



GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME
KANSERLİ OLGULARDA
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN
KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRE ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Doğukan GÜMÜŞSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süheyla KAYA

TOKAT
2017



GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME
KANSERLİ OLGULARDA
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN
KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRE ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Doğukan GÜMÜŞSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süheyla KAYA

TOKAT
2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve katkı sağlayan en başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e, Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT'a, Doç. Dr. Şafak ŞAHİN'e, Doç. Dr. Özge GÜMÜŞAY'a, Doç. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser DEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe KEFELİ'ye teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan Doç. Dr. Banu ÖZTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Salih AKIN'a ve tez jürim Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanışında bana yol gösteren, desteğini ve deneyimini esirgemeyen değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Süheyla KAYA'ya ve tez hazırlama süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bilgilerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Samed RAHATLI'ya en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel verilerini oluşturan Yrd. Doç. Dr. Osman DEMİR'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince gece ve gündüz beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca kliniğimizin tüm görevli hemşire ve personeline bana olan yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama, sevgili kardeşime, can yoldaşım ve bana desteğini bir an olsun esirgemeyen canım eşime ve varlığıyla neşe kaynağım canım oğlum Kerem'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Doğukan GÜMÜŞSOY

TOKAT-2016

İÇİNDEKİLER

	Syf.No
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Meme ve Hormonal İlişki.....	3
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.4. Meme Anatomisi; İnnervasyonu Kan ve Lenfatik Dolaşımı.....	5
2.1.5. Risk Faktörleri ve Etiyoloji.....	6
2.1.6. Meme Kanseri Histopatolojisi.....	9
2.1.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler....	10
2.1.8. Meme Kanseri Evrelemesi.....	10
2.1.9. Tanı.....	11
2.1.10. Meme Kanserinde Tedavi Yaklaşımları.....	11
2.2. Menopoz ve Osteoporoz.....	16
2.2.1. Menopozun Kemik Metabolizmasına Etkisi ve Osteoporoz.....	16
2.2.2. Kemikğin Yapısı Görevi ve Hücreleri.....	17
2.3. Osteoporoz.....	21
2.3.1. Tanım.....	22
2.3.2. T ve Z Skoru Hesaplamaları.....	23
2.3.3. Osteoporoz Prevalansı.....	23
2.3.4. Sınıflandırma.....	25
2.3.5. Osteoporozda Klinik Bulgular.....	27

2.3.6. Osteoporozun Risk Faktörleri.....	28
2.3.7. Osteoporoz Gelişiminin Önlenmesi ve Profilaksi.....	30
2.3.8. Osteoporoz Tedavisi	31
2.4. Meme Kanseri ve Osteoporoz.....	41
2.4.1. Aromataz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizmasına Etkileri.....	42
3. MATERYAL – METOD.....	44
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	44
3.2 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	44
3.3. DEXA Cihazının Özellikleri.....	45
3.4. İstatistiksel Yöntem	45
3.5. Etik Kurul.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR.....	64

ÖZET

Postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserli olgularda aromataz inhibitörlerinin kemik mineral dansitometre üzerine etkileri.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri, kemik mineral dansitesine etki etmektedir ve meme kanserli hastalarda osteoporoz gelişimine neden olabilmektedir. Çalışmamızda aromataz inhibitörlerinin postmenopozal meme kanseri hastalarındaki kemik mineral dansitometre üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamız retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Çalışmamıza Ocak 2012- Şubat 2017 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri tanısı almış metastaz bulgusu olmayan 50 yaş ve üzeri postmenopozal hastalar alındı. Hastalar çalışma ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların yaşı, tanı anında hastalığın evresi, hormon reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 amplifikasyonu durumu, aldıkları aromataz inhibitörü, hormonoterapi başlandığı zaman bakılan kalsiyum, lomber ve femur kemik mineral dansitometre değerleri ve 1 yılın sonundaki değerleri, osteopeni ya da osteoporoz saptanan hastaların aldıkları tedaviler belirlendi. Son 5 yılda takip ve tedavisi yapılmış olan meme kanserli hastaların dosyaları incelenerek verilere ulaşıldı. Çalışma grubu 80 kontrol grubu 20 olmak üzere toplam 100 hastanın verileri kullanıldı.

Bizim çalışmamızda aromataz inhibitörlerinin hastaların kemik mineral dansitometre sonuçları üzerine etkileri hormonoterapi alan hastalarda osteoporoz gelişiminin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışma grubundaki 80 hastanın aromataz inhibitörü tedavisine başladıkları zaman bakılan lomber T skoru ortalama -1.12; 1. yılın sonunda bakılan lomber T skoru ortalama -1.82 olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p <0,001**). Çalışma grubundaki 80 hastanın femur T skorlarına bakıldığında ise, başlangıçtaki femur T skoru ortalama -0.67; 1. yılın sonunda ise -1.26 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p <0,001**). Çalışma grubundaki hastaların tedavi başlangıcında bakılan serum kalsiyum değerleri ortalama 9.64; 1. yılın sonunda bakılan serum kalsiyum değerleri ortalama 9.48 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p: 0,005**).

