

Menopoz Sonrası Kadınlarda Hormon Replasman Tedavi Süreci ve Reprodüktif Faktörlerin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkileri^[*]

Hormone Replacement Therapy Process and Effects of Reproductive Factors on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Petek BALKANLI-KAPLAN, Gülşah ÖZDEN, Burcu TOKUÇ, M. Ali YÜCE

Başvuru tarihi / Submitted: 28.12.2005 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.01.2006

Amaç: Menopoz sonrası kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) sürecinin ve parite, menopoz yaşı, menopoz süresi gibi reprodüktif faktörlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz Polikliniği'ne başvuran 322 menopoz sonrası kadının (ort. yaş 52.4±6.2; dağılım 38-76) yaş, reprodüktif öykü ve hormon replasmanı ile ilgili bilgileri arşivden çıkarıldı. Hastalar, östrojen kullanım süreleri ve halen kullanmakta olup olmadıklarına göre sınıflandırıldı ve bu özelliklerinin kemik mineral yoğunluğuna etkileri analiz edildi. Kadınların lomber vertebra, femur, trokanter ve wards kemik dansitometreleri DEXA (dual-energy X-ray absorpsiometri) yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Hormon replasman tedavisi kullanımı üç yıldan fazla olan menopoz sonrası kadınlardaki wards ve trokanter kemik mineral yoğunlukları, üç yıldan az olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Vertebral kemik yoğunlukları, üç yılın üzerinde HRT kullananlarda hiç kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı. Wards ve vertebral kemik yoğunluğu değerleri, halen HRT'yi kullanmakta olan ve üç yıldan daha uzun süredir kullananlarda hiç HRT kullanmamış kadınlara göre daha yüksek tespit edildi. Geçmişte HRT kullanıp sonradan bırakmış olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğu değerleri hiç HRT kullanmamış olan kadınlardan farklı olmadığı bulundu. Parite ve menopoz sonrasında geçen süre artışının kemik yoğunluğunu düşürdüğü görüldü.

Sonuç: Vertebra ve kalça kemik mineral yoğunlukları, HRT kullanımının ancak üç yıl veya daha uzun süreli kullanımlarında ve HRT'nin kullanıldığı dönem içinde artmaktadır. Parite ve menopoz sonrası geçen süre ise osteoporoz riskini artıran faktörlerdir.

Anahtar Sözcükler: Kemik yoğunluğu; hormon replasman tedavisi; menopoz.

Objectives: The effects of hormone replacement therapy (HRT) and reproductive factors such as parity, age of menopause, and duration of menopause on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women were investigated.

Patients and Methods: Age, reproductive history and HRT data of 322 postmenopausal women (mean age 52.4±6.2 years; range 38-76) who applied to the outpatient menopause clinic of Trakya University Medical Faculty were gathered from the medical archives of the outpatient clinic. Patients were grouped according to the duration and current status of estrogen therapy and the effects of these variables on BMD were analysed. Bone mineral densities of lumbar spine, femur, trochanter, and Ward's triangle sites were measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA).

Results: Bone mineral densities of trochanter, and Ward's triangle sites of postmenopausal women who received HRT for more than 3 years were found to be significantly higher than those women who were treated for less than 3 years. Vertebral bone densities were significantly higher in postmenopausal women who received HRT for more than 3 years, compared to those women who were never treated with HRT. Ward's triangle and vertebral bone densities were significantly higher in postmenopausal women who received HRT for more than 3 years and those currently on HRT, compared to those women who never received HRT. BMD values of women who started but interrupted their HRTs, were similar to the values found in women who never received HRT. Increasing parity and duration of menopause were the factors that reduced BMD values.

Conclusion: It appeared that BMD of hip and spine increased in postmenopausal women after the third or more years on HRT and during the period of treatment with HRT. Parity and duration of menopause were identified as factors which increase the risk of osteoporosis.

Key Words: Bone density; hormone replacement therapy; menopause.

Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007;24(1):36-42

*4. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (20-23 Nisan 2005, Ankara).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Balkanlı Kaplan, Doç. Dr.; Özden, Uzm. Dr.; Yüce, Prof. Dr.); Halk Sağlığı Anabilim Dalı (Tokuç, Yr. Doç. Dr.).

