

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PREMENOPAZAL HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF
MEME KANSERLİ KADIN HASTALARDA OVER
ABLASYONU SONRASI ERKEN DÖNEMDE
OSTEOPOROZ RİSKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET TAHİR ERSÖZLÜ

KAYSERİ - 2005



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMENOPAZAL HORMON RESÖPTÖRÜ POZİTİF
MEME KANSERLİ KADIN HASTALARDA OVER
ABLASYONU SONRASI ERKEN DÖNEMDE
OSTEOPOROZ RİSKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET TAHİR ERSÖZLÜ

Danışman
PROF DR MUSTAFA ALTINBAŞ

KAYSERİ - 2005

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın planlanması ve yűrűtűlmesi aőamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Altınbaő'a, Doç Dr. Őzlem Er'e ve Yrd Doç Dr. Metin Őzkan'a istatistik aőamasındaki emekleri için sayın Ahmet Őztűrk'e, laboratuvar çalıőmasında yardımları için sayın Prof Dr Sebahattin Muhtaroėlu, Nűkleer Tıp laboratuvar çalıőanlarına ayrıca, asistanlık eėitimim boyunca bana destek olan eőime sonsuz teőekkűrler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
KISALTMALAR.....	İİİ
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Meme kanseri epidemiyolojisi.....	3
Meme kanseri etyoloji.....	4
Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler.....	6
Klinik belirtiler.....	7
Meme kanserinde tanı ve tarama yöntemleri.....	7
Premenopozal meme kanserinde tedavi.....	8
Over ablasyonu/ supresyonu.....	13
Osteoporoz.....	18
Epidemiyoloji ve klinik bulgular.....	18
Osteoporozda risk faktörleri.....	18
Kemik metabolizmasının belirleyicileri.....	20
Dexa ve diğer görüntüleme yöntemleri.....	22
HASTALAR VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	51
TEZ ONAY SAYFASI.....	60

KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz

AC : Adriamisin + siklofosfamid

Ca : Kalsiyum

CMF: Siklofosfamid , Methotreksat , Fluorourasil

CEF : Siklofosfamid , Epirubisin , Fluorourasil

DEXA: Dual enerji X-ray absorbsiyometri

DPA: Dual foton absorbsiyometri

DPD: Deoksipiridinolin

DFS: Hastaliksız sağ kalım süresi

E₂: Östradiol

ER: Östrojen resöptörü

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialist Colloborative Group

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FSH: Folikül stimulan hormon

GGT: Gama glutamil transferaz

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

İ. Ca: İyonize kalsiyum

Kmd: Kemik mineral dansitometrisi

KT: Kemoterapi

Kt: Kemoterapi, tamoxifen

Ktz: Kemoterapi, tamoxifen, zoladex

LH: Luteinizan hormon

LHRH: Luteinizan hormon releasing hormon

NSABP16: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project 16

OS: Toplam sağ kalım süresi

OA: Over ablasyonu

OSP: Over supresyonu
P: Fosfor
PRL: Prolaktin
PTH: Parathormon
PR: Progesteron resöptörü
RT: Radyoterapi
QCT: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
QMR: Kantitatif manyetik rezonans
SERM: Selektif östrojen resöptör modülatörü
SPA: Single foton absorbsiyometri
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ZEBRA: Zoladex Early Breast Cancer
ZIPP: Zoladex in Premenopozal Patients

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Meme kanserinde risk faktörleri	6
Tablo 2: Prognostik faktörler	7
Tablo 3: Hormon resöptörleri ve endokrin tedaviye cevap oranları.....	10
Tablo 4: Meme kanserinin endokrin tedavisinde eski ve yeni tedavi şekilleri.....	12
Tablo 5: Premenopozal meme kanseri nod (-) hastalarda adjuvan tedavi.....	17
Tablo 6: Premenopozal meme kanseri nod (+) hastalarda adjuvan tedavi.....	17
Tablo 7: Sekonder osteoporoz nedenleri.....	19
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun kan-idrar değerleri ve çeşitli özelliklerinin dağılımı.....	28
Tablo 9: İki yıl takip edilen hastaların ölçümlerinin bazal-6.ay-1.yıl-2.yıldaki değişimleri.....	30
Tablo 10: İki yıl takip edilen hastaların ölçümlerinin bazal-6.ay-1.yıl-2.yıldaki değişimleri.....	31
Tablo 11: Bir yıl takip edilen hastaların ölçümlerinin bazal-6.ay-1.yıldaki değişimleri.....	32
Tablo 12: ktz ve kt grubunun bazal değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 13: ktz ve kt grubunun 6.ay değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 14: ktz ve kt grubunun 1.yıl değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 15: ktz grubunu ölçümler üstüne bazal, 6.ay, 1.yıldaki etkisi	38
Tablo 16: kt grubunun ölçümler üstüne bazal, 6.ay, 1.yıldaki etkisi	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Meme kanserinin biolojisinde hormon bağımlı yollar.....11

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; hormon resöptörü pozitif premenopozal meme kanserli kadın hastalarda over ablasyonu sonrası erken dönemde osteoporoz gelişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya; histopatolojik olarak kanıtlanmış, premenopozal hormon resöptör pozitif 34 meme kanserli kadın hasta alındı. Kontrol grubu 15 sağlıklı kadından oluşturuldu. Hastalardan 18 'i 2 yıl, 16 sı 1 yıl takip edildi. Çalışmaya alınan hastalarda radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi ile over ablasyonu planlandı. Tüm hastalara tamoksifen 2x10 mg 5 yıl süreyle başlandı. Hastaların 6' sında kemoterapi ile, 27 hastada hormonoterapi ile over ablasyonu sağlandı. Hastalarda bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yılda kalsiyum, iyonize kalsiyum, alkalin fosfataz, follikül stimulan hormon, lüteinizan hormon, östradiol, idrarda deoksipiridinolin, osteokalsin düzeyleri çalışıldı. Ayrıca lumbal vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitometrisi ölçüldü.

Bulgular: Hastaların bazal değerleri ile kontrol grubu arasında ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İki yıl takip edilen 18 hastada Ca, P, ALP, iyonize kalsiyum , parathormon , idrarda deoksipiridinolin, düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken osteokalsin düzeyinde bazale göre 2.yılda istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.004$). Östradiol düzeyinde bazal ile 6.ay-1.yıl-2.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.001$). İki yıl takip edilen hastaların bazal L1-4 kemik mineral dansitometrisi ile 6.ay, 1.yıl, 2.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.001$). Aynı şekilde Lumbal vertebra T ve Z skorunda bazal ile 6.ay, 1.yıl, 2.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.001$). Aynı hasta grubunda femur boynu kemik mineral dansitometrisinde bazal ile 2.yıl, 6.ay ile 2.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Femur boynu Z skorunda istatistiksel olarak fark saptanmazken T

skorunda bazal ve 6.ay değeri ile 2.yıl arasında istatiksels olarak anlamlı dūşūş saptandı (p=0.038). İki yıl takip edilen 18 hastada L1-4' de T skoruna göre başlangıçta hiç osteoporoz yokken 1. yıl sonunda 1 hastada, 2.yıl sonunda 3 hastada osteoporoz saptandı. Femur boynunda başlangıçta 1 hastada osteoporoz varken ilave olarak 1 hastada ve toplam 2 hastada osteoporoz saptandı. Bir yıl takip edilen 34 hastada femur boynu kemik mineral dansitometrisi , T ve Z skorunda istatiksels olarak anlamlı fark saptanmazken L1-4 kmd si, T ve Z skorunda bazal ile 1.yıl arasında istatiksels olarak anlamlı dūşūş saptandı (p<0.001). Bir yıl takip edilen 34 hastada lumbal vertebra T skoruna göre bir yıl sonra sadece 1 hastada osteoporoz tespit edildi.

Sonuç: Meme kanseri artık daha erken evrede ve daha genç yaşta teşhis edilmekte ve başarılı tedavi yöntemleri ile uzun sağ kalım sağlanmaktadır. Bunun sonucunda yaşam kalitesinin önemi artmaktadır. Hormonoterapi nedeniyle over yetmezliğine bağlı % 10' a varan kmd kaybı görülebilmektedir ve osteoporoz gelişme riski yönünden hastalar yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Premenopozal meme kanseri, over ablasyonu, osteoporoz.

ABSTRACT

Purpose: In this study; we intended to investigate osteoporosis progression in the early stages after ovarian ablation in positive hormonal receptor positive premenopausal breast cancer women.

Material and Method: In this study we included 34 women who were premenopausal hormonal receptor positive breast cancer, showed histopathologically. Control group was made by 15 healthy individuals. 18 of patients were observed through 2 years, 16 of patients were observed through a year. At the beginning of this study over ablation was planned by chemotherapy, radiotherapy or hormone therapy to all the patients. Tamoxifen 2x10 mg was started to be given for 5 years to all the patients. Ovarian ablation was made in 6 of 34 patients by chemotherapy, 27 of 34 patients by hormone therapy. The levels of baseline, sixth month, first year, second year calcium, phosphorus, ionized calcium, ALP, FSH, LH, estradiol, urine deoxyphenylpyridine, osteocalcin, PTH was calculated. Lumbar spine and femur neck bone mineral density was measured.

Finding: The measurements of patients and control groups in baseline counts showed no significant statistical difference. Patients who were observed through 2 years (18/34) had no significant statistical difference in calcium, phosphorus, ionized calcium, ALP, FSH, LH, estradiol, urine deoxyphenylpyridine levels. However osteocalcin levels showed significant statistical increase at second year ($p=0.004$). Levels of estradiol showed significant statistical decrease at sixth month, first year and second year ($p<0.001$). L1-4 bone mineral density of patients observed through 2 years had statistically decreased results in 6th month, 1st year, 2nd year when compared with the basic measurement ($p<0.001$). T and Z scores of lumbar spine decreased respectively in 6th month, 1st year, 2nd year when compared with the basic measurement and found

statistically decrease ($p < 0.001$). Among the same group statistically difference was found about the basic and 2nd year and about 6th month and 2nd year measurements of bone mineral density femur neck ($p < 0.001$). There was no statistical difference at Z score of femur neck. There is a statistically significant decreasing at T score of femur neck between baseline and sixth and second year ($p = 0.038$). At the beginning none of the patients observed through 2 years had osteoporosis but at the end of 1st year a patient and at the end of 2nd year 3 of 18 patients had osteoporosis. Only a patient had femur neck osteoporosis before, at the end of 2nd there were 2 patients had femur neck osteoporosis. Although 34 patients who patients observed through a year had no statistically difference about femur neck bone mineral density, T and Z scores among basic and first year results ($p < 0.001$). Among patients observed through a year only a patient had developed osteoporosis.

Results: Nowadays diagnosis of breast cancer has been made earlier stage and in early ages and so the long survive has been gained by successful therapy. As a result the importance of life quality has risen. Ovarian deficiency caused by hormone therapy can cause osteoporosis and decrease in bone mineral density %10 of patients. These patients must be observed closely due to these risks.

Keywords: Premenopausal breast cancer, ovarian ablation, osteoporosis.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve üçüncü sırada ölüme yol açan kanserdir. Görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (1,2,3). Mamografi ile takip programlarının yaygınlaşması ile hastalar daha erken evrelerde tanı almaktadır. Mamografik görüntüleme ile nonpalpabl meme kanserlerinin erken evrede tesbiti ile meme kanserinin sağ kalım süresi artmaktadır. Meme kanserli hastaların yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşam kalitesi önem kazanmıştır.

Meme kanseri biyolojik ve klinik açıdan çok heterojen özellik gösterir. Multidisipliner tedavi yaklaşımları ile erken evre hastalarda kür elde edilebilmesine rağmen ileri evrelerde tedavinin temelini palyatif yaklaşımlar oluşturmaktadır. Meme kanseri kadınların %25' inde premenopozal dönemde görülmektedir ve bunların %60' ında hormon reseptörü pozitifdir. Reseptör pozitif hastalarda endokrin tedavinin büyük önemi vardır (4).

Premenopozal ER ve /veya PR pozitif meme kanserli kadın hastalarda son yıllarda adjuvan endokrin tedavinin önemi belirlenmiştir. Reseptör pozitif hastalarda adjuvan endokrin tedavi standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi, radyoterapi veya medikal tedavi ile over ablasyonu / supresyonu ile over kaynaklı östradiol üretimi baskılanarak erken menoz oluşmaktadır. Uygun tedaviler ile uzun sağ kalım elde edilen hastalar yaşamlarının önemli bir kısmını postmenopozal olarak geçireceklerdir. Menoz, kadınlarda osteoporoz gelişimi için en güçlü prediktif faktörlerden biridir. Prematür menoz gelişmesi sonucunda hastalarda menopozal semptomların yanı sıra uzun dönemde kemik mineral dansitesinde azalma ve kırıklar ile kardiovasküler komplikasyonlarda artış görülmektedir (5).

Osteoporoz, meme kanserli postmenopozal kadınlarda en yaygın problemlerden birisidir. Öte yandan meme kanserinin tedavisi ile osteoporoz riski artmaktadır. Tedavi ile tam kür sağlanmasına karşın ortaya çıkan osteoporoz hastaların yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (6). Bu hastalarda osteoporozun iyi araştırılması, ortaya çıkan osteoporozda kırık eşiğinin altında kemik mineral dansitesi olan hastaların uygun tedavi alması gerekmektedir.

Bu çalışmada premenopozal hormon reseptör pozitif olan meme kanserli kadın hastalarda cerrahi, radyoterapi veya medikal tedavi ile over ablasyonu / supresyonu sağlanması sonrasında erken dönemde (bir ve iki yıl içinde) osteoporoz ve osteopeni gelişme riski ve derecesi araştırılmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ:

Kadınlarda en sık görülen kanser olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin %30 unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır. Her 9 kadından birisi, hayatı boyunca meme kanserine yakalanmaktadır (1,2,3). Dünya'da yılda on milyon yeni kanser olgusunun % 10'u meme kanseridir. Dünya'da meme kanserinden ölüm ise yılda 400 bin dolayındadır. Bu ölümlerin % 55'i gelişmiş ülkelerde olmaktadır (7).

Meme kanseri 30 yaşından önce nadir olup bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Menopoz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben menopoz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış gösterir (8). Ortalama görülme yaşı 60-65 dir. Meme kanseri teşhis edildiğinde hastaların yaklaşık % 7' si 40 yaşın altındadır ve %25' i premenopozaldır (9,10,11).

Meme kanseri insidansı 1950' lerden beri giderek artmaktadır. İnsidanstaki artışa paralel olarak mortalitede de artmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 18'i

meme kanserindedir. Akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra kansere bağlı ölüm sıralamasında meme kanseri Dünya’da üçüncü sıradadır (2,3). Görülme sıklığında olduğu gibi mortalite de yaşa bağlı olarak artmakta ve 80 yaşındaki 100 bin kadından 155’i meme kanserinden ölmektedir. Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri ile yaş grupları arasındaki ilişki araştırıldığında 55-74 yaş arasında akciğer kanserinin, 74 yaş üstünde kolorektal kanserlerinin, 40-44 yaş arasında meme kanserinin birinci sırada olduğu görülmektedir (12).

2.2 ETYOLOJİ:

A-Genetik ve herediter faktörler

B-Çevresel faktörler

C- Hormonal faktörler

D-Sosyobiyojik ve Psikolojik faktörler

A)Genetik Faktörler: Asya’lı kadınlarda batı ülkelerine göre meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesinin çok düşük olması meme kanserli kişilerin ailelerinde iki-üç kat artmış meme kanseri ortaya çıkması bu kanserin oluşumunda genetik etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (8).

Meme kanserli ailelerde yapılan çeşitli çalışmalardan sonra meme kanserli bir kişinin annesinde meme kanserinin ortaya çıkması konusunda relatif risk 8.8 iken, kız kardeşinde 2.7, kızında ise 4.6 olarak bulunmuştur. Postmenopozde meme kanserli bir kadının akrabalarında relatif risk artmazken, kanser premenopozal dönemde ortaya çıkmış ise risk 9 kat artmaktadır. Buna göre annesinde ve kız kardeşinde premenopozal dönemde ortaya çıkmış meme kanseri olan bir kişide kalan yaşamı boyunca meme kanseri olma riski %50 gibi oldukça yüksek değere ulaşır (13).

Meme kanseri aile hikayesi olan kişilerde meme kanserinin ortaya çıkma yaşı daha erken olup, hastalık bilateral olmaya eğilimlidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha da belirgindir (14).

Genetik bilimindeki bilgi birikiminin son 10 yılda çığ gibi büyümesi kromozom 17q ‘da bir lokus bulunması ile doruğa ulaşmıştır. Herediter meme ve over kanseri

sendromundan sorumlu lokusta daha sonra BRCA1, BRCA2 bulunmuştur. Yaklaşık olarak tüm herediter meme kanseri ailelerin %45'inde BRCA1 gen mutasyonları buna yakın oranda BRCA2 mutasyonu görülür. İlk çalışmalarda BRCA1 germ-line mutasyonu olanlarda, yaşam boyu meme kanseri riski %85, over kanseri riski %40-46, BRCA2 mutasyonlarında ise yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %85 iken over kanseri riski daha düşük bir olasılıktır (15).

