.304). Hastaların kilo ve BMI'leri ile LtotT, LtotZ, FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p:0.00).Hastaların tsh,dheas, testesteron,kortizol, gh, alt, pth, alp, Ca, E2 değerleri ile LtotT, LtotZ, FtotT ve FtotZ skorlarının hiçbirisi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Fsh değerleri ile FtotZ arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.006). Hastaların ast değerleri ile FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.002, p:0.004). Hastaların P değerleri ile FtotT ve FtotZ skorları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (p:0.012, 0.030). Hastaların Mg değerleri ile LtotT, LtotZ skorları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı (p:0.016, p:0.032).

Sonuç: Sonuç olarak postmenapozal kadınlarda KMD değerlerinin birçok faktörden etkilendiğini çalışmamızda ortaya çıkardık. Literatürdeki diğer çalışmalarla büyük oranda benzer sonuçlar elde ettik. Birçok klinik biyokimyasal ve hormonal değerlerden etkilenen KMD değerlerinin özellikle postmenapozal dönemde takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ertüngealp E. Seyisoğlu H.: Menopoz ve osteoporoz. Ulusal menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000; s: 28
2. Yıldırım A. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. Hikmet Hassa. Klinikte menopoz. Gestet Basımevi, Eskişehir, 1996; s: 1-13
3. Ertüngealp E. Seyisoğlu H.: Klimakterium ve Mrnopoz. Kişnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürgan, Önderoğlu. Temel Kadın Hast. Ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; s: 1319 - 1351
4. Arısan K, Kadın Hastalıkları (Jinekoloji), s: 117-136 İstanbul, 1986
5. Scott J R, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, s: 771-789, Yüce Yayın, İstanbul, 1986
6. Melton LJ IIIrd. Etiology, diagnosis and management. In: Riggs B, Melton LJ , eds. Epidemiology of fractures. New York : Raven Press, 1988:133-54
7. Grimley EJ. The significans of osteoporosis. In: Smith R,ed. Osteoporosis. London: Royal College of Physicians, 1990:1-8
8. Melton LJ IIIrd. Hip fractures: A worldwide problem today and tomorrow. Bone 1993 ; 14 (suppl): 1-8
9. Consensus conference : Osteoporosis. J Am Med. Assoc. 1984;252:799-802
10. Atasü T.Menopoz ve Hormon replasman tedavisinin tarihçesine bir bakış. In Menopoz teadvisi ve kanser. Edit. Atasü T., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2001: 1-11.
11. Dicz Falusy E: The third age, the third world and the third millenium. Contraception. 1996:53:1.
12. Rozenbaum H. 100 years of hormone replacement therapy. In IV. European Congress on Menopause. Edit Martin H. Birkhauser, Henri Rozenbaum. Vienna-Austria. 1998.
13. Teed H, Burger HG. The menopausal transition. In Studd J(ed): The management of the menopause. Parthenon Publishing. New York.1988.
14. Hurd WW. Menopause. IN Berek JS (ed): Novak's Gynecology 20th edition. Williams-Wilkinson. Baltimore, 1998.

15. Research on the menopause: Report of a WHO Scientific Group, World Health Organisation Technical Series 670, WHO, Geneva, 1981.
16. Gray R.H. The menopause-Epidemiological and demographic consideration. In. BEARD. R.J. Ed. The Menopause Lancaster, M.T.P. Press 1976.
17. Speroff L. The menopause: a signal for the future. In Lobo RA (ed): Treatment of the postmenopausal woman basic and clinical aspects. 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.
18. Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathan G. Kase. Hormone Biosynthesis, Metabolism and mechanism of action. In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 1999:31-107.
19. Strauss J, Barbieri R. Menopause and Aging. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Elsevier Inc. Philadelphia. 2004:389-421.
20. Eryavuz M. Osteoporoz. In: Kutsal YG, ed. İstanbul, 1998:1-2
21. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamsen B, Odum L, Brot C. Two polymorphisms in the Vitamin D receptor gene-association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis prevention Study. J Bone Miner Res 2002;17:1535-44
22. Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, Shlomo AB, Shtriker A, Koren-Morag N, et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. Isreal Medical Association Journal Imaj 2002;4:340-4
23. Mastorakas G, Chrousos GP, Weber J. Recombinant Interleukin 6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in humans. J Clin Endocrinol Metab 1993;27:1690-4
24. Koh JM, Kim DJ, Hong JS. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms influence association between leptin receptor gene polymorphism and bone mineral density. Eur J Endocrinol 2002;147:777-83
25. Lau HH, Ho AY, Luk KD, Kung AW. Estrogen receptor beta gene polymorphisms are associated with higher bone mineral density in premenopausal, but not

