

164271

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ
PERİFERİK KEMİKLER ÜZERİNE ETKİSİ**

DR.GÖKÇEN YÜCER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR. AYKAN YÜCEL**

**KIRIKKALE
2005**

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde
yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak
kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi \ 2005

Doç. Dr. Nevin Sağsöz
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Başkanı
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Volkan Noyan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aykan Yücel
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Üye

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında geçirdiğim asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan sayın Doç. Dr. Nevin Sağsöz' e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde değerli katkıları olan ve özellikle ilk sezaryenlerimi yaptırırken bana sabır ve özveriyle yaklaşan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Volkan Noyan' a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilimsel ve sosyal açıdan bilgi, deneyim, içtenlik ve yardımlarıyla yetişmemi sağlayan, emek harcayan, gerek pratikte gerekse teorikte bana destek olan ve bu tez çalışması aşamasında her konuda değerli katkılarını aldığım hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Aykan Yücel' e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her türlü güçlüğü beraber göğüs gerip uyum içinde çalıştığım Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.'daki araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgimi, mutluluğumu, gücümü, hayatımı kısaca her şeyimi borçlu olduğum babam Faruk Yücer Yüzbaşıoğlu' na ve annelerin en güzeli olan Hanımağa'ya ve prensime minnettarım. İyi ki varsınız.

Kırıkkale'deki sağ kolum, uzun tez yazım gecelerinde bana sessizlikle destek veren Sedef'im ve emeğini benden hiç eksik etmeyen sevgili halama teşekkürler.

Dün ve bugün gücünü, yardımını, sevgisini ve manevi desteğini üzerimde hissettiğim yarın da hissetmekten gurur ve mutluluk duyacağım Ufuk Erdoğan ve Erdoğan ailesine sevgilerimi sunarım.

Dr. Gökçen Yücer

ÖZET

Yücer G.; Oral kontraseptif kullanımının periferik kemikler üzerine etkisi

Kontrasepsiyonun tarihçesi eskiye dayanmaktadır. Üreme kontrolü, toplumlar modernleştikçe daha da önemli hale gelmiştir ⁽¹⁾. Oral kontraseptiflerin içinde yer alan ve steroid hormonlar olarak isimlendirilen östrojen ve progesteron, çeşitli mekanizmalarla etkisini gösterir. Bu hormonların, kontraseptif etkisinin yanında, diğer sistemler üzerine yararlı etkileri de bulunmaktadır. Bunlardan biri de kemik üzerine olan etkileridir. Östrojen, etkisini Vitamin D ve paratiroid hormon sentezini ve barsak kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak yapar. Oral kontraseptiflerdeki östrojenin, kemiklerde yapmış olduğu değişiklikler kemik dansitometresiyle değerlendirilebilir. Çeşitli çalışmalarda oral kontraseptiflerin femur ve lomber vertebrada olumlu yöndeki etkileri gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki amaç ise kullanılan oral kontraseptifin periferik kemikler (proksimal ulna ve radius, distal ulna ve radius) üzerinde etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu çalışma, Mayıs 2003 ve Ocak 2005 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası, 50 sağlıklı kadında yapıldı. Korunma yöntemi olarak oral kontraseptif kullanabilecek ve herhangi bir kontraendikasyonu olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Oral kontraseptif olarak *20µg Ethinyl estradiol + 100 µg Levonorgestrel; (Miranova® , Schering, Türkiye)* kullanıldı. Oral kontraseptif kullanmadan önce ve kullandıktan 1 yıl sonra, kadınlara kemik dansitometresi yapılarak femur boynu, lomber vertebra, proksimal radius ve ulna, distal radius ve ulna değerlendirildi. Önceki ve sonraki değerler, birbirleriyle karşılaştırıldı. Hastaların, oral kontraseptif öncesi ve sonrası, kemik yapım ve yıkım ürünleri olarak bilinen kalsiyum, parathormon, osteokalsin, 25-OH-D3, kollajen-C peptid ve OH-prolin değerleri de çalışıldı. Oral kontraseptiflerin periferik kemiklerde ve kemik yapım ve yıkım parametreleri üzerinde yapmış olduğu değişiklikler değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda oral kontraseptif kullanımı ile periferik kemiklerden proksimal ulna ve radiusta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Oral kontraseptif kullanımıyla, kan kalsiyum seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, idrar OH-prolin seviyesinde de bir azalma tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Oral kontraseptif, Miranova, KMD, periferik kemik, kemik yapım ve yıkım ürünleri



ABSTRACT

Yücer G.; The effect of oral contraceptives on peripheral bones.

The contraception has been a very old subject. Controlling this has been becoming more important as the communities have developed. Estrogen and progesterone that exist in the oral contraceptives and that are called as steroid hormones show their effects with several mechanisms. Beside their contraceptive effects, both estrogen and progesterone have many useful effects affecting other systems. One of the pointed effects is the one over the bones. It directly affects osteoblasts by increasing the synthesis of parathyroid hormone and vitamin-D and increasing the reabsorption of calcium in the intestine with the help of cytokines, growth hormone and local factors. It is known that the modifications on the peripheral bones made by estrogen used in oral contraceptives can be evaluated with bone mineral densitometer. The positive effects of oral contraceptives on femur and lumbar vertebra are determined in various studies.

Our aim in this study is whether oral contraceptives have effects on peripheral bones like proximal ulna and radius, distal ulna and radius.

This study was performed on 50 healthy women between ages 18 and 35, who applied to our Gynecology and Obstetrics clinic in Kırıkkale University Medical Faculty from May 2003 to January 2005. Women who are planned to use oral contraceptive with contraceptive regards and have no contraindication were recruited in this study. *20µg Ethinyl estradiol + 100 µg Levonorgestrel; (Miranova® , Schering, Türkiye)* was used as the oral contraceptive. Bone mineral densitometer was performed before and one year after the oral contraceptive use and the results were evaluated. Femur, lumbar vertebra, proximal radius and ulna, distal radius and ulna were chosen as the preferably studied regions. The bone formation and resorpting parameters like calcium, parathormone, osteocalcine, 25-OH-D3, collagen-C peptide and OH-proline amounts were determined before and after oral contraceptive use and statistical analysis were made and their modifications on the peripheral bones are evaluated. At the result of the study, by the use of oral contraceptives, a statistically valuable increase is determined in the bone mineral density (BMD) of peripheral bones

proximal ulna and radius. Moreover, statistically valuable increase in the amount of calcium in the blood and a decrement on OH-prolin in the urine were determined.

Keywords: Oral contraceptive, Miranova, BMD, peripheral bone, Bone formation and bone resorption.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİL VE TABLOLAR	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kontrasepsiyon	3
2.1.1.Tarihçe	4
2.1.2. Farmakoloji	4
2.1.3. Tanımlar	6
2.1.4. Etki Mekanizması	6
2.1.5. Etkinlik	7
2.1.6. Fertilite karşıtı etkiler	7
2.1.7. Güvenilirlik	12
2.1.8.Teratoloji	12
2.1.9.Biyokimyasal değişiklikler	12
2.1.10. Maliyet	12
2.1.11. OK seçimi	13
2.1.12. Yan etkiler	13
2.2.Kemik	13
2.2.1 Kemiğin anotomisi ve histolojisi	13
2.2.2. Kemiğin Fizyolojisi	15
2.2.3. Kemik Metabolizması	16
2.2.4. Kemiğin yapım ve yıkımını etkileyen faktörler	17
2.2.5. Yeniden Yapılanma	19
2.2.6. Kemik yapımının biyokimyasal göstergeleri	21

2.2.7. Kemik yıkımının biyokimyasal göstergeleri	22
2.2.8. Kemik mineral ölçüm yöntemleri	22
2.2.8.1. Dual energy X-ray absorbsiyometri (DEXA; DXA)	23
2.2.8.2. DEXA uygulamaları	26
GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Seçimi	29
3.2. Parametrelerin çalışılması	30
3.3. Hasta izlemi	31
3.4. İstatistik	31
BULGULAR	32
TARTIŞMA	42
SONUÇ	49
KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

OK	Oral kontraseptif
PTH	Parathormon
Vit D	Vitamin D
Ca ⁺²	Kalsiyum
PO4	Fosfat
FSH	Folikül sitümölan hormon
LH	Luteinizan hormon
E2	Östrojen
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
IL	İnterlökin
DM	Diabetes Mellitus
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
VKİ	Vücut kitle indeksi
MPA	Medroksiprogesteron asetat
WHI	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

- 2.1. OK' lerin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları
- 4.1. Çalışma grubunun demografik parametrelerine göre dağılımı
- 4.2. Çalışma grubunda erken foliküler dönemde ölçülen gonadotropin ve estradiol seviyeleri
- 4.3. Kemik yapım parametrelerinin OK öncesi ve sonrası değerleri
- 4.4. OH prolin'in OK öncesi ve sonraki değerleri
- 4.5. Çalışma grubunun OK öncesi ve sonraki kemik dansitometre değerleri
- 4.6. Yaş ve hormon seviyeleriyle kemik dansitometre değerleri arasındaki ilişki
- 4.7. Kemik dansitometre değerleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi
- 4.8. OK sonrası kemik dansitometre değerleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi
- 5.1. OK'lerin kemik dansitesiyle olan ilişkisinin pozitif yönde olduğunu bildiren çalışmalar

GİRİŞ

Oral kontraseptif (OK), güvenilirliği yüksek, maliyeti düşük olan kontraseptif bir yöntemdir. İlk kez 1931 yılında Ludwig Haberlandt doğum kontrol yöntemi olarak hormon verilebileceğini söylemiş ve günümüzdeki hormonal kontrasepsiyonların öncülüğünü yapmıştır ⁽²⁾. Çeşitli kombinasyonlar şeklinde OK'lerin içinde yer alan ve steroid hormonlar olarak isimlendirilen östrojen ve progestin bu etkiyi ovulasyonu inhibe ederek gerçekleştirir ⁽²⁾.

Preparatlarda yer alan östrojen, kemik üzerine etkisini sitokin, büyüme hormonları ve lokal faktörler aracılığıyla gerçekleştirir. Sonuçta PTH ve Vit D sentezi ve barsaktan Ca^{+2} reabsorbsiyonu artar ⁽²⁾.

Östrojen eksikliği kemiklerdeki osteoklastik aktivitenin azalması, kemik matriksinin ve kemiklerde Ca^{+2} ve fosfat (PO_4) deposunun azalmasına yol açar. Endojen östrojen seviyeleri düşünce kemik rezorbsiyon oranında ve üriner Ca^{+2} atılımında artış olur. Bu da kemiklerdeki yıkımla ilgilidir ⁽³⁾.

Yetişkin bir bayanda herhangi bir zamanda kemik kütlesi miktarı, iskelet gelişimi sırasında varılan en yüksek kemik miktarına ve sonraki dönemde meydana gelen kemik kaybına bağlıdır. Çeşitli disfonksiyonlar, hastalıklar, malnütrisyon, immobilizasyon gibi olumsuz şartlar, doruk kemik kütlesinin oluşmasında yetersizliğe neden olur ve sonraki dönemlerde osteoporoz riskini artırır ⁽⁴⁾. Doruk kemik kütlesine ulaşılma zamanına ilişkin çok yayın bulunmaktadır. 18 yaşına kadar doruk kemik kütlesinin yaklaşık %90'ına ulaşılır. Bazen bu, üçüncü dekata kadar uzayabilir ⁽⁵⁾.

Kadınlarda menopoza kadar yavaş, menopozdan sonra da hızlı bir şekilde kemik kaybı olur ⁽⁵⁾. Ca^{+2} , dan zengin besinlerin, fiziksel aktivitenin, sosyoekonomik düzeyin yüksek olmasının, erken menarşın kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri vardır ⁽⁶⁻⁸⁾. Bazı çalışmalarda gebelik sayısının ve laktasyon süresinin mineral yoğunluğu üzerinde etkilerinin tam olarak bilinmediği söylene de kullanılan OK'lerin özellikle vertebralarda etkisinin olduğu bildirilmiştir ^(9-13,14).

Reproduktif çağıdaki kadınlarda, ekzojen östrojenlerin farmakolojik dozlarda kullanımı Ca^{+2} atılımında azalmaya, kemik rezorbsiyon oranında düşmeye neden olmaktadır ⁽³⁾. Aynı yaşlarda OK kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında kemik kütleindeki fazlalık OK lehine bulunmuştur ⁽³⁾.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, kullanılan OK' lerin kemikler üzerinde etkileri net değildir. Çeşitli çalışmalarda, kemikler üzerinde kemik dansitometresi ile gösterilebilen artış bildirilmiş olsa da bazı çalışmalarda bu ilişki saptanamamıştır ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Çalışmamız, hastaların OK kullanmadan ve kullandıktan sonraki kemik dansitometre sonuçları incelenip, OK kullanımının periferik kemikler üzerinde kemik dansitometresiyle gösterilebilen bir değişiklik yapıp yapmadığının saptanması amacıyla planlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrasepsiyon:

Kontrasepsiyonun tarihi eskidir; ama fertilitenin istemli kontrolü modern toplumlarda önemlidir ⁽¹⁾. Her kadının bir veya daha fazla çocuk sahibi olması beklendiğinden üreme yıllarının çoğunluğu gebeliği önlemek için çalışmakla geçer ⁽²⁰⁾. Üremenin etkin kontrolü bir kadının çocuk doğurma dışındaki bireysel amaçlarına ulaşması için şarttır. Genç insanlarda fertilite yaşlı kadınlardan daha fazladır ve kontrasepsiyon olmaksızın gebe kalma riski daha yüksektir ⁽²⁰⁾. Etkin yöntemlerin dikkatle kullanılması, hem gebeliği hem de cinsel temasla geçen hastalıkları önlemek için gerekmektedir ⁽²¹⁾.

ABD' de, 1988' de yapılan fertilite araştırmasında cerrahi olmayan kontrasepsiyon yöntemlerinden birini kullanan hasta yüzdesi % 36. 7 iken bunun %18.5' inin OK kullanan kişilerden oluştuğu belirtilmiştir ^(20, 22). Ulusal Fertilite Araştırmasında, 1988 yılında hiçbir yöntem kullanmayan % 13 kadın varken, 1993 yılında yapılan araştırmaya göre bu oranın % 19' a çıktığı görülmüştür ^(23, 24).

Hormonal kontraseptifler sentetik bir östrojen ve sentetik bir progesteron veya yalnızca bir progestin şeklindeki kadın seks steroidleridir ⁽²⁰⁾. Oral, implant ve enjektabl olarak uygulanabilirler. En yaygın olarak kullanılan hormonal kontraseptif yöntem OK' lerdir ⁽²⁰⁾. Kombine OK' ler hergün aynı östrojen ve progestin dozunun uygulanmasıyla monofazik olabilirler veya 21 günlük bir siklus süresince değişen steroid dozlarının verilmesiyle multifazik olabilirler. Yapılmış çalışmalar başlangıç gününün herhangi bir fark yaratmadığı yönündedir. Adetin 3. günü, 5. günü ya da adet başladıktan sonraki haftanın ilk günü olabilir ⁽²⁵⁾, 21 gün kullanılırlar. Normal bir menstrüel siklusu taklit edecek şekilde çekilme kanaması olur, 7 gün ara verilir. Yirmisekiz günlük tabletler ise kolayca hergün tek bir hap kullanılması ve ilk kutu tamamlandığında hemen yeni bir kutuya başlanması amacıyla siklusun son günü için plasebo tabletler içerir ⁽²⁰⁾.

2.1.1.Tarihçe:

1931 yılında Ludwing Haberlandt, doğum kontrolü için hormon verilmesini önerdi, 1939 yılında Russel Marker, sapogenini progestine dönüştüren bir yöntem geliştirdi ⁽²⁾. O zamanlar, 1mg progesteron üretmek için 2500 hamile domuz overine gerek duyulmaktaydı. Marker daha sonra diosgenin kaynaklarını araştırmaya başlayıp, araştırmalarını 1940' larda Meksika' ya kadar genişletip Meksika yer elması kökleri distile ederek şurup elde etti. 1949' da Carl Djerassi başlangıç noktası olarak diosgenin kullanarak kortizon sentezi üzerinde çalıştı. Upjohn daha iyi bir mikrobiyolojik fermantasyon yöntemini keşfedip progesteron kullandı. Arkasından Djerassi yeni steroidler üzerinde çalışmaya başladı, 1951'de Min-Chueh Chang, progesteronun tavşanlarda ovulasyonu inhibe ettiğini gösterdi ⁽²⁾. 1954 yılında sentetik progestin Rock'un 50 hastasında ovulasyonu önlediği, bunlarda 7 'sinin bıraktıktan sonra hemen hamile kaldığı gösterildi. 1956 yılında ilk insan denemesi Puerto Rico'da yapıldı. Başlangıç progestrin ürünleri mestranol ile kontamineydi. Arındırma çabaları kaçak kanamalara neden oldu. Ara kanama insidansını azaltmak için her ikisini de içeren oral kombinasyon kontraseptifleri üretildi. 1960' da mestranol-noretinodrel ile kontrasepsiyon onaylandı ⁽²⁾.

