



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ**

**ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

İdari ve Eğitim Sorumlusu: Dr. Yusuf ERGÜN

**İYOT EKSİKLİĞİNİN POSTMENOPUZOL OSTEOPOROZ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tufan ARSLANCA

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Vakkas KORKMAZ**

**ANKARA
2016**

KABUL VE ONAY

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara 1 Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: Tufan Arslan UZMANLIK DALI: Kadın Hastalıkları ve Doğum

TEZİN ADI: İyot Eksikliğinin
Postmenopozal Osteoporoz ile ilişkisinin Araştırılması

1- Sayfa Sayısı	: 60
2- Tablo Sayısı	: 7
3- Şekil Sayısı	: 10
4- İstatistik Sayısı	: 12
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 148
6- Yazı Tertibi	: Başarılı
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: Başarılı
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: Başarılı
9- Orijinal Olup Olmadığı	: Orijinal

SONUÇ: Başarılı

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye

Doç. Dr. Tuncay Köker
K.H.D. Eğitim Görevlisi

Üye

Doç. Dr. Zehra Kırdoğlu
Eğitim Görevlisi

25.11.2016

ONAY

Baştabip

İmza-Mühür

DR. AYRİM GÖZÜBİLİR
S.B. ANKARA 1 BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERİ
Baştabip / Eğitim Görevlisi

Üye

Doç. Dr. Ayhan Özgen
K.H.D. Eğitim Görevlisi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük emeği olan, çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam sayın Op. Dr. Yusuf ERGÜN' e,

Eğitimim sırasında emeği geçen sayın Doç. Dr. Zehra KURDOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim sırasında her türlü konuda benden yardımlarını esirgemeyen Tez danışmanım sayın Op. Dr. Vakkas KORKMAZ' a,

Üzerimde emeği olan Op. Dr. Burak KARADAĞ ve diğer tüm uzmanlara,

Her türlü zorluğu aşmamda bana destek olan, varlığıyla bana güç veren sevgili ailem ve eşim Banu ARSLANCA' ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tufan ARSLANCA

ÖZET

Giriş: Postmenopozal osteoporoz menopozal dönemde yaygın görülen mortalite ve morbidite nedenidir. İyot kemik metabolizması için esansiyel olan bir elementtir ve eksikliği yaygın görülmektedir. Biz bu çalışmada vücut iyot durumu ile postmenopozal osteoporoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal Metot: Çalışmaya 132 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastalar üç gruba ayrıldı: grup 1 sağlıklı postmenopozal hastalar (n=34), grup 2 osteopenik hastalar (n=38), grup 3 postmenopozal osteoporozu olan hastalar (n=60). Üç grup demografik, klinik ve labaratuvar bulgular açısından karşılaştırıldı.

Sonuçlar: İdrar iyot düzeyi kontrol grubunda 216.1 ± 125.2 , osteopeni grubunda 154.6 ± 76.6 ve postmenopozal osteoporoz grubunda 137.5 ± 64.9 olarak bulundu ($p<0.001$). Üç grup arasında idrar iyot düzeyi açısından bulunan fark menopoz süresi ve VKİ göre düzeltildiğinde de devam etti ($p<0.001$). İdrar iyot düzeyi ile total T-skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.008$).

Karar: İdrar iyot düzeyi postmenopozal osteoporoz olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olup, iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde iyot replasmanı postmenopozal osteoporozun önlenmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İyot, Menopoz, Osteoporoz

ABSTRACT

Aim: Postmenopausal osteoporosis is common cause of morbidity and mortality in the menopausal period. Iodine is essential element for bone mineralization and deficiency of iodine is common seen. In this study we aimed to investigate correlation between postmenopausal osteoporosis and body iodine status.

Material and method: One hundred thirty two participants were divided into three groups; group 1 healthy postmenopausal women (n=34), group 2 osteopenic patients (n=38), group 3 women with postmenopausal osteoporosis (n=60). Three groups were compared in according to demographic, clinic and laboratory findings.

Results: Urinary iodine level was 216.1 ± 125.2 in control group, 154.6 ± 76.6 in osteopenic group and 137.5 ± 64.9 in postmenopausal osteoporotic group ($p < 0.001$). These differences between the groups were maintained after adjustment for years since menopause and body mass index ($p < 0.001$). Urinary iodine level was significantly correlated with total T-score of lumbar spine ($p = 0.008$).

Conclusion:

Urinary iodine level was significantly lower in postmenopausal osteoporotic women and iodine replacement may be important to prevent from osteoporosis in areas where iodine deficiency is endemic.

Keywords: Iodine, Menopause, Osteoporosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OSTEOPOROZ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.1.1. Osteoporoz Tanımı	3
2.1.2. Osteoporozun Sınıflandırılması	5
2.1.2.1. Primer Osteoporoz.....	6
2.1.2.2. Sekonder Osteoporoz.....	8
2.1.2.3. Bölgesel Osteoporoz.....	9
2.1.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi	10
2.1.4. Osteoporoz Risk Faktörleri.....	10
2.1.4.1. Yaş.....	11
2.1.4.2. Cinsiyet.....	11
2.1.4.3. İrk	12
2.1.4.4. Kalsiyum.....	12
2.1.4.5. D Vitamini	13
2.1.4.6. Yaşam Kalitesi.....	15
2.1.4.7. Beslenme	15
2.1.4.8. Menopoz	16
2.1.4.9. Vücut Ağırlığı.....	17
2.1.4.10. Sigara Kullanımı.....	17
2.1.4.11. Hormonlar.....	17

2.1.5. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.1.5.1. Osteoporozda Kemik Yoğunluğu Ölçümü	19
2.1.5.1.1. Tek Foton Absorbsiyometrisi (SPA).....	20
2.1.5.1.2. Çift Foton Absorbsiyometrisi (DPA)	20
2.1.5.1.3. Single Enerji Absorbsiyometri (SXA)	20
2.1.5.1.4. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)	20
2.1.5.1.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)	21
2.1.5.1.6. Kantitatif Ultrason (KUS)	21
2.1.6. Osteoporozda Tanı Yöntemleri.....	21
2.2. İYOT METOBOLİZMASI.....	23
3. MATERYAL METOD.....	25
3.1. BİYOKİMYASAL TETKİKLER	25
3.2. KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ (KMD) ÖLÇÜMLERİ.....	26
3.3. SPOT İDRAR İYOT, KALSİYUM, DEOKSİPİRİNODİLİN	27
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	38
5. SONUÇ	43
6. KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

1.25 - D3	: 1,25 - Dihydroxyvitamin D3
ALP	: Alkalen Fosfataz
AS	: Androstenedion
BQ	: Kemik Kemik Kalitesi
Ca	: Kalsiyum
CIMT	: Constraint Induced Movement Therapy
DIP	: Digital Image Processing
DM	: Diabetes Mellitus
DPA	: Çift Foton Absorbsiyometrisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DEXA	: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
HT	: Hipertansiyon
ISCD	: Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği
KBT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KMD	: Kemik Mineral Dansitometresi
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
KUS	: Kantitatif Ultrason
Lp (a)	: Lipoprotein a
Mg	: Magnezyum
n	: Sayı
OP	: Osteoporoz
p	: Anlamlılık Değeri
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
QCT	: Kantitatif Komputere Tomografi
QUALEFFO	: Osteoporoz Derneği Osteoporoz Yaşam Kalitesi
rT3	: Revers Triiyodotironin
SD	: Standart Sapma

SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPA	: Tek foton Absorbsiyometrisi
SPSS	: Statistical Packages for the Social Sciences
ST3	: Serbest Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
SXA	: Single Enerji X-Ray Absorbsiyometrisi
T	: Testosteron
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
Tip I	: Postmenopozal Osteoporoz
Tip II	: Senil Osteoporoz
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
UIC	: Medyan İdrar İyodin Konsantrasyonu
UV	: Ultraviyole
Vit D	: Vitamin D
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfay No:

Tablo 1.	Dünya Sağlık Örgütüne göre Osteoporoz tanımı	4
Tablo 2.	Postmenopozal (Tip I) ve Senil (Tip II) Osteoporozun özellikleri.	7
Tablo 3.	Osteoporozda kemik yıkım ve yapım göstergeleri.....	22
Tablo 4.	Tüm çalışma grubunun ek hastalık varlığı açısından karşılaştırılması.	28
Tablo 5.	Tüm çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri.	29
Tablo 6.	Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.	30
Tablo 7.	Değişkenler Arası Korelasyonlar	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfay No:

Şekil 1.	Menopoz süresi açısından üç grubun karşılaştırılması.	31
Şekil 2.	VKİ açısından üç grubun karşılaştırılması.....	31
Şekil 3.	Serum ALP izoenzim düzeyi açısından üç grubun karşılaştırılması.	32
Şekil 4.	İdrar Deoksipirinodilin açısından üç grubun karşılaştırılması.....	32
Şekil 5.	Serum Vit D 1.25 açısından üç grubun karşılaştırılması.	33
Şekil 6.	İdrar iyot düzeyi açısından üç grubun karşılaştırılması.	33
Şekil 7.	VKİ ile Total T- skoru arasındaki ilişki.	35
Şekil 8.	VKİ ile Femur Boyun T- skoru arasındaki ilişki.	35
Şekil 9.	Total T-skor ile İdrar İyot Düzeyi arasındaki ilişki.	36
Şekil 10.	İdrar iyot düzeyinin postmenopozol osteoporozu öngörmedeki değeri.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz, overyan aktivitenin kaybını takip eden en az 1 yıllık dönemde menstruasyonun olmamasıdır (1). Menopoz kadın yaşamının reproduktif döneminin sonundan başlayıp, yaşlılık dönemi başlangıcı arasındaki bir süreç olup kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından birini oluşturmaktadır. Fizyolojik bir olay olan menopoz başta östrojen eksikliği olmak üzere hormonal dengenin değişmesine yol açmakta ayrıca yaşam kalitesini bozan patolojik bir döngüye dönüşebilmektedir (2). Overin yaşlanmasından sonra düşen östrojen düzeyleri vazomotor semptomlar ve vajinal kuruluk gibi fiziksel etkilerin yanı sıra, metabolik ve yapısal değişikliklere de neden olur. Bunlar osteopeni, osteoporoz, cilt incelmesi, memede yağ doku içeriğinin artması ve genitoüriner atrofidir. Sonuç olarak postmenopozal kadınların yaşlanmaya ve östrojen düzeyinin azalmasına bağlı bireysel yaşam koşullarını olumsuz etkileyen özel sorunları mevcuttur.

Osteoporoz, kemik gücünde azalma ve kırık riskinde artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Bu durum kemiğin dayanıklılığını azaltarak frajilitesini arttırmakta ve günlük yaşam aktiviteleri esnasında minimal travmalarla kırık oluşmasına neden olmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütünün yayınladığı raporlarda 50 yaş ve üstündeki postmenopozal kadınların yaklaşık %30'unun osteoporoz tanısını karşıladığı ve kırık için yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir. Osteoporozun giderek artan bir halk sağlığı problemine dönüşmesindeki başlıca nedenler; yaşlı popülasyondaki artış, daha az fiziksel aktivite, diyetle daha az kalsiyum alınımı ve daha çok sigara içimidir (4).

Tiroid disfonksiyonları genel popülasyonda özellikle kadınlarda sık görülmektedir. Özellikle tiroid hormonlarının etkileriyle reproduktif hormonlar arasında direkt ve indirekt etkileşim mevcuttur. Bu etkileşime örnek olarak tiroid hormonları seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), testosteron (T) ve androstenedion (AS) sentezini artırırken, östrodiol ve androjenlerin yıkımını azaltır ve androjenlerin östrona dönüşümünü artırmaktadır (5). Ancak reproduktif dönemin son bulduğu postmenopozal hastalarda tiroid hastalıklarında artış olmakla birlikte tiroid fonksiyonu ile menopoz arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda yaş ile birlikte tiroid bezinin iyod uptakeinde, serbest T3 (ST3) ve serbest T4 (ST4) sentezinde azalma, reverse T3 (rT3)'e dönüşüm ile serbest T3 katabolizmasında artma saptanırken serum TSH seviyeleri normal olarak bulunmuştur. Meydana gelen bu değişiklikler ile klimakterik semptomlar arasında ilişki saptanmamakla birlikte hem hipertiroidi hem de hipotiroidinin postmenopozal osteoporozu arttırdığı ileri sürülmüştür (6).

Ayrıca tiroid fonksiyonu ile kemik remodelizasyonu ve kemik hücresi metabolizması arasında da ilişki mevcuttur. Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm kemik metabolizmasını etkilemektedir. Kemik metabolizması menopozda değişmekle birlikte bu değişim tiroid fonksiyonları ile yakından ilişkilidir (7).

İyot tiroid hormon sentezi için gerekli olmakla birlikte günlük iyot alımı büyük bir kısmı besinlerden sağlanmaktadır (8). İyotun %90'dan fazlası idrar ile atılmakta ve üriner iyot atılımı nutrisyonel iyot durumu açısından bir indikatör olarak kullanılabilir. 1994'de WHO, UNICEF ve ICCIDD tarafından popülasyonlar için median üriner iyot konsantrasyonunun 100-200 µg/L arasında olması gerektiği önerilmiştir. Bu düzey aynı zamanda optimal iyot alımının bir göstergesi olarak kullanılabilir (9).

Postmenopozal hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda vücut iyot durumu ile vazomotor semptomlar ve kardiovasküler hastalık risk faktörleri arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (10). Ancak literatürde vücut iyot durumu ile postmenopozal osteoporoz arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma yoktur. Biz bu çalışmada postmenopozal osteoporozu olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot atılımı, kemik yapım (alkalen fosfataz (ALP) izoenzim, Osteokalsin) ve yıkım markerleri (spot idrar deoksidipridinolin) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

2.1.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz terimi ilk olarak Fransız ve Almanlar tarafından 19. yy'da ortaya atılmıştır. Osteoporoz terim olarak “gözenekli kemik” anlamına gelmekte iken daha sonraları mineralizasyonu normal içeriği azalmış kemik anlamında kullanılmaya başlanmıştır (11,12). İlk olarak Jean Georges Lostein tarafından tanımlanmıştır. Kelime anlamı olarak osteoporoz, kemiğin gözenekli delikli hale gelmesidir. 1882’de Alman cerrah Paul Bans, kadınlarda el bileği kırıklarının erkeklerden daha sık görüldüğünü gözlemleyen ilk doktordur. 1940’larda ise endokrinolog Fuller Albright, osteoporozun nedeninin “Kalsiyum kaybı ve menopozda östrojen azalması” olarak ifade etmiştir (13).

Osteoporoz tanımı; Amsterdam’da 1996 yılında yapılan Dünya Osteoporoz Kongresi sonundaki konsensusa göre tanımı yeniden düzenlenmiştir. Kongredeki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Energy X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) veya kemik mineral içeriğinin (KMİ) 1 standart sapmanın (SD) altında olması Normal; KMY’nin genç erişkine göre -1 SD ile -2.5 SD arasında olması Osteopeni; KMY’nin genç erişkine göre -2.5 SD’den fazla olması Osteoporoz; KMY’nin genç erişkine göre -2.5 SD ve üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması ise Yerleşmiş Osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Bu son tanımlamaya göre, Osteoporoz tanımı için kırık olması şart değildir ve tanı koyabilmek için DEXA gereklidir (14,15). Postmenopozal hastalarda; DEXA ile ölçülen kemik yoğunluğunun T-skoru’nun -2.5 ve altında olması Osteoporoz, T skoru’nun -1 ve -2.5 arasında olması osteopeni olarak tanımlanmıştır (16).

Osteoporoz (OP) kemik gücünün kaybedilmesi ve buna bağlı olarak frajilite kaynaklı kırıklara suseptibilitede artışla nitelenen sistemik bir iskelet sorunudur. Kemik gücü, kemik kalitesi (BQ) ve kemik mineral yoğunluğunun (KMD) birleşimini ifade eder (17,18).

