

## Doğal ve Cerrahi Menopoz Olgularındaki Hormonal Değişimin Kemik Döngüsüne Etkisi

Berna Haliloğlu<sup>1</sup>, Fehime Benli Aksungar<sup>2</sup>, Aygen Çelik<sup>1</sup>, Erdin İlater<sup>1</sup>, Figen Temelli Akın<sup>1</sup>, Ümit Özekici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

**Yazışma Adresi :** Barbaros Mah. Dereboyu Cd. Starland D1-1 Blok D: 101 Batı Ataşehir İstanbul – Türkiye

**Tel:** 0 212 442 09 69 **Cep:** 0 505 261 30 63 **e-mail:** bernard23@hotmail.com

### ÖZET:

**Amaç:** Hem doğal hem de cerrahi menopozda özellikle östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik döngüsü değişmekte ve osteoporoz olasılığı artmaktadır. Bu çalışmada doğal ve cerrahi menopozda meydana gelen hormonal değişikliklerin kemik döngüsü belirteçleri üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

**Materyal ve Metod:** Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Menopoz Polikliniği'ne başvuran 60 doğal menopozlu ve 60 cerrahi menopozlu hasta çalışmaya alındı. Serum folikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E2), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, kemik-spesifik alkalen fosfataz (BAP), paratiroid hormon (PTH), kollajen C-telopektit (CTX) ve kalsiyum (Ca) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Doğal menopozlu kadınlarda serum PTH, CTX, E2 ve DHEAS seviyeleri; cerrahi menopozlu kadınlarda ise serum BAP, kortizol ve Ca seviyeleri artmış olarak bulunmasına rağmen, her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Serum BAP seviyesinin yaş, serum kortizol ve CTX parametreleri ile pozitif korele olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $r=0.308$   $p=0.004$ ;  $r=0.301$   $p=0.023$ ;  $r=0.302$   $p=0.005$ ). Serum CTX seviyeleri PTH ile pozitif korele bulundu ( $r=0.271$   $p=0.011$ ). Serum PTH seviyelerinin ayrıca yaş ve menopoz süresi ile pozitif korele olduğu saptanırken (sırasıyla  $r=0.381$   $p=0.0001$ ;  $r=0.318$   $p=0.015$ ), BMI ile PTH arasında ise negatif korelasyon bulundu ( $r=-2.33$   $p=0.032$ ). Serum DHEAS seviyeleri ise yaş ve menopoz süresi ile negatif korele bulundu (sırasıyla  $r=-0.220$   $p=0.041$ ;  $r=-0.291$   $p=0.030$ ).

**Sonuç:** Doğal ve cerrahi menopozda oluşan osteoporoz riskinin altında östrojen eksikliği dışında pek çok faktörün olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Doğal menopoz, cerrahi menopoz, CTX, BAP, PTH, östradiol

### SUMMARY:

**The effect of hormonal alterations on bone turnover markers in women with surgical and natural menopause**

**Objective:** In surgical and natural menopause, bone turnover alterations due to estrogen deficiency result in osteoporosis. In the present study, the effect of hormonal alterations on bone turnover markers in women with surgical and natural menopause was planned.

**Material and Methods:** Sixty women with natural menopause and 60 women with surgical menopause applied to menopause clinic of Maltepe Medical Faculty were included study. Serum follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), cortisole, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), paratyroid hormone (PTH), collagen C-telopectite (CTX) and calcium (Ca) levels were measured.

**Results:** Serum PTH, CTX, E2 and DHEAS levels were higher in women with natural menopause. In women with surgical menopause, serum BAP, cortisole and Ca levels were higher than those with natural menopause. However, these differences were not statistically significant. Serum BAP levels were positively correlated with age, serum cortisole and CTX ( $r=0.308$   $p=0.004$ ;  $r=0.301$   $p=0.023$ ;  $r=0.302$   $p=0.005$ ; respectively). Serum CTX levels were positively correlated with serum PTH levels ( $r=0.271$   $p=0.011$ ). While serum PTH levels were positively correlated with age and years since menopause ( $r=0.381$   $p=0.0001$ ;  $r=0.318$   $p=0.015$ ; respectively), it was negatively correlated with BMI ( $r=-2.33$   $p=0.032$ ). Serum DHEAS levels were negatively correlated with age and years since menopause ( $r=-0.220$   $p=0.041$ ;  $r=-0.291$   $p=0.030$ ; respectively).

