

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Ana Bilim Dalı

**POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZDA
DEHYDROEPIANDROSTERON'UN ROLÜ**

DR. SERKAN GÜÇLÜ
UZMANLIK TEZİ

TEZİ YÖNETEN
PROF. DR. ATA ÖNVURAL

88346
İZMİR - 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

I- ÖNSÖZ.....	3
II- GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
III- GENEL BİLGİLER	6
IV- GEREÇ VE YÖNTEM	18
V- BULGULAR	21
VI- TARTIŞMA ve SONUÇ.....	33
VII- ÖZET.....	39
VIII- KAYNAKLAR	41
IX- EK (Çalışma verileri ve Şekil 1).....	48

I-ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile bu alanda yetişmemde katkı sahibi olan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Oktay ERTEN, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Prof. Dr. Berrin ACAR, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan USLU, Doç. Dr. Bülent GÜLEKLİ, Doç. Dr. Cemal POSACI, Doç. Dr. Yakup ERATA, Doç. Dr. Murat CELİLOĞLU'na ve asistanlığımın başlangıcından bu güne değin geçen sürede aynı ortamı paylaştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Biyokimya ABD Başkanı, sayın hocam Prof. Dr. Banu ÖNVURAL ve Uz. Dr. Sezer ÇALIŞKAN'a, Deney Hayvanları Laboratuvar sorumlusu Prof. Dr. Ataman GÜNERİ'ye ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Serkan GÜÇLÜ

II-GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Yüzyılımızın eriştiği teknolojik gelişmelerin insan yaşamını uzatıp, yaşam kalitesini arttıracak boyutlara ulaşması, yaşam süresini uzatırken, az hareketli, sedanter ve kolay bir yaşam biçimi sunmuştur. Türkiye Nüfus ve sağlık araştırması –1993 verilerine göre Türkiye’de ortalama yaşam süresi kadınlar için 67,3 yıldır. Bu verilere göre hayatının yaklaşık 1/3’lük bölümünü menopozal dönemde geçirecek olan kadınıma iyi bir yaşam kalitesi sunmak biz hekimlerin önemli bir görevi olmalıdır.

Yaşam süresi boyunca kemik kazancı ve kaybı adrenal kaynaklı androjenler olan dehydroepiandrosteron ve dehydroepiandrosteron sülfat (DHEA-DHEAS gibi) ile paralellik gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar, özellikle çok yaşlılarda DHEA düzeyleri ile kemik kaybının ilişkili olduğunu göstermektedir⁽¹⁾.

DHEA’nın adrenal sekresyonunun insan yaşlanması ile azaldığı bilinir. Hem DHEA hem de DHEA-S’nin serum seviyeleri yaşamın her dekatında %20 olarak azalma gösterir. Sonuç olarak menopozal dönemdeki kadınlarda DHEA ve DHEA-S düzeyleri azalma göstermektedir⁽²⁾. Düşük DHEA ve DHEA-S düzeyleri ile osteoporoz arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir⁽³⁻¹⁰⁾. Ayrıca osteoporozdaki kemik rezorpsiyonunda interlökin-6’nın (IL-6) bir mediatör olduğu bilinmektedir⁽¹¹⁻¹³⁾. Daha açık ifade ile IL-6 artışı ile osteoporoz arasında pozitif bir paralellik söz konusudur. DHEA uygulaması ile IL-6 düzeylerinde düşme olması bu mekanizmanın bloke olmasına neden olabilir ve DHEA tedavisi ile kemik kaybının önlenmesi sağlanabilir⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Rat çalışmasındaki 1. ve ana amaç DHEA uygulamasının, IL-6 sekresyonu ve buna bağlı olarak kemik yıkımı ile ilişkili olup olmadığını göstermektir. Bu ilişkiyi göstermede kullanılan parametreler:

- 1- İnterlökin düzeyleri (IL-6)
- 2- Alkalin Fosfataz seviyeleri
- 3- Tartarat Rezistan Asid Fosfataz seviyeleri

İkinci amacımız ise, DHEA uygulamasının kemik kaybını önleyici etkisi gösterilirse, bunun HRT'ye bir ilave tedavi biçimi olup olmayacağı konusunda daha sonra yapılacak olan postmenopozal hastalardaki çalışmaya ışık tutabilmektir. Bu ilişkiyi değerlendirmek için şu parametreler kullanılacaktır:

1. İnterlökin düzeyleri (IL-6)
2. Trigliserit Düzeyleri (TG)
3. Total Kolesterol Düzeyleri (TK)
4. HDL Kolesterol Düzeyleri
5. LDL Kolesterol Düzeyleri
6. Alkalen Fosfataz Düzeyleri (AP)
7. Tartarat Rezistan Asit Fosfataz Düzeyleri (TRAP).



III-GENEL BİLGİLER

Osteoporozun (OP) ilk defa kesin tarifi 1829 yılında histolojik olarak göze kemik anlamına gelen “porous bone” başlığı altında Strasbourg’lu patoloğ Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. Fransız ve Alman hekimlerin 19’uncu asırdaki yazılarında OP’dan bahsedilmekte, normal mineralize olmuş fakat, miktarı azalmış kemik dokusu olarak tarif edilmektedir. Fuller Albright ve arkadaşları 1940 yılında “kemikte çok az kemik” ifadesiyle postmenopozal OP’u tarif etmiş ve hastalığın östrojen yetmezliğine bağlı olduğunu söylemişlerdir⁽¹⁹⁻²⁰⁾. 1940 ile 1970 yılları arasında osteoporozla ilgili bilgilerin gelişimi yavaş olmuştur. Cerrahi menopozdan sonra hormon tedavisi 1976’da, postmenopozal ve senil osteoporoz ayırımı ise, ancak 1983 yılında yapılabilmektedir. Son onbeş yıldaki bilimsel gelişim ve konuya eğilim, kemik yoğunluğu ölçüm tekniğindeki gelişmeler, laboratuvar yöntemlerindeki yeni aşamalar ve tedavideki yeni ilaçların ortaya çıkması sonucu artmıştır.

OP düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasına bağlı olarak kemik kırılabilirliğinin artmasıyla karakterizedir. Bunun da bir çok nedeni vardır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre 4 tanı kriteri kabul edilmiştir⁽²¹⁾.

1-Normal: Genç erişkinlerin ortalama değerleri 1 standart sapma (SD)’dan daha az kemik mineral dansite (BMD) veya kemik mineral içeriği (BMC) olan değerler.

2-Düşük kemik kitlesi (Osteopeni): Genç erişkinlerin ortalama değerleri 1 SD ile 2,5 SD arasında olanlar. Yani kemik kaybı %10-25 arasında olan kişiler.

3-Osteoporoz: Genç erişkinlerin ortalama değerleri 2,5 SD üzerinde olanlar. Yani kemik kaybı %25 üzerinde olan kişiler.

4-Yerleşmiş osteoporoz: BMD veya BMC’si 2,5 SD üzerinde ve bir veya birkaç kırığı olan hastalardır.

Osteoporozla ilgili kemik kırıkları en çok vertebra, kalça ve el bileğinde meydana gelmektedir⁽²²⁾. Osteoporozun mortalite ve morbiditesinin en büyük sorumlusu kalça kırıklarıdır. Kalça kırığı olan hastaların %12-20’si olaydan sonra ilk yıl içinde ölmekte ve mortalite yaşla beraber progresif olarak

artmaktadır. Bütün bunların ötesinde de yaşayan olgular, günlük yaşam aktivitelerini yardımsız yapamaz hale gelmektedir.

Osteoporozdaki kemik kitle kaybının anlaşılabilmesi için kemiğin yapısı ve fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Kemik, kıkırdak ile beraber iskelet sistemini oluşturan özel bir tip bağ dokusudur. Kemiklerin dış kısmında kalın, yoğun ve kalsifiye doku içeren korteks mevcuttur. Korteks kemiğin orta kısmında kemik iliği boşluğunu da örter. Kemiğin genişleyen ucuna doğru korteks giderek incelir ve ince, kalsifiye trabekül ağı boşluğu doldurur. Bu kısma trabeküler kemik adı verilir. Trabeküller arasında hematopoetik kemik iliği bulunur. Kortikal ve trabeküler kemik aynı hücre ve matriks elemanlarından oluşur, ancak yapı ve fonksiyon farklılıkları vardır. Kortikal kemiğin %80-90'ı, trabeküler kemiğin %15-25'i kalsifiyedir. Trabeküler kemiğin diğer kısımlarını kemik iliği, damarlar ve bağ doku oluşturur. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu, trabeküler kemik ise metabolik görevleri yürütür. Trabeküler kemik daha geniş bir yüzey içerir ve burada kemik dönüşümü daha hızlıdır ⁽²³⁾. Kortikal kemik total kemik kitlesinin dörtte üçünü oluşturmasına karşın, total kemik yüzeylerinin üçte birine sahiptir. Trabeküler kemik ise total kemik kitlesinin dörtte birini oluşturur, fakat kemik yüzeylerinin üçte ikisi trabeküler kemiğe aittir. Trabeküler kemik hayat boyu metabolik olarak son derece aktiftir. Osteoporozun trabeküler bölgelerde daha fazla ve erken meydana gelmesinin nedenlerinden biri de bu aktivitedir.

Kemik, organik ve inorganik olmak üzere başlıca 2 bölümden oluşmaktadır. Protein matriksi ve kemik hücreleri organik bölümü, mineral kitlesi ise inorganik bölümü meydana getirir. Organik bölüm total kemik volümünün %30'udur. Bunun da %2'si hücrelerden, %98'i matriksten meydana gelmiştir.

Kemik matriksin %95'i Tip-1 kollojendir. Tip-1 kollojen spesifik bir yapıya sahiptir. Kollojen dışı proteinler ise %5'lik bölümü oluştururlar. Bunlardan kemik GLA proteini veya osteokalsin kemiğin non-kollojenoz proteinleri arasında en çok bulunanıdır. Sadece osteoblast ve odontoblastlar tarafından sentez edilen

osteokalsin, kemik dönüşüm hızını ve daha spesifik olarak da kemik oluşumunu yansıtır.⁽²⁴⁾

Mineral kitlesi total kemik volümünün yaklaşık %70'ini oluşturur. Matür kemiğin primer minerali hidroksiapatit dir. Hidroksiapatit kristalleri saf değildir, değişik miktarlarda sodyum, potasyum, magnezyum ve karbonat içerirler.⁽²⁵⁾

Kemik hücreleri ise total kemik volümünün sadece %2'sini oluştururlar ve başlıca 3 tipdirler.

1-Osteoblastlar: Osteoblast öncül hücreleri fibroblast grubundan "colony forming unit (CFU-F)"dir. Osteoblastlar kemik oluşturan hücrelerdir ve komşu mezenşimal prekürsörlerden köken alırlar. Alkale fosfatazdan zengindirler ve protein matriksini oluştururlar. Osteoblastların kemik matriksinin önemli bölümünü sentezlemelerinin yanısıra, büyüme faktörlerini (Transforme edici büyüme faktörü- β , trombosit kökenli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü) salgılama gibi fonksiyonları da vardır⁽²⁶⁾. Kemik, özellikle transforme edici büyüme faktörü- β ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 için en büyük depodur. Osteoblastlar kemik mineralizasyonunda da rol oynarlar. Bir matriksin sentez siklusu tamamlandıktan sonra, osteoblastlar ya yeni oluşan kemikte osteosit haline geçerler ya da dinlenmeye çekilirler. Mineralizasyondan sonra kemik yüzeyinde kalan bu osteoblastlar, dinlenen (resting) osteoblast veya "bonelining hücreler" olarak adlandırılır. Osteoblastların fonksiyonları bazı hormon ve faktörler tarafından regüle edilir (Tablo 1)⁽²⁷⁾.