Çalışma ve kontrol grubu arasında da lomber ve femur T skorları ile serum kalsiyum ortalamaları karşılaştırıldı. Kontrol grubunda 1. yıl lomber T skoru ortalaması -1.04 iken; çalışma grubunda 1. yılın sonundaki lomber T skoru ortalaması -1.82 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p: 0,001**). Gruplar arasında başlangıç lomber, başlangıç femur ve 1. yıl femur T skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Anastrozol ve letrozol alan hastaların 1 yıl sonraki kemik mineral dansitometre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede kötüleşme saptandı. Anastrozol ve letrozol kolunun karşılaştırılmasında ise letrozol alan hasta grubunda lomber ve femur T skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Letrozol alan hastalarda anastrozol alan hastalara göre serum kalsiyum ve kemik mineral dansitometre değerlerinin daha anlamlı bir şekilde kötüleştiği sonucuna varıldı (**p: 0,004**).

Kontrol grubundaki 20 hastanın başlangıç lomber T skorları ortalama -1,04; 1. yıl lomber T skorları ortalama -1,04 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu (**p: 0,999**). Başlangıç femur T skorları ortalaması -1,03; 1. yıl femur T skorları ortalaması -1,01 saptandı istatistiksel olarak anlamsız bulundu (**p: 0,797**). Kontrol grubunun başlangıç ve 1. yıl serum kalsiyum düzeylerinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma sonucunda aromataz inhibitörlerinin, hastaların kemik mineral dansitometre sonuçlarını anlamlı bir şekilde kötüleştirdiği ve hastaların osteoporoz açısından yakın takip edilmeleri gerektiği sonucuna vardık. Hastaların bir kısmının 5 yıllık sürede düzenli takiplere gelmemeleri, bazı hastaların kemik mineral dansitometre ölçümlerinin zamanında yapılmaması ve sınırlı hasta sayısı bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılacak çalışmalarla daha objektif sonuçlara ulaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Meme Kanseri, Aromataz İnhibitörleri, Kemik Mineral Dansitometre

ABSTRACT

Effects of aromatase inhibitors on bone mineral densitometry in postmenopausal hormone receptor positive breast cancer cases.

The aromatase inhibitors used in the treatment of breast cancer affect the bone mineral densities and may cause the development of osteoporosis in breast cancer patients. We aimed to investigate the effects of aromatase inhibitors on bone mineral densitometry in postmenopausal breast cancer patients.

The study was been done in the form of retrospective methodology. Between January 2012 and February 2017, a study was conducted in Gaziosmanpaşa University Health Research and Training Hospital, Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology, postmenopausal patients aged 50 years and over who were diagnosed with breast cancer and no sign of metastasis were detected. Patients have been divided into two groups as study and control groups. Patients' age, stage of disease at the time of diagnosis, hormone receptor status, amplification status of both 2 genes, aromatase inhibitor they have been receiving, serum calcium level when hormonotherapy started, lumbar and femur BMD (Bone Mineral Density) values and their values after 1 year period, and the treatments received by patients with osteopenia or osteoporosis have been recorded. The data have been obtained from the files of followed and treated breast cancer patients during the last 5 years. The data of a total of 100 patients, 80 patients in the study group and 20 patients in the control group, have been used. In our study, evaluation of the effects of aromatase inhibitors on patients' BMD results and the development of osteopenia and osteoporosis in patients receiving hormonotherapy has been aimed. The average lumbar T score of 80 patients in the study group when they started aromatase inhibitor treatment has been determined to be -1.12; and the average lumbar T score after a 1 year period has been determined to be -1,82 and found statistically significant ($p < 0,001$)

Serum calcium values of the patients in the study group have been found 9,64 at the beginning of treatment; serum calcium levels have been found to be 9,48 after 1 year period and found to be statistically significant ($p: 0,005$). Lumbar and femur T scores and serum calcium averages have also been compared between the study and control groups. In the control group, while the first year lumbar T score average has

been -1.04; in the study group, the lumbar T score at the end of the first year has been identified to be -1.82 and accepted statistically significant (p: 0,001). No significant difference has been found between the initial lumbar, initial femur and 1st year femur T scores among the groups. At the end of the first year of patients receiving both anastrozole and letrozole, a statistically significant deterioration in BMD has been seen. In the comparison of anastrozole and letrozole, there has also been statistically significant difference between lumbar and femur T scores in patients receiving letrozole. It has been concluded that serum calcium and BMD values deteriorated more significantly in letrozole receiving patients when compared to anastrozole receiving patients (p: 0,004). The average T scores of 20 patients in the control group have been found to be -1.04; the average lumbar T score for the first year has been found to be -1.04 and statistically insignificant (p: 0,999). Average initial femur T scores have been found to be -1.03; average femur T scores for the 1st year have been found to be -1.01 and statistically insignificant (p: 0,797). There was no significant difference in baseline serum calcium levels of the control group and in the first year. We have concluded that aromatase inhibitors significantly worsen the BMD results of patients and that patients should be followed closely for osteopenia or osteoporosis. The facts that some of the patients do not regularly visit for follow-ups within this 5 year period, some patients do not have BMD measurements on time, and the limited number of patients constitute the limitations of this study. More objective results may be achieved with studies including more time and more crowded patient groups.