Herediter bazı sendromlar varlığında meme kanseri görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu sendromlar herediter meme over kanseri sendromu, Li Fraumeni Sendromu, Cowden sendromu ve Muir sendromudur.

B) Endokrin Etkenler: Meme kanseri hormonların kontrolünde olan meme dokusundan çıktığından, meme kanseri oluşumunda hormonların rolünün olabileceği düşünülmektedir. Erken menarş, geç ilk doğum, nulliparite, geç menopoz, hormon replasman tedavisi, postmenopozal obezite ile östrojen yükünün artması ve meme dokusunun yaşam boyu daha uzun süre östrojene maruz kalması meme kanseri riskini artırmaktadır (9). Bunun tersine, genç yaşta bilateral oofektomi ve bir çok defa gebe kalarak menstrüel sikluslarda kesinti yapılması riski azaltır ve koruyucu etki yapar (16).

C) Çevresel Etkenler: Özellikle yağdan zengin beslenmenin deney hayvanlarında meme tümörü oluşturduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (17). Ayrıca iyonize radyasyon maruziyeti, ağır alkol kullanımı, sigara içimi ile meme kanseri arasında ilişki kurulmuştur (9).

D) Memenin Selim Lezyonları: Fibrokistik hastalık, kronik kistik hastalık, Reclus hastalığı isimleriyle de bilinen semptomatik fibrokistik değişiklikler reproduktif dönemde bulunan kadınlar için rahatsız edici durumlardır. Tablo 1 de meme kanserinde risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Meme kanserinde risk faktörleri (18)

YÜKSEK RİSK X>4	ORTA RİSK X 2-4	DÜŞÜK RİSK X 1-2
-Kadın cinsiyeti	-1.derece akrabası meme kanseri	-Alkol
-50 yaş üstü	-Menarş yaşı <12	-HRT
-Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa	-Yüksek sosyoekonomi	-Oral kontraseptif
-Meme kanseri anamnezi	-Geç gebelik (nulliparite)	-Yüksek kalorili diet
-Aile hikayesi (bilateral,premenopozal)	-Postmenopozal obesite	
-Ailesel kanser sendromu	-Over yada endometrium CA	
-Atipik proliferatif benin meme hastalığı	-Atipisiz proliferatif meme hastalığı	

2.3 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK ve PREDİKTİF FAKTÖRLER:

Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler her hasta için uygun tedavi seçiminde, benzer rekürrens ve ölüm riski olan hastalar arasında karşılaştırmaya yardım etmektedir. Prognostik faktörler biyolojik ve histolojik olarak ikiye ayrılmaktadır (19). Meme kanserinde en iyi prognostik faktör aksiller lenf nodu durumudur (20). Tutulan her bir lenf nodu sayısında artış ile orantılı olarak prognoz da kötüleşmektedir (20). Ayrıca hasta yaşı, tümör büyüklüğü, tümörün histolojik tipi, tümörün grade'i ve hormonal reseptör durumu meme kanserinde sağ kalıma önemli etkide bulunan diğer prognostik faktörlerdir (21). Ayrıca araştırılan yeni bir çok parametre henüz klinikte kullanılmamakta ve rolleri tam olarak bilinmemektedir (21). Tablo-2 de prognostik faktörler gösterilmiştir.

Tablo 2:Prognostik Faktörler (19)

Histolojik /klasik	Biyolojik
-Lenf nodu tutulumu	-Anjiogenesis
-Tümör büyüklüğü	-Proliferasyon (MIBI /Ki 67
Tümör evresi	-Growth Faktör reseptörleri
-Hormon reseptör durumu	-Proteazlar (ürokinaz / plazminojen aktivatör, Catepsin D)
-Vasküler invazyon	-Metastaz proteinleri (Laminin 67k Da reseptör), nm 23
-Hastanın yaşı	-Sıcak şok proteinleri)

Meme kanserinde prediktif faktörler östrojen ve projesteron reseptörlerinin pozitifliği, HER 2 ekspresyonu, yaş (35 yaş altı, premenopoz, postmenopoz) dır (22).

2.4 KLİNİK BELİRTİLER:

Meme kanseri genelde uzun ve sinsi seyirli bir hastalıktır. Meme kanserli kadınların %70 inde ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Kitlenin %45 i üst dış kadrandır ve bunu %25 oranı ile alt kadrana izler. Kitle çoğu kez ağrısızdır ve raslantı sonucu bulunur. Kitle genelde serttir ve hareketsizdir. Meme başında akıntı, meme başında retraksiyon, deride portakal kabuğu görünümü olması, meme derisinde eritem, ülserasyon oluşması, satellit nodül diğer klinik bulgulardır (23).

2.5 Meme Kanserinde Tanı ve Tarama yöntemleri:

- Fizik muayene
- Mamografi ve meme ultrasonografi
- İnce iğne aspirasyon biopsisi
- İnsizyonel biopsi
- Eksizyonel biopsi

Meme kanserinde mortaliteyi azaltmanın en emniyetli yolu erken tanı ve tedavidir.

Meme kanserinde erken evrede tanı koymanın prognozu iyi yönde etkilediği, mortaliteyi azalttığı gibi uygun vakalarda meme koruyucu cerrahi yapabilme imkanı sağlamaktadır. Erken tanı için, kadınların bu konuda bilgilendirilmesi ve eğitimi, tarama programlarının uygulanması gereklidir. Erken tanı için kendi kendini muayene, fizik muayene, mamografi ve meme ultrasonografisi yapılır. Meme kanserinin taranmasında mamografi % 85-90'a varan duyarlılığı ile altın standart olan yöntemdir. Meme kanserinde tanı amaçlı olarak ultrasonografi, renkli dopler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerde kullanılmaktadır (24).

2.6 Premenopozal Meme Kanserinde Tedavi:

a-Cerrahi tedavi: Meme kanserinde erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan cerrahi yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi yapma eğilimi giderek artmaktadır. Metastatik hastalıkta palyatif amaçlı olarak meme ve metastatik odağa yönelik rezeksiyonlar yapılır. Meme koruyucu cerrahi bazı büyük tümörlerde ve RT (radyoterapi) merkezi hazır değilse lokal rekürrens riskini artırdığı için yapılmamalıdır. Genellikle tümör boyutu 4 cm ve daha büyükse ve multifokal ise meme koruyucu cerrahi uygun değildir, mastektomi gerekir. Aksiller diseksiyon hem evreleme hem de tedavi amacıyla lokal cerrahi sırasında yapılır. Yeterli evreleme yapabilmek için en az on adet lenf nodu çıkarılmalıdır (26).

b-Radyoterapi: Meme koruyucu cerrahi uygulanan ve lokal ileri evre hastalarda kemoterapi ve cerrahi ile kombine olarak kullanılmaktadır. RT özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda lokal kontrolü sağlamakta ve genel sağ kalımı uzatmaktadır (25).

c-Kemoterapi: Meme kanserinde erken evre hastaların adjuvan tedavisinde, lokal ileri evre hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavide ve metastatik hastalıkta palyatif tedavide sık olarak kullanılır (25). Neoadjuvan kemoterapi lokal ve ileri evre meme kanserli hastalarda sağ kalım ve nükse kadar geçen süre açısından pozitif etki yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (27). Neoadjuvan kemoterapi primer inflamatuvar tip meme kanserinde de RT ile birlikte faydalı olabilir (28).

Adjuvan tedavi erken evre meme kanserinde standart tedavinin bir parçasıdır. 1995 de EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Colloborative Group) meta analizinde adjuvan kemoterapi alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında kemoterapi alanlar lehine yıllık rekürrens riskinde %23.5 ve yıllık ölüm oranında %15 azalma gösterilmiştir. Elli yaş altı kadınlarda faydası 50 yaş üstüne göre daha fazladır. Tümör boyutu < 1 cm yaş \geq 35 reseptör (+) olanlarda ve G1 patolojik grade'i olanlarda kemoterapinin faydası minimaldir (29).

Adjuvan tedavide uzun yıllardır siklofosfamid, metetroksat, fluorourasil (CMF) den oluşan kombinasyon kullanılmıştır. Son yıllardaki çalışmalarda antrasiklin içeren kombine tedavilerin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda metastatik meme kanserinde etkili olan taksan grubu ilaçlar (paklitaksel ve doksitaksel) adjuvan tedavide kullanıma girmiştir ve yüksek riskli hastalarda etkili bulunmuştur (25,30).

Premenopozal meme kanserli hastalarda İsveç ve Kanada'da yapılan iki çalışmada CEF (siklofosfamid, epirubisin, fluorourasil)' in CMF' ye üstünlüğü gösterildi. NSABP16 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasında östrojen reseptör (ER) pozitif nod (+) hastalarda AC (antrasiklin, siklofosfamid)' nin CMF' ye üstünlüğü gösterilmiştir . Böylece ER +/- tümörlerde olduğu kadar axiller nod +/- pre/postmenopozal meme kanserli kadınlarda AC tedavisinin etkisi yüksek bulunmuştur (31).

d-Endokrin tedavi: Meme kanserinde endokrin tedavi 100 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. 1896 'da George Beatson's tarafından metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılmıştır. Beatson ileri evre premenopozal meme kanserli kadınlarda bilateral ooforektomi yaparak hastalıkta regresyon izlemiştir. Sonraki 75 yılda meme kanseri tedavisinde adrenalektomi, hipofizektomi gibi cerrahi yöntemler, glukokortikoidler, progesteron, östrojenler ve androjenlerin farmakolojik dozda kullanımı gibi yöntemler kullanılmıştır. Bunların hiçbirisi tümör regresyonu yapmamıştır. Klinisyenler 1970'li yılların başında yeni sitotoksik kemoterapi rejimlerinin kullanımına odaklanmışlardır. 1970 ve sonrası antiöstrojenik etkili tamoksifen ve sonraları yeni endokrin ajanlar bulunmuştur (32).

Hormonoterapi reseptör pozitif hastalarda cevap oluşturabilen etkili bir tedavi metodudur. Adjuvan tedavide ve palyatif tedavide tek tedavi şekli veya kemoterapi ile kombine veya ardışık kullanılabilir. Tamoksifen en sık kullanılan ilaç iken, aromataz inhibitörleri ve gonadotropin releasing hormon analogları (GnRH) son yıllarda sık olarak kullanılmaktadır (25,30,33).

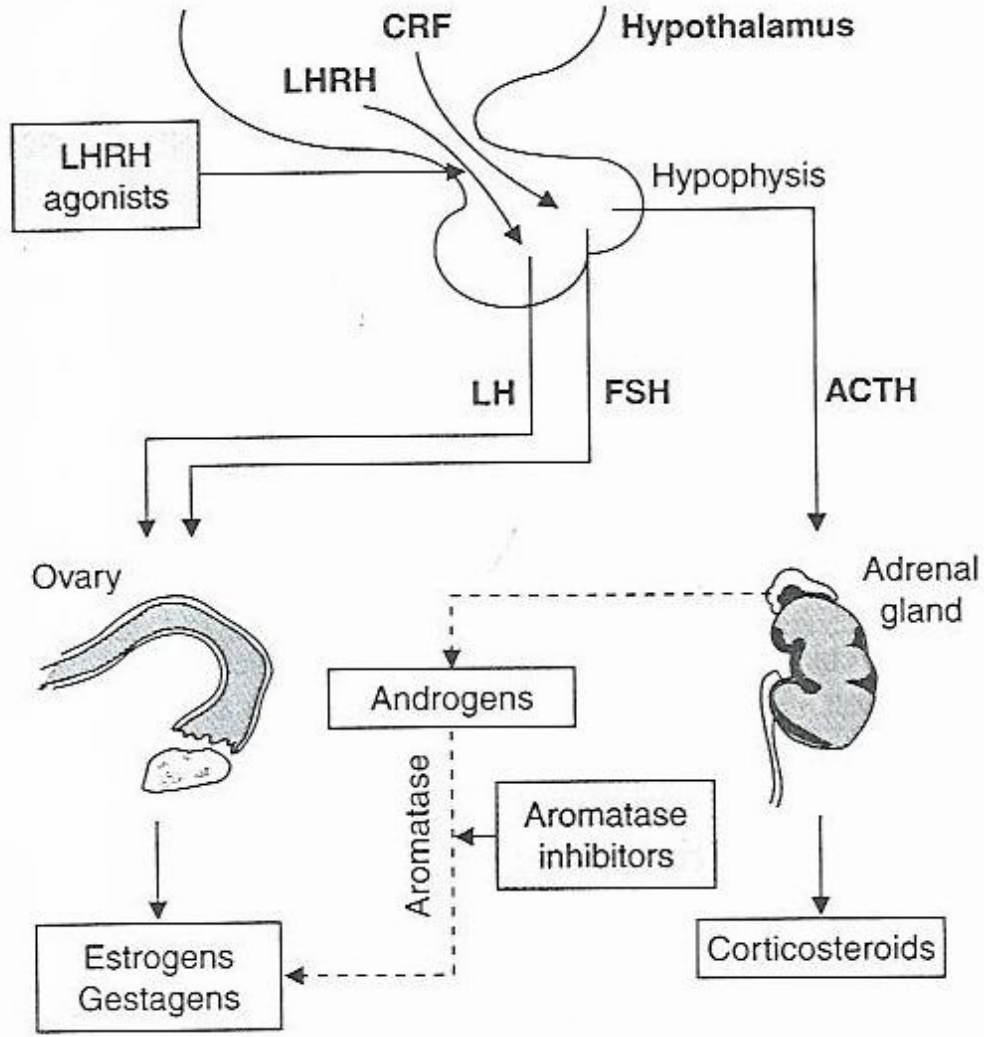
Endokrin tedaviye cevap alınabileceğinin en önemli göstergesi tümörde ER ve /veya PR varlığıdır. Tablo-3 de hormon reseptörleri ve endokrin tedaviye cevap oranları gösterilmiştir. İleri evre hastalıkta endokrin tedaviye cevap oranı ER pozitif iken %25.3 ve her iki reseptör pozitif iken % 80 dir (34). Endokrin tedaviye cevabı belirleyen diğer faktör ile; endokrin tedaviye önceden alınan cevap durumu, yumuşak doku ve kemik metastaz varlığı, ileri yaş, uzun hastalısız sağ kalım süresi, HER-2 /neu negatifliğidir (35).

Tablo:3 Hormon reseptörleri ve endokrin tedaviye cevap oranları (36)

ER	PR	CEVAP ORANI %
---	---	10
---	+	45
+	---	34
+	+	78

Endokrin ilaçların seçimi hastaların menopozal durumuna bağlıdır. Çünkü bu faktör östrojenin kaynağını belirler. Premenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı overlerdir. Az miktarda ekstragonadal dokularda ve aromataz aracılığıyla androstenedion ve testesterondan sağlanır. Şekil-1 de östrojen sentez yolları gösterilmektedir. Buna karşılık postmenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı periferal aromatazasyon ile sağlanır. Bu ana farklılıktan dolayı premenopozal ve postmenopozal kadınlarda östrojen üretimini azaltmak için farklı yaklaşımlar gerekir. Buna göre premenopozal kadınlarda östrojen üretiminin azaltılmasının en efektif yolu over ablasyonu /supresyondur. Postmenopozal kadınlarda hormonal tedavinin temeli aromataz inhibisyonuna dayanmaktadır (34).

Şekil 1: Meme kanserinin biyolojisinde hormon bağımlı yollar (21).



Tablo 4: Meme kanserinin endokrin tedavisinde eski ve yeni tedavi şekilleri (32)

Endokrin gland ablasyonu / supresyonu:

- Ooferektomi ↔ cerrahi veya radyoterapi
- Adrenalektomi ↔ cerrahi
- Hipofizektomi ↔ cerrahi

Hormonal maniplasyonlar:

1-progesteron → Medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate

2-Antiöstrojenler:

a) Nonsteroidal : Tamoksifene / Toremifene, Raloxifene

b) Pürsteroidal: Faslodex

3-Aromataz inhibitörleri:

a) Nonsteroidal : Aminoglutetmid, fadrozol, letrozol, anastrozol

b) Steroidal: 4-Hydroxy-androstenedione, Exemestan

4-GnRH analogları : Goserelin, Leuprorelin

5-Antiprogesteronlar : Mifepriston, Onapriston

Tamoksifen: Tamoksifen birinci jenerasyon selektif östrojen reseptör modulatörüdür (SERM) ve bazı organ ve sistemlere östrojenik bazılarında ise antiöstrojenik etki gösterir. 1980' li yıllarda postmenopozal meme kanserli kadınlarda standart adjuvan tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (37). Aynı zamanda 2000 United States NH Concensus ve 2001 St Galen Concensus konferansında premenopozal erken evre hormon reseptör pozitif invaziv meme kanserli kadınlarda adjuvan tamoksifenin 5 yıl süreyle kullanımı için görüş birliği sağlanmıştır (38).