Günümüzde osteoporotik kırıklar önemli bir toplumsal ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Uluslararası Osteoporoz Vakfı 2000 yılında Avrupa’da gerçekleşen osteoporotik kırık sayısının 3.79 milyon olduğunu hesaplamıştır ve bunların yaklaşık 890.000 adedi kalça kırığıdır. Bu kırıklardan kaynaklanan toplam doğrudan maliyetin 31.7 milyar Avro olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayısının demografik değişiklikler nedeniyle 2050 yılında 76.7 milyar Avro’ya çıkması beklenmektedir (19). Ancak OP hala yeterince teşhis ve tedavi edilememektedir. Yüksek kırık riski taşıyan hastaların sadece küçük bir kısmı tedaviye alınmaktadır ve tedaviye sadık kalanların sayısı da hep düşük kalmaktadır (20-23).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütüne göre Osteoporoz tanımı (24,25)

	KMD*	Tanım
Normal	>-1	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 Standart Deviasyon (SD)'un altında olması
Osteopeni	≤ -1 ve $>-2,5$	Genç erişkin ortalama değerine göre 1 SD ile 2.5 SD arasında olanlar
Osteoporoz	≤ -2.5	Genç erişkin ortalama değerine göre 2.5 SD ve daha yüksek KMD değeri
Şiddetli (yerleşmiş) Osteoporoz	≤ -2.5	Genç erişkin ortalama değerine göre 2.5 SD ve daha yüksek KMD değeri 1 veya 1 den fazla fraktür bulunması

* Standart deviasyon- standart sapma değeri

Osteoporoz’un Dünya Sağlık Örgütü tarafından verilen tanımında; kemik kitlesi ve kemik dokusunda mikro yapıda bozulmaya karakterize, kemik kırılabilirliğinde artışın eşlik ettiği sistemik iskelet sistemi hastalığıdır (26).

Osteoporoz’un uluslararası kabul görmüş diğer bir tanımı da; “düşük kemik kalitesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığı”

şeklinde de tanımlanmaktadır. Son dönemlerde osteoporoz kemik gücünde azalma sonucunda kırıklara yatkınlığın arttığı sistemik bir iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır (27).

Çocuklarda Osteoporoz tanısı için Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği'nce (ISCD) düşük kemik mineral yoğunluğu ile birlikte klinik olarak kırık öyküsünün varlığının gerekli olduğunu bildirmiştir (27). Kırık öyküsü; alt ekstermitede uzun kemik kırığı, vertebra kompresyon kırığı, üst ekstermitede iki veya daha fazla kırık olarak açıklanmıştır. Yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğu değeri olan, Z skorunun -2 ve daha az olması 'düşük mineral yoğunluğu' olarak tanımlanmıştır. Z skorunun -1 ve -2 arasında olması ise normal aralığın alt değeri olarak tanımlanmıştır.

Osteoporoz sadece kırık varlığında gelişmiş değildir ve henüz kırık oluşmamış yüksek riskli bireylerin klinik olarak teşhis edilmesine yardımcı olmaktadır. Bazı durumlarda kemik kütlelerine dayanan tanımda hiç kırık gelişmemiş bireyleri kapsarken kırık gelişen bireyleri kemik kütleleri belirlenen eşit değerin üzerinde olması nedeni ile dışlamaktadır (28). Osteoporoz bazı durumlarda asemptomatiktir. Bu durum kırık veya vertebrada deformite gibi komplikasyonların ortaya çıkmadığı dönemde görülmektedir. Osteoporoz klinik olarak düşük travma sonucu oluşan kırıklarla tanınır iken bu kırık oluşumu tanının geciktiğini göstermektedir. Osteoporozun ilk tanımlanması osteopeni dönemi ile olmaktadır. Osteopeni kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterize dönemdir.

2.1.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun sınıflandırılması 5 şekilde olmaktadır. Bunlar;

1. Etiyolojisine göre
 - a. Primer Osteoporoz
 - b. Sekonder Osteoporoz
2. Yaşa göre sınıflaması
 - a. Juvenil Osteoporoz
 - b. Erişkin Osteoporoz
 - c. Senil Osteoporoz

3. Lokalizasyona göre
 - a. Genel Osteoporoz
 - b. Bölgesel Osteoporoz
4. Tutulan kemik dokuya göre
 - a. Trabeküler Osteoporoz
 - b. Kortikal Osteoporoz
5. Histolojik görünümüne göre
 - a. Hızlı döngülü Osteoporoz
 - b. Yavaş döngülü Osteoporoz

Osteoporoz sınıflandırmasında en yaygın kullanılan sınıflandırma etyolojiye göre yapılmaktadır.

Etyolojiye göre sınıflandırma;

1. Primer osteoporoz
 - a. İdyopatik Osteoporoz
 - i. Juvenil
 - ii. Adult
 - b. İnvolüsyonel Osteoporoz
 - i. Tip I- Postmenopozal Osteoporoz
 - ii. Tip II- Senil Osteoporoz
2. Sekonder Osteoporoz

2.1.2.1. Primer Osteoporoz

Primer osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir. Primer osteoporoz kendi içinde; idyopatik (juvenil ve adult), involüsyonel (postmenopozal ve senil) olarak değerlendirilir. Bulguların başlangıç yaşına göre belirlenmektedir.

İdiyopatik osteoporozun juvenil osteoporoz tipi genellikle puberte öncesi çocuklarda (8-14 yaş arası) görülen ve kendi kendini sınırlayan nadir bir hastalıktır. Genellikle vertebra kompresyon kırıkları ve şiddetli sırt ağrıları olarak ortaya çıkmaktadır. Ayırıcı tanı olarak; osteogenezis imperfekta, Cushing sendromu ve kemik iliği hastalıkları düşünülmelidir.

İdiyopatik osteoporozun adult tipi genellikle 30-50 yaş arasında görülmektedir. Vertebra kırıkları karakteristik özelliğidir. Biyokimyasal parametreler ve kemik biyopsisi artmış kemik yıkımını belirlemektedir.

Primer osteoporozun en sık görülen şekli involüsyonel osteoporozdur. İnvolüsyonel osteoporoz kendi içinde postmenopozal ve senil olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Postmenopozal osteoporoz 45-65 yaş arası postmenopozal kadınları etkilemektedir. Tipik olarak klinik görünümü düşük enerjili travmalar sonucu ortaya çıkan vertebra ve distal radius kırıkları olarak görülmektedir. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı belirgindir (29,30).

Senil osteoporoz 70 yaş üstü erkek ve kadınları etkilemektedir. Bu tür olgularda femur boynu, proksimal tibia ve pelvis kırıkları sık görülmektedir. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı eşit görünmektedir (29,30).

Tablo 2. Postmenopozal (Tip I) ve Senil (Tip II) Osteoporozun özellikleri

	Tip I	Tip II
KEMİK KAYIP HIZI	Artmış	Yavaş
Yapım/Yıkım	Osteoblast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Yaş	50-70	>70
Kemik kaybı	Trabeküler	Kortikal
Kırık	Vertebra (ezilme), distal radius	Vertebra (kama), kalça
Serum Ca ve P	Normal	Normal
Total ALP	Normal	Normal
PTH	Azalır	Artar
İdrarda Ca	Artar	Normal
Ca absorpsiyonu	Azalır	Azalır

2.1.2.2. Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporozun birçok nedeni bulunmaktadır. Bu nedenleri sıralayacak olursak;

1. Endokrin nedenler
 - a. Östrojen eksikliği
 - b. Testosteron eksikliği
 - c. Hipertiroidi
 - d. Hiperparatiroidi
 - e. Cushing sendromu
 - f. Prolaktinoma
 - g. Hipopituitarizm
 - h. Akromegali
 - i. Porfiri
 - j. Hipofosfatazya
2. Konnektif doku hastalıkları
 - a. Osteogenezis İmperfekta
 - b. Homosistinüri
 - c. Ehler Danlos sendromu
 - d. Marfan sendromu
3. Beslenme bozukluğu ve eksikliği
 - a. Diyetle kalsiyum ve vitamin D azlığı
 - b. Aşırı alkol alımı
 - c. Artmış protein tüketimi
4. Kronik inflamatuvar hastalıklar
 - a. Romatoid Artrit
 - b. Ankilozan Spondilit
5. Gastrointestinal sistem hastalıkları
 - a. Malabsorbsiyon/Malnutrisyon
 - b. Çölyak hastalığı
 - c. Gastrik cerrahi
 - d. Primer biliyer siroz

- e. Kronik obstruktif sarılık
 - f. Anoreksiya nevroza
 - g. Alkolizm
6. Hematolojik hastalıklar
- a. Mutiple Myeloma
 - b. Gaucher hastalığı
 - c. Mastositozis
 - d. Talasemi
 - e. Lenfoma/Lösemi
7. İlaçlar
- a. Alüminyum içeren antiasitler
 - b. Fenotiazin deriveleri
 - c. Siklosporin A
 - d. Metotreksat
 - e. Kortikosteroidler
 - f. Heparin
 - g. Antikonvülzanlar
 - h. Lityum
 - i. Tiroid hormonları
 - j. GnRH agonistleri
8. Diğer
- a. İmmobilizasyon
 - b. Malignite

2.1.2.3. Bölgesel Osteoporoz

Bölgesel osteoporoza yol açan nedenler;

1. Kırıklar
2. İmmobilizasyon
3. Kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS)
4. İnflamatuvar ve enfeksiyöz artritler

5. Total kalça replasmanı
6. Kalçanın geçici osteoporozu
7. Kas paralizi
8. Tümörler (primer veya metastatik)
9. Metabolik hastalıklar

2.1.3. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporozla ilgili epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteoporoz ve osteoporozla ilgili kırıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporozda, kalça kırıklarının neden olduğu ekonomik yük ve sakatlık oranları diğer kırıklarla karşılaştırıldığında çok büyük orandadır. Kalça kırığı kesin hastane yatış nedeni olduğundan bu kırıklara yönelik çalışmalarda gerçeğe en yakın verilerin alınması olasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu kırıkların 350.000'i kalça, 250.000'i el bileği ve 700.000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısı yaşamlarına özürlü olarak devam etmek zorunda kalmaktadır. Kalça kırığı insidansının en yüksek olduğu ülkeler İskandinav ülkeleridir (31). Kadınlarda osteoporozla ilgili vertebra kırığı geçirenlerin yaklaşık %20'sinin 1 yıl içinde yeni bir vertebra kırığı geçirdiği belirlenmiştir. Her vertebra kırığı kalça kırığı riskini 3 yıl içerisinde 4.5 kat arttırmaktadır (32).

2.1.4. Osteoporoz Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin erken tanımlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi, hastalığın artışı durdurmak, kırıkları önlemek ve sağlık bakım giderlerini azaltmak için önemlidir. Risk faktörlerinin en önemlileri; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, menopoza, hormonal nedenler, genetik ve ırksal nedenler, beslenme, yaşam tarzı, sigara ve alkol kullanımı, çeşitli ilaçlar, immobilizasyon ve hastalıklar olarak belirtilebilmektedir (33-36).

2.1.4.1. Yaş

Osteoporoz için tanımlanan risk faktörlerinden birisi yaş durumudur (18-19). Kadın ve erkekte apendiküler kemik kayıp hızı 40-50 yaştan sonra yılda %0.5'tir (37,38). Menopozdan sonraki ilk dekatta bu oran yılda %1'e ulaşır (19). Omurgada kemik kaybı 3. dekatta başlar ve menopoz sonrası her dekatta %7 oranında KMY kaybı görülür. Vertebra, pelvis ve kotların trabeküler içeriği yüksektir ve postmenopozal OP gibi kemik döngü hızının yüksek olduğu OP'den en fazla bu kemikler etkilenir. Femur ise kortikal içeriği yüksek olan ve özellikle yaşlanmanın etkilerine açık bir kemik bölgesidir. Femurdaki kemik kütlesi kaybı senil OP'da belirgin hale gelir (38).

İleri yaş grubunda en yaygın görünen hastalıklardan biri de Osteoporozur (39).

2.1.4.2. Cinsiyet

Osteoporoz hastalığı kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (39). Erkeklerde kadınlara göre kas ve kemik kitlesinin fazla olması, menopoz olmaması ve beklenen ömrün daha kısa olması nedeniyle osteoporoz daha az oranda görülmektedir (40,41). Erkeklerde OP ile ilişkili istenmeyen sonuçlar ve bununla ilişkili mortalite oranları daha yüksek görülmektedir (42-44). Osteoporozun erkeklerde komorbid durumların daha sık olduğu ileri yaşlarda görülmesi bu sonuçların önemli bir nedeni olarak görülmektedir (45). Kalça kırıklarının yaklaşık %30'nun, vertebra kırıklarının %14'ünün erkeklerde görüldüğü ve erkekler için hayat boyu osteoporotik kırık riskinin %13 olup tüm kalça kırıklarının 1/3'ünün de osteoporozla bağlı olduğu bildirilmiştir (46,47). Ayrıca kalça kırığı sonrası mortalite oranı kadınlara oranla 2-3 kat fazla olup kırığı olan erkeklerin %50'si devamlı bakıma gerek duyarken, %80'i de kırık öncesi fonksiyonel bağımsızlığına kavuşmamaktadır (48).

Kadın sağlığı açısından, postmenopozal osteoporoz (OP) ve OP'ye bağlı olarak gelişen kırıklar önemli bir problem oluşturmaktadır. Kadınlarda kemik kaybı premenopozal dönemde başlayıp postmenopozal dönemde devam eder (49,50). OP açısından risk taşıyan kadınların belirlenerek kemik kaybına karşı önlemlerin

alınması etkili bir girişimdir. Kemik kaybının belirlenmesinde en güvenilir yöntem dual enerji x-ışınli absorpsiyometridir (DEXA). Kemik döngüsü belirleyicileri menopoz döneminde hızlı kemik kaybeden kadınların bulunmasına yardımcı olur. Özellikle kemik yoğunluğu ölçümü ile riskin belirlenemediği durumlarda kemik döngüsü göstergelerinin değerlendirilmesi yararlı olabilmektedir (51,52). Perimenopozal geçiş döneminde kadınlarda yaşa bağılı kemik kaybı gelişir ve serum gonadotropin konsantrasyonu ve kemik rezorpsiyonunda göreceli bir artış olduğu düşünülmektedir (53). Kemik döngüsü göstergelerinin perimenopozal kadınlarda kemik kaybının belirlenmesinde yararlı olduğu, ancak genç premenopozal kadınlarda ve postmenopozal kadınlarda daha az değer taşıdığı, bu sebeple kemik döngüsü belirleyicilerinin menopoza geçiş döneminde olan kadınlarda kemik kaybının belirlenmesinde kullanılmasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (54).

Erkeklerde kemik kitlesinde düşüklük ile ilişkili olduğu bilinen riskli durumlar ileri yaş, kilo azlığı (Vücut kitle indeksi (VKİ) $<20 \text{ kg/m}^2$), OP aile öyküsü, kırık öyküsü, sedanter yaşam, sigara, aşırı alkol kullanımı ve kalsiyum veya D vitamini eksikliğidir. Bu faktörlerden önlenabilir olanlara, erken zamanda, uygun stratejileri kullanarak müdahale, OP'li erkek olguların sayılarını azaltacaktır (40).

2.1.4.3. Irk

Osteoporozda risk faktörü olarak belirlenen her neden bütün ırklarda aynı düzeyde etkin değildir. Ayrıca ırklar arasında kırık oranları da belirgin farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. İskandinav ülkeleri en yüksek kalça kırık oranlarına sahip olduğu, ülkemizde ise bu oranlar düşük olarak kabul edebilecek düzeyde olduğu belirlenmiştir (55-59).

2.1.4.4. Kalsiyum

Tüm yaşlarda kemik kütlesi ile kalsiyum doğrudan ilişkilidir. Yapılan birçok araştırmada adölesan ve genç erişkin dönemde yeterli kalsiyumlu besin alan kişilerde, doruk kemik kütlesine ulaşıldığı, daha sonra alınan kalsiyumun ise kemik kütlesinde bir artışa yol açmadığı, ancak kemik hacminin korunmasına yardımcı

olacağı ortaya konulmuştur (60,61). Dolayısıyla yeterli kalsiyum alımının maksimum doruk kemik kütlesi ile ilişkili olduğu ve osteoporozun gelişimini önlediği gösterilmiştir (62). Yetersiz kalsiyum alımının veya kalsiyum emilimindeki yetersizliğin ya da renal intestinal kaybı olan kişilerin genetik potansiyellerini tamamlayamadıkları ve dolayısıyla kemik kütlesinin doruk kütleyle ulaşamadığı görüşü yaygın bir şekilde kabul görmesine rağmen, kemik mineral yoğunluğuna diyetteki kalsiyumun bağımsız bir etkisinin olduğuna dair açık bir delil yoktur ve sonuçlar hala kafa karıştırıcıdır. Aynı çelişki diyetteki kalsiyum alımı ve osteoporotik kırık insidansında da gözlemlenmektedir. Bu belirgin uyumsuzluk kalıtsal özelliklerden kaynaklanabileceği gibi etnik veya ırksal farklılıkların çevresel faktörlere ve kemik üzerine farklı etkileri ile de açıklanabilir.