Tablo 1. Osteoblast Fonksiyonunu Stimüle eden Hormonlar ve Faktörler

- Hormonlar : Paratiroid Hormon
1.25-Dihidroksi vitamin D₃
- Faktörler : Transforming growth factor- β 1,2 ve3
Bone morphogenetic proteins 1-7
İnsülin like growth factor 1 ve 2
Platelet-derived growth factor
Acidic and basic fibroblast growth factor

2-Osteositler: Osteositler kemiğe oluşan baskıyı interstisyel sıvı basıncında meydana gelen değişikliklerle hissederler ve egzersize yanıtta önemli rol alırlar. Birbirleriyle kanaliküller aracılığı ile ilişki kurarlar.

3-Osteoklastlar: Osteoklastlar ise büyük multinükleer hücrelerdir ve makrofaj-monosit kökenlidirler. Bunlar mineralize kemiğin rezorbe olan yüzeyinde bulunurlar ve kemik yıkımından sorumludurlar. Osteoklastik aktiviteyi regüle eden sistemik hormonlar, lokal hormonlar ve diğer faktörler Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir⁽²⁷⁾.

Sistemik hormonlardan paratiroid hormonu ve 1.25-dihidroksi vitamin D kemik rezorpsiyonu için osteoklastı aktive ederken, kalsitonin ise kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Fizyolojik kemik rezorpsiyonu ve normal "kemik remodeling" inin başlatılmasında ise lokal hormonların rolünün, sistemik hormonlardan daha fazla olduğu düşünülmektedir. Lokal hormonların bir kısmı osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle ederken bir kısmı da inhibe ederler.

Vitamin A osteoklast üzerine direkt stimulan etkisinin olduğu kesin bilinen tek faktördür. Transforme Edici Büyüme Faktörü- α , prostoglandinler, lökotrienler ve tiroid hormonlarının osteoklastik aktiviteyi stimüle ettiği; glukokortikoidler, östrojenler, androjenler ve adrenal steroidlerin ise inhibe ettiği düşünülmektedir.

Tablo 2. Osteoklast Fonksiyonunu Regüle eden Sistemik ve Lokal Hormonlar

- Sistemik Hormonlar: Paratiroid Hormon
1.25-dihidroksi Vitamin D
Kalsitonin
- Lokal Hormonlar: İnterlökinler (interlökin-1, interlökin-6)
Tümör Nekrozis Faktör (TNF)
Koloni Stimülizan Faktör-1 (CSF-1)
Gama Interferon
Transforme Edici Büyüme Faktörü- β

Tablo 3. Osteoklast Fonksiyonunu Regüle eden Diğer Faktörler

İNİBE EDENLER	STİMÜLE EDENLER
<ul style="list-style-type: none">• Östrojen ve Androjenler• Adrenal Steroidler(Dehydroepiandrosterone=DHEA)• Glukokortikoidler	<ul style="list-style-type: none">• Transforme Edici Büyüme Faktörü-α• Lökotrienler• Prostaglandinler• Tiroid Hormonları• Vitamin A

Kemik remodelingi, kemikte rezorpsiyon ve formasyonun koordineli bir şekilde ve denge içerisinde yürütülmesini sağlayan osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarını içeren kompleks bir süreçtir. Bir kemik remodeling siklusu yaklaşık 90 gün sürer. Ortalama olarak günde 1-2 mg kemik yapılır ve yıkılır⁽²⁸⁾. Genel anlamda osteoporoz bu dengenin, kemik yıkımı lehine bozulması ve giderek kemik kitlesinin azalmasıdır. Denge kemik yapımında azalma veya yıkımda hızlanma şeklinde bozulabilir. Kemikğin çeşitli fonksiyonlarını görmesini sağlayacak şekilde kemik yapısını şekillendirmek için gerçekleşen rezorpsiyon, formasyonu da başlatır. Normal koşullarda rezorpsiyon ile oluşan kayıp doku, yerine kısa sürede konur.

Kemik remodelingi osteoklast ve osteoblastlarla etkileşen sistemik ve lokal faktörler tarafından kontrol edilir. Tablo 4 ve 5'de kemik remodelingini etkileyen hormonal ve lokal faktörler gösterilmiştir.

Tablo 4. Kemik Remodelingini Etkileyen Hormonlar ve Etkiledikleri Hücreler

Hormonlar		Etkiledikleri Hücreler
Polipeptid Hormonlar:	Paratiroid Hormonu (PTH)	Osteoblast-Osteoklast
	Kalsitonin	Osteoklast
	İnsülin	Osteoblast
	Büyüme Hormonu	Osteoblast
Steroidler:	1.25-Dihidroksivitamin D ₃	Osteoblast-Osteoklast
	Glukokortikoidler	Osteoklast
	Sex steroidleri	Osteoklast
Tiroid hormonları		Osteoklast

Östrojen ve androjenler gelişme çağında iskeletin olgunlaşmasında ve kemik kaybının önlenmesinde önemlidirler. Kemik hücrelerinde östrojen reseptörlerinin az olması nedeniyle kemik formasyonu ve rezorpsiyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Östrojenin in-vivo olarak kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik kaybını önlemesinin indirekt bir etki olduğu düşünülmektedir⁽²⁹⁾.

Tablo 5. Kemik Remodelingini Etkileyen Lokal Faktörler ve Etkiledikleri Hücreler

Lokal Faktörler		Etkiledikleri Hücreler
Polipeptid Büyüme Faktörleri	İnsülin like growth factor	Osteoblast
	Transforming growth factor- β	Osteoblast-Osteoklast
	Fibroblast growth factor	Osteoblast
	Platelet derived growth factor	Osteoblast
Sitokinler:	İnterlökinler (IL)	Osteoklast
	Tümör Nekrozis Faktör (TNF)	Osteoklast
	Koloni Stimüle Edici Faktör	Osteoklast
Diğer Faktörler: Prostaglandinler (PG E)		Osteoklast

Kemik remodelingini etkileyen lokal faktörler arasında interlökinler (IL) önemli bir yeri oluşturmaktadır. Hakkında en çok araştırma yapılan ve bilinenleri IL-1 ve IL-6'dır. IL'lerden özellikle IL-6 kemik rezorpsiyonunun kuvvetli bir stimülatörüdür^(11, 12, 30). Çeşitli çalışmalarda östrojen eksikliğinde mononükleer hücrelerin çok miktarda IL-1 salgıladıkları gösterilmiştir.

IL-6'nın, inflamatuvar hastalıklar ve yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan bazı hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalıkların başında osteoporoz gelmektedir⁽³¹⁾. Ayrıca romatoid artrit, ateroskleroz ve geç başlayan B hücreli neoplazilerle de ilişkili olduğu ileri sürülmüştür^(32, 33, 34).

Osteoporozun patogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Çünkü, heterojen ve birden çok nedene bağlı olarak gelişen bir patolojidir⁽³⁵⁾.

Osteoporoz etiyolojik ve patogenetik yönden değişik şekillerde sınıflandırılmıştır:

1-Etiyolojik yönden: Primer ve Sekonder Osteoporoz⁽³⁶⁾

2-Patolojik yönden: Tip 1 ve Tip 2 Osteoporoz⁽³⁵⁾

3-Klinik yönden: Postmenopozal, Senil, Juvenil, Postpartum⁽³⁷⁾

Postmenopozal osteoporoz (Tip 1 Osteoporoz), primer osteoporoz başlığı altında incelenir. Tip 1 ve 2 osteoporoz arasında yaş, seks, kemiğin tutulma yeri, kemik kırıklarının özellikleri, kemik kaybının hızı ve olayın fizyopatolojik özellikleri yönünden farklılıklar vardır (Tablo 6). Postmenopozal osteoporozda trabeküler kemiğin kaybı ön plandadır. Ayrıca postmenopozal osteoporozda kemikte rezorbsiyon artmış, formasyon ise azalmıştır. Sadece menopozla değil, overlerin östrojen yetmezliğine yol açan her patoloji (hiperprolaktinemi, hipogonadizm, hipotalamo-hipofizer-over aksındaki patolojiler, amenore, primer over yetmezliği) sonuçta osteoporoz nedeni olabilir. Menopoz sonrasında kemik kitlesinin azalmasını sağlayan faktörler içinde, en çok östrojenler üzerinde durulmuştur. ^(35, 38, 39) . Ancak osteoporozda etki mekanizmasının nasıl olduğu çok net olarak aydınlatılamamıştır. Östrojenlerin kemik üzerine kalsiyum dengesini ayarlayan hormonlar yoluyla etkili oldukları düşünülmektedir (PTH, kalsitonin). Östrojenlerin kemik üzerine olan etkileri lokal büyüme faktörleri (IGF-1, TGF), sitokinler, TNF ve PG-E₂ yoluyla da olmaktadır.

Özellik	Tip 1	Tip 2
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Yaş	51-65	>75
Kemik tutulumu	Trabeküler	Kortikal-trabeküler
Kırık bölgesi	Vertebra	Kalça
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
Paratiroid fonksiyonu	Azalmış	İlimli artış
Patofizyoloji	Rezorbsiyon artmış	Yapım azalmış

Postmenopozal osteoporozda tek başına östrojen yetmezliği, olaya tam bir açıklama getiremediğinden, diğer faktörler üzerinde de durulması gerektiği ileri sürülmektedir. Progesteron yetmezliği, anabolik steroidler ve adrenal kaynaklı steroidlerin (DHEA, DHEA-S) yaşın ilerlemesiyle azalması, bu diğer faktörler arasında önemli bir yer tutmaktadır.

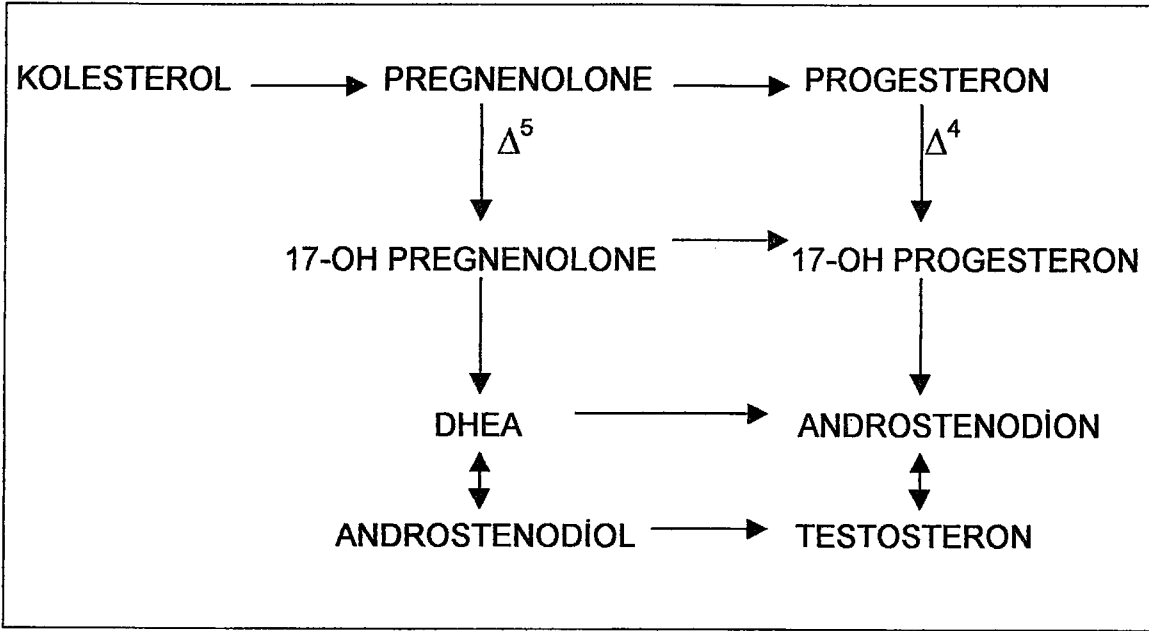
Anabolik androjenik steroidler, kimyasal yapıları birbirine benzer steroid hormonlar olup, dominant farmakolojik etkileri, büyüme potansiyeli taşıyan bütün dokularda protein sentezini arttırmaktır. Bu ilaçların anabolizan ve androjenik etkileri iç içedir. Çünkü anabolizan ve androjenik etkileri tek tip androjen reseptörü aracılığı ile sağlanmaktadır.