Pre-postmenopozal erken evre meme kanserli 37000 hastada 1990 öcesi yapılan 55 randomize çalışmaların çoğunda tamoksifen 1 veya 2 yıl yada hiç kullanılmamıştı, bazılarında tamoksifen 5 yıl kullanılmıştı yada hiç kullanılmamıştı, veya 5 yıldan daha fazla kullanılmıştı. 1995 de Oxford çalışmasında indirek olarak tamoksifen kullanım süresi ile sonuçlar karşılaştırıldığında daha uzun kullanımın faydalı

olduğu gösterildi . Tamoksifenin 1, 2, 5 yıl kullanımı ile hastalıkta azalma oranı sırasıyla %18, %25, %42 idi. Mortalite azalım oranları sırasıyla %10, %15, %22 idi (37). Bu yarar hormon reseptör pozitif olanlarda sınırlı idi, hormon reseptör negatif olanlarda hemen hemen fayda sağlamamıştı. Tamoksifenin en fazla yararı ER pozitif tümörlü hastalarda gösterilmiştir. 5yıl tamoksifen alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında 10 yıllık DFS (hastaliksız yaşam süresi) nod (±) olanlarda % 15, OS (toplam sağ kalım süresi) nod (-) olanlarda %6, nod (+) olanlarda %11 idi. Tamoksifen premenopozal hastalarda ooferektomi ile eşdeğer etkiye sahiptir. Ayrıca başlangıçta tamoksifen ile tedavi edilmiş olan hastalarda progresif hastalık gelişmesi halinde ooferektomiye cevap alınmaktadır (39).

Yapılan çalışmalarda tamoksifenin kontralateral meme kanseri gelişme riskini azalttığı ve endometrial kanser riskinde artış yaptığı doğrulanmıştır (32,37). Endometrial kanser riskindeki artış muhtemelen östrojenik agonist etkisinden kaynaklanmaktadır (37). Tamoksifenin tromboembolik hastalıkları artırdığı ayrıca osteoporozu ve kardiovasküler morbiditeyi azalttığı söylenmektedir (37,40).

OVER ABLASYONU /SUPRESYONU (OA/OSP):

Son zamanlarda meme kanserinin tedavisinde OA çalışılmaktadır. Erken evre premenopozal meme kanserli kadın hastalar için adjuvan tedavide önemi açıkça gösterilmiştir. OA, premenopozal kadınlarda kanser gelişiminin major stimilatörü olan östrojenin ana kaynağının ortadan kaldırılması demektir. Geleneksel olarak OA cerrahi ya da RT ile sağlanır. Son zamanlarda LHRH agonistleri ile de östradiol düzeyi postmenopozal seviyeye indirilerek reversibl over supresyonu medikal olarak başarılmıştır (41).

Erken evre meme kanserli kadınların çoğuna cerrahi sonrası mikrometastazların gelişmesini engellemek, primer tümör hücrelerini elimine etmek ve OS ile DFS 'yi uzatmak için sistemik adjuvan tedavi verilmektedir. Erken evre meme kanserinde polikemoterapinin 1970'li yılların başında kullanılmaya girmesinden beri premenopozal kadınlarda adjuvan tedavi şekli olarak kemoterapi yaygın kullanılmaktadır (41). Bu kadınların bir çoğunda kemoterapinin amenore yaptığı bilinmektedir ve özellikle hormon duyarlı hastalarda yapılan çalışmalarda amenore gösterilmiştir. Amenore gelişenlerde gelişmeyenlere göre hastalık daha iyi seyretmektedir. Premenopozal

kadınlarda kemoterapinin overler üzerine toksik etkisi sıklıkla over supresyonuna yani amenoreye neden olmaktadır (42,43).

Cerrahi ablasyon (ooferektomi) avantajı overden hormon üretimini hızlı şekilde baskılamasıdır. Ancak cerrahiye bağlı riskler bulunur. Son zamanlarda laporoskopik teknikler uygulanması ile mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresi kısalmıştır. Cerrahi ooferektomi ile kalıcı ablasyon sağlanmakta ve erken menopoz meydana gelmektedir. Uzun dönemde osteoporoz ve kalp hastalığı gelişme riski artmaktadır (44,45).

RT ile OA cerrahiye alternatif olarak premenopozal kadınlarda kullanılır. Bununla beraber postmenopozal E2 düzeylerinin sağlanması cerrahiye göre yavaş ve inkomplettir. OA derecesi genelde doza bağlıdır. Özellikle 35 yaş altı kadınlarda OA sağlamak zor olabilir ve komplet OA sağlamak için yüksek doz RT gerekebilir (41).

Premenopozal meme kanserli kadınlarda 1996 da yapılan EBCTCG çalışmasında adjuvan tedavide OA nın rolü gösterilmiştir. Bu çalışmada 50 yaş altında 2102 erken evre nod (\pm) meme kanserli kadında cerrahi veya RT ile OA yaparak 15 yıllık DFS ve OS oranları belirgin olarak düzelmiştir (5,29).

İkinci bir çalışmada hormon duyarlı nod \pm (ve /veya tm 5 cm \uparrow) 732 meme kanserli hastada OA veya CMF olarak randomize edildi. 5 yıllık hastalısız sağ kalımda 68 aylık ortalama takip sonrası fark bulunmamıştır. ER (+) olanlarda over ablasyonu sonuçları daha iyi bulunmuştur (46).

LHRH analogu goserelin (zoladex)'in ileri evre premenopozal meme kanserli kadınlarda kullanımı 1990' da onaylandı. OA, Premenopozal erken evre meme kanserli hastalarda hormon duyarlı tümörlerde bir alternatif tedavi olarak önerilmektedir (47). LHRH analogları hipotalamik-hipofiz-over aksını indirek yolla etkileyerek östrojen üretimini azaltır. Normalde LHRH' nın hipotalamustan pulsatil salınımı hipofizden gonadotropin salınımına neden olur. Bunun sonucunda overlerden östradiol salgılanır. LHRH analogları LHRH' nın kendisinden daha hızlı şekilde pitüiter LHRH reseptörlerine bağlanır. LHRH analoglarının kronik uygulanması ile pitüiter LHRH reseptörlerinde down regülasyon meydana gelir.

Gonadotropin sekresyonu indirek şekilde baskılanır ve overde steroid üretimi durur. Medikal over supresyonunun avantajı ayaktan uygulanan basit bir tedavi olması ve tamamen geri dönüşümlü olabilmesidir. Böylece fertilitate korunabilmektedir. Ayrıca direkt antitümör etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Dezavantajı ise ilacın kesilmesi ile östrojenin hızla yükselerek tümör hücrelerini stimüle edebilmesidir. Ayrıca uzun dönemde osteoporoz, hiperkolesterolemi gibi semptomlara yol açmasıdır (35,36,48,49,50). Geniş adjuvan goserelin çalışmalarında 8000 ↑ hastada tek başına goserelin veya tamoksifen ile kombine olarak hormon duyarlı meme kanserli kadın hastalarda adjuvan tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (41).

ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer) çalışması 50 yaş altı pre/perimenopozal nod pozitif erken evre meme kanserli kadın hastalarda adjuvan goserelin monoterapisi ile CMF kemoterapisi karşılaştırıldı. Bu geniş randomize çalışmada 1640 hastada 102 merkezde yapıldı. Ortalama 6 yıl takibin sonucunda goserelin ve CMF ER(+) hastalarda hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım üzerine etkisi eşit bulundu (çalışma popülasyonunda ER % 74 pozitif). Bununla beraber ER negatif hastalarda CMF belirgin olarak avantajlı bulundu (50,51,52).

Son yapılan analizlerde ortalama 7.3 yıllık takipte sağ kalım üzerine ER(+) hastalarda goserelinin etkisi CMF ile benzerdi (52) . Amenore goserelin kullanılan grupta CMF den daha hızlı gelişti. Goserelin alan hastaların %95 ↑ inde 6 ay içinde amenore gelişirken CMF alan grupta bu oran % 60 idi. Ayrıca goserelin grubunda amenore hastaların çoğunda geri dönüşümlü idi ve sadece %33 ünde amenore kalıcı idi (3 yılda),CMF grubunda amenorenin kalıcılık oranı % 77 idi (51).

ZIPP (Zoladex in Premenopausal Patients) çalışmasında 2710 premenopozal 50 yaş altı nod ± hormon reseptör ± meme kanserli kadın hastalarda standart tedaviye goserelin ilavesi (cerrahi ± RT ± KT±Tamoksifen) araştırıldı. Hastalar goserelin, goserelin+tamoksifen, iki yıl tamoksifen, kontrol grubu olarak randomize edildi. Hastaların 2032 sinin ER durumu biliniyordu. Hastaların %68 sinin ER pozitif. Ortalama 66 ay takip sonrası goserelin alan grupta hastaliksız yaşam ve toplam sağ kalım da önemli oranda düzelmeye görüldü. Subgrup analizlerde de goserelinin en önemli etkisini ER (+) ve KT almayan hastalarda gösterdiğini desteklemektedir (53).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SWOG (South Western Oncology Group), CALGB (Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında 1504 premenopozal nod pozitif hormon reseptör (+) meme kanserli kadın hastalarda çalışıldı. Bu çalışmada cerrahi sonrası 6 kür CAF, 6 kür CAF + 5yıl goserelin, 6 kür CAF +Goserelin+ 5 yıl tamoksifen karşılaştırıldı. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım CAF +Goserelin +tamoksifen alanlarda %77, CAF+ goserelin alanlarda %70, CAF alanlarda % 67 olarak belirlendi (53).

IBCSG (İnternational Breast Cancer Study Group) çalışmasında 1060 premenopozal nod (--) hormon reseptör (±) meme kanserli kadın hastalarda çalışıldı. Cerrahi sonrası 6 kür CMF, 6 kür CMF +18 ay goserelin, 2 yıl goserelin, kontrol grubu olarak randomize edildi. Bu çalışmada adjuvan tedavi alanlarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım belirgin olarak daha iyiydi. Kontrol grubunda 5 yıllık DFS % 60, adjuvan tedavi alanlarda %77 idi. Son verilerde ER pozitif tümörlerde 5 yıllık DFS de goserelin ile CMF + goserelin alanlar arasında belirgin fark bulunmadı (%81- %88) (54).

Over ablasyonu erken evre hormon duyarlı premenopozal meme kanserinde adjuvan tedavide önemlidir. Over ablasyonunun DFS ve OS üzerine etkisi KT 'ye benzerdir. Yaklaşık olarak premenopozal meme kanserli kadın hastaların % 60 ında ER (+) dir ve böylece OA için uygun hastalardır. Cerrahi ve RT ile OA irreversibildir. Uzun dönemde erken menopoza bağlı yan etkiler görülmektedir. LHRH analoglarıda hormon duyarlı meme kanserinde alternatif adjuvan tedavi olarak sunulmuştur. Uluslar arası çalışmalarda goserelin ± tamoksifen ile KT' ye alternatif veya standart tedaviye ilave olabileceğini göstermiştir.

Son verilerde goserelin + tamoksifen alırken progresyon gelişirse goserelin + anastrozol kullanımının önemi gösterilmiştir (55). Premenopozal hastalarda goserelin + anastrozol kombinasyonunu Austrian Breast Study Group tarafından araştırılmaktadır (41).

Yayınlanan bir çok klinik guideline' larda hormon duyarlı premenopozal meme kanserinde OA tavsiye edilmektedir. En son NIHCS toplantısında hormon duyarlı hastalarda OA nun bazı KT rejimleri ile benzer sonuçlar verdiği kabul edilmiştir

(56). St Galen Konsensus toplantısında hormon duyarlı nod negatif orta ve yüksek riskli hastalarda OA ± tamoksifen, nod pozitif olanlarda OA + tamoksifen tavsiye edilmiştir ve bu konsensusta LHRH analogları da OA yöntemi olarak tanınmıştır (47). Premenopozal meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi tablo 5-6 da özetlenmiştir.

Tablo:5 premenopozal meme kanseri nod negatif hastalarda adjuvan tedavi (47)

Hasta	Düşük risk	Yüksek risk
▪Premenopozal reseptör (--)	----	KT (CMF /EC)
▪Premenopozal reseptör (+)	----/veya tamoksifen	OA+T+/-KT Veya KT +T±OA veya Tamoksifen veya Over ablasyonu

Düşük risk: Tümör <2 cm ve reseptör (+) grade 1, yaş>35

Yüksek risk: Tümör >2 cm veya yaş <35 veya Grade 2-3

CMF: siklofosfamid/ metotreksat /5 fluorourasil

EC: epirubisin / siklofosfamid

----: tedavi yok

Tablo 6:Premenopozal nod (+) meme kanserinde adjuvan tedavi (47)

Hasta	Tedavi
▪RESEPTÖR (negatif)	KT (EC,EC→CMF,CMF)
▪RESEPTÖR (+)	KT + Tamoksifen+/- --OA veya OA +Tamoksifen+/-KT

OA: Over ablasyonu

EC: Epirubisin / siklofosfamid

CMF: Siklofosfamid/ metotreksat/ fluorourasil

OSTEOPOROZ

Osteoporoz azalmış kemik kitlesi, kemik dokusunun bozulması, kemik kırılabilirliği ve kırılmaya meyilin artması ile karakterize bir kemik hastalığıdır (57). Normalde kemik metabolizması osteoklastların aracılık ettiği kemik yıkımı ve osteoblastların stimüle ettiği kemik oluşumu ile dengelenmektedir. Bu kemik yapımı ve yıkımı arasındaki hassas denge sayesinde iskelet kitlesinde bir değişiklik oluşmamaktadır. İskeletin %80'i femur boynu ve apendiküler iskelette daha çok görülen kortikal kemikten; %20'si de vertebra, kaburga, pelvis ve epifizde lokalize olan ve metabolik olarak daha aktif trabeküler kemikten oluşmaktadır (58,59).

Epidemiyoloji ve Klinik bulgular

Osteoporoz, dünya çapında yaklaşık 200 milyon insanı etkileyen en yaygın metabolik kemik hastalığıdır. Osteoporoz halen Amerika Birleşik Devletlerinde 28 milyon insanın sorunudur ve ülkedeki 65 yaş üzeri her 4 kadından birinin osteoporozu vardır. Kemik mineralizasyonu çocuklukta orta, adolesanda yüksek, erken erişkin çağda orta derecededir. Genellikle belirti olmamasına rağmen osteoporoz boy kısalığı, sırt ve bel ağrısı, dorsal kifoz ile kendini gösterir. Osteoporozda artmış kırık riski mevcuttur. Kırık riski özellikle distal ön kol, proksimal femur ve vertebradadır. Osteoporoz genel olarak kırık oluşana dek asemptomatiktir. Osteoporozun en sık bulgusu vertebra kırıklarıdır (59).

OSTEOPOROZDA RİSK FAKTÖRLERİ

Büyüme esnasında genetik, cinsiyet, beslenme durumu, vücut ağırlığı, fizik aktivite ve hormonal durum gibi risk faktörleri kemik kitlesi birikimini etkiler. Bunlar; beyaz ırk, kadın cinsiyet, ailede osteoporoz ve kırık hikayesi, ince vücut yapısı, geç menarş, erken menopoz, aşırı egzersize bağlı amenore, sedanter yaşam, sigara, kalsiyum alımı düşüklüğü ve protein alımı fazlalığı gibi faktörlerdir. Ayrıca beraberinde bulunan hipertiroidizm, romatoid artrit, malabsorbsiyon, hiperparatiroidizm, cushing sendromu, nörolojik hastalıklar ile kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı gibi durumlar kemik kaybını artırır (61).

Tablo 7 SEKONDER OSTEOPOROZ NEDENLERİ (60)

Endokrin hastalıklar	Kemik iliği ilgili hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Adrenal yetmezlik• Cushing Sendromu• Anorexia Nervosa-Bulimia Nevroza• Endometriozis• Gonadal yetersizlik (primer veya sekonder)• Hipertiroidizm• Hiperprolaktinemi• Diabetes mellitus• Nutrisyonel hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Amiloidoz• Hemakromatozis• Hemofili• Lösemi• Lenfoma• Mastostozis• Multipl Myeloma• Sarkoidoz• Pernisiyöz anemi• Talasemi• Orak hücreli anemi
GİS Hastalıkları	Organ Transplantasyonu
<ul style="list-style-type: none">▪ Alkol ile ilişkili karaciğer Hastalıkları▪ Gluten enteropatisi▪ Kronik aktif hepatit▪ Kronik kolestatik karaciğer Hastalıkları▪ Gastrektomi▪ İnflamatuar barsak hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">▪ Kemik iliği▪ Kalp▪ Böbrek▪ Karaciğer▪ Akciğer
<ul style="list-style-type: none">• Jejuno-ilial by-pass• Malabsorbsiyon sendromu• Pankreatik yetmezlik.• Parenteral nutrisyon• Primer biler siroz• İleri karaciğer hastalıkları	Çeşitli Hastalıklar
Çeşitli ilaçlar	<ul style="list-style-type: none">▪ Ankilozan spondilit▪ Kronik obstruktif akciğer hastalığı▪ Konjenital porfiria▪ İdiyopatik hiperkalsiüri▪ Multipl Skleroz▪ Romatoid artrit
<ul style="list-style-type: none">• Alüminyum bileşikleri• Antikoagülanlar• Antikonvülsanlar• Sigara içimi• Sitotoksik ilaçlar• Aşırı alkol alımı• Aşırı vitamin –A alımı• Glukokortikoidler• GnRH agonistleri• Heparin• Lityum• Aromataz inhibitörleri	Genetik Hastalıklar
	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipofosfotazya▪ Osteogenesis imperfekta

KEMİK METABOLİZMASININ BELİRLEYİCİLERİ

1-BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri metabolik kemik hastalıklarının özellikle de osteoporozun tanısında düşük role sahiptir. Bunun nedeni olarak; teknik kısıtlılık, diüurnal değişiklik göstermeleri, metabolizma ve klirenslerinin uluslararası bir standarta sahip olmaması ve depolanma özellikleri sayılabilir (62).

