

Premenopozal, Perimenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda Hormon Profili ve DEXA Değerlerinin İncelenmesi

Evaluation Of Hormone Profile And Dexa Values in Premenopausal, Perimenopausal and Postmenopausal Women

Esra Esen, H. Aral Hakgüder, Siranuş Kokino

ÖZET

Bu çalışmada premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların hormon profili ve DEXA değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR polikliniğine başvuran 44-55 yaşları arasındaki 130 hasta üzerinde yapıldı. Klimakterik semptomların varlığı ve menopoza süresine göre üç grup oluşturuldu. Klimakterik semptomları bulunmayan ve adetleri devam etmekte olan kadınlar premenopozal; adet düzensizliği başlamış, menopoza döneminin ilk 1 yılı içinde ve klimakterik şikayeti mevcut olan kadınlar perimenopozal, menopoza döneminin 5 yılı içindeki kadınlar postmenopozal grup olarak değerlendirildi. Premenopozal grubun yaş ortalaması $44,3 \pm 0,6$; perimenopozal grubun $49,3 \pm 0,6$; postmenopozal grubun $51,2 \pm 0,5$ olarak bulundu. Daha önce osteoporoz tanısı ile tedavi olanlar, hormon replasman tedavisi (HRT) uygulananlar, cerrahi menopoza geçirenler ve 5 yıldan uzun süredir menopoza olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Her iki grubun yaş, vücut ağırlığı, boy, rutin biyokimyasal parametreleri, östradiol (E2), progesteron (P), folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), paratiroid hormon (PTH), Tiroid 3 (T3), Tiroid 4 (T4) hormonları, tiroid stimulan hormon (TSH) ve DEXA değerleri incelendi. Perimenopozal ve postmenopozal grubun E2, P, FSH, LH değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken; PTH ve tiroid hormon değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Postmenopozal ve perimenopozal grubun DEXA değerlerinden L2-4, L2, L3, L4, femur boynu, trochanter, Wards bölgelerinin T değerleri ile femur boynu ve Wards bölgelerinin Z değerlerinde premenopozal gruba göre anlamlı düşüklük saptandı. Bu durum menopoza öncesi süreçte DEXA çekilmesinin osteoporozun erken belirlenmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, menopoza, DEXA

SUMMARY

This study was carried out in 130 women, between 44-55 ages, admitted to outpatient clinic of Physical Medicine and Rehabilitation Department of Trakya University Medical Faculty in order to make comparison of hormone profile and DEXA values of premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. Three groups were allocated according to climacteric symptoms and menopause condition. Premenopausal group consisted of women who had regular menstruation and did not have any climacteric symptoms, perimenopausal group consisted of women who had menstruation disorder and climacteric symptoms within one year and postmenopausal group consisted of women who had last menstruation within more than one year and less than 5 years. Women who had prior osteoporosis diagnosis and treatment, hormone replacement therapy, surgical menopause and menopause duration more than 5 years were excluded from the study.

Age, body weight, height, hormone profile including estradiol (E2), progesterone (P), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), parathyroid hormone (PTH), thyroid hormones (T3, T4), thyroid stimulating hormone (TSH) and DEXA values representing bone mineral density (BMD) of both groups were evaluated.

In peri and postmenopausal groups, E2, P, FSH and LH values were significantly lower, while there was no significant difference for PTH and thyroid hormone levels comparing to premenopausal group. For DEXA values, T scores of L2-L4, L2, L3, L4, femur neck, trochanter, Wards and Z scores of femur neck, Wards area were significantly lower in peri and postmenopausal groups. It was demonstrated parallel to literature that BMD decreased in peri and early postmenopausal women associated with hormone profile changes, mainly lower E2.