Androjenik steroidler kemik metabolizması üzerinde çok önemli etkilere sahiptirler. Osteoblastlar üzerinde androjen reseptörlerinin varlığı ve dihidrotestosteron etkisi ile bu hücrelerin proliferasyonu olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Kemik yapımını arttırmak üzere osteoblastları uyardıkları gibi, osteoklastların yaptığı kemik rezorpsiyonunu da önleyebilirler⁽⁴¹⁾.

Androjenler, puberte döneminde her iki cinste de pübarşı başlatır. Androjenlerin bir diğer biyolojik görevi de östrojen sentezinde prekürsör olmalarıdır.

En önemli androjenler; dihidrotestosteron (DHT), testosteron (T), androstenodion (A), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'tır. Bunlardan T ve DHT majör androjenler olup, A, DHEA ve DHEAS (adrenal androjenler) önemli androjen prekürsörleridir (Tablo 7).

Tablo 7. Δ^4 ve Δ^5 yolları ile androjen biyosentezi



Ek bölümündeki Şekil 1'de DHEA ve DHEAS sentez şeması görülmektedir.

Androjenik aktiviteleri zayıf olan adrenal androjenler (DHEA, DHEAS), bebeklik ve erken çocukluk döneminde az miktarda salgılanırken, sekresyon miktarı yaşla giderek artış gösterir. Bu maddeler, gebelik döneminde östriol için prekürsör olarak rol oynarlar. Dolaşımda en fazla bulunan androjen DHEAS'tır.

DHEA primer olarak adrenal bezden, doğrudan sekrete edilen 19 C'lu bir steroid prekürsürüdür⁽⁴²⁾. DHEA doku sulfotransferaz/sülfataz aktivitesiyle hızlı bir şekilde klerensi daha düşük olan, daha uzun ömürlü, gerçekte androjenik aktivitesi olmayan DHEA-S'a dönüşür⁽⁴³⁾. DHEA-S adrenal androjen sekresyonunun stabil bir klinik markeridir. DHEA ve DHEA-S'ın serum konsantrasyonları, üretim hızları, yarı ömürleri ve klerensleri Tablo-8'de gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Tablo-8. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda DHEA ve DHEA-S'in serum konsantrasyonları, günlük üretim hızları, yarı ömürleri ve metabolik klerens hızları

	Serum Kons.	Üretim Hızı	Yarı Ömrü	Klerens
DHEA	20-2000ng/dl *	16mg/gün	25dk	1600L/dk
DHEAS	82-338µgr/dl	19mg/gün	10st	15L/dk

* Diüurnal

Fetal hayatta DHEA ve DHEA-S üretimi erişkin seviyelerine yakın seyrederek. Doğumla beraber adrenal fetal bez involusyonuna paralel olarak konsantrasyonları hızla düşer ve adrenarşa dek düşük seviyelerde seyrederek (6-8 yaşa dek). Yaşamın 3. dekatına doğru pik seviyelerine ulaşır ve 8. dekata doğru hem erkeklerde hem de kadınlarda pik değerinin %10-20'sine düşer^(45, 46). Bu olay " Adrenopoz" olarak adlandırılır⁽⁴⁴⁾.

DHEA-S düzeyleri ırk, kilo ve herediter faktörlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir⁽⁴⁷⁾. Ovarial fonksiyonun olup olmaması da adrenal androjen sekresyonuna katkıda bulunur⁽⁴⁸⁾. Menopoz olayı adrenopozu hızlandırmaktadır⁽²⁾. Böylece menopoz ve adrenopoz; zincirleme endokrinopatiler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ümit verici olmasına rağmen DHEA'nun tedavide kullanımı ile ilgili çalışmalar çok azdır. Avrupa'da menopozal belirtilerin tedavisi için 17-beta estradiol ile birleştirilmiş paranteral DHEA enanthate kullanılmaktadır ⁽⁴⁹⁾. DHEA'nun biyoyararlılığı ve teropatik uygulaması ile ilgili çeşitli çalışmalarda insanlar için efektif replasman dozunun 50 mg/gün olduğu saptanmıştır⁽⁴⁴⁾.

İnsanlarda eksojen DHEA'nın biolojik klinik etkileri şu başlıklar altında toplanabilir:

- 1- Kemik yıkımının önlenmesi ^(14- 18).
- 2- İmmünomodülasyon^(18, 50, 51, 52, 53)
- 3- Serum lipid değişimleri^(54- 56)
- 4- İnsülin rezistansı ve obesite⁽⁵⁷⁾
- 5- Psikolojik durum, bilinç düzeyi ve demans^(58, 59).

Yaşlanmayla beraber T hücre cevabı azalır⁽⁶⁰⁾. IL-2, IL-12 ve gama-IF ürünleri azalır. IL-4, IL-6, IL-10 düzeyleri ise artar. Netice olarak hümmoral immun yanıt sürerken hücrenel immun yanıt bozulur. Bu durum yaşlanma ile beraber artan otoimmun hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplaziler ve osteoporoz ile bağlantılı olabilir⁽⁴⁴⁾.

Menopozda östrojen tedavisi ile kemik kaybının sadece minimal geri dönüşümü sağlanabilir⁽⁶¹⁾. Ayrıca ERT kiloda, bilinç düzeyi ve immun fonksiyonlarda görülen yaşa bağlı değişimlerde çok az etkiye sahiptir. Ek olarak meme kanseri etyolojisindeki östrojenin rolü hakkında belirgin sorular akla gelmektedir^(16, 62, 63, 64, 65). ERT'ye DHEA eklenmesi hem östrojenin etkilerini arttıracaktır hem de dozun düşmesini sağlayacak gibi gözükmetedir.



IV-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızı Temmuz 1998 ve Ocak 1999 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı menopoz polikliniğine başvuran olgular ile gerçekleştirdik. Ayrıca Rat çalışmalarını DEÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarında ve gerek insan, gerekse ratlardaki kan tetkiklerini de aynı fakültenin Biokimya laboratuvarlarında gerçekleştirdik.

Proje iki aşamalı olarak planlandı. İlk aşamayı oluşturan rat modeli için 10'ar adet Wistar Albino tipi erişkin dişi rattan oluşan iki grupta toplam 20 adet rat kullanıldı. Çalışmada kullanılan ratlar, Ege Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi'nden elde edildi. Ratlar 14 saat aydınlık, 10 saat karanlıkta, 27 ± 2 °C sıcaklıkta, çelik kafeslerde gruplar halinde tutuldu. Hayvanlara cerrahi ooferektomi yapıldıktan sonra östrojen eksikliğinin etkileri oluşması için 10 gün süre ile beklendi. Daha sonra bir gruba DHEA uygulaması yapıldı (Grup A), diğer gruba ise herhangi bir tedavi yapılmadı (Grup B). DHEA Sigma ilaç firmasından elde edildi. DHEA'nun fizyolojik replasman dozu insanlar için 1,4 mg/kg/gün olduğundan ^(5,44), ratlara da aynı doz DHEA intramüsküler (İM) olarak uygulandı. DHEA tedavisine başladıktan sonra 20. günde her iki grupta da serum IL-6, AP ve Tartarat Rezistan Asid Fosfataz (TRAP) ölçümleri yapılarak tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

Bu çalışmadan elde edilen bilgilerin ışığı altında menopozal hastalarda progesteron içeren ERT ile, DHEA uygulaması karşılaştırılmıştır. Bu kıyaslama sırasında postmenopozal kadınlardaki DHEA kullanımının, serum trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL, LDL, IL-6, AP ve TRAP düzeyleri ile osteoporoz üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu amaçla yaşları 45-59 arasında değişen ve aşağıda belirtilen kriterlere uyan 60 sağlıklı postmenopozal hasta çalışmaya dahil edildi:

- 1- Bir yıldan daha uzun süren sekonder amenore
- 2- Yüksek FSH, LH düzeyleri (>50 mIU/ml) ve düşük östradiol düzeyleri (<20 pg/ml)
- 3- Postmenopozal hormon replasman tedavisi almamış olması
- 4- Son 2 ay içerisinde herhangi bir medikasyon almamış olması

Bu kriterlerin dışında sigara içen, diyabetik ve diğer endokrinopatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan bütün hastalar tedavi öncesi, jinekolojik muayene, meme muayenesi, pelvik USG ve servikal sitoloji ile değerlendirildi ve herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Hastalardan random olarak oluşturulan 3 gruptan birincisine (n= 20) östrojen+progesteron'dan oluşan HRT (21 gün siklik equin-konjuge östrojen 0.625 mg/gün ve siklusun son 10 günü 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat), ikinci gruba (n= 20) DHEA tedavisi 50 mg/gün (opti-DHEA®) verildi. Son grup ise (n=20) kontrol grubu olup herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tedaviye başlamadan önceki TG, TK, HDL, LDL, IL-6, AP ve TRAP seviyeleri 3. ayın sonundaki değerler ile karşılaştırıldı.

Yapılan parametre çalışmaları:

1- Sitokin Düzeyleri:

Bu çalışmada IL-6 düzeylerine bakılmıştır. IL-6 ELISA tekniği ile ölçülmüştür (Bender MedSystems, Bender + Co Ges mbH Dept. Bender MedSystems P.O. Box 73 , A-1121 Vienna AUSTRIA.). Laboratuvarımızda intra ve interassay "coefficient of variation" (CV) değerleri, IL-6 çalışması için sırasıyla (4 pg/ml seviyesi için) %4,5 ve %8,3'dür.

2- Alkalen Fosfataz düzeyleri (AP):

AP "Modified Bowers and Mc Comb Method" ile ölçülmüştür (1993 Coulter Corporation, Hialeh, FL 330/10 USA).

3-Tartarat Rezistan Asid Fosfataz (TRAP):

TRAP "Colorimetrik Yöntem" ile ölçülmüştür (RANDOKS Laboratories Ltd, Ardmore, Diamond Road, Crumlin, Co Antrim, UK. BT2Q4Q4).

4-Lipid profili:

12 saatlik açlığı takiben tedavi ve kontrol grubundaki hastalardan düz kan ve etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere kan örnekleri alındı. Örnekler +4C° de 1500 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilip, plazmaları ve serumları ayrıldı. Daha sonra elde edilen plazmalarda; trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ölçüldü. Bu amaçla Hitachi 747-200 (japan) otoanalizöründe çalışıldı.

Trigliserit düzeyleri (TG): Enzimatik determinasyon yöntemiyle ölçülmüştür (Biomerieux SA au capital de 45 903 400 F).

Total kolesterol düzeyleri (TK): Enzimatik colorimetrik yöntemiyle ölçülmüştür (Biocon D-57299 Burbach-Germany).

HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol:"Precipitating reagent " yöntemiyle ölçülmüştür (Biocon D-57299 Burbach-Germany).

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel işlemler "SPSS for Windows 6.0" istatistik programı ile yapıldı.

