

Anovulasyon ve Osteoporoz

Dr. Müge AKSOY

AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Üzm. Dr. İbrahim TEK

AÜ İbni Sina Hastanesi Acil Servis

Prof. Dr. Hakan ŞATIROĞLU

AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması nedeniyle, ufak travmalarla kolayca kırık oluşması sonucu klinik olarak tanı konulabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek, tedavisi pahalı olan bir metabolik kemik hastalığıdır. 20-30'lu yaşlarda kadın ve erkekte kemik kütlesi pik yaparak en yüksek düzeye erişmektedir ki bu aşamada kemik yapımı ve yıkımı dengededir. Erişilen bu maksimum kemik kütlesi büyük oranda genetik faktörler ile, bir miktar da diyet ve fiziksel aktivite ile ilişkilidir. 4. ve 5. dekalarda yaşa bağımlı olarak kemik kaybı başlamakta ve bu olay yaşam boyu sürmektedir. Yaşlılığa bağlı osteoporozda artan kemik rezorbsiyonunu formasyon aktivitesi karşılayamamaktadır. Bu olay kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki değişiklik-

lere bağlanmaktadır. Buna ek olarak perimenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen azalmasına bağlı kemik kaybı 5-15 yıl süresince artmaktadır. 80'li yaşlarda kadınlar %40 erkeklerse %25 kemik kaybına uğramış olmaktadır. Maksimum kemik kütlelerinin düşük düzeyde olmasının yanı sıra hipogonadizm, inaktivite ve alkolizm gibi nedenler de yaşa bağlı kemik kaybını artırmaktadır. Kemikğin yeniden yapılanması "remodeling", aktivasyon rezorbsiyon ve formasyonun yer aldığı bir sırayı takip eder. Kemik rezorbsiyonu, matriksin yıkımı ve mineral komponentin dissolüsyonu, kemik formasyonu ise matriksin sentezi ve mineralizasyonu ile oluşur. Bu zincir, hormonlar, sistemik ve lokal büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir.

Kemik Formasyonu ve Rezorbsiyonunu Etkileyen Faktörler

- 1) Kalsiyum seviyesini düzenleyenler
 - Parathormon
 - 1,25(OH)2D vitamini
 - Kalsitonin
- 2) Sistemik hormonlar
 - Glukokortikoidler
 - İnsülin
 - Büyüme hormonu
 - Seks steroidleri
 - Dolaşımdaki büyüme faktörleri
- 3) Lokal faktörler
 - Prostaglandinler
 - Kemik kökenli büyüme faktörü
 - Osteokalsin, osteonektin, sitokinler
- 4) İyonlar; kalsiyum, fosfat, florid

Seks hormonlarının iskelet üzerinde belirgin etkileri vardır. Kemik büyüme ve matürasyonu süresince, kızlarda östrojen erkeklerde androjenler diğer hormonlarla birlikte kemik fizyolojisini düzenlerler. Seks hormonları iskeletin seksüel dimorfizmini sağlar, pubertede büyümenin ani hızlanmasını düzenler ve puberte sonrası epifizyel büyüme plaklarının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerin büyümesini sonlandırır. Etkili olurlar. Sonraki yıllarda ise hem endokondral hem de intramembranöz kemik formasyonunu ve endokortikal kemik rezorbsiyonunu etkilerler. Adolesan periyotta kemik kütlesi, uzun kemiklerde kemik çapında, kortikal kemik kalınlığında ve trabeküler kemik kütlesinde devamlı bir artış gösterir. Yetişkin kadında östrojenin trabeküler kemiğin yeniden yapılanmasının tonik bir supresyonunu sağlayarak ve osteoblast, osteoklast arasındaki dengeyi koruyarak kemik kitlesinin devamında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

Kemik Kaybını Hızlandıran Faktörler

1) *Yaşam tarzı*; Fiziksel egzersiz yapılmaması, sigara veya alkol tüketiminin fazla olması, ufak yapılı, açık renk gözlü, kısa boylu olmak, kalsiyum ve D vitamininden fakir, kafein, fosfat ve proteinden zengin diyet.