- postmenopausal southern Chinese women. *Bone* 2002;31:276-81
26. Mezquita RP, Munoz TM, de Dios LJ, Lopez RF, Quesada JM, Luque RF et al. Performance of COLIA1 polymorphism and bone turnover markers to identify postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2002;13:506-12
 27. McGuigan FEA, Murray L, Gallagher A, Davey SG, Neville CE, Van't Hof R et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 2002;17:1273-9
 28. Stabnov L, Kasukawa Y, Guo R, Amaar Y, Wergedal JE, Baylink JD et al. Effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plus alendronate on bone density during puberty in IGF-1-deficient MIDI mice. *Bone* 2002;30:909-16
 29. Csermely T, Halvax L, Schmidt E. Occurance of osteopenia among adolescents girls with oligo/amenorrhea. *Gynec Endocrinol* 2002;16:99-105
 30. Manson JP, Drake WM, Carroll PV. Influence of growth hormone on acceleration of bone mass. *Horm Res* 2002;58(suppl 1):52-6
 31. Bonjour JP, Amman P, Chevallay T, Rizzoli R. Protein intake and bone growth. *Can J Appl Physiol* 2001;26:153-66
 32. Tuzun F, Tuzun S, Karacan I. Evaluation of bone mineral density in a Turkish population. *Osteoporos Int* 2000;11 (suppl 2):103-11
 33. Finkelstein JS, Lee MI, Sowers M, Ettinger B, Neer RM, Kelsey JL. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early postmenopausal women: effects of antropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3057-67
 34. Bell RA, Quandt SA, Spangler JG, Case LD. Dietary calcium intake and supplement use among older African American, white and Native American women in rural southeastern community. *J Am Diet Assoc* 2002;102:844-7
 35. Blum M, Harris SS, Must A, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Household tobacco smoke exposure is negatively associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int* 2002;13:663-8
 36. Zhang J, Dai J, Lin D-L, Habib P, Smith P, Murtha J, et al. Osteoprotegerin abrogates chronic alcohol ingestion-induced bone mass in mice. *J Bone Miner Res*

2002;17:1256-63

37. Şimşek G, Aydın S, Uzun H, Karter Y, Yiğit G, Dondurmacı S, et al. The role of cytokines in bone metabolism of rats with induced hyperthyroidism. *Med Science Res* 1997;25:421-3
38. Frystyk J, Grobaek H, Skjaerbaek C, Flyvbjerg A. Effect of hyperthyroidism on circulating level of free and total IGF-1 and IGFBP's in rats. *Am J Physiol* 1995;26:840-5
39. Ingle BM, Thomas WE, Eastell R. Differential effects of primary hyperparathyroidism on ultrasound properties of bone. *Osteoporos Int* 2002;13:572-8
40. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4177-85
41. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal women? *Calcif Tissue Int* 2002;17:141-4
42. Lill Ca, Fluegel AK, Schneider E. Effect of ovariectomy, malnutrition and glucocorticoid application on bone properties in sheep: a pilot study. *Osteoporos Int* 2002;13:480-6
43. Tsugeno H, Fujita T, Goto B, Sugishita T, Hosaki Y, Ashida K. Vertebral fracture and cortical bone changes in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:650-6
44. Lindstedt G, Nystrom E. Increased risk of bone fragility -related fractures in TSH-suppressive thyroxine treatment. *Lakartidningen* 2002;99:2844-2845
45. Skeletal system. Thrall JH, Ziessman HA (ed). *The Requisites* 2.ed. United States, Mosby, 2001, pp:110-144.
46. Finkelstein JS, Cleary RL, Butler JP, et al. A comparison of lateral versus anterior posterior spine dual energy X-ray absorptiometry for the diagnosis of osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:724-730.
47. Licata A. Osteoporosis in men: Suspect secondary disease first. *Cleveland*

Clin J Med 2003;70:247-254.