V-BULGULAR

DHEA tedavisi alan rat grubunda (Grup A) tedavi öncesi ortalama serum IL-6 değeri $2,91\pm 0,15$ pg/ml iken tedavi sonrası $2,77\pm 0,17$ pg/ml olarak bulunmuştur. Serum IL-6 değerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise (Grup B) bazal ortalama serum IL-6 değeri $2,84\pm 0,11$ pg/ml iken ooforektomiden 1 ay sonraki değer $2,94\pm 0,08$ olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup A'da tedavi öncesi serum AP düzeylerinin ortalaması $86\pm 5,93$ olup, tedavi sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması $87,7\pm 3,37$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum AP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grup B'de ise başlangıç serum AP düzeylerinin ortalaması $83,8\pm 6,44$ olup, 1 ay sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması $84,2\pm 4,96$ 'dir. Başlangıç ile 1 ay sonrası serum AP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

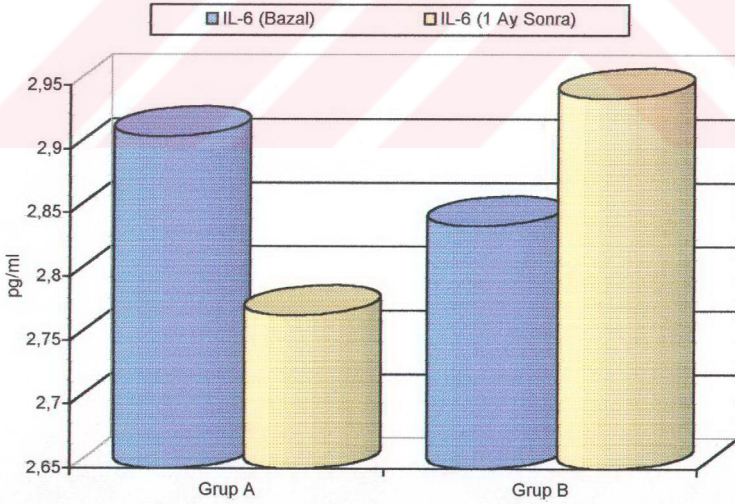
Grup A'da tedavi öncesi serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,11\pm 0,12$ olup, tedavi sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması $2,97\pm 0,11$ 'dir. Tedavi sonrası serum TRAP düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Grup B'de ise başlangıç serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,12\pm 0,15$ olup, 1 ay sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,31\pm 0,14$ 'dür. Bu grupta (Grup B) 1 ay sonraki serum TRAP düzeyleri başlangıç değerlerine göre düşüşün aksine anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.05$).

Tablo 9 ve Grafik 1, 2, 3'de rat gruplarındaki bazal ve 1 ay sonraki IL-6, AP ve TRAP değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

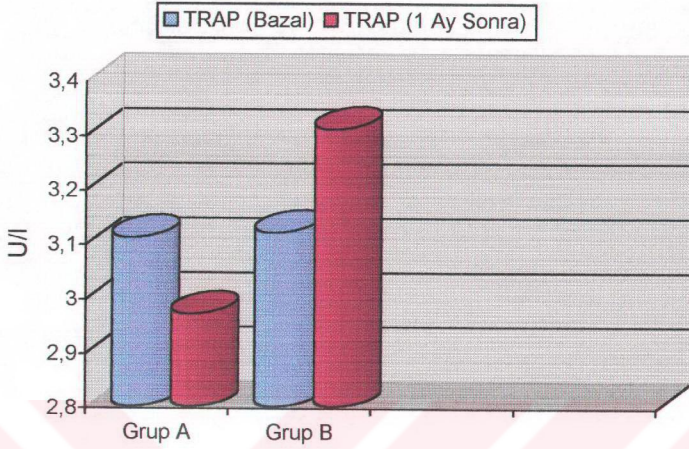
Tablo 9. Rat gruplarında bazal ve 1 ay sonraki IL-6, AP ve TRAP değerlerinin karşılaştırılması

		Bazal (Ort±SD)	1 Ay Sonra (Ort±SD)	P
Grup A (DHEA alan)	IL-6 (pg/ml)	2,91±0,15	2,77±0,17	0,129
	AP(IU/l)	86±5,93	87,7±3,37	0,543
	TRAP(U/l)	3,11±0,12	2,97±0,11	0,017
Grup B Kontrol	IL-6 (pg/ml)	2,84±0,11	2,94±0,08	0,048
	AP(IU/l)	83,8±6,44	84,2±4,96	0,969
	TRAP(U/l)	3,12±0,15	3,31±0,14	0,015

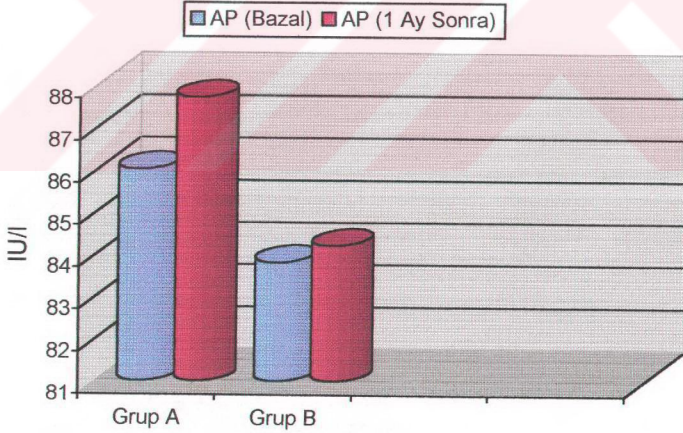
Grafik 1. Grup A ve Grup B'deki bazal ve 1 ay sonraki serum IL-6 düzeyleri.



Grafik 2. Grup A ve Grup B'deki bazal ve 1 ay sonraki serum TRAP düzeyleri.



Grafik 3. Grup A ve Grup B'deki bazal ve 1 ay sonraki serum AP düzeyleri.



Projemizin ikinci aşamasını oluşturan insan çalışmasında da 3 ayrı gruptaki sonuçlar aşağıda verilmiştir:

Östrojen ve progesteron tedavisi verilen grupta (Grup I) hastaların yaşı 49-55 arasında değişmektedir, ortalama yaş $52,25 \pm 2,02$ dir. DHEA tedavisi alan grupta ise (Grup II) hastaların yaşı 45-55 arasında değişmekte olup ortalama yaş $50,3 \pm 3,01$ 'dir. Kontrol grubunda da (Grup III) hastaların yaşı 47-59 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $52,8 \pm 4,12$ olarak saptanmış olup gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları

	Yaş (Ort±SD)	P
Grup I (E+P alan)	$52,25 \pm 2,02$	0.956 (Kontrol grubu ile kıyaslandı)
Grup II (DHEA alan)	$50,03 \pm 3,01$	0.869 (Kontrol grubu ile kıyaslandı)
Grup III (Kontrol)	$52,8 \pm 4,12$	-

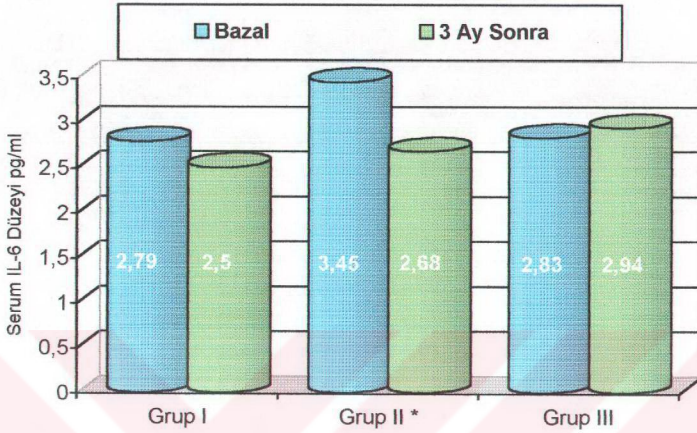
E+P tedavisi alan grupta (Grup I) tedavi öncesi serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $2,79 \pm 0,98$ olup, tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinin ortalaması ise $2,50 \pm 0,80$ 'dir. Tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0,05$). DHEA tedavisi alan grupta (Grup II) tedavi öncesi serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $3,45 \pm 1,23$ olup, tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $2,68 \pm 1,24$ 'tür. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum IL-6 seviyelerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kontrol grubunda (Grup III) başlangıç serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $2,83 \pm 1,67$ olup, 3 ay sonrası serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $2,94 \pm 1,61$ 'dir. 3 ay sonrası serum IL-6 seviyelerin de başlangıca göre bir artış saptanmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grupların serum IL-6 ortalama değerlerinin karılaştırılması tablo 11 ve Grafik 4'te verilmiştir.

Tablo 11. Grup I, II ve III'teki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum IL-6, TG, TK, HDL-K ve LDL-K d¼zeylerinin ortalamaları, standart sapmaları ve p değerleri.

		Bazal (Ort±SD)	3 ay sonra Ort±SD)	p
Grup I (E+P) alan	IL-6 (pg/ml)	2,79±0,98	2,50±0,80	0.267
	TG (mg/dl)	178,90±52,11	158,95±50,36	0.090
	TK (mg/dl)	221,50±54,28	200,05±53,09	0.198
	HDL-K (mg/dl)	40,15±6,55	43,90±6,98	0.076
	LDL-K (mg/dl)	137,40±29,58	125,50±29,79	0.203
Grup II DHEA alan	IL-6 (pg/ml)	3,45±1,23	2,68±1,24	0.041
	TG (mg/dl)	152,55±56,28	143,55±46,69	0.714
	TK (mg/dl)	206,15±47,68	184±47,45	0.167
	HDL-K (mg/dl)	40,65±7,65	39±6,24	0.489
	LDL-K (mg/dl)	133,45±22,77	134,50±27,01	0.735
Grup III Kontrol	IL-6 (pg/ml)	2,83±1,67	2,94±1,61	0.725
	TG (mg/dl)	151,80±46,17	155,35±45,78	0.828
	TK (mg/dl)	192,60±35,02	194,60±38,85	0.989
	HDL-K (mg/dl)	47,20±5,78	46,35±3,51	0.684
	LDL-K (mg/dl)	112±20,89	115,65±16,76	0.542

Grafik 4. Grup I, II ve III'teki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum IL-6 düzeyleri



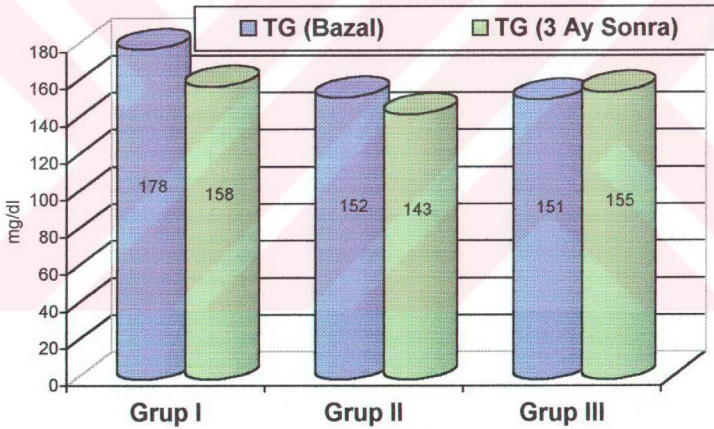
* $p < 0.05$

Grup I'de tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması $178,9 \pm 52,11$ olup, tedavi sonrası plazma trigliserit düzeylerinin ortalaması $158,95 \pm 50,36$ 'dır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma TG düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Grup II'de tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması $152,55 \pm 56,28$ olup, tedavi sonrası plazma trigliserit düzeylerinin ortalaması $143,55 \pm 46,69$ 'dur. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma TG düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Grup III'de başlangıç plazma TG düzeylerinin ortalaması $151,80 \pm 46,17$ olup, 3 ay sonrası plazma trigliserit düzeylerinin ortalaması $155,35 \pm 45,78$ 'dir. Başlangıç ile 6 ay sonrası plazma TG düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 11-Grafik 5).