2) *Menstrual durum*; Erken menopoz (doğal veya cerrahi), oligomenore, amenore, anoreksia nervoza, hiperprolaktinemi.

3) *İlaçlar*; Kortikosteroidler, antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital), heparin, metotreksat, tiroid ekstreleri, furosemit, izoniya-zid, tetrasiklin, fosfat bağlayan antiasitler.

4) *Endokrin hastalıklar*; Cushing sendromu, hipogonadizm, hiperparatiroidizm, tirotoksikoz, Addison hastalığı, insüline bağımlı diabet.

5) *Hematolojik hastalıklar*; Sistemik mastositozis, myelamatozis, lenfoma, lösemi, talasemi.

6) *Diğer hastalıklar*; Malabsorbsiyon sendromları (parsiyel gastrektomi, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı), primer biliyer siroz gibi karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit, renal tübüler asidoz v.b.

Osteoporoz, birden çok faktörün etkileşmesi sonucu gelişen, iskeletin tüm kemiklerinde aynı düzeyde değişikliğin oluşmadığı bir hastalıktır. Birden çok faktörün sözü konusu olması patogenezin iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Primer osteoporozun patogenezinde üzerinde fikir birliğine varılmış görüşler vardır. Sekonder osteoporoz patogenezi ise daha iyi anlaşılmalıdır. Son yıllarda patogenez üzerinde durulan görüşler şunlardır:

-Kemikte yıkılım artmış, yeniden oluşum azalmıştır. Bu tip osteoporozu "yüksek dönüşüm hızlı" osteoporoz denir.

-Kemikte yıkılım artmamış ancak yeniden oluşum azalmıştır. Bu tip osteoporozda "düşük dönüşüm hızlı" osteoporoz denir. Menopoz sonrasında kemik kaybının hızlandığı, erken menopozun osteoporoz sürecini hızlandırıp öne aldığı eskiden beri bilinmektedir. Sadece menopoz ile değil overlerin östrojen yetmezliğine yol açan her patoloji (hiperprolaktinemi, hipogonadizm, hipotalamus-hipofiz-over aksındaki patolojiler, primer over yetmezliği) sonuçta osteoporozu neden olur. Östrojenin kemik kitlesi üzerine etkili olduğu kabul görmüştür. Ancak osteoporozda etki mekanizmasının nasıl olduğu net olarak aydınlatılamamıştır. Östrojenin kemik üzerinde kalsiyum dengesini ayarlayan hormonlar yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir. Osteoblast kültürlerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Ayrıca over kökenli steroidler postmenopozal dönemdeki IL-1 artışı engellerler, bu çok güçlü bir kemik yıkıcı sitokindir. Östrojenin kemik üzerine olan etkileri lokal büyüme faktörleri (TGF, TNF, PGE2) yoluyla da olmaktadır. Aynı zamanda progesteronun da kemik yapımını uyarıcı etkisi vardır. Progesteronun etkisi östrojenin varlığıyla kuvvetlenmektedir. Progesteronun ajanlar antiöstrojenik olarak kabul edilirler, ancak kemik rezorpsiyonunu azaltılması için östrojene benzer bir biçimde bağımsız olarak hareket ettikleri bilinmektedir.

Anovulasyonun Kemik Üzerine Etkisi

Anovulasyon amenore, düzensiz menstruasyon ve hirsutizm gibi bir çok klinik tablo ile ortaya çıkabilen ve sık rastlanan bir problemdir. Normal bir ovulasyonun oluşabilmesi için menstrual sistemlerin tüm düzeyleri arasında koordinasyon mevcut ol-

malıdır. Hipotalamus-hipofiz aksı, feedback sinyalleri ve over içerisindeki lokal cevapların normal şekilde oluşması gerekmektedir. Anovulasyon bu düzeylerin herhangi birisindeki faktörlerde normalden sapma halinde gelişebilmektedir.

Merkezi defektler

Hipogonadotropik hipogonadizm tablosu mevcut olan bu hastalarda hipotalamik veya hipofizer supresyon sonucu serum gonadotropinleri anormal şekilde düşük veya normal olabilmektedir.