2.1.2. Farmakoloji:

Progestinler, doğal progesteronun etkisini taklit eden fakat yapısal olarak ondan farklı olan sentetik bileşiklerdir ⁽²⁰⁾. Yapısal olarak testesterona benzerler fakat 19 pozisyonunda bir karbonu eksik olan estran veya 19 nor-progestinler ve yapısal olarak progesterona benzeyen pregnan veya 17 asetoksi bileşikleri olmak üzere 2 ana sınıf vardır. Progestinler birbirlerinden östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerine olan afinitelerine, ovulasyonu engellenme yeteneklerine ve progesteronun yerine geçip östrojeni antagonize etme yeteneklerine göre değişir ⁽²⁰⁾. Bazıları doğrudan reseptöre bağlanırken (levonorgestrel, noretindrone), diğerleri örneğin vücutta aktif metaboliti olan 3- keto desogestrele dönüştürülen desogestrel biyoaktivasyon gerektirirler. 17 asetoksi progestinler (medroksiprogesteron asetat) progesteron reseptörüne bağlanır.

Norgestrel, dekstronorgestrel ve levonorgestrel olarak tanımlanan 2 stereoizomer olarak bulunur ⁽²⁰⁾. Yalnızca levonorgestrel biyolojik olarak aktiftir. Üç yeni progestin (norgestimate, desogestrel, gestodone) diğer 19 norprogestinlere göre ovulasyonu engelleyen dozlarda çok az veya hiç androjenik etkileri olmadığı için daha seçici olarak görülmektedir ⁽²⁸⁾. Norgestimate ve desogestrel içeren OK' ler Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmıştır. Gestodone diğer preparatlardan daha etkin olan bir levonorgestrel türevidir ⁽²⁾. Androjenik etkinlik androjenin ve androjenik progestinlerin lipid ve glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle istenmez ⁽²⁰⁾. Androjenik progestinler HDL' yi azaltır, LDL' yi yükseltir, glukoz toleransını doza bağımlı bir şekilde olumsuz etkiler ⁽²⁹⁾. 1938' de 17. pozisyona etinil grubunun eklenmesi östradiolün oral olarak aktif şekle dönüşmesini sağlandı. Mestranol, etinil östradiolün 3 metil eteridir. Her ikisi de doğal östradiolden farklıdır. Etinil östradiolün metabolizması kişiden kişiye değişir ⁽²⁶⁾. Komplikasyon olarak bilinen tromboz riski östrojen komponentine bağımlıdır.

1930' ların sonlarında testosteronun oral olarak aktif etinil türevi etisteron bulundu. 1951' de etisterondan 19. karbonun çıkarılmasıyla noretindron oluşturuldu. Bu majör hormonal etkiyi androjeniden progestine değiştirdi. Minimal anabolik ve androjenik potansiyeldeyken, hafif östrojenik aktivitesinin nedeni olarak östrojen reseptörüne zayıf bağlanma olarak bildirilmiştir ⁽²⁶⁾.

Noretindron ailesi bileşikleri:

- Noretindron, noretindron asetat, noretinodrel
- etinodiol diasetat, linestrenol
- norgestrel, norgestimat
- desogestrel, gestodendir.

Norgestrel rasemik bir karışımdır, levonorgestrel aktif formdur. Desogestrel 3 keto-desogestrele dönüşür. Levonorgestreliden metilen grubu ile ayrılır. Gestoden, birçok türeve dönüşebilir ama levonorgestrele dönüşemez ⁽²⁶⁾. Norgestimat birçok metabolite dönüşür.

- 17- deasetile norgestimate
- 3-keto-norgestimate.

Olasılıkla aktif metabolit olan levonorgestreldir ⁽²⁶⁾.

2.1.3. Tanımlar:

OK' ler, östrojenden birini içerir. Mestranol ve etinil östradiol. Mestranol ek bir metil grubu olan etinil östradioldür ⁽²⁰⁾. Karaciğerde metil grubunun kırılarak aktif madde olan etinil östradiolü saldığı biyoaktivasyonunu gerektirir. 35 mikrogram (μg) etinil östradiol içeren OK, 50 μg mestranol içeren kontraseptiflerin yaptığı şekilde aynı kan hormon düzeylerini oluşturur ^(20, 30). Düşük doz kontraseptifler, 50 μg 'dan az etinil östradiol içeren gruptur ⁽²⁶⁾.

1.kuşak: 50 μg ' dan fazla etinil östadiol içeren.

2.kuşak: 30- 35 μg etinil östrojen ve levanorgestrel, norgestimate veya diğer noretindron ailesi progestin içerirler.

3.kuşak: 20- 30 μg etinil östradiol ve gestoden veya desogestrel içerir.

Medroksiprogesteron asetat (MPA), 17 hidroksiprogesteronun 17- hidroksi grubunun asetilasyonundan oluşur. Yeterli progestasyonel gücü sağlamak için 6. pozisyonda metilasyona ihtiyaç duyar. Metabolizmayı inhibe eder ⁽²⁶⁾.

Desogestrel, gestoden ve norgestimate yeni progesteronlardır. Kanama ve amenore açısından daha önceki ürünlerle kıyaslanabilir. Karbonhidratlar üzerine ihmal edilebilir etki söz konusudur. Artmış seks hormonu bağlayıcı globülin ve böylece azalmış serbest testosteron, akne ve hirsutismusta klinik değere sahip olabilirse de bu konuda klinik çalışma bulunmamaktadır. Multifazik preparatlar kaçak kanamayı ve amenoreyi azaltırken, metabolik etkileri minimaldir ⁽²⁶⁾.

2.1.4. Etki Mekanizması:

Seks steroidlerinin etkileri östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri için afiniteleriyle ilişkilidir ⁽²⁷⁾. Aylık kadın siklusuna uygun olarak kullanılan ve koruyuculuğu yüksek olan kombine OK' ler, bazal folikül sitümülan hormon (FSH) ve luteinizan hormon' nu (LH) baskılayarak pitüiter bezin gonadotropin sitümülan hormon (GnRH) tarafından uyarıldığında gonadotropin sentezleme yeteneğini

azaltır ⁽¹⁹⁾. Progesteron LH' ı baskımlarken, östrojen FSH' ı baskılar. Böylece ovulasyon için mutlak gerekli olan şart engellenmiş olur. Ovaryan foliküller olgunlaşmaz. Siklus ortası LH çıkışı gerçekleşmez ve ovulasyon olmaz ⁽²⁰⁾.

Östrojen : Endometriumu stabilize eder.
 Progestinin etkisini potansiyelize eder.
 Progesteron reseptörlerinin sayısını artırır.
 Progesteron: Endometrial desidüalizasyonda rol oynar.
 Servikal mukusun kalınlaşmasında görevlidir.
 Tubal motilitenin değişmesine neden olmaktadır ⁽²⁰⁾.

2.1.5. Etkinlik:

Gebeliğin olup olmaması her iki partnerin fertilitelerini, ovulasyon zamanıyla ilişkili olarak ilişkisinin zamanlamasını, kullanılan kontrasepsiyon yöntemini, kontraseptif yöntemin kendi etkinliği ve yöntemin doğru kullanımını içerir. Etkinliği saptamak için en iyi yol, belirli bir yöntemi kullanan cinsel yönden aktif bir grup kadının, gebeliğinin ne sıklıkla oluştuğunu gözlemek için uzun süreli değerlendirilmesidir. Daha sonra Pearl formülü ile her 100 kadın yılı başına bir gebelik oranı hesaplanır (gebelik sayısını tüm çiftlerce katkıda bulunulan toplam ay sayısına bölüp daha sonra 1200 katsayısıyla çarpılır). Başarısızlık genellikle bir sonraki siklusun başlatılmasının gecikmesi nedeniyle oluşur. Başarısızlık oranı ilk yılda % 0.1- 0.3 oranındadır ⁽²⁰⁾

2.1.6. Fertilité karşıtı etkiler:

Ovulasyon tek başına oral östrojen veya oral progestin tarafından inhibe edilebilir ama yüksek dozlara gereksinim duyulur. İki hormon birleştirildiğinde farmakolojik sinerjizm oluşturulur ve ovulasyon her bir ajanın çok daha düşük dozunda baskılanır. Kombine OK' ler FSH ve LH'ı baskılar. Foliküller olgunlaşmaz, çok az östradiol üretilir ve LH çıkışı yoktur, dolayısıyla ovulasyon olmaz, korpus luteum oluşmaz ve progesteron üretilmez; bu blok doza bağımlıdır.

Yeni düşük doz OK' ler, daha yüksek formüllere göre çok kesin bir blok oluşturmaz, bir miktar daha yüksek bazal FSH ve LH düzeylerine izin verir ⁽³¹⁾. Haplar unutulursa veya hasta OK ile etkileşen başka bir ilaç alırsa ovulasyonu bir miktar olası kılar ⁽²⁰⁾.

Sürekli kullanıldığında kombine OK' lerin her 1000 kadın/ yılda 2- 3 kadar az gebelik oranları vardır. Progesteron içerenlerde ise gebelik oranı biraz daha yüksektir (%3-4). Her iki yöntemin kullanıcı hata potansiyeli vardır; dolayısıyla gebeliğin önlenmesi için en iyi sonuçlarla tipik kullanıcılardaki sonuçlar arasında 10 katlık bir fark olabilir ⁽²⁰⁾. Eski çalışmalar OK' lerin kullanımını, venöz tromboz ve embolizm, serebrovasküler olaylar ve kalp krizleriyle ilişkilendirmiştir ^(20, 32, 33). Yeni çalışmalarda ise risk çok daha düşüktür ⁽³⁴⁾. OK' lerin faktör V, VIII, X ve fibrinojenin karaciğerde üretimini artırarak ve antitrombin III' ü azaltarak hafif prokoagülan bir etkisi olduğu bilinmektedir ⁽³⁵⁾. OK kullanmayanlarda venöz tromboembolizm görülme insidansı 0,4 /10.000 kadın yılı, düşük dozlu OK kullananlarda bu oran 1.0-1.5 /10.000 kadın yılı iken gebelikte venöz tromboembolizm görülme insidansı 6,0 /10.000 kadın yılıdır. Yani OK kullanımı ile oluşan risk gebeliktekinе göre çok daha azdır ⁽³⁵⁾. OK kullanımının iskemik veya hemorajik serebrovasküler olay riskini arttırdığına ait yayınlar vardır ama bunlar yüksek dozajlı OK' ler ile yapılmıştır. 20- 35 µg etinil estradiol ile yapılan çalışmalarda ise kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, artış gözlenmemiştir ^(35, 36). Düşük doz östrojen içeren OK' lerle yüksek doz östrojen içeren OK' ler karşılaştırıldığında ise tromboemboli riski, düşük doz OK' lerde düşüktür ⁽³⁸⁾. Düşük doz OK kullanan ve sigara içenlerde, içmeyenlere göre koagülasyon sisteminin daha belirgin aktivasyonu görülür ⁽²⁰⁾. OK kullanımında kontraendikasyon kabul edilen tromboz için başka öncül nedenler bulunabilir. Bunlar, önceden tromboz öyküsü, varolan vasküler hastalık, koroner arter hastalığı, lösemi, kanser ve ciddi travmadır ⁽³⁹⁾. Normalde pıhtılaşma sistemi, kandaki prokoagülan ve antikoagülan sistemler arasında dinamik bir denge sağlar. Östrojenler, her iki sistemi doza bağımlı bir şekilde etkiler. Çoğu kadınlarda fibrinolizis, artmış üretim düzeyleri ve fibrinojen yıkımı arasındaki dinamik dengeyi sürdüreceğ şekilde artmıştır ^(20, 40, 41). Şu anki düşük doz OK' lerin koagülasyon

sistemi üzerinde daha az ölçülebilir etkisi vardır ve fibrinolitik faktörler prokoagülan faktörlerle aynı hızda artar ^(20, 42, 43). Aslında OK' lerin kullanımı, kadınların çoğu için saptanabilir hiperkoagülabil bir durumla ilişkili değildir, fakat bireysel farklılık olabilir. Aile öyküsü olan kadınlarda bir miktar azalmış antikoagülan ve antitrombin III düzeyleri olduğu bulunmuştur, buna karşı fibrinojen ve fibrinektin şişman ve hipertansif kadınlarda anlamlı olarak artmıştır ^(20, 44).

İskemik kalp hastalığı ve inme, OK' lere bağlanan ölümlerin ana nedenleri olarak bilinirdi. Myokard infarktüsü riski için temel belirleyiciler, ileri yaş ve sigara içilmesidir ^(20, 45). OK' leri kullanırken serebrovasküler olayla karşılaşılacak kadınlarda yapılan anjiyografi çalışmalarında bu tip olguların serebral kanama veya venöz trombozdan çok, arteriyel-iskemik ataklar olduğu saptanmıştır ⁽⁴⁶⁾. Bu kadınların çoğunda arteriyel lezyonların bir çeşidi bulunur. Serebral kanama, OK' lerin kullanımıyla ilişkili inmelerin yaklaşık %20' sinin nedenidir. Bu olguların çoğu arteriyel veya arteriovenöz malformasyona sekonderdir ⁽²⁰⁾.

OK' lerin kan basıncı üzerinde doza bağımlı bir etkisi vardır. Eski yüksek doz haplarla hastaların neredeyse %5' inde 140- 90 mmHg' dan daha yüksek kan basıncı artışı olması beklenebilir. Bunun sebebinin ise bireylerde östrojene bağlı renin substratında artış olduğuna inanılmaktadır ⁽²⁰⁾. Düşük doz hapların kan basıncına etkileri azdır. Fakat kan basıncının izlemi ara sıra olabilen idiosinkratik yanıtı saptayabilmek için önerilir ⁽²⁰⁾.

Yüksek doz OK' lerin myokard iskemisi için risk faktörü olduğu bilinir. Bu aterosklerotik değil, artmış trombotik etkiye bağlıdır. Bu ilaçlar artık kullanılmamaktadır ⁽³⁵⁾. 1997 'de Dünya Sağlık Örgütü (WHI) tarafından yapılan araştırmalarda, OK kullananlarda kullanmayanlara oranla artmış myokard iskemisi riski bulunmuştur. Ancak sigara ve hipertansiyon gibi ek risk faktörleri dışlandığında bu risk artışı kaybolmaktadır ⁽³⁵⁾. Sigara ve hipertansiyon tek başına myokardial iskemisi riskini artırır. OK kullanımı ile beraber bu risk daha da artmaktadır. Sonuçta 50 µg etinil estradiol' den daha az östrojen içeren bir preparatın yaştan bağımsız olarak sigara içmeyen, normotansif bir kişide kullanılması myokard iskemisi riskini arttırmamaktadır ^(35, 47, 48). Yeni androjenik etkisi düşük progesteronlar, kolesterol ve lipid profilini etkilememektedir. Ayrıca bu yeni OK' ler kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma etkisine de sahiptir ⁽²⁾.

Serebrovasküler yetersizliğin ender bir şekli olan Moyamoya hastalığının OK'lerin kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁹⁾.

Yüksek doz OK 'lerin lipitler üzerinde belirgin olumsuz etkileri vardır ⁽⁵⁰⁾. Düşük dozlu OK 'lerin ise lipitler üzerinde çok az sayıda olumsuz etkisi vardır ⁽⁵¹⁾. Androjenler ve östrojenlerin, lipit metabolizması için kritik bir karaciğer enzimi olan hepatik lipaz üzerinde zıt etkileri vardır ⁽²⁰⁾. Östrojenlerin, atheroskleroz riskini azaltmasının bir sebebi de LDL' yi baskılayıp HDL' yi yükseltmesidir ⁽⁵²⁾. Androjen ve progestinler HDL' yi azaltıp LDL' yi yükselterek bu yararlı değişiklikleri antagonize edebilir ⁽²⁰⁾. Östrojenler trigliseritleri artırır. Desogestrel ve norgestimate, HDL' yi artırır ve LDL' yi azaltarak etkisini gösterir ⁽²⁰⁾.