Key words: osteoporosis, menopause, DEXA

(*) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

GİRİŞ

Osteoporoz (OP), en sık görülen kemik hastalığıdır. Son yapılan tanımlamalara göre düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Klinik olarak OP hafif travma sonucu oluşan kırıklarla tanınır (1). Korunma sonucu kırık önlenebileceğine göre kemik kütlesini ölçebilen ve kırık riskini öngörebilen yoğunluk ölçümleri önem kazanmıştır (2). Osteoporoz yaşam süresinin uzaması ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (3).

Çocukluk ve ergenlik döneminde hızlı bir iskelet büyümesi gerçekleşir ve üçüncü dekad ortalarında doruk kemik kütlesine ulaşılır. Dördüncü dekadadan sonra her iki cinsten ve sağlıklı bireylerde yaşa bağlı kemik kaybı oluşmaya başlar. Kadınlarda menopoza sürecinin özellikle ilk beş yılında hızlı kemik kaybı dönemi vardır (4).

Osteoporozun değiştirilemez risk faktörlerinden yaş, cinsiyet ve ırk; kemik kütlesi ve kırık riski için en güçlü belirleyicilerdir. Kırık yaşta sonra doruk kemik kütlesinde başlayan kayıp hızı bazı yapısal değişiklikler ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir (4).

Doruk kemik kütlesindeki cinse bağlı farklılık kortikal kalınlık ve çap ile ilişkilidir. Kadınlarda hem trabeküler incelmeye hem de trabeküler kayba eğilimlidirler. Oysa erkeklerde fazla trabeküler kayıp olmadan daha fazla trabeküler incelmeye gösterir.

Erkeklerde ve menopoza önce kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0,25-1 kemik kaybı olmaktadır. Perimenopozal ve postmenopozal dönemde kadınlarda bu kayıp %2-5 kadar hızlanmaktadır. Kadınlarda postmenopozal dönemde ilk on yıl içinde tüm kemik kütlesinde %15 kayıp söz konusudur ve bu kaybın yaklaşık %50'si ilk 5-6 yıl içinde ortaya çıkar.

Gerek kemik mineral yoğunluğu (KMY), gerekse kırık riski genetik etki altındadır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda KMY'nun %75-80 oranında genetik olarak belirlendiği görülmüştür (4). Kalıtım özelliği lomber omurga KMY'da belirleyicidir. Kemik mineral yoğunluğu üzerine herediter bir yatkınlık söz konusudur. Ancak; burada fiziksel aktivite, kalsiyum (Ca) alımı gibi çevresel faktörler de etkili olabilmektedir.

Geç menarş, erken menopoza, altı aydan daha

uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooforektomi sonrası gelişen iyatrojenik menopoza, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi kemik kaybının oluşmasına neden olan reproduktif faktörlerdir.

Menopozla ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybindan sorumludur. Ayrıca doğal erken menopoza veya geç menarş ile birlikte gelişen doğurganlık süresinin kısa olması perimenopozal kadınlardaki düşük kemik kütlesi ile ilişkilidir.

Vücut tipi kemik kütlesinde önemli belirleyicilerdendir. Kadınlarda ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir, ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır.

Çocukluk ve gençlik döneminde optimal bir doruk kemik kütlesine ulaşılmasında Ca etkilidir. Geç postmenopozal dönemde ise kemik kayıp hızını azaltır. Bu yüzden hayatın tüm dönemlerinde yeterli Ca alımı mutlaka sağlanmalıdır.

Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu yüzden tanı koymak önemlidir ve bunun için de DEXA yöntemi kullanılmaktadır. DEXA ile yapılan ölçümlerde iki karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Bunlardan Z skorlaması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı gösterir. Diğer parametre T skorlamasıdır. Yirmi otuz beş yaş arası belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun yine standart deviasyon cinsinden değerlerini yansıtır (4).