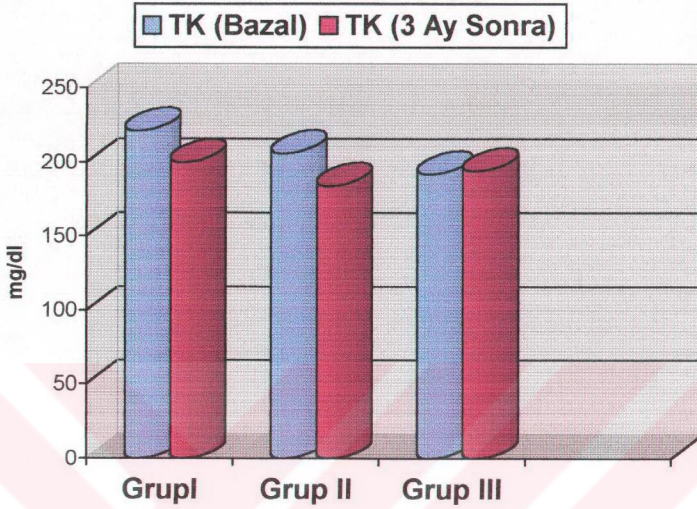
Grup I'de tedavi öncesi plazma TK düzeylerinin ortalaması $221,50 \pm 54,28$ olup, tedavi sonrası plazma TK düzeylerinin ortalaması $200,05 \pm 53,09$ 'dur. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma TK düzeyleri ortalamaları arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup II'de tedavi öncesi plazma TK düzeylerinin ortalaması $206,15\pm 47,68$ olup, tedavi sonrası plazma TK düzeylerinin ortalaması $184\pm 47,45$ 'tir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma TK düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grup III'de başlangıç plazma TK düzeylerinin ortalaması $192,6\pm 35,02$ olup, 3 ay sonrası plazma TK düzeylerinin ortalaması $194,6\pm 38,85$ 'tir. Başlangıç ile 3 ay sonrası plazma TK düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11- Grafik 6).

Grafik 5. Grup I, II ve III'teki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum TG değerleri.



Grafik 6. Grup I, II ve III'teki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum TK değerleri.

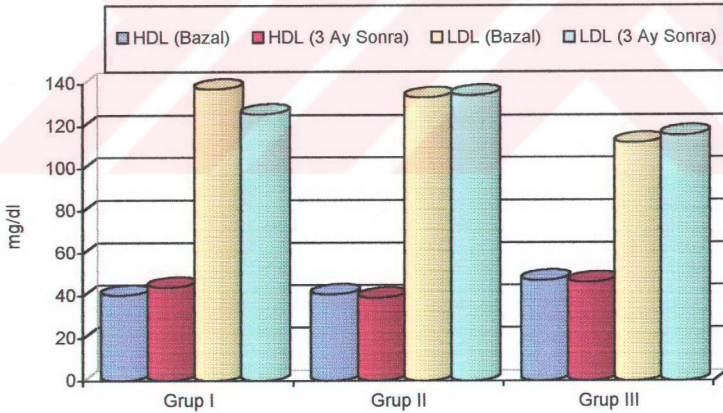


Grup I'de tedavi öncesi plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması $40,15 \pm 6,55$ olup, tedavi sonrası plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması $43,9 \pm 6,98$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma HDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Grup II'de tedavi öncesi plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması $40,65 \pm 7,65$ olup, tedavi sonrası plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması $39 \pm 6,24$ 'tür. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma HDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Grup III'de başlangıç plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması $47,2 \pm 5,78$ olup, 3 ay sonrası plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması $46,35 \pm 3,51$ 'dir. Başlangıç ile 3 ay sonrası plazma HDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 11-Grafik 7).

Grup I'de tedavi öncesi plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması $137,40 \pm 29,58$ olup, tedavi sonrası plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması

125,50±29,79'dur. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma LDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grup II'de tedavi öncesi plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 133,45±22,77 olup, tedavi sonrası plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 134,50±27,01'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası plazma LDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grup III'de başlangıç plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 112±20,89 olup, 3 ay sonrası plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 115,65±16,76'dır. Başlangıç ile 3 ay sonrası plazma LDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 11-Grafik 7).

Grafik 7. Grup I, II ve III'teki bazal ve 3 ay sonrası serum HDL-K, LDL-K değerleri.

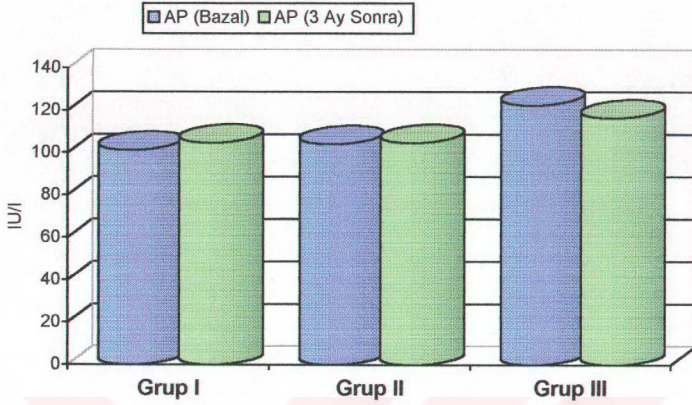


Grup I'de tedavi öncesi serum AP düzeylerinin ortalaması $101,30 \pm 24,90$ olup, tedavi sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması $104,75 \pm 23,47$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum AP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Grup II'de tedavi öncesi serum AP düzeylerinin ortalaması $104,15 \pm 26,27$ olup, tedavi sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması $104,85 \pm 23,48$ 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum AP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Grup III'de başlangıç serum AP düzeylerinin ortalaması $122,50 \pm 27,06$ olup, 3 ay sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması $116,50 \pm 18,56$ 'dir. Başlangıç ile 3 ay sonrası serum AP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). (Tablo 12-Grafik 8)

Tablo 12. Grup I, II ve III'teki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum AP ve TRAP düzeylerinin ortalamaları, standart sapmaları ve p değerleri.

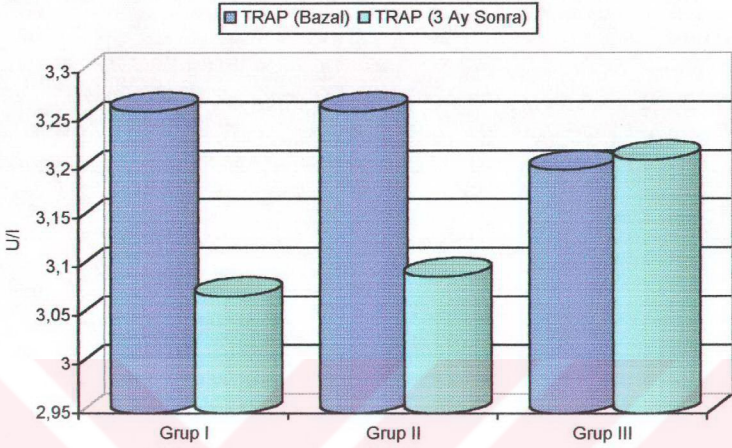
Grup	Parametre	Bazal (Ort±SD)	3 ay sonra (Ort±SD)	P
Grup I (E+P alan)	AP (IU/l)	101,30±24,90	104,75±23,47	0.735
	TRAP (U/l)	3,26±0,27	3,07±0,25	0.034
Grup II (DHEA alan)	AP (IU/l)	104,15±26,27	104,85±23,48	0.903
	TRAP (U/l)	3,26±0,26	3,09±0,22	0.028
Grup III (Kontrol)	AP (IU/l)	122,50±27,06	116,50±18,56	0.432
	TRAP (U/l)	3,20±0,44	3,21±0,37	0.978

Grafik 8. Grup I, II ve III'teki bazal ve 3 ay sonraki serum AP değerleri



Grup I'de tedavi öncesi serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,26 \pm 0,27$ olup, tedavi sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,07 \pm 0,25$ 'tir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum TRAP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Grup II'de tedavi öncesi serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,26 \pm 0,26$ olup, tedavi sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,09 \pm 0,22$ 'dir. Tedavi sonrası serum TRAP düzeylerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup III'de başlangıç serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,2 \pm 0,44$ olup, 3 ay sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması $3,21 \pm 0,37$ 'dir. Başlangıç ile 3 ay sonrası serum TRAP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$)(Tablo 12-Grafik 9).

Grafik 9. Grup I, II ve III'teki bazal ve 3 ay sonraki serum TRAP değerleri



Rat çalışmasında ve menopozal kadınlarda ortaya çıkan ve ortalamaları alınan tüm veriler, son bölümde Tablo 13-19'da gösterilmiştir.

VI-TARTIŞMA ve SONUÇ

Menopoz sonrasında kemik kaybının hızlandığı ve erken menopozun da osteoporoz sürecini hızlandırıp, öne aldığı eskiden beri bilinmektedir. Sadece menopoz ile değil, overlerin östrojen yetmezliğine yol açan diğer patolojiler de (hiperprolaktinemi, hipogonadizm, amenore, prematür ovaryan yetmezlik) sonuçta osteoporoza neden olur.

Menopoz sonrasında osteoporozun patogenezinde asıl sorumlu faktörün östrojen eksikliği olduğu tartışma götürmez bir gerçektir ^(35, 37, 38, 39, 66). Bu konudaki en eski gözlemler, menopozu izleyen dönemde kadınlarda bel ve sırt ağrılarının artması, kırıkların sık görülmesidir. Östrojen eksikliğinin osteoporozla ilişkisi olduğu ilk kez 1940'larda Albright tarafından ileri sürülmüştür. Günümüze değin yapılan çalışmalarda bu ilişki bir çok yönden incelenerek, gerek menopozun erken semptomlarının giderilmesinde, gerekse kardiyovasküler hastalık riski ve osteoporozun önlenmesinde en yararlı ve yaygın olarak kullanılan hormonun östrojen olduğu araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir.

Östrojenler böbreklerde 1-alfa-hidroksilasyon aşamasında etki ederek D vitamini sentezini hızlandırır ve dolayısıyla barsaklardan kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca kemik dokusunda paratiroid hormona (PTH) karşı direnç oluşturur ve dolaylı yoldan serum PTH düzeylerini artırır. Artan PTH böbreklerden kalsiyum geri emilimini artırır ve aynı zamanda 1-alfa-hidroksilasyon aşamasına da etki ederek D vitamini sentezini hızlandırır.

Östrojenin kemik metabolizmasındaki etkisi, kalsiyum dengesi üzerinden olduğu kadar, kemik dokusu üzerinden de gerçekleşmektedir. Burada doğrudan ya da dolaylı etkileri söz konusudur ve başlıcalarını şu şekilde özetlemek mümkündür:

1. Prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu: PG'ler, özellikle E serisi kemik formasyon ve rezorpsiyonunun lokal regülasyonunda rol alırlar. Düzeyleri artınca yapım ve yıkım sürati, yani turnover artışı söz konusudur. Postmenopozal dönemde kullanılan östrojenler, özellikle

PGE₂ sentezini azaltır ve bu yolla turnover düzeyinin yavaşlamasına yardımcı olurlar⁽⁶⁷⁾.

2. Sitokinlerin sentezinde yavaşlama: Östrojen, kemik ve hemopoetik hücrelerden sentez edilen ve kemik rezorpsiyonunun potansiyel uyarıcılarından olan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin sentezini yavaşlatır ve dolayısıyla postmenopozal kemik rezorpsiyonunda azalma sağlar^(67, 68).
3. Büyüme faktörlerinin sentezinde artış: Östrojen, kemik formasyonunun düzenleyicilerinden ve uyarıcılarından olan TGF- β ve IGF-1'in lokal sentezini artırır ve bu yolla kemik formasyonu üzerine olumlu etki sağlar^(67, 69).
4. Kalsitonin üzerine olumlu etki: Östrojenin tiroid parafoliküler C hücrelerine direk etkisi ile kalsitonin sekresyonunda artış yapar. Böylece osteoklastların sayı ve aktivasyonunu inhibe ederek dolaylı yoldan antirezorptif etki gösterir. Ancak bu etkisi henüz kesinlik kazanmış değildir^(67- 69).