48. Myers BS, Arbogast KB, Lobaugh B, et al. Improved assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994;9:687-693.
49. Wade JP. Osteoporosis. *CMAJ* 2001 Jul 10;165(1):45-50.
50. Richmond B. DXA scanning to diagnose osteoporosis: do you know what the results mean? *Cleve Clin J Med* 2003 Apr;70(4):353-60.
51. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 1997;27:210-228.
52. Crandal C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002;162:2297-2309.
53. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and Diagnosis of Osteoporosis. In: Sandler PS, Coleman RE, Wacker FJ, Patton JA, Gottschalk A (ed) *Diagnostic Nuclear Medicine* 4. ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2003; pp.697-713.
54. Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ, Altman RD et al. Clinical utility of bone mass measurements in adults: consensus of an internal panel. *The Society for Clinical Densitometry Semin. Arthritis Rheum* 1996;25(6),361-372.
55. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996 Jun ;7(1):97-101.
56. Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC, et al. Which vertebrae should be assessed using lateral dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Osteoporos Int* 1995 May; 5:196-204.
57. Rupich RC, Griffin MG, Pacifici R, et al. Lateral dual-energy radiography: artifact error from rib and pelvic bone. *J Bone Miner Res* 1992 Jan ;7(1):97-101.
58. Faulkner KG, Cummings SR, Browner WS, et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture. *The Study of Osteoporotic Fracture. J Bone Miner Res* 1993;8:1211-1217.
59. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry, steroids and osteoporosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:641-647
60. Durieux S, Mercadal L, Orsel P et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496-500.
61. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin*

Endocrinol Diabetes.2001;109 Suppl 2: 493-514.

62. Alonso CG,Curiel MD,Carranza FH, et al.Femoral bone mineral density ,neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women .Multicenter Project for Research In Osteoporosis.Osteoporos Int 200;11:714-720.

63. Gnudi S,Ripamonti C,Gualtieri G,et al.Geometry of the proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women .Br j Radiol 1999;72:729-733.

64. Gnudi S,Ripamonti C,Lisi L,et al .Proximal Femur Geometry To Detect and Distinguish Femoral Neck.

65. Herd RJ,Blake GM,Parker JC,et al.Total body studies in normal British women using dual energy X-ray absorbtometry .Br Radiol 1993 Apr;66(784):303-8.

66. Pietrobelli A,Formica C,Wang Z,Heymsfiold SB.Dual energy X-ray absorptiometry body composition model :review of physical concepts.Am J Physiol 1996 Dec;271(6 Pt 1):E941-51

67. Levis S,Altman R.Bone densitymetry .Arthritis Rheumatol 1998;41:577-587.

68. Licata A.Osteoporosis in men :Suspect secondary disease first.Cleveland Clin J Med 2003;70:247-254.

69. Hui SL,Slemenda CW,Jonston CC.Age and bone masses as predictors of tracture in aprospective study.J Clin Invest 1998;81:1804-1809.

70. Cummings SR,Black DM,Nevitt MC et al.Appendicular bone density and age predict hip fracture in women .JAMA 1990;263:655-668.

71. Ross PD,Davis JW,Epstein RS,Wasnich RD.Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women .Ann itern Med 1991;114:919-923.

72. Lee RL,Dacre JW,Hart DJ,et al.Femoral neck trabecular patterns predict osteopotic fractures.Med Phys.2002 Jul;29(7):1391-1396.

73. Marshall D,Johnell O,Wedel H.Meta -analysis of how well measures of bone mineral density predict occurence of osteoporotic fractures.BMJ 1996 May 18;312(7041):1254-9.

74. Cummings SR,Black DM,Nevitt MC,et al.Bone density at various sites for prediction of hip fractures .The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.Lancet 1993 Jan 9;341(8837):72-5.

75. Boonen S, Koutri R, Queker J, et al. Measurement of femoral geometry in Type 1 and Type 2 osteoporosis: differences in hip axis length consistent with heterogeneity in the pathogenesis of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10:1908-1912.

76. Relation between bone mineral content and clinical, hormonal and biochemical parameters in postmenopausal women.

Acar B, Uslu T, Topuz A, Osma E, Ercal T, Posaci C, Erata Y, Mumcu A.