Oral östrojenin, glukoz metabolizması üzerinde ters bir etkisi yoktur, fakat progestinlerin insulin üzerine antagonitik etkileri vardır ⁽⁵³⁾.

Kombine OK kullanımı, endometrial kanser ve over kanseri riskini azaltır ^(54, 55). İki yıllık OK kullanımı, endometrial kanser riskini %40 azaltır. Dört yıl veya daha fazla kullanımda ise risk % 60 azalır ⁽²⁰⁾. OK 'leri 3- 4 yıl alan kadınlarda, over kanser riskinde %50' lik bir azalma görülür. On yıl veya daha fazla kullananlarda % 80' lik bir azalma bildirilmiştir. 3-11 aylık kullanımda da bazı yararlar gözlenmiştir ⁽²⁰⁾.

OK kullanımı ile serviksin skuamoz kanseri arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak skuamoz kanser için daha önemli olan risk faktörlerinden sadece ikisi erken cinsel ilişki ve human papillomavirüsle karşılaşmadır ^(20, 130).

Meme kanseri ile OK kullanımı arasında çelişkili çalışmalar vardır. Bilinen odur ki OK, selim meme hastalıklarında azalma yapmaktadır ^(20, 26).

Karaciğerin bening adenomları hormon bağımlı oldukları için bu tümörler, OK kullanımı ile ilişkilidir. Bu riskin de uzamış kullanımla ilgili olduğu bildirilmiştir ⁽⁵⁶⁾.

Sonuç olarak OK 'lerin belirlenmiş yararları şu şekildedir ^(20, 57)

- Over kanserinde azalma
- Fonksiyonel over kistlerinde azalma
- Endometrial kanserde azalma

- Selim meme hastalıklarında azalma
- Pelvik enfeksiyon sıklığında azalma
- Dismenorede azalma
- Menstrüel kan kaybında azalma
- Düzenli menstrüel siklus

Daha az açık olan belirlenmiş yararları:

- Romatoid Artritte azalma
- Osteopenide azalma
- Endometriozisde azalma
- Atherosklerozda azalma

OK'lerin mutlak ve rölatif kontraendikasyonları tablo 2.1' de gösterilmiştir ^(2, 26).

MUTLAK KONTRENDİKASYONLAR	RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR
Tromboflebit, tromboembolik hastalıklar	Migren, diğer inme risk faktörleri (ileri yaş, sigara, HT)
Belirgin bir şekilde bozulmuş karaciğer fonksiyonu	35 yaş üzerinde hipertansiyon varlığı
Tanısı konmamış anormal vajinal kanama	Elektif cerrahi (Operasyon geçirecek hastalarda, operasyon gününden 4 hafta önce ilaç kesilmesi düşünülmelidir)
Bilinen veya şüpheli meme kanseri Serebrovasküler hastalık veya öyküsü	
Gebelik	Antiepileptik ilaç kullanımı (OK'lerin etkinliğini azaltır)
35 yaş üstü ve sigara kullanımı	DM (Diğer yönlerden sağlıklı 35 yaş altı bazı kadınlarda komplike vasküler hastalık riski düşüktür

2.1.7. Güvenilirlik:

OK' lerin kesilmesinden sonra normal ovulatuvar siklusa dönüşüm çok gecikmez. Kesildikten sonra, eğer süre 6 aydan daha fazla uzarsa ileri tetkik açısından hasta değerlendirilmelidir ⁽²⁰⁾.

Kullanımının ilk yılında ve doğru kullanımda başarısızlık % 1.1- 9.6 iken, genç kadınlarda bu daha yüksektir (Her 100 kadın yılı için 3.1) ⁽²⁶⁾.

2.1.8.Teratoloji:

OK kullanıcılarında, tanımlanmış ve gösterilmiş teratojenik bir etki bilinmemektedir ⁽²⁰⁾. OK kullanan 6102, kullanmayan 85167 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada malformasyon, konjenital kalp defektleri ve ekstremitte anomalilerinde bir artış görülmemiştir ⁽⁵⁸⁾.

2.1.9.Biyokimyasal değişiklikler:

OK' ler, karaciğer tarafından sentezlenen belli başlı protein çeşitlerinde değişikliklere yol açar. OK' deki östrojen, dolaşımdaki tiroid bağlayan globülini arttırarak total tiroksini' ni (T4) arttırıp, T3 alımını azaltır ⁽²⁰⁾.

Kullanılan OK' ler östrojen etkisiyle hepatik sentezde değişiklikler yaparak minimal de olsa biyokimyasal parametreleri etkiler ⁽²⁰⁾. Bunlardan

- Tiroid bağlayıcı proteinde artış
- Glukozda hafif bir azalma
- Bilirubinde hafif bir azalma
- Glutamik oksaloasetik transaminazlarda hafif azalma
- Alkalen fosfotazda azalma
- Serbest tiroksin düzeyinin değişmediği bilinmektedir.

2.1.10. Maliyet:

Yöntem başarısız olursa, gebeliğin maliyetine bağlı daha karmaşık bir maliyet ortaya çıkmaktadır. Korunma yöntemleri arasında kullanılan ucuz ve güvenilir bir yöntemdir.

2.1.11. OK seçimi:

Kontraseptif olarak seçilecek ilk preparat düşük doz östrojen içeren OK' ler olmalıdır ⁽²⁰⁾. Kullanan bayanlarda kanama düzensizlikleri olabilse de bu zamanla düzelmektedir. Takip sırasında kanama düzensizlikleri devam ederse, östrojen düzeyinde değişiklikler yapmak ve preparatı değiştirmek gerekebilir ⁽²⁰⁾. Meydana gelebilecek bulantı, kusma ilk birkaç aydan sonra düzelmektedir ⁽²⁰⁾. Bu genellikle östrojen kapsamına bağlı olduğu için 20 µg etinil östrodiol preparatına geçilebilir. Memedeki duyarlılık OK' deki progesteron miktarına bağlı olduğu için progesteron potansiyeli yüksek olan preparat seçilebilir ⁽⁵⁹⁾.

2.1.12. Yan etkiler:

Mide bulantısı, memelerde duyarlılık, tromboemboli, sıvı tutulumu, iştah artışı, depresyon, yorgunluk, halsizlik, kolestaz, galaktore, ruh hali değişiklikleri adet miktarında azalma ya da amenore, adet arasında lekelenme veya kanama, baş dönmesi, baş ağrısı, kilo artışı ve pigmentasyon artışı görülebilir ⁽³⁵⁾.

2.2.Kemik

2.2.1 Kemiğin anatomisi ve histolojisi:

Kemik, kollajenöz protein, matriks ve Ca^{+2} , PO_4 , magnezyum ve sodyum başta olmak üzere tuz içerir. Bu doku vücuda destek olur ve depo görevi yapar. Kemik Ca^{+2} ve PO_4 ilişkisini sağlar, tampon sistemi ile asit baz dengesini sağlar. Eklemleri destekler ve dokuların korunmasını sağlar ^(60, 61, 131). Tüm vücut kemik mineral içeriği yaklaşık olarak erişkin erkekte 2800 gr ve erişkin kadında 2200 gr 'dır ⁽⁶³⁾. Vücutta bulunan Ca^{+2} 'un % 99 'u, PO_4 'ün % 85 'i magnezyumun %40-

60' ı ve sodyumun % 40- 60' ı kemiklerde toplanır. Doğumda 25 gr olan toplam iskelet Ca^{+2} u yaklaşık olarak erişkin erkekte 1200- 1300 gr, erişkin kadında 900 gr' a ulaşır ^(5, 60, 131). Kemğin dış kısmında sert ve kalsifiye bir doku tabakası vardır. Bu tabaka kompakt kemik tabakası ya da kemik korteksi olarak adlandırılır. Tüm iskeletin % 75' ini kompakt kemik oluşturur ⁽⁵⁾. Metafiz ve epifize doğru gittikçe kemik korteksi progresif olarak incelir ve bu yapının iç yüzeyini ince kalsifiye trabeküler kemik yapı alır. Buna da süngerimsi kemik denir. Kortikal kemik ve trabeküler kemğin histolojisi aynıdır. Ama organizasyonunda farklılık vardır. Kompakt kemikte, kalsifikasyon oranı süngerimsi kemiğe oranla daha fazladır. Kortikal kemik koruyucudur, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyona sahiptir ve hormonal olarak düzenlenebilir ⁽⁵⁾.

Kemikte meydana gelen osteoklastik ve osteoblastik aktivitede esas etki trabeküler kemik üzerindedir. Lomber vertebra, yaklaşık % 5 kortikal, % 95 trabeküler kemik; femur ise % 75 kortikal, % 25 trabeküler kemik içerir. Bu yüzden osteoporoz en sık trabeküler kemik içeren lomber vertebrada görülmektedir ⁽⁶⁴⁾. Trabeküler kemik, iskeletin % 20' sini oluşturmaya karşın kemik döngüsünün % 80' inden sorumludur. İskeletin % 80' nini oluşturan kortikal kemğin kemik döngüsüne katkısı % 20' dir. Bu oranlar kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozun ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişimini açıklamaktadır ⁽⁵⁾.

Kemik, %70 mineral, %30 organik matriksten oluşur. Mineral yapının % 95' i hidroksiapatit, organik yapının % 98' i matriks, % 2' si hücrelerden oluşmaktadır. Kemğin mineral kısmı kemiğe sertlik ve güç vermektedir ⁽⁵⁾. Kollajen lifler mineralizasyonun gerçekleştiği yapısal çatıdır. Organik matriks başlıca tip 1 prokollajenden oluşmaktadır. Kollajen, osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Osteoblastlardan öncelikle prokollajen molekülü sentezlenir. Hidroksiapatit kristalleri ile kollajen lifleri, kemğin karakteristik sertliğini ve direncini sağlar ⁽⁵⁾. Kemik, eğer dekalsifiye olursa, morfolojik görünümünü korur ama bir tendon gibi esnek olarak kalır ⁽⁵⁾.

Osteoporoz, kemik miktarının azalmasıdır ⁽²⁰⁾. Özellikle ileri yaşları etkileyen femur ve vertebra gibi kemiklerde kırıklara yol açan önemli bir sorundur. Hatta bu bölgelerde kırığa sahip olan yaşlı kadın sayısı epidemik oranlara ulaşmıştır ^(20, 65).

Menopozdan önce kayıp oranı yılda total kemik dokusunun %1'nden daha azdır. Menopoz sonrası, kemik kaybı oranı yıllık % 5'e kadar yükselir ⁽⁶⁶⁾. Menopozda kullanılan hormon replasman tedavisi osteoporozun önlenmesinde etkilidir. Ailede osteoporoz hikayesi önemli bir risk faktörüdür ⁽⁷⁰⁾.

Preparatlarda yer alan östrojen, kemik üzerine etkisini sitokin, büyüme hormonları ve lokal faktörler aracılığıyla gerçekleştirir. Sonuçta PTH ve Vit D sentezi ve barsaktan Ca^{+2} reabsorbsiyonu artar ⁽²⁾.

Östrojen eksikliği, kemiklerdeki osteoklastik aktivitenin azalmasına, kemik matriksinin ve kemiklerde Ca^{+2} ve PO_4 deposunun azalmasına yol açar. Endojen östrojen seviyeleri düşünce kemik rezorbsiyon oranında ve üriner Ca^{+2} atılımında artış olur. Bu da kemiklerdeki yıkımla ilgilidir ⁽⁵⁾.

Kemik rezorbsiyon oranı ekzojen östrojen kullanımıyla azalır. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda ekzojen östrojenlerin farmakolojik dozlarda kullanımı, Ca^{+2} atılımında azalmaya, kemik rezorbsiyon oranında düşmeye neden olur ⁽³⁾. Aynı yaşlarda OK kullanmayan kadınlarla karşılaştırıldığında OK kullanıcılarında kemik kütlesinin arttığı bildirilmiştir ⁽³⁾.

2.2.2. Kemik Fiziyojisi :

Kemik hücreleri osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar formasyon ve mineralizasyondan sorumlu ve matriksin sentezlenmesinde görev alan hücrelerdir ⁽⁵⁾. Kemik oluşum ve remodeling için gerekli olan başta tip 1 kollajen ve nonkollajenöz proteinleri ve proteoglikanları salgılayan hücreler olarak sınıflandırılabilir ^(72,73). Kemik matriksini depolamaları sırasında çok miktarda alkalin fosfataz salgılar, bu yüzden alkalin fosfataz düzeyi kemik yapım hızının bir göstergesi olarak bilinir ⁽⁶⁷⁾. Ortalama yaşam süreleri değişkenlik gösterse de ortalama 8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Bazı raporlar osteoblast yaşam süresinin kısalmasının bazı hastalıkların patofizyolojik temelinde rol oynadığını göstermişlerdir ⁽⁵⁾.

Osteoklastlar rezorbsiyondan sorumlu iken, osteositler formasyon sırasında matriksdeki osteoblastlardır. Osteositler kendilerini, kendi sentezledikleri kemik matriks içine hapsetmiş olan osteoblastlardır. Herbiri laküna adı verilen boşluklarda

yer alırlar. Etrafındaki kemik matriksin devamlılığı için önemlidir ⁽⁵⁾. Kimyasal ve mekanik çevresinde olan değişiklere karşı çok hızlı yanıtlar ürettiği ve bu hücrelerin bu özellikleri ile kemiğin çevresel değişkenlere karşı geliştireceği adaptif fonksiyonlarda yönetici rol oynadıkları saptanmıştır. Osteosit ölümü etrafındaki kemik matriksin rezorbsiyonu için gerekli olayların başlamasına yol açar ⁽⁷³⁾.

Osteoklastlar, kırıkta ve kemik dokunun rezorbsiyonundan sorumlu olan hücrelerdir; kemiğe özgü makrofajlardır da diyebiliriz ⁽⁵⁾. Multinükleer yapıları bu hücrelerin önemli özelliklerinden birisidir. Kökenleri hematopoetik sisteme aittir. Hematopoetik hücrelerin makrofaj serisinden uygun uyarılarla osteoklastlar gelişmektedir ⁽⁵⁾. Osteoklast hücre serisinin oluşumunda etkili olan sistemik faktörler arasında, 1.25 dihidroksivitamin D3, PTH ve tümör nekrotizan faktör (TNF) sayılabilir. Bunlara ek olarak sitokinler interlökin-6 ve interlökin-1 (IL-1, IL-6), osteoklast hücre gelişiminde etkilidirler ⁽⁷³⁾. Osteoklastlar çok sayıda golgi organı ve pleomorfik mitokondri içerirler. Kemik rezorbsiyonu için gerekli olan lizozomal enzimlerin bulunduğu vakuol ve veziküllere de sahiplerdir ⁽⁷³⁾.

2.2.3. Kemik Metabolizması:

Kemik rezorbsiyonunu, nükleusları apoptozise giden osteoklastların ömrü sınırlar. Apoptozis hormonlar aracılığıyla düzenlenir. IL -1, IL- 6, TNF apoptozisi önler bu faktörler östrojen azlığı durumunda artar. Rezorbsiyonu takiben remodeling formasyonu başlar. Bu evrede osteoblastlar göç eder, farklılaşır ve rezorbsiyon bölgesinde yeni kemik formasyonu başlar ⁽⁷⁹⁾.

Yaşla birlikte osteoblastların çoğalma ve yeni kemik oluşturabilme kapasitesi düşer. TGF- β , IGF-1 gibi büyüme faktörleri östrojen azlığında ve yaşlanma durumunda azalır. Bu durum osteoblast fonksiyonunda azalma ile sonuçlanır ⁽⁷⁹⁾. Doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra kemik kaybı başlar, 85-90' lara kadar devam eder ⁽⁵⁾. 20-40 yaşlarında kemik kütlesi durağandır. Çeşitli çalışmalar sonucunda maksimal kemik kütlesinin hangi yaşlarda azalmaya başladığı değişkenlik gösterir. Kemik kaybı osteoblast aktivitesinde azalma ve Ca^{+2} absorpsiyonunda azalmayla gerçekleşir ⁽⁵⁾. Menopozda ise östrojen yetersizliğine

sekonder olan, kemik rezorbsiyonunda artış, Ca^{+2} metabolizmasında değişiklikler ve kalsitonin salınımında azalma olmaktadır ⁽⁵⁾.