Biyokimyasal göstergeler daha hızlı değişkenlik gösterdiklerinden, metabolik kemik hastalıklarında özellikle osteoporozda tanıdan çok tedaviye olan cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal kemik belirleyicileri sınırlıdır. Ancak son yıllarda serum ve idrarda bulunan yeni belirleyiciler kemik hastalıklarının patolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur (63).

Kemik yapımını gösteren belirleyiciler, kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsindir.

Kemik yıkımını gösteren belirleyiciler, idrar ve serumda bakılan kollajen Tip I N-telopeptid, kollajen Tip I C- telopeptid, deoksihidroksiprolin ve hidroksiprolindir. Bunların yanında serumda Ca, P, PTH, Vitamin D ve idrarda Ca bakılabilir

A-KEMİK YAPIMININ BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ

Alkalen fosfataz (ALP)

Kemik yapımının en yaygın kullanılan belirleyicisi olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır. Yapımının yarısı kemik kökenli iken, diğer yarısı karaciğer, böbrek, barsak ya da gebelerde plasenta kökenlidir. Üstelik farklı yerlerden yapılan ALP moleküllerinin yapıları birbirine oldukça benzerdir. Bunların ölçüm işlemi sırasında ayırımı oldukça güç olabilir. Son yıllarda bALP (kemik spesifik ALP) ölçümünün, total ALP ölçümüne göre daha güvenilir olduğu şeklinde görüşler yaygınlanmıştır. bALP osteoblast membranında bulunur ve kemik mineralizasyonundan sorumludur. Osteoporozda bALP düzeyi yüksek, orta veya düşük olabilir. Menopozdan hemen sonraki dönemde kemik yıkımındaki artış nedeni ile serum total ALP düzeyi iki katına kadar çıkabilir. Aktivitedeki benzer artış hiperparatiroidi, tirotoksikoz, osteomalazi, malign tümörler, Paget hastalığı ve renal osteodistrofi gibi hastalıklarda da görülebilir (64).

Osteokalsin (kemik Gla protein)

Kemik matriksinin kollajen olmayan başlıca proteindir. Osteokalsin, K vitaminine bağlı bir proteindir. Sentezi sadece osteoblastlar ve odontoblastlar tarafından gerçekleşir. Üretilen osteokalsinin bir kısmı kemik matrikse girer. Kalan kısmı (%15-%30) ise dolaşıma katılır. (65). Histolojik ve kalsiyum kinetik çalışmalar ile osteoblastik aktivite ve osteokalsin düzeyi arasında önemli korelasyon olduğu bildirilmektedir. Diğer kemik yapım belirleyicilerinden farklı olarak osteokalsin seviyeleri kemik histolojisi ile paralellik gösterir. Geceleri yüksek, sabahları ise daha düşük olmak üzere sirkadien bir ritmi vardır. Bu nedenle kan değeri sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alınmalıdır (66,67).

Prokollajen –Tip I kemik sialoprotein

Tip I kollajenin öncüsü olup, kemik organik matriksinin %90'ını oluşturur. Kemik oluşumunun göstergesi olarak kullanılabilirse de bALP'i kadar spesifik bir parametre değildir.

B-KEMİK YIKIMININ BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ

Tartrat dirençli asit fosfataz

Osteoblast kökenli asit fosfatazı, asilamid jel üzerinde yürüterek tartrat direncini belirlemek yolu ile pankreas, prostat ve kan hücreleri kökenli asit fosfatazlardan ayırmak mümkündür. Kemik yıkımının belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmüş ise de yeri net olarak belirlenmiş değildir (66).

Tip I kollajen çapraz bağlı telopeptid

Kemik kollajenini yansıtması açısından önemlidir. Metabolik kemik hastalıklarında kemik histolojisi ile korelasyon gösterir.

Pridinyum çapraz bağları

Bu ürünler Pd ve Dpd oluşturmak üzere olgunlaşan kollajen fibrillerinden oluşur. Kemik yıkımı sırasında bu moleküllerin yıkımı ile çapraz bağlar idrarla atılır. Kemik döngüsünün artışı ile karakterize kemik hastalıklarında kemik yıkımının hassas belirleyicileridir.

Hidroksiprolin, hidroksilizin glikozidleri

Kollajen dokuda bulunan ve aminoasit yapısında olan OH prolin, kollajen yıkımı sırasında sentezlenir. Diyetteki proteinden ve diğer kollejen yapısındaki proteinlerden etkilendiği için hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkım belirleyicisidir.

OH prolin gibi hidroksilizinde kollajen ve kollejenoz proteinlerde bulunan bir aminoasittir. Kollajen metabolizmasının daha spesifik belirleyicisidir (66,67).

2-DEXA VE DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Osteoporoz tanısında biyokimyasal göstergeler yanında, KMD ölçümleri ve histomorfometrik ölçümler birbirini tamamlayan testlerdir. KMD ölçümünde en hassas yöntem DEXA'dır. Osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilir (68). İlk kez 1987'de kullanılmaya başlanmıştır. Kısa sürede uygulanır (2-6 dk). Lumbal bölge, femur veya tüm vücut ölçülebilir. Radyasyon dozu 1-3 mrem'dir. Duyarlılık oranı diğer tetkiklere göre yüksektir. KMD'deki değişiklikler değerlendirilirken mutlaka yaş, ırk ve cinsiyet göz önünde bulundurulmalıdır. DEXA incelemesinde T ve Z skorlarına göre değerlendirme yapılır. T skoru kırık riskini saptar. Kişinin KMD'sini, öngörülen ortalama pik KMD olan, aynı cinsiyetten ortalama 30 yaşındaki ile karşılaştırır. Aradaki farkı standart sapma (SS) olarak verir. Diğer bir deyişle T skoru, kişinin KMD'sinin ideal düzeye göre nasıl olduğunu gösterir. Z skoru, kişinin kemik kaybının beklenenin üzerinde olup olmadığını saptar. Kişi aynı yaş, cinsiyet ve etnik gruptan olan kontrollerin ortalaması ile karşılaştırılır. Fark SS olarak verilir (69,70,71).

Diğer görüntüleme yöntemleri ise single foton absorsiyometri (SPA), dual foton absorbiyometri (DPA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), Ultrason ve kantitatif manyetik rezonans (QMR) tetkikleridir.

KMD ölçümleri, WHO tarafından 4 kategoriye ayrılmıştır.

Normal : T skoru $>-1,0$

Osteopeni : T skoru $-1,0$ ve $-2,5$ arasındadır.

Osteoporoz: T skoru $< -2,5$

Saptanmış Osteoporoz: T skoru $< -2,5$ ve bir veya daha fazla kırığın bulunması

Z skoruna göre Osteoporoz: Z skoru < -2

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Ocak 2003-Haziran 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Kliniğinde yapılan prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (Kurul Karar No: 04/74). Hastaların tümü histopatolojik olarak kanıtlanmış meme kanserli hastalardı. Çalışmaya alınan tüm olgulara uygulanacak tedavi anlatıldı, ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılma için onay alındı.

Bu çalışma premenopozal-perimenopozal hormon resöptörü pozitif olan meme kanserli kadınlarda over ablasyonu sonrası erken dönemde osteoporoz gelişme riski ve derecesini saptamaya yönelik yapıldı.

HASTALAR

Çalışmaya premenopozal-perimenopozal östrojen, progesteron veya her ikisi pozitif olan meme kanserli kadın hastalar alındı. Çalışmaya 38 hasta alındı. Bu hastalardan 18' i iki yıl, 16' sı bir yıl takip edildi.

Bu çalışma sırasında üç hasta primer hastalına bağlı olarak ex oldu. Bir hasta kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak takipten çıkarıldı. Toplam 34 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı. Sonuçlar sağlıklı kadın kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alma kriterleri

Bu çalışmaya alınan hastalarda kabul kriterleri kanıtlanmış histopatolojik meme kanseri olan, son üç ay içinde adet görmüş olan, hormon resöptörü pozitif olan pre-perimenopozal meme kanserli kadın hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri

Çalışmaya hormon resöptör negatif olan meme kanserli premenopozal kadın hastalar, gebe ve emziren hastalar, herhangi endokrin (hipotiroidi, hipertiroidi, klinik olarak cushing hastalığı olmayan), kalp hastalığı, akciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, kalsiyum vit D kortikosteroid veya kemik mineral dansitesini etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar (meme kanserinde adjuvan endokrin tedavi için kullanılan ilaçlar hariç), kullanılan ilaçlara karşı allerjik reaksiyonu olanlar, kemik ve uzak metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta takibi ve değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalarda kemoterapi, cerrahi, radyoterapi veya hormonoterapi ile over ablasyonu planlandı. Bir hastada radyoterapi ile, 6 hastada kemoterapi ile 1 hastada önce hormonoterapi sonra cerrahi ile over ablasyonu sağlandı. 27 hastada hormonoterapi ile over ablasyonu sağlandı. Çalışmaya alınan hastalarda başlangıç, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl da kalsiyum (Ca), iyonize Ca (İ.Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), follikül stimulan hormon (FSH), lüteizan hormon (LH), östradiol (E2), prolaktin (PRL), osteokalsin, idrarda deoksipiridinolin (DPD) çalışıldı ve aynı dönemlerde lumbal bölge L1-4 ve femur boynundan kemik mineral dansitometri bakıldı.

Hastalara meme kanserinin evre ve riskine göre kemoterapi rejimi (CEF, CAF, Taxol+ Epirubisin) veya sadece hormonoterapi verildi. Eğer iki kür kemoterapi sonrası hastalar adet görüyorsa GnRH analogu olan Zoladex ile over ablasyonu

verildi. Zoladex 28 günde bir subkutan olarak iki yıl süreyle uygulandı. Ayrıca tüm hastalara kemoterapi sonrası 5 yıl süreyle tamoksifen 2x10 mg başlandı. Kemoterapi hastalara ayaktan, kemoterapi uygulama ünitesinde verildi. Kemoterapi öncesi tüm hastalara tam kan sayımı, total biokimya tahlilleri yapıldı. Her kür öncesi hastalar performans durumu açısından ve yan etkileri açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm hastalara kemoterapi, zoladex ve tamoksifene bağlı olabilecek yan etkiler anlatıldı.

Biyokimyasal Testler

Biyokimyasal tetkikler, Erciyes Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Tüm bireylerin bir gecelik açlık sonrası venöz kan örneklerinde, açlık kan şekeri (AKŞ), Ca, P, alkalenfosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamaglutamiltransferaz (GGT), bilirübin, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (Cr) çalışıldı.

Hormonal Tetkikler: Hormonal tetkikler, Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp Laboratuvarında çalışıldı. Prolaktin (PRL), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E₂), parathormon (PTH), CEA, CA15-3 düzeyleri ölçüldü. FSH (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (Normal değerler: Kadın için; foliküler: 2,5-12,5 mIU/ml, postmenopozal: 23-116 mIU/ml, erkek için; 1,4-8,1 mIU/ml), LH (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile Normal değerler: Kadın için; foliküler: 1,9-12,5 mIU/ml, postmenopozal: 16-54 mIU/ml, erkek için; 1,5-9,3 mIU/ml), E₂ (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (Normal değerler: Kadın için; foliküler: 11-69 pg/ml, postmenopozal: 0-37 pg/ml, erkek için; 0-52 pg/ml), PRL (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (Normal değerler: Kadın için; 2,8-29 ng/ml,,erkek için; 2-18 ng/ml), PTH (Biosource, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler: 6-29 pg/ml) çalışılmıştır.

Diğer Tetkikler:

Osteokalsin düzeyi, Erciyes Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Serum örnekleri çalışılincaya kadar -70 c° de saklandı. Serum örnekleri bioSource hOST EASIA kit ile microplate EL 309 autoreader marka ELİSA cihazı ile çalışıldı.

Deoksipiridinolin düzeyi, sabah ilk idrar sonrası alınan idrar örnekleri çalışılncaya kadar -72 c° de saklandı. Saklamadan önce 10 cc idrara 1 cc hidroklorik asit damlatıldı. İdrar örnekleri metrasystem marka kit ile ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Eş zamanlı idrar kreatinin değerine orantılandı. Sonuçlar nmol DPD/ mmol kreatinin olarak hesaplandı.

İ.Ca Bayer Diagnostic firmasına ait Chiron Diagnostic marka kan gazı aleti ile çalışıldı. (N:1.13-1.32 mmol/L)

Tüm bireylerin kemik mineral dansitesi (KMD) Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Hologic QDR 4500 cihazı ile Dual Energy X Ray Absorbtiometry (DEXA) yöntemi ile yapılmıştır. Ölçümler lumbal 1-4 vertebra, femur boynundan yapılmıştır. Bu bölgelerin T veZ skorları belirlenmiştir.

İSTATİKSEL YÖNTEM:

Parametrik koşulu sağlayan verilerin dağılımı $x\pm sd$ olarak tanımlandı. Verilerdeki normallik analizi, Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki istatistiksel fark, Student-t Önemlilik Testi ile belirlendi. Normal dağılıma uymayan verilerde ise, Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Gruplarda ikiden fazla tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında parametrik koşullarda tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, parametrik olmayan koşullarda friedman varyans analizi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizinde çoklu karşılaştırma testlerinden tukey, friedman testinde dunn's testi ile hangi grubun farklı olduğu belirlendi. Ölçüme dayanmayan veriler yüzde olarak tanımlandı. Farklılıklar ise Ki-kare (X^2) Testi kullanılarak tespit edildi. Değişkenler arasında Pearson katsayısı hesaplanarak ilişki bakıldı. SPSS istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya tamamı kadın 38 hasta alındı. Çalışmadan 3 hasta primer hastalığa bağlı ex olması ve 1 hastada kronik böbrek yetmezliği tespit edilmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Toplam 34 kadın hasta, 15 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

ER 10 hastada, PR 11 hastada, 13 hastada hem ER hem de PR pozitif. Hastaların yaş ortalaması 41.7 ± 5.58 (30-52) yıl, kontrol grubunu yaş ortalaması 42.06 ± 5.63 (30-51) yıl bulundu. Hastaların vucut kitle indeksi (VKİ) 29.54 ± 4.93 kontrol grubunun VKİ 29.80 ± 3.29 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubunda Ca, fosfor, idrarda deoksipiridinolin, osteokalsin, ALP, İyonize Ca, FSH, LH, östradiol, PTH, prolaktin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların bazal değerleri ile kontrol grubu arasında lumbal vertebra L1-4 kemik mineral dansitesi, lumbal vertebra T skoru, Z soru ve femur boynu kemik mineral dansitesi, femur boynu T skoru, femur boynu Z skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun ölçümleri Tablo 8' de özetlenmiştir.

Tablo8: Hasta ve kontrol grubunun kan-idrar değerlerinin ve çeşitli özelliklerinin dağılımı

	Hasta grubu (meme ca) n=34		Kontrol grubu n=15		Z değeri	P
	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max)	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max)		
Yaş	41.7±5.58	42 (30-52)	42.06±5.63	42(30-51)	0.643	0.520
Alp bazal	179.7±52.14	167.5(110-286)	182.13±61.24	153(121-321)	0.174	0.862
P bazal	2.74±0.53	2.55 (2-3.8)	3.0±0.64	3.0 (2.1-4.6)	1.293	0.217
Deoksipiridi nolin	13.29±10.17	9.15(1.23-32.17)	11.43±9.01	9.6 (1.57-31.8)	0.249	0.803
Osteokalsin	4.41±2.47	3.69(0.68-10.92)	5.43±3.72	5.3 (1-16.41)	0.868	0.385
FSH	9.5 ±14.06	3.66 (0.28-37.89)	9.66±11.90	5.37 (1.28-28.86)	1.193	0.233
LH	7.13±11.08	0.92 (0.10-21.8)	13.63±21.53	5.34(0.44-73.68)	1.964	0.233
Östradiol	88.41±39.48	82.45 (26.1-198)	89.06±48.69	79.3 (24.4-206.32)	0.456	0.649
PRL	9.03±4.82	7.6(2.78-18.55)	11.19±5.17	12 (4.37-22)	1.041	0.298
	Hasta grubu (Meme ca) n=34		Kontrol grubu n=15		t test	p
	$\bar{x} \pm ss$		$\bar{x} \pm ss$			
VKİ	29.54±4.933		29.80±3.299		0.183	0.856
Ca bazal	9.56±0.61		9.45±0.62		0.587	0.560
İ.ca bazal	1.18 ±0.07		1.17±0.03		0.507	0.614
PTH	17.03±8.55		18.46±6.01		0.590	0.559
Lumbal vertebra Kmd	1.023±0.104		1.008±0.134		0.425	0.673
Lumbal vertebra T skoru	-0.31±0.969		-0.19±1.428		0.356	0.724
Lumbal vertebra Z skoru	-0.08±0.951		0.13±1.442		0.648	0.520
Femur boynu Kmd	0.834±0.116		0.857±0.088		0.664	0.510
Femur boynu T skoru	-0.72±1.108		-0.22±0.818		1.568	0.124
Femur boynu Z skoru	-0.16±1.173		0.35±0.868		1.518	0.136

Çalışmaya alınan 34 hastanın 18'i iki yıl süreyle takip edildi. Bu hasta grubunda idrarda deoksipiridinolin, Ca, fosfor, iyonize Ca, ALP düzeyinde arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. FSH, LH düzeylerinde bazale göre 6.ay, 1.yıl, 2.yılda artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Osteokalsin düzeyleri arasında bazale göre ikinci yıl da istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p=0.004$). L1-4 kmd si ile osteokalsin arasında bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl da negatif yönlü korelasyon tespit edildi ($p=0.012$, $r=-0.57$). PTH seviyesinde bazale göre 6.ay-1.yıl-2.yıl da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Östradiol düzeyleri arasında da bazale göre 6.ay-1.yıl-2.yıl da istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$).