İletişim adresi: Dr. Petek Balkanlı-Kaplan. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 22030 Edirne. Tel: 0284 - 235 76 41 / 1214 Faks: 0284 - 235 39 25 e-posta: petekkaplan@hotmail.com

©Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

©Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

Menopozla birlikte, kemik kaybı hızlanmakta ve aynı yaştaki erkeklere göre kadınlarda %10-15 daha düşük kemik yoğunluğu saptanmaktadır.^[1] Bu yaş dönemindeki kemik yoğunluğu değişimleri, kemik kütlesinin gonadal hormonlarla ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Erken menopozal dönemde artmış kemik kaybı, östrojen eksikliğinin iyi bilinen bir sonucudur.^[2]

Gözleme dayalı çalışmalar, östrojen kullanan menopoz sonrası kadınlarda, kullanmayanlara göre daha az kırık riski olduğunu göstermiştir.^[3-5] Otuzdan fazla klinik çalışmada ise hormon replasmanının, hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.^[6,7] Günümüzde östrojen tedavisi, menopoz sonrası kadınlarda osteoporozdan korunmada etkili bir tedavi olarak görülmektedir. WHI (Women Health Initiative) çalışması, hormon replasman tedavisinin (HRT) kalça ve vertebra kırık risklerini anlamlı düzeyde azalttığını bildiren ilk klinik çalışmadır.^[8] Fakat, WHI çalışmasının aynı zamanda, dört yıldan daha uzun süre HRT kullanımının meme kanseri ve kardiyak risk artışına neden olduğunu saptaması üzerine, HRT'nin bugün için sadece çok şiddetli menopoz yakınmaları olan kadınlarda ve mümkün olan en kısa süre kullanımı önerilmektedir.

Women Health Initiative çalışması ve sonrasında, uzun süreli östrojen kullanımı ile meme kanseri ve diğer risklerin bildirilmeye başlanması, östrojen tedavisine ne zaman başlanması ve sonlandırılması gerektiği sorularını akla getirmektedir. Günümüzde tedavinin en uygun başlama zamanı ve kullanım süresi net olarak tanımlanmamıştır. Bu konudaki az sayıda çalışmanın sonucu göz önüne alındığında, östrojen replasmanına erken başlamak ve devamlı kullanmakla en yüksek kemik koruyuculuğunun elde edildiği gösterilmekte, fakat 60 yaşından önce veya sonra başlamak arasında koruyuculuk yönünden pek farklı olmadığı bildirilmektedir.^[9,10] Birçok çalışmada ise eskiden HRT kullanmış olmanın kemik yoğunluğu artışına ve kırık oluşumuna karşı koruyucu etkisinin olmadığı söylenmektedir ki bu da yararlanımın kısa süreli olduğunu düşündürmektedir.^[3]

Elimizdeki hasta verilerinin değerlendirilmesi amacıyla, osteoporoz sürecini etkileyen faktörlerin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerinde nasıl bir değişim oluşturduğunu araştırmak istedik. Bu amaçla, kliniğimize başvuran menopoz sonrası kadınlarda parite, menopoz yaşı, menopoz süresi gibi reproduktif faktörlerin ve hormon replasmanı kullanım süreçlerinin KMY üzerine olan etkilerini inceledik.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Menopoz Polikliniği'ne başvuran 322 menopoz sonrası kadının (ort. yaş 52.4±6.2; dağılım 38-76), polikliniğe ilk başvuru tarihinde yapılmış olan kemik mineral yoğunlukları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, antropometrik ölçümleri (boy, ağırlık, vücut kütle indeksi), reproduktif öyküleri (parite, menopoza giriş yaşları, kaç yıldır menopozda oldukları), hormon replasmanı ile ilgili sorguları (östrojen replasmanı kullanım süreleri, halen kullanıp kullanmadıkları, bırakmış iseler ne kadar süre kullandıkları) arşivden çıkarıldı. Östrojen kullanımı oral formlarla sınırlandırıldı. Progesteron ile kombine tedaviler de çalışma kapsamına alındı.

Osteoporoz tedavisi alanlar veya geçmişte almış olanlar, diğer seks hormonlarını kullananlar (sadece progesteron, androjen, tamoksifen) veya hormon kullanımı ile ilgili öyküsü eksik olanlar çalışmaya alınmadı. Verileri tam olan 306 menopoz sonrası dönemdeki hasta çalışmaya alındı. Hastalar östrojen kullanım özelliklerine göre, hiç HRT kullanmamış olan hastalar, üç yıldan daha az süre HRT kullanmış ve kullanmakta olanlar, üç yıldan daha uzun süre HRT kullanmış ve kullanmakta olanlar olmak üzere gruplara ayrıldı. Daha sonra eskiden HRT kullanmış fakat bırakmış olan menopoz sonrası dönemdeki hastalar gruplardan çıkarılarak halen HRT kullanmakta olan kadınlar arasında üç yıldan az ve üç yıldan uzun süredir kullanmakta olanlar olmak üzere yeniden bir gruplama yapıldı. Oluşturulan bu gruplar hiç HRT kullanmamış menopoz sonrası kadınların KMY'si ile karşılaştırılırken ortalamalar, yaş, menopoza giriş yaşı, menopoz sonrası dönemdeki süre, pari-

te ve vücut kütle indeksine göre düzeltilerek kovaryans analizi yapıldı.