Key words: Osteoporosis, Breast cancer, Aromatase inhibitors, Bone Mineral Densitometry

KISALTMALAR DİZİNİ**Aİ:** Aromataz İnhibitörü**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri**AC:** Doksorubisin – Siklofosamid**ALP:** Alkalen Fosfataz**AJCC:** American Joint Committee on Cancer**AD:** Aksiler Diseksiyon**BRCA:** Breast Cancer Susceptibility**BFS:** Bifosfonat**BMI:** Body Mass Index**CMF:** Siklofosamid-Metotreksat-5 FU**CA:** Kalsiyum**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü**DNA:** Deoksiribonükleik asit**DM:** Diabetes Mellitus**DEXA:** Dual Energy X-ray Absorptiometry**DVT:** Derin Ven Trombozu**DCIS:** Duktal Karsinoma İnsitu**ER:** Östrojen Reseptörü**EBCTCG:** The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor**FRAX:** A Fracture Risk Assessment Tool**GİS:** Gastrointestinal Sistem**HRT:** Hormon Replasman Tedavisi**HER-2:** İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü**IDC:** İnvaziv Duktal Karsinom**İİAB:** İnce İğne Aspirasyon Biyopsi**IL-6:** İnterlökin 6**IU:** İnternasyonal Ünite**IV:** İntravenöz**JCEM:** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**KT:** Kemoterapi

- KMD:** Kemik Mineral Dansitometre
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
LCIS: Lobuler Karsinoma İnsitu
Mİ: Mammaria İterna
MRI: Magnetic Resonance İmaging
MRM: Modifiye Radikal Mastektomi
MK: Meme Kanseri
NIH: National Institutes of Health
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NSABP: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NOF: National Osteoporosis Foundation
NAS: National Academy of Sciences
OP: Osteoporoz
OKS: Oral Kontraseptif
OC: Osteokalsin
ORT: Ortalama
PR: Progesteron Reseptör
PTH: Parathormon
SEER: Gözetim Epidemiyoloji ve Son Neticeler
SHGB: Sex Hormon Binding Globulin
SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator
SS: Standart Sapma
UV: Ultraviöle

ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ**Syf. No**

Şekil 1: Osteoporoz'un Etiyolojik Sınıflaması.....	24
Şekil 2:Bisfonatların oral ve parenteral kullanım tercihleri	38
Resim 1: Normal ve Osteoporotik Kemığın Yapısı.....	22



TABLolar DİZİNİ

	Syf. No
Tablo 2: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleri.....	10
Tablo 3: Aromataz İnhibitörleri Sınıflandırma.....	14
Tablo 4: DSÖ'nün KMD'ye Göre Tanı Sınıflaması.....	22
Tablo 5: T ve Z Skoru Hesaplamaları.....	23
Tablo 6: Osteoporozun Sınıflandırılması.....	24
Tablo 7: Sekonder Osteoporoz Nedenleri.....	26
Tablo 8: Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar Klinik Risk Faktörleri.....	28
Tablo 4-1: Tüm Hastaların Demografik Verileri.....	47
Tablo 4-2: Tüm Hastaların Yaş, Kalsiyum, Lomber ve Femur T skorları ortalamaları.....	47
Tablo 4-3: Hastaların Grup, Evre, Aromataz İnhibitörü ve Tedavilere göre sınıflaması.....	48
Tablo 4-4: Çalışma grubundaki bireylerin başlangıç ve 1 yıl sonraki kalsiyum ve T skorları.....	48
Tablo 4-5: Kontrol grubundaki bireylerin başlangıç ve 1 yıl sonraki kalsiyum ve T skorları.....	49
Tablo 4-6: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, tedavi başlangıcı lomber, femur T skorları ile kalsiyum düzeyleri dağılımı.....	49
Tablo 4-7: Kontrol ve hasta gruplarının evreleri ve osteoporoz tedavisine göre dağılımları.....	50
Tablo 4-8: Aromataz inhibitörü alan ve almayan hastaların; evre ve aldığı osteoporoz tedavisine göre dağılımı.....	50
Tablo 4-9: Anastrozol alanlarda başlangıç ve 1. yılsonundaki kalsiyum ve T skorları	51
Tablo 4-10: Letrozol alanlarda başlangıç ve 1. yıl sonundaki kalsiyum ve T skorları.....	51
Tablo 4-11: Aromataz inhibitörü alan ve almayanların kalsiyum, lomber ve femur t skorları dağılımı.....	52
Tablo 4-12: Bifosfonat alanlarda başlangıç ve 1. Yıl kalsiyum ve t skorları dağılımı.....	53
Tablo 4-13: Bifosfonat, D vitamini, Kalsiyum alanlarda başlangıç ve 1. Yıl	

kalsiyum ve t skorları dağılımı.....	53
Tablo 4-14: Kalsiyum ve D vitamini alanlarda başlangıç ve 1. Yıl kalsiyum ve t skorları dağılımı.....	54