Postmenopozal osteoporoz gelişiminde östrojen yetersizliğinin önemli rol oynaması, osteoporozla bağlı fraktürlerin azaltılmasında hormon replasman tedavisini (HRT) gündeme getirmiştir. HRT osteoporoz tedavisinde "altın standart" olarak kabul edilmesine rağmen, hastaların tedaviye uyumundaki güçlükler, çok uzun süreli kullanımının emniyetli olup olmadığı bilinmemesi, kontrendikasyonları ve yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlı kalmaktadır.

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde östrojen vazgeçilemez bir tedavi biçimidir. DHEA tedavisinin östrojen tedavisiyle kombine bir şekilde uygulanması östrojenin antiosteoporotik etkilerini artırırken, ayrıca efektif östrojen dozunun daha da azalmasına yol açabilir. Böylece östrojen dozunun düşmesi östrojene bağlı gelişen yan etki ve komplikasyonların azalmasına ve östrojen replasmanının daha güvenli bir şekilde yapılmasına olanak verir⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾. Konuya bu açıdan bakıldığında DHEA replasmanı HRT'ye yeni bir bakış açısı getirmelidir.

Buster ve arkadaşları⁽⁷²⁾ 8 postmenopozal hastada DHEA'nun oral biyoyararlılık ve doz oranlarını incelemiştir. Bu çalışmada araştırmacılar oral

DHEA'nun hızlı bir şekilde absorbe olduğu ve biyotransformasyona uğradığını, oral DHEA tedavisinin, postmenopozal replasman tedavisinde yardımcı bir tedavi şekli olabileceğini vurgulamışlardır.

Nestler ve arkadaşları ⁽⁷³⁾ 4 hafta süreyle 1600 mg/gün gibi yüksek doz uyguladıkları çalışmalarında kolesterol düzeyi ve LDL'de azalma rapor etmişlerdir. Bu bulgular bizim bulduğumuz sonuçlara ters düşmektedir. Fakat bizim çalışmamızın aksine bu çalışma genç erkekler üzerinde yapılmıştır. Yine bizim çalışmamızda günlük doz 50 mg olarak uygulanmış ve tedavi 3 ay sürdürülmüştür. Bu süre sonunda TK düzeyinde bir düşme gözlenmiş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). LDL-K düzeylerinde kaydadeğer bir değişiklik gözlenmemiştir.

Mortola ve Yen ⁽¹⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda oral DHEA'nun endokrin ve metabolik parametrelere olan etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada 1600 mg/gün (dörde bölünerek) oral DHEA, 6 hastaya 28 gün boyunca uygulanmış ve bunun serum DHEA, DHEAS, kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda serum kolesterol ve HDL seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiş ($p<0.05$), trigliserid ve LDL'de de azalma saptanmış, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bu çalışmadaki HDL düzeyindeki düşüş yüksek dozda verilen (1600 mg/gün) DHEA'nun yaratmış olduğu androjenik ortama bağlanmıştır. Daha düşük dozda uygulanan DHEA'nun lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine olumlu sonuçlara ulaşacağını vurgulamışlardır. Bu bulgular, bizim bulduğumuz sonuçlara uymaktadır. Nitekim bizim çalışmamızda da kolesterol düzeylerinde azalma saptanmış, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme saptanmamıştır.

Casson ve arkadaşlarının ⁽¹⁴⁾ fizyolojik dozdaki oral DHEA replasmanının postmenopozal kadınlardaki, immun fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, insanda in-vivo olarak DHEA'nun immunomodülatör etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 11 postmenopozal hastaya 3 hafta boyunca günde 50 mg DHEA tedavisi verilmiş ve 3 haftalık tedavi sonunda serum DHEA düzeyleri istatistiksel olarak plasebo

grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu çalışmada DHEA tedavisinin in-vitro olarak IL-6 üretimini etkilemediği, ancak plasebo grubunda IL-6 üretiminin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 20 hastaya aynı dozda fakat 3 ay süreyle oral DHEA uygulanmış ve bunun osteoporoz üzerine olan etkileri incelenmiştir. Kontrol grubunda IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme gözlenmezken, DHEA tedavisi verdiğimiz grupta IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0,05$).

Morales ve arkadaşları⁽⁵⁸⁾ ileri yaştaki kadın ve erkeklere DHEA replasmanı yapmışlar ve bunun etkilerini incelemişlerdir. 13 erkek ve 17 kadına 50 mg/gün , 6 hafta süreyle DHEA vermişler ve tedavi sonundaki androjen, lipit, ve apolipoprotein düzeyleri, insülin sensitivitesi, libido ve mutluluk düzeyindeki değişimlerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan kadınlarda HDL düzeylerinde hafif bir düşme olduğunu ve diğer lipit düzeylerinde kaydadeğer bir değişiklik olmadığını, insülin sensitivitesinin ve libidonun değişmediğini vurgulamışlardır. Kadın hastalardan birinde yan etki olarak fasyal tüylenme artışının olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 3 aylık tedavi sonucunda bir hastada fasyal tüylenmede artış olduğu saptandı ve HDL düzeylerinde önemli bir değişme gözlenmedi.

Straub ve arkadaşları⁽³¹⁾ yaptıkları bir çalışmada serum DHEA ve DHEAS seviyeleri ile serum IL-6 düzeylerinin ters orantılı bir ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ileri yaştaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum DHEA, DHEAS düzeylerinin azaldığı ve IL-6 düzeylerinde artma olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Yine bu çalışmada hücre kültürü ortamına DHEA eklenmesinin IL-6 sekresyonunu önemli derecede inhibe ettiği vurgulanmıştır. Ayrıca her iki cinsten, sağlıklı ve her dekattan hastalar incelenmiş ve DHEA'nun IL-6 üzerine olan etkisi kültür ortamında in-vitro olarak incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ooforektomize ratlar ve postmenopozal sağlıklı kadın hastalar değerlendirilmiş ve oral DHEA replasmanının serum IL-6 düzeyi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Postmenopozal hastalarda da, ooforektomize ratlarda da DHEA tedavisi ile IL-6 düzeylerinde azalma olduğu

gözlenmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı düşme postmenopozal hasta grubunda saptanmıştır.

Postmenopozal kadınlarda DHEA replasmanının iyi değerlendirildiği bir çalışma da Labrie ve arkadaşlarınınca ⁽¹⁶⁾ yapılmıştır. Çalışmada araştırmacılar 12 ay süreyle, yaşları 60 ve 70 arasında değişen 14 postmenopozal hastaya %10'luk DHEA kremi uygulamışlardır. Çalışma sonucunda vaginal epitel matürasyonunun arttığını (östrojenik etki ile) fakat bu etkinin endometriyumda gözlenmediğini, çok ilginç olarak ta BMD düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir ($p<0.05$). Ayrıca bu çalışmada serum lipitleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan, serum trigliserit, kolesterol ve lipoprotein düzeylerinde düşük derecede bir azalma saptamışlardır. Kemik yapımı belirleyicisi olan osteokalsin seviyelerinde artış, kemik yıkımını yansıtan idrar hidroksiprolininde ise azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada DHEA tedavisinin glukoz metabolizması üzerine olan etkilerinin östrojen tedavisine oranla daha avantajlı olduğunu savunmuşlardır. Yazarlar çalışmanın sonucunda DHEA tedavisinin postmenopozal hastalarda herhangi bir yan etki gelişmeksizin, endometriyumu proliferetmeden, etkin bir şekilde osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde faydalı olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamız bu çalışmaya göre daha kısa bir süreyi kapsadığı için (3 aylık sürede osteoporozun değerlendirilmesinde BMD değerlerinin çok güvenilir sonuçlar vermeyeceği düşünülerek) osteoporoz değerlendirilmesinde BMD kullanılmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda 20 hasta değerlendirilmiş ve oral uygulama yapılmıştır. Yine bizim çalışmamızda farklı olarak kemik yıkımını değerlendirmek amacıyla tartrat rezistans asid fosfataz, kemik yapımını değerlendirmek amacıyla da alkalen fosfataz kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda alkalen fosfat düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tartrat rezistans asid fosfataz düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0,05$).

Son olarak Morales ve arkadaşları ⁽⁷⁴⁾ 1998 yılında yaptıkları çalışmalarında, 100 mg/gün 6 aylık DHEA tedavisinin ileri yaştaki erkek (9 hasta) ve kadınlardaki (10 hasta) etkilerini değerlendirmişlerdir. 6 ayın sonunda lipid profilinde her iki cinste de önemli bir değişiklik gözlememişlerdir. Kadın

hastaların ikisinde akne ve orta derecede fasyal tüylenme geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda süre 3 ay ve doz 50 mg/gün olarak uygulandı ve sadece postmenopozal kadın hastalar kullanıldı. Ayrıca bizim çalışmamızda kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı ($p>0,05$). Hastaların sadece birinde fasyal tüylenmede artış gözlemlendi.

Literatürde DHEA replasmanı ile IL-6 düzeylerinin incelendiği bir rat modeline rastlanmadığı için, bu konudaki tartışma insanlar ve doku kültürleri üzerindeki sonuçlarla değerlendirildi.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar, literatürdeki benzer özellikteki çalışmalara benzemektedir. Çalışma süresinin daha uzun tutularak BMD sonuçlarının da değerlendirilmesinin, osteoporozda DHEA replasmanı konusunda daha yararlı bilgilere ışık tutacağı kanısındayız.

VII-ÖZET

Menopoz sonrasında kemik kaybının hızlandığı ve erken menopozun da osteoporoz sürecini hızlandırıp, öne aldığı eskiden beri bilinmektedir. Menopoz sonrasında osteoporozun patogeneğinde asıl sorumlu faktörün östrojen eksikliği olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Gerek menopozun erken semptomlarının giderilmesinde gerekse kardiyovasküler hastalık riski ve osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en yararlı ve yaygın olarak kullanılan hormonun östrojen olduğu herkesçe kabul edilmiştir.

DHEA tedavisinin östrojen tedavisiyle kombine bir şekilde uygulanması östrojenin antiosteoporotik etkilerini artırırken, ayrıca efektif östrojen dozunun daha da azalmasına yol açabilir. Böylece östrojen dozunun düşmesi östrojene bağlı gelişen yan etki ve komplikasyonların azalmasına ve östrojen replasmanının daha güvenli bir şekilde yapılmasına olanak verir. Konuya bu açıdan bakıldığında DHEA ilavesi, HRT'ye yeni bir bakış açısı getireceği kanısını bizde uyandırmıştır.

Çalışmamız Temmuz 1998 ve Ocak 1999 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı menopoz polikliniğine başvuran olgular ile gerçekleştirildi.

Proje iki aşamalı olarak planlandı. İlk aşamayı oluşturan rat modeli için 10'ar adet Wistar Albino tipi erişkin dişi rattan oluşan iki grupta toplam 20 adet rat kullanıldı. Kontrol grubu ve DHEA verilen rat gruplarında; IL-6, AP ve TRAP düzeyleri değerlendirildi. Kontrol grubunda TRAP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış gözlenirken, DHEA verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma saptandı. DHEA verilen rat grubunda görülen IL-6 düzeylerindeki düşme, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmada elde edilen bilgiler ışığı altında menopozal hastalarda progesteron içeren ERT ile, DHEA uygulaması karşılaştırıldı. Bu kıyaslama sırasında postmenopozal kadınlardaki DHEA kullanımının, TG düzeyleri, TK

düzeyle, HDL düzeyle, LDL düzeyle, IL-6 düzeyle, AP düzeyle ve TRAP düzeyle ile osteoporoz üzerine olan etkile incelendi. Bu amaçla yaşları 45-59 arasında değişen 60 sağlıklı postmenopozal hasta çalışmaya dahil edildi. HRT verilen grupta; IL-6, TG ve TK düzeylelerinde bir azalma gözleendi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu grupta TRAP düzeylelerinde istatistiksel olarak anlamlı olan azalma saptandı. DHEA verilen grupta ise IL-6 ve TRAP düzeylelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözleendi. Diğer lipit parametrelerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi.