Bu çalışma ile menopoza döneminin KMY üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla 44-55 yaşları arasındaki premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlar arasında hormon profili ve DEXA değerleri karşılaştırılmıştır. Böylelikle kadınlarda menopoza sürecinin erkek etkileri incelenmiş olmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR polikliniğine başvuran 44-55 yaşları arasındaki 130 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele örnekleme yöntemi ile seçildi. Ateş basması, gece terlemesi gibi klimakterik semptomların varlığı ve menopoza süresine göre üç grup oluşturuldu. Klimakterik semptomları bulunmayan ve adetleri de-

vam etmekte olan kadınlar premenopozal grup; adet sikluslarının arasındaki sürenin uzamasıyla adet düzensizliğinin başladığı, menopoz döneminin ilk 1 yılı içinde ve klimakterik şikayeti mevcut olan kadınlar perimenopozal, menopoz döneminin 5 yılı içindeki kadınlar postmenopozal grup olarak değerlendirildi. Premenopozal grubun yaş ortalaması $44,3 \pm 0,6$; perimenopozal grubun $49,3 \pm 0,6$; postmenopozal grubun $51,2 \pm 0,5$ olarak bulundu. Daha önce osteoporoz tanısı ve tedavisi alanlar, hormon replasman tedavisi uygulanlar (HRT), cerrahi menopoz geçirenler ve 5 yıldan fazla süredir menopozda olan olgular çalışmaya kapsamına alınmadı.

Her iki grubun yaş, boy, vücut ağırlığı değerlendirildi. Yapılan rutin biyokimyasal parametrelere ek olarak östradiol (E₂), progesteron (P), folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), paratiroid hormon (PTH), T₃, T₄ hormonları, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri incelendi. DEXA yöntemi ile L₂₋₄, L₂, L₃, L₄, femur boynu, trochanter ve Wards bölgesi KMY ölçümleri değerlendirildi. DEXA ölçümünde Norland marka cihaz kullanıldı.

Her iki grubun parametreleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkan gruplar arasında kıyaslama yapmak için Dunnett's T₃ testi ve Bonferroni t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 130 hastanın 53 tanesi premenopozal grupta, 20 tanesi perimenopozal, 57 tanesi postmenopozal gruptaydı. Menopozu girmiş olguların yaş ortalaması 51,2; perimenopoz grubunun 49,3; premenopoz grubunun 44,4 idi.

Her üç grubun yaş, vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin DEXA değerleri ve hormon profiline etkisi incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. DEXA incelemesindeki T skor değerlerine göre postmenopozal grupta 20, perimenopozal grupta 5, premenopozal grupta 11 olguda osteopeni saptanırken; postmenopozal grubun 19 unda,

Tablo 1: Premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal grupların DEXA T skorlarına göre değerlendirilmesi.

T skoru	> (-1)	(-1)-(-2,5)	<(-2,5)	Toplam
Postmenopozal	18	20	19	57
Perimenopozal	8	5	7	20
Premenopozal	41	11	5	54

perimenopozal grubun 7 inde, premenopozal grubun 5 inde osteoporoz mevcuttu (Tablo 1). Perimenopozal ve postmenopozal grubun E₂, P, FSH, LH değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken; PTH ve tiroid hormon değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Postmenopozal ve perimenopozal grubun L₂₋₄, L₂, L₃, L₄, femur boynu, trochanter, Wards bölgelerinin T, femur boynu ve Wards bölgelerinin Z DEXA değerlerinde anlamlı düşüklük saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Etiyopatogenezde pek çok faktörün etkili olduğu OP'da genetik faktörler önemli rol oynar. Bunun dışında östrojen eksikliği oluşturan durumlar ve çeşitli ilaçların kullanımı da OP oluşumunda etkilidir. Bu etki hormon replasman tedavisi kullanımı ile ilgili olabilir. Hormon replasman tedavisi kullanan olguların kemik kayıp bölgelerinde bir farklılık gözlenmezken, kullanmayanlarda kemik kaybı omurgada yoğun olarak saptanmıştır.