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri son yıllarda artan sıklıkta karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Buna karşın tanı ve tedavideki gelişmelerle beraber meme kanseri sonrası sağ kalım daha uzundur. Dolayısıyla birçok hasta bu süre içinde bazı komorbid hastalıklarla karşı karşıya kalır. Bu hastalıklardan biri olan osteoporoz (OP) özellikle ileri yaşlarda kadın popülasyonda sık karşılaşılan bir hastalık olmasının yanı sıra meme kanserli hastaların da sorunudur. Çünkü bu dönemde hastalar adjuvan kemoterapi (KT) aldıkları aylar içerisinde prematür over yetmezliğine girerler. Bunun yanı sıra meme kanserli kadınların çoğunluğu, hormon replasman tedavisinin (HRT) hastalığın seyri üzerine oluşturduğu yan etki nedeniyle, östrojen reseptörüne bakılmaksızın HRT kullanamazlar ve daha uzun süreli östrojensiz post-menopozal dönem geçirirler. Hem erken menopoza hem de östrojen kullanım kontrendikasyonu olması OP için daha büyük risk oluşturur. Bilindiği gibi menopozda kemik kaybı kemik yapımından daha hızlıdır. Östrojensiz postmenopozal ilk 5 yıllık dönemde kadınlar kemiklerinin % 40'a yakını kaybedebilirler. Zaman içinde kayıp oranı daha yavaşlar. Ancak meme kanserli kadınların yaklaşık % 50-60'ında kullanılan metotreksat, siklofosfamid, 5-fluorourasil ve doksorubisin gibi ajanlar, prematür menopoza neden olurlar ve hastalarda çok daha erken yaşta osteoporotik kırık gelişme riski doğar (1). Yine normal kadınlarla yapılan çeşitli çalışmalarda kemik mineral dansitesi (KMD) bulguları ile KT alan hastalar karşılaştırıldığında KT uygulananların prematür ovarian yetmezliğe bağlı olarak 60 yaşlarında normal bir kadında beklenenden % 6-8 daha düşük KMD'ye sahip oldukları saptanmıştır (2). Bu dönemde gelişen östrojen eksikliği tüm iskelette kemik kütlelerinin azalmasına neden olur. Sonuçta gelişen vertebra ve vertebra dışı kırıklar OP'lu kadınların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler ve sağlık giderleri açısından önemli bir maliyet doğurur.

Aromataz inhibitörleri (Aİ) periferde östrojen oluşumunu bloke ederek etkilerini gösterirken östrojen depleksiyon tedavisi ile hızlanmış kemik kaybı ve artmış kırık riski de ortaya çıkar. Birinci ve ikinci jenerasyon Aİ'lerin kortizol ve aldosteron üzerine olan negatif etkileri nedeniyle üçüncü kuşak Aİ'ler üretilmiştir. Bu kuşakta anastrozol ve letrozol bulunmaktadır. Nonsteroidal inhibitörlerdir ve geri dönüşümlü olarak aromataza bağlanırlar. Exemestane ise steroid yapısında olup

geri dönüşsüz olarak aromataz enzimine bağlanır. Kemik metastazı olmayan meme kanserli hastalarda yapılan BIG 1-18 çalışmasında vertebral kırık riskinin letrozol grubunda tamoksifen'e göre beş kat arttığı ifade edilmiştir. Meme kanseri tedavisi nedeniyle oluşan erken menopoz ya da ilaçların toksik etkileri bu duruma neden olur. Kırık eğilimi oldukça yüksek olan bu grupta kullanılan ilaç Aİ olduğunda çok daha hızlı osteoporoz gözlenmektedir. Özellikle östrojen eksikliği nedeniyle osteoblastların farklılaşmasının ve proliferasyonunun engellenmesi, osteoprotegerin üretiminde azalma ile birlikte osteoklast aktivitesinin artışı meydana gelir.

Postmenopozal meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörlerinin kemik üzerindeki etkileri birçok çalışmada anlaşılmıştır. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan klinik birçok çalışmada, aromataz inhibitörleriyle tedavi sonrasında kemik formasyon belirteçlerinin değişmediği fakat kemik rezorpsiyon ürünler belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir. Yine sağlıklı postmenopozal kadınlarda 3 ay süre ile letrozol tedavisi sonrasında kemik rezorpsiyonunda anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu çalışmalar letrozol tedavisi alan hastalarda osteoporoz gelişebileceğini göstermiştir.

Tüm bu veriler ışığında postmenopozal meme kanserli aromataz inhibitörü kullanan hastalarda KMD ölçümleri sonuçlarını ve osteoporoz gelişimini araştırmayı hedefledik. Çalışmamıza Ocak 2012-Şubat 2017 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri tanısı almış metastaz bulgusu olmayan 50 yaş ve üzeri postmenopozal hastalar alındı. Çalışmada hastalar çalışma ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna ER negatif PR negatif olup aromataz inhibitörü almayan postmenopozal 20 meme kanserli hasta, çalışma grubuna hormon reseptörü pozitif letrozol kullanan 61 postmenopozal hasta ve anastrozol kullanan 19 postmenopozal hasta dahil edildi. Tedavi başladıktan sonra 1 yıl süreyle aromataz inhibitörü kullanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların aromataz inhibitörü kullanmaya başladıkları zaman bakılan lomber ve femur KMD ölçümleriyle bir yılın sonundaki KMD ölçümlerinin karşılaştırılması. osteoporoz ve osteopeni gelişiminin değerlendirilmesi hedeflendi. Hastaların KMD ölçümleri Discovery QDR Hologic systems DEXA cihazıyla yapıldı. Hastalar yaş, evre, serum kalsiyum değerleri, kullandıkları aromataz inhibitörü, aldıkları osteoporoz tedavileri