2.1.4.5. D Vitamini

Genel olarak D vitamini eksikliği düşme ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür (63). D vitamininin düzeyinin yetersizliği kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya, parathormon düzeyinde artışa ve buna bağlı olarak kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır.

D vitamini eksikliğinin ileri yaşlarda daha sık görülmesine yol açan sebepler; yaşlanma ile birlikte görülen cilt değişiklikleri, D vitamininin oral alımında yetersizlik, bağırsak emiliminde azalma ve böbrek aktivitesindeki düşüklük olarak sıralanabilmektedir. Ayrıca kas-iskelet sistemi ağrısı, denge bozukluğu ve düşme yatkınlığı gibi sonuçlar, bu yaş grubundaki hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum yaşlılıkta major mortalite nedeni olan kalça kırığı için önemli bir risk faktörüdür. Kırıktan 1 yıl sonra yarıdan daha az hastanın mobilitesi tekrar sağlanabilmekte ve yaklaşık %20 hasta kaybedilmektedir (64).

Vitamin D eksikliği büyümekte olan (genç bireylerde) iskelette yetersiz mineralizasyona, erişkin iskelette ise demineralizasyona neden olarak sırasıyla rikets ve osteomalaziye yol açmaktadır (65,66). Vitamin D düzeylerinin düşük veya yetersiz olması, kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya, parathormon (PTH) düzeylerinde artışa, artmış kemik rezorpsiyonuna ve kemik kaybına neden olmaktadır (67). Yetersiz vitamin D düzeyine bağlı olarak kırık riskindeki artış

yalnızca kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı değildir. Düşük serum vitamin D düzeyi kas güçsüzlüğü (proksimal miyopati), kas-iskelet ağrısı, vücut salınımında artma (denge ve nöromusküler koordinasyon bozukluğu), düşmeler ve düşmeyle ilişkili kırıklarda artışa neden olmaktadır (67-69).

Serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeyine göre, endojen vitamin D durumu, belirlenmektedir. 25(OH)D düzeyi vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarını tanımlamak için en iyi göstergedir (64,66,69-71). Vitamin D eksikliği, yetersizliği ve optimal 25(OH)D düzeyleri ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Serum 25(OH)D değerlerinin 12 ng/ml'nin altında olması vitamin D eksikliği yada düşük serum vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Vitamin D yetersizliği ise sekonder hiperparatiroidiyi, artmış kemik yapım-yıkımını ve kemik mineral kaybını önleyen en düşük serum 25(OH)D değeri (20 ng/ml) olarak tanımlanmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması artmış vücut salınımı, 12 ng/ml'nin altında olması ise kas kuvvetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği olarak 10 ng/ml'nin altındaki değerler kabul edilmiştir. Maksimum kalsiyum emilimi ve optimal sağlık için serum 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması önerilmektedir.

Kemik hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu, yarılanma ömrü 48 saat olan ve yağ dokusunda depolanan D3 vitaminin biyolojik formunun (1,25(OH)₂ D₃) fonksiyonu serum Ca ve P konsantrasyonlarını düzenlemektir (72). Yarılanma ömrü 15-20 gün olan dolaşımdaki 25(OH) D₁, plazmada en fazla bulunan ve karaciğerde depo edilen D vitamini dir. 25(OH) D havuzu 1,25(OH)₂ D₃ oluşumunu düzenler ve intestinal epitelden Ca emilimini sağlar. Temelde 25(OH) D₁ ve 1,25(OH)₂ D₃ arasındaki denge değiştiğinde kemik rezorpsiyonu artar (73,74).

Serum 25(OH)D, 50 nmol/L düzeyinde vücut gücünü korur. Seviyeleri 30 nmol/L nin altına indiğinde adalelerde güç kaybı, ağrı, yürüme, merdiven inip çıkmakda zorlanma gelişir. Metabolizma sürecinde 25(OH)D karaciğerde bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak böbreğe taşınmakta, hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksillenerek 1,25(OH)₂ D₃ vitaminine dönüşmektedir (75). Serum Ca ve P düzeylerini etkilediği bilinen bu form, hipokalsemi ve hipofosfotemi durumlarında PTH salınımının artmasına neden olur. Yaşlılarda daha sık gözlenen bu durumda,

PTH artışına paralel olarak 1,25(OH)₂ D₃ de artmakta, osteoklastlar stimüle olmakta, kemik kollajen sentezi yavaşlamaktadır. Bu iki yapının artışı birbirini kamçılayarak yıkıma hız kazandırmaktadır (76,77).

Yapılan çalışmalarda, yaşlanmakla intestinal sistemde D vitamini emilimi %40'a varan oranlarda azalır. Cilt epidermisinin 7-Dehidrokolesterol oranının %50'nin üzerinde azalması UV absorpsiyonu yolu ile D vitamin sentezini de azaltmaktadır (73,74,78).

25(OH) D vitamin etkinliğini 1,25 (OH)₂ D₃ yapımını feedback mekanizması ile inhibe ederek sağlar. Ayrıca osteoblastlara uyarıcı etkisi vardır. Ayrıca interlökin-6 sekresyonuna baskılayıcı etki ile osteoklast aktivitesini yavaşlatır (28).

2.1.4.6. Yaşam Kalitesi

Diğer kronik hastalıklarda görüldüğü gibi OP'de de yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. OP ve komplikasyonları hastalarda ağrı sebebiyle günlük aktivitelerde kısıtlanmalara ve değişikliklere yol açarak yaşam kalitesini etkilemektedir (39,79-81). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi hastalığın şiddeti ile hastaların yaşamları üzerine olan etkileri arasında zayıf bir ilişki bulunduğundan hastaların izlenmesinde önemlidir (80). OP ile ilişkili sağlık durumunu ve yaşam kalitesini değerlendirmek için çeşitli araçlar geliştirilmiştir. Bu araçlar; ağrı, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, genel sağlık değerlendirmesi ve mental fonksiyon olmak üzere beş alt skaladan oluşan Avrupa Osteoporoz Derneği Osteoporoz Yaşam Kalitesi (QUALEFFO) testi bulunmaktadır. Yine bu çalışmalarda yaşam kalitesini değerlendirmede sıkça kullanılan ve genel amaçlı ölçeklerden birisi de kısa form-36 (Short form, SF-36) anketidir (82-84).

2.1.4.7. Beslenme

Beslenme alışkanlıkları da osteoporoz risk faktörleri arasındadır. Beslenme durumunda diyet ile alınan kalsiyum miktarı, düşük kalsiyum tüketimi osteoporoz gelişiminde önemli olduğu belirlenmiştir. Yeterli miktarda kalsiyum alımının

maksimum doruk kemik kütlesi ile ilişkili olduğu ve osteoporozun gelişimini önlediği saptanmıştır (46,60,62).

Obezitenin osteoporozdan koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (85,86). 65 yaş üzeri kadınlarda yapılmış olan geniş çaplı prospektif bir çalışmada, mevcut vücut ağırlığı 25 yaşındakinden daha az olan kadınların kalça kırığı açısından risk altında oldukları belirtilmiştir (87). Obezitenin osteoporozdan koruyucu olduğu ve bu koruyucu etkinin hormonal mekanik faktörlerin bir kombinasyonu olduğu bildirilmektedir. Ayrıca leptin hormonu yağ ve vücut kütlesi üzerinde düzenleyici etki göstermektedir (88). Serum leptin düzeyleri vücut yağ kütlesi ile yakın ilişkilidir. Leptinin periferik etki ile osteoblastik farklılaşmayı artırdığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite-osteoporoz ilişkisi netleştirilmeye çalışılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 40 yaşından büyük kadınlarda kemik kaybının yaş, doğum sayısı ve menopoza süresinden etkilendiği ve obezitenin belirgin bir kemik-koruyucu etkisi olduğunu bildirilmiştir. İleri çalışmalarla bu faktörlerin kırık riski üzerine olan etkilerinin incelenmesi önerilmiştir (89). Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada 70 sağlıklı erkekte yapılan kemik dansitometre ölçümlerine göre, endomorfik (yağlılık oranı yüksek) orta yaş erkeklerde lomber ve femur proksimalinde yüksek KMY değerleri saptanmıştır (90). Bu da bize somatotipin osteoporoz riskini belirleme açısından önemli olduğunu göstermektedir.

2.1.4.8. Menopoz

Kadınlarda hormon yetersizliği nedeni ile kemik kaybının menopoz döneminde hızlandığı bilinmektedir. Kemik kütle kaybı menopoza kadar her iki cinsiyette de aynı olurken, kadında menopoz ve menopoz sonrası dönemde hızlı bir artış olur. Menopozdan sonraki ilk 5 yılda bu kayıp, erkeklere oranla kadınlarda 6 kat daha fazladır. Kemik kaybı ilk 5 yılda %11, sonraki 20 yılda %5 olarak gerçekleşmektedir (91,92).

Kemik kütlesinin azalmasını etkileyen faktörler arasında en fazla östrojen üzerinde durulmaktadır. Östrojenin kemik üzerine, Ca dengesini sağlayan hormonlar yolu ile etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, östrojenin kemik mineralizasyonu üzerine indirekt etkisi olduğu görülmektedir. Tedavi yöntemi olarak östrojen

verilenlerde kırık görülme sıklığının azaldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (93). Son bilgilerde uzun süreli hormon replasman tedavisi alanlarda trabeküler kemiklerde belirgin ve devamlı bir artış olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca progesteronun da kemik yapımını uyarıcı etkisi vardır ve östrojenin varlığı ile bu etki daha da güçlenir (94).

2.1.4.9. Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığının kemik kaybı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. 70 kg'dan daha zayıf olan kadınların ve vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybedenlerin, daha hızlı kemik kaybı gösterdikleri belirtilmektedir (95).

2.1.4.10. Sigara Kullanımı

Sigara tüketimi genel olarak osteoporoz ve fraktür oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı ve kemik yoğunluğunun azalması arasında doğrudan ilişki vardır (39). Sigara içenler ve içmeyenler arasında kemik yoğunluğu farkı yaşam tarzı ile ilişkilidir. Sigara içenlerde kalsiyum emiliminin azaldığı, östradiol seviyesinin düştüğü ve kalça kırığı riskinin arttığı bildirilmiştir. Östrojendeki azalmanın sigarada bulunan kadmiyum ve diğer bileşenlerin kemik yıkımını arttırarak osteoporoz ve kırık riskine katkıda bulunması mümkündür (96,97).

2.1.4.11. Hormonlar

Seks hormonu üretimindeki bir azalma kemik sağlığını olumsuz etkileyebilir. Bu hormonlar doruk kemik kitlesinin belirlenmesinde etkilidirler. Erkeklerde düşük testosteron düzeyi osteoporoz için risk faktörüdür. Glukokortikoidler de vitamin D'nin etkisine zıt etki gösterir. Kalsiyumun barsaklardan emilimini azaltır, böbreklerden atılımını arttırır. Bu iki etki sonucu parathormon salgılanmasında ikincil artış yapar. Böbreklerde fosfatın tübüler geri emilimini azaltır. Kalsiüri yanında fosfatüri de yaparak serum fosfat düzeyini düşürür. Kemiklerde protein matriksinin sentezini inhibe eder, direkt etkileri ile osteoblastik etkinliği azaltır. Bu

olaylar sonucu kemik oluşumunun azalması ve kemik rezorpsiyonunun artması osteoporoza yol açar (39,98).

2.1.5. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozda görüntüleme yöntemleri 3 sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar:

1. Radyolojik Yöntemler

Osteoporozda görüntüleme yöntemlerinden radyolojik yöntemler:

A. Standart Radyografi

- Meunier indeksi
- Spinal fraktur indeksi
- Vertebral deformite indeksi
- Kleerekoper indeksi
- Vertebral korpus indeksi
- Singh indeksi

B. Radyometri

C. Radyolojik Fotodansitometri

D. Kantitatif Komputerize Tomografi (QCT)

E. Digital İmage Processing (DIP)

2. Dansitometrik Foton Absorbsiyometri

Osteoporozda görüntüleme yöntemlerinden dansitometrik foton absorbsiyometri yöntemleri sırası ile:

- Single photon absorptiometry (SPA)
- Dual photon absorptiometry (DPA)
- Single-energy X-ray absorptiometry (SXA)
- Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

3. Osteoporozda Diğer Tanı Yöntemleri

Osteoporozda diğer tanı yöntemleri:

- Kantitatif ultrasonografi (QUS)
- Magnetic rezonance imaging (MRI)
- Kemik biyopsisi

2.1.5.1. Osteoporozda Kemik Yoğunluğu Ölçümü

Osteoporozun erken tanısı için ve kırık riskinin belirlenmesi kemik mineral yoğunluğunun ölçümü ile yapılmaktadır. Osteoporoz tanısını Dünya Sağlık Örgütü KMY ölçümüne göre yapmaktadır. Dünya sağlık örgütünün tanı kriterleri:

Osteopeni= T skoru ≤ -1 ve > -2.5

Osteoporoz= T skoru ≤ -2.5

Kırık oluşmadan osteoporozu saptayan ve osteoporoz riskini gösteren ve tedavinin etkinliğini saptayan KMY ölçümünde %10'luk azalma, vertebralarda kırık riskini 2 kat kalçada ise 3 kat arttırmakta olduğu belirlenmiştir (99).

KMY ölçümü Kalça ve Lomber bölge ile kalça kırığı arasındaki kolesterol düzeyi ve kalp hastalığı arasındakinden 3 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır (26).

Osteoporozda kemik yoğunluğu ölçümleri:

1. Tek foton Absorbsiyometrisi (SPA)
2. Çift Foton Absorbsiyometrisi (DPA)
3. Single enerji X-Ray absorbsiyometrisi (SXA)
4. Dual Enerji X-Ray absorbsiyometrisi(DEXA)
5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)
6. Kantitatif Ultrason (KUS)

2.1.5.1.1. Tek Foton Absorbsiyometrisi (SPA)

SPA birçok yoğunluk cihazı gibi radyasyon miktarı ölçümünü temel almaktadır. SPA’da kemik yumuşak doku ayrımı sağlıklı şekilde yapılamamaktadır. Bunun nedeni ise; Radyoaktif kaynağından çıkan fotonların enerji düzeyinin sabit olmasındandır. Genellikle yumuşak dokunun kısmen az olduğu periferik bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir (100,101).

2.1.5.1.2. Çift Foton Absorbsiyometrisi (DPA)

DPA’da dokulardan geçen ışın miktarı bir dedektör tarafından sayılmaktadır. Düşük enerji kanalına ait ölçümle yüksek enerjili fotonların ölçümü bilgisayar tarafından ayrılarak sadece kemiğe ait son bilgiler elde edilmiş olur. Omurga ve Femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir (102,103).

2.1.5.1.3. Single Enerji Absorbsiyometri (SXA)

SXA’nın SPA’dan farkı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpünün bulunmasıdır. SXA cihazları da SPA gibi önkol veya kalkaneus yumuşak doku minimal olan periferik bölgelerden ölçüm yapılabilmektedir (104).

2.1.5.1.4. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)

En gelişmiş kemik yoğunluğu ölçüm yöntemine sahiptir. Radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmaktadır. Tutarlılığı %1.3’dür. Çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebildiği saptanmıştır. Ölçüm bölgeleri lomber vertebra ve kalçadır. Günümüzde osteoporoz tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri arasında altın standart olarak kabul edilen yöntemdir (99,105,106).

DEXA cihazı X ışınının kemik ve yumuşak doku tarafından farklı soğurulması özellikleri ile kemik mineral içeriğini ve kemik mineral yoğunluğunu hesaplar. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm^2 olarak verilir (99,106).

Z Skoru: Hasta ile aynı yaşta, cinsiyette ve etnik kökenden sağlıklı kişiler ile hastanın KMY değerleri arasındaki farklılığı gösterir. (≤ -2.5) SD'den fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir.

T Skoru: Hasta ile aynı cinsiyette ve etnik kökenden genç erişkinler ile hastanın KMY değerleri arasındaki farklılığı gösterir. (≤ -2.5) SD'den fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir. T skoruna göre (-3) SD'dan fazla kemik kaybı olan hastalarda kemik kırığı riski 8 kat yüksektir.

2.1.5.1.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Kemik yoğunluğunun ölçümü, Bilgisayarlı tomografi cihazı ile absorpsiyometri aynı temele dayanmaktadır. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılmaktadır. KBT'nin en büyük avantajı, yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için engel oluşturabilecek etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi olarak açıklanmıştır (104).