**Conclusion:** We concluded that, except estrogen deficiency, there may be various factors for osteoporosis in cases with natural and surgical menopause.

**Key words:** Natural menopause, surgical menopause, CTX, BAP, PTH, estradiol

## GİRİŞ

Menopoz, over foliküllerinin tükenmesi sonucu kendiliğinden adet görme işlevinin durması olarak veya son adet olarak tanımlanabilir. Doğal menopoz over fonksiyonlarının yitirilmesi sonucunda menstrüel siklusların kalıcı olarak sona ermesi olarak tanımlanırken, cerrahi menopoz ise adet görmekte olan bir kadının overlerinin herhangi bir nedenle çıkarılması ile oluşan menopoz durumudur (1). Menopoz sonrasında esasen östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik kaybının başladığı bilinmektedir (2). Cerrahi menopozun uzun süreli düşük östrojen düzeyleri nedeniyle, doğal menopoza nazaran daha yüksek osteoporoz riski taşıdığını belirten çalışmalar vardır (3). Ancak postmenopozal osteoporozda östrojen eksikliğinin yanı sıra, sekonder hiperparatiroidizm, vitamin D eksikliği, kalsiyum emilim azlığının da patogeneizde önemli olduğu gösterilmiştir (4,5). Ayrıca cerrahi olarak menopoza giren hastalarda östrojene ek olarak androjen düzeylerinde de ani bir düşüş olmaktadır ve androjenlerin kemik yoğunluğu üzerine olan etkileri yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6). Çalışmamızda reproduktif dönemdeyken overleri alınarak cerrahi menopoza giren kadınlar ve doğal menopozdaki kadınlarda hormonal parametrelerin [serum folikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E2), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, paratiroid hormon (PTH)] kemik döngüsü belirteçleri [kemik-spesifik alkalen fosfat (BAP), kollajen C-telopeptit (CTX),  $Ca^{++}$ ] üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne başvuran 60 doğal menopozlu ve 60 cerrahi menopozlu toplam 120 olgu dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı. Araştırmaya dahil edilen hastalara çalışmanın nasıl yapılacağı ve olası riskler hakkında detaylı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden hastalardan gönüllü olarak yazılı onay alındı. En az bir yıldır adet görmeyen ve FSH seviyeleri  $\geq 34$

mIU/ml olan hastalar “doğal menopoz”; bilateral oofektomi operasyonu sebebiyle menopoza giren hastalar “cerrahi menopoz” olarak kabul edildi. Olguların yaş, gravida, parite, boy, kilo, menopoz yaşı, menopoz şekli, hormon replasman tedavisi alma durumları, mevcut hastalık ve sigara kullanımını açısından anamnezleri alındı. Olguların vücut kitle indeksi (BMI) her olgu için ağırlık ve boy ölçümü sonrasında  $kg/m^2$  formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların transvaginal ultrasonografi eşliğinde jinekolojik sistem muayeneleri yapıldı. Çalışmaya; ciddi kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalar, hormon replasman tedavisi alan hastalar, kemik kırığı anamnezi olan hastalar, böbrek hastaları, glukoz metabolizmasına ait anormallikleri olanlar, kanser hastaları, sigara kullanan hastalar, steroid vb ilaç kullananlar ve osteoporoz için ilaç tedavisi alanlar dahil edilmedi. Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası, sabah saat 7:30-9:30 arasında, antekubital bölgedeki venöz damarlardan jelli tüpe 10 ml alındı. Tüm örnekler -20 santigrat derecede santrifüj edildi. FSH, E2, DHEAS, kortizol, BAP, PTH düzeyleri immunokemilüminesans yöntemi ile Access cihazı kullanılarak çalışıldı (Beckman-Coulter-USA). CTX seviyeleri elektrokemilüminesans yöntemi ile Cobas 800 cihazı kullanılarak ölçüldü (Roche-Diagnostics-Germany). Kalsiyum düzeyleri Dimension cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (Dimension RxL, Dade-Behring-USA).