Menopoz sonrası kadınların lomber vertebra, femur, trokanter ve wards kemik dansitometreleri (santimetre kare başına gram) Norland, XR-36 cihazında (Norland, medical systems, inc., USA) DEXA (dual-energy X-ray absorpsiometry) yöntemiyle ölçüldü.

T-skoruması kriteri olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün skorlaması^[11] kullanıldı. T-skor -1.5 ile -2.5 arasındaki değerler osteopeni, -2.5 değeri ve bunun altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edildi.

Verilerin analizinde SPSS (Version 10.0) bilgisayar programı kullanıldı. Değerlendirmelerde varyans analizi (ANOVA), kovaryans analizi (ANCOVA) ve lojistik regresyon analizleri kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ve tüm verileri tam olan 306 menopoz sonrası dönemdeki kadının,

134'ü (%43.8) hiç HRT kullanmamış, 104'ü (%33.9) üç yıldan daha az süre HRT kullanmış, 68'i (%22.2) üç yıldan daha uzun süre HRT kullanmış hastalardı. Hastaların genel karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hiç HRT kullanmamış hastaların yaş ortalaması, üç yıldan az ve çok HRT kullanmış olan hastalara göre daha büyük bulundu (sırasıyla 54.6±6.5; 50.5±5.2; 50.9±5.8, p=0.000). Ortalama menopoz süresi 6.46±5.2 (en düşük 1 en yüksek 30, mod 3, median 5) idi. Ortalama menopoza giriş yaşları ise 45.8±4.9 (dağılım 28-56) olarak saptandı. Üç yıldan daha kısa süredir HRT kullanan kadınlarda menopoz süresi anlamlı olarak daha kısa iken; üç yıldan daha uzun süredir HRT kullananlarda menopoza giriş yaşı diğerlerine göre anlamlı olarak daha küçük bulundu (Tablo 1). Hastaların parite ortancası 2 (en düşük: 0, en yüksek: 11), vücut kütle indeksi değerleri ortalaması 29.32±4.5 (en düşük: 18.6, en yüksek: 45.0) olarak saptandı.

Menopoz sonrası dönemdeki kadınlar, hormon replasmanı kullanım sürelerine göre sınıflandırıldıklarında, üç yıldan az HRT kullanan-

Tablo 1. Menopoz sonrası kadınların genel özellikleri

	Menopoz sonrası kadınların tümü (n=306)	Hiç HRT kullanmayanlar (n=134)	Üç yıldan az süreli HRT kullananlar (n=104)	Üç yıldan uzun süreli HRT kullananlar (n=68)	p*
Yaş (Yıl)	52.4±6.2	54.6±6.5	50.5±5.2	50.9±5.8	.000
Menopoz yaşı	45.8±4.9	46.6±4.7	46.1±4.7	44.2±5.3	.009
Menopoz süresi	6.46±5.2	8.2±6.0	4.6±3.8	6.7±4.1	.000
Parite	2 (0-11)	2.6 (0-11, 2.0)	2.2 (0-8, 2.0)	2.1 (0-5, 2.0)	.003
BMI (kg/m ²)	29.32±4.5	29.5±4.8	28.8±4.2	29.6±4.5	.481

*: Hiç hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmayan, üç yıldan az süreli ve üç yıldan uzun süreli HRT kullanan menopoz sonrası kadınlar karşılaştırılmıştır. BMI: Beden kütle indeksi.