2.1.5.1.6. Kantitatif Ultrason (KUS)

Son yıllarda KUS kemik yoğunluğunu ölçmenin yanında tarama yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Ultrasonik dalgaların katı cismin içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir.

2.1.6. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporozun tanısı, tedavisi ve takibi aşamalarında görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal testler ve kemik biyopsisi kullanılmaktadır.

Primer ve sekonder osteoporozun ayırıcı tanısında her hastada:

1. Eritrosit sedimentasyon hızı
2. Tam kan sayımı
3. Açlık kan şekeri
4. Total alkalin fosfataz
5. Serum kalsiyum, fosfor

6. Karaciğer fonksiyon testleri
7. Kreatinin
8. Tam idrar tahlili
9. Serum PTH
10. TSH, Serbest T4, Serbest T3
11. LH, FSH, Prolaktin, Kortizol
12. 24 saatlik idrarda Ca ve Na atılımı
13. Plazma testosteron ve östradiol düzeyleri
14. Bence Jones proteinürisi
15. Serum protein elektroforezi

Tablo 3. Osteoporozda kemik yıkım ve yapım göstergeleri

	Yapım göstergeleri	Yıkım göstergeleri
Serum	Kemik alkali fosfataz (B-ALP) Total ALP Osteokalsin (Bone Gla protein) Prokollajen Tip I peptidleri Prokollajen Tip I amino terminal peptid (PINP) Prokollajen Tip I karboksi terminal peptid (PICP)	Serbest piridinolin/ deokspiridinolin Kemik sialoprotein (BSP) N-terminal telopeptid çapraz bağları (S-NTX) C-spesifik telopeptid çapraz bağları (S-CTX)
İdrar		Hidroksiprolin Hidroksilizin glikozidleri Kalsiyum Serbest piridinolin/deokspiridinolin N-terminal telopeptid çapraz bağları (U-NTX) C-spesifik telopeptid çapraz bağları (U-CTX)

2.2. İYOT METOBOLİZMASI

Tiroid işlevi bozukluğu özellikle kadınlarda yaygın görülen bir rahatsızlıktır. Aslında bütün tiroid rahatsızlıkları erkeklere nispeten kadınlarda daha yaygındır ve üreme sistemini olumsuz etkileyebilir. Tiroid işlevi ve gonadal eksenler, kadınların doğurganlıklarını korudukları dönem boyunca birbirleriyle ilişkili işlevlerdir. İki bez arasındaki ilişki karşılıklıdır. Özellikle tiroid hormonları çeşitli yollardan hem doğrudan hem de dolaylı olarak üreme işlevini etkilerler. Menopoz ile tiroid işlevi arasındaki ilişkiyi konu alan çalışmaların sayısı çok azdır ve menopozun yaşlanmadan bağımsız olarak tiroid üzerinde bir etkide bulunup bulunmadığını açıklığa kavuşturmamıza imkan vermemektedir. Yaşlanmayla beraber tiroid fizyolojisi ve işlevinde gerçekleşen başlıca değişimler şunlardır: tiroid iyot alımında azalma, serbest tiroksine ve serbest triiyodotironin sentezi ve revers triiyodotironin artarken serbest tiroksine'nin yıkıma uğraması; tiroid uyarıcı hormon seviyesi normal kalmakla birlikte zaman zaman üst sınıra yükselme eğilimi gösterir (6).

İyot tiroidde hormon sentezi için gerekli bir bileşendir ve iyot yetersizliği hala dünyanın çeşitli yerlerindeki pek çok insan için bir sorun oluşturmaktadır (107). İyot alımının başlıca kaynakları, günlük yiyeceklerdir ve bu iyotun %90'ından fazlası idrar yoluyla atılır (108).

Medyan idrar iyot konsantrasyonu (UIC), kısa vadedeki iyot alımı açısından güvenilir bir belirteçtir ve iyot durumunu sınıflandırmakta kullanılmaktadır (109). İdrar yoluyla iyot atımının 100 mg/L seviyesinde olmasının yeterli olduğu gösterilmiştir (110). Subklinik hipotiroidizmi olan yetişkinlerde kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı tespit edilmiştir (111).

Menopozdaki kadınlarda sıcak basmaları çok yaygın bir semptomdur ve 54 yaşında maksimal prevalansı %64'dür (112,113). Menopoz sonrası kadınlarda sıcak basmaları ve gece terlemeleri, yüksek CİMT ile birliktelik göstermekteydi (114). Yükselmiş lipoprotein-a (Lp(a)) seviyelerinin, menopoz sonrası kadınlarda kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (115).

Vücut iyot durumunu idrar iyotu taraması yoluyla analiz etmeyi ve bunu menopoz sonrası dönemdeki kadınlardaki menopoz sendromları ve kardiyovasküler rahatsızlık riskiyle ilişkilendirilmektedir.

Vücut iyot durumunun, menopoz semptomları, tiroid işlevi ve Lp (a) seviyeleriyle anlamlı bir birliktelik gösterdiğini literatürde yapılan çalışma ile ortaya koyulmuştur (116). Yaşın ilerlemesiyle birlikte, serum tiroid uyarıcı hormonda ve T3 seviyelerinde bir düşüş yaşanırken, serum T4 seviyeleri genel olarak sabit kaldığı görülmüştür. Tiroid işlev bozuklukları genç nüfusla karşılaştırıldığında yaşlılarda daha sık görülmektedir. Yaşlı bireylerde tiroid hormonunun fazlası ya da eksikliği nonspesifik klinik semptomlar sergileyebilir ve bunlar çoğu zaman gizlidir.

Tiroid bozukluklarının erken teşhisi ve tedavisi gerekmektedir çünkü yaşlılarda morbidite ve mortalitede artışa neden olurlar. Dahası subklinik tiroid rahatsızlığının tedavi edilmesi de düşünülmelidir (117). Bu, iyot yetersizliğinin tespitine böylece de tiroid işlev bozukluğunun görünür klinik bulgular ortaya çıkmadan önce engellenebilmesine imkân sağlar.

Menopoz sonrası dönemdeki ötiroid kadınlarda TSH ile metabolik sendrom arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kardiyovasküler rahatsızlığın yönetimi açısından menopoz sonrası dönemdeki TSH seviyeleri normal yüksek olan kadınlara daha çok dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (116,118). Bu veriler ışığında, menopoz sonrası yıllarda tiroid işlevinin, kardiyovasküler rahatsızlığa yol açan metabolik anomaliler açısından önemini göstermektedir.

3. MATERYAL METOD

Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma protokolü Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na sunularak 01.10.2014 tarihinde 0565 karar numarası ile onay alındıktan sonra, Aralık 2014- Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği menopoza polikliniğinde izlenen 155 hasta değerlendirildi. Değerlendirilen hastalardan daha önceden bilinen DM, HT, Hiperlipidemi ve kemik hastalığı olmayan 132 hasta dahil edildi.

Perimenopozal dönemdeki kadınlar, osteopeni ya da sekonder osteoporozu olanlar, son 6 ay içerisinde kemik metabolizmasını etkileyen ilaç veya hormonal tedavi alanlar, sigara ve alkol kullananlar, tiroid hastalığı, DM, HT, kronik böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalık ve kardiyovasküler hastalığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 132 hasta Dünya Sağlık Örgütü (DTÖ)'nün osteoporoz tanı kriterlerine göre üç gruba ayrıldı; grup 1 sağlıklı postmenopozal kadınlar (n=34) (T skoru>-1), grup 2 osteopenik kadınlar (n=38) (-2.5< T skoru ≤-1) ve grup 3 postmenopozal osteoporoz olan kadınlar (n = 60) (T skoru ≤ -2.5) (119).

Üç grup yaş, gravida, parite, emzirme süresi, menopoza yaşı, menopoza süresi, VKİ, TSH, sT3, sT4, ALP izoenzim, osteokalsin, idrar kalsiyum, idrar deoksiprinodilin, kalsitonin, PTH, vitamin D 1,25, kreatinin, albümin, kalsiyum, fosfor, idrar iyot, total ve femur T skorları açısından karşılaştırıldı.

Vücut ağırlığı hastaların üzerinde hafif giyecekler varken, ayakkabısız olarak, kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta durmaktayken, ayakkabısız olarak yapıldı. VKİ vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

3.1. BİYOKİMYASAL TETKİKLER

Hastaların en az 8 saatlik açlık sonrasında Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Serbest T3 (ST3), Serbest T4 (ST4), Parathormon (PTH), Kreatinin, Albumin,

Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Magnezyum (Mg), 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (1.25-D3), Kalsitonin, Osteokalsin, Alkalen fosfataz (ALP) kemik izoenzimi için venöz kan örnekleri alındı, uygun tüplere ayrı ayrı numuneler yerleştirildi. Numuneler 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmasına izin vererek 2400 x g'de 10 dakika sanrifüj edildi. Elde edilen serumlar hemoliz, lipemi, billuribinemi açısından değerlendirilerek, uygun bulunan örnekler aynı gün içinde çalışıldı.

TSH (0.34-5.6 µIU/mL), ST3 (2.3-4.2 pg/mL), ST4 (0.58-1.25 ng/dL), PTH (14-72 pg/mL) UniCel DxI 800 Access Immunoassay System sisteminde çalışıldı. (Beckman Coulter, USA). Kreatinin (0.6-1.2 mg/dL), Albumin (3.5-5.2 g/dL), Kalsiyum (Ca) (8.8-10.6 mg/dL), Fosfor (PO4) (2.5-4.5 mg/dL), Magnezyum (Mg) (0.7-1.03 mmol/L) Spektrofotometrik yöntemle AU 5800 sisteminde çalışıldı. (Beckman Coulter, USA). ALP kemik izoenzimi (%30-%70) elektroforez yöntemiyle EasyFix G26 sistemiyle çalışıldı (İnterlab, Italy). 1.25-D3 (16-65 pg/mL), DIASource kiti kullanılarak, Radio Immuno Assay (RIA) yöntemiyle çalışıldı. Gama Counter sistemi kullanıldı (DIA Source, Belgium). Kalsitonin (0-11.5 pg/mL), Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) yöntemi ile çalışıldı. IMMULITE 2000 sistemi kullanıldı. (Siemens, Germany). Osteokalsin (14-46 ng/mL), Electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Cobas E601 analyzer ile çalışılmıştır (Roche, Germany).

3.2. KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ (KMD) ÖLÇÜMLERİ

KMD (g/cm²) baskın olmayan femur boyundan ve anterior-posterior bel omurundan (L1–L4) çift enerjili X ışınlı absorbsiyometre kullanılarak ölçülmüştür. Makinenin in vivo hassasiyeti femur boyun için %0.60 ve bel omuru için de %0.66 seviyesindeydi. T skorları gömülü bir yazılım kullanılarak hesaplanmıştır ve KMD'nin ortalama ± SD değerleri kuzeydoğu Asya'daki sağlıklı genç kadınlardan elde edilen veriler referans alınarak belirlenmiştir.

KMD ölçümleri bel omurundan (L1-L4) çift enerjili X ışınlı absorbsiyometre (DEXA) (Prodigy Advance with ver. 11.4 software; GE Lunar, Madison, WI, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. SPOT İDRAR İYOT, KALSİYUM, DEOKSİPİRİNODİLİN

İlk sabah idrar numuneleri, hijyenik şartlarda kapalı plastik kaplarda toplanmıştır. Bu numunenin beş mililitrelik bir kısmı aynı gün içinde deiyodi paraffin amacıyla ayrı test tüplerine bölünmüş, ışık geçirmez kaplara paylaştırılmış, iyoti dondurmak için dondurucuya konmuş ve ölçüme kadar -18 °C’de saklanmıştır. İdrar numuneleri, iyot konsantrasyonlarının (100-700 µg/L) tespiti için endüktif kuplajlı plazma kütle spektrometresiyle analiz edilerek ICP-MS cihazıyla çalışıldı (Agilent, USA).

Spot İdrar Ca (0.5-35.7 mg/dL) kütle spektrometresi yöntemiyle AU680 sistemi kullanılarak çalışıldı (Beckman Coulter, USA). Spot idrar Deoksipiridinolin (3-7.4 pmol/µmol kreatinin) kütle spektrometresi yöntemiyle Tandem MS sistemi kullanılarak çalışıldı (Shimadzu, Japan).

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz versiyon SPSS 15 kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak belirlendi. Gruba ait değişkenlerin ortalamaları, median değeri, standart deviasyonu, minimum ve maximum değerleri tanımlayıcı istatistik kullanılarak belirlendi. Gruplar arası kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında Parametrik veriler için One-Way Anova non-parametrik veriler için Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel fark saptandı. İstatiksel fark saptanan veriler için gruplar ikiyeşerli olarak karşılaştırıldı. Parametrik veriler için Independent T test, non-parametrik veriler için Mann-Whitney U test kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonlar parametrik veriler için Pearson, non parametrik veriler için Spearman korelasyon analizi kullanılarak hesaplandı. Düzeltilmiş verilerin karşılaştırılması için general lineer model test uygulandı. Düzeltilmiş veriler arasında korelasyon saptamak için multiple regrasyon analiz kullanıldı. Cut off değerleri hesaplamak için ROC analizi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 155 hasta değerlendirildi. Değerlendirilen hastalardan kontrol grubunda; 3 DM, 1 Tiroid, Osteopeni grubunda; 3 DM, 3 HT, 4 Tiroid ve Osteoporoz grubunda 3DM, 3HT VE 3 Tiroid hastası olmak üzere toplam 23 hasta ek hastalıkları nedeniyle çalışma dışında tutuldu ($p>0.05$). Değerlendirilen tüm gruplar ek hastalık varlığı açısından Tablo-4 de özetlenmiştir.

Tablo 4. Tüm çalışma grubunun ek hastalık varlığı açısından karşılaştırılması

Gruplar	Ek Hastalık				Toplam
	Yok	Diyabet	Hipertansiyon	Tiroid	
1	34	3	0	1	38
2	38	3	3	4	48
3	60	3	3	3	69
Toplam	132	9	6	8	155

$p>0.05$

Çalışmaya toplam 132 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 55.6 ± 6.3 , ortalama VKİ 29.8 ± 4.3 ve menopoz süresi 9.7 ± 7.7 idi. Tüm çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo-5 de özetlenmiştir.

Tablo 5. Tüm çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri

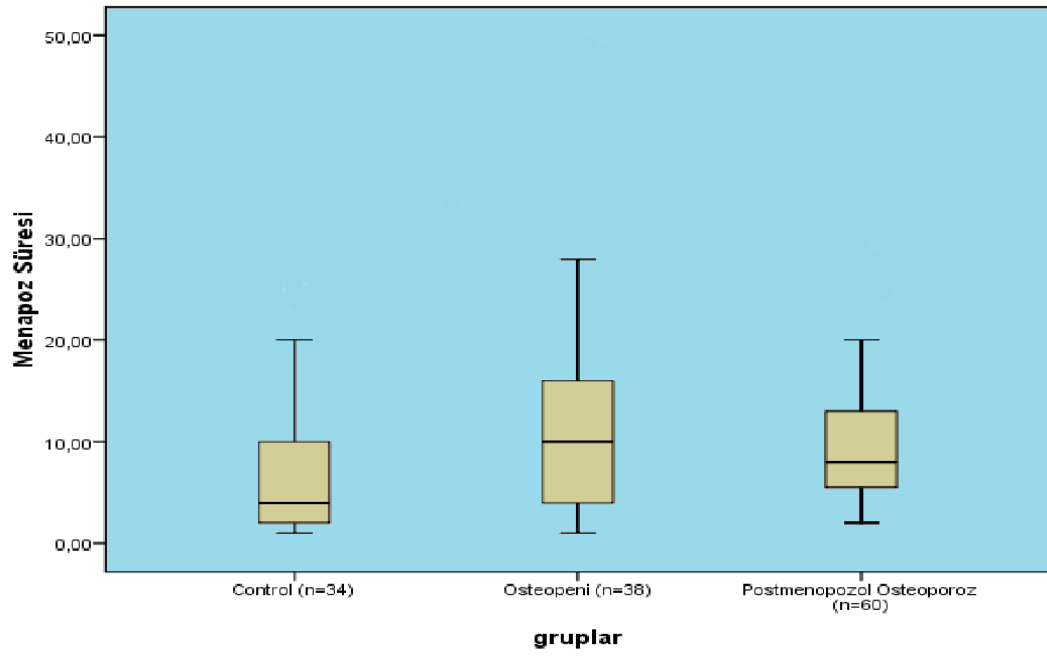
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	132	43.0	70.0	55.6	6.3
Gravida	132	0.0	12.0	4.4	2.3
Parite	132	0.0	9.0	2.9	1.6
Emzirme Süresi	132	0.0	12.0	3.9	2.4
Menopoz Yaşı	132	20.0	56.0	47.0	5.4
Menopoz Süresi	132	1.0	48.0	9.7	7.7
VKİ	132	19.5	41.62	29.8	4.3
TSH	132	.02	4.46	1.6	.86
sT3	132	1.6	5.33	3.2	.56
sT4	132	.52	2.32	.85	.20
ALP izoenzim	132	4.9	90.30	40.9	18.3
Osteokalsin	132	8.2	61.40	23.1	8.4
İdrarCa	132	.80	58.20	9.9	8.5
İdrar Deoksipirinodilin	132	2.0	7.89	4.7	1.3
Kalsitonin	132	.75	9.15	1.7	.97
PTH	132	1.6	194.0	64.5	31.4
Vit D 1.25	132	5.8	59.9	23.9	5.9
Kreatinin	132	.52	1.1	.82	.10
Albumin	132	3.5	5.2	4.4	.34
Ca	132	.10	10.4	9.4	.95
P	132	2.2	5.9	3.5	.58
Mg	132	.58	1.11	.83	.078
İdrar İyot	132	34.6	480	160.9	90.7
Total Tskor	132	-4.10	1.20	-1.92	1.3
Femur Tskor	132	-3.30	2.20	-.90	1.2

Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında VKİ, Menopoz süresi, ALP izoenzim, İdrar Deoksipirinodilin, Vit D 1.25, İdrarda İyot düzeyi, Total T skoru ve Femur Boyun Tskoru açısından 3 grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 1-6). Üç grup arasındaki idrar iyot düzeyi açısından saptanan fark Menopoz süresi ve VKİ'e göre İyot düzeyi düzeltildiğinde de devam etmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 6' da özetlenmiştir.