olarak sınıflandırıldı. Hem Anastrozol ve letrozol grupları arasındaki KMD ölçüm sonuçları hem de kontrol ve çalışma grubu arasındaki KMD ölçüm sonuçları karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri ülkemizde ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre tüm dünyada 60 yaş altı kadınlarda en sık görülen malign tümör olup çok önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. 2011 yılında 508 bin den fazla sayıda kadının meme kanserinden öldüğü belirlenmiştir (3). kanser nedeniyle meydana gelen ölümlerin birinci nedeni akciğer kanseri ikinci nedeni meme kanseridir. Her 8 kadından birinin yaşamının belirli bir döneminde meme kanserine yakalanma olasılığı vardır. Ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarda ve BRCA 1 ve 2 mutasyonu bulunan olgularda risk daha yüksektir (4). Ülkemizde mevcut verilere göre meme kanseri sıklığının, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamlara göre, Türkiye'de her yıl meme kanserine yakalanan kadın sayısının on bin kadar olduğu hesaplanabilir (5). Her 100 meme kanserli hastadan 1 i erkektir bunların % 85-90 ında hormon reseptörü pozitif saptanır (6). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmasına karşın Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün çok veritabanlı (SEER) programı çerçevesinde diğer kanser türlerinden farklı olarak meme kanserinde tarama programlarının yaygınlaşması ve hastaların daha da bilinçli olmaları nedeniyle sağ kalım oranları daha iyidir (7). Meme kanserine bağlı ölümler yeni kemoterapötik ilaçların ve hedefe yönelik tedavilerin artmasıyla daha da azalmaktadır(8).

2.1.2. Meme ve Hormonal İlişki

Memenin büyüme, gelişme ve salgı fonksiyonu birçok hormonun etkisi sonucu gerçekleşir bunlar hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolünde olan östrojen, progesteron, oksitosin, prolaktin, tiroid hormonları, büyüme hormonu ve kortizoldür. Duktal gelişimi östrojen başlatır, prolaktin süt salgılanmasını oluşturur.

Progesteron ve prolaktin lobül ve asinüs büyümesinde etkilidir (9). Meme kanserinde hormonal ilişki mutlak rol oynar. Östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yaparak hormon reseptör kompleksi oluştururlar. Bu şekilde nükleus ve sitozolde yer alarak hormon aktivitesi gerçekleştirirler. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognoza etkisi mevcuttur. ER ve PR pozitif meme kanserleri hormonal tedaviye iyi yanıt verir ve daha yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir. Primer meme kanserinde ER pozitifliği yaklaşık % 60, metastazlarında ise % 50 düzeyindedir (10).

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 55-60 ı PR pozitifdir. Bu nedenle kanser gelişimini ve metastazları önlemek için östrojen reseptörü antagonizasyonu büyük önem taşımaktadır.

Bunun için iki yol mevcuttur birisi östrojenin dolaşımdaki seviyesini azaltmak bir diğeri ise östrojenin reseptörü ile etkileşimini önlemektir (11). Fulvestran ve tamoxifen östrojen reseptör etkileşimini önlerler. Aromataz enzimi androjenlerin östron ve östrojene dönüşmesini sağlayan enzimdir. Bu nokta östrojen sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve postmenopozal hastalarda aromataz enziminin inhibisyonu ile dolaşımdaki östrojen seviyeleri düşer.

2.1.3. Patogenez

Meme kanseri oluşumunun birçok aşamada gerçekleştiği ve belirlenmiş farklı basamakları sırasıyla izlediği gösterilmiştir. Normal epitel dokusundan gelişen premalign lezyonlar çeşitli basamakları izleyerek karsinom oluşturur. Atipik hiperplazi premalign bir lezyon iken sırasıyla önce karsinoma insitu, invaziv karsinom ve metastatik kansere kadar ilerler (12). Daha önce yapılan araştırmalar bize fazla oranda seks hormonlarına, özellikle östrojene maruziyetin meme kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Ancak yapılan laboratuvar, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucu hücrelerin malign dönüşümünde hormonal, çevresel ve genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar erken menarş ve geç menopozun meme kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (13).

Meme kanseri de tanımlanmış diğer tüm kanserler gibi hücrelerin kontrol mekanizmasının bozulması ve hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu gelişmektedir.

Bu kontrol mekanizmasında yer alan DNA tamir genleri, proto-onkogenler ve tümör süpresör genler mutasyona uğrayarak aktivasyon ve fonksiyon kaybı gelişip kansere yol açmaktadır (14). Bu mutasyonlar kalıtsal veya kazanılmış olabilir. Bu genlerden en çok bilineni kromozom 17'de yer alan BRCA-1 ve kromozom 13'de yer alan BRCA-2'dir. BRCA geninin her ikisinde de mutasyon olması ömür boyunca meme kanserine yakalanma riskini % 70, over kanserine yakalanma riskini ise % 30 arttırmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık % 25 inde ise bir dominant onkogenin artmış ekspresyonu mevcuttur. Sporadik meme kanseri vakalarında tümör süpresör gen p53'deki mutasyonlar sorumludur. Bu genin ürünü, gen amplifikasyonu nedeni ile fazla eksprese edilen ve epitel hücrelerinin transformasyonuna neden olan EGFR ailesinin bir üyesi olan erbB2'dir (15). Bugün etkili sistemik kemoterapiler bu moleküle karşı geliştirilmiş antikorları ve tirozin kinaz inhibitörlerini kapsar.

2.1.4. Meme Anatomisi; İnnervasyonu Kan ve Lenfatik Dolaşımı

Meme anterior torasik duvarın en ön kesimindedir ve aynı zamanda meme modifiye bir ter bezidir. 2. ve 7. kostalar arasında yer alır. Toraksın önünde yüzeysel fasyadadır ve derinde pektoral kaslardan derin fasya ile ayrılır. Meme derin fasyadan kolayca ayrılabilir. Meme fibröz doku, glandüler doku ve yağ dokusundan meydana gelir. Yüzeyleten derine doğru meme üç alana ayrılır.