Tablo 2. Kadınların HRT kullanım sürelerine göre KMY ölçüm ortalamaları*

KMY (g/cm ²)	Hiç HRT kullanmamış (n=134)	Üç yıldan az HRT kullanmış ve kullanmakta olanlar (n=104)	Üç yıldan daha fazla HRT kullanmış ve kullanmakta olanlar (n=68)
L2-L4	0.912 (0.892-0.942)**	0.939 (0.900-0.970)	0.977 (0.934-1.019)
Femur	0.806 (0.784-0.827)	0.809 (0.785-0.833)	0.823 (0.795-0.853)
Trokanter	0.649 (0.634-0.665)	0.656 (0.639-0.674)**	0.683 (0.662-0.674)
Wards	0.592 (0.573-0.612)	0.599 (0.577-0.621)**	0.643 (0.616-0.670)

*: Ortalamalar (%95 güven aralıkları) yaş, menopoza giriş yaşına, menopoz süresine, parite ve beden kütle indeksine göre düzeltilmiştir (Kovaryans analizi); **: Üç yıldan fazla hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımına göre anlamlı fark mevcut, p<0.05. KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

Tablo 3. HRT'yi halen kullanıyor olmanın KMY üzerine etkileri*

KMY (g/cm ²)	Hiç HRT kullanmamış (n=134)	Üç yıldan az ve halen HRT kullanan (n=72)	Üç yıldan daha fazla ve halen HRT kullanan (n=48)
L2-L4	0.906 (0.874-0.939)**	0.944 (0.886-1.002)	0.985 (0.942-1.028)
Femur	0.804 (0.783-0.859)	0.821 (0.783-0.859)	0.820 (0.792-0.848)
Trokanter	0.647 (0.631-0.664)	0.655 (0.625-0.685)	0.674 (0.652-0.696)
Wards	0.590 (0.569-0.610)**	0.584 (0.547-0.622)	0.634 (0.606-0.661)

*: Ortalamalar (%95 güven aralıkları) yaş, menopoza giriş yaşına, menopoz süresine, parite ve beden kütle indeksine göre düzeltilmiştir (Kovaryans analizi); **: Üç yıldan fazla hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımına göre anlamlı fark mevcut, p<0.05; KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

larda, üç yıldan uzun süre HRT kullananlara göre wards ve trokanter kemik yoğunluklarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmektedir (Tablo 2). Vertebral kemik yoğunlukları ise üç yılın üzerinde HRT kullananlarda hiç HRT kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Hormon replasman tedavisini halen kullanmakta olan ve üç yıldan fazla süredir kullananlarda, hiç HRT kullanmamış kadınlara göre wards ve vertebral kemik yoğunluğu değerleri daha yüksekti (Tablo 3). Femur kemik mineral yoğunluğunun ise HRT kullanım süresi ve halen kullanmakta olma durumlarından etkilenmediği görüldü (Tablo 1, 2).

Ortalamalar, menopoza giriş yaşına, menopoza süresi, parite ve vücut kütle indeksine (VKİ) göre düzeltildikten sonra yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçlarında, paritenin 1 artışında osteoporoz riski 1.25 kat, menopoz sonrası dönemdeki sürenin her bir yıl uzamasında ise 1.07 kat arttığı görüldü (Tablo 4). Hormon replasman tedavisi kullanım süresinin her bir yıl uzamasında osteoporoz riski 0.20 kat azalmaktaydı.

TARTIŞMA

Östrojen replasmanının osteoporozu önleyici ve kemik mineral yoğunluğunu artırıcı etkisi kesin olarak bilinmektedir. Wells ve ark.nın^[12] 1966 ile 1999 yılları arasında yayınlanmış 57 çalışmayı derleyerek yaptıkları meta-analiz sonucunda, HRT'nin tüm vücut alanında eşit olarak kemik yoğunluğunda etkili bir düzelme sağladığı bildirilmiştir. Bu etki oluşumunda, karşılanmış veya karşılanmamış östrojen veya değişik tip östrojen tedavileri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir. Doren ve ark.nın,^[13] 1990-2002 yılları arasındaki 12 yıllık klinik çalışmaları derledikleri meta-analizlerinde de, tüm hormon replasmanı tedavi çeşitlerinde iki yıllık bir tedavinin sonunda, vertebra ve kalça kemik yoğunluklarının korunmuş veya artmış olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da üç yılın üzerinde HRT kullanımının anlamlı olarak kemik mineral yoğunluğu değerlerini artırdığı görüldü.