2.2.4. Kemğin yapım ve yıkımını etkileyen faktörler

Kemğin yeniden yapılanmasını sağlayan yapım ve yıkım döngüsü, sistemik ve lokal olarak bazı hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir ⁽⁵⁾.

--**Sistemik faktörler:** Sistemik hormonların kemik üzerine olan etkileri birçok araştırmada bildirilmiştir. Bunlar, kemik metabolizmasını ya direkt olarak ya da diğer sistemler yolu ile etkiler ⁽⁵⁾.

✓ **Dvitamini:** Aktif vitamin D' nin temel görevi barsaktan Ca^{+2} emilimini artırarak pozitif bir Ca^{+2} dengesini sağlamaktır. Normalde D vitamini, kemik büyüme ve gelişimine katkıda bulunur. Ama diyetle Ca^{+2} ve PO_4 alımı yetersiz olursa, kalsitriol osteoklast prekürsör hücrelerini stimüle ederek matür osteoklastların gelişimine zemin hazırlar. Bu etki sonucunda, kemik dokudan Ca^{+2} ve PO_4 rezorbsiyonu olur ⁽⁵⁾. Vit D3, kemik formasyonu üzerine olan etkisini osteokalsin aracılığıyla, osteoblast üzerinden göstermektedir. 1,25 dihidroksi Vit D3, kemik kollajen sentezini doğrudan inhibe etmektedir. Ama osteoblast, seri hücreler üzerinde, IGF- 1' in reseptörlerine bağlanmasını arttırmaktadır. Bu etki ile kemik formasyonuna etki etmektedir. D vitamininin kompleks etkilerinin, molekülün steroid yapısından ortaya çıktığı düşünülmektedir. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

✓ **Parathormon (PTH):** Paratiroid bezi tarafından sentezlenir. Hücre dışı Ca^{+2} un önemli belirleyicisidir. PTH' un kemik dokusu üzerine etkisi birden çoktur. Hedef hücre osteoblastlardır. Osteoklastlar üzerine indirekt yolla etki eder ⁽⁵⁾. Düşük konsantrasyonlarda kemik yapımını aktive ederken yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder. Ca^{+2} emilimini artırır. Serum

Ca^{+2} konsantrasyonunu yükseltir. Böbreklerden proksimal tübüldeki 1 alfa hidroksilazı aktive ederek 1,25 Vit D3 yapımını sağlar. Paratiroid bezi ekstrasellüler membranda bulunan Ca^{+2} , a duyarlı reseptörler Ca^{+2} düzeyindeki küçük değişiklikleri bile algılayarak, PTH salınımını sağlar ^(68, 69).

- ✓ **Kalsitonin:** Tiroid C hücreleri tarafından sentezlenir. Ca^{+2} yüksekliği durumunda osteoklastlar üzerine inhibitör etki ile kemikten Ca^{+2} un dolaşıma geçişini azaltır. Fizyolojik fonksiyonunun ise büyüme, gebelik, laktasyon gibi Ca^{+2} gereksinimi arttığında iskeletin korunması olduğu düşünülmektedir ⁽⁶⁹⁾.
- ✓ **Glukokortikoidler:** Ca^{+2} metabolizması üzerine etkileri birden çoktur. Barsaktan Ca^{+2} emilimini azaltıp, böbrekten Ca^{+2} atılımını artırır bunların sonucunda da sekonder hiperparatiroidizme yol açarak kemik rezorbsiyonunu hızlandırır. Osteoblast sayısını, ömrünü ve fonksiyonlarını doğrudan baskılar, osteoklastları aktive ederek kemik rezorbsiyonunu artırır ⁽⁶⁸⁾.
- ✓ **Seks steroidleri (östrojen ve androjenler) :** İskelet gelişimi ve devamlılığında kritik öneme sahiptir. Kemik metabolizması için önemli görevleri vardır. Kemik hücreleri östrojen ve androjen reseptörleri içerir. Bu hormonların eksikliği kemik rezorbsiyonunu artırır. IL- 1, TNF, IL- 6 ve prostaglandinler gibi sitokinler seks steroidlerinin bu etkilerine aracılık eder ^(5, 68). Geç pubertesi olanlarda kemik kütlesi düşüktür. Östrojen mekanizmasında bozuklukla sonuçlanan estradiol ve androjen aromatisasyonundaki değişiklikler kemik kütlesinde azalma ile ilişkilidir ⁽⁶³⁾.
- ✓ **Tiroid hormonları:** Hipertiroidi ve tiroid hormon tedavisi kemik döngüsünü artırarak kemik kaybına yol açar. Hipotiroide ise kemik mineral yoğunluğu artar. Osteoblastik hücrelerde tiroid hormonu reseptörleri gösterilmiştir ⁽⁶³⁾.

--Lokal Faktörler:

- ✓ Büyüme faktörleri (IGF-1, IGF-2, FGF-1, FGF-2, TGF)
- ✓ Prostaglandinler
- ✓ Sitokinler

2.2.5. Yeniden Yapılanma :

Kemik, yapılanma ve yeniden yapılanma adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü durumundadır. Kemğin yeniden yapılanması, osteoklastların aktivasyonu ile başlar. Osteoklastlar mekanik kuvvetlerle, mikrofraktürlerle, hormonlarla (PTH, 1,25 dihidroksivitamin D) veya lokal faktördeki değişmelerle uyarılırlar ⁽⁷⁹⁾. Kemikte sürekli bir formasyon ve rezorpsiyon işlemi vardır. Çocuklarda iskelet matürasyonu rezorpsiyondan çok daha belirgin olan formasyona dayanır ⁽⁶⁴⁾. Çocukta kemik döngüsünün hızı yıllık %20' lere ulaşabilmekte iken erişkinlerde bu hız yıllık olarak %3-5 gibi oranlardadır ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾. Kemik fonksiyonlarına önemli oranda katkıda bulunan D vitamini metabolitlerinin yanı sıra A ve C vitaminleri, iskelet sisteminin normal gelişimi ve büyümesi için gereklidir ⁽⁷⁴⁾. Vitamin K' nın kemik mineralizasyonu üzerinde önemi gün geçtikçe daha çok anlaşılmaktadır. Mineralizasyonda etkisi olan osteokalsin ve matriks gla proteini K vitamini bağımlıdır. Mg ve P'un kemik sağlığı üzerindeki etkisi daha az bilinmektedir ⁽⁷⁷⁾. PTH, tiroid hormonu, büyüme hormonu, D vitamini yeniden yapılanmayı artırırken, kalsitonin, östrojen ve glukokortikoidler azaltılırlar. Irksal farklılıklar da doruk kemik kütlesinin oluşumunda önemlidir. Değişik coğrafi bölgelerde yaşayan toplumlarda ırk, genetik faktörler, geleneksel diyet ve fizik aktivite alışkanlıkları nedeniyle KMY değerinde farklılıklar saptanmaktadır ⁽⁸⁰⁾. Östrojen, kemik büyümesinde ve kemik kütlesinin artımında potent bir stümülandır ⁽⁸¹⁾.

Kemğin yeniden oluşumu beş aşamadan oluşur.

- 1- Aktivasyon
- 2- Rezorpsiyon
- 3- Geri dönüşüm
- 4- Formasyon

5- Sessiz dönem

İskelet boyutunu, kemik kütlesini ve yoğunluğunu etkileyen ana etkenler şunlardır ⁽⁵⁾:

- Genetik faktörler
- Çevresel faktörler
- Cinsiyet
- Hormonal faktörler
- Beslenme, vücut yapısı
- Fiziksel aktivite
- Gebelik, laktasyon, menopoz süresi
- Sigara, kafein, alkol

Doruk kemik kütlesi normal büyüme sırasında kazanılan en yüksek kemik kütlesi düzeyidir. Ya da yaşla artan kemik kaybı süreci başlamadan önce kişinin kazandığı maksimum kemik miktarıdır ⁽⁵⁾. Bu konuda yapılan çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki kadınlar yaşla birlikte aynı oranda kemik kaybına uğrarken, daha yüksek kemik kütlesi ile başlayanların, sonunda daha yüksek kemik kütlesine sahip oldukları saptanmıştır ⁽⁸²⁾. Yetişkin bir bayanda herhangi bir zamanda kemik kütlesinin miktarı, iskelet gelişimi sırasında varılan en yüksek kemik miktarına ve sonraki dönemde meydana gelen kemik kaybına bağlıdır. Çeşitli disfonksiyonlar, hastalıklar, malnütrisyon, immobilizasyon gibi olumsuz şartlar doruk kemik kütlesinin oluşmasında yetersizliğe sebep olur ve sonraki dönemlerde osteoporoz riskini artırır ⁽⁴⁾. Doruk kemik kütlesine ulaşılma zamanına ilişkin çok fazla yayın bulunmaktadır. 18 yaşına kadar doruk kemik kütlesinin yaklaşık %90' ına ulaşılır. Bazen de bu üçüncü dekata kadar uzayabilir ⁽⁵⁾.

Kadınlarda menopoza kadar yavaş, menopozdan sonra da hızlı bir şekilde kemik kaybı olur. Ca ⁺², dan zengin besinler, fiziksel aktivite, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması erken menarş kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri olan durumlardır ⁽⁶⁻⁸⁾. Bazı çalışmalarda ise gebelik sayısının ve laktasyon süresinin mineral yoğunluğu üzerinde etkilerinin tam olarak bilinmediği açıklansa da OK' lerin özellikle vertebralarda kemik yoğunluğunda pozitif yönde artış yaptığı bilinmektedir ^(9, 13, 14).

Erişkin bir insanda kemik döngüsü 3- 12 ay kadar sürmektedir. Ortalama süresi 6 aydır. Kemik döngüsü kapsamında yer alan kemik yapımı ve yıkımı birbirleriyle dengededir. İdeal olan eşit durumdur. Osteoporozda kemik kaybının nedeni yapım ve yıkımın arasındaki dengesizliklerdir.

Kemik dokusu inorganik ve organik kısımdan oluşur. Kemğin % 30'unu oluşturan organik kısım % 98 oranında matriks ve % 2 oranında hücrelerden oluşur. Matrik % 95 oranında tip1 kollajen protein içerir. Ayrıca kollajen dışı çeşitli proteinler bulunur. Bağ dokularının çoğunun temel komponenti olan kollajen; memeli proteininin yaklaşık %25' ni oluşturur ⁽⁵⁾. Memeli dokularında 10' dan fazla farklı kollajen bulunmaktadır. Bu da dokuların fiziksel özelliklerini belirlemede önemlidir. Proküsörü prokollajendir. Prokollajenler çeşitlidir. Tip1, kemikte bulunan kollajen tipidir ve kemikte meydana gelen değişikliklerden etkilenir. Adolesan dönemde maksimum kemik kitlesine ulaşılırken bu dönemden sonra kemik kaybı başlar. Bu, vücut bölgelerine göre değişiklik gösterir ⁽⁷⁸⁾. Bu oran ise vertebrada yılda %1 iken proksimal femur ve distal ön kolda daha azdır ⁽³⁷⁾.

Cinsiyet hormonları kemik kütlesini oluşturmada muhtemelen en önemli etkenlerdendir. Hipotalamo-pituiter-over aksın disfonksiyonu oligoamenore ya da sekonder amenoreye neden olarak kemik kütlesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle kız çocuklarında menstruel siklusun gözlenmesi ilerki yaşlarda osteoporozun önlenmesi bakımından da önemlidir. Doğum sayısı ve laktasyon sıklığı yüksek kemik kütlesiyle sonuçlanırken geç menarş düşük kemik kütlesi ile sonuçlanmaktadır. OK kullananlarda kemik kütlesi artar. Bütün çalışmalarda olmasa bile, birçok araştırmada önceden OK kullanımının osteoporozu karşı koruyucu olduğu öne sürülmektedir ^(91, 93). Premenopozal eksojen östrojen uygulanmasının kemik mineral dansitesi üzerine etkileri halen tartışmalıdır ^(83- 85).

2.2.6. Kemik yapımının biyokimyasal göstergeleri:

Alkalen Fosfataz: Serumda total alkalen fosfataz aktivitesi, kemik yapımıyla ilgili en sık kullanılan göstergelerden biridir ama spesifik değildir. Kemige spesifik alkalen fosfataz ölçümü kemik döngüsündeki artışı değerlendirmede spesifik bir gösterge olarak kabul edilmektedir ⁽⁸⁶⁾.

Osteokalsin: Osteokalsin, osteoblastlardan sentezlenir ve kemiğin ekstrasellüler matriksine yerleşir. Yeni yapılan osteokalsinin %1' i dolaşıma geçer, yarılanma ömrü kısadır. Böbreklerden hızlı atılır. Serumda ya da idrarda ölçülebilir. Kemik yapım ve yıkım dengesi bozulduğunda kemik yapımının spesifik göstergesi olarak işlev gördüğü ortaya konmuştur. Serum alkalen fosfatazdan daha duyarlı belirleyicidir ⁽⁸⁶⁾.

Prokollajen Tip 1 Terminal Peptidler: Osteoblastlarda tip 1 prokollajen sentezinden sonra molekülün amino ve karboksi ucundaki peptidler kesilir, bundan sonra olgun tip 1 kollajen molekülü meydana gelir. Bunlar tip 1 prokollajen karboksi peptid ve tip 1 prokollajen amino peptiddir. Ölçüm serumda yapılır ⁽⁸⁶⁾.

2.2.7. Kemik yıkımının biyokimyasal göstergeleri:

Kemik matriksinin yapım ve yıkım oranı, kemiği oluşturan veya rezorbe eden hücrelerdeki aktif enzimlerin miktarını tayin ederek veya bu sırada dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümüyle saptanabilir. Kemik formasyonunda görevli biyokimyasal komponentler: Serumda Osteokalsin, kemik alkalen fosfatazı ve prokollajen 1 ekstansiyon peptidi; rezorbsiyonda görev alan belirteçler ise idrarda piridinolin ve deokspiridinolin ve ilgili peptidler, açlık idrar Ca^{+2} ve hidroksiprolin, plazmada piridinolin gibi ⁽⁵⁾.

İdrar Ca^{+2} , Hidroksiprolin, Hidroksilizin Atılımı: Sabah aç olarak alınan idrar örneğinde kreatinine göre düzeltilmiş Ca^{+2} miktarı kemik yıkımının bir göstergesidir. Hidroksiprolin kollajen yapısında yer alır. Kollajen yıkımı sırasında ortaya çıkar. Yeni kollajen yapımında kullanılamayacağı için idrarla atılır. İdrardaki ölçüm kollajen yıkımını yansıtır. Güvenilirliği tartışmalıdır. Çünkü iskelet dışı dokulardaki tüm kollajenlerde de mevcuttur. Hidroksilizin daha duyarlı göstergedir ⁽⁸⁶⁾.

Tartrat dirençli asit fosfataz: Asit fosfataz primer olarak kemik, trombosit, prostat, dalak gibi dokularda bulunur. Lizozomal bir enzimdir. Sadece osteoklastlardan salgılanan bir enzimdir ve serumda ölçülür. Spesifik olmadığından çok güvenilir değildir ⁽⁸⁷⁾.

Kollajen Piridinium Çapraz Bağları ve Tip 1 Kollajen Telopektid Yıkım Ürünleri: Piridinolin ve deokspiridinolin olgun kollajen molekülündeki çapraz

bağlardır. Zincirler arası bağ oluşturarak kollajeni stabilize eder. Kollajen yıkımında gerek pridinium bağları gerek kollajen molekülünün 2 ucundaki telopeptidler açığa çıkar ve idrarla atılır. Güvenilir bir parametredir⁽⁸⁶⁾.

2.2.8. Kemik Mineral Ölçüm Yöntemleri:

Kemik kütlesinin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar :

- single photon absorbsiyometri (SPA)
- single energy X-ray absorbsiyometri (SXA)
- dual photon absorbsiyometri (DPA)
- dual energy X-ray absorbsiyometri (DEXA-DXA)
- kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) 'dir.

Mineral yoğunluğun saptanmasında biyopsi, osteoporozun tanı ve takibinde kullanılan invaziv bir yöntemdir. KMY (gr/cm^2) kantitatif yöntemlerle mineralizasyon değerlendirilmesinde kullanılır. KMY ölçülen kemik kütlesi için birim başına düşen osteonlardaki kalsifiye materyal içeriğini gösterir. Alan (gr/cm^2) veya hacim (gr/cm^3) olarak hesaplanabilir⁽⁸⁹⁾.