1. Premammarian (subkutan) alan: Cilt ile anterior meme fasyası arasındadır.
2. Mammarian alan: Anterior fasya ile posterior fasya arasındadır. Duktuslar ve dallarını, terminal duktobüler ünitenin büyük kısmını ve fibröz stromal elemanların büyük kısmını içerir.
3. Retromammarian alan: Yağ, kan damarları ve lenfatikleri içerir.

Meme, 15-20 lobdan (segmentten) meydana gelir. Her bir lob meme başından başlayarak ışınal tarzda doku içine dağılmıştır. Her bir lobun meme başına doğru yönelmiş olan ayrı bir kanalı mevcuttur. Her lob 20-40 lobulus içerir. Her bir lobulusta da 10-100 adet asinus (duktül) vardır. Asinuslar birleşerek terminal duktusa (intralobüler ve ekstralobüler segmentten oluşur) açılırlar.

Kan Dolaşımı: Beslenmesi internal torasik arterin (internal mammarian arter) perforan dalları, interkostal arterler ve aksiller arterden çıkan çok sayıda daldan olur.

Venöz drenaj: Drenajın büyük kısmı aksiller venedir.

Lenfatik dolaşımı: Meme, yüzeysel ve derin lenfatik akıma sahiptir. Yüzeysel lenfatikler meme dokusunun üzerindeki derinin lenfatikleridir. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler aracılığıyla aksiller lenf bezlerine, sekonder olarak subklaviküler ve mammarya interna (Mİ) lenf bezlerine drene olurlar. Derin lenfatikler ise meme dokusu lenfinin esas drenajını oluşturan gruptur. Aksiller, subklaviküler lenf bezlerine drene olurlar. Meme lenfatik drenajında başlıca akım aksillaya doğrudur ve tüm meme drenajının yaklaşık % 90-95'sini kapsar.

Meme lenf akımının drene olabileceği lenf yolları;

1) Aksiller lenf yolu (Anatomik)

- Eksternal mammaryan grup
- Skapuler grup
- Santral grup
- İnterpektoral grup
- Aksiller grup
- Subklaviküler lenf bezleri

2) Supraklaviküler lenf yolu

3) Mammaria İnterna lenf yolu

İnnervasyon: Meme 2 - 6. interkostal sinirler ile innerve olur. Sensöryel ve sempatik lifler içerirler(16).

2.1.5. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Meme kanseri tek bir nedene bağlanamamış olup, genetik ve çevresel birçok faktör incelenmiştir. Bu faktörler; ailede meme kanseri öyküsü bulunması, ileri yaş, diyet, endojen ve eksojen östrojen maruziyeti, kişisel invaziv veya in situ meme lezyonu öyküsü, reproduktif öykü ve karsinojenlere maruziyettir. Doğum sayısının fazla olması, ilk doğum yaşının erken yaşlarda gerçekleşmesi ve emzirme koruyucu etkiye sahip olup, meme kanseri riskini azaltmaktadır. Alkol ve fiziksel inaktivite ise, riski artırmaktadır (17).

Aile Öyküsü ve Genetik

Meme kanserli hastaların değerlendirilmesinde, birinci derece akrabalarında (anne, kız kardeş ve kız çocuklarında) 2-3 kat artmış risk bulunmuştur. Meme kanserli olguların yaklaşık % 15'inde aile hikâyesi mevcut olup, bunların % 10 kadarında aile hikâyesine eşlik eden genetik yatkınlık saptanamamıştır. Bu durumun genetik mutasyonlarla ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Tüm meme kanseri olgularının % 20'sinde aile hikâyesi mevcut iken % 5-10'unda ise otozomal dominant kalıtım mevcuttur. Bu tip hastaların büyük çoğunluğunda ise BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör genlerinde mutasyonla seyreden herediter meme ve over kanseri (HMOK) sendromu saptanmaktadır. Bu mutasyon hem paternal hem de maternal geçişli olabilir. Bu genlerden birine sahip bireylerde yaşamları boyunca % 50-85 meme kanseri gelişimi riski mevcuttur (18). Bu nedenle de birden çok birinci derece akrabasında meme veya over kanseri gelişmiş olanlarda, bilateral meme kanseri olgularında, herediter meme over kanseri sendromu düşünülen hastalarda genetik tarama yapılmalıdır. Ailesinde üç veya daha fazla genç yaşta meme kanseri olan vakalarda da over kanserine de yol açan bu mutasyonlar akla gelmelidir(19).

Cinsiyet

Tüm meme kanserli hastaların % 99'u kadın, %1'i ise erkektir. Bu durum kadınlarda doğumla birlikte başlayan östrojene maruziyet ile ilgilidir(20).

Yaş

Meme kanseri ile yaş arasında oldukça güçlü bir ilişki vardır. 60 yaş üzerinde meme kanseri görülme olasılığı artmaktadır. ABD'deki yeni tanı meme kanseri olgularının % 40-50'si 60 yaş ve üzeri vakalardır(21).

Menarş ve Menopoz zamanları

Kadınlarda östrojene maruziyet süresi meme kanseriyle yakından ilişkilidir ve erken menarş, geç menopoz halinde fertil çağ uzamaktadır ve bunun da meme kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir. Erken adet görme ve geç menopoza girmekle ovulatuvar menstrüel siklus sayısı artacak ve orantılı bir şekilde meme kanseri riski de artacaktır(22).