1) *Hipotalamik amenore:* Hipotalamik amenore olgularında GnRH'nun pulsatil salınımında bir bozukluk vardır. Hipotalamik problemler genellikle hipofizer lezyonların ekarte edilmesiyle tanınır. Bu hastalar okulda veya çalışma hayatında stresle sık karşılaşan kişilerdir. Maymunlarda yapılan çalışmalar CRH'nun muhtemelen endojen opioid salgısını artırıp gonadotropin salgısını inhibe ettiğini göstermiştir. FSH, LH ve prolaktin salgısı azalırken kortizol salgılanması artmıştır.

2) *Anoreksiya Nervosa:* Ciddi bir psikiyatrik hastalık olan anoreksiya nervosa amenoreik kadınların %15-35'inde görülür. Esasen olay aşırı kilo kaybına bağlı amenorenin ciddi bir formudur. Bu bozukluğun başlangıç yaşı önemlidir, çünkü amenore süresi uzadıkça osteoporoz riski de artmaktadır. Anoreksiye hipotalamus fonksiyon bozukluğu eşlik eder, bu hastalarda FSH ve LH değerleri düşük, kortizol değerleri yüksek, prolaktin normal, TSH ve T4 normal T3 değerleri düşüktür. Semptomların çoğu kısmi bir hipotiroidizm ile açıklanabilir. Kilo alınmasıyla birlikte tüm metabolik değişiklikler normale döndüğü gibi gonadotropin salgılanması da düzelir ancak olguların %30'u amenoreik kalır. Fonksiyonel ya da idiopatik hipotalamik amenorenin etyolojisi hâlâ bilinmediğinden bu

bozukluğun tanısı diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konulabilir. Sebebin metabolik, nutrisyonel olduğuna dair görüşler mevcuttur. M.P. Warren ve ark. 14 normal sikluslu kontrol ve amenoreli atletik olmayan kadınları yaşa, boya ve kiloya göre karşılaştırmışlar. Amenoreli vakalarda anoreksiya ve bulumiya insidansı daha yüksek olarak saptanmış. Bu hastalarda ayrıca egzersize bağlı kalori kaybı daha fazla, vücut yağ oranı daha düşükmüş. Serbest T3 ve serbest T4 seviyeleri düşük, kortizol seviyesi yüksek, leptin değerleri belirgin olarak düşükmüş. Sonuçta bu hastalardaki nutrisyonel faktörlerin özellikle disfonksiyonel yeme paternleri, tiroid metabolizmasındaki değişimleri ve leptindeki değişimlere neden olduğunu, GnRH sekresyonunun suprese edildiğini ve bu hastaların normal kiloda olsalar dahi osteoporozu artmış egzellimlerinin olduğunu belirtmişlerdir.

3) Egzersiz ve amenore: Kadınlarda aşırı fiziksel aktivitenin oligomenore ve amenoreye yol açtığı çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu olay en çok uzun mesafe koşucularında, jogging yapanlarda ve yürücülerde görülür. Menstrual periyotları olan koşucuların yaklaşık 2/3'ünde kısa luteal faz veya anovulasyon problemi vardır. Egzersizin menarştan önce başlaması halinde menarş üç yıla kadar gecikebilir ve sonraki yıllarda düzensiz menstruasyon sıklığı artar. Kızların aksine erkek çocuklarda egzersizin pubertenin başlaması üzerine etkisi azdır. Egzersizin indüklediği amenorede iki önemli etken söz konusudur: Vücut yağının kritik seviyeye ulaşması ve stress. Suboptimal vücut yağı oranları, östrojen metabolizmasını, biyolojik aktif östrojen formlarını inaktif katekol östrojenlere dönüştürmek suretiyle olumsuz yönde etkilemektedir. Dönüşüm vücut yağıyla ters orantılıdır, biri azalırken diğeri

artar. Bu, östrojenin hipofiz over aksındaki önemli feedback ve lokal rolünü olumsuz etkileyen bir mekanizma olabilir. Mekanizma ne olursa olsun son aşama GnRH'nın baskılanmasıdır. Düzenli adet gören koşuculara bile LH salgılanma sıklığı ve yüksekliği belirgin olarak azalmıştır.