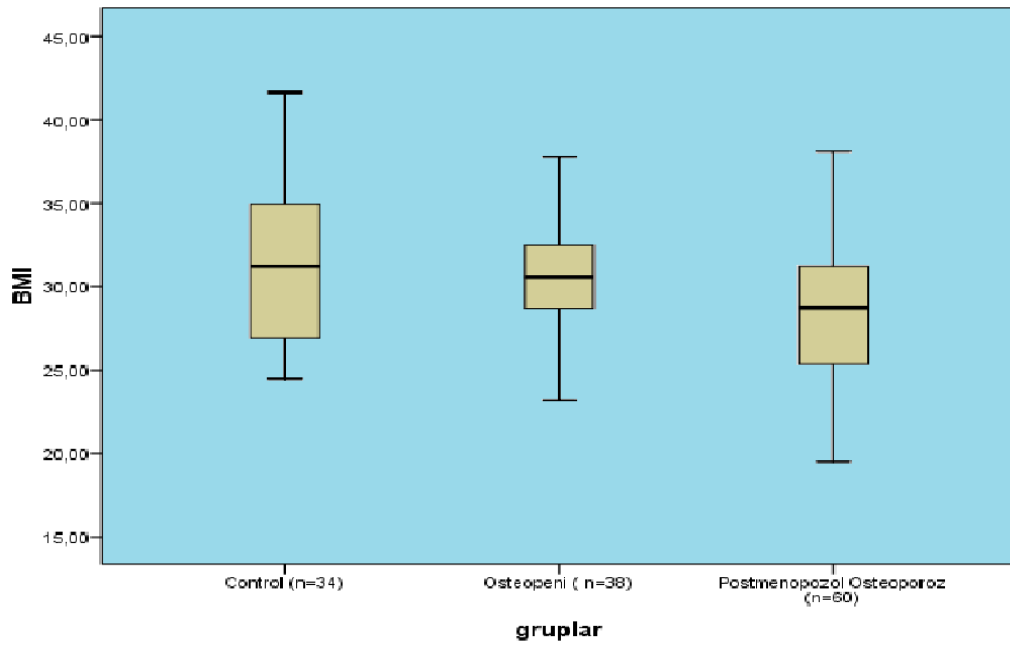
Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Control (n=34)	Osteopeni (n=38)	Osteoporoz (n=60)	p
Yaş (Yıl)	54.1 ±5.6	56.6±7.4	56±5.7	NS*
Gravida	4(1-11)	4(1-9)	4(0-12)	NS**
Parite	3 (1-9)	3 (0-6)	3(0-7)	NS**
Emzirme Süresi (yıl)	4 (1-9)	4 (0-12)	3.5 (0-9)	NS**
Menopoz Yaşı (yıl)	48 (36-55)	46 (20-55)	47.5 (32-55)	NS**
Menopoz Süresi (yıl)	6.7±6.3 ^a	11.7±9.8 ^{b,b}	10± 6.3 ^{c,b}	0.02*
VKİ (kg/m ²)	31.3 ± 4.8 ^a	30.4± 3.8 ^a	28.6± 4.1 ^c	0.002*
TSH	1.8 ± 0.8	1.7± 0.6	1.5 ± 0.9	NS*
Serbest T3	3.3 (1.8-4.2)	3.1 (2.6-5.3)	3.1 (1.6-4.5)	NS**
Serbest T4	0.8 (0.6-1,6)	0.8 (0.6-1)	0.8 (0.5-2.3)	NS**
ALP İzoenzim	53 (6.3-68) ^a	47.1 (8.4-65) ^a	34 (4.9-90.3) ^c	<0.001**
İdrar Deoksi.	4.2± 1,3 ^a	4.5± 1.2 ^a	5.1± 1.2 ^c	0.003*
Kalsitonin	1.1 (0.8-3.6)	1,2 (0,7-2,5)	1.8 (1-5.6)	NS**
PTH	60 (30.1-172)	56,9 (21,1-175)	61.7 (26.5-194)	NS**
Vit D 1.25	24 (5.8-36) ^a	24 (17-33) ^{b,b}	23.5 (8.2-59,9) ^{c,b}	0.03**
Kreatinin	0.8± 0.7	0.8± 0.9	0.8± 0.1	NS*
Albumin	4.5± 0.3	4.4± 0.3	4.3± 0.3	NS*
Ca ⁺²	9.4 (8.5-10.3)	9.6 (8.4-10.3)	9.5 (0.1-10.4)	NS**
PO4	3.5± 0.6	3.6± 0.4	3.5± 0.5	NS*
Mg ⁺²	0.8 (0.5-1.0)	0.8 (0.6-0.9)	0.8 (0.6-1.1)	NS**
Total Tskoru	-0.1± 0.6 ^a	-1.7± 0.3 ^b	-3.0± 0.4 ^c	<0.001*
Femur T skor	0.2± 1.1 ^a	-0.9± 1.1 ^b	-1.5± 0.8 ^c	<0.001*
Osteokalsin	22.5 ± 10.2	24.5± 8.5	22.4± 7.3	NS*
İdrarda Ca	6.9 (0.8-18.4)	7.6 (2.1-58.2)	6.9 (1-32.7)	NS**
İdrar İyot	216.1±125.2 ^a	154.6±76.6 ^{b,b}	137.5±64.9 ^{b,c}	<0.001*
VKİ'ye göre düzeltilmiş iyot düzeyi	213.6±93.4	152.8±87.8	139.8±87.8	.0001***
Menopoz Süresine Göre Düzeltilmiş İyot Düzeyi	220.9±92.7	150.9±86.6	137.4±85.5	<0.001***
VKİ ve Menopoz Süresine Göre Düzeltilmiş İyot Düzeyi	218.4±93.9	149.2±87.8	139.7±87.0	<0.001***

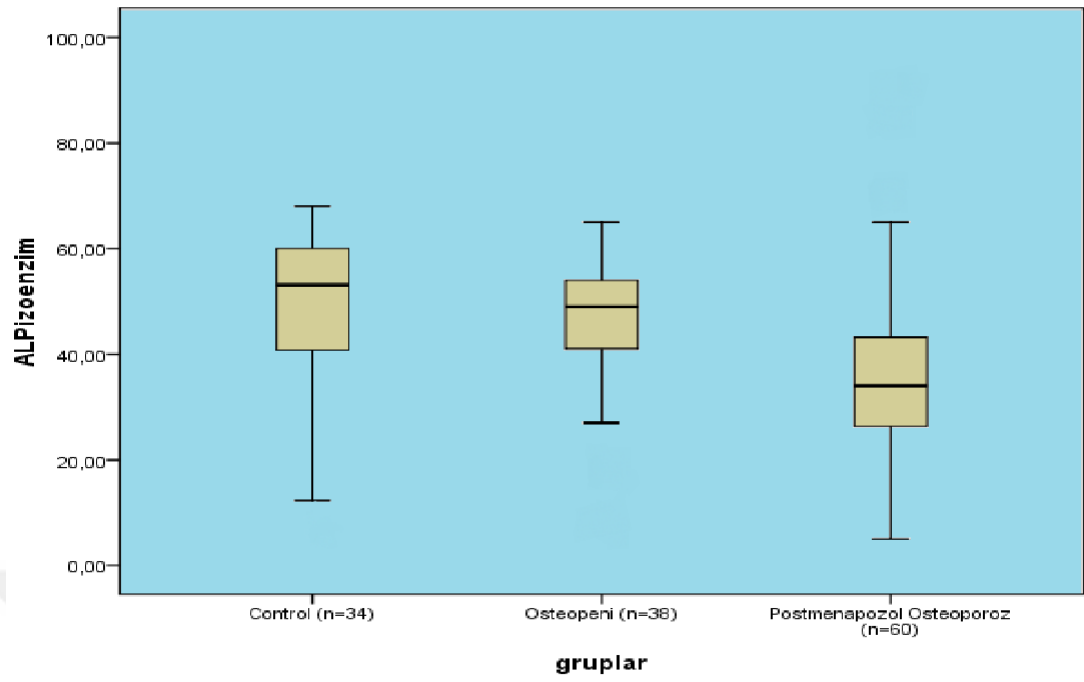
*One-way ANOVA Test uygulanmıştır. ** Kruskal Wallis Test uygulanmıştır. *** General Lineer Model uygulanmıştır.



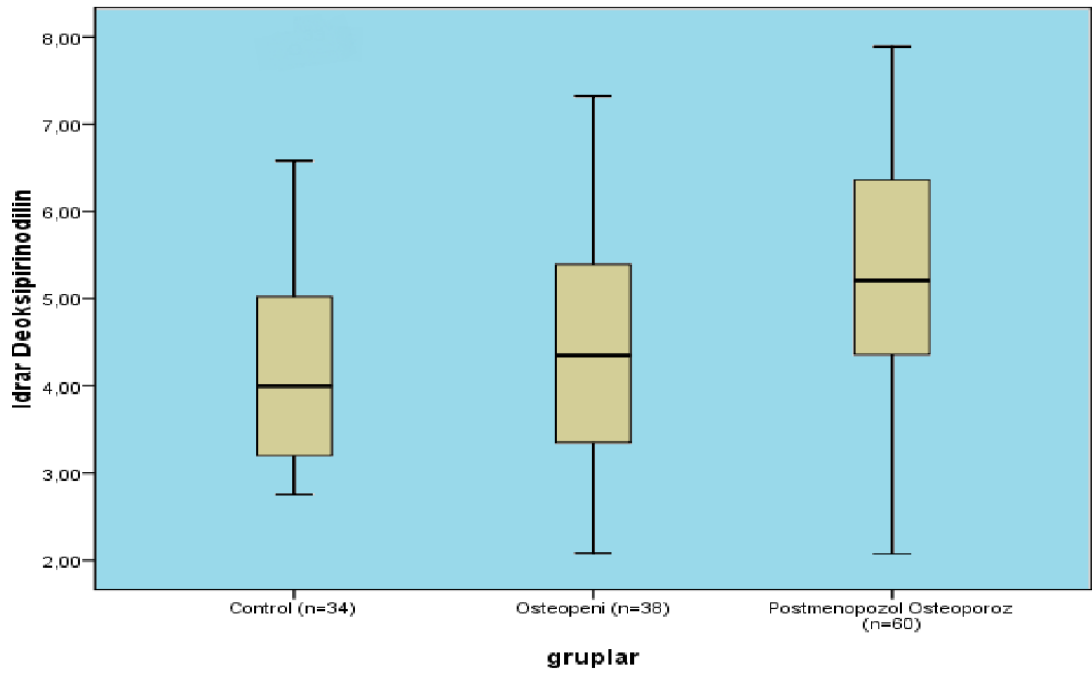
Şekil 1. Menopoz süresi açısından üç grubun karşılaştırılması



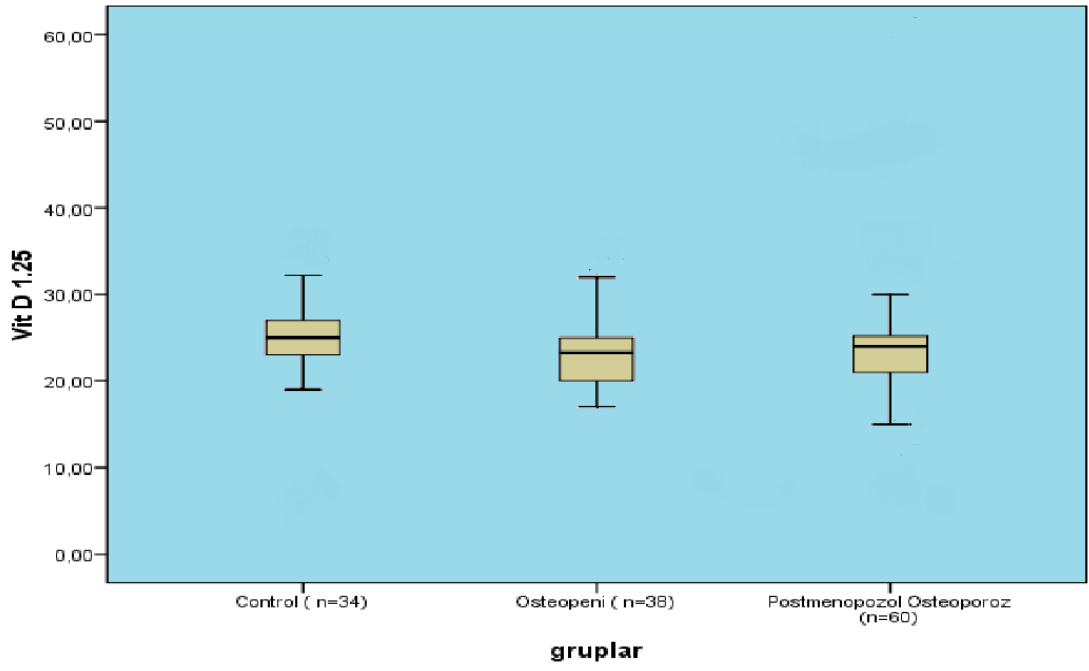
Şekil 2. VKİ açısından üç grubun karşılaştırılması



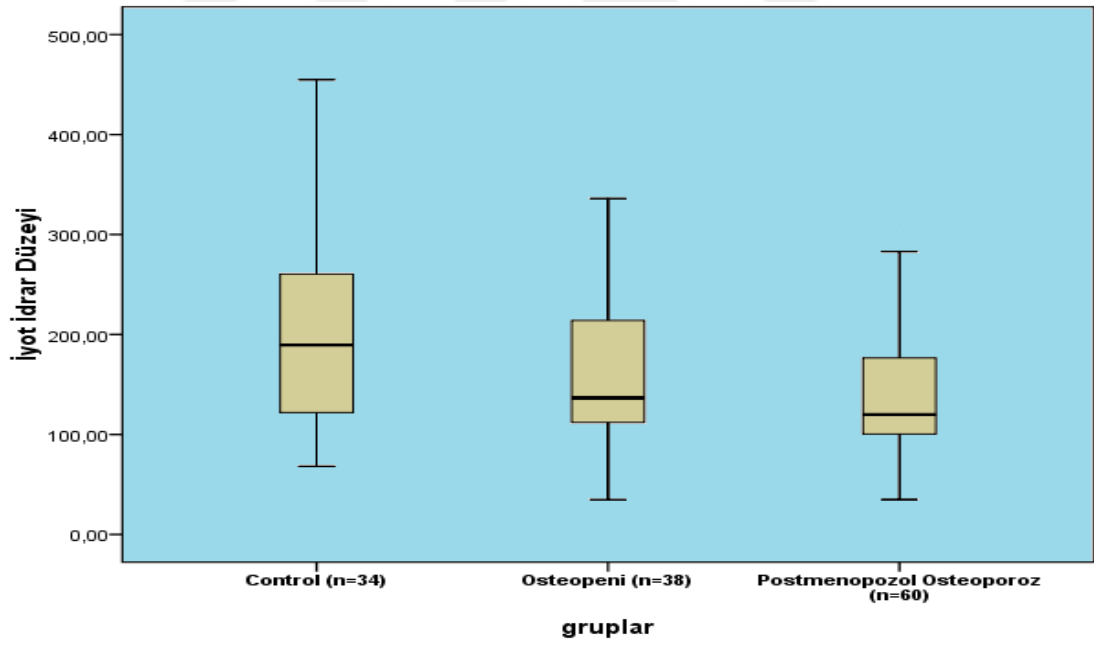
Şekil 3. Serum ALP izoenzim düzeyi açısından üç grubun karşılaştırılması