İki yıl takip edilen hastaların bazal L1-4 kmd leri bazal 1.029 ± 0.123 , 6.ayda 0.969 ± 0.122 , 1.yılda 0.955 ± 0.113 , 2.yılda 0.939 ± 0.125 idi ve bazale göre 6.ay-1.yıl-2.yıl, 6.ay ile 2.yıl daki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Lumbal vertebra T skoru bazal -0.35 ± 1.109 , 6.ayda -0.70 ± 1.128 , 1.yılda -0.85 ± 1.067 , 2.yılda -0.98 ± 1.157 olarak ölçüldü ve bazale göre 6.ay-1.yıl-2.yıl da, 6.ay ile 2.yıl arasında İstatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Lumbal vertebra Z skoru bazal -0.06 ± 1.085 , 6.ayda -0.42 ± 1.105 , 1.yılda -0.45 ± 1.082 , 2.yılda -0.55 ± 1.147 olarak ölçüldü ve bazale göre 6.ay-1.yıl-2.yıl daki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$).

Femur boynu kemik mineral dansitesi bazal 0.836 ± 0.144 , 6.ayda 0.832 ± 0.157 , 1.yılda 0.829 ± 0.152 , 2.yılda 0.786 ± 0.160 olarak ölçüldü bazal ile 2.yıl arasında ve 6.ay ile ikinci yıl arasındaki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Femur boynu T skoru bazal -0.74 ± 1.349 , 6.ayda -0.60 ± 1.516 , 1.yılda -0.73 ± 1.433 , 2.yılda -1.04 ± 1.586 olarak ölçüldü ve 6.ay değeri ile ikinci yıl arasındaki ölçüm karşılaştırıldığında 2. yıldaki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.038$). Femur boynu Z skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İki yıl takip edilen 18 hastanın bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ölçüm değerleri tablo 9-10 da gösterilmiştir.

TABLO 9: İKİ YIL TAKİP EDİLEN HASTALARIN ÖLÇÜMLERİNİN BAZAL-6.AY-1.YIL-2.YILDAKİ DEĞİŞİMLERİ

Ölçümler	Bazal	6.ay	1.yıl	2.yıl	Friedman kikare	P
	$\bar{x} \pm ss$ Med (Min-max) n=18	$\bar{x} \pm ss$ Med(Min-max) n=18	$\bar{x} \pm ss$ Med(Min-max) n=18	$\bar{x} \pm ss$ Med(Min-max) n=18		
Deoksi piridinolin	12.64±10.69 8.5 (1.23-29.33)	12.02±9.09 9.32 (2.29-32.17)	14.52±8.95 13.05 (2.24-27.6)	14.41±9.8 15.57(1.23-29.25)	1.80	0.615
Osteokalsin	4.18±2.77 3.11 (0.68-10.92) ^a	6.44±4.05 6.67 (0.65-12.99) ^{ab}	5.16±3.39 4.44 (1.61-12.1) ^{ab}	6.72±5.08 5.36(1.03-22.09) ^b	13.42	0.004
PTH	18.6 ± 6.80 18 (9-32)	20.85±9.22 17.25 (6-37)	19.61±7.38 (18.5 (9-34)	18.50 ±12.17 16.5 (3-55)	0.271	0.965
FSH	7.27±13.88 2.61 (1.23-37.89)	9.01±11.77 2.32 (0.65-33.93)	9.6±12.8 2.39 (0.72-38.56)	14.03±17.11 3.11 (0.99-59.1)	0.352	0.950
LH	6.44±12.48 0.77 (0.1-21.80)	4.08±6.24 0.52 (0-17.2)	4.95±7.73 0.56 (0.3-22.07)	9.06±13.15 0.77 (0.39-13.4)	1.382	0.710
E2	92.31±45.55 85.21 (26.10-198) ^a	34.05±18.48 33.69 (5.85-78.15) ^b	27.91±24.36 20.8 (4.23-98.45) ^b	35.51±27.06 21.52 (10.1-79.77) ^b	30.200	<0.001
Femur boynu Kmd	0.836±0.144 0.792 (0.604-1.100) ^a	0.832±0.157 0.800 (0.623-1.090) ^a	0.829±0.152 0.805 (0.616-1.128) ^{ab}	0.786±0.160 0.770 (0.396- +1.002) ^b	15.201	<0.001
Femur boynu T skoru	-0.74±1.349 -1.02 (-2.91- +1.22) ^{ab}	-0.60±1.516 -0.84 (-2.72 -+1.95) ^a	-0.73±1.433 -0.90 (-2.79- +1.80) ^{ab}	-1.04±1.586 -1.30 (-4.99 - +1.07) ^b	8.430	0.038
Femur boynu Z skoru	-0.16±1.439 -0.43 (-2.45 - +1.88)	-0.09±1.563 -0.32 (-2.29- +2.64)	-0.20±1.423 -0.60 (-2.34- +2.68)	-0.48±1.615 -0.77 (-4.44 - +1.84)	5.713	0.126

*:Çoklu karşılaştırma (Dunn's testi) sonucu elde edilen bulgulara giderken benzer harfler grubların benzer olduğunu farklı harflerde grublardaki farklılığı gösterir.

TABLO 10: İki yıl takip edilen hastaların ölçümlerinin bazal-6.ay-1.yıl-2.yıldaki değişimleri

Ölçümler	bazal	6.ay	1.yıl	2.yıl	F	P
	$\bar{x} \pm ss$ n=18	$\bar{x} \pm ss$ n=18	$\bar{x} \pm ss$ n=18	$\bar{x} \pm ss$ n=18		
Ca	9.17±0.64	9.70±0.505	9.55±0.515	9.75±0.410	0.668	0.576
P	2.74±0.58	2.96±0.606	3.24±0.708	3.12±0.809	1.976	0.129
ALP	176.72±55.3	172±53.010	171.55±64.1	175.50±63.344	0.052	0.984
İ. Ca	1.18±0.094	1.16±0.065	1.16±0.064	1.17±0.037	0.666	0.577
Lumbal vertebra Kmd	1.029±0.123 ^a	0.969±0.12 ^b	0.955±0.113 ^{bc}	0.939±0.125 ^c	29.85	<0.001
Lumbal vertebra T skoru	-0.35±1.109 ^a	-0.70±1.128 ^b	-0.85±1.067 ^{bc}	-0.98±1.157 ^c	19.59	<0.001
Lumbal vertebra Z skoru	-0.06±1.085 ^a	-0.42±1.015 ^b	-0.45±1.082 ^b	-0.55±1.147 ^b	12.63	<0.001

*:Çoklu karşılaştırma (Tukey testi) sonucu elde edilen bulgulara giderken benzer harfler grubların benzer olduğunu farklı harflerde grublardaki farklılığı gösterir.

Lumbal vertebra L1-4 kmd kaybı iki yıl takip edilen 18 hastada 6.ayda % 5.83, 1.yılda % 7.19, 2.yılda %8.74 olarak tespit edildi. Femur boynunda ise 6.ayda kmd kaybı % 0.047, 1.yılda %0.83, 2.yılda %5.98 olarak ölçüldü.

Çalışmaya alınan 18 hastada başlangıçta lumbal vertebrada T skoruna göre osteoporoz saptanmamışken birinci yıl sonunda 1 hastada, 2.yıl sonunda 3 hastada osteoporoz tespit edildi (3/18 -%16.6). Femur boynunda T skoruna göre başlangıçta 1 hastada osteoporoz vardı. İkinci yıl sonunda toplam 2 hastada osteoporoz tespit edildi.

Hastalardan 34 ünde 1 yıl takip yapıldı. Bir yıllık takipte Ca, iyonize Ca, ALP, idrarda deoksipiridinolin, osteokalsin, FSH, LH, PTH düzeyinde bazale göre 6.ay, 1.yıl ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Fosfor düzeyinde bazal ile 1.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p=0.024). Östradiol düzeyinde bazale göre 6.ay ve 1. yıl düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.001).

TABLO 11 :BİR YIL TAKİP EDİLEN HASTALARIN ÖLÇÜMLERİN BAZAL-6.AY-1.YILDAKİ DEĞİŞİMLERİ

Ölçümler	Bazal		6.ay		1.yıl		Friedman kıkare	p
	$\bar{x} \pm ss$ N=34	Med (Min-max)	$\bar{x} \pm ss$ N=34	Med (Min-max)	$\bar{x} \pm ss$ N=34	Med (Min-max)		
Ca	9.56±0.61	9.6 (8.2-11)	9.7±0.46	9.8(8.8-10.6)	9.67±0.59	9.6(8.4-11.3)	2.81	0.246
P	2.73±0.53	2.55 (2-3.8) ^a	3.01±0.60	2.95(2.1-4.4) ^{ab}	3.16±0.60	3.1 (2-5) ^b	7.46	0.024
ALP	179.70±52.14	167.5(110-286)	176.02±49.22	174(68-286)	174.3±57.23	166(93-288)	0.588	0.971
İ.Ca	1.18±0.07	1.19(0.97-1.32)	1.18±0.05	1.19(1.05-1.28)	1.17±0.06	1.17(1.08-1.30)	3.821	0.148
Deoksipiridinolin	13.29±10.17	9.15(1.23-32.17)	14.40±10.59	12.34(2.29-44.2)	14.64±8.49	14.3(2.24-28.92)	0.412	0.814
Osteokalsin	4.41±2.47	3.69(0.68-10.92)	5.47±3.95	4.11(0.65-14.49)	5.22±3.09	4.92(0.82-12.1)	0.412	0.814
PTH	17.03±8.55	15 (2-37)	17.86±10.77	14.37 (4-45)	16.41±7.91	15.5 (3-34)	1.348	0.510
FSH	9.50±14.06	3.66(0.28-37.89)	9.81±12.89	3.75(0.52-56.75)	9.01±11.72	2.92(0.43-38.5)	1.824	0.402
LH	7.13±11.08	0.92(0.10-21.8)	5.03±9.29	0.55(0-39.05)	5.08±8.18	0.53(0.43-28.79)	2.522	0.283
Östradiol	88.41±39.48	82.45(26.1-198) ^a	81.50±24.5	29.4(2.89-134.33) ^b	33.73±29.56	23.39(4.23-135.01) ^b	32.529	<0.001
PRL	9.03±4.82	7.60(2.78-18.55)	7.79±3.39	6.77(3.84-16.95)	7.02±3.35	6.03(2.75-17.34)	4.294	0.117
Lumbal kmd	1.024±0.10	1.034 (0.790-1.225) ^a	0.969±0.105	0.982(0.785-1.208) ^{ab}	0.945±0.095	0.954(0.746-1.159) ^b	16.059	<0.001
Lumbal T skoru	-0.31±0.97	-0.16(-2.33 -+1.62) ^a	-0.71±0.97	-0.58(-2.38-+1.46) ^{ab}	-0.94±0.90	-0.83(-2.74-+1.02) ^b	13.412	<0.001
Lumbal Z skoru	-0.08±0.95	0.07(-2.12-+1.98) ^a	-0.40±0.91	-0.26(-2.14-+1.21) ^{ab}	-0.56±0.94	-0.46(-2.52-+1.50) ^b	8.647	0.013
Femur boynu kmd	0.835±0.11	0.818(0.604-1.100)	0.829±0.130	0.827(0.623-1.090)	0.818±0.120	0.794(0.616-1.128)	1.647	0.439
Femur boynu Tskoru	0.72±1.108	-0.95(-2.91-+1.22)	-0.63±1.26	-0.56(-2.72-+1.95)	-0.79±1.142	-0.86(-2.79-+1.80)	3.059	0.217
Femur boynu Zskoru	-0.16±1.173	-0.20(-2.45-+1.88)	-0.09±1.306	-0.11(-2.29-+2.64)	-0.25±1.157	-0.51(-2.34-+2.68)	2.925	0.232

*:Çoklu karşılaştırma (Dunn's testi) sonucu elde edilen bulgulara giderken benzer harfler grubların benzer olduğunu farklı harflerde grublardaki farklılığı gösterir.

Bir yıl takip edilen 34 hastanın bazal, 6.ay, 1. yıldaki parametrik değişimleri Tablo 11 de gösterilmiştir.

Lumbal vertebra L1-4 kmd bazalde 1.024 ± 0.10 (0.790-1.225), 6.ayda 0.969 ± 0.105 (0.785-1.208), 1.yılda 0.945 ± 0.09 (0.746-1.159) olarak ölçüldü ve bazale göre 1.yıl daki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Lumbal vertebra T skoru bazalde -0.31 ± 0.97 (-2.33,+1.62), 6.ayda -0.71 ± 0.97 (-2.38, +1.46), 1.yılda -0.94 ± 0.90 (-2.74,+1.02) olarak ölçüldü bazal ile 1.yıl arasındaki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Lumbal vertebra L1-4 Z skoru bazalde -0.08 ± 0.95 (-2.12, +1.98), 6.ayda -0.40 ± 0.91 (-2.14, +1.219), 1.yılda -0.56 ± 0.94 (-2.52,+1.50) olarak ölçüldü ve bazal göre 1.yıl ölçümü istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Bir yıl takip edilen 34 hastanın femur boynu kmd, femur boynu T skoru, Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Bir yıl takip edilen 34 hastanın lumbal vertebra L1-4 de başlangıçta osteoporoz tespit edilmedi. Bir yıl takip sonrası 1 hastada osteoporoz tespit edildi.

Bir yıl takip edilen 34 hastanın lumbal vertebra L1-4 kmd kaybı 6. ayda % 5.37, 1.yılda % 7.71 femur boynunda ise 6.ayda %0.071, 1. yılda ise %2.3 olarak ölçüldü.

34 hastadan 4 tanesi KT almadı. 26 hasta zoladex ve tüm hastalar tamoksifen 2x10 mg aldı. KT, zoladex, tamoksifen alan 24 hasta (ktz) ile kemoterapi ve tamoksifen alan 6 hasta (kt) iki gruba ayrıldı. Ktz ve kt grubunun bazal, 6.ay, 1.yılda parametreler üzerine etkisi Tablo 12-13-14 de gösterildi. Her iki grup arasında bazal,6.ay ve 1.yılda Ca, fosfor, ALP, iyonize Ca, osteokalsin, E2, PTH, lumbal kmd-Tskoru-Zskoru ve femur boynu kmd- T skoru – Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sadece idrar deoksipiridinolin düzeyinde bazal ve 6.ayda kt grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.006$).