Amenoreli atletlerde en sık görülen hormonal patern düşük gonadotropinler ve hipöstrojenizmle karakterli hipotalamik amenoredir. Bu hastalarda azalmış östrojen seviyeleri kemik kitlesinde azalmaya neden olur. Düzenli siklusları olan ömonoreik atletlerin çoğunda aslında uzamış olabilen folliküler fazla birlikte yetersiz luteal fazların olduğu anovulatuvar sikluslarla karakterize menstrual düzensizlik vardır. Hipöstrojenemik amenore olan atletler osteoporoz, stress kırıkları ve diğer iskelet problemleri ile karşı karşıyadırlar. Amenoreik atletlerde kemik kaybı postmenopozal kadınlarınkine eşittir. Bu süreç kortikal kemiklere kıyasla trabeküler kemikte daha belirgindir. Trabeküler kemiklerdeki hızlı turnover'den dolayı bu kemikler aylar içinde belirgin olarak etkilenirler. Egzersiz kemik kaybını önlemede postmenopozal kadınlarda faydalı iken amenoreik atletleri korumaz. Renchen ML ve ark. 49 atlet üzerinde çeşitli yerlerden kemik mineral dansitometrisi (KMD) yaptıklarında amenoreik atletlerde ömonoreik atletlere göre lomber vertebra, femur boynu, intertrokanterik bölge ve tibiada dansitometrinin daha düşük olduğunu görmüşler.

Son çalışmalarda amenoreye rağmen bazı iskelet bölümlerinde yoğun egzersizin KMD'ni artırdığı bildirilmektedir. Bu çalışmalara göre egzersiz sırasında kaslara düşen yük ve kas kasılmaları östrojenik etki yaparak amenoreden kaynaklanan artmış kemik rezorbsiyonunu kompanse edeceği belirtiliyor.

4) *Kallman Sendromu*: Anosmi veya hiposmiyle birlikte görülen konjenital hipogonadotropik hipogonadizmdir. Bu problem kadında primer amenore, infantil seküel gelişme, düşük gonadotropinler, normal kadın karyotipi ve koku algılayamama ile karakterizedir. Gonadlar gonadotropinlere yanıt verir, eksojen gonadotropinlerle ovulasyon başarılıdır. Kallman sendromu spesifik bir anatomik defekte birliktedir. MRG'de rinosefalonda olfaktör sulkus gözlenemez veya hipoplastiktir. Kemik ve böbrek anomalileri gibi patolojilerin bulunması bu bozukluğun X kromozomu üzerindeki tek genin mutasyonunu açıklayabilir, hastalık erkeklerde kadınlardan 5-7 kat fazla görülür.

5) *Ön hipofiz bozukluklarına bağlı amenore ve anovulasyon*: Hipotalamik hipofizer bir düzensizlikte ilk olarak akla hipofizer bir tümör gelmelidir. Amenoreli bir hastada çok yavaş büyüyen hipofiz tümörü, amenore ile tümörün radyolojik teşhisinden yıllar önce kendini belli edebilir. Prolaktin salgılayan adenomlar en yaygın hipofiz tümörleridir ve otopside tanısı konan hipofiz adenomlarının %50'sini oluştururlar. Yüksek prolaktin düzeyleri olan kadınların sadece 1/3'ünde galaktore görülür, galaktoreli kadınların 1/3'ünde ise normal menstruasyon vardır. Prolaktin düzeyi arttıkça kadın kademeli olarak normal ovulasyondan yetersiz luteal faza, düzensiz ovulasyona, total anovulasyona, tam supresyona ve amenoreye girer. Empty sella sendromu cerrahi, radyoterapi veya hipofizer tümör infarktüsü sonucu ortaya çıkan, amenore ve galaktoreli olan hastaların %4-11'inde görülen bir sendromdur. Uzun süreli hiperprolaktinemi olan kadınlarda radius ve lomber vertebra kemiklerinde dansite azalmış olarak bulunur. Bu hastalardaki osteoporozun olası nedeni östroje-

nin azalması gibi görünmektedir.