Şekil 4. İdrar Deoksipiridinolin açısından üç grubun karşılaştırılması



Şekil 5. Serum Vit D 1.25 açısından üç grubun karşılaştırılması



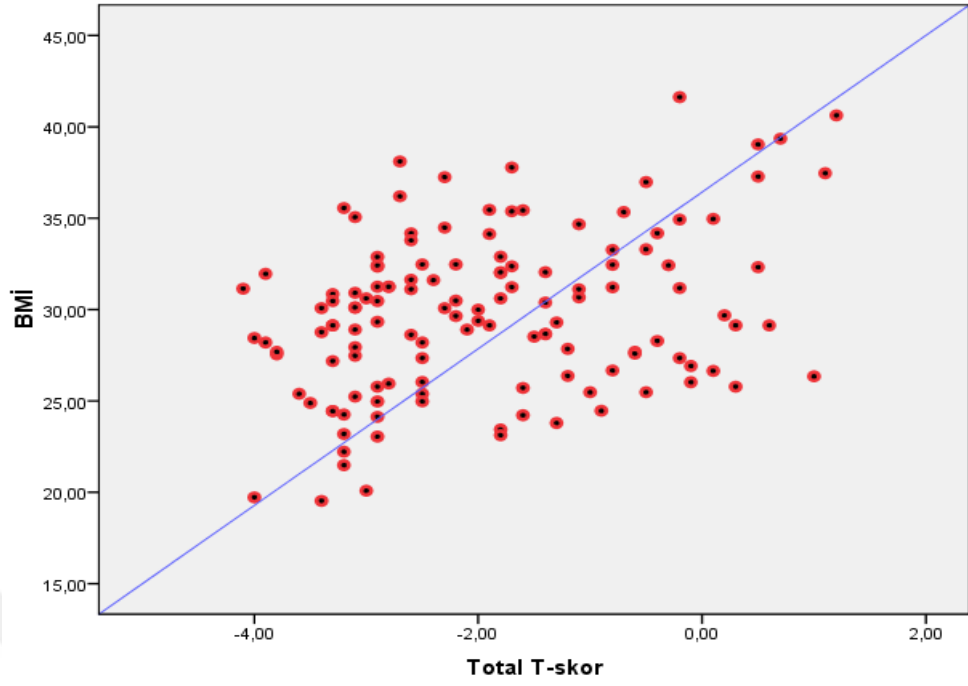
Şekil 6. İdrar iyot düzeyi açısından üç grubun karşılaştırılması

Yapılan Pearson ve Spearman korelasyon analizinde; VKİ ile total T-skor ($r=0.292$, $p=0.001$) ve femur boyun T-skor ($r=0.275$, $p=0.001$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Şekil 7,8).

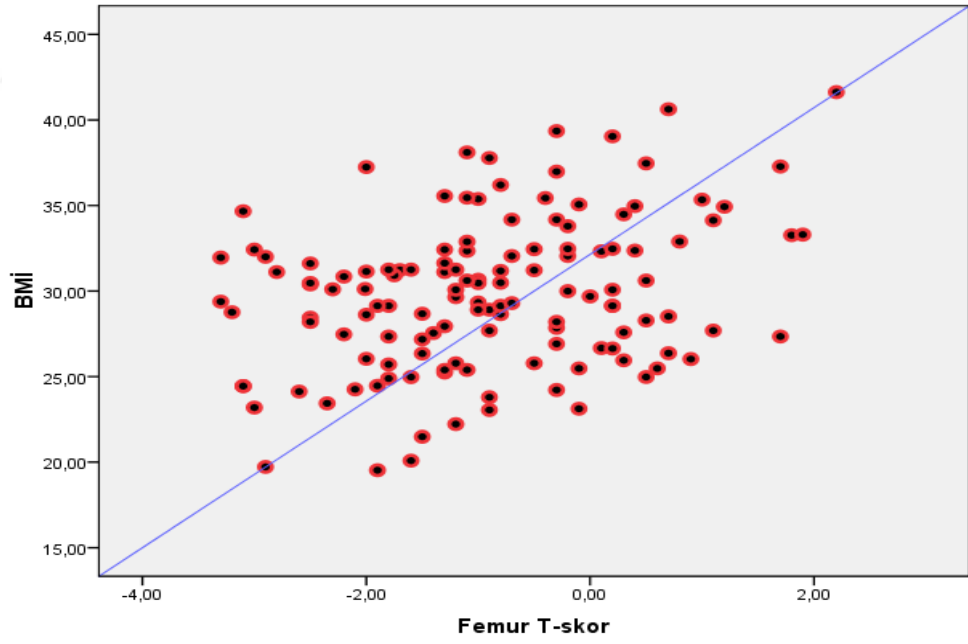
İdrar iyot düzeyi ile İdrar deoksipirinodilin ($r=-0.259$, $p=0.004$) ve total T-skoru ($r=0.236$, $p=0.008$) arasında anlamlı ilişki saptandı (Şekil 9). Değişkenler arası korelasyonlar Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Değişkenler Arası Korelasyonlar

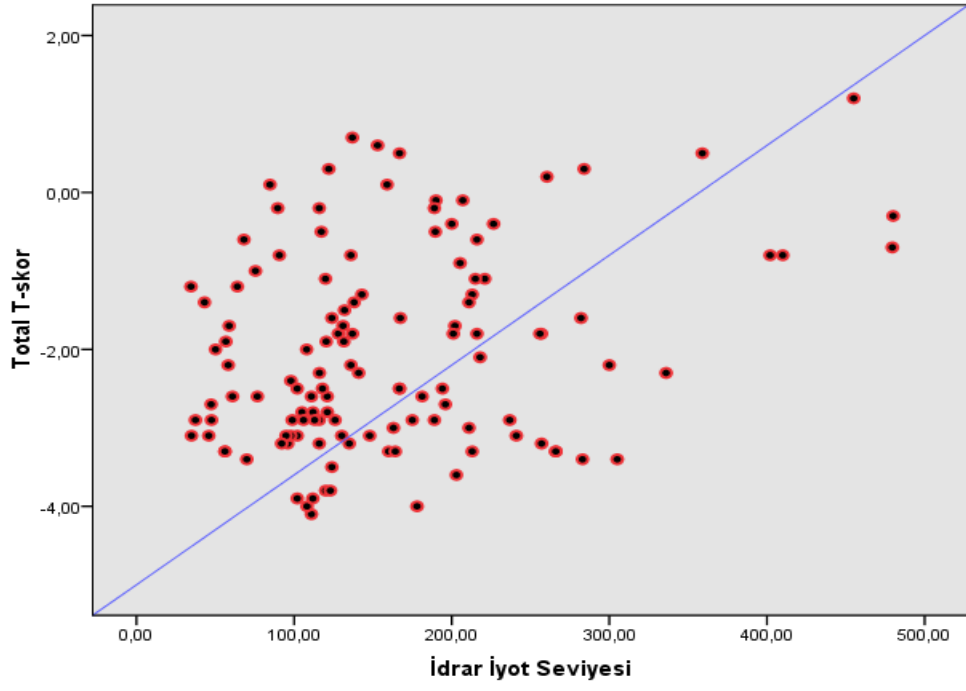
		Menopoz Süresi	VKİ	ALP İzoenzim	İdrar Deoksipirinodilin	Vit D 1,25	Total T-skor	Femur Boyun T-skor
Menopoz Süresi	r	1,000	-,099	,027	-,030	-,381**	-,225**	-,238**
	p	.	,259	,762	,730	,000	,009	,006
VKİ	r	-,099	1,000	,068	-,050	-,018	,292**	,275**
	p	,259	.	,440	,570	,835	,001	,001
ALP izoenzim	r	,027	,068	1,000	-,418**	-,073	,312**	,201*
	p	,762	,440	.	,000	,407	,000	,021
İdrar Deoksipirinodilin	r	-,030	-,050	-,418**	1,000	-,011	-,324**	-,190*
	p	,730	,570	,000	.	,904	,000	,029
Vit D1,25	r	-,381**	-,018	-,073	-,011	1,000	,162	,302**
	p	,000	,835	,407	,904	.	,063	,000
İdrar İyot	r	,139	,550	,063	-,259**	,024	,236**	,126
	p	,124	,543	,487	,004	,794	,008	,165
Total T-skor	r	-,225**	,292**	,312**	-,324**	,162	1,000	,600**
	p	,009	,001	,000	,000	,063	.	,000
Femur Boyun T-skor	r	-,238**	,275**	,201*	-,190*	,302**	,600**	1,000
	p	,006	,001	,021	,029	,000	,000	.



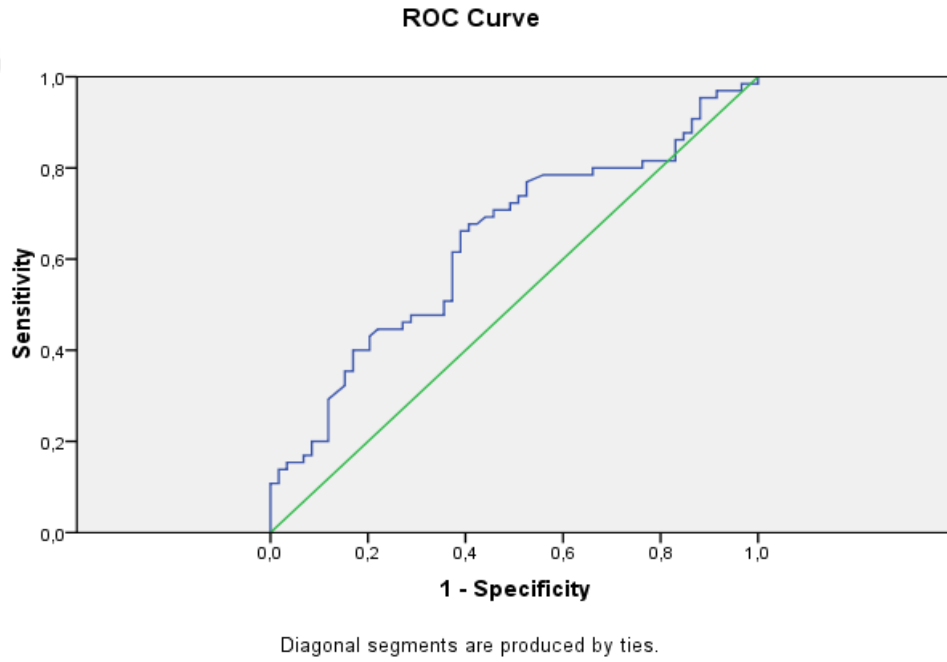
Şekil 7. VKİ ile Total T- skoru arasındaki ilişki



Şekil 8. VKİ ile Femur Boyun T- skoru arasındaki ilişki



Şekil 9. Total T-skor ile İdrar İyot Düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 10. İdrar iyot düzeyinin postmenopozol osteoporozu öngörmedeki değeri

Yapılan ROC analizinde; İdrar iyot düzeyi 135.5 µg/L optimal cut off düzeyi ile postmenopozol osteoporozun anlamlı olarak öngörmektedir. Sensitivite %62 ve spesifite %63 olarak hesaplanmıştır (Eğri altında kalan =0.636, p=0.009) (Şekil 10).

Yapılan multiple regresyon analizinde VKİ ve menopoz süresine göre düzeltilmiş idrar iyot düzeyi ve total T-skoru (Beta katsayısı=0.284, p=0.001) arasında anlamlı ilişki saptandı.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, literatürde ilk kez vücut iyot durumu ile postmenopozal osteoporoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sağlıklı postmenopozal kadınlar, osteopenik ve osteoporotik hastalar idrar iyot düzeyi, kemik dansitometrisi, kemik yapım ve yıkım markırları açısından karşılaştırıldı. Çalışmanın sonunda osteopenik ve osteoporotik hastalarda idrar iyot seviyesi kontrol grubuna göre kemik turnover üzerinde etkili diğer değişkenlerden bağımsız olarak daha düşük bulundu. Bu sonuçlar iyot eksikliğinin postmenopozal osteoporoz için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Kadınlarda menopoza giriş dönemi ile birlikte östrojen hormonun dramatik olarak azalması kemik metabolizmasında da olumsuz bazı değişikliklere sebep olmaktadır. Bu dönemde östrojen üretiminin durmasına bağlı olarak, kemik kaybı hızlanmakta ve menopozu takip eden yıllarda kemik kütlesinde yavaş ancak sürekli bir azalma izlenmektedir (120). Östrojen azalması obez kadınlarda non-obezlere göre perifer dokulardaki östrojen salgılanmasına bağlı olarak daha az olmaktadır (121). Nitekim Asomaning ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ yüksek hastalarda KMD T-skorları daha yüksek saptanmıştır (122). Bu açıdan bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak osteoporozu olan grupta VKİ daha düşük saptandı.

Günümüzde postmenopozal dönemde kemik metabolizmasında meydana gelen değişimler üzerinde tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarının yetersizliği kemik metabolizmasını etkilediği ileri sürülmüştür. Acar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum TSH seviyesinin osteoporoz için bağımsız bir değişken olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hipotiroidinin tedavisinin postmenopozal kadınlardaki osteoporozu engellemede önemli olduğu ileri sürülmüştür (123).

Hipotiroidi gibi hipertiroidi de kemik mineral dansitesinde bozukluklara sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarında hipertiroidik hastalarda lomber vertebrada kemik yoğunluğunun % 12–13 düşük olduğunu belirlenmiştir (124). Hipertroidizm osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde hızlanma,

trabeküler kemik hacminde azalma ve osteoporoz ve kırık riskinde artmaya yol açmaktadır (125). Karga ve arkadaşlarının hipertiroidi nedeniyle tedavi edilen 164 kadın üzerinde yaptığı cross-sectional çalışmada kemik yoğunluğundaki azalmanın tanı ve tedavinin ilk 3 yılında meydana geldiği daha sonraki yıllarda lomber vertaba ve femur boynu kemik yoğunluklarının kontrol grubuyla benzer olduğu gösterilmiştir (126).

Tiroid hormonlarındaki değişimin kliniğe henüz yansımadağı subklinik hipertiroidide ise kemik yoğunluğunda azalma olup olmadığı artan tanı imkanları nedeniyle son yıllarda araştırma konusu olmuştur. Mudde ve arkadaşları tedavi edilmemiş subklinik hipertiroidisi ve multinodüler guatrı olan hastalar ile kontrol grubunu karşılatırdıları çalışmada, subklinik hipertiroidi olan grupta sT4 anlamlı olarak yüksek ve kemik yoğunluklarının sT4 düzeyi ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. (127). Yine Foldes ve arkadaşları soliter nodüle bağılı endojen subklinik hipertiroidi de kemik yoğunluklarını değerlendirdikleri çalışmada; femur boynu ve radius değerleri postmenopozal subklinik hipertiroidik grupta anlamlı oranda düşük, toksik adenom grubunda ise femur boynu ve radius değerleri düşük saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda dahil edilen tüm hastaların ötroid olması nedeniyle üç grup arasında sT4, sT3 ve TSH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak osteoporoz ve osteopeni gruplarında hastalığın şiddeti ile orantılı olarak idrar iyot düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum ötroid kadınlarda vücut iyot durumunun osteoporoz gelişmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir.