Morreria Kulak ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 55 yaş altında T skor değerleri -2 ve altında olan 111 kadından 63 tanesinde kemik kaybı nedenleri; menopoz ya da premenopozal östrojen eksikliğine bağlı gelişen hormon yetersizliği, anoreksiya nervosa, kanser kemoterapisi gibi östrojen eksikliği oluşturan durumlar, uzun süreli glikokortikoid kullanımı olarak belirlenmiştir. 38 hastada ise neden belirlenememiştir. Bu olgulardan 21'i premenopozal, 17'si perimenopozal gruptur. Omurga T skoru değeri premenopozal grupta $-2,18 \pm 1$; perimenopozal grupta $-2,51 \pm 0,6$ olarak bulunmuştur. Premenopozal kadınların %42 sinde nontravmatik kırıklar, %71 inde pozitif aile hikayesi bildirilirken; perimenopozal kadınların %18 inde nontravmatik kırıklar, %47 sinde pozitif aile hikayesi bildirilmektedir. Osteoporozu olan ya da düşük kemik kitlesi olan pek çok genç kadında östrojen eksikliği ya da sekonder başka bir neden mevcuttur ya da her ikisi birden olabilir. Premenopozal gruptaki güçlü ailesel OP hikayesi OP'da genetiğin önemli rolü olduğunu göstermektedir (6). Bizim çalışmamızda da postmenopozal ve perimenopozal grubun DEXA değerleri premenopozal grubunkilere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. DEXA değerlerindeki bu düşüklük E₂ seviyesindeki azalma ile ilişkil görülmektedir.

Khan AA'nın yaptığı bir çalışmada düşük KMY

nun, östrojen eksikliği olan postmenopozal kadınlarda kırık için önemli bir risk faktörü olduğunun bildirildiği araştırmada doruk kemik kütlesi düşük ise premenopozal dönemde KMY düşüktür. Premenopozal kadınlardaki düşük KMY'nun önemli nedenlerinden biri menstrüel durumdur. Gonadal steroidlerin subklinik düşüklüğü düşük KMY'na neden olur. Yaşam tarzının değiştirilmesiyle premenopozal ve perimenopozal dönemdeki kadınlarda KMY artar (7).

Menopozla giren sağlıklı 46 yaş üstü 75 kadının değerlendirildiği bir çalışmada kemik kitlesi, kemik metabolizması belirleyicileri, pitüiter/gonadal hormonlar, vitamin D, PTH ve antropometrik parametrelerdeki değişiklikler incelenmiştir. Ellidört premenopozal ve 21 östrojen replasmanı yapılan kadının 9,5 yıl boyunca izlendiği çalışmada menopozal dönemdeki kalça ve total vücut KMY

kayı östrojen azlığı ve yaşla ilgili bulunurken, östrojen eksikliğinin yalnız omurga KMY ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (8). Yaptığımız çalışmada DEXA değerlendirmesi ile tüm bölgelerde KMY değerlerinde azalma saptadık. Bu durum muhtemelen E2 seviyesinin azalmasıyla ilişkili görünmektedir.

Li'nin kemiğin yeniden yapılanmasındaki mekanik faktörleri incelediği bir çalışmada kas kontraksiyonu ve yerçekimi etkili olarak değerlendirilmiştir. Erken menopozal kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı hızlı kemik kaybı egzersizle yavaşlayabilmektedir. Kırkçüç sedanter premenopozal kadının %14 ünde lomber vertebra ve/veya femur boyunda kemik kütlesinde azalma (osteopeni) saptanmıştır. Yağ dokusunun miktarının KMY'da önemli bir belirleyici olmadığını saptamışlardır (9). Yaptığımız çalışmada premenopozal grubun

Tablo 2: Premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal grupların hormon profilleri ve DEXA değerleri.