VIII-KAYNAKLAR

- 1-Wild RA, Buchanan JR, et al: Declining adrenal androgens: an association with bone loss in aging women. *Proc Soc Exp Biol Med.* 186: 355-360, 1987.
- 2-Cumming C, Rebar RW, Hopper BR, Yen SSC: Evidence for an influence of the ovary in circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 54: 1069-1071, 1982.
- 3-Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, Vermeulen A. Persistence of increased bone resorption and possible role of dehydroepiandrosterone as a bone metabolism determinant in osteoporotic women in late postmenopause. *Maturitas.* 11: 65-73, 1989.
- 4- Rozenberg S, Ham H, Bosson D, Peretz A, Roboyne C: Age, steroids and bone mineral content. *Maturitas.* 12: 137-43, 1990.
- 5- Deutch S, Benjamin F, Seltzer V, et al: The correlation of serum estrogens and androgens with bone density at the late menopause. *Int J Gynaecol Obstet.* 25: 217-222, 1987.
- 6- Johnson Jr CC, Hui SL, Witt RM, et al: Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 61: 905, 1985.
- 7- Steinberg KK, Freni-Titularer LW, DePuey EG, et al: Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 69: 533-539, 1989.
- 8- Nordin BEC, Robertson A, Seemark RF, et al: The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone and vertebral mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 60: 651-7, 1985.
- 9- Spector TD, Thompson PW, Perry LA, et al: The relationship between sex steroids and bone mineral content in women soon after the menopause. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 34: 37-41, 1991.
- 10- Miklos S: Dehydroepiandrosterone sulphate in the diagnosis of osteoporosis. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 66(3-4): 139-46, 1995.
- 11- Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science.* 260: 626-627, 1993.
- 12- Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Eng J Med.* 332: 305-311, 1995.

- 13- Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al: 17 β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest.* 89: 883-891, 1992.
- 14- Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, et al: Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 169: 1536-1539, 1993.
- 15- Mortola JF, Yen SSC: The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol. Metab* 71: 696-704, 1990.
- 16- Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al: Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(10): 3498-505, 1997.
- 17- Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, et al: Altered regulation of IL-6 production with normal aging: possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol.* 150: 5219-5230, 1993.
- 18- Araghi-Niknam M, Liang B, Zhang Z, et al: Modulation of immune dysfunction during murine leukaemia retrovirus infection of old mice by dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS). *Immunology.* 90: 344-349, 1997.
- 19- Cann CE, Martin MC, Cenant HK et al: Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA.* 251: 626-629, 1984.
- 20- Gambert SR, Schultz BM, Handy RC: Osteoporosis clinical features, prevention and treatment. *Endoc Metab North Amer.* 24(2): 317-371, 1995.
- 21- WHO (1994) Assessment of Osteoporotic Fracture Risk and its Role in Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report. Series, Geneva.
- 22- Kanis J: Maintenance of bone mass. In *Textbook of Osteoporosis.* Blackwell Science, London: 1-29, 1996.
- 23- Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* ed M J Favu. Lippincot-Raven, Philadelphia: 3-10, 1993.

- 24- Duda RJ, O'Brian JF: Concurrent assays of circulating bone GLA-protein and bone alkaline phosphatase. Effect of sex, age and metabolic bone disease. *Am J Med.* 89: 951, 1990.
- 25- Hahn TJ: Metabolic Bone Diseases. In: Kelley W (Ed): *Textbook of Rheumatology*. 10th Ed. Lea and Febiger Co., Philadelphia, 1714-1729, 1989.
- 26- Alper S, Özaksoy D, Yeşil S: Osteoporoz Tanımı. *Osteoporoz*, Merck Sharp & Dohme- İzmir: 6-7, 1997.
- 27- Sepici V: Kemik Remodelingi. *Aktüel Tıp Dergisi* 8: 442-446, 1997.
- 28- Hammond CB: Climacteric. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 7th Ed. JB. Lippincott Co. Philadelphia, Ch. 42, 771-789, 1994.
- 29- Rodan GA: Perspectives: Mechanical loading, estrogen deficiency and the coupling of bone formation to bone resorption. *J Bone Miner Res.* 6: 527-530, 1991.
- 30- Ohsaki Y, Takahashi S, Scarcez T, et al: Evidence for an autocrine/paracrine role for interleukin-6 in bone resorption by giant cells from giant cell tumors of bone. *Endocrinology.* 131: 2229-34, 1992.
- 31- Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, et al: Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(6): 2012-7, 1998.
- 32- Ikeda U, Ikeda M, Seino Y, et al: Interleukin 6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis.* 92: 213-218, 1992.
- 33- Loppnow H, Libby P: Functional significance of human vascular smooth muscle cell-derived interleukin 1 in paracrine and autocrine regulation pathways. *Exp Cell Res.* 198: 283-290, 1992.
- 34- Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al: Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature.* 332: 83-85, 1988.
- 35- Gallagher JC: The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Miner.* 9(3): 215-227, 1990.

- 36- Bauwens SF, Drinka PJ, Boh LE: Pathogenesis and management of primary osteoporosis. *Clin Pharm.* 5(8): 639-659, 1986.
- 37- Wark JD: Osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Bailliers's Clin Endoc Metab.* 7(1): 151-181, 1993.
- 38- Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P: Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet:* 1105-1107, 1987.
- 39- Lindsay R: Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Bailliere's Clin Rheumatol.* 7(3): 499-513, 1993.
- 40- Fukayama S, Tasciyan AH: Direct modulation by androgens of the response of human bone cells to human parathyroid hormone. *Endocrinology.* 125: 1789-1794, 1989.
- 41- Riggs BL, Jowsey J, Goldsmith RS, Kelly PJ, Hoffman DL, Arnaud CD: Short and long term effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest.* 51: 1659-1663, 1972.
- 42- Yen SSC: Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In Yen SSC, Jaffe RB (eds): *Reproductive Endocrinology.* 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991
- 43- Haning RV, Chabot M, Hackett R, Longcope C: Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS), its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone and the effect of increased plasma DS concentration on DS MCR in normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 69: 1047-1052, 1989.
- 44- Casson PR, Buster JE: DHEA Administration to Humans: Panacea or Palaver. *Seminars in Reproductive Endocrinology.* 13: 247-254, 1995.
- 45- Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, et al: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 59: 551-555, 1984.
- 46- Belanger A, Candas B, Dupont A, et al: Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old man. *J Clin Endocrinol Metab.* 79: 1086-1090, 1994.
- 47- Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB: The relation of smoking, age, relative weight and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones and sex hormone-binding globulin in middle aged man. *J Clin Endocrinol Metab.* 79: 1310-1316, 1994

- 48- Oei ML, Kazer RR: Variability of serum gonadotropin and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 37: 974-978, 1992.
- 49- Düsterberg B, Wendt H: Plasma levels of dehydroepiandrosterone and 17 β -estradiol after intramuscular administration of gynodian-depot in 3 women. *Hormone Res.* 17: 84-89, 1983.
- 50- Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA: Regulation of murine lymphokine production in vivo: Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. *Eur J Immunol.* 20: 793-802, 1990.
- 51- Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG: Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol.* 61: 202-211, 1991.
- 52- Padgett DA, Loria RM: In vitro potentiation of lymphocyte activation by dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenetriol. *J Immunol.* 153: 1544-1552, 1994.
- 53- Pahlavani MA, Harris MD: Effect of dehydroepiandrosterone on mitogen-induced lymphocyte proliferation and cytokine production in young and old F344 rats. *Immunol Lett.* 47: 9-14, 1995.
- 54- Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, Rice T, Laskarzewski PM, Rao DC: Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal premature myocardial infarction in males. *Circulation.* 89: 89-93, 1995.
- 55- Gordon GB, Bush DE, Weisman HF: Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. *J Clin Invest.* 82: 712-720, 1988.
- 56- Arad Y, Badimon JO, Hembrec W, Ginsberg HN: Dehydroepiandrosterone feeding prevent aortic fatty sterak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis.* 9: 159-166, 1989.
- 57- Casson PR, Faquin LC, Stentz FB, et al: Replacement of dehydroepiandrosterone enhances T-lymphocyte insulin binding in postmenopausal women.. *Fertil Steril.* 63: 1027-1031, 1995.
- 58- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC: Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in man and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab.* 78: 1360-1367, 1994.

- 59- Yanase T, Fukahori M, Taniguchi S, et al: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) in Alzheimer's disease and in vascular dementia. *Endocr J.* 43: 119-123, 1996.
- 60- Thoman ML, Weigle WO: The cellular and subcellular bases of immunosenescence. *Adv Immunol.* 46: 221-261, 1989.
- 61- Lindsay R: The Menopause: Sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol.* 30: 847, 1987.
- 62- Steinberg KK, Thacker SB, et al: A meta analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA.* 285: 1985, 1991.
- 63- Bardon S, Vignon F, Chabos D, et al: RU 486, a progestin and glucocorticoid antagonist, inhibits the growth of breast cancer cells via the progesterone receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 60: 692-697, 1985.
- 64- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 332: 1589-1593, 1995.
- 65- Col NF, Eckman MH, Karas RH, et al: Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA.* 277: 1140-47, 1997.
- 66- Vaananen HK: Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif tissue Int* 49 (Suppl): 11-4, 1991.
- 67- Ertüngealp E, Seyisoğlu S: Klimakterium ve Menopoz. In. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A (eds), *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Güneş Kitabevi, Ankara, s.1319-1351, 1996
- 68- Yılmaz C: Osteoporozun Etiyopatogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 8: 451-459, 1997.
- 69- Turfanda A, Büyükören A: Hormon Replasman Tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 8: 505-508, 1997.
- 70- Yen SS, Martin PL, Burnier AM, et al: Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17-beta-estradiol in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 40: 518-21, 1975
- 71- Laufer I, De Fazio J, Lu J, et al: Estrogen replacement by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol.* 146: 533-40, 1983
- 72- Buster JE, Casson PR, Straughn AB, et al: Postmenopausal steroid replacement with micronized dehydroepiandrosterone: Preliminary oral

bioavailability and dose proportionality studies. Am J Obstet Gynecol. 166: 1163-70, 1992

73- Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG: Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 66: 57-61, 1988

74- Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SSC: The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. Clin Endocrinol. 49: 421-32, 1998



IX-EK: ÇALIŞMA VERİLERİ ve Şekil1

Tablo 13. Rat gruplarındaki bazal ve 1 ay sonrası serum IL-6, AP ve TRAP değerleri

Grup	N	IL-6		AP		TRAP	
		Bazal	1 Ay Sonra	Bazal	1 Ay Sonra	Bazal	1 Ay Sonra
Grup A*	1	2,843	2,547	89	88	3,2	3
	2	2,682	2,453	86	89	3,1	2,9
	3	2,843	2,812	78	83	2,9	2,8
	4	2,940	2,871	82	86	3	2,9
	5	2,811	2,655	96	93	3,1	3
	6	2,843	2,765	79	85	3,2	3,1
	7	2,973	2,854	92	89	3,3	3,1
	8	3,070	2,876	87	93	3,1	2,9
	9	3,231	3,045	81	85	3,2	3,1
	10	2,876	2,843	90	86	3	2,9
Grup B*	1	2,753	2,887	82	86	3,1	3,3
	2	2,654	2,965	87	81	3	3,2
	3	2,785	2,887	71	76	2,9	3,1
	4	2,976	3,076	92	87	3,2	3,4
	5	2,823	2,977	89	94	3,3	3,4
	6	2,976	2,876	79	84	3	3,2
	7	2,783	2,809	86	79	3,2	3,4
	8	2,878	2,976	81	87	3,1	3,3
	9	2,995	2,976	91	85	3,4	3,6
	10	2,761	2,982	80	83	3	3,2

*Grup A: Ooforektomize DHEA tedavisi uygulanan Rat grubu.