İyot, normal büyüme ve kemik gelişimi için su ve besinlerle alınması gereken eser bir element olduğundan yetersizliğinde metabolik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Günlük iyot alımı değişkenlik gösterdiği için üriner iyot atılımı bireysel iyot durumunu gösteren önemli ve güvenilir bir parametredir. Postmenopozal kadınlarda vücuttaki iyot durumu ile menopozda ortaya çıkan semptomlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada; idrar iyot seviyesi, tiroid hormonları, lipit profili ve postmenopozal klinik bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (116). Postmenopozal komplikasyonlar açısından bakıldığında literatürde ilk kez bu çalışmada postmenopozal osteoporoz ile iyot durumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Vucüt iyot rezervindeki azalma kısa ve uzun dönemde tiroid hormon seviyelerini etkilemektedir. Van de Ven ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada iyot eksikliği olan popülasyonlarda o anki iyot seviyeleri yeterli olsa bile TSH'da azalma, serbest T4'de ise artış meydana geldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada erken yaşlarda düşük iyot alımı daha sonraki dönemlerde iyot seviyeleri normal bile olsa tiroid otonomisine sebep olarak hipertiroidiye eğilim yarattığı ileri sürülmüştür (129). Hipertiroidin osteoblastik ve osteoklastik aktivitede artışa sebep olduğu ancak ilerleyen dönemlerde kalsiyum ve kemik metabolizmasında negatif dengeye sebep olarak rezorbsiyonu arttırdığı saptanmıştır (87,130). Yine Faber J ve arkadaşları nodüler guatra bağlı subklinik hipertiroidisi olan postmenopozal hastalarda uygulanan radyoaktif iyot tedavisi sonrasında yapılan 2 yıllık izlem sonunda tedavi edilen grupta edilmeyen gruba göre femur boynu ve lomber vertebrada kemik yoğunluklarını anlamdı derecede yüksek bulmuşlar, TSH değerinin tedaviyle normalizasyonunun kemik erimesindeki ilerlemeyi azalttığı sonucuna varmışlardır (131). Bizim çalışmamızda da kemik dansitometrisi ile idrar iyot düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar iyot eksikliğinin tiroid bezinde yarattığı otonomi ile postmenopozal dönemde osteoporoz riskini arttırabileceğini göstermektedir.

İyotun kemik gelişimi ve bütünlüğü için önemi büyük olamakla birlikte postmenopozal dönemde iyotun kemik dansitesi üzerine etkinliğini hangi metabolik yollar üzerinden gerçekleştirdiği açık değildir. Rodrigo Moreno-Reyes ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada iyot eksikliği ile büyüme geriliği ve osteopeni arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (132). Bu çalışmaya benzer bir çalışmada Campos-Barros ve ark. selenyum ve iyot eksikliğinin tiroid hormon düzeylerine etkinliği olduğunu gösterdi (133). Selenyum seviyesi düşük olan ratlarda kemik gelişimini değerlendirirken iyot eksikliğinin etkin olduğunu rapor etti. Cao ve ark. selenyum eksikliğinin antioksidan potansiyeli azaltarak kemik rezorpsiyonunu arttığını ve böylece kemik mimarisine yıkıcı etki yaptığını tespit etti (134). Nitekim bu konuda selenyum üzerinden iyodun kemik yoğunluğu üzerine etkinliğini araştıran Gouveia ve arkadaşları tarafından kemik hücrelerinde selenyum etkinliği bulunan tip-2 iyodotironin deiyotaz (D2) enziminin tespit edilmesi, iyodun selenyum üzerinden kemik hücrelerine olan etkisini gösterdi (135). Bu çalışmaların aksine

Hoeg ve arkadaşları ise selenyumun kemik dansitesine etkinliğini Logistic regresyon analizi ile tiroid hormonlarını denklem dışında bırakarak araştırdı. Bu geniş literatür analizinde selenyumun aslında kemik turnoverı üzerinde etkisinin tiroidten bağımsız bir şekilde olduğunu rapor etti (136). Bizim çalışmamızda iyot seviyelerindeki düşüş ile tiroid hormonları arasında direk bir bağlantı bulamamamıza rağmen osteoporoz grubunda idrar iyot seviyesi anlamlı olarak düşük saptandı. Bu sonuçlar Hoeg ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir. Nitekim osteopenik ve osteoporozda iyot seviyesindeki güçlü düşüşe rağmen, tiroid hormonlarında değişme olmayışı, bu durumun henüz tiroid metabolizmasına yansıması olmaması şeklinde yorumlanabilirse de iyotun aynı selenyuma benzer şekilde kemik yoğunluğu üzerinde tiroid dışı farklı bir yoldan bağımsız etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kemik döngüsü osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktivitelerinin ve yapım-yıkım sırasında dolaşıma geçen kemik matriksi elemanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir. Kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal belirteçler ile menopozun ilk bir kaç haftasında görülebildiği; öte yandan radyolojik olarak görebilmek için genellikle en az 1 yıl geçmesi gerektiği gösterilmiştir (137). Yapılan birçok çalışma deoksipirinodilin kemik rezorpsiyonunu göstermek için ve osteoporoz tedavisinde kullanılan ilacın etkinliğini göstermek ve monitorize etmek için iyi bir belirteç olduğunu desteklemektedir (138). Philip D. Ross ve arkadaşları seçtikleri hasta grubunu (n: 354) ortalama 13 yıl periyodik olarak kemik yoğunluğunu takibe almışlar ve sonunda hızlı ve yavaş kemik kaybı gösteren grup olarak 2'ye ayırmışlardır. Deoksipirinodilin düzeyleri ortalaması hızlı kemik kaybı gösteren grupta yüksek bulunmuştur (139). Yine başka bir çalışmada, Kucukercan ve arkadaşları deoksipirinodilin düzeyinin yaş ile korele bir şekilde postmenopozal kadınlarda ortalama değerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (140). De la Piedra ve arkadaşları çalışmalarında, idrar deoksipirinodilin osteoporoz için yüksek tanı doğruluğu göstermesine rağmen, diğer birçok hastalık ve koşulda düzeyi arttığından tek başına osteoporoz tanısında kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır (141). Çalışmamızda deoksipirinodilin düzeyi kontrol grubu ile osteopenik grupta yakın seviyelerde bulunmasına karşın osteoporozlu hastalarda yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca idrar iyot seviyeleri ile deoksipirinodilin ölçümleri arasında korelasyon tespit

edilmiştir. Bu açıdan idrar iyot ölçümlerinin kemik yoğunluğunu göstermede bu parametrelere alternatif bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Vit D nin aktif formu olan vit D 1.25 böbrekte renin, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, vasküler hücre proliferasyonu gibi yaklaşık 200 geni düzenlemektedir (142-143). Vit D 1,25 temel görevi barsaktan ve mideden kalsiyum emilimini sağlamaktır. Vit D eksikliği kemik kaybı, hiperparatiroidizm, osteoporoz ve buna sekonder olarak kemik kırıklarına neden olmaktadır. Vücuttaki Vit D seviyesi kemik mineral dansitometresi dolayısıyla kemik turnoverinin bir göstergesidir (144). Bener A. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menopozal ve postmenopozal dönemde vit D eksikliği ile KMD arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamışlardır (145). Lips P. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise postmenopozal osteoporozo olan hastalarda vit D 1.25 düzeyi düşük saptanmıştır (146). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak osteoporotik grupta vit D 1.25 düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

ALP izoenzim farklı türlerdeki fosfat esterlerini hidrolizini katalizleyen glikoprotein özellikli bir enzimdir. ALP nin başlıca kaynakları; osteoblastlar, hepatositler, ince barsak hücreleri, böbrek proksimal tubulus ve plasentadır (147). Kemik ALP osteoblastlardan tarafından yapılır ve kemik döngüsünün yapım aşamasında çok yüksek konsantrasyonlarında üretilmekte, genel kemik yapım etkinliği hakkında iyi bir fikir vermektedir (148). Bizim çalışmamızda serum ALP izoenzim düzeyleri osteoporotik kadınlarda anlamlı olarak düşük saptandı.

5. SONUÇ

Sonuç olarak idrar iyot düzeyi menopoz süresi ve VKİ' den bağımsız olarak postmenopozal osteoporozu olan hastalarda anlamlı olarak düşüktür ve lumbal vertebra total T - skoru ile pozitif, kemik yıkım göstergesi olan idrar deoksiprinodilin düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. İyot eksikliği postmenopozal osteoporoz için bir risk faktörü olup iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde iyot replasmanı postmenopozal osteoporozun önlenmesinde önemlidir.



6. KAYNAKLAR

1. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 8. Baskı Leon Speroff, Mark A. Fritz Güneş Tıp Kitapevi 2011.
2. Ertüngealp, E. Menopoz Ve Osteoporoz Tarihçesi. Ed: Ertüngealp, E., Seyisoğlu H. Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul: Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği Yayını, 2000.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285 (6): 785-95.
4. Lees, B., Molleson, T., Arnett, TR., Stevenson, JC., Differences in proximal femur bone density over two centuries, *Lancet* 1993; 341:673.
5. Burrow, GN., The thyroid gland and reproduction. In Yen SS., Jaffe RB., eds. Reproductive Endocrinology. *Philadelphia*: WB Saunders, 1986; 424 – 40.
6. del Ghianda, S., Tonacchera, M, Vitti, P., Thyroid and menopause, *Climacteric*. 2014 Jun;17(3):225-34.
7. Botella-Carretero, J., Alvarez-Blasco, F., San Millan, J., Escobar-Morealle, H. Thyroid hormone deficiency and postmenopausal status independently increase serum osteoprotegerin concentrations in women. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156:539–545.
8. Vought, RL., London, WT.. Iodine intake, excretion and thyroidal accumulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 913–19.
9. Delange, F., de Benoist, B., Burgi, H., The ICCIDD Working Group. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull World Health Organ*, 2002; 80:633–6.
10. Esedova, AE., Evaluation of metabolism of osseous tissue in postmenopausal women under the conditions of iodine deficit. *Klin Lab Diagn*. 2005 Jan; (1): 16-20.

11. Harvey, N., Westlake, S., Dennison, E. ve Cooper, C., Osteoporotik kırık epidemiyolojisi. &çinde N.E. Lane, P.N. Sambrook (Eds.), A.A. Tan, T. Pınar (Çeviri Eds.), Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz. Ankara: Akademi Doktorları Yayınevi (ADYA), 2008; 1-21.
12. Holroyd, C., Cooper, C. ve Dennison, E., Epidemiology of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008; 22: 671-685.
13. Bunny RL., Speroff Leas. Menopause And Hormon Replacment. A Clinical Guide For The Care Of Older Women. Baltimore, Maryland, Williams A Wilkins,1990; 75.
14. Kanis JA., Gluer CC., An Update On The Diagnosis And Assessment Of Osteoporosis With Densitometry. Committee Of Scientific Advisors, *Int Osteoporosis Foundation Osteoporos Int* 1999; 11: 192–202.
15. Rosen, J., Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 53: 595–603.
16. Shaw, NJ., Management Of Osteoporosis İn Children. *Eur J Endocrinol*, Vol 159, Suppl 1: S33-S39
17. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, *JAMA* 2001; 285: 785–95.
18. Seeman E. Bone quality. *Adv Osteoporos Fract Manag* 2002; 2:2–8.
19. Reginster, JY., Burlet, N., Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38: S4–9.
20. Stroöm, O., Borgstroöm, F., Kanis, JA., et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011; 6: 59–155.

21. Tosteson, AN., Grove, MR., Hammond, CS., et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003; 115: 209–16.
22. Caro, JJ., Ishak, KJ., Huybrechts, KF., et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15: 1003–8.
23. Lello, S., Sorge, R., and Surico, N., Osteoporosis's Menopausal Epidemiological Risk Observation (O.M.E.R.O.) study, *Gynecol Endocrinol*, 2015; 1–7.
24. World Health Organization. Consensus Development Conference Prophylaxis And Treatment Of Osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110.
25. Trevisan C., New Proposals For The Definition Of Severe Osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2007; 19(4): 3-6.
26. Who Study Group, Assessment Of Fracture Risk And Its Application To Screening For Postmenopausal Osteoporosis: Report Of A Who Study Group. Who Technical Report Series, Who, Geneva, 1994, 843.
27. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, And Therapy. *Jama* 2001; 285(6): 785-795.
28. Russell, G., Osteoporoz Patogenezi. &Çinde N.E. Lane, P.N. Sambrook (Eds.) A.A. Tan, T. Pınar (Çeviri Eds.), Osteoporoz Ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz. Ankara: Akademi Doktorları Yayınevi (Adya), 2008; 33-40.
29. Biberoğlu, S., Osteoporoz Patogenezi. Ed: Gokce-Kutsal Y, Osteoporoz, 2.Baskı, Gunes Kitabevi, Ankara 2005: 1-4.
30. Matkovic, V., Colachis, SC., İlich, JZ., Osteoporosis: Its Prevention And Treatment. Broddom R, Buschacher Rm, Dumitru D, Et Al (Ed): Physcial Medicine And Rehabilitation. Philadephia, Saunders,1996; 851-876.

31. Atik, OS., Gunal I., Korkusuz F., Burden Of Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics And Related Research* 2006; 2: 19-24.
32. Lindsay, R., Silverman, Sl., Cooper, C., Hanley. DA., et al. Risk Of New Vertebral Fracture İn The Year Following A Fracture. *Jama* 2001; 285: 320 – 23.
33. Wasaha, S., What Every Woman Should Know About Menopause. *American Journal Of Nursing*, 1996: 96 (1): 25-33,
34. Yılmaz, C., Osteoporozun Etiyopatogenezi. Yılmaz C (Ed), Tum Yonleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1997: 30-50.
35. Weaver, CM., Teegarden, D., Lyle, RM., et al. İmpact Of Exercise On Bone Health And Contraindication Of Oral Contraceptive Use İn Young Women, *Medicine And Science İn Sports And Exercise*, 2001: 33: 873-880.
36. Kaya, N., et al. Kadınların Yasam Tarz Değişkenleri İle Osteoporoz Arasındaki İlişki, *Aile Ve Toplum Eğitim-Kültür Ve Araştırma Dergisi*, 2003; 2(6): 15-22.
37. Hahn Bh. Osteopenic Bone Diseases. In: Daniel J, Mc Carty Ed. Arthritis And Allied Conditions. Lea And Febiger, Philadelphia. 1989; 1798-1841
38. Hahn, TJ., Metabolic Bone Diseases. In: William N Kelley, Edward D Harris, Shaun Ruddy, Clement B Sledge, Textbook Of Rheumatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1990: 1593- 1627
39. Çalık, Y., Yazıcı, S., Baki, AE., Baş, E.,Yavuz, M., Önder, E., Ataoglu, S., Erkek Hastalarda Osteoporozun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, *Anatol J Clin Investig* 2010: 4(3): 152-157
40. Naharcı, Mİ., Doruk, H., Bozoğlu, E., Onar, T., Işık, A.T., Karadurmuş, N., Aydoğan, U., Sağlam, K., Yaşlı Erkeklerde Osteoporoz Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi, *Gülhane Tıp Dergisi* 2010; 52: 167-171.

41. Gilbert, SM., Mckiernan, JM., Epidemiology Of Male Osteoporosis And Prostate Cancer. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 23-27.
42. Kutsal, YG., Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Eds). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Cilt 2. Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2000: 1872-1893.
43. Cummings, SR., Melton, LJ., Epidemiology And Outcomes Of Osteoporotic Fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-1767.
44. Center, JR., Nguyen, TV., Schneider, D., et al. Mortality After All Major Types Of Osteoporotic Fracture İn Men And Women: An Observational Study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.
45. Bilezikian, JP., Osteoporosis İn Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3431-3434
46. Orwoll, ES., Osteoporosis İn Men. *Endocrine Reviews* 1995; 16:87-116;
47. Orwoll, ES., Klein, R., Osteoporosis İn Men. Epidemiology, Pathophysiology, And Clinical Characterization. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds). Osteoporosis. 2nd Ed. San Diego: Academic Press, 2001; 103-149.
48. Cooper, C., Campion, G., Melton, LJ., Hip Fractures İn Elderly: A World Wide Projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-289.
49. Riggs, BL., Wahner, HW., Melton, LJ., Richelson LS., Judd, HL., Offord KP., Rates Of Bone Loss İn The Appendicular And Axial Skeletons Of Women. Evidence Of Substantial Vertebral Bone Loss Before Menopause. *J Clin Invest* 1986; 77: 1487-91.
50. Citron, JT., Ettinger, B., Genant, HK., Spinal Bone Loss İn Estrogen-Replete, Calcium-Replete Premenopausal Women. *Osteoporos Int* 1995; 5: 228-233
51. Paker, N., Buğdaycı, D., Kaya, B., Dere, D., Tekdöş, D., Perimenopozal Ve Erken Postmenopozal Kadınlarda Kemik Döngüsü İle Kemik Yoğunluğu Arasındaki İlişki, *Osteoporoz Dünyasından* 2009; 15: 7-10.