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Dokuz Eylül, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;261(3):121-8.

77. Effect of endogenous estradiol levels on bone resorption and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a prospective study.

Mastaglia SR, Bagur A, Royer M, Yankelevich D, Sayegh F, Oliveri B. *Climacteric*. 2009 Feb;12(1):49-58.

78. Serum androgen concentrations and bone mineral density in postmenopausal ovariectomized and non-ovariectomized women

Kulak J Jr, Urbanetz AA, Kulak CA, Borba VZ, Boguszewski CL.

Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Nov;53(8):1033-9.

79. Ovarian androgen production in postmenopausal women.

Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ.

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3040-3. Epub 2007 May 22.

80. Influence of obesity on bone density in postmenopausal women.

Silva HG, Mendonça LM, Conceição FL, Zahar SE, Farias ML.

Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Aug;51(6):943-9.

81. The reduction of bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism is higher in the presence of concomitant GH secretion impairment. Cecconi E, Gasperi M, Genovesi M, Bogazzi F, Grasso L, Cetani F, Procopio M, Marcocci C, Bartalena L, Martino E.

Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):41-5.

82. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study.

van Geel TA, Geusens PP, Winkens B, Sels JP, Dinant GJ.

Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):681-7. Epub 2009 Jan 27.

83. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1997 Mar-Apr;52(2):60-2.

Hormonal and biochemical parameters in postmenopausal osteoporosis

Dourador EB, de Falco V, Chahade WH, Cossermelli W, Yoshinari NH.

84. FSH directly regulates bone mass. [Sun L](#), [Peng Y](#), [Sharrow AC](#), [Iqbal J](#), [Zhang Z](#), [Papachristou DJ](#), [Zaidi S](#), [Zhu LL](#), [Yaroslavskiy BB](#), [Zhou H](#), [Zallone A](#), [Sairam MR](#), [Kumar TR](#), [Bo W](#), [Braun J](#), [Cardoso-Landa L](#), [Schaffler MB](#), [Moonga BS](#), [Blair HC](#), [Zaidi M](#). . *Cell*. 2006 Apr 21;125(2):247-60. Mount Sinai Bone Program, Department of Medicine and Department of Orthopedics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, USA.

85. Relationship of serum FSH with bone mineral density, and prevalence of osteoporosis in Chinese women.

[Lei X](#), [Wu N](#), [Hu M](#), [Li Y](#). 2009 Aug;34(8):803-6.

Office of Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China.

86. Behavior of selected bio-elements in women with osteoporosis.

[Kotkowiak L](#). 1997;43:225-38.

Z Zakładu Medycyny Rodzinnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Szczecin.

87. Biochemical findings in osteoporosis. I. The significance of magnesium.

[Steidl L](#), [Ditmar R](#), [Kubíček R](#). 1990 Jan 12;129(2):51-5.

Neurologická katedra lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc.

88. Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women.

[Aydin H](#), [Deyneli O](#), [Yavuz D](#), [Gözü H](#), [Mutlu N](#), [Kaygusuz I](#), [Akalın S](#).

Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology and Metabolism, Yeditepe University Hospital, Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102, Kozyatagi, Istanbul, 34752, Turkey. 2010 Feb;133(2):136-43. Epub 2009 Jun 2.

89. Relationship of body composition and prevalence of osteoporosis in central south Chinese postmenopausal women.

[Sheng Z](#), [Xu K](#), [Ou Y](#), [Dai R](#), [Luo X](#), [Liu S](#), [Su X](#), [Wu X](#), [Xie H](#), [Yuan L](#), [Liao E](#).

School of public health, Central South University. Department of General Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen 4 University Key Laboratory of Protein Chemistry and Developmental Biology of Education Ministry of China, College of Life

Science, Hunan normal university Institute of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiang-Ya Hospital, Central South University, Changsha, 86 Renmin-Zhong Rd, Hunan 410011, PR China. 2010 Nov 26. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03941.x.

90. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. 1994 Sep;9(9):1467-76.

Marcus R, Greendale G, Blunt BA, Bush TL, Sherman S, Sherwin R, Wahner H, Wells B.

Department of Medicine, Stanford University, Palo Alto, California.