İstatistiksel verilerin analizi SPSS 11.0 programında yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması Student's t-test ile gerçekleştirildi. Bağımsız grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ölçüm yönünden elde edilen özellikler bakımından anlamlı bir farkın olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Varyans analizleri sonucunda anlamlı bir farkın görüldüğü yerlerde farkın kaynağını belirlemek için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Korelasyon hesaplamasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada doğal menopoz grubuna alınan hastaların yaş ortalaması  $54.23 \pm 8.48$  idi. Cerrahi menopoz grubuna alınan hastaların yaş ortalaması ise  $55.47 \pm 11.2$  idi ( $p=0.951$ ). Doğal menopoz grubunda menopoz süresi (yıl)  $5.16 \pm 1.58$  iken, cerrahi menopoz grubunda menopoz süresi  $5.36 \pm 1.89$  idi ( $p=0.725$ ). Her iki grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (**Tablo I**).

**Tablo I.** Doğal ve cerrahi menopoz olgularının demografik özellikleri

Yaş (yıl)	Olgu sayısı (n=57)	%
18-20	3	5.3
21-30	10	17.5
31-40	18	31.6
41-50	16	28.1
51-60	6	10.5
61-70	2	3.5

  

Değişkenler	Grup 1 (n=38)	Grup 2 (n=19)	p
<b>Klinik Özellikleri</b>			
¶ Yaş (yıl)	44.7±15.4*	33.7±11.9*	<b>0.009</b>
† Parite	2.4±1.5*	1.5±1.5*	<b>0.04</b>
‡ Menopoz	13 (%34.2)#	3 (%15.8)#	0.214
<b>Başvuru şikayetleri</b>			
§ Abdominal ağrı	20 (%52.6)*	14 (%73.7)*	0.159
¶ Düzensiz vajinal kanama	17 (%44.7)*	5 (%26.3)*	0.251
Oral kontraseptif tedavisi	25 (%65.8)*	16 (%84.2)*	0.214
<b>Ultrasonografi Bulguları</b>			
<b>Kist lokalizasyonu</b>			
§ Sağ over	23 (%60.5)*	8 (%42.1)*	0.261
¶ Sol over	15 (%39.5)*	11 (%57.9)*	0.261
Kist büyüklüğü (cm)	6.4±2.2*	9.3±4.2*	<b>0.004</b>
	6 (4-13)*	8 (4-18)*	
¶ Kist volümü (cc)	141.2±110.5*	423±383*	<b>0.001</b>
	79 (40-915)*	190 (30.6-1080)*	
¶ Septa	2 (%5.3)*	13 (%68.4)*	<b>0.0001</b>

**Tablo III.** Doğal ve cerrahi menopoz olgularında kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Doğal menopoz (n=60)	Cerrahi menopoz (n=60)	p
PTH	44.48±39.4	34.63±22.13	0.376
Ca <sup>++</sup>	9.62±1.74	10.39±1.98	0.182
BAP	15.75±8.56	18.07±8.22	0.495
CTX	0.37±0.19	0.30±0.16	0.274