52. Garnero, P., Delmas, PD., Contribution Of Bone Mineral Density And Bone Turnover Markers To The Estimation Of Risk Of Osteoporotic Fracture In Postmenopausal Women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4: 50-63.
53. Ebeling, PR., Atley, LM., Guthrie JR., Burger, HG., Dennerstein, L., Hopper, JL., et al. Bone Turnover Markers And Bone Density Across The Menopausal Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3366-3371.
54. Iki, M., Morita, A., Ikeda, Y., Sato, Y., Akiba, T., Matsumoto, T., et al. For The Jpos Study Group. Biochemical Markers Of Bone Turnover Predict Bone Loss In Perimenopausal Women But Not In Postmenopausal Women-The Japanese Populationbased Osteoporosis (Jpos) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1086-1095.
55. Odabaşı, E., Turan, M., Bilgiç, S., Kutlu, M., Osteoporotik Kırıkların Doğum Sayısı Ve Fertil Dönem Süresi İle İlişkisi, *Taf Preventive Medicine Bulletin*, 2009; 8(1); 1-4.
56. Falch, J., Aho, H., Berglund, K., Duppe, H., Finsen, V., Hangstrom, I., et al. Hip fractures in nordic cities: difference in incidence. *Ann Chir Gynaecol*. 1995; 84: 286-290.
57. Hagino, H., Yamamoto, K., Teshima, R., Kishimoto, H., Kuranobu, K., Nakamura, T., The Incidence Of Fractures Of The Proximal Femur And Distal Radius In Tottori Prefecture Japan. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1989; 109: 43-44
58. Yan, L., Zhou, B., Prentice, A., Wang, X., Golden, MH., Epidemiological Study Of Hip Fracture In Shenyang, *People's Republic China*. *Bone* 1999; 24: 151-155
59. Memon, A., Pospula, W., Tantawy, A., Abdul-Ghafar, S., Suresh, A., Al-Rowaih, A., Incidence Of Hip Fracture In Kuwait. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 860-865.

60. Cerrahoğlu, L., Duruöz, M.T., Tıkız, C., Ölçenler, S., Tulukoğlu, N., Süsin, A., Postmenopozal Kadınlarda Diyetle Kalsiyum Alımı İle Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişki, *Osteoporoz Dünyasından* (2002); 8 (4): 173-177
61. Recker, RR., Prevention Of Osteoporosis. Calcium Nutrition. *Osteoporos Int.* 1993; 3: 63-69.
62. Chales, P., Calcium-Osteoporosis. *Scand J Nutr* 1995; 31: 10-12.
63. Kaya, Ü., Karadağ Saygı, E., Akyüz, G., Yaşlı Kadınlarda D Vitamini Tedavisinin Ağrı Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri, *Osteoporoz Dünyasından*, 2010; 16: 9-12.
64. Mosekilde, L., Vitamin D And The Elderly. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 265-281.
65. Başaran, S., Güzel, R., Benlıdayı, İC., Uysal, FG., Postmenopozal Ve Senil Osteoporozlu Kadınlarda Yaşam Kalitesinin Ve Belirleyicilerinin Değerlendirilmesi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006; 52(1): 31-36.
66. Zittermann, A., Vitamin D İn Preventive Medicine: Are We Ignoring The Evidence? *Br J Nutr*, 2003; 89: 552-572.
67. Reginster, JY., The High Prevalence Of İnadequate Serum Vitamin D Levels And Implications For Bone Health. *Curr Med Res Opin*, 2005; 21(4): 579-585.
68. Janssen, HCJP., Samson, MM., Verhaar, HJJ., Vitamin D Deficiency, Muscle Function, And Falls İn Elderly People. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75: 611-615.
69. Montero-Odasso, M., Duque, G., Vitamin D İn The Aging Musculoskeletal System: An Authentic Strength Preserving Hormone. *Molecular Aspects Of Medicine*, 2005; 26: 203-219.
70. Janssen, HCJP., Samson, MM., Verhaar, HJJ., Vitamin D Deficiency, Muscle Function, And Falls İn Elderly People. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75: 611-615.

71. Di Monaco, M., Vallero, F., et al. Serum Levels Of 25-Hydroxyvitamin D And Functional Recovery After Hip Fracture. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005; 86: 64-68.
72. Kokino, S., Pekindil, Y., Hakgüder, A., Yıldız, M., Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu İle D Vitamini Ve Diğer Laboratuvar Değerlerin Karşılaştırılması, *Osteoporoz Dünyasından* 2004; 10 (2): 70-73.
73. Oral A: Osteoporozda Yeni Tedavi Seçenekleri. *Lokomotor* 1997; 1(4): 43-8.
74. Alagöl, F., D Vitamini: 1.Ulusal Osteoporoz Kongresi, 7-11 Ekim Antalya 2002 (Özet Kitabı); Ardıçoğlu Ö: D Vitamini Metabolizması. Osteoporozda Tanı Ve Tedavi. Turgut Göksoy (Ed). İstanbul, 2000; 53-58.
75. Grados, F., Brazier, M., Kamel, S., Duver, S., Effet Sur La Densite Minerale Osseuse D'une Supplementation, Vitamino Calcique Chez La Femme Ag_E Presentant Une Insuffisance En Vitamin D. *Reuve Du Rhumatisme* 2003; 70: 4008-4415
76. Thomas, MK., Jones, DM., Thadhani, RI., Hipovitaminosis D İn Medikal İn Patients. *N Engl J Med*. 1998; 338(12):777-783.
77. Gomez, C., Naves, ML., Fernandes, JL. Are The Serum Vitamin D Cut Off Levels Enough To Avoid The Development. 10th World Congress On Osteoporosis. Lisbon-Portugal 10-14 May 2002.
78. Arasıl, T., Yavuzer, G., Osteoporozda Aktif D Metabolitleri.Osteoporozda Tanı Ve Tedavi. Turgut Göksoy (Ed), 2000; 319-324.
79. Licata, A., Osteoporosis İn Men. Suspect Secondary Disease First. *Cleve Clin Journal Of Med* 2003; 70: 247-254.
80. Badia, X., Prieto, L. et al. Development Of A Short Osteoporosis Quality Of Life Questionnaire By Equating Items From Two Existing Instruments. *Journal Of Clin Epidemiology* 2002; 55: 32-40.

81. Ethgen, O., Teller, V. et al. Health-Related Quality Of Life And Functional Impairment In Women With Long-Standing Vertebral Osteoporotic Fracture. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 508-515.
82. Cella, D., Nowinski, CJ. Measuring Quality Of Life In Chronic Illness. The Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy Measurement System. *Arch Phys Med Reh* 2002; 83 (2): 510-517.
83. Koçyiğit, H., Aydemir, Ö. et al.,. Kısa Form-36 (Kf-36)'Nın Türkçe Versiyonunun Güvenirligi Ve Geçerligi. *İlaç Ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 102-106.
84. Koçyiğit, H., Gülseren, Ş. et al. The Reliability And Validity Of The Turkish Version Of The European Foundation For Osteoporosis (Qualeffo). *Clin Rheum* 2003; 22: 18-23.
85. Yanık, B., Atalar, H., Külcü, DG., Gökmen, D., Postmenopozal Kadınlarda Vücut Kütle İndeksinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2007; 13: 56-59.
86. Desimone, DP., Stevens, J., Edwards, J., Shary, J., Gordon, L., Bell, NH. Influence Of Body Habitus And Race On Bone Mineral Density Of The Midradius, Hip, And Spine In Aging Women, *J. Bone Miner Res.* 1989; 4(6): 827-830.
87. Cummings, SR., Nevitt MC., Browner WS., Stone K., Fox, KM., Ensrud KE., Cauley, J., Black D., Vogt TM. Risk Factors For Hip Fracture In White Women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
88. Crepaldi, G., Romanato, G., Tonin, P., Maggi, S. Osteoporosis And Body Composition. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(6): 42-47.
89. El Maghraoui, A., Guerboub, AA., Mounach, A., Ghozlan, I., Nouijai, A., Ghazi, M., Achemlal, L., Bezza, A., Taz, MA. Body Mass Index And Gynecological Factors As Determinants Of Bone Mass In Healthy Moroccan Women. *Maturitas* 2007; 56: 375-382.

90. Saitoglu, M., Ardicoglu, O., Oztocmen, S., Kamanli, A., Kaya, A., Osteoporosis Risk Factors And Association With Somatotypes In Males. *Arch Med Res* 2007; 38: 746-751.
91. Öztürk, G., Osteoporoz Risk Faktörleri Arasında Çinkonun Yeri, Gazi Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2009: 3.
92. Vestergaard, P., Mosekilde, L., Fractures In Patients With Hyperthyroidism And Hypothyroidism: A Nationwide Follow-Up Study In 16,249 Patients. *Thyroid*. 2002; 12: 411-419.
93. Göksoy, T., Osteoporoz Tanım Ve Giriş. Osteoporozda Tanı Ve Tedavi, (Editor: Turgut Goksoy), İstanbul, 2000: 3-6.
94. Ryan, PJ., Singh, SP., Guillebaud, J. Depot Medroxyprogesterone And Bone Mineral Density. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002; 28(1): 12-15.
95. Legroux-Gerot, I., Vignau, J., Collier, F., Cortet, B. Factors Influencing Changes In Bone Mineral Density In Patients With Anorexia Nervosa-Related Osteoporosis: The Effect Of Hormone Replacement Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2008; 83(5): 315-323.
96. Alfven, T. Low-Level Cadmium Exposure, Renal And Bone Effects The Oscar Study. *Biometals* 2004; 17: 505–509.
97. Melhus, H. Smoking, Antioxidant Vitamins And The Risk Of Hip Fracture. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 129–135.
98. Van Staa, TP., Oral Corticosteroids And Fracture Risk: Relationship To Daily And Cumulative Doses. *J Rheum* 2000; 39: 1383–1389.
99. Miller, PD., Zapalovski, C. Bone Mineral Density Measurements. In: Henderson Je, Goltzman D Editors. *The Osteoporosis Primer* 1st Ed. Cambridge Universty Pres, 2004; 262-277.

100. Lane, N., Leboff, MS. Metabolic Bone Diseases _N: Haris Ed, Budd Rc, Frestein Gs, Gevovese Mc, Ruddy S, Sledge Cb (Ed). Kelly's Textbook Of Rheumatology 7th Ed. Volume 2, 2004: 102.
101. Hodgson, SF., Watts, NB., Bilezikian, JP. American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Prevention And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis. *Endoc Pract* 2004; 10: 90–93.
102. Dawson, B., Harris, SS., Krall, EA. A Controlled Calcium And Vitamin D Supplementation Trial In Men And Women Age 65 Years And Older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–676.
103. Jackson, RD., Calcium Plus Vitamin D Supplementation And The Risk Of Fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–683.
104. Gonnelli, S. Treatment Of Post-Menopausal Osteoporosis With Recombinant Human Growth Hormone And Salmon Calcitonin: A Placebo Controlled Study. *Clin End* 1997; 46: 55–61.
105. Jergas, M., Breitenseher, M., Gluer, CC. Estimates Of Volumetric Bone Density Fromprojectional Measurements Improve The Discriminative Capability Of Dual X-Ray Absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1101–1110.
106. Blake, GM., Gluer, CC., Fogelman I. Bone Densitometry: Current Status Andfuture Prospects. *Br J Radiol* 1994; 6: 1138–1141.
107. Zimmermann, MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30:376–408.
108. Vought, RL., London WT. Iodine intake, excretion and thyroidal accumulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 913–19.
109. Delange, F., de Benoist, B., Burgi, H., The ICCIDD Working Group. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 633–6.

110. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
111. Tseng, FY., Lin, WY., Lin, CC., et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 730–7.
112. Rodstrom, K., Bengtsson, C., Lissner, L., et al. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002; 9: 156–61.
113. Haines, CJ., Xing, SM., Park, KH., et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/ medroxyprogesterone acetate: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
114. Ozkaya, E., Cakir, E., Kara, F., et al. Impact of hot flashes and night sweats on carotid intima-media thickness and bone mineral density among postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 235–8.
115. Wilming, HW., de Kleijn, MJ., Bots, ML., et al. Lipoprotein (a) is associated with endothelial function in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2000; 153: 249–54.
116. Korkmaz, V., et al. Relationship between the body iodine status and menopausal symptoms during postmenopausal period. *Gynecol Endocrinol*, 2015; 31(1): 61–64.
117. Mitrou, P., Raptis, SA., Dimitriadis, G. Thyroid disease in older people. *Maturitas* 2011; 70: 5–9.
118. Park, HT., Cho, GJ., Ahn, KH., et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 62: 301–5.

119. Genant, HK., Cooper, C., Poor, G., Reid, I., Ehrlich, G., Kanis, J., et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporoz. *Osteoporos Int.* 1999; 10: 259–264.
120. Grant, DJ., McMurdo, MET., Mole, PA., Paterson, CR. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? *Clin Endocrinol* 1995; 43:339
121. Xie J., Eliassen AH., Xu X., Matthews CE., Hankinson SE., Ziegler RG., Tworoger SS. Body size in relation to urinary estrogens and estrogen metabolites (EM) among premenopausal women during the luteal phase *Horm Cancer*. 2012; 3(5-6): 249-60.
122. Asomaning, K., Bertone-Johnson, ER., Nasca, PC., Hooven, F., Pekow, PS. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15(9): 1028-34.
123. Acar, B., Ozay, AC., Ozay, O.E, Okayay, E., Sisman, AR., Ozaksoy, D. Evaluation of thyroid function status among postmenopausal women with and without osteoporosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 13. pii: S0020-7292(16)30084-4
124. Diamond, T., Vine, J., Smart, R., Butler, P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120:8
125. Zhang, J., Lazar, MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev physiol* 2000; 62:439
126. Karga, H., Papapetrou, PD., Korakovouni, A., et al. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:466.
127. Mudde, AH., Reijnders, FJL., Nieuwenhuijzen Kruseman, AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 2002; 37: 35.

128. Földes, J., Tarjan, G., Szathmari, M., et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39: 521.
129. Van de Ven A., Netea-Maier RT., Ross A., et al. Longitudinal trends in thyroid function in relation to iodine intake: ongoing changes of thyroid function despite adequate current iodine status. 1. *Eur J Endocrinol* 2013; 170: 49–54.
130. Melsen, F., Mosekilde, L., Morphometric and dynamic studies of bone changes in hyperthyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1977; 85A:141–150.
131. Faber, J., Jensen, IW., Petersen, L., et al. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: Effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48:285.
132. Moreno-Reyes, R., Egrise, D., Boelaerty, M., Goldman, S., Meuris, S., Iodine Deficiency Mitigates Growth Retardation and Osteopenia in Selenium-Deficient Rats.
133. Campos-Barros, A., Meinhold, H., Walzog, B., Behne, D. Effects of selenium and iodine deficiency on thyroid hormone concentrations in the central nervous system of the rat. *Eur J Endocrinol.* 1997; 136: 316–23.
134. Cao, JJ., Gregoire, BR., Zeng, H., Selenium Deficiency Decreases Antioxidative Capacity and Is Detrimental to Bone Microarchitecture in Mice *J. Nutr.* 2012; 142: 8 1526-1531.
135. Gouveia, CH., Christoffolete, MA., Zaitune, CR., Dora, JM., Harney, JW., Maia, AL., Bianco, AC. Type 2 iodothyronine selenodeiodinase is expressed throughout mouse skeleton and in the MC3T3-E1 mouse osteoblastic cell line during differentiation. *Endocrinology.* 2005; 146: 195–200.
136. Hoeg, A., Bone Turnover and Bone Mineral Density Are Independently Related to Selenium Status in Healthy Euthyroid Postmenopausal Women.

137. Knowlton, W., Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13(2): 297-302.
138. Fassbender, WJ., Gödde, M., Brandenburg, VM., Usadel, KH., Stumpf, UC. Urinary bone resorption markers (deoxypyridinoline and C-terminal telopeptide of type I collagen) in healthy persons, postmenopausal osteoporosis and patients with type I diabetes. *Adv Med Sci.* 2009; 54(1): 1-6.
139. Ross, PD., Knowlton, W., Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13(2): 297-302.
140. Küçükercan, İ., Gözaydın, H., Baloğlu, G., Orçun, A., Klinik Gelişim, 2004; 17 (3/4): 42-46.
141. De La Piedra, C., Traba, ML., Cabrera, CD. New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1997; 265: 225-34.
142. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
143. Forrest, KYZ., Stuhldreher, WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31: 48-54.
144. Lips P., van Schoor, NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 585-91.
145. Bener, A., Saleh, NM. Low vitamin D, and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women. *J Midlife Health.* 2015; 6(3): 108-14.
146. Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D., Nickelsen, T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1212-21.

147. Harris H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin Chim Acta* 1990; 186: 133-50.
148. Moss, D.V. Alkaline phosphatase isoenzymes, *Clinic Chemistry*, 1982; 28: 2007-2016.