Radyolojik tetkikler ile kemikteki değişim %30' dan fazla ise belirlenebilir. Osteopeni ve osteoporoz tanıları, hastaların erişkin doruk kemik kütlesiyle karşılaştırılmalarına göre konulmaktadır⁽⁸⁸⁾. Trabeküler kemik metabolik aktivite hızına sahip olduğu için kemik yapım ve yıkım dengesizliklerine oldukça duyarlıdır. Bu sebepten dolayı kemikteki değişikliklerin radyolojik bulguları ilk olarak trabeküler kemik içeriği yüksek olan vertebra, pelvis, uzun kemiklerin metafizyel uçlardadır⁽⁹⁰⁾

2.2.8.1. Dual energy X-ray absorbsiyometri (DEXA; DXA):

Kemiği değerlendirmede kullanılan yöntem olan Dual Energy X-Ray Densitometri (DEXA) diğer tekniklere oranla yeni bir teknik olup 3- 7 dakikada uygulanabiliyor

olması ve kesin sonuç vermesi tercih sebeplerindendir. Dual enerji absorbsiyometre, X ışını kullanılarak kemik yoğunluğunun incelenmesidir ⁽⁹⁰⁾. Temel prensip vücuttan iki farklı foton enerjisine sahip X ışınlarını geçirmek olduğu için tarama yapılan iki doku kemik minerali (hidroksiapatit) ile yumuşak dokudur. Enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiştir. Işın önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden sonra da hastadan geçer ve hastadan elde edilen değer absorbsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir ⁽⁹⁰⁾.

İlk kez 1987 yılında kullanıma giren bu ölçüm tekniğinde, 2 yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan ilkinde, bir enerji dönüşüm sisteminden 43 veya 110 keV lik çift X ışını elde edilmektedir. İkinci yöntemde ise toprak filtreli X ışın kaynakları kullanılmaktadır ve eşzamanlı 70 ve 40 keV' lik yüksek ve alçak iki enerji çıkışı sağlanmaktadır. Her iki yöntemin kendilerine göre bazı kısıtlamaları bulunmakla beraber düzgün kullanım halinde bu durum pratikte fazla sorun yaratmaz ⁽⁹⁰⁾. DEXA yöntemi ile tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabildiği gibi, tek tek vertabralar, femur, önkol değerlendirilebilir. Kostalar ve sternumdan dolayı teknik olarak torakal bölge ölçümleri ayrı ayrı yapılamadığından, omurgada standart olarak L1-4 arası vertebalar seçilir. Femurda ise femur boynu, büyük trokanter, intertrokanterik alan ile Ward üçgeninin ayrı ayrı değerlendirilmesi mümkündür. Çekim süresi vertebalar için 5-8 dakika, femur için 3- 5 dakika arasında değişirken tüm vücut ölçümleri ise 10- 20 dakikada tamamlanır. DPA ile karşılaştırıldığında hastanın maruz kaldığı radyasyon miktarı daha az olup ($rad < 2$), maliyeti de düşüktür ⁽⁹⁰⁾. DEXA ölçümlerinde vücut yumuşak doku ve kemik doku olmak üzere 2 kısım olarak kabul edilir. Bu nedenle yumuşak dokulardan kaynaklanan bazı değişkenler kemik yoğunluğu ölçümlerini de etkiler. Tüm yumuşak dokular içinde ise en fazla yağ dokusunun miktarı dağılım ölçümler üzerinde etkili olmaktadır ⁽⁹⁰⁾. Yapılan çalışmalarda 2 cm' lik yağ dokusu kalınlık farkının kemik yoğunluk ölçümünde % 9- 10 oranında hataya yol açacağı gösterilmiştir. Bazı hastalarda bu oran % 16' lara kadar yükselmektedir. Abdominal kalınlık 15- 30 cm arasında olan kişilerde yumuşak doku ve intramedüller yağ dokusu kalınlığı DXA uygulamasını olanaksız hale getirebilmektedir.

Her iki cinste kemik mineral yoğunluğu doğumdan itibaren maksimum 20-30 yaşlarına kadar yükselmekte, bir süre sabit kaldıktan sonra azalmaya başlamaktadır ⁽⁵⁾. Dördüncü

dekatta yaşa bağlı kemik azalması yaklaşık yılda % 0. 8- 1. 2 arasındadır. Kadınlarda menopoza sonrası ilk altı yıl ve sonrasında lomber omurgalarda kemik kaybı oranı sırasıyla % 1. 3± 2. 1 ile 0. 8± 3. 0 arasındadır. Tüm omurganın trabeküler kemik içeriği % 25, vertebra korpusundaki ise yaklaşık % 60 civarındadır. Genç popülasyonda kemik yoğunluğu L1' den L5' e kadar hafif artış göstermekle beraber birbirine yakın bir dağılım gösterir. Yaş ilerledikçe, bu eşitlik bozularak iki komşu vertebra arasında %25 ' lere varan yoğunluk farkları ortaya çıkar. Bu durumda proksimal femur yoğunluğu ile karşılaştırma yapılmalıdır ⁽⁹⁰⁾. DXA da yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Duyarlılık oranı yüksektir. Yayılan hüzmelerin yoğunluğu DPA' dan daha fazladır böylece daha hızlı görüntü elde edilir. Bu teknikte de yalancı negatif sonuç elde etme riski vardır. Rutin uygulamada çok yaygın olmamakla beraber vertebral kırık varlığında yanlış sonuçları en aza indirmek için lateral çekimlerde yapılabilir. Bu çekimler standart cihazlarla hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak veya hastanın yattığı masanın etrafında 90 derece dönebilen C- kollu tarayıcılar ile gerçekleştirilebilir ⁽⁹⁰⁾. Lateral ölçümlerde genellikle L2- 3 veya L3- 4 değerleri dikkate alınmakta 2 veya 3 vertebra'nın ortalama değerlerine bakılmaktadır. Hidroksiapatite denk gelen kemik yoğunluğunu yansıtan ve gr/cm² cinsinden verilen kemik yoğunluğunun normal değerleri yaş grupları ve cinse göre ayrı ayrı belirlenmiştir. Ama bu değerlerin boy ve kiloya göre ayarlanması gerekir ⁽⁹⁰⁾. Bu yöntemle kemik mineral yoğunluğu veya kemik mineral içeriği belirlenmesinde genç erişkin ortalama değeri olan T skoru esas alınır. Bu skorlama 20- 35 yaş arası belli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun yeni standart deviasyon cinsinden değerini yansıtır. Yani kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonunun ortalama kemik doruk kütleleri ile kıyaslamasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Bu değerlere göre -2 sd' lik bir değer fraktür eşiği olarak önerilmektedir. Normal sağlıklı kişilerde T skoru -1 den az olmaması gerekir. Bir başka değerlendirme skoru olan Z skoru ise kavram olarak T skoruna benzer, ancak karşılaştırmada genç erişkin popülasyon ortalaması yerine, aynı yaştaki popülasyonun ortalama ve standart sapması kullanılır ⁽⁵⁾. Yaş ve cinse göre belirlenen ortalama normal Z değeri 0' dır. Buna göre bulunan değerler + ve ya - olabilir. Bu yöntemde aynı zamanda hastanın değerlerinin yüzde cinsinden aynı yaş ve cinsteki normal popülasyon içindeki yeri de belirtilir. Kısaca Z değeri hastanın kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değeri ile kıyaslanarak

standart sapma olarak tanımlanmasıdır ⁽⁹⁰⁾. Lordozu minimize etmek amaçlı bacaklar elevasyona alınır ⁽⁹⁰⁾.

Kırık riskinin kolay ve güvenilir olarak belirlenmesi için Z skoru ve T skoru gibi istatistiksel kavramlar göz önüne alınmalıdır.

1994 yılında WHI tarafından postmenopozal kadınlarda T skoruna göre 4 evreli tanısal sınıflama önerilmiştir ⁽⁵⁾.

A. Normal: Genç erişkin ortalama değeriyle karşılaştırıldığında -1 SD dan daha düşük olmayan kemik mineral yoğunluğu

B. Osteopeni: Genç erişkin ortalama değeriyle karşılaştırıldığında -1 SD ile -2.5 SD arasında olan kemik mineral yoğunluğu

C. Osteoporoz: Genç erişkin ortalama değeriyle karşılaştırıldığında -2. 5 SD' dan daha düşük kemik mineral yoğunluğu

D. Yerleşmiş veya ciddi osteoporoz: Genç erişkin ortalama değeriyle karşılaştırıldığında -2. 5 SD' dan daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve eşlik eden bir veya daha fazla vertebral kırık.

DXA yöntemi günümüzde osteoporozun tanı ve takibinde altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir.

2.2.8.2. DEXA uygulamaları:

Lomber vertebra: Gerek düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların taranması, gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla yapılsın, ölçüm yapılan kemik alanının iskeletteki değişikliklere çabuk yanıt veren ve kısa süreler içinde tedavi etkilerinin güvenilir bir biçimde ölçülebildiği bölgelerde yapılması gerekmektedir. Bu amaçların yerine getirilmesine olanaklı en elverişli bölgelerden biri metabolik olarak trabeküler kemikten zengin vertebra cisimleridir. Vertebraların DXA incelemesinde ölçülen kemik mineral yoğunluğu gr/cm^2 cinsinden hesap edilen hedef bölgedeki kütlenin toplamını yansıtmaktadır. Buna göre posteroanterior (PA) omurga taraması kortikal kemik, spinöz çıkıntılar ve vertebra cisimdeki trabeküler kemiği içermektedir ⁽⁹⁰⁾.

Femur: Femur bölgesinde kemik mineral yoğunluğunun ölçüldüğü 3 bölge bulunmaktadır. Bunlar femur boynu, büyük trokanter ve Ward üçgenidir. Bununla beraber rutin uygulamada ölçümlerin özenle yapılamaması nedeniyle daha çok kullanılan bölge femur boynudur. Hastaların çoğunda PA vertebra ve femurdan yapılan DXA ölçümleri yeterli bilgi vermektedir ⁽⁹⁰⁾.

Lateral Lomber vertebra: Vertebra cisimlerindeki trabeküler kemiğin metabolik olarak aktif olması vertebrayı, kemik kütlesi kayıp ve kazanımlarında önemli bir inceleme bölgesi durumuna sokmaktadır. DXA ölçümlerinin PA yerine lateral pozisyonda gerçekleştirilmesi, posterior elemanların ve bazı kemik artefaktlarının ölçüm dışı bırakılmasına olanak sağlamaktadır ⁽⁹⁰⁾. Lateral DXA çekimlerinin ilk uygulamalarında hasta yan yatar pozisyonunda çekilmekteydi. Ama tekrarlayan çekimlerde hastanın aynı pozisyona getirilememesi standardizasyon sorunlarına ve dolayısıyla yanlış verilerin elde edilmesine yol açmıştır. Bu nedenle günümüzde kendi etrafında dönen bir tarayıcı kolu bulunan yeni jenerasyon cihazlar geliştirilmiştir. Bu tür tarayıcılar hasta supin pozisyonda iken çekim yapabilme imkanı vermektedir. Lateral DXA'nın PA DXA'dan daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu pozisyonda çekimler rutin uygulamada yaygın kullanılmamaktadır ⁽⁹⁰⁾.

Ön kol: Standart DXA yönteminin uygulanamadığı immobil hastalarda önkol ölçümü yapmak amacıyla periferik DXA kullanılabilir. Radiustan DXA çalışmalarında dominant olmayan önkol tarayıcını masasına yerleştirilerek radius ortasından el bileğine kadar olan mesafenin distal yarısında iki farklı bölge incelenir. Bu bölgelerdeki ölçüm sonuçları radius ve ulna için ayrı ayrı veya birlikte verilebilmektedir. Ama fraktür riskinin belirlenmesinde diğer bölgelere göre daha çok itibar edildiğinden ön kol yapılan DXA ölçümleri diğer bölgelere yandaş olarak veya kortikal kemiğin monitorizasyonunda kullanılır ⁽⁹⁰⁾.

İdeal dansitometrik ölçüm :

- çabuk uygulanabilir olmalı,
- güvenilir olmalı,
- alınan radyasyon dozu az olmalı,

- hata payı az olmalı,
- kırık riski konusunda fikir verebilmeli,
- trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı olarak değerlendirmeli,
- tedavinin etkinliğinin izleminde güvenle kullanılabilir olmalıdır.

Rutin uygulamada, kemik mineral yoğunluğunun 1 yıl ara ile yapılması önerilmekle birlikte risk faktörüne sahip olmayan yavaş kemik döngülü kişilerde 2 veya 3 yılda bir kez yapılabilir. Buna karşın hızlı kemik döngüsü olan kişilerde hem erken dönemde ilk ölçüm yapılmalı hem de bir yıldan daha kısa sürede tekrarlanmalıdır ⁽⁹⁰⁾.

Bilindiği üzere osteoporozun en önemli komplikasyonu kırıklardır. Gelişen kırıklar, etnik grup, bölge, uluslararası farklılık gösterse de insidansı yaşlanma ile artar. Bu kırıklar en sık vertebralarda (%25) görülürken, femur boynunda (% 15- 18), radius distalinde (% 17), proksimal humerusta (% 8), pelviste % 2- 3 görülmektedir ⁽⁹⁰⁾. Bu bilgiler ve çalışmalar doğrultusunda premenopozal dönemde kullanılan OK'lerin kemik dansitometresi üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır ⁽⁹¹⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi:

Bu çalışma, Mayıs 2003 ve Ocak 2005 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası 50 sağlıklı kadında yapıldı. Korunma yöntemi için OK kullanabilecek ve herhangi bir kontrendikasyonu olmayanlar çalışmaya dahil edildi. OK olarak *20µg Ethinyl estradiol + 100 µg Levonorgestrel; (Miranova® , Schering, Türkiye)* kullanıldı. Hepsine gönüllü olarak çalışmaya katılmadan önce çalışma konusunda bilgi verildi. Çalışmaya dahil edilen bütün olguların öyküleri alınıp, sistem sorgulaması ve fizik muayenesi dikkatli olarak yapıldı.

Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı.

--Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18- 35 yaş arası reproduktif dönemdeki bayan hastalar
2. Korunma yöntemi olarak OK kullanmak isteyen ve kullanabilecek hastalar

--Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Öyküsünde, muayenesinde ve tetkiklerinde kemik metabolizmasını etkileyen sistemik hastalığı olanlar (böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu, tiroid ve paratiroid disfonksiyonu, prolaktinoma ve diğer endokrinopatiler, Cushing hastalığı, DM ve gonadal patolojiler)
2. Kemik metabolizmasının etkilendiği ilaç kullanan veya kullanım öyküsü olanlar (steroid, tiazid diüretik, heparin, lityum, D vitamin gibi)
3. Kollajen doku hastalığı olanlar,
4. Önceden geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü olanlar,
5. Seks hormon metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalar,
6. Ateroskleroz, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olanlar,

7. Neoplazi öyküsü olan hastalar,
8. Belirgin depresyonu olanlar,
9. Sigara kullananlar,
10. Çalışmayı kabul etmeyenler,

Çalışmaya dahil edilen kadınların ilk başvurularında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. VKİ, hastaların vücut ağırlıkları ve boyları ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçülerek kg/m^2 olarak hesaplandı. Dahil edilen hastaların fiziksel aktiviteleri, eğitim düzeyleri (okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise, yüksekokul, üniversite) meslekleri, sosyoekonomik durumu (düşük, orta, yüksek) menarş yaşı, gebelik sayıları sorgulandı. Anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapılan her hasta transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi.

3.2. Parametrelerin çalışılması:

Çalışma grubunun kanları sikluslarının 3. günü sabah saatlerinde aç karnına alındı. Kanlar, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D tarafından çalışıldı. FSH, LH, estradiol, PTH, Osteokalsin, Kollajen C-peptid, Ca^{+2} , kemik alkalin fosfataz seviyelerine bakıldı. FSH, LH, E2, PTH, Kollajen C-peptid; kemiluminesans prensibiyle Olympus AY 92 (Roche) cihazıyla Roche diagnostics kitleriyle çalışılırken, kemik alkalin fosfataz Metra BAP EIA kiti (Merck) ile çalışıldı. Ca^{+2} , Olympus AU 800 cihazıyla (Roche), Olympus calcium arsenazo III Uti kiti (Roche) kullanılarak, osteokalsin Olympus AU 800 cihazıyla (Roche) Biosource microelisa kiti kullanılarak tayin edildi. Vitamin D3, Immun diagnostik mikroeliza kiti ile çalışıldı (Sigma).