	postmenopozal	perimenopozal	premenopozal	p
Yaş	51,2±0,5	49,3±0,6	44,3±0,6	0,0
Boy	160,2±0,7	156,7±1,3	159,8±0,7	0,05
Kilo	71,6±1,2	71,1±2,4	69,3±1,4	0,4
E	30,6±3,0	41,0±6,8	102,7±13,5	0,0
P	0,4±0,04	0,5±0,06	2,03±0,6	0,015
FSH	62,8±4,1	60,9±7,3	23,1±3,3	0,0
LH	23,7±1,5	23,4±2,6	15,2±1,9	0,002
PTH	57,6±3,2	65,2±5,6	56,1±3,5	0,388
T3	3,06±0,09	3,2±0,1	3,04±0,09	0,48
T4	1,3±0,02	1,2±0,02	1,3±0,01	0,13
TSH	1,8±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	0,64
L2-4T	-1,2±0,2	-1,09±0,2	-0,2±0,1	0,001
L2-4Z	-0,2±0,16	0,1±0,2	0,2±0,1	0,122
L2T	-1,3±0,2	-1,3±0,2	-0,3±0,2	0,001
L2Z	-0,5±0,4	-0,2±0,2	0,2±0,1	0,16
L3T	-0,9±0,2	-1,2±0,3	-0,2±0,1	0,02
L3Z	-0,09±0,2	-0,2±0,2	0,2±0,1	0,23
L4T	-1,1±0,2	-0,8±0,2	-0,2±0,1	0,007
L4Z	-0,1±0,1	-0,03±0,2	0,2±0,1	0,33
Femur neckT	-0,6±0,1	-0,5±0,2	0,03±0,1	0,007
Femur neckZ	0,01±0,1	0,2±0,2	0,5±0,1	0,017
TrochanterT	-1,06±0,1	-0,33±0,2	-0,07±0,1	0,007
TrochanterZ	-0,5±0,1	-0,33±0,2	-0,07±0,1	0,1
WardsT	-2,1±0,5	-1,5±0,1	-0,8±0,1	0,05
WardsZ	-0,9±0,1	-0,99±0,2	-0,4±0,1	0,025

%23 ünde osteopeni ve KMY'da vücut ağırlığının bir etkisi gözlenmedi.

Abrahamsen'in yaptığı bir araştırmada menopozdan sonra 0, 1, 2, 3, 4 ve 5. yıllarda ölçümleri yapılmış 2016 kadından 1422 si herhangi bir tedavi almamaktaydı. 5 yıl içinde yapılan KMY ölçümlerinde omurgada düşüklük gözlenirken ön kol KMY' da düşüklük saptanmamıştır. Bu yüzden kalça ve omurga KMY değerlendirmesinde DEXA kullanımının daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da tekrarlayan DEXA değerleri yapılmamakla birlikte lomber alan ve kalça bölgesine ait DEXA değerlerinde anlamlı azalma gözlemlendi.

Sowers ve arkadaşları Afrikalı Amerikan, beyaz ırk, Japon ve Çinli, 42-52 yaşları arasındaki 2336 kadın değerlendirmiş ve lomber omurga, femur boynu ve total kalça KMY değerlerini DEXA yöntemi ile ölçmüşlerdir. Östrodiol, testosteron, SHBG (Seks Hormonu Bağlayan Globulin), FSH değerleri bakılmıştır. Total testosteron ve östrodiol değerleri Free Androgen Index (FAI) ve Free Estradiol Index (FEI) ile belirlenmiştir. Serum log FSH konsantrasyonu ile KMY ters orantılı olarak bulunmuştur. Lomber omurga KMY değerleri FSH'nın her %25'lik değeri için %0,5 azalır. Serum östrodiol, total testosteron (T), FAI ve FEI ile KMY arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (11). Yaptığımız çalışmada postmenopozal ve perimenopozal grubun FSH değerlerinde azalma gözledik. Muhtemelen bu durum hasta seçiminin rastgele örnekleme ile yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Premenopozal kadınların 2 yıl süreyle menstrüel durum, plazma E2 ve FSH düzeyleri, kemik markerları ve KMY değerleri açısından izlendiği bir başka çalışmada Gambacciani ve arkadaşları amenoreik grupta anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Aynı yaştaki oligomenoreik kadınlarda ise FSH düzeyi yüksek iken E2 düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Bu grupta radial KMY değeri de düşük bulunmuştur. Premenopozal dönemde over fonksiyonlarında meydana gelen bozulmalar KMY'daki azalmadan sorumlu olabilir (12).