TABLO 12: KTZ ve kt grubunun bazal degerlerinin karşılaştırılması

Bazal ölçümler	KTZ n=24		KT n=6		z	p
	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max)	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max)		
Ca	9.64±0.64	9.7(8.2-11)	9.56±0.57	9.5(9-10.6)	0.468	0.640
P	2.77±0.53	2.60(2-3.8)	2.41±0.38	2.3 (2.1-3.1)	1.648	0.099
ALP	178.31±50.32	167.5(110-286)	198.83±52.23	192(134-263)	0.752	0.452
İ.Ca	1.18±0.08	1.18(0.97-1.32)	1.17±0.03	1.19(1.13-1.21)	0.208	0.835
DPD	10.52±8.33	8.20(1.23-26.99)	23.99±8.84	25.89(6.79-32.17)	2.748	0.006
Osteokalsin	4.49±2.31	3.96(1.63-9.61)	3.76±2.27	3.5(0.68-7.34)	0.467	0.641
Östradiol	96.22±39.07	88.65(53-198)	69.54±46.32	60.51(26.1-154)	1.659	0.097
PTH	17.79±8.32	15.5 (6-36)	15.33±11.57	13 (2-37)	0.624	0.541
Lumbal kmd	1.026±0.10	1.049(0.790-11.225)	1.014±0.11	1.024(0.881-1.197)	0.518	0.604
Lumbal T skoru	-0.25±0.99	0.02(-2.33+1.62)	-0.45±1.09	-0.26(-1.9+1.09)	0.467	0.641
Lumbal Z skoru	-0.05±0.95	0.18(-2.12+1.98)	-0.09±1.09	-0.11(-1.40+1.50)	0.207	0.836
Femur boynu kmd	0.846±0.12	0.836(0.604-1.100)	0.806±0.05	0.818(0.713-0.860)	0.622	0.534
Femur boynu Tskoru	-0.59±1.18	-0.72(-2.91+1.22)	-1.09±0.564	-1.13(-1.87,-0.44)	0.881	0.378
Femur boynu Zskoru	-0.05±1.23	-0.13(-2.45+1.83)	-0.43±0.64	-0.42(-1.15+0.40)	0.648	0.517

TABLO 13: ktz ve kt grubunun 6.ay değerlerinin karşılaştırılması

6.aydaki ölçümler	ktz n=24	kt n=6	z	p
	$\bar{x} \pm ss$ Med (Min-max)	$\bar{x} \pm ss$ Med (Min-max)		
Ca	9.75±0.48 9.8(8.8-10.6)	9.75±0.32 9.8 (9.2-10.1)	0.000	1.000
P	2.98±0.62 2.9(2.1-4.4)	3.15±0.739 3.25 (2.2-3.9)	0.467	0.640
ALP	171.7±49.79 173.5(68-286)	206.8±45 217.7 (136-262)	1.530	0.216
İ.Ca	1.18±0.05 1.19(1.08-1.28)	1.19±0.03 1.20(1.14-1.23)	0.234	0.815
DPD	12.93±11.18 11.37(2.29-44.2)	21.05±5.36 21.58(12.5-26.79)	2.229	0.026
Osteokalsin	6.02±4.00 5.24(1.05-14.49)	3.78±3.36 2.65(0.65-8.63)	1.556	0.120
Östradiol	26.1±14.29 23.98(2.89-60.53)	46.96±49.8 23.01(6.99-134.33)	0.207	0.836
PTH	17.77±11.21 14.37 (4-45)	14.83±8.95 15(4-30)	0.415	0.705
Lumbal kmd	0.969±0.10 0.978(0.790-1.208)	0.962±0.13 1.00(0.785-1.124)	0.104	0.917
Lumbal T skoru	-0.70±0.95 -0.65(-2.34-+1.46)	-0.76±1.21 -0.38(-2.38-+0.70)	0.104	0.917
Lumbal Z skoru	-0.44±0.84 -0.30(-2.14-+0.90)	-0.26±1.14 -0.15(-1.67-+1.21)	0.415	0.678
Femur boynu kmd	0.844±0.13 0.838(0.623-1.090)	0.791±0.07 0.797(0.693-0.877)	0.700	0.484
Femur boynu Tskoru	-0.51±1.30 -0.53(-2.72-+1.95)	-1.03±0.78 -0.96(-2.01,-0.18)	0.700	0.484
Femur boynu Zskoru	0.06±1.30 0.02(-2.29-+2.64)	-0.26±0.83 -0.34(-1.18-+0.78)	0.363	0.757

TABLO 14: ktz ve kt grubunun 1.yıl değerlerinin karşılaştırılması

1.yıldaki ölçümler	ktz n=24		Kt n=6		z	p
	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max)	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max)		
Ca	9.72±0.65	9.6(8.4-11.3)	9.63±0.43	9.6(9-10.2)	0.338	0.735
P	3.23±0.62	3.2(2-5)	3.01±0.53	2.95(2.3-3.8)	0.754	0.451
ALP	175.4±61.43	166(93-288)	178.16±36.27	180(131-231)	0.415	0.678
İ.Ca	1.17±0.06	1.17(1.08-1.30)	1.17±0.04	1.18(1.09-1.23)	0.026	0.979
Deoksipiridinolin	14.3±8.32	13.05(2.24-28.92)	17.34±9.95	19.35(3.18-27.6)	0.518	0.604
Osteokalsin	5.32±3.01	4.98(0.82-11)	4.56±3.03	4.01(1.61-8.38)	0.493	0.622
Östradiol	27.11±19.20	22.24(7.89-76.58)	56.42±47.95	67.5(6.75-135.01)	1.763	0.078
PTH	16.42±8.62	15 (3-34)	16.83±7.33	15(10-26)	0.234	0.820
Lumbal kmd	0.947±0.08	0.952(0.746-1.140)	0.940±0.140	0.954(0.759-1.159)	0.104	0.917
Lumbal T skoru	-0.90±0.85	-0.78(-2.74-+0.80)	-1.05±1.28	-1.09(-2.61-+1.02)	0.467	0.641
Lumbal Z skoru	-0.56±0.90	-0.46(-2.52-+1.30)	-0.59±1.27	-0.57(-1.97-+1.50)	0.311	0.756
Femur boynu kmd	0.832±0.12	0.818(0.616-1.128)	0.771±0.06	0.778(0.686-0.851)	1.192	0.233
Femur boynu Tskoru	-0.66±1.124	-0.70(-2.79-+1.50)	-1.20±0.63	-1.07(-2.09,-0.43)	1.167	0.243
Femur boynu Zskoru	-0.17±1.12	-0.45(-2.34-+1.80)	-0.54±0.63	-0.74(-1.06-+0.56)	0.726	0.468

Kt grubunun Ca, fosfor, ALP, iyonize Ca, DPD, osteokalsin, E2, PTH üzerine bazal, 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. Ayrıca femur boynu kmd-T skoru ve Z skoru üzerine de bazal, 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. Lumbal L1-4 kmd bazal 1.014 ± 0.11 , 6.ayda 0.962 ± 0.13 , 1.yılda 0.940 ± 0.140 olarak ölçüldü ve bazal göre 1. yıl ölçümü istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.029$). Lumbal L1-4 T skoru bazal $-0.45 \pm 1.09 (-1.9,+1.09)$, 1.yılda $-1.05 \pm 1.28 (-2.61,+1.02)$ olarak ölçüldü ve bazal göre 1. yıl daki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.029$). Lumbal L1-4 Z skoru bazal $-0.09 \pm 1.09 (-1.40,+1.50)$, 1.yılda $-0.59 \pm 1.27 (-1.97,+1.50)$) olarak ölçüldü ve

bazal ile 1. yıl arasındaki ölçüm istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.029$). Tablo 15 de kt grubunun bazal, 6.ay ve 1. yıldaki etkisi gösterildi.

Ktz grubunun Ca, fosfor, ALP, PTH, iyonize Ca, DPD, osteokalsin, femur boynu kmd-T skoru ve Z skoru üzerinede bazal, 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı.

Ktz grubunda bazal E2 düzeyi 96.22 ± 39.07 (53-198), 6.ayda 26.1 ± 14.29 (2.89-60.53), 1.yılda 27.11 ± 19.20 (7.89- 76.58) olarak ölçüldü ve bazal göre 6.ay ve 6.ay ile 1.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu ($p < 0.001$).

Ktz grubunda lumbal L1-4 kmd bazal 1.026 ± 0.10 (0.790-1.225), 6.ayda $0.969 \pm 0.790-1.208$, 1.yılda 0.947 ± 0.08 (0.746-1.140) olarak ölçüldü ve bazal göre 6.ay ve 1.yıl ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$).

Lumbal vertebra T skoru bazalde -0.25 ± 0.99 (-2.33,+1.62), 6.ayda -0.70 ± 0.95 (-2.34,+1.46), 1.yılda -0.90 ± 0.85 (-2.74,+0.80) olarak ölçüldü ve bazal göre 6.ay ve 1.yıl ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$).

Lumbal vertebra Z skoru bazalde -0.05 ± 0.95 (-2.12,+1.98), 6.ayda -0.44 ± 0.84 (-2.14,+0.90), 1.yılda -0.56 ± 0.90 (-2.52,+1.30) olarak ölçüldü ve bazal ile 6.ay-1.yıl arasında ölçüm de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Ktz ve kt grubunun bazal, 6.ay, 1.yıl daki ölçümler üzerine etkisi Tablo 15-16 da gösterildi.

TABLO 15 : ktz grubunun ölçümler üstüne bazal-6.ay-1.yıldaki etkisi

ktz grubu	Bazal		6.ay		1.yıl		Friedman kikare	p
	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max) n=24	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max) n=24	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max) n=24		
Ca	9.64±0.64	9.7 (8.2-11)	9.75±0.48	9.8(8.8-10.6)	9.72±0.65	9.6(8.4-11.3)	0.787	0.675
P	2.77±0.53	2.60 (2-3.8)	2.98±0.62	2.9(2.1-4.4)	3.23±0.62	3.2(2-5)	4.326	0.115
ALP	178.31±50.32	167.5 (110-286)	171.7±49.79	173.5(68-286)	175.4±61.43	166(93-288)	0.333	0.846
İ.Ca	1.18±0.08	1.18 (0.97-1.32)	1.18±0.05	1.19(1.08-1.28)	1.17±0.06	1.17(1.08-1.30)	2.860	0.239
DPD	10.52±8.33	8.20 (1.23-26.99)	12.93±11.18	11.37(2.29-44.2)	14.3±8.32	13.05(2.24-28.92)	2.583	0.275
Osteokalsin	4.49±2.31	3.96 (1.63-9.61)	6.02±4.00	5.24(1.05-14.49)	5.32±3.01	4.98(0.82-11)	3.250	0.197
Östradiol	96.22±39.07	88.65 (53-198)	26.1±14.29	23.98(2.89-60.53) ^b	27.11±19.20	22.24(7.89-76.58) ^c	46.083	<0.001
PTH	17.79±8.33	15.5 (6-36)	17.77±11.25	14.37 (4-45)	16.42±8.62	15 (3-34)	2.580	0.275
Lumbal kmd	1.026±0.10	1.049 (0.790-1.225) ^a	0.969±0.10	0.978(0.790-1.208) ^b	0.947±0.08	0.952(0.746-1.140) ^b	32.484	<0.001
Lumbal T skoru	-0.25±0.99	0.02 (-2.33-+1.62) ^a	-0.70±0.95	-0.65(-2.34-+1.46) ^b	-0.90±0.85	-0.78(-2.74-+0.80) ^b	31.083	<0.001
Lumbal Z skoru	-0.05±0.95	0.18(-2.12-+1.98) ^a	-0.44±0.84	-0.30(-2.14-+0.90) ^b	-0.56±0.90	-0.46(-2.52-+1.30) ^b	24.250	<0.001
Femur boynu kmd	0.846±0.12	0.836(0.604-1.100)	0.844±0.13	0.838(0.623-1.090)	0.832±0.12	0.818(0.616-1.128)	4.750	0.093
Femur boynu Tskoru	-0.59±1.18	-0.72 (-2.91-+1.22)	-0.51±1.30	-0.53 (-2.72-+1.95)	-0.66±1.124	-0.70(-2.79-+1.50)	3.083	0.214
Femur boynu Zskoru	-0.05±1.23	-0.13 (-2.45-+1.83)	0.06±1.30	0.02 (-2.29-+2.64)	-0.17±1.12	-0.45(-2.34-+1.80)	3.935	0.140

*:Çoklu karşılaştırma (Dunn's testi) sonucu elde edilen bulgulara giderken benzer harfler grupların benzer olduğunu farklı harflerde gruplardaki farklılığı gösterir

TABLO 16: kt grubunun ölçümler üstüne bazal-6.ay-1.yıldaki etkisi

Kt grubu	Bazal		6.ay		1.yıl		Friedman kikare	p
	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max) n=6	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max) n=6	$\bar{x} \pm ss$	Med (Min-max) n=6		
Ca	9.56±0.57	9.5(9-10.6)	9.75±0.32	9.8 (9.2-10.1)	9.63±0.43	9.6(9-10.2)	0.087	0.956
P	2.41±0.38	2.3 (2.1-3.1)	3.15±0.739	3.25 (2.2-3.9)	3.01±0.53	2.95(2.3-3.8)	6.333	0.520
ALP	198.83±52.23	192(134-263)	206.8±45	217.7 (136-262)	178.16±36.27	180(131-231)	3.000	0.252
İ.Ca	1.17±0.03	1.19(1.13-1.21)	1.19±0.03	1.20(1.14-1.23)	1.17±0.04	1.18(1.09-1.23)	5.304	0.072
DPD	23.99±8.84	25.89(6.79-32.17)	21.05±5.36	21.58(12.5-26.79)	17.34±9.95	19.35(3.18-27.6)	1.333	0.570
Osteokalsin	3.76±2.27	3.5(0.68-7.34)	3.78±3.36	2.65(0.65-8.63)	4.56±3.03	4.01(1.61-8.38)	1.333	0.570
Östradiol	69.54±46.32	60.51(26.1-154)	46.96±49.8	23.01(6.99-134.33)	66.42±47.95	67.5(6.75-135.01)	4.000	0.184
PTH	15.33±11.57	13 (2-37)	14.83±8.95	15 (4-30)	16.83±7.33	15(10-26)	0.333	0.846
Lumbal kmd	1.014±0.11	1.024(0.881-1.197) ^a	0.962±0.13	1.00(0.785-1.124) ^{ab}	0.940±0.140	0.954(0.759-1.159) ^b	7.000	0.029
Lumbal T skoru	-0.45±1.09	-0.26(-1.9-+1.09) ^a	-0.76±1.21	-0.38(-2.38-+0.70) ^{ab}	-1.05±1.28	-1.09(-2.61-+1.02) ^b	7.000	0.029
Lumbal Z skoru	-0.09±1.09	-0.11(-1.40-+1.50) ^a	-0.26±1.14	-0.15(-1.67-+1.21) ^{ab}	-0.59±1.27	-0.57(-1.97-+1.50) ^b	7.000	0.029
Femur boynu kmd	0.806±0.05	0.818(0.713-0.860)	0.791±0.07	0.797(0.693-0.877)	0.771±0.06	0.778(0.686-0.851)	4.333	0.142
Femur boynu Tskoru	-1.09±0.564	-1.13(-1.87,-0.44)	-1.03±0.78	-0.96(-2.01,-0.18)	-1.20±0.63	-1.07(-2.09,-0.43)	1.130	0.570
Femur boynu Zskoru	-0.43±0.64	-0.42(-1.15-+0.40)	-0.26±0.83	-0.34(-1.18-+0.78)	-0.54±0.63	-0.74(-1.06-+0.56)	2.333	0.430

*:Çoklu karşılaştırma (Dunn's testi) sonucu elde edilen bulgulara giderken benzer harfler grubların benzer olduğunu farklı harflerde grublardaki farklılığı gösterir.

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen, üçüncü sırada ölüme yol açan kanserdir ve insidansı her yıl artmaktadır (1,2,3). Meme kanserindeki çok sayıda yeni tedavi yöntemleri ve koruma yöntemleri sonucunda hastalar daha uzun süre yaşamaktadır. Yaşam süresinin uzaması ile birlikte yaşam kalitesindeki artışın önemi artmaktadır.

Meme kanserinde E2 rolü üzerine yapılan çalışmalarda insanlardaki meme kanserinin uyarısında önemli rol aldığı gösterildi. Östrojen normal meme epitel hücrelerini stimüle, meme kanser hücrelerini prolifer eder ve meme kanseri için risk faktörleri arasındadır. E2 kemik kitlesinin devamı için önemli rol oynar (72). Çalışmamızda da E2 ile lumbal vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesi arasında pozitif yönde korelasyon bulduk ($p=0.178$ $r=0.33$, $p=0.737$, $r=0.085$).

Meme karsinogenezisinde rol oynayan E2' yi baskılamak meme kanserinin tedavisinde ana hedeftir. Premenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı overlerdir ve daha az miktarda da androjenlerin periferik aromatisasyonu ile E2 sentezlenmektedir. Son birkaç dekattır özellikle son zamanlarda meme kanserinin tedavisinde hormonoterapi ve OA çalışılmaktadır. Erken evre premenopozal meme kanserli kadın hastalar için OA' nun önemi adjuvan tedavide açıkca gösterilmiştir.

Geleneksel olarak OA cerrahi yada RT ile sağlanmaktadır. Son zamanlarda LHRH agonistleri ile de over fonksiyonlarının supresyonu medikal olarak başarılmıştır ve E2 düzeyini postmenopozal düzeye indirmek için cerrahi ve RT' ye oranla daha fazla kullanılmaktadır (41,73).

OA sonucunda prematür menopozla ilişkili olarak uzun dönemde kemik mineral dansitesinde (kmd) azalma beklenmektedir. Kemik metabolizması over fonksiyonlardan yüksek derecede etkilenmektedir. Erken menopoz osteoporoz için güçlü bir prediktif faktördür Menopozun başlamasından sonra E2' deki düşüş ile birlikte kemik kaybı başlamaktadır (74).

Kmd' deki östrojen duyarlı değişiklikler sonucu kalça ve lumbal vertebrada E2 baskılanması sonucu çok hızlı bir kayıp olur ve osteoporotik fraktür sıktır. Adjuvan KT çalışmalarında amenoreik kadınlarla over fonksiyonları devam eden kadınlar karşılaştırıldığında amenoreik kadınlarda kemik kitlesinde belirgin azalma gösterilmiştir (75,76).