Otomatik yıkama Bio-Tk Instruments ELX 50 ile yapıldı. Bio-tek Instruments M Quant ile absorbanları yapıldı. Hastalara 24 saatlik idrar biriktirmesi söylenerek toplanan idrarda OH-prolin seviyelerine bakıldı. İdrarda bakılan parametreler Metra DPD EIA kiti (Roche) ile çalışıldı. Otomatik yıkama Bio-Tk Instruments ELX 50 ile yapıldı. Absorbanlar ise yine Bio-tek Instruments M Quant ile yapıldı.

Korunma yöntemi amaçlı OK başlanacak hastaların kullanmadan önceki kemik dansitometre değerlerinden L2-4 lomber vertebra, femur boynu, proksimal-distal

ulna ve radius değerleri alındı. Ölçümler çift enerji X ışın absorpsiyometri (DEXA, Norland XR-36 Corporation, Wisconsin, USA) cihazı ile yapıldı. Vertebral ölçümler antero-posterior pozisyonda ve fizyolojik lomber lordozu azaltmak için yatay ile açısı 70-80 derece olacak şekilde kalçanın altına 30 cm lik bir blok yerleştirerek, femur boynu ölçümleri kalça eklemi hafif abduksiyon ve internal rotasyonda ulna ve radius ölçümleri dirsek ekstansiyondayken yapıldı.

3.3. Hasta izlemi:

Çalışmada OK olarak 20 mikrogram *Ethinyl estradiol* + 100 mikrogram *Levonorgestrel*; (*Miranova*, *Schering*, *Türkiye*) seçilerek kullanım süresi 1 yıl olarak belirlendi.

3.4. İstatistik:

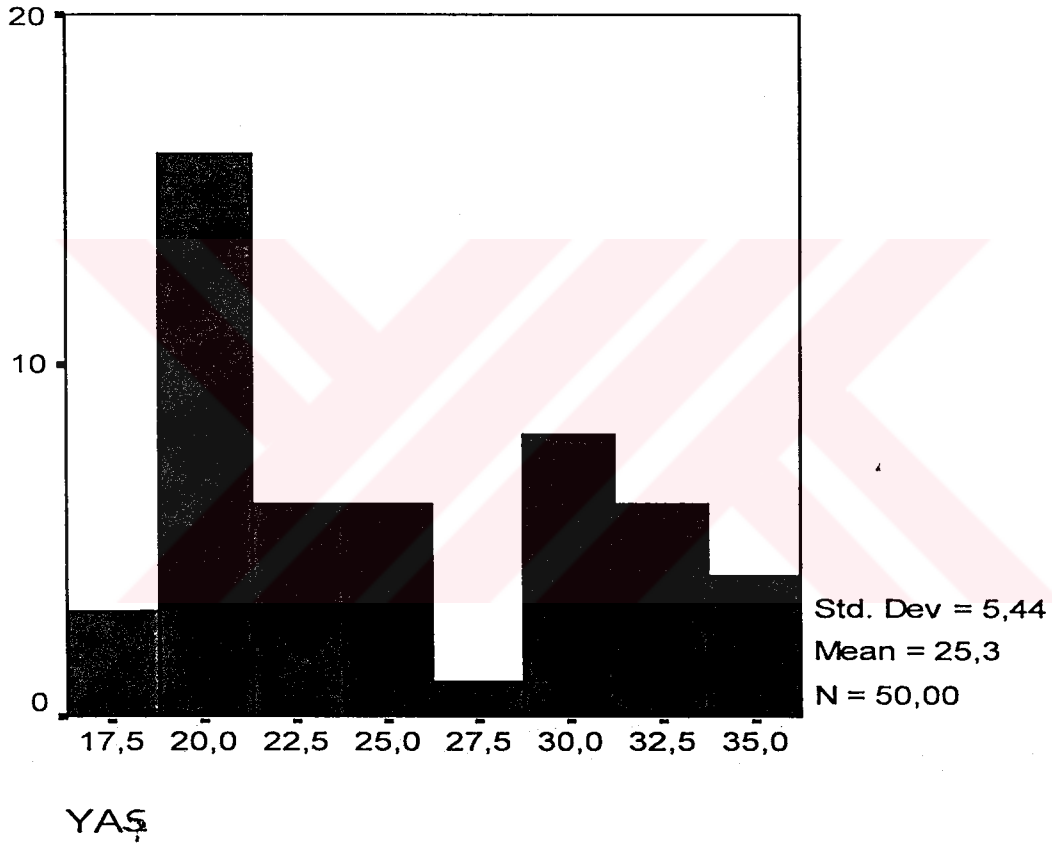
Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences version 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programında yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ Std Dev. (ortalamanın standart hatası) değerler şeklinde sergilendi. Kolmogorov Smirnov testi ile dağılımın parametrik ya da nonparametrik olduğu saptandı. Aynı grubun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Paired – Samples T testi ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan 50 kadının tamamı çalışmayı tamamladı.

Dahil olan 50 kadının ortalama yaşı $25,3 \pm 5,44$ (18-35) arasındaydı. Şekil' 4.1' de hastaların yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.

Şekil 4.1. Çalışma grubundaki yaş dağılımı



Kadınların ağırlıkları 62.12 ± 4.5 kg (44-80) iken boyları 162.5 ± 5.6 cm (150-175) arasındaydı. Tablo 4.1' de çalışma grubunun demografik parametrelerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma grubunun demografik parametrelerine göre dağılımı

VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışma grubu	
n= 50	
Ort ± Standart Deviasyon	
Yaş	25.3± 5.44
VKİ	21,1±2,37
Parite	2.12±1.8
Gravide	3.2 ±2.6
Abortus	0.6±0.3

Çalışmamızda 5 farklı meslek grubu vardı. 50 kadının 35 (%70) 'i evhanımı 6 (%12)' sı memur, 5 (%10)' i öğretmen, 2 (% 4)'si öğrenci, 2 (%4)'si hemşire idi. 50 hastanın erken foliküler dönemde ölçülen ortalama FSH düzeyi $5,99 \pm 2,08$, LH düzeyi $7,02 \pm 4,25$, östradiol seviyesi de $22,48 \pm 14,47$ olarak bulundu Bu parametrelerin değerlendirilmesinde Paired – Samples T testi uygulandı. (tablo 4.2)

Tablo 4.2. Çalışma grubunda erken foliküler dönemde ölçülen gonadotropin ve estradiol seviyeleri

Çalışma grubu	
n= 50	
Ort ± Standart Deviasyon	
FSH	5.99± 2.08
LH	7.02±4.25
ESTRADIOL	22.48 ±4.47

OK kullanmadan önce ve kullandıktan 1 yıl sonra tüm hastaların serum Ca^{+2} , PTH, kollojen C-peptid, kemik alkalen fosfotaz, osteokalsin, vit D3 seviyelerine bakıldı. Ca^{+2} 'un ortalama değeri tedavi öncesi 9.38 ± 0.58 iken 1 yıl sonraki ortalama değeri 9.62 ± 1.48 olarak bulundu. Ca^{+2} için Wilcoxon Signed Rank testi uygulandı. PTH'nun OK öncesi değeri 39.9 ± 1.58 iken OK sonraki değeri 43.0 ± 4.49 idi. Kollojen-C peptid' in OK kullanmadan önceki değeri 0.38 ± 0.19 iken sonra bu değeri 0.38 ± 0.17 olarak saptandı. Osteokalsin, OK öncesinde 9.38 ± 4.19 iken, sonrasında 9.44 ± 5.06 olarak saptandı. Vitamin D3' ün OK öncesi ortalama değeri 27.8 ± 2.52 iken, OK sonraki değeri 34.4 ± 3.74 idi. Kemik alkalen fosfatazın değeri ise OK kullanmadan önce 26.4 ± 8.07 sonra 28.5 ± 3.45 olarak bulundu Tüm parametreler için Paired Samples T testi kullanıldı. Bu değerlerden yalnızca Ca^{+2} 'da istatistik olarak anlam saptandı ($p < 0.05$) (tablo 4.3). 24 saatlik idrarda bakılan ve kemiğin yıkım parametrelerinden biri olan OH prolinin kullanımdan önceki değeri $9,53 \pm 2.97$ iken OK kullanımından sonraki değeri $7,84 \pm 2.56$ olarak bulundu, bu değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). (tablo4.4)

Tablo 4.3. Kemik yapım parametrelerinin OK öncesi ve sonrası değerleri

*: $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı

	Çalışma grubu		
	Ort $\pm$ Standart Deviasyon		p değeri
	OK öncesi	OK sonrası	
Ca ⁺²	9.38 $\pm$ 0.58	9.62 $\pm$ 1.48	0.002*
PTH	39.9 $\pm$ 1.58	43.0 $\pm$ 4.49	0,21
Kollojen C peptid	0.38 $\pm$ 0.19	0.38 $\pm$ 0.17	0,81
Osteokalsin	9.38 $\pm$ 4.19	9.44 $\pm$ 5.06	0,86
Vitamin D3	27.8 $\pm$ 2.52	34.4 $\pm$ 3.74	0,30
Kemik alkale fosfataz	26.4 $\pm$ 8.07	28.5 $\pm$ 3.45	0,45

Tablo 4.4. OH prolin'in OK öncesi ve sonraki değerleri.

*: $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı

	Çalışma grubu		
	Ort ± Standart Deviasyon		
	OK öncesi	OK sonrası	p değeri
OH prolin	9.53± 2.97	7.84±2.56	0.002*

Hastaların OK başlanmadan önce çekilen kemik dansitometre değerleriyle OK kullandıktan 1 yıl sonraki değerleri Paired Samples T testi ile karşılaştırıldı. Femur boynunun OK kullanmadan önceki ortalama değeri 0,77 $\pm$ 0,60 iken bu değer OK sonrasında 0,67 $\pm$ 0,61 olarak saptandı. Lomber vertebranın OK öncesi değerleri ortalama 0,63 $\pm$ 0,48 iken sonrasında bu değer 0,54 $\pm$ 0,46 olarak saptandı. Distal ulna ve radius'un OK öncesi ortalama değeri 0,71 $\pm$ 0,66 iken OK sonrasında bu değer 0,63 $\pm$ 0,64) olarak bulundu. Proksimal ulna ve radius'un OK kullanmadan önceki ortalama değeri 0,97 $\pm$ 0,67 iken, sonrasında 1,10 $\pm$ 0,68 olarak bulundu bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.05$) (tablo 4.5). Tüm parametreler için Paired Samples T testi kullanıldı.

Tablo.4.5. Çalışma grubunun OK öncesi ve sonraki kemik dansitometre değerleri

*: $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

	Çalışma grubu		
	Ort $\pm$ Standart Deviasyon		
	OK öncesi	OK sonrası	p değeri
femur gr/cm ²	0,7724 $\pm$ 0,609	0,6700 $\pm$ 0,615	0,225
lomber vertebra gr/cm ²	0,6350 $\pm$ 0,489	0,5476 $\pm$ 0,461	0,268
distal ulna-radius gr/cm ²	0,7110 $\pm$ 0,662	0,6394 $\pm$ 0,642	0,469
proksimal ulna-radius gr/cm ²	0,9798 $\pm$ 0,677	1,1018 $\pm$ 0,681	0,010 *

Yaş ve hormon seviyeleriyle kemik dansitometre değerleri arasında Korelasyon analizi yapıldı. Değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Yaş ve hormon seviyeleriyle kemik dansitometre değerlerinin istatistiki olarak gösterilmesi.

	N=50			
	Yaş	FSH	LH	E2
	OK öncesi \ OK sonrası p değerleri			
femur gr/cm2	0.06 \ 0.21	0.94 \ 0.94	0.98 \ 0.80	0.21 \ 0.93
lomber vertebra gr/cm2	0.94 \ 0.75	0.38 \ 0.91	0.21 \ 0.27	0.16 \ 0.10
distal ulna ve radius gr/cm2	0.34 \ 0.22	0.17 \ 0.14	0.40 \ 0.29	0.84 \ 0.41
proksimal ulna ve radius gr/cm2	0.66 \ 0.82	0.33 \ 0.24	0.58 \ 0.84	0.86 \ 0.90

Kemik dansitometre değerleri ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Yapılan değerlendirme sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. (tablo4.7).



N=50

	OK öncesi p değerleri					
	Ca ⁺²	PTH	KollojenC	Osteokalsin	Vitamin D3	OH prolin
femur gr/cm2	0.59	0.42	0.33	0.98	0.85	0.13
lomber vertebra gr/cm2	0.91	0.15	0.26	0.63	0.33	0.42
distal ulna ve radius gr/cm2	0.71	0.90	0.60	0.73	0.30	0.41
proksimal ulna ve radius gr/cm2	0.51	0.75	0.58	0.23	0.17	0.54

Tablo.4.7. OK öncesi kemik dansitometre değerleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi

N=50						
OK sonrası p değerleri						
	Ca ⁺²	PTH	Kollojenc	Osteokalsin	Vitamin D3	OH prolin
femur gr/cm2	0.59	0.95	0.36	0.61	0.65	0.91
lomber vertebra gr/cm2	0.21	0.97	0.29	0.23	0.43	0.12
distal ulna ve radius gr/cm2	0.94	0.87	0.62	0.80	0.73	0.12
proksimal ulna ve radius gr/cm2	0.93	0.40	0.30	0.80	0.80	0.98

Tablo.4.8. OK sonrası kemik dansitometre değerleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi

TARTIŞMA

Adolesan dönemde maksimum kemik kütlesine erişilir; hemen sonra başlayan kemik kaybı ise vücudun değişik bölgelerinde farklıdır ^(37, 78, 91). Premenopozal dönemde fizyolojik olarak, hem trabeküler hem de kortikal kemik mineral içeriğinde başlayan azalma menopoza maksimum seviyeye ulaşır ^(91, 92). Postmenopozal dönemde kemik dansitesini menopoza sonrası geçen süre, gebelik sayısı ve önceden OK kullanımı gibi etkiler belirler ^(78, 91). Vücut kilosu, fiziksel egzersiz gibi faktörler ise bazı kemik bölgelerinde mineral dansitesi ile korelasyon göstermektedir ^(78, 91).

Östrojenin kemik üzerine etkileri bilinmektedir. Fakat, östrojen içeren OK'lerin kemikler üzerine etkileri net değildir. Bu yüzden OK'lerin kemik üzerine etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kemikte meydana gelen osteoklastik ve osteoblastik aktivitede esas etki trabeküler kemik üzerindedir ⁽⁵⁾. Lomber vertebra, yaklaşık % 5 kortikal, % 95 trabeküler kemik; femur ise % 75 kortikal, % 25 trabeküler kemik içerir. Trabeküler kemik, iskeletin % 20'sini oluşturmaya karşın kemik döngüsünün % 80'inden sorumludur. İskeletin % 80'nini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne katkısı % 20'dir. Bu yüzden osteoporoz en sık trabeküler kemik içeren lomber vertebrada görülmektedir ⁽⁵⁾. Trabeküler kemiğin bu özelliğinden dolayı OK'ın kemik mineral dansitesi üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar da, sıklıkla lomber vertebra üzerinde yapılmıştır. Çalışma yapılan diğer bölgeler ise femur boynu, proksimal ulna ve radiusdur ^(94, 95, 96). OK'lerin kemikler üzerine etkileri hala netlik kazanmamıştır. Literatürde olumlu etkilerinin yanında olumsuz etkilerinin de olduğunu bildiren çalışmalara rastlanır.

OK'lerin lomber vertebra üzerine olan etkileri daha çok olumludur. Düşük doz OK kullanan ve yaşları 25-35 olan 57 sağlıklı bayanla, 41 premenopozal - postmenopozal bayanın karşılaştırıldığı, lomber bölgenin DEXA ile değerlendirildiği bir çalışmada ilk grupta preparat kullanımının her yıl için %1'lik bir artış yaptığı bildirilmiştir. 2. grupta ise OK kullanımının kemik mineral yoğunluğu açısından önemli derecede farklılık yarattığı sonucuna varılmıştır ⁽⁹⁷⁾. Hatta trabeküler kemiğin vertebradaki fazlalığından dolayı L2-4 lomber vertebranın

femur, proksimal–distal ulna ve radius bölgeleriyle karşılaştırıldığında pozitif yönde ve anlamlı derecede bir farklılığa rastlanmıştır. Lomber vertebrada OK'in olumlu etkilerinin gösterildiği bir başka çalışma ise öncesinde en az 6 yıl ya da daha fazla düşük doz OK kullanan 239 bayan üzerinde yapılmıştır. Bayanların lomber vertebra ve femurunun kemik mineral dansitesinde hiç kullanmayanlara göre artış izlenmiştir (30).