Steinberg KK ve arkadaşları en son 12 ay önce menstruasyonu olan ve daha önceki siklusları düzenli olan 292 sağlıklı beyaz kadının E2, T, DHEA-S, SHBG, serbest E2, serbest T ve albumin düzeylerini ölçmüştür. FSH düzeyi 12U/L'den düşük olgular premenopozal, üstün-

de olanlar perimenopozal olarak ayrılmıştır. L2-4, kalça ve el bileği KMY DEXA yöntemi ile ölçülmüştür. Yaş ile KMY korele bulunmazken, perimenopozal grupta anlamlı olarak L2-4 ile femur boynunda KMY düşük bulunmuştur. Vücut ağırlığı ile KMY güçlü olarak pozitif korelasyon gösterirken, logFT, FE2 pozitif korelasyon göstermektedir (13).

SONUÇ

Bizim çalışmamızda perimenopozal, postmenopozal dönemdeki DEXA değerleri premenopozal dönemdekilere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tekrarlayan ölçümler yapılmamakla birlikte DEXA değerlerindeki bu anlamlı düşüklüğün perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda E2 düzeyinin düşüklüğü ile ilişkisi olduğu görülmektedir. Olguların adet düzensizliklerinin başlamasına göre yapılan gruplandırma hormon değerlerinde literatürle çelişen bazı noktalar mevcuttur. Bu durum muhtemelen hastaların menstrüel siklusun hangi döneminde olduğuna bakılmaksızın yapılan hormon profili incelemesi ile ilgili olabilir. Bu yüzden daha geniş sayıda ve siklus dönemlerine göre yapılacak bir değerlendirme ihtiyacı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırılması. *Kemik Eklem Dekadında Osteoporoz*. Tüzün F, Akarırmak Ü (Eds). İstanbul 2002: 9-13.
2. Wolker-Bone K, Dennison E, Cooper C: *Epidemiology of osteoporosis*. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (1): 1-182.
3. Tüzün F. Osteoporoz Genel Bakış. *Kemik ve Eklem Dekadında Postmenopozal Osteoporoz ve Yaşam Kalitesi*. İstanbul 2003. 1-13.
4. Kutsal YG. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. Güneş Kitabevi. Ankara 2004. 3-71.
5. Baudoin C, Fardellone P. *Clinical outcomes and mortality after hip fracture*. *Bone* 1996; 18 (Suppl 3): 149-157.
5. Moreira Kulak CA, Schussheim DH. *Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women*. *Endocr Pract* 2000;6(4):296-304.
7. Khan AA, Syed Z. *Bone densitometry in premenopausal women: synthesis and review*. *J Clin Densitom* 2004;7(1):85-92.

8. Recker R, Lappe J, et al. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(10):1965-73.
9. Li S, Wagner R, et al. Relationship between soft tissue body composition and bone mass in perimenopausal women. *Maturitas* 2004, 20;47(2):99-105.
10. Abrahamsen B, Nissen N. When should densitometry be repeated in healthy peri- and postmenopausal women: the Danish osteoporosis prevention study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11):2061-7.
11. Sowers MR, Finkelstein JS. Study of Women's Health Across the Nation. The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int* 2003; 14(1):44-52.
12. Gambacciani M, Spinetti A. Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Maturitas* 1994; 18 (3):191-7.
13. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(3):533-9.