Meme Kanseri Hikâyesi

Bir memede kanser teşhisi konulmuşsa, diğer memede de meme kanseri gelişme riski vardır ve bu risk yaklaşık 3-4 kat daha fazladır. Benign meme lezyonları proliferatif ve non proliferatif olarak ikiye ayrılmakla birlikte genelde non-proliferatif meme lezyonlarından meme kanseri gelişme riski yoktur.

Karsinoma in situ non-invaziv premalign meme kanseri olarak kabul edilir. Lobuler karsinoma in situ ve duktal karsinoma in situ olarak ikiye ayrılır. Çünkü meme kanseri tek memede birçok odaklı ve bilateral olabilir(23).

Çevresel faktörler, Diyet, Obezite ve Hipertansiyon

Meme kanseri insidansı özellikle diyetle karbonhidrat, yağ ve toplam kalori alımı yüksek olan Avrupa ülkelerinde ve ABD de yüksek, Asya'da daha düşüktür. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sonradan değişen faktörlere bağlı olarak Amerika'ya göç eden Japon ırkında insidansın arttığı görülmüştür. Yağ dokusu androjenleri östrojene dönüştürmektedir. Vücutta yağ dokusu arttıkça östrojen sentezi artmaktadır. Ayrıca obezlerde SHBG (seks hormonlarını bağlayan globülin) azalması sonucu serbest östrojen artar ve postmenopozal kadınlarda meme kanserinden bu durumun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Premenopozal kadınlarda tam tersi olarak santral obesite anovulatuvar siklusa neden olup koruyucu bir etkiye sahiptir. Obezite ile beraber metabolik sendrom ve tip 2 diyabet mellitus da tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanseri riskini de artırır. Yapılan birçok çalışmada meme kanserli kadınlar, sağlıklı kadınlar ve benign meme hastalıkları karşılaştırılmış ve meme kanserli olgularda hiperlipidemi, hipertansiyon ve tip 2 DM belirgin olarak fazla bulunmuştur. Özellikle tip 2 DM'da hiperinsülineminin İGF artışına neden olduğu bunun da meme epitelinde hücre proliferasyonunda bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir (24).

Alkol ve Sigara

Alkol alımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Günde 45-50 gram alkol alan kadınlarda hiç almayanlara göre risk artmıştır. Meme kanseri gelişimi ile antiöstrojenik etkisi olan sigara arasında bir ilişki bulunamamıştır (25).

Eksojen Östrojen

Postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesterinden oluşan hormon replasman tedavisinin kullanımıyla meme kanseri riskinde artış birbiriyle çok bağlantılıdır. Yapılan çalışmalarda verilen tedavinin çeşidi ve yönteminden bağımsız olarak HRT ile meme kanseri gelişim riskinde %25-30 civarında bir artış tespit edilmiştir. Meme kanseri gelişiminde östrojen ve progesteronun yaptığı hücre proliferasyonu etkilidir. OKS kullanım süresi ile meme kanseri gelişim riski artmaktadır. Süre olarak 10 yıldan uzun süreli OKS kullanımının genç ve ileri yaşta meme kanseri riskini artırdığı ancak orta yaş grubunda risk artışı olmadığı belirlenmiştir(26).

Radyasyon

Radyasyona herhangi bir nedenle maruz kalma meme kanseri riskini arttırmaktadır(27).

Sosyoekonomik düzey

Sosyoekonomik farklılıkların tüm kanserde sağ kalım oranları ve kansere bağlı komplikasyonlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sosyoekonomik düzeyi kötü olgularda ileri evre metastatik hastalık görülme oranı yüksekken sosyoekonomik seviyesi yüksek kadınlarda meme kanseri daha erken teşhis edilir. Yine tüm evrelerde sosyoekonomik seviyesi iyi olanlarda sağ kalım oranı daha yüksektir (28).

2.1.6. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme tümörlerinin neredeyse hepsi maligndir. Epitelyal ve nonepitelyal olmak üzere ikiye ayrılırlar. Epitel kökenli tümörler benign ve malign olarak ikiye ayrılır. Benign tümörler meme başı adenomu, intraduktal papillom, tübüler adenom ve laktasyon adenomu olarak sınıflanır.

Malign epitelyal meme kanseri non invaziv ve invaziv olarak ayrılır. Yaklaşık % 80-90 oranla invaziv duktal karsinom (IDC) en sık görülen meme kanseri tipidir. İnvaziv lobuler karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin % 5-10'unu oluşturur. Genelde bilateral ve multisentriktir. Karsinoma in-situ da malign hücreler henüz stromal invazyon yapmamıştır duktuslar veya lobuller içerisinde prolifer olmuşlardır. İki ana tipi duktal karsinoma in situ (DCİS) ve lobuler karsinoma in situ (LCİS)'dir. Karsinoma insitu % 10-20 oranında görülür (29).

2.1.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

- 1) Tümör Boyutu
- 2) Hastanın yaşı
- 3) Lenf nodu tutulumu
- 4) ER, PR, insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2/neu)
- 5) ECOG performans skoru
- 6) Menopoz yaşı
- 7) Komorbid Hastalıklar(30).

2.1.8. Meme Kanseri Evrelemesi

Günümüzde en sık kullanılan evreleme yöntemi “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) kuruluşunun önerdiği evreleme sistemidir. Bu sistemde TNM evrelemesi kullanılır (T; Tümör, N; Lenf nodu, M; Metastaz) (31).