Bu çalışmalara zıt fikirlerle de karşılaşmaktadır. OK' in lomber vertebraya olumlu bir etki yapmadığı, bazı parametrelerde değişiklik saptanmış olmasına karşın trabeküler kemik dansitesinde farklılık yaratmadığı bildirilmiştir (98,99). Bu çalışma, kemik mineralizasyonunun değerlendirilmesinde değerli bir yöntem olan tomografi ile yapılmıştır. Yararı, trabeküler kemiği değerlendirebiliyor olmasıdır. Başka bir zıt çalışma ise, 1988 yılında yapılmıştır. OK kullanmayan, kullanmış olan ve halen kullanan kadınlar arasında yapılan bu çalışmada, lomber vertebra ve femurun OK kullanımı ile arasında bir korelasyonun olmadığı bildirilmiştir (100). Lomber vertebra üzerine söylenen farklı bir düşünce ise bu bölgenin OK' lere farklı yaşlarda farklı yanıtlar verdiğidir (14). Bu da kemiklerin hormonlara duyarlılığının yaşlara göre değiştiğini göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda diğer bölgelerde de oral kontraseptifin olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (97- 99). OK' in etkilerinin araştırıldığı bir diğer bölge el bileğidir. Yüzey alanı geniş olan ve hormonal uyarılara daha duyarlı olan kemiklerde düşük doz OK kullanımı ile osteoporoz yavaşlatılabilir (101). 20 µg ethinyl estradiol/100 µg levonorgestrel içeren OK kullanan kolej öğrencilerinin 6 ay sikluslarla hem vertebra hem de radiuslarının DEXA ile değerlendirildiği bir çalışma sonucunda kemik kütlesinin yaşamın 3.dekatında artış gösterdiği ama OK kullananlarda bu pozitif etkinin daha da arttığı bildirilmiştir (102). Goldsmith, Johnston ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada da, 100 µgram mestranol içeren OK kullanımı ile distal radius kemik kütlesi arasında pozitif bir etki olduğunu saptamışlardır (103).

OK kullanım süresinin de kemikler üzerine etkisi vardır. OK kullanım süresi arttıkça kemikler üzerine yapmış olduğu pozitif etkisi olumsuz yöne kayar. Bu çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir (13,101,104). Bu görüşe zıt olan literatürde iki çalışma vardır. İlki, 1988 yılında, 200 perimenopozal kadın üzerinde yapılmıştır. Çalışmada yüksek kemik dansitesine ulaşabilmek için düşük doz OK' lerin uzun süreli

kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Bu sürenin ne olacağı hakkında yorum yapılmamış olması da çalışmanın eksik bir yönüdür ⁽¹⁰⁵⁾. İkincisi ise 2002 yılında yayınlanan uzun süreli ve kombine kullanılan oral kontraseptiflerin kemik mineral dansitesinde korumaya yardımcı olduğunu bildirdikleri çalışmadır ⁽¹⁰⁶⁾. Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Sonuçların farklılığı ise, kullanılan preparat, kullanılan süre ve çalışmaya alınan yaş grubunun farklılığına bağlanabilir. Kleerokoper ve arkadaşları ise bu farklılığın yaşam şekillerinin farklı olmasından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır ⁽¹⁰⁷⁾.

Östrojenin kemik üzerine olumlu etkileri bilinmesine karşın, progesteronda bu gösterilememiştir hatta kullanılan progesteronun kemik üzerine olumsuz etkiler yapabileceği de bazı çalışmalarda bildirilmiştir ⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾. İlginç olan bir çalışmada ise, progesteronun yapmış olduğu bu olumsuzlukların Ca^{+2} ve östrojen kullanılarak karşılanabileceği bildirmiştir ⁽¹¹¹⁾.

OK'lerin kemikler üzerine etkisinin olumlu olduğunu gösteren çalışmalar tablo 5.1' de, etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar ise tablo.5.2' de gösterilmiştir ⁽¹¹²⁾.

Tablo 5.1. OK' lerin kemik dansitesiyle olan ilişkisinin pozitif yönde olduğunu bildiren çalışmalar

Yazar	Çalışmaya alınan kişi sayısı	Yaş grubu	Ölçüm yapılan yer
Goldsmith ⁽¹¹³⁾	2119	15-79	Distal radius
Kanders ⁽¹¹⁴⁾	60	24-35	Lomber vertebra
Lindsay ⁽¹¹⁵⁾	57	25-35	Lomber vertebra
Stevenson ⁽¹¹⁶⁾	284	21-68	Proksimal ve distal dirsek
Enzelsberger ⁽¹¹⁷⁾	200	perimenopoz	Lomber vertebra Distal radius-ulna
Kleerekoper ⁽¹¹⁸⁾	2297	15-91	Lomber vertebra
Fortney ⁽¹¹⁹⁾	352	40-54	Mid-distal radius

Tablo 5.2. OK’ lerin kemik dansitesiyle olan ilişkinin olamadığını gösteren çalışmalar

Yazar	Çalışmaya alınan kişi sayısı	Yaş grubu	Ölçüm yapılan yer
Lindsay ⁽¹¹⁵⁾	38	postmenopozal	Lomber vertebra
Hreshchshyn ⁽¹²⁰⁾	588	24-79	Lomber vertebra Femur boynu
Stevenson ⁽¹¹⁶⁾	284	21-68	Lomber vertebra
Lloyd ⁽¹²¹⁾	25	Reproduktif yaş	Lomber vertebra
Rodin ⁽¹²²⁾	102	Reproduktif yaş	Lomber vertebra Femur boynu
Mazess ⁽¹²³⁾	300	20-39	Lomber vertebra Femur boynu Distal radius

Osteoporoz, postmenopozal kadınların yaklaşık %30' unu etkiler. Postmenopozal dönemde östrojen seviyelerinin düşmesi, kemik rezorbsiyon oranında artışa ve osteoporoza neden olur ⁽¹⁰⁷⁾. Rezorbsiyon, dışardan östrojen kullanımı ile azalır. Zittermann, yapmış olduğu çalışmasında reproduktif dönemdeki bayanlarda eksojen verilen östrojenlerin kemik rezorbsiyonunda azalmaya neden olduğunu bildirmiştir ⁽¹²⁴⁾. Sadece genç yaşlar üzerinde değil, postmenopozal bayanlarda da önceden kullanılan OK' lerin kemikler üzerine yapmış olduğu değişikliklerin incelendiği çalışmalar vardır. Lindsay ve arkadaşları çalışmalarında premenopozal grupta saptanan, OK' lerin kemik dansitesi üzerine olumlu etkisinin postmenopozal grup için anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır ⁽¹¹⁵⁾.

Ekzojen östrojen kullanımının kemik metabolizmasındaki etkilerini özellikle 1.25 dihidroksi Vit D' yi arttırarak gerçekleştirir; bunu da vitamin D bağlayıcı proteini arttırarak yapar. Bu sonuç aslında osteoblast stimülasyonu ve intestinal Ca^{+2} absorpsiyondaki artışa bağlanmaktadır^(26,28). Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan bazı parametrelerin serum ve idrardaki farklılıkları kemik turnoverindeki değişimi ortaya çıkartmaktadır. Kullanılan östrojenle total ve iyonize Ca^{+2} , PO_4 ve alkalin fosfataz da önemli bir artma izlenirken, kemik yıkım ürünlerinde azalma olmaktadır ⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda da OK kullanımıyla, östrojenin osteoblastlara etkisine bağlı serum Ca^{+2} seviyesinde istatistiksel olarak bir artış saptandı. Yıkım parametresi olan OH-prolin ise kollajen yapısında yer alır. Kollajen yıkımı sırasında ortaya çıkar. Yeni kollajen yapımında kullanılamayacağı için idrarla atılır. İdrardaki ölçüm kollajen yıkımını yansıtır ⁽⁸⁶⁾. Östrojen kullanımı, kemik yapımını arttırdığı için OH-prolinin idrarla atılımında azalma beklenir. Güvenilirliği tartışmalı olsa da bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak OK kullanımıyla OH-prolinin idrarda atılımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı.

Bu konuyla ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, OK' lerin kemik mineral dansitesi üzerine faydalı etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar daha çoktur. Bu etkiyi artan kemik kaybını önleyerek yaptığı düşünülse de, kemik dansitesi üzerinde yaptığı bu olumlu etkilerin ne şekilde, nasıl yaptığı ve etki mekanizmasının tam olarak ne olduğu netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda kullanılan OK, proksimal radius ve ulna'nın kemik dansitometre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış yaptı. Diğer incelenen bölgelerde bu artışa rastlanmadı. Adolesan dönemde ulaşılan maksimum kemik kütleinde bu dönemden sonra kayıp görülmektedir ⁽⁶⁸⁾. Bu vücudun farklı bölgelerinde farklı orandadır. Vertebrada en fazlayken femur ve ön kolda daha azdır ⁽⁶⁸⁾. Çalışmamızda saptanan yalnızca proksimal ulna ve radiustaki olumlu değişim bu farklılığa bağlanabilir. 2001 yılında yapılan bir çalışmada, optimal kemik kütlesi üzerinde kritik öneme sahip bazı faktörlerin varlığı bildirilmiştir. Bunlar endojen faktörler, etnik genetik ve çevresel faktörler, diyet, fiziksel aktivite ve seks hormonlarıdır ⁽¹²⁵⁾. Paritenin kemik üzerine olumlu etkisinin olduğu öne sürülürken vücut kilosu ve bazı hormonal olmayan faktörlerin ise yalnızca bazı kemik bölgelerinde etki yaptığı bildirilmiştir ⁽⁶⁸⁾. Proksimal kemikte zaten yıkım geç başlamaktadır ⁽¹²⁶⁾. Yüzey alanı geniş olan kemiklerin hormona daha fazla duyarlı olduğu bilinmektedir ⁽⁹¹⁾. Bu yüzden verilen OK' dan daha çok etkilenir. 1994 yılında Gambaccians ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise yüzey alanı diğer kemiklerden geniş olanlar hormona daha fazla duyarlı olan bölgelerdir ve bu bölgelerde düşük doz OK kullanımıyla osteoporozun yavaşlatılacağı bildirilmiştir ⁽¹²⁷⁾. Farklı çalışmalarda da gösterildiği gibi kemik üzerine etkisi olan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerin standardize edilememesi bu konuda farklı sonuçların çıkmasına neden olabilmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER:

OK' lerin kemik dansitesi üzerine etkileri net değildir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde farklı sonuçlara rastlanmıştır. Temelde östrojenin kemikler üzerine olumlu etkilerinin bilinmesine karşın, kullanılan OK' lerin kemikler üzerinde etkileri netleşmemiştir.

Yaptığımız çalışmada oral kontraseptif olarak, 20 mikrogram *Ethinyl estradiol* + 100 mikrogram *Levonorgestrel*; (*Miranova®*, *Schering*, *Türkiye*) seçildi. Kullanım süresi 1 yıl olarak uygulandı. Kullanım öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında proksimal ulna ve radius' un kemik dansitometre değerlerinde olumlu yönde bir artış saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Femur, lomber vertebra, distal ulna ve radius kemiklerinde OK öncesi ve sonrası bu artış saptanmadı. Literatüre uygun olarak OK kullanımıyla, kan Ca^{+2} seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, idrar OH-prolin seviyesinde de istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma saptandı. Kullanılan OK' lerin kemikler üzerine etkisi bilinmektedir. Sonuçta OK kullanımıyla kemik yapım ürünlerinin artması, yıkım ürünlerinin de azalması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda yaş ve VKİ değerleriyle kan ve idrar parametreleri arasında bir ilişkiye rastlanmadı. Hormonal değerler ve biyokimyasal parametrelerle ilgili bir ilişki bulunamadı. Kemik dansitometre değerleriyle yaş, VKİ ve hormonlar arası ilişki olup olmadığı araştırıldı böyle bir ilişkiye rastlanmadı.

Çalışma sonucunda, kullandığımız OK' in proksimal kemiğe olumlu etkisinin olduğu bulundu. Bu da bu kemiğin yüzey alanının geniş olmasına ve bu yüzden hormona daha fazla duyarlı olmasına bağlanabilir. Bir başka sonuç ise çalışma grubumuzda kemik kütlesi kaybının diğer kemik bölgeleriyle karşılaştırıldığında proksimal kemikte daha geç olduğu bu yüzden kullanılan OK' in bu bölgeye daha çok olumlu etki ettiği söylenebilir. Kemiği etkileyen faktörler (yaş, BMI, Ca^{+2} kullanımı) farklı kemiklerde farklı etki gösterir. Çalışma grubumuzdaki kadınlarda da bu faktör farklılıklarından dolayı, OK kullanımıyla yalnızca proksimal ulna ve radiusta anlamlı bir artış saptandığı düşünülebilir. Sonuçta çalışmamızda OK' in proksimal kemik üzerine olumlu etkiler gösterdiği bulunmuş olsa da bu konu hakkında daha ayrıntılı ve fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR:

1. Haymes NE. Medical History of Contraception. New York: Gamut Pres, 1963
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Oral Contraception. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6 th Edition. USA, Lippincott Williams And Wilkins, 1999: 867-946. 2003: 381-382
3. Daniel R, Mishell JR, Thomas H. Kirschbaum. David Scott Miller. Year book of obstetrics, gynecology and women's health 2002. Akyürek C. Çiçek N. Genç oral kontraseptif kullanıcılarında azalmış üriner kalsiyum kaybı ve azalmış kemik döngüsü. 2002;387-389. Zittermann A (Univ of Bonn, Germany) Metabolism 49:1078-1082,2000.
4. Kutsal Y, Beyazova M, Gökçe –Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara, Güneş Kitabevi 2000;1872:1893
5. Atalar E. Kadın ve Erkeklerde Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkili Faktörler. Hakan kitabevi. Ankara; 2004:1-2
6. New SA. Clinical metabolism and nutrition group symposium on nutritional aspects of bone metabolism from molecules to organisms. Proceedings of the. Nutrition Society 2001; 60: 265-274
7. Tsuahara N, Sato K, Ezewa I. Effects of physical characteristics and dietary habits on bone mineral density in adolescent girls. J Nutr Sci. Vitaminol 1997;43:643-55
8. Shilbayeh S. Prevalance of osteoporosis and reproductive risk factors among Jordanian women: a cross-sectional study. Osteoporosis Int 2003;14:929-940

9. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre-and postmenopausal women. *Contraception* 1986;34:333-40
10. Recker R.R, Davies K, M Henders S.M. Bone gain in young adult women. *Jama*. 1992;268:2403-8
11. Kritiz-Silverstein D, Barret T -Connor E. Bone mineral content in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J. Public Health* 1993;83:100-2
12. Bouillon R, Vansassche FA, Van Baelen H. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *J Clin. Endocrinol Metabolism* 1980;51:1359-64
13. Bon H.G, Bikle D.D. Burkman R.T. Oral contraceptive use is associated with increased vitamin D metabolite levels in premenopausal women . Presented at the 14 th annual meeting of the American Society of Bone mineral research 1992.
14. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991; 151:1971-6
15. Murphy S, Khaw KT, Compston JE. Clinical Geontology Unit. Cambridge 1993;23:108-111
16. Baksu B, Davas İ, Yoldemir T, Akyol A, Varolan A, Yazgan A. Oral kontraseptiflerin kemik dansitesi üzerine etkilerinin incelenmesi. *Kadın Doğum dergisi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul*. 2004;2(3):228-231
17. Richard B, Mazess and Howard S, Barden .Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills *Am J Clin Nutr* 1991;53:132-42