Ayrıca çalışma grubumuzda hormonal parametreler ve kemik döngü belirteçleri arasındaki korelasyon incelendi. Serum BAP seviyesinin yaş, serum kortizol ve CTX parametreleri ile pozitif korele olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $r=0.308$   $p=0.004$ ;  $r=0.301$   $p=0.023$ ;  $r=0.302$   $p=0.005$ ). Ancak menopoz süresi, BMI, serum E2, DHEAS ve Ca<sup>++</sup> ile serum BAP seviyeleri arasında ise korelasyon izlenmedi (sırasıyla  $r=0.144$   $p=0.290$ ;  $r=0.120$   $p=0.278$ ;  $r=-0.214$   $p=0.111$ ;  $r=0.009$   $p=0.950$ ;  $r=0.178$   $p=0.103$ ). Serum CTX seviyesi PTH ile pozitif korele bulunurken ( $r=0.271$   $p=0.011$ ), menopoz süresi, BMI, yaş, kortizol, DHEAS, E2, Ca<sup>++</sup> ile CTX arasında korelasyon saptanmadı. Serum PTH seviyelerinin diğer parametreler ile korelasyonuna bakıldığında ise yaş, menopoz süresi, CTX seviyeleri ile arasında pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla  $r=0.381$   $p=0.0001$ ;  $r=0.318$   $p=0.015$ ;  $r=0.271$   $p=0.011$ ), BMI ile PTH arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-2.33$   $p=0.032$ ). Serum kortizol, DHEAS, E2 ve Ca<sup>++</sup> değerleri ile ise korelasyon izlenmedi. Serum DHEAS seviyeleri ise yaş ve menopoz süresi ile negatif korele bulundu (sırasıyla  $r=-0.220$   $p=0.041$ ;  $r=-0.291$   $p=0.030$ ). Serum DHEAS seviyeleri ile PTH, BMI, BAP, CTX ve Ca<sup>++</sup> seviyeleri arasında ise korelasyon bulunmadı.

## TARTIŞMA

Menopozda oluşan kemik kaybına esasen östrojen eksikliği neden olmaktadır (2). Burger ve ark (7), menopozdan sonra serum E2 düzeyinin 2 yıl içerisinde hızlı bir şekilde azaldığını ve daha sonraki 2-3 yıl içerisinde azalarak plato yaptığını bildirmiştir. Yoshimura ve ark (8) ise serum E2 düzeylerinin postmenopozal kemik kaybına etkisinin olmadığını, ancak bunun nedeninin genetik faktörlere bağlı olabileceğini ifade etmiştir. Cerrahi menopozda östrojen düzeylerinde ani bir düşüş olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda serum E2 düzeyleri doğal ve cerrahi menopozda benzer bulunmuştur (9,10). Çalışmamızda da doğal ve cerrahi menopoz grubu arasında serum E2 düzeyleri ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca serum E2 düzeylerinin kemik döngü parametreleri (CTX,

BAP) ile arasında anlamlı ilişki elde edilemediğinden, serum E2 düzeylerinin hem doğal hem de cerrahi menopozda kemik yapım-yıkım döngüsüne etkili olmadığını düşünmekteyiz. Androjenlerin de postmenopozal kemik kaybı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle DHEAS eksikliği kemik kütle azalması ile ilişkilidir (11). Literatürde serum DHEAS seviyelerinin postmenopozal dönemde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, serum DHEAS seviyelerinin KMY ve kemik kırık riski ile pozitif korele olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (12,13). Çalışmamızda doğal ve cerrahi menopoz grubunda serum DHEAS düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ayrıca serum DHEAS düzeyleri ile kemik döngü parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. Ancak yaş ve menopoz süresi ile serum DHEAS arasında negatif korelasyon bulundu. Literatürde de DHEAS seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (14). Kemik kaybına sebep olan bir diğer faktör de PTH'dur. PTH sekresyonu yaşla birlikte artış göstermektedir (15). Literatürde serum PTH seviyeleri ile menopoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Cantatore ve ark (16) oofektomi sonrası serum PTH düzeyini artmış bulurken, Mazzuoli ve ark (17) ise cerrahi menopoz sonrası serum PTH seviyesini azalmış olarak tespit etmişlerdir. Baca ve ark (18) ise serum PTH düzeyinin menopozdan sonra anlamlı olarak değişmediğini bildirmişlerdir. Serum PTH düzeylerinin kırık riskine etkisini araştıran OFELY çalışmasında ise postmenopozal dönemdeki yüksek serum PTH seviyesi artmış kemik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (12). Bunun tersine sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur. Yaşlı kadınlarda yapılan prospektif çalışmalarda, kalça ve bel kırığı olgularının serum PTH seviyesi ile ilişkisi saptanmamıştır (19). Çalışmamızda serum PTH düzeylerinin doğal ve cerrahi menopoz gruplarında anlamlı olarak farklı olmadığı bulundu. Ayrıca serum PTH düzeyi ile yaş, BMI, menopoz süresi ve serum CTX arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Postmenopozal dönemde hem serum CTX hem de serum BAP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (20,21).