Meme kanserli kadınlarda osteoporoz riskinin artışı genel olarak prematüre over yetmezlik, kemoterapik ilaçların direkt etkisi, meme kanserinin direkt etkisi, saf antiöstrojen hormonal ajanların ve aromataz inhibitörlerinin etkisi ile olmaktadır (77).

Adjuvan KT erken evre meme kanserinde DFS ve OS uzaması için kullanılmaktadır. Sık yan etkilerden birisi ovaryan yetmezlik ve erken menopozdur. İlave olarak sıcak basması, gece terlemesi, genitoüriner semptomlar, infertilite ve kemik kaybıdır (78,79).

Alkilleyici ajanların uygulanması sonrası gonadal disfonksiyon meydana gelmektedir. Alkilleyici ajanları takiben overlerde meydana gelen değişiklikler neticesinde sekonder folliküllerin sayısı azalır ve fibrozis ile folliküller kaybolur. Premenopozal kadınlarda overlerde postmenopozal hastalara benzer değişiklikler görülür (80,81).

Bir çalışmada adjuvan KT alan premenopozal meme kanserli kadınlar ile adjuvan KT almayan meme kanserli kadınlar karşılaştırılmış, adjuvan KT alanlarda %71 erken menopoz gelişirken (menopoz yaşı 41), adjuvan KT almayanların %16 sında ortalama 47 yaşında menopoz gelişmiştir. Adjuvan KT alan premenopozal meme kanserli kadınlarda kmd' si önemli oranda düşük bulundu. Diğer çalışmalarda Adjuvan KT alan premenopozal meme kanserli kadınlarda kmd de 2 yılda lumbal vertebrada %8-10, femur boynunda %4-6 arasında düşüş gösterildi (75,82,83).

Vehmanen ve arkadaşları 148 premenopozal meme kanserli kadın hastada CMF kemoterapisi sonrası kmd 'e etkisini araştırdılar. 75 hastanın metastaz nedeniyle çalışmadan çıkarıldığı çalışmada kalan 73 hastanın 23'ünde kemoterapiden 1 yıl sonra kalıcı amenore gelişti ve 3.yıl sonunda lumbal vertebrada %7.5 (p<0.001), femur boynunda %3.5 (p=0.002) kmd kaybı bulundu (84).

L Shapiro ve arkadaşları erken evre meme kanserli kadın hastalarda adjuvan KT ilişkili over yetmezliğinin kemik üzerine etkilerini incelemek için yaptıkları prospektif çalışmada KT alan 69 kadın hastaya tedavi öncesi, 6.ay, 1.yılda lumbal vertebra ve femur boynu kmd leri çekildi. Çalışmada bir yılı 49 hasta tamamladı ve 35 hastada (%71) amenore gelişti, bunların 26 sı tamoksifen kullanmıştı ve bu hastaların yaş ortalaması 44 idi. 14 hastada amenore gelişmedi (%29), bu hastaların hepside tamoksifen kullandı ve yaş ortalamaları 38 idi. Kmd' deki değişim oranı over yetmezliği olanlarda 6.ayda lumbal vertebrada % 4 ↓ (p<0.001), femur boynunda % 2.6 ↓ (p<0.001) azalmıştı. Amenore gelişmeyenlerde 6.ayda lumbal vertebrada kmd % 1, femur boynunda % 0.5 azaldı. Birinci yıl sonunda amenore gelişen kadınlarda lumbal vertebrada % 3.7 femur boynunda % 2 (p<0.001) azaldı, amenore gelişmeyenlerde 1.yıl sonunda lumbal vertebrada % 0.2, femur boynunda % 0.6 artış görüldü. Kmd' deki belirgin azalma 6.ayda görüldü, 1.yıla doğru hafif artış görüldü. Buna karşılık menstruel fonksiyonları sürenlerde kmd de değişiklik görülmedi. E2' hızlı düşüşü nedeniyle ilk 6 ayda belirgin kmd kaybı görüldü; doğal menopozda ise E2' deki düşüş birkaç yılda ve dalgalı olmaktadır (85).

Current çalışmasında yaş ortalaması 44 olan kemoterapi alan ve kemoterapi ilişkili over fonksiyonları baskılanan 35 hastada 1. yıl sonunda femur boynu kmd kaybı %4.6, lumbal vertebrada kmd' kaybı % 7.7 olarak bulundu (85).

Powles ve arkadaşları adjuvan KT ve çoğu tamoksifen alan 118 hastada yaptıkları çalışmada KT sonrası over fonksiyonların supresyonu sonrası 1.yıl sonunda lumbal vertebra kmd sinde % 4 kayıp buldular (86).

Saarto ve arkadaşları yaş ortalaması 44 olan 22 hastada yaptıkları çalışmada KT ilişkili amenore sonrası 1.yıl sonunda femur boynunda %1.9, lumbal vertebrada %6.8 kmd kaybı bulundu (83).

Delmas ve arkadaşları yaş ortalaması 47 olan 26 hastada yaptıkları çalışmada KT sonrası over fonksiyonların supresyonu sonrası 1.yıl sonunda lumbal vertebrada % 2.7 kayıp bulundu (82).

Bizim çalışmamızda 1.yılda kmd' deki azalış lumbal vertebrada %7.75, 2.yılda %8.7 femur boynunda 1.yılda % 0.83, 2.yılda 5.98 olarak bulduk . Aynı şekilde T skoru da istatiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Bu çalışmalardaki sonuçlar gösterdiği KT ilişkili over yetmezlik gelişen kadınlarda trabeküler kemikte belirgin olmak üzere kmd kaybı olduğunu gösterdi.

Tamoksifen birinci jenerasyon selektif E2 resöptör modülatörüdür ve bazı organ ve sistemlere östrojenik bazılarına ise antiöstrojenik etki gösterir. 2000 United States NH ve 2001 St Galen Konsensus konferansında premenopozal erken evre hormon resöptör pozitif invaziv meme kanserli kadınlarda adjuvan tamoksifenin 5 yıl süreyle kullanımı için görüş birliği sağlanmıştır. Tamoksifen premenopozal kadınlarda oofektomi ile eşdeğer etkiye sahiptir ve en az toksik olan hormonal tedavidir (37,38,39,87).

Premenopozal kadınlarda tamoksifen östrojenin kemik üzerine olan etkilerini inhibe ederek kemik kaybına neden olmaktadır. Menopoz sonrası zıt olarak tamoksifen kemik dokuya östrojen benzeri etki gösterir. Değişik çalışmalarda postmenopozal meme kanserli kadınlarda tamoksifenin kemik kaybını azaltmadığı belirtilmiştir. Ayrıca kmd üzerine kortikal kemikten daha çok trabeküler kemik üzerine etki

gösterir. Kemik döngüsünü azalttığı serum osteokalsin düzeyindeki düşme ile gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada adjuvan KT' ye bağlı premenopoz gelişen kadınlarda tamoksifenin lumbal vertebrada (trabeküler kemikte) kemik kaybını % 50 azalttığı gösterilmiştir (82,88,89,90).

Powles ve arkadaşları 125 premenopozal, 54 postmenopozal meme kanserli kadın da lumbal vertebrada ve femur boynu kmd' sine tamoksifen-plasebo grubunun etkisini karşılaştırdılar. Bazal ve her yıl üç yıl boyunca DEXA çekildi. Premenopozal hastalarda lumbal vertebrada kmd' sinde ortalama %1.44 / yıl kayıp bulundu, plasebo grubunda kmd' de artış görüldü. İki grup arasında belirgin fark vardı ($p<0.001$). Postmenopozal hasta grubunda lumbal vertebrada %1.17, femur boynunda %1.71 olarak artış bulundu . Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$, $p<0.001$) (88).

Tek başına LHRH analogu veya tamoksifen ile kombine veya tek başına tamoksifen ile 2 yıl tedavi sonrası premenopozal erken evre meme kanserli hastalarda kemik mineral dansitesine etkisi araştırmak için yapılan çalışmada iki merkezden toplam 66 hasta alındı. Goserelin 13 hastaya, goserelin + tamoksifen 14 hastaya, tamoksifen 18 hastaya verildi 21 hastayada endokrin tedavi verilmedi. Hastaların hiç biri kemoterapi almamıştı. Hastaların tedavi öncesi 1.yıl, 2.yıl, 3.yılda kmd'si ölçüldü. İki yıl endokrin tedavi alan gruplarda kmd de belirgin bir azalma görüldü. İki yıl tedavi sonrası tek başına goserelin alanlarda lumbal vertebrada önemli oranda % 5 kayıp ($p<0.001$), kombine tamoksifen + goserelin alanlarda ve tek tamoksifen alanlarda sırasıyla %1.4 $p=0.02$, %1.5 $p<0.001$ kmd kaybı görüldü. Tek başına goserelin alan grupta tedavinin kesilmesini takiben 1 yıl sonra kemik kaybının %1.5'i $p=0.02$ geri döndü. Bu çalışmada tamoksifen'in goserelinin demiyelizan etkisini kısmi olarak azalttığı gösterildi (91).

GnRH analogları ileri evre meme kanserli premenopozal kadınlarda en önemli tedavilerden biridir. LHRH analoglarının kronik uygulanması ile pitüiter LHRH resöptörlerinde down regülasyon olur ve over yetmezlik meydana gelir. GnRH agonist tedavisi ile ilişkili olarak 6 ayda spinal kemik dansitesinde belirgin azalma

belirlenmiştir (92,35). Fibroid tümör ve endometriozisli premenopozal kadınlarda GnRH agonisti ile tedavi yapılan bir çalışmada 6ay da % 4.6 trabeküler kemikte azalma tespit edilmiştir (93).

Bizim çalışmamızda KT + tamoksifen+ zoladex (ktz) alan 24 hasta ve KT+ tamoksifen (kt) alan 6 hasta vardı. Ktz grubunda lumbal vertebrada kmd azalması 6.ayda %5.5, 1.yılda %7.69 idi 6.ayda ve 1.yılda istatikselsel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.001$). Femur boynunda ise 6.ay ve 1.yılda istatikselsel olarak anlamlı değişim bulunmadı.

Kt grubunda lumbal vertebrada kmd değişimi 6.ayda %5.12, 1.yılda %7.29 azalma bulduk ($p=0.029$). 1.yıldaki kmd' deki azalma istatikselsel olarak anlamlı idi; femur boynundaki değişim ise anlamlı bulunmadı. Her iki grupta da 6.ay ve 1.yıl sonunda lumbal ve femur boynu kmd' leri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda kt grubu hasta sayısı diğer gruba göre azdı ve kt grubunun yaş ortalaması daha yüksekti. Her iki grupta da 1.yılda femur boynu kmd' de değişiklik olmaması daha çok trabeküler kemiğin etkilendiğini göstermektedir. Yukarıdaki çalışmada goserelin + tamoksifen, tamoksifen alanlarda kmd kaybı benzerdi. Bu grublarda tamoksifen, goserelinin demiyelizan etkisini kısmen engelledi. Bunun mekanizması net değildir. LHRH analogları ile prematür menopoza gelişenlerde tamoksifen ilave edildiği zaman postmenopozal kadınlardaki gibi etki kemik üzerine östrojenik etki yapmaktadır (91). Çalışmaların çoğunda bizim çalışmamızda olduğu gibi daha çok lumbal bölge yani trabeküler kemik etkilenmiştir.

Erken evre meme kanserli premenopozal kadın hastalarda GnRH ve CMF nin kmd' ye etkisini araştırmak için yapılan ZEBRA çalışmasında 53 zoladex alan, 43 CMF alan hastada bazal, 1.yıl, 2.yıl, 3.yılda kmd bakıldı. Çalışma 8 merkezde toplam 96 hastada yapıldı. Lumbal vertebra, femur boynu kmd bazal 1,2,3 yılda çekildi. İki yıl sonunda goserelin alan hastalarda lumbal vertebrada %10.5, femur boynunda %6.4 azalma CMF grubunda lumbal vertebrada %6.5, femur boynunda % 4.5 azalma bulundu (94).

Her iki cinstede hipogonadizm düşük kemik kitlesi ile birlikte dir. Özellikle cerrahi, 45 yaşından önce olan erken menopoza önemli derecede kemik kaybına neden olur.

Çalışmamızda 34 hastanın bazal yaş ortalaması 41.7 ± 5.58 ve E2 88.1 ± 39.48 idi. GnRH analogu veya KT ile baskılanmasıyla 6.ayda 31.50 ± 24.5 , 1.yılda 33.73 , 2.yılda takip edilen 18 hastada E2 düzeyi 35.51 ± 27.06 idi. Hastaların E2 düzeyi altıncı ayda belirgin şekilde baskılanması ile kmd' deki düşüş arasında anlamlı korelasyon bulundu. Bu durum literatür bilgisiyle uyumlu idi.

Osteoporozda serum Ca, P, ALP, İ Ca düzeylerinin genelde değişiklik göstermemesi beklenir.Yapılan çalışmalarda bu parametrelerin kmd ile ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda 2 yıl takip edilen hastaların Ca, P, ALP, İ Ca düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Osteoporoz tanısında kullanılan biokimyasal kemik belirleyicileri sınırlıdır. Ancak son yıllarda serum ve idrarda bulunan yeni belirleyiciler kemik hastalıklarının patolojilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur (63). Kemik yapımını gösteren belirleyiciler, kemik spesifik alkalin fosfataz ve osteokalsindir. Kemik yıkımını gösteren başlıca belirleyiciler, idrar ve serumda bakılan tip 1 N telopeptid, kollagen tip 1 C telopeptid, deoksipiridinolin ve hidroksiprolindir. Biz çalışmamızda deoksipiridinolin ve osteokalsin düzeyine baktık.

CEF kemoterapi süresince meme kanserli hastalarda serum kemik markırlarını inceleyen çalışmada kemik formasyon markırlarından osteokalsin, rezorpsiyon markırı olarak carboxy terminal telopeptid tip 1 kollagen (CTX) bakılmış. Uzak metastazı olmayan 9 premenopozal kadında kür öncesi, 4 kür sonrası, 9 kür sonrası değerlendirme yapılmış. Tüm hastalar KT süresince amenoreik olmuş. Osteokalsin bazal 17.7 ± 4.9 mikrogram/L, 9 kür sonra 22.8 ± 6.4 idi ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0.003$). CTx, Ca, PTH de anlamlı değişiklik tespit edilmemiş (95).

Shapiro ve arkadaşları adjuvan KT alan 49 premenopozal meme kanserli kadın da KT nin başlamasından 6 ay sonra serum osteokalsin düzeyinde önemli artış göstermişlerdir. 1.yılda bu değerler over yetmezliği olanlarda yüksek seyretmiştir. Bu durum KT nin kesilmesinden sonrada kemik remodelinginin arttığı göstermektedir (85).

Son zamanlarda yapılan bir çok değişik çalışmada kemik turnover markerlarının kmd lumünden bağımsız olarak fraktür riskini değerlendirmede başarılı bulundu. The Epidemiology of Osteoporosis (EPIDOS) prospektif çalışmasında 7598 postmenopozal kadında bazal CTx, DPD, osteokalsin bakıldı. 22 ay takip süresince 126 kalça fraktürü gelişen kadınlarda yapılan analizlerinde CTx ve DPD deki artış kmd ye bakmaksızın fraktür riski artışı ile korele idi (96).

Menopoza geçiş döneminde kemik metabolizması ile ilgili yapılan prospektif çalışmada pre-peri –postmenopozal kadınlarda bazal, 3.ay, 6.ay, 1.yılda serum osteokalsin, DPD düzeyi bakıldı. Her iki markır postmenopozal grupta perimenopozal ve premenopozal gruptan daha yüksekti ve istatıksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Bu çalışmanın sonucunda geç perimenopoz döneminde kemik remodelingi ile ilişkili olarak metabolik değişikliklerin başladığı ve perimenopozal dönemdeki kemik metabolizmasındaki değişikliklerinde muhtemelen E2' nin düşmesiyle bağlantılı olduğu sonucu çıkarılmıştır (97).

Tamoksifen ve toremifenin postmenopozal meme kanserli kadınlarda DPD, piridinolin, kmd üzerine etkisini inceleyen çalışmada bazal, 6.ayda, 1.yılda bu parametrelere bakıldı. Her ikisini alan hasta grubunda da DPD sırasıyla ortalama %21.6 ve %12.6 düşük tespit edildi. Kmd ise tamoksifen alan grupta lumbal vertebrada %0.4 arttı, toremifene alan grupta ise %1.8 azalmıştı. Tamoksifen alan grupta DPD bazal 85.1 ± 5.1 6.ayda 65.3 ± 5.3 1.yılda 67.1 ± 6.5 olarak bulundu. Bazale göre 6.ay ve 1.yıldaki düşüş istatıksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.005$, $p=0.004$) (98).

Bizim alışmamızda kt ve ktz grubunda bazal, 6.ayda ve 1.yılda lumbal vertebra, femur boynunda kmd de belirgin fark bulunamadı. Bazal DPD ktz grubunda 10.52 ± 8.33 kt grubunda 23.99 ± 8.84 idi ve istatıksel olarak anlamlı idi. 6.ay ve 1.yılda Kt grubunda DPD de düşüş izlenirken ktz grubunda hafif bir artış izlendi. Bazal DPD deki istatıksel fark kt grubunda hasta sayısının az olmasına ve bu gruptaki hasta yaş ortalamasının daha yüksek olmasına bağlı olabilir.