Anormal Feedback Sinyalleri

Tiroid veya karaciğer hastalıkları gibi hallerde östrojen klirensi ve metabolizmasında bozulma olmaktadır. Hem hipertiroidi hemde hipotiroidi çeşitli steroidlerin metabolik klirenslerini değiştiririnin yanısıra periferde birbirine çevrilme hızlarını da değiştirerek anovulasyona neden olmaktadır. Anovulatuvar ve amenoreik kadınlarda prolaktin düzeylerinde yükselme ile birlikte görülen hipotiroidizmin belirlenebilmesi için TSH düzeyinin ölçülmesi gerekmektedir. Uzun süre ağır tirotoksikozlu hastalarda kemikte remodeling olayının arttığı bilinmektedir. Radyolojik olarak vertebrada kemik mineral yoğunluğu azalmıştır. Osteoklast sayısı ve kemik yıkılımı artmıştır. Hipertiroidili hastalarda barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi azalmış, idrarla atılımları artmıştır. Serum parathormon düzeyleri düşüktür ancak hücrelerin parathormona karşı duyarlılıkları artmıştır. Aktif D vitamin düzeyi azalmış, sitokinlerin düzeyleri artmıştır.

Lokal Overyal Etkiler

Prematür overyan yetmezlik, Turner Sendromu, XY gonadal disjenezisi, gonadal agenezi, rezistan over sendromu gibi patolojiler hipergonadotropik hipogonadizme yol açan overyan yetmezlikle giden hastalıklardır. Ayrıca radyoterapi ve özellikle alkilleyiçi ajanlarla yapılan kemoterapide de overyan bir yetmezlik tablosu söz konusudur. Primer ya da sekonder tipte olsun hipogonadizm vakalarında kemik dansitesi azalmış bulunur. Postmenopozal osteoporozda hipogonadizm yaşlanmanın ve üreme döneminin doğal bitişi sürecinin bir sonucudur. Ancak cerrahi oofektomi, prematür over yetmezliği, hiperprolaktinemi ve anoreksiya nervozada hipogonadizm erken yaşlarda oluşur. Bu hastalara östrojen ve

androjen tedavisi eklenince olayın giderek düzeldiği gözlenir. Çünkü östrojen ve androjenlerin kemik yapımını uyarıcı etkileri söz konusudur. Östrojen yetmezliğinin sonucunda kemiğin parathormona duyarlılığı artar, osteoblastlarda östrojen reseptörlerinin yeralması nedeniyle osteoblastik aktivite azalır, sonuçta kemik matriks sentezi yavaşlar. Östrojen azlığı puberte öncesinden başlıyorsa pubertedeki pik kemik kütlelerinin azlığı osteoporozu hızlandırıcı etki yapar.

Hipoamenoreik obez kadınlarda osteoporoz daha az görülür. Çünkü yağ dokusunda östrojen derivelerinin sentezi sürmekte, ayrıca olasılıkla kemik üzerine fizik stress uygulanmaktadır. Östrojen azlığının etkisinin iskeletin farklı kısımlarında erken bir yaşta oluşan spinal kortikal ve trabeküler kemik kaybı ve postmenopozal dönemde oluşan spinal kortikal ve trabeküler kemik kaybının aynı olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Östrojenlerin kemik mineralizasyonu üzerine etkisinin indirekt olduğu düşünülmektedir. Tedavi yöntemi olarak östrojen verilenlerde kırık görülme sıklığının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca hiperandrojenik kadınların trabeküler kemik dansitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Adami ve arkadaşları polikistik over sendromlu, hipotalamik amenoreli ve idiopatik hirsutismuslu hastaları osteoporoz yönünden kemik mineral dansiteleeri, endokrin parametreleri ve serum kemik markerleri ile incelemişler. Hipotalamik amenoreli hastaların vertebra ve femoral KMD'ni diğer iki grup ve kontrol grubundan anlamlı derecede düşük, üriner deoksiyridinolin ve hidroksiprolin düzeyini yüksek bulmuşlar. Polikistik overli hastaların amenore ile seyreden (yılda 4'den daha az sayıda menstrual siklus) subgrupunda KMD'deki azalmanın nonamenoreik poli-