18. Petitti DB, Piaggio PD, Mehta MD, Cravioto MC, Meirik O. For the who study of hormonal contraception and bone health. Steroid Hormone Contraception Bone and Bone Mineral Density: A cross- Sectional Study in a International Population Obstet Gynecol 2000;95:736-44
19. Dericks Tan SJE, Kock P, Taubert HD. Synthesis and release gonadotropins : effect of an oral contraceptive . Obstet Gynecol 1983;62:687-90
20. Jonathan S Berek. Adashi E, Hillard P. Family Plnaning. Novak's Gynecology, Oral contraceptive 2002:231-294
21. Cates W Jr. Family planning, sexually transmitted diseases and contraceptive choice: a literature uptake- Part I. Fam Plann Perspect 1992;24:75-84
22. Moster WD, Pratt WF. Advence Data from vital and health statistics of the National Center for healths statistics. National Center for Health. Washington; 1990:182
23. Mosher WD, Pratt WF. Contraceptive Use in the United States. Advance Data. Washington, DC: National Center for Health Statistics, 1990:183
24. 1993 Annual Birth Control Study. Raritan, NJ: Ortho Pharmaceutical Corp., 1993
25. Atasü T, Şahmay S. Aile planlaması ve kontrasepsiyon. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji. İstanbul. Nobel. 2001:675- 695
26. Gordon DJ. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Işık A, Vicdan K. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı. Oral kontraseptif. Nobel Kitabevi. İstanbul. 2003;22:381-410
27. Spelsberg TC, Rories C, Rejmann JJ . Steroid actionon gene expression. Possible roles of regulatory genes and nuclear acceptor sites. Biol Repredution 1989;40:54-69

28. Phillips A. The selectivity of a new progestin. *Acta Obstet Gynecol. Scand* 1990;152:21-4
29. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B. The effect of different formulations of oral contraceptive agents on lipids and carbohydrate metabolism. *Journal Medicine* 1990;323:1375-81
30. Brody SA, Turkes A, Goldzieher JW. Pharmacokinetics of three bioequivalent noretindrone-mestranol-50 mcg and three norethindrone-ethinyl estradiol -35 mikrogram formulations: are low dose pill really lower? *Contraception* 1989;40:269-84
31. Gaspard UJ, Dubois M, Gillain D, Franchimont P, Duvivier J. Ovarian function is effectively inhibited by a low dose triphasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and levanorgestrel. *Contraception* 1984 ;29:305-18
32. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *Journal Medicine* 1981;305:612-8
33. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *Journal Medicine* 1981;305:672-678
34. Porter JB, Hunter JR, Jick HR, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:-4
35. Sevinç C. PCOS' da metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmi ve OK kullanımının, homosistein, folat ve plasminojen aktivatör inhibitör- 1 seviyelerine etkisi. Oral kontraseptiflerin olumsuz etkileri. Hakan Kitabevi. Ankara 2005; 48- 49.
36. Petitti DB, Sidney S., Bernstein A. Stroke in users of low dose oral contraceptives. *N Eng J Med* . 1996;335:8-15

37. Duppe H, Gardsell P, Johnell V, Nisson BE. Bone mineral content in women: trends of change : Osteoporos Int 1992;2:265-5
38. Gerstman BB, Piper JM, Tomika DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive dose and risk deep venous thromboembolic disease. Journal Epidemiology 1991;133:32-7
39. Maguire MG, Tonascia J, Sartwell PE, Stolley PD, Tockman MS, Increased risk of thrombosis due to oral contraceptive : a further report. Journal Epidemiology .1979;110:188-95
40. Ambrus JL, Mink IB, Courey NG, Niswander K, Moore RH, Ambrus CM. Progestational agents and blood coagulation. Thromboembolic and other complications of pral contraceptive therapy in relationship to pretreatment levels of blood coagulation factors: summary report of a ten year study. Am J Obstet Gynecol 1976;1057-62
41. Winkler UH, Buhler K, Schindler AE, The dinamic balance of hemostasis: implications for the risk of oral contraceptive use. In : Runnebaum B, Rabe T, Kissel L. Female contraception and Male Fertility Regulation. Advances in Gynecological and Obstetric Research Series. Confort, England: Parthenon Publishing Group, 1991:85-92
42. Notelovitz M, Kinchens CS, Coone L, McKenzie L, Carter R. Low dose oral contraceptive usage and coagulation. Journal Obstet Gynecol 1981;141:71-5
43. Notelovitz M, Levenson I, , McKenzie L, Lane D, Kinchens CS, The effect low dose oral contraceptive. Journal Obstet Gynecol.1985;152:995-1000
44. Farag AM, Bottoms SF, Mammen EF, Hosni MA, Ali AA, Moghissi KS. Oral contraceptives and the hemostatic system. Obstet Gynecol 1988;71: 584-8

45. Mant D, Villard Mackintosh, Vessey MP, Yeates D. Myocardial infarction and angina thrombosis in young women. *J Epidemiol Community Health* 1987;41:215-9
46. Godon Hardy S, Meder JF, Dilouya A, Mnsaingeon V, Fredy D. Ischemic strokes and oral contraception. *Neuroradiology* 1985;27:588-92
47. Sydney S. Petitti DB, Qusenberry CP Jr. Myocardial infarction in users of low dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 939-944
48. WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception: acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: result of an international multicentre case control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-1209
49. Bruno A, Adams HP, Biller J, Rezai K, Cornell S, Aschenbrener CA. Cerebral infarction due to moyamoya disease in young adults. *Stroke* 1988;19:826-31
50. Lipson A, Stoy DB, LaRosa JC, Muesing RA, Cleary PA, Miller VT. Progestins and oral contraceptive –induced lipoprotein changes: a prospective study. *Contraceptive* 1986;34:121-34
51. Burkman RT, Zacur HA, Kimball AW, Kwiterovich P, Bell WR. Oral contraceptives and lipids and lipoproteins: part II –relationship to plasma steroid levels and outlier status. *Contraception* 1989; 4: 675- 89
52. Knopp RH. Cardiovascular effects of endogenous and exogenous sex hormones over a woman's lifetime. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1630- 43
53. Spellacy WN, Buhi WC, Birk SA. The effect of estrogens on carbohydrate metabolism. Glucose, insulin and growth hormone studies on 171 women ingesting Premarin, mestranol and ethinyl estradiol for six months. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:378-92

54. Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. Oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Jama* 1983;249:1596-9
55. Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study . Oral contraceptive use and risk of endometrial cancer. *Jama* 1983;249:1600-4
56. Rooks JB, Ory HW, Ihsak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP. Epidemiology of hepatocellular adenoma: a role of oral contraceptive use. *Jama* 1979;262:644-8
57. Şahmay S. Aile planlaması ve kontrasepsiyon. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji. İstanbul. Nobel.* 2001:675- 695
58. Bracken MP. Oral contraception and congenital malformations in offspring:a review and meta analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* .1990;76:552-7
59. Kay CR. The happiness pill. *J R Coll Gen Pract* 1980; 30: 8- 10
60. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends in Endocrinology Metabolism* 2001;12:22-28
61. Kong Wah NG, Romas E, Donnan L, Findlay DM. Bone Biology. *Bailliere' s Clinical Endocrinology and Metabolis* 1997;11:1-17
62. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4 suppl):365-415,discussion 515-525
63. Ballabriga A. Morphological and physiological change during growth: an update .*European Journal of Clinical Nutrition* 2000;54:51-56
64. Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis children. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17: 245-250

65. Phillips S, Fox N, Jacops J, Wright WE. The direkt medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older 1986. Bone 1988;9:271-9
66. Rubin CD. Southwestern internal medicine conference: growth hormone-aging and osteoporosis. Am J Med Sci 1993;305:120-9
67. Guyton AC. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini , kemik ve dişler . Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji 7.Baskı İstanbul . Nobel Kitabevi , 1986:1355-1379
68. Biberoğlu S. Osteoporoz Patogenezi. İstanbul. 1998;33-55
69. Bayraktar M. Kemik doku ve fizyolojisi. Bayraktar M, Sözen T, Bilir N. Osteoporoz 1. Baskı . Ankara , Saydam Matbacılık 1995;1-21
77. Von Wender K. Estrogen treatment for prevention and therapy of osteoporosis. Fortschr Medicine 1997;115 (29) :44-9
70. Seeman E, Hoppel JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. N Eng J Med 1989;320:554-8
- 71 Kuhsal G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Osteoporoz. Güneş Kitabevi. Ankara. 2001:19
72. Uhthoof HK. Jaworski ZFG. Bone loss in response to long term immobilization. J Bone Joint Surgery 1988;60:420-429
73. Rubin CT, Rubin JE. Biology, Physiology and Morphology of Bone. Shaun p R, Haris ED, Sledge CB. Kelleys Textbook of Rheumatology Sixth Edition, USA, WB Saunders Comany 2001:1611-1633

74. Onat T. Kemik ve diş dokusu biyokimyası. Onat T. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık 202;602-605
75. Ganong WF, Hormonal control of calcium metabolism and physiology of bone: Review of medical physiology. 13'th Edition. Appleton and Lange, Connecticut 1989;359-371
76. Stephen AB, Wallace WA. The management of osteoporosis. The Journal of Bone and Joint Surgery 2001;83-B-323
77. New SA. Clinical metabolism and nutrition group symposium on nutritional aspect of bone metabolism from molecules to organisms. Proceedings of the Nutrition Society 2001;60:265-274
78. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. Obstet Gynecol 1990;75:365-415
79. Kennedy AM, Prestwood MK. Osteoporosis, pathogenesis, diagnosis and treatment in older adults. Geriatric Rheumatology 2000;26:569-591
80. Patel DN, Pettifor JM, Becker PJ. The effect of ethnicity on appendicular bone mass in white, coloured and Indian schoolchildren. SAMJ 1993;83:847-853
81. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. Normal onset of puberty. Have definitions of onset changed? Obstet Gynecol Clin N Am 200;30: 279-286
82. Klerokoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CC. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Arch intern Med 1991;151:1971-6
83. Kritz Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. Am J Public Health 1993;83:100-2.

84. Murphy S, Khaw KT, Compston JE. Lack of relationship between hip and spine bone mineral density and oral contraceptive use. *Eur J Clin Invest* 1993;23:108-11
85. Tuppurainen M, Kroger H, Saarikaski S, Honkanen R, Alhava E. The effects of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1994;4(2)93-8
86. Garnero P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Application for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-323
87. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz. İstanbul 1998: 104-118
88. Blake GM, Fogelman I, Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:267-300
89. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen FK. Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescent. *Acta Pediatr.* 1998;87:494-499
90. Kutsal Y, Beyazova M, Gökçe –Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara, Güneş Kitabevi 2000;1872:1893
91. Baksu B, Davas İ, Yoldemir T, Akyol Q, Varolan A, Yazgan A. Oral kontraseptiflerin kemik mineral dansitesi üzerine etkilerinin incelenmesi. *Kadın Doğum Dergisi* 2004;2 (3):228-231
92. Volpe A, Amrom A, Cagnacci, Battaglia C. Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone metabolism. *EurJ Contracept Reprod Health Care* 1997;2:123-6

93. Boulanger JC, Gondry L, Devoldere K. At what age should oral contraceptives be stopped? *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994;89(7-9):409-13
94. Wanichsetakul P, Kamudhamas A, Watanaruangkovit P, Siripakarn Vissutakul P. Bone mineral density at various anatomic bone sites wome receiving combined oral contraceptives and depot MPA acetate for contraception. *Contraception* 2002 Jun;65(6):407-10
95. Beertuizen R, Van Beek A, Massai R, Makarainen L, Hout J, Benin HC. Bone mineral dencity during long-term use of the progestage contraceptive implanon to a non hormob method of contraception. *Hum Reprod* 2000 Jan;15(1):118-22
96. Richard B, Mazess and Howard S Barden. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking. And birth-control pills. *Am J Nutr* 191;53:132-42
97. Hreshchshyn M.M. Hopkins A. Zylstra S. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbal spine and femoral bone densites. *Am J. Obstet Gynecol* 1988;159:318-22
98. Ronald T Burkman J.R. Noncontraseptive effects of hormonal contraceptives. *Am Gynecol Obstet. Henry Ford Hospital* 1994;170:1569-75
99. Murphy S, Khaw KT, Compston JE. Clinical Geontology Unit. Cambridge 1993;23:108-111
100. Sidney S, Bernstein A. Stroke in user of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1996; 335: 8-15.
101. Lloyd T. Burchanan JR. Utsinon G.R. Longterm oral contraceptive use does not affect trabecular bone densitey. *Am J. Obstet and Gynecol* 1989;160:402-4

102. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of contraceptive use on vertebral bone mass in pre-post menapousal women. *Contraception* 1986;34:333 -4
103. Goldsmith NF, Johnston . Bone mineral . Effect of oral contraceptives, pregnancy, and lactation . *J. Bone I. Joint Surg* 1975;57-A:6578
104. Baksu B, Davas İ, Yoldemir T, Akyol A, Varolan A, Yazgan A. Oral kontraseptiflerin kemik dansitesi üzerine etkilerinin incelenmesi. *Kadın Doğum dergisi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.* 2004;2(3):228-231
105. Enzelsberge H, Metkas M, Heytmenak G, Schurz B, Kurz C, Kusztrich M. Influence of oral contraceptives use on bone density in climacteric women . *Maturitas* 1988;9:375-8
106. Novotna M, Huvar I, Blaha O. Long term use of combined hormonal contraception myths and reality . *Ceska Gynecology* 2002;67:297-304
107. Von Werder K. Estrogen treatment for prevention and therapy of osteoporosis. *Fortschr Med* 1997;115(29):44-9
108. Petitti DB, Piaggio PD, Mehta MD, Cravioto MC, Meirik O. For the who study of hormonal contraception and bone Health. *Steroid Hormone Contraception bone and Bone Mineral Density: A cross- Sectional Study in a International Population Obstet Gynecol* 2000;95:736-44
109. Fait T, Novakova A, Zivny J. Osteoporosis and hormonal contraception . *Ceska Gynecology* 2001;66:309-13
110. Wanichhsetakul P, Kamudhamas A, Watanaruangkovit P, Siripakarn Visitakul P. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving

combined oral contraceptives and depot MPA for contraception. *Contraception*. 2002 65 (6) 407-10

111. Gabriele S, Merki Feld , Maurus Nefff Paul J, Keller . A 2 year prospective study on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on bone mass response to estrogen and calcium therapy in individual users .*Contraception* . 2003;67:79-86

112. Tom Lloyd PhD, James R, Buchanan , MD, Gregory R, Ursino BS, Cathleen Myers, RN, Greald Woodward , MD, PhD and David R, Halbert , MD. Long ret moral contraceptive use does not affect trabecular bone density. *Am. Journal Obstet Gynecol* 1989;160(2) :378-404

113. Goldsmith NF. Johnston JO. Bone mineral effect of oral contraseptives, pregnancy and lactation *J. Bone Joint Surgery* 1975 :57 A:657-68

114. Kanders B. Lindsay R. The effect of oral contraceptive use on vertabral bone amss in pre-postmenapausal women . *Contraceptive* 1986;34:333-40

115. Lindsay R, Hart D. M Forrest C. Preveion of spinal O.P *Lancet* 1980;2:1151-4

116. Stevenson J.C , Lees B. Devenport M. Determinant of bone density in normal women *B.M. Journal* 1989;298:924-7

117. Enzelberg H. Metka M, Heytmanek G, Influence of oral contraceptive use bone density in climacteric women. *Maturitas* 198;9:375-8

118.Klerekoper M. Brienza R. AScultz L R. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991;151:1971-6

119. Fortney J . Feldblum P. J Talmage RV . Bone mineral densiy and history of oral contraceptive use , *Journal Reproductive Medicine lumbal spine and femoral neck bone densities.*

120. Hreshchysyn M.M. Hopkins A. Associations of parity, breast feeding, birth control pills with Am J.Obstet Gynecol 1988;159:318-22
121. Lloyd T, Buchanan J. R Long term oral contraceptive use does not effect trabecular bone density Am. J. Obstet and Gynecol 1989;160:402-4
122. Rodin A. Chapman M, Fogelman I. Bone density in user of combine oral contraceptive. Fam Plan 1991;16:125-9
123. Mazess R.B. Barden H.S. Bone density in premenopause women. Am .J. Nutrisyonel 1991;5 3:132-42
124. Zittermann A. Metabolism Univ of Bonn, Germany 49:1078-1082,2000
125. Cromer B, Harel Z. Adolescents: at increased risk for osteoporosis? Clin Pediatr (Phila) 2001 Jul;40(7):423
126. Duppe H, Gardsell P, Johnell V, Nilsson BE. Bone mineral content in women : trends of change : Osteoporos Int 1992;2:262-5
127. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of premenopausal vertebral bone loss: Effects of a low dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. Obstet Gynecol 1994;83:392-6