İki yıl takip ettiğimiz 18 hastada ostekalsindeki bazal ile 2.yıl arasındaki düzey istatıksel olarak anlamlı artış bulundu ($p=0.004$). DPD de istatıksel fark bulunmadı.

Osteokalsindeki artış kemik mineral dansitesindeki düşüŖe baēlı olarak kemik formasyonunun artıŖına baēlandı. Özellikle ikinci yılda osteokalsinin istatistiksel olarak yüksek bulunması tamoksifenin 1. yıldan sonra kemik turnoveruna etkisinin zayıflamasına baēlı olabilir. DPD düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artıŖ olmaması ise literatürdede bahsedildiēi gibi tamoksifenin kemik rezorpsiyon markerlarını düşürücü etkisine baēlandı.

Sonuç olarak hormonoterapiye baēlı uzun dönemde over yetmezlik sonucu osteoporoz ve osteopeni gelişebilmektedir. Osteoporozun erken teŖhisi ile fraktür riski, morbidite ve mortalite de azalma saēlanabilir. Bizim çalışmamızda kmd' de % 10'a varan kayıp tespit ettik. Bu konu üzerinde daha uzun süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Yılda bir DEXA çekilerek osteoporoz takibi yapılmalı ve gerekirse osteoporoz tedavisi ve profilaksisi planlanmalıdır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, iki yıl takip edilen 18 hastada Ca, İ.Ca, P, ALP, PTH, FSH, LH, DPD bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yılda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
2. İki yıl takip edilen 18 hastada bazale göre 2.yıldaki osteokalsin düzeyin de istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü.
3. İki yıl takip edilen 18 hastada lumbal vertebra kemik mineral dansitesi ile osteokalsin düzeyi arasında negatif yönlü ilişki vardı.
4. Lumbal vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesi ile östradiol düzeyi arasında pozitif yönlü ilişki bulundu. Östradiol düzeyindeki düşüş ile Lumbal vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesinde ki düşüş korele bulundu.
5. Lumbal vertebra kemik mineral dansitesinde 6.ayda %5.83, 1.yılda %7.75, 2.yılda %8.74 azalma vardı. Femur boynu kmd' sinde 6.ayda %0.47, 1.yılda %0.83, 2.yılda %5.98 azalma bulundu.
6. İki yıl takip edilen hasta grubunda Lumbal vertebra T-Z skoru, femur boynu T skorunda bazal göre, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Femur boynu Z skorunda anlamlı fark bulunmadı.

7. İki yıl takip edilen 18 hastada lumbal vertebrada T skoruna göre başlangıçta osteoporoz yok iken, 1.yılda 1 hastada, 2.yıl sonunda da 3 hastada osteoporoz tespit edildi. Femur boynunda T skoruna göre başlangıçta 1 hastada osteoporoz varken 2. yıl sonunda ilave olarak 1 hastada ve toplam 2 hastada osteoporoz tespit edildi.
8. Bir yıl takibi tamamlanan 34 hastada Ca, İ Ca, ALP, DPD, osteokalsin, FSH, LH, PTH düzeyinde 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Östradiol düzeyinde 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu.
9. Bir yıl takibi tamamlanan 34 hastanın lumbal vertebra kmd, T ve Z skorunda bazal ile 1.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken femur boynu kmd, T – Z skorunda 6.ay ve 1.yılda fark bulunmadı. Lumbal vertebra T skoruna göre bir yılda sadece 1 hastada osteoporoz tespit edildi.
10. Ktz ve kt grubunda bazal, 6.ay, 1.yılda lumbal vertebra, femur boynu kmd, T ve Z skorları PTH, idrarda deoksiipiridinolin, osteokalsin, üzerine etkilerinde fark bulunmadı. Östradiol düzeyi ktz grubunda kt grubuna göre daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
11. Ktz grubunda E2 düzeyi 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak düşük iken kt grubunda E2 de düşüş olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
12. Ktz grubunda lumbal vertebra kmd, T ve Z skorunda 6.ay ve 1.yılda istatistiksel olarak düşük bulundu. Kt grubunda lumbal vertebra kmd si T ve Z skoru bazal ile 1.yıl arasında istatistiksel olarak düşük bulundu. Kt ve ktz grubunun 6.ay, 1. yılda femur boynu kmd, T ve Z skoruna etkisi tespit edilmedi.

KAYNAKLAR

1. Greenlere RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clinical 2000;50:7-33.
2. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistic 1993. CA Cancer J Clinical 1993;43: 4-26.
3. Silvenberg E, Lubera J. Cancer Statistic 1987, CA Cancer J Clinical 1987;37:19.
4. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grenier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause Cancer. 1998; 83(4):698-705.
5. W.Jonat. Goserelin-Its role in early breast cancer in pre and perimenopausal women.British Journal of Cancer 2001;85 (supp2):1-5
6. Elisabeth Fongantes, Aurelie Fontana, Pierre Delmas. Osteoporosis and breast cancer. Joint Bone Spine 2004;71 :102-110.
7. Irgil E. Meme Kanseri Epidemiyolojisi. In: Meme Hastalıkları, Ünal G, Ünal H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 2001: 227-33.
8. Hoover R, Breast Cancer: Geographic, migrant, and time-trend patterns In : Fortner JSP,ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996.
9. Elisabete Weiderpass, Eero Pukkala, Timo Kauppinen. Breast Cancer and Occupational Exposures in Women in England. American Journal of Industrial Medicine 1999;36:48-53.
10. Hankey BF, Miller B, Curtis R, Kosary C. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994;16:7-14.
11. Theriault RL, Sellin RV. Estrogen-replacement therapy in younger women with breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994;16:149-152.

- 12.** Seer J: Cancer statistics review 1973-1990. In Miller B, Gloeckler R, Hankey B, et al (eds): Breast. Bethesda, NIH publication, 1992.
- 13.** Mocklin MT: Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of patients and the number expected on the basis of mortality rates. JNCI 1959; 22: 927-940.
- 14.** Anderson DE: Genetic study of breast cancer. Identification of a high risk group. Cancer 1974;34:1090-1097.
- 15.** Lynch HT, Lynch JF. Natural History and DNA-Based Genetic Counseling In Hereditary Breast Cancer. In: Breast Cancer. Winchester, Winchester (ed). BC Becker Inc. 2000.1-19.
- 16.** Harnett A, Case Studies in Breast Cancer. Genetic Disease / Cancer Family Syndrome. Greenwich Medical Media Ltd 2002:13-17.
- 17.** Freedman LS, Clifford C, Messina A. Analysis of dietary fat, calories, body weight and the development of mammary tumors in rats and mice. Cancer Res 1990; 50: 5710-5715.
- 18.** Hayes FD: Risk factors, epidemiology and development of breast cancer. In: Atlas of Breast Cancer. Mosby-Year book Europe Ltd;1995,2.2-2.9.
- 19.** N.J. Bundred, Prognostic and predictive factors in breast cancer. Cancer treatment Reviews 2001;27:137-142.
- 20.** Irene Kuter, Breast Cancer: The Oncologist 2001; 6:338-346.
- 21.** Herbert G. Sayer, Roland Kath, Kay Oliver Kliche and Klaus Höffken. Premenopausal breast cancer Review. Drug 2002;62:2025-2038.
- 22.** Seeber S, Becher R, Mammakarzinom. In. Seeber S, Schütte J(eds). Therapiekonzepte Onkologie. Berlin, Springer 1995: 892-920.
- 23.** Topuz E, Aydın A, Dinçer Maktav. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 2003:124-126
- 24.** Topuz E, Aydın A, Dinçer Maktav. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 2003:113
- 25.** Alexon CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level 1 and II nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Co-operative Group. Eur J Cancer 1992;28A:1415-1418
- 26.** Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339(14):974-984

- 27.** Valero V, Buzdar A, Hortobagyi G. Neoadjuvant Chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1996;1:8-17
- 28.** Palangie T, Mosseri V, Mihura J, et al. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J Cancer* 1994;30A(7):921-927
- 29.** Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
- 30.** Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer, an overview of 61 randomized trials 28896 women. *N Engl J* 1998;319(26):1681-92
- 31.** Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B15-(abstract). *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
- 32.** BK Wyld, JD Chester and TJ Persen Endocrine aspects of the clinical management of breast cancer-current issues. *Endocrine- Related Cancer* 1998 S:97-110
- 33.** Munster PN, Hudis CA. Adjuvant therapy for resectable breast cancer. *Hepatology/Oncology Clinics of North America* 1999;13:391-413.
- 34.** Leisha A.Emens and Nancy E. Davidson. Adjuvant Hormone Therapy for Premenopausal Women with Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2003; 9: 486-494
- 35.** Goldhirsch A, Gelber RD: Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23: 494-505.
- 36.** Topuz E, Aydın A, Dinçer Maktav. *Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd* 2003:376.
- 37.** Lars E Rutquist .Adjuvant endocrine therapy, *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolizm* 2004; 18:.81-95.
- 38.** Nancy E. Davidson. New findings about endocrine therapy for breast cancer. *Breast* 2003;12 (6): 368-72.
- 39.** Honig SM: Treatment of metastatic disease. In:Harris JR, Lippman E, Morrow M, Hellman S(eds), *Disease of the Breast Philadelphia. Lippincott- Raven Publishers* 1996 : 69-693.

- 40.** Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991 ;9(2): 286-94.
- 41.** Sainsbury R. Ovarian ablation in the adjuvant treatment of premenopausal and perimenopausal breast cancer *Br J Surg.* 2003 May;90(5):517-26.
- 42.** Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, Joensuu H, Blomqvist C. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2000 Jan;36(1):43-8.
- 43.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet.* 1996 ;348 (9036):1189-96.
- 44.** Pamela J. Goodwin, Marguerite Ennis, Kathleen I. Pritchard, Maureen Trudeau, Nicky Hood Risk of Menopause During the First Year After Breast Cancer Diagnosis, *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (issue8): 2365-2370
- 45.** Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1718-29.
- 46.** Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, Kamby C, Kjaer M, Rose C et al. Comparable effects of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proceedings of the ASCO 1999*;18:66a (abstract 248)
- 47.** Goldhirsh A, Wood W, Gelber RD, et al. Meeting Highlights : updated International expert consensus panel on the primary treatment of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 (in print).
- 48.** Huirne JA, Lambark CD. Gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *Lancet* 2001;358:1793-1803.
- 49.** Limonta P, Montognani M, Moretti M. LHRH analogues as anticancer agents ; pituitary and extrapituitary sites of action. *Drugs*, 2001;10:709-720.
- 50.** Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex

Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20 (24): 4628-35.

- 51.** Jonat W, Namer M. Zoladex versus CMF adjuvant therapy in pre/perimenopausal breast cancer; tolerability and amenorrhoea comparisons. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000;19:87a
- 52.** Namer M, Jonat W, Kaufmann M, Blamey R, Cuzick J, Fogelman I et al. Survival data from the Zebra study. *Ann Oncol* 2002;13 (supp 5):38.
- 53.** Daum M, Houghton J, Odling-Smee W, Rutquist LE, Fornander T, Nordenskjold B Et al. Adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP trial. *Breast* 2001;10(supp 1):S32-33.
- 54.** Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, O'Neill A, Coates AS, Goldhirsch A. Systemic adjuvant treatment for premenopausal node-negative breast cancer. The International breast cancer Study Group. *Eur J. Cancer* 2000;36:549-550.
- 55.** Featherstone CS, Haunett AN, Brunt AM, Johnson L. Methods of ovarian suppression used in the Breast 2002;11:23-29
- 56.** National Institutes of Health Consensus Development, Panel National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J. Natl Cancer Inst* 2001;93:979-989.
- 57.** Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH. Metabolic bone diseases: Osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds), *Rheumatology* (2nd ed) Mosby Press, Philadelphia 2000: 362-9.
- 58.** Delisa JA, Gans MB. Osteoporosis. In: Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A (eds), *Rehabilitation medicine principles and practice* (3rd ed) Raven Press, Newyork 1998: 1453-75.
- 59.** Shaun R, Harris ED, Sledge CB. Metabolic bone disease: osteoporosis. In: Delaney MF, LeBoff MS (eds), *Kelley's Textbook of rheumatology* (6th ed) Saunders Press, Philadelphia 1998: 1635-52.
- 60.** Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:453-68.
- 61.** Hasanoğlu A. Çocuklarda osteoporoz. Kutsal YG (ed), *Osteoporoz*. İstanbul 1988, ss.147-58.
- 62.** Plebani M, Bernardi D, Meneghetti MF, Ujka F, Zaninotto M. Biological variability in assessing the clinical value of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2000;299:77-86.

- 63.** Roth M, Uebelhart D. Search for new urinary biochemical markers of collagen degradation in man. *Clin Chim Acta* 2003;327:81-6.
- 64.** Takahashi M, Kushida K, Hironobu H, et al. Comparison of bone and total alkaline phosphatase activity on bone turnover during menopause and in patients with established osteoporosis. *J Clin Endocrinol* 1997;47:177-83.
- 65.** Meeran K, Hattersley A, Burrin J, Shiner R, Ibbertson K. Oral and inhaled corticosteroids reduce bone formation as shown by plasma osteocalcin levels. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:333-
- 66.** Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 2001;313:95-105.
- 67.** Peichl P, Griesmacher A, Marteau R, et al. Serum crosslap in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clin Biochem* 2001;34:131-39.
- 68.** Wahner HW, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis. In: fogelman I (ed), *The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice* Raven Pres, Newyork 1995, pp.244-47.
- 69.** Stepan JJ. Techniques for measuring bone mineral density. *International Congress Series* 2002;1229:63-68.
- 70.** Jorgensen HL, Warming L, Bjarnason NH, Andersen PB, Hassager C. How does quantitative ultrasound compare to dual X-ray absorptiometry at various skeletal sites in relation to the WHO diagnosis categories? *Clin Physiol* 2001;21:51-9.
- 71.** Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1867-71.
- 72.** Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:139-147.
- 73.** Tatiana M.Prowell, Nancy E. Davidson. What is the role of ovarian ablation in the management of metastatic breast cancer today?. *The Oncologist*, 2004; 9: 507-517.
- 74.** NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285: 785-795.

- 75.** Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Baker M, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990;61: 308-310.
- 76.** Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, et al. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1998;16:6-11.
- 77.** Betty A. Mincey, MD; Thomas J. Moraghan, MD; and Edith A. Perez, MD. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. *Mayo Clin Proc*, August 2000; 75: 821-829.
- 78.** Polychemotherapy for early breast cancer. An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-1770.
- 79.** Shapiro C, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1997-2008.
- 80.** Damewood MD, Grochow LB. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil Steril* 1986;45:443-459.
- 81.** Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973;289:1159-1162.
- 82.** Delmas PD, Balena R, Confavreux E, Hardoin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997;15:955-62.
- 83.** Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1341-7.
- 84.** James Lester, David Dodwell, Eugene McCloskey, Robert Coleman. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treatment Review* (2005);31: 115-142.
- 85.** By Charles L. Shapiro, Judith Manola, and Meryl Leboff. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;9:3306-3311.

- 86.** Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990;61:308-310.
- 87.** Altınbaş M. Meme kanserinde hormonal tedavi. Erciyes Üniversitesi Matbaası-Kayseri 2000.
- 88.** Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual energy X- ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78-84.
- 89.** Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994;12:992-7.
- 90.** Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *New Engl J Med* 1992;326:852-6.
- 91.** Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, E. Von Schoultz, L.E. Rutqvist. Bone mineral density among premenopausal with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:3694-3699.
- 92.** By Johannes Pfeilschiffer, Ingo J. Diel. Osteoporosis due to cancer treatment: Pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000;18: 1570-1593.
- 93.** Matta WH, Shaw RW, Hesp R, et al. Hypogonadism induced by luteinising hormone releasing hormone agonist analogues: effects on bone density in premenopausal women. *BMJ* 1987;294: 1523-1524.
- 94.** I. Fogelman, G.M. Blake, R. Blamey et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. *Osteoporosis Int* (2003) 14:1001-1006.
- 95.** Marita E.H., Eeva K.S, Outi M.M, et al. Serum bone markers in breast cancer patients during 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide therapy. *Antikancer Research* 2004;24:1271-1274.
- 96.** Garnero P, Hausherr E, Chavy M, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPİDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1531-33.
- 97.** Vanadin S.K, Judith E.M, Peter L et al. Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study. *Maturitas* 2002;41:23-33.

98. Martunen M.B, Hietanen P, Titinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. *Calcif Tissue Int* (1999) 65:365-368.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Ahmet Tahir Ersözlü'e ait "premenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserli kadınlarda over ablasyonu sonrası erken dönemde osteoporoz riski? " adlı çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:25/10/2005

Başkan Prof Dr Mustafa Altınbaş..... İmza

Üye Prof Dr Fahtettin Keleştimur..... İmza

Üye Prof Dr Ömer Özbakır..... İmza

Üye Prof Dr İnci Gülmez..... İmza

Üye Yrd Doç Dr Bülent Eser..... İmza