Yapılan gözlemsel^[13,10,14,15] ve kısa süreli klinik çalışmalar^[16-18] göstermiştir ki HRT'nin kesilmesinden sonra kemik kaybı artmakta ve menopoz sonrası dönemde tedavi öncesi değerlerine geri

Tablo 4. Osteoporoz riskine etki eden kimi reproduktif faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Odds oranı	%95 güven aralığı	p
Parite	1.25	1.01-1.55	0.037
Menopoz süresi	1.07	1.02-1.13	0.0004
Hormon replasman tedavisi kullanım süresi	0.81	0.67-0.97	0.023
Sabit	-	-	0.000

dönmektedir. Eskiden HRT kullanmış fakat daha sonra bırakmış olanlarda kemiğin korunması kullanıldığı dönemde devam etmekte fakat hayatın ileri dönemlerinde bu koruyucu sürdürülememekte^[14,16,19] ve osteoporotik kırıkları önleyememektedir.^[3,4,19,20] Cauley ve ark.nın^[9] son çalışması da, eskiden kullanılmış fakat bırakılmış östrojenin, kemik yoğunluğunun kaybı ve kırık riski üzerine uzun vadede koruyuculuğunun olmayacağını desteklemektedir.

Barret-Connor ve ark.nın^[21] NORA çalışmasına göre, kişinin kısa süredir kullanıyor olsa bile halen HRT kullanmakta olması, hiç HRT kullanmamış olanlara göre daha yüksek KMY sağlamakta ve daha düşük kırık riski taşımaktadır. Yine bu çalışmada, beş yıldan fazla süredir HRT kullanımını bırakmış olanlarda, kullanım süresi uzun bile olsa KMY değerleri hiç kullanmayanlarıki ile eşit bulunmuştur. Hormon replasman tedavisini bırakmış olanlara göre, 10 yıldan fazla östrojen replasmanı kullanılmış olsa bile, östrojeni halen kullanmakta olanlarda, KMY'deki artışların daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[3,10,14] George ve ark.nın^[22] gözlemsel çalışmalarında, HRT'nin vertebra ve femur boynunda KMY'yi artırdığı, fakat halen kullananlarda kullanımı bırakmış olanlara göre bu artışın daha fazla olduğu görülmektedir. Kiel ve ark.^[20] geriye dönük olarak yaptıkları çalışmalar da kalça kırıklarında, iki yıldan fazla HRT kullanmış fakat bırakmış olanlarda halen kullanmakta olanlara göre koruyuculuk daha düşük seviyelerde kalmıştır. Schneider ve ark.nın^[10] çalışmasında ise geçmişte kullanılıp bırakıldıktan sonra HRT tedavisi ile kazanılan kemik yoğunluğunun hızlıca kaybedileceği, halen kullanıyor olmak ve ancak tedavinin devamlılığı ile faydanın sağlanabileceği belirtilmektedir. Bizim sonuçlarımızda görülmektedir ki halen HRT kullanıyor olmak ve üç yıldan daha uzun süre HRT kullanmak, hiç HRT kullanmamış kadınlara göre kemik yoğunluğu değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olmasını sağlamaktadır. Hormon replasman tedavisi kullanmaya devam etmekte olan kadınlarda, kullanım süresi üç yıldan az ise KMY üzerine önemli bir etkinin olmadığı görülmektedir.

Schneider ve ark.nın^[10] çalışması, HRT kullanmaya devam eden kadınlarda, replasmana erken başlamak ile geç başlamanın benzer KMY değerlerini sağladığını gösteren ilk çalışmadır. Altmış yaşından sonra hormon replasmanına başlanması ile menopozdan hemen sonra başlanmasının benzer kemik yoğunluğu düzeyleri sağladığı bildirilmekte ve replasmana geç başlanması ile maliyet ve uzun dönem yan etkilerinden de korunulabileceği bildirilmektedir. Ettinger ve Grady'de^[23] çalışmalarında, 65 yaşından sonra östrojen başladıkları hastalarında kemik kütlelerinde düzelme, kırıklarda azalma saptayarak bu çalışmayı desteklemişlerdir. Bu sonuçların aksine, Felson ve ark.^[14] ise, 75 yaşın altındaki menopoz sonrası kadınlarda östrojen kullanımı ile sağlanan kemik koruyucu etkinin, 75 yaşından sonra başladığında görülmediğini bildirmişlerdir. Heart and estrogen/progestin replacement study çalışmasında ise 67 yaş civarındaki menopoz sonrası kadınların, dört yıl süresince HRT kullanılsa bile kırık risklerinin azalmadığı belirtilmiştir.^[24] Yaşlı ve genç yaş grubunda yapılmış olan iki çalışmanın derlendiği meta-analizin sonucu olarak, nonvertebral kırık olgularının azaltılmasında, 60 yaşın altında HRT kullanımı etkili bulunmuş, daha yaşlı grupta etkili bulunmamıştır.^[24,25] Cauley ve ark.nın^[9] çalışmalarında da, östrojen replasmanının 60 yaşından önce başlanması ve devam ettirilmesi ile KMY'de daha fazla yükselme ve kırık riskinde %37'lik bir düşüşün olduğu özetlenmektedir. Fakat sonuç olarak, altmış yaşından sonra östrojene başlanmasının kemik kaybını yavaşlattığı ve kırık riskini düşürdüğü belirtilerek yaşlı kadınlarda da HRT başlanabileceği söylenmektedir.^[9]