*Grup B: Ooforektomize Tedavi uygulanmayan Rat grubu.

Tablo 14. Grup I (E+P tedavisi verilen) deki hastaların bazal serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP değerleri

N	IL-6	TG	TK	HDL-K	LDL-K	AP	TRAP
1	2,672	156	163	40	99	78	3,2
2	2,457	167	212	34	146	97	2,9
3	4,091	136	194	41	122	133	3,5
4	3.543	189	298	29	178	69	3,3
5	4,912	256	260	32	174	116	3,6
6	1,638	168	259	47	98	133	3,4
7	2,457	165	227	41	112	89	3,6
8	2,875	156	245	44	156	98	3,1
9	2,412	134	237	43	146	87	3
10	3.056	67	176	48	114	92	3,2
11	2,457	275	298	32	165	132	2,9
12	0.842	155	145	36	143	122	2,8
13	2,765	157	237	37	156	88	3,1
14	1,642	287	318	31	179	69	3,5
15	1,965	224	233	41	167	105	3,2
16	2,876	176	178	45	134	143	3,4
17	3,143	198	186	47	159	77	3,6
18	2,635	166	140	54	99	127	3,7
19	2,784	134	278	38	89	59	3,3
20	4,654	212	146	43	112	112	2,9

Tablo 15. Grup I (E+P tedavisi verilen) deki hastaların 3 aylık tedavi sonrası serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP değerleri

N	IL-6	TG	TK	HDL-K	LDL-K	AP	TRAP
1	2,256	162	170	38	105	82	2,9
2	2,398	148	168	48	107	102	2,6
3	3,289	119	156	49	101	125	3,1
4	3.245	157	276	33	142	78	3,3
5	3,968	259	251	34	167	121	3,1
6	1,565	174	248	44	102	119	3,2
7	2,336	145	203	46	96	102	3,1
8	2,688	112	167	51	114	86	2,9
9	2,398	137	213	48	138	76	2,8
10	2,897	71	170	52	102	121	3,1
11	2,445	253	278	37	154	123	3,1
12	0.812	162	139	32	155	145	2,7
13	2,554	126	192	47	139	97	3
14	1,123	255	296	37	158	66	3,1
15	1,567	143	226	39	179	112	2,9
16	2,675	144	156	41	152	137	3,4
17	2,898	156	167	54	134	94	3,4
18	2,564	102	126	53	82	121	3,5
19	2,445	145	265	46	76	65	3,4
20	3,899	209	134	49	107	123	2,8

Tablo 16. Grup II (DHEA tedavisi verilen) deki hastaların bazal serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP değerleri

N	IL-6	TG	TK	HDL-K	LDL-K	AP	TRAP
1	4,095	102	204	41	106	112	2,9
2	3,657	118	219	39	121	89	3,2
3	5,733	223	287	31	149	78	3,4
4	1,638	234	267	26	146	139	3,6
5	4,914	112	245	29	167	67	3,1
6	4,102	198	289	45	112	82	3,3
7	2,457	223	211	49	98	114	3,5
8	3,276	114	239	44	124	124	3,1
9	0,819	69	165	37	132	145	2,6
10	2,457	243	236	37	177	79	3,2
11	2,468	234	209	49	156	96	3,4
12	4,445	82	176	34	167	123	3,5
13	3,654	104	183	39	133	122	3,5
14	4,261	185	248	43	125	137	3
15	3,788	156	167	54	109	93	3,1
16	5,122	137	119	46	143	89	3,4
17	3,667	145	156	39	132	138	3
18	2,988	98	137	53	99	59	3,3
19	1,897	118	179	44	129	78	3,5
20	3,654	156	187	34	144	119	3,6

Tablo 17. Grup II (DHEA tedavisi verilen) deki hastaların 3 aylık tedavi sonrası serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP değerleri

N	IL-6	TG	TK	HDL-K	LDL-K	AP	TRAP
1	3,346	104	198	38	102	122	2,7
2	3,443	112	178	35	113	92	3,1
3	5,122	211	238	34	143	72	3,1
4	1,554	252	269	29	162	131	3,3
5	4,443	156	213	26	173	77	2,9
6	3,654	164	245	37	103	89	3,2
7	2,234	176	178	41	76	116	3,3
8	3,123	117	243	40	116	130	3
9	0,812	82	133	43	147	130	2,6
10	2,223	213	221	31	138	85	2,9
11	2,119	156	186	45	149	103	3,2
12	4,234	94	145	38	178	113	3,4
13	3,178	109	154	37	171	130	3,2
14	3,876	193	239	50	156	130	2,9
15	3,687	134	134	49	116	90	2,9
16	4,976	121	111	44	137	98	3,3
17	3,523	142	134	41	126	129	3
18	2,763	79	122	45	107	62	3,2
19	1,798	121	157	41	137	73	3,2
20	3,443	135	182	36	140	125	3,4

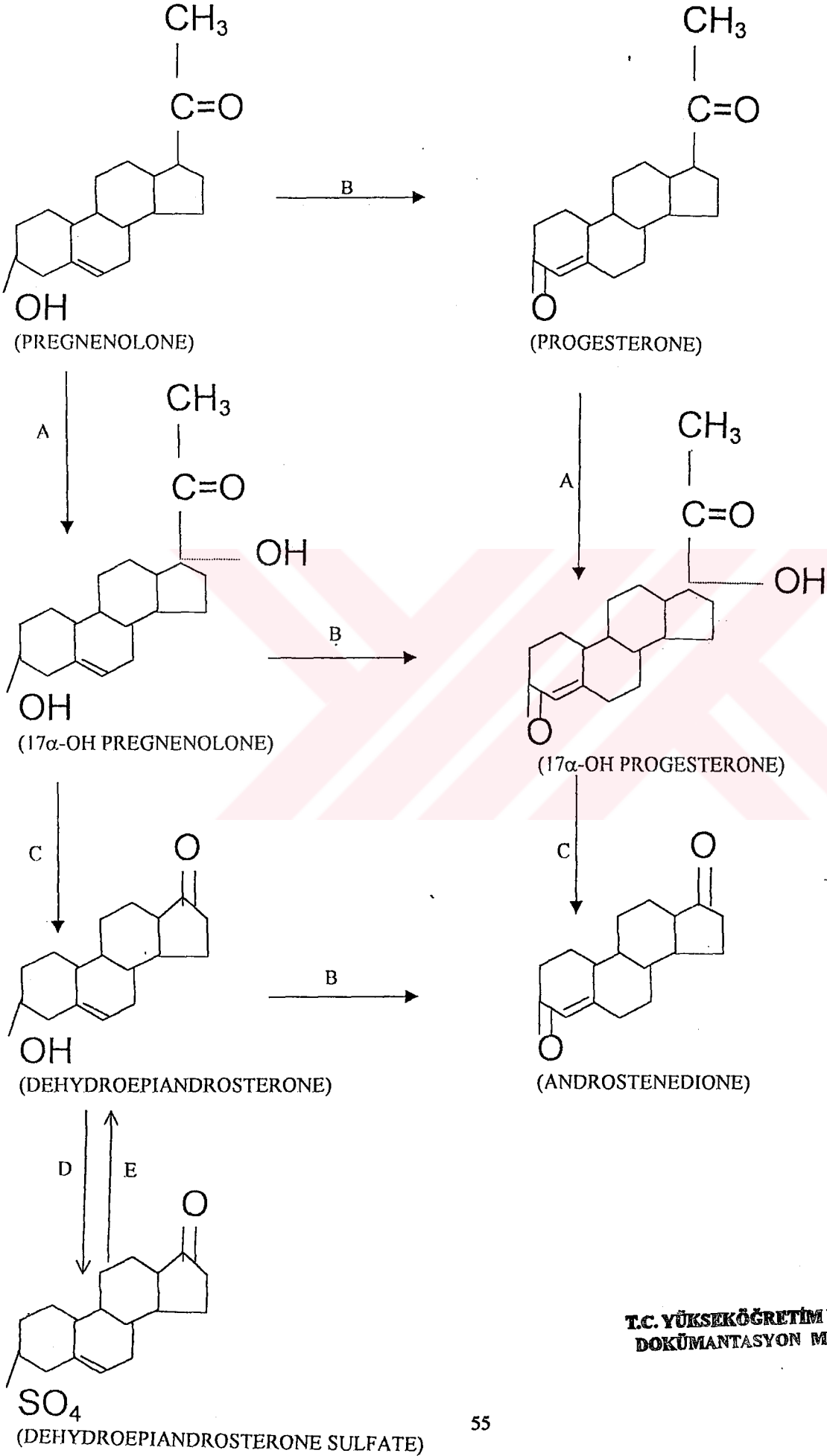
Tablo 18. Grup III (Kontrol grubu)'teki hastaların bazal serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP değerleri

N	IL-6	TG	TK	HDL-K	LDL-K	AP	TRAP
1	1,409	144	186	45	82	79	3,1
2	3,276	123	177	41	89	114	2,9
3	0,819	178	198	51	112	136	1,7
4	1,409	125	143	44	79	157	3,4
5	0,912	98	130	54	87	86	3,6
6	0,819	109	201	39	106	77	3,2
7	0,819	167	243	47	115	159	2,9
8	4,998	144	197	48	121	144	3,3
9	5,907	228	256	54	109	162	3,5
10	2,457	79	132	59	92	128	3,2
11	3,455	130	187	42	118	136	3,6
12	4,709	156	176	49	110	124	3,7
13	3,866	122	167	44	97	89	3,1
14	2,269	176	219	48	124	97	3,3
15	4,802	123	166	45	107	116	3,2
16	3,667	162	196	55	126	126	3,6
17	1,704	209	207	39	135	148	2,8
18	4,544	137	225	52	148	151	2,9
19	3,876	149	203	49	127	107	3,4
20	0,919	277	243	39	156	114	3,5

Tablo 19. Grup III (Kontrol grubu)'teki hastaların 3 ay sonrası serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP değerleri

N	IL-6	TG	TK	HDL-K	LDL-K	AP	TRAP
1	1,489	154	189	42	89	92	3,2
2	3,122	120	156	44	96	89	3,1
3	0,988	181	209	47	108	121	1,9
4	1,544	134	167	44	86	135	3,1
5	0,889	107	122	51	104	97	3,4
6	0,915	115	216	42	113	89	3
7	0,887	152	235	49	123	126	3,1
8	5,432	149	185	45	134	132	3,2
9	5,889	221	267	51	117	143	3,6
10	2,673	87	144	52	107	147	3,4
11	3,337	132	176	45	124	124	3,5
12	4,398	143	152	46	102	113	3,5
13	4,219	144	169	46	103	98	3,2
14	2,345	189	232	43	128	86	3,5
15	4,799	117	176	48	115	127	3,4
16	3,931	176	185	52	117	119	3,6
17	1,998	216	198	43	124	126	2,9
18	4,449	149	256	50	137	129	3
19	3,756	137	221	46	136	116	3,3
20	1,804	284	237	41	150	121	3,3

Şekil 1. DHEA ve DHEAS sentez şeması. Enzimler: (A) 17 α -hydroxylase, (B) 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase, (C) C 17-20-desmolase, (D) steroid sulfotransferase, (E) steroid sülfatase.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