Her iki parametre cerrahi menopozda da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22). Artmış serum BAP ve CTX seviyelerinin, artmış kemik kırık riski ile birlikte olduğu da gösterilmiştir (12). Çalışmamızda doğal ve cerrahi menopoz gruplarında serum BAP ve CTX seviyeleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak serum BAP ile serum CTX seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca serum PTH ile serum CTX arasında pozitif korelasyon bulunurken, serum BAP seviyeleri de serum kortizol seviyeleri ile pozitif korele bulundu. Bu korelasyonların menopoz sonrası yaşanan kemik kaybına karşı gelişen kompensasyon mekanizmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda doğal ve cerrahi menopozda hem hormonal durum hem de kemik döngüsünün farklı olmadığı bulundu. Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısının çok fazla olmadığı göz önüne alındığında, kemik yapım ve yıkım parametreleri ile hormonal belirteçler arasında gösterilen korelasyonların klinik açıdan önemli olup olmadığının anlaşılması için daha fazla olguyla yapılmış çalışmaların olması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311:1273-5.
2. Ertunç D, Tok E, Gülhan S, Yazıcı G, Kaplanoğlu M, Aban M et al. Oofektominin postmenopozal kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 2005; 12:59-64.
3. Berek JS, Adashi EY, Hillard PJA (Çeviri Editörü: Doç.Dr. Ahmet Erk) *Novak Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevleri.* 2004;29:1109-1139.
4. Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Avarantinos L, Antoniou A, Rizos D et al. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy Greek postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:65-71.
5. Kass-Wolff JH. Calcium in women: healthy bones and much more. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33:21-33.

6. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002; 77:94-99.
7. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Gree A, Dennestain L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4025-4030.
8. Yoshimura N, Kasamatsu T, Sakata K, Hashimoto T, Cooper C. The relationship between endogenous estrogen, sex hormone-binding globulin, and bone loss in female residents of a rural Japanese community: the Taiji study. *J Bone Miner Metab* 2002; 20:303-310.
9. Garcia-Perez MA, Moreno-Mercer J, Tarin JJ, Cano A. Bone turnover markers and PTH levels in surgical versus natural menopause. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:143-149.
10. Acar B, Uslu T, Topuz A, Osma E, Ercal T et al. Relation between bone mineral content and clinical, hormonal and biochemical parameters in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:121-128.
11. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Inter Jour Obs* 1991; 15:471-478.
12. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biomedical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-1536.
13. Szathmari M, Szucs J, Feher T, Hollo I. Dehydroepiandrosterone sulphate and bone mineral density. *Osteoporos Int* 1994; 4:84-88.
14. Watson RR, Huls A, Araghinikuam M, Chung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996; 9:274-291.
15. Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. Interrelationship among vitamin D metabolism, free calcium absorption, parathyroid function, and age in women: evidence of a age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. *J Bone Miner Res* 1991; 6:125-132.
16. Cantatore FP, Loverro G, Ingrosso A, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L et al. Effect of estrogen replacement on bone metabolism and cytokins in surgical menopause. *Clin Rheumatol* 1995; 14:157-160.
17. Mazzuoli G, Minisola S, Bianchi G, Pacitti MT, Rosso R, Romagnoli E et al. The effect of oophorectomy on skeletal metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37:457-459.
18. Baca EA, Ulibarri VA, Scariano JK, Ujah I, Bassi A, Rabasa AI et al. Increased serum levels of N-telopeptides (NTX) of bone collagen in postmenopausal Nigerian women. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:125-128.
19. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al.. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-1538.
20. Desai MP, Bhanuprakash KV, Khatkhatay MI, Donde UM. Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal Indian women. *J Clin Lab Aral* 2007; 21:55-60.
21. Avbersek-Luznik I, Gmeiner Stopar T, Marc J. Activity or mass concentration of bone-specific alkaline phosphatase as a marker of bone formation. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1014-1018.
22. Peris P, Alvarez L, Monegal A, Guanabens N, Duran M, Pons F et al. Biochemical markers of bone turnover after surgical menopause and hormone replacement therapy. *Bone* 1999; 25:349-353.