Reproduktif öykünün ve hormonal faktörlerin osteoporoz patogenezindeki rolü aşikardır. Bjarnason ve ark.nın^[26] çalışmasında, menopoza girdikten sonra geçen sürenin kemik kaybında önemli bir belirleyici olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da menopoz süresi uzadıkça osteoporoz riskinin arttığı görülmektedir. Menopozda geçen yaşamın artması osteoporoz için bir risk faktörü olarak görülmektedir.

Nguyen ve ark.^[19] yüksek paritenin KMY üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ve osteo-

oporotik kırıklara karşı koruduğunu bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada, paritenin fazla olduğu kadınlarda vertebra ve femur KMY değerlerinin daha yüksek saptandığı bildirilmiştir.^[27] Paritenin, distal önkol ve proksimal humerus kırıkları için de koruyucu olduğu bildirilmektedir.^[28] Sinigaglia ve ark.nın^[29] 540 menopoz sonrası dönemdeki kadın üzerindeki çalışmalarında ise uzun süreli emzirme ve artmış gebelik sayısının KMY'yi etkilemediği saptanmıştır. Bütün bu sonuçların aksine PEPI çalışmasında ise KMY ile parite arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.^[30] Bizim çalışma sonuçlarımız da PEPI çalışması ile paralellik göstermekte ve parite artışı ile KMY değerleri azalmaktadır.

Sonuç olarak, HRT kullanımı, kemik mineral yoğunluğunu artırıcı ve dolayısıyla osteoporozdan koruyucu etkilerini ancak uzun süreli kullanımlarda ve kullanıldığı dönem içinde göstermektedir. Hormon replasman tedavisi kullanımının bırakılması ile KMY değerleri tekrar eski seviyelere dönüyor olsa bile, en az üç yıllık HRT kullanımı ile sağlanacak yararlı etkiler, osteoporozun geciktirilmesinde faydalı olacaktır. Doğum sayısı arttıkça ve menopoz süresi uzadıkça kemik kaybı da o ölçüde artmaktadır. Kadının, belirtilen bu fizyolojik dönemlerde azalmakta olan mineral, kalsiyum ve hormonal değerlerinin, kemik mineral yoğunluğundaki bu düşümlere neden olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
2. Lindsay R. Prevention of osteoporosis. *Prev Med* 1994;23:722-6.
3. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.
4. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995;5:23-9.
5. Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990;113:95-103.
6. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;336:265-9.
7. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996;276:1389-96.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
9. Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B. Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5700-5.
10. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997;277:543-7.
11. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organisation; 1994.
12. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-39.
13. Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2003;18:1737-46.
14. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
15. Beck TJ, Stone KL, Oreskovic TL, Hochberg MC, Nevitt MC, Genant HK, et al. Effects of current and discontinued estrogen replacement therapy on hip structural geometry: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:2103-10.
16. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978;1:1325-7.
17. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-61.
18. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002;162:665-72.
19. Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2709-14.

20. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
21. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003;10:412-9.
22. George GH, MacGregor AJ, Spector TD. Influence of current and past hormone replacement therapy on bone mineral density: a study of discordant postmenopausal twins. *Osteoporos Int* 1999;9:158-62.
23. Ettinger B, Grady D. Maximizing the benefit of estrogen therapy for prevention of osteoporosis. *Menopause* 1994;1:19-24.
24. Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *JAMA* 2001;285:2909-10.
25. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.
26. Bjarnason NH, Alexandersen P, Christiansen C. Number of years since menopause: spontaneous bone loss is dependent but response to hormone replacement therapy is independent. *Bone* 2002;30:637-42.
27. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-65.
28. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992;135:477-89.
29. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Gallazzi M, Calori G, Ranza R. Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine. *J Reprod Med* 1996;41:439-43.
30. Marcus R, Greendale G, Blunt BA, Bush TL, Sherman S, Sherwin R, et al. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Bone Miner Res* 1994;9:1467-76.