istik overli hastalar ve idiopatik hirsutismuslu hastalardan daha fazla olduğunu görmüşler. Tüm polikistik over sendromlu hastalarda vertebra ve femur KMD'si serum androstenedion ve serbest testosteron düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermemiş. Bu çalışma ile polikistik over sendromunda amenorenin neden olabileceği kemik kaybının androjenler tarafından dengelendiği belirtilmektedir.

GnRH agonistlerinin kemik üzerine etkileri

GnRH agonistleri klinik uygulamada bir çok avantaja sahip güçlü terapötik ajanlardır. Ancak bu ilaçların oluşturduğu hipöstrojenik durumla ilgili olarak üzerinde dikkatle durulması gereken konu kemik mineral dansitesinde meydana gelen azalmadır. Kullanılan değişik GnRH analoglarının potenslerinin farklı olması ve değişik ölçüm metodlarının kullanılması nedeniyle yayınlanan serilerde farklı değerlerde kemik mineral kaybı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda 6-12 ay süreyle GnRH agonist tedavisinin kemik dansitesi üzerinde minimal etkisi olduğu ileri sürülmüşse de Matta ve arkadaşları Buserelin tedavisinden sonra lomber vertebralardaki trabeküler kemiklerde belirgin kemik kaybı (%6) meydana geldiğini ortaya koymuş; bu kaybın tedavinin kesilmesinden 6 ay sonra geriye döndüğünü göstermişlerdir. Ito ve arkadaşları ise 6 ay süreyle 900 mikrogram/gün Buserelin tedavisi verilen 11 premenopozal olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tedavi sonunda ortalama lomber kemik mineral kapsamında (bone mineral content:BMC) belirgin bir azalma olmadığını bildirmişlerdir. Ancak 11 olgudan 4'ünde BMC değerinde tedavi öncesi düzeye göre azalma meydana geldiği saptanmıştır. BMC'deki bu azalma tedavi kesildikten 3 ay sonra tedavi öncesi değerlere dönmüş-

tür. Zhang ve arkadaşları uterin myomu olan 20 olguya 3 ay süreyle 200 mikrogram/gün GnRH agonist tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonunda serum osteokalsin, üriner kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile radial ve lomber kemik mineral dansitesinde belirgin değişiklik olmadığını saptamışlardır. Diğer taraftan Adashi 6 aylık GnRH agonist tedavisinin lomber kemik dansitesinde %8.2'ye varabilen belirgin bir azalmaya neden olduğunu ileri sürmüştür. Ancak dansitedeki bu azalmanın tedavinin kesilmesinden 6 ay sonra tümüyle geriye döndüğü bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında GnRH tedavisine bağlı olarak kemik kaybının tedavinin kesilmesinden sonra düzelme eğiliminde olduğu söylenebilir.

Osteoporozda Tedavi

Osteoporoz erken tanı konulursa engellenilecek olan, hem kendisinin hem de oluşan komplikasyonların tedavi edilmesi zorunlu olan bir klinik tablodur. Osteoporoz tedavisinde diyetin düzenlenmesi, fiziksel aktivite ve egzersiz tedavisi yanında ilaç tedavisi ve komplikasyonların tedavisi söz konusudur.

Osteoporoz tedavisinde kullanılacak ilaçlar kemik rezorpsiyonunu engelleyenler, kemik formasyonunu artıranlar olarak sınıflandırılabilir.

Kemik rezorpsiyonunu engelleyen ilaçlar

- Kalsiyum

- Vitamin D ve metabolitleri

- Östrojenler

- Kalsitonin

- Bifosfonatlar

- Anabolik steroidler

Kemik formasyonunu artıran ilaçlar

- Parathormon

- Anabolik steroidler

- Sodyum florür

Osteoporoz oluşumunda kemik yapım y-

kım dengesi bozulmuştur. Yıkım yapımın önüne geçmiştir. Bu nedenle, osteoporoz tedavisinde rezorpsiyonun önlenmesi daha önceliklidir. Östrojenler, kalsitonin, bifosfonatlar güçlü rezorpsiyon önleyici ilaçlardır. Tedavi planlanırken rezorpsiyon önleyici ilaçlara formasyon artırıcı olanlar eklenmelidir. Bu şekilde tedavi uzun yıllar sürdürülmeli yılda, iki yılda bir kez kemik mineral içeriği ölçümleri ve biyokimyasal parametreler ile tedavi izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Riggs BL: Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 156(5):1342-1346, 1987.

2. Gamber SR, Schultz BM, Handy RC: Osteoporosis clinical features, prevention and treatment. *Endoc Metab North Amer* 24(2): 317-371, 1995.

3. Barret Connor E: The economic and human costs of osteoporotic fracture. *Am J Med* 1995; 98(Suppl 2A):3S-7S.

4. Christiansen C: Postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1994; 4(Suppl1):47-52.

5. Canalis E: The hormonal and local regulation of bone formation. *Endoc Rev* 1983, 4:2:62-77.

6. Rais LG, Kream BE: Regulation of bone formation. *N Engl J Med* 1983, 309:29-35.

7. Cann CE, Martin MC, Genant HK et al. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAWA* 251:626-629, 1984.

8. Barzel US: Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. A review: *Am J Med* 85:847-850, 1990.

9. M P Warren et al. Functional hypothalamic amenorrhea; Hypoleptinemia and disordered eating. *The J Clin Endocrinol Metab* 84:873-877, 1999.

10. Rencken ML et al. Bone density at multiple skeletal sites in amenorrheic athletes.

J Am Med Assoc. 1996; 276:238-240.

11. Robinson TL et al. Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *J Bone Mineral Research.* 1995; 10:26-35.

12. Warren MR, Shantha S: The female athlete. *Baillieres Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2000 Mar; 14(1):37-53.

13. De Cree C: Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. *A Review. Sports Med* 1998 Jun; 25(6):369-406.

14. Zomberlan N et al. Intermittent Etidronate partially prevents bone loss in hirsute hiperandrogenic women treat with GnRH agonist. *Osteoporosis Int.* 1997; 7(2):133-7.

15. Warren MP, Brooks-Gunn J, et al. Lack of bone accretion and amenorrhea: evidens for a relative osteopenia in weight bearing bones. *J Clin Endocrinol Metab* 72:847, 1991.

16. Schlechte J, Walkner L, Kathol M: A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 75:698, 1992.

17. Alexandre C: Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 7(3): 240-2, 1995.

18. Cooper C, Aihie A: Osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 9(3): 555-64, 1995.

19. Gambert SR et al. Osteoporosis, clinical

features, prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 24(2):317-371, 1995.

20. Lupoli G et al. Gonadotropin releasing hormone agonists admistration in polycystic ovary syndrome, effects on bone mass. *J Endocrinol Invest* 1997 Sep; 20(8):493-6.

21. Gulekli B, Davies MC, Jacobs HS: Effect of treatment on established osteoporosis in women with amenorrhea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Sep; 41(3):275-81.

22. Adami S et al. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Feb; 48(2):169-73.

23. Kotler L, Katz L, Anyon W, et al. Case study of the effects of prolonged and severe anorexia nervosa on bone mineral density. *Int J Eating Disord* 15(4):395, 1994.

24. Matta WH et al. Hypogonadism induced by LHRH agonist analogues: effects on bone density in premenopausal women. *BMJ.* 1987; 294:1523-24.

25. Ito M, Sakoda Y, Okauma H: Calcium metabolism in premenopausal women treated by a GnRH agonist for uterine myoma. *Endocrinol Jpn.* 1990; 37(6):907-13.

26. Zhang M, He Y, Cao S: Clinical application of LHRH agonist and its impact on bone metabolism (Chinise) *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih.* 1995; 30(7):398-401.