Tablo 2-1: Meme Tümörleri Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) 2010 TNM Sınıflaması

Tablo 2-2: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleri

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1A	T1	N0	M0
EVRE 1B	T0 – T1	Nmi	M0
EVRE 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EVRE 3C	T	N3	M0
EVRE 4	T	N	M1

2.1.9. Tanı

Meme kanserinin tanısı hikaye, fizik inceleme, meme görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur. Ağrı, ele gelen kitle, mamografide şüpheli görüntü, meme başında akıntı ve değişiklik hastanın araştırılmasını gerektirir. Hastanın özgeçmişinden daha önceki meme hastalıkları, aile öyküsü, mens düzeni, menarş yaşı, OKS kullanımı veya hormon replasman tedavisi alıp almadığı, çocukları ve emzirme süreleri sorulmalıdır. Anamnezde kitlenin ne zaman farkedildiği, ağrının yeri, lokalizasyonu, mens ile ilgisi sorulmalıdır. Ancak postmenopozal kadınlarda kitlenin devam ettiği ve malignite düşünülecek durumlarda mamografi çekilmelidir. Parankimal deformateler önemli bir bulgudur. Kitlenin kistik veya solid ayırımında ultrason kullanılmaktadır. Kistik kitle aspire edilmeli, kanlı aspirat var ise malignite şüphesi ile biyopsi yapılmalıdır (32).

İİA biyopsi ucuz, hızlı ve daha az invazivdir ancak yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Eksizyonel biyopsi ise maliyetli ve invaziv bir yöntemdir ama tedavi öncesi daha iyi bilgi vermesi nedeni ile tercih edilmektedir (33).

2.1.10. Meme Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Tanıdan sonra tedavi planı belirlenmeli ve çok iyi bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalarda prognostik faktörler saptanmalıdır. Meme kanserli hastalar uzun sağ kalım gösterebilmekte hatta metastaz geliştikten sonra bile uzun süre yaşamaktadır, bazı hastalarda ise daha agresif ve kötü prognoz görülmektedir.

İnvaziv meme kanserlerinin prognozu daha kötüdür. DCIS ve LCIS noninvaziv özellik gösteren meme kanserleridir ve genellikle lokal tedavi yeterlidir. Sistemik relaps riski düşüktür. İnvaziv karsinomlar arasında ise tübüler karsinom, saf papiller form ve müsinöz karsinom daha az sistemik yayılım gösterir.

Meme kanseri tanısı konulduktan sonra tedavi yaklaşımını hastalığın evresine göre cerrahi, RT gibi lokal tedaviler ve KT rejimleri, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviler oluşturur.

Cerrahi Tedavi

İnvaziv meme kanserinde tümör çapı 5 cm'den daha küçük ise meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi uygulanır. Daha büyük kitlelerde ise neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi veya MRM ve sonrasında

radyoterapi uygulanabilmektedir. Meme kanseri tedavisinde cerrahi ile genel sağ kalım süresi uzamaktadır (34).

Sistemik Tedaviler

Erken evre meme kanserli olgularda tanı anında mikrometastaz şüphesi olabileceğinden sağ kalımı uzatmak ve nüks riskini azaltmak için primer lokal cerrahi ve radyoterapiyle birlikte sistemik kemoterapi ve hormonal tedavilerin eklenmesi sistemik adjuvan tedavide temel teşkil eder (35). Kemoterapinin yararı hastanın yaş ve menapoz durumu ile değişkenlik gösterir.

Adjuvan Sistemik Kemoterapi

Adjuvan sistemik kemoterapi kararı verilmesinde, prognozda en önemli faktör olan sistemik yayılımın öncüsü aksiller lenf nodu tutulumu çok önemlidir. Aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda kontrendikasyon yoksa tedavi verilmelidir. Aksilla negatif hastalarda ise tümör çapı en önemli faktör olmakla birlikte tümörün histolojik tipi ve grade'i, hastanın yaşı, hormon reseptör statüsü her-2 neu durumu gibi diğer prognostik faktörler göz önüne alınarak karar verilir.

Aksiller Lenf Nodu Negatif Olgular

Lenf nodu tutulumu olmayan ve daha iyi prognoza sahip olan hastalarda cerrahi ve radyoterapi sonrası % 40'lara varan nüks oranlarının olduğu ve uygulanan adjuvan kemoterapi rejimleri ile nüks oranının yaklaşık üçte bir oranında azaldığı görüldü (36).

İtalyan Milano Grubu'nun çalışmasında, operasyon sonrası 12 kür CMF (siklofosamid, metotreksat, 5-FU) verilen, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda sağ kalım oranlarının adjuvan kemoterapi almayan hastalardan yüksek olduğu saptandı(37).çalışmasında ise 4 kür adjuvan AC (doksorubisin-siklofosamid) kemoterapisinin 6 kür CMF uygulamasına eşdeğer olduğu gösterildi(38). NSABP-20 çalışmasında, 2306 lenf nodu negatif meme kanseri hastasında CMF kemoterapisi ve tamoksifen kullananlarda hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarının sadece tamoksifen kullanan gruba göre daha iyi olduğu görüldü(39). (NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Project)

Aksliler Lenf Nodu Pozitif Olgular

İki ilacın kullanıldığı AC rejimi CMF rejimiyle aynı eşdeğerde bulunmuştur. AC rejimi 4 kür uygulandığı için kardiyak problemi olmayan hastalarda 6 kür uygulanan CMF rejiminden daha fazla tercih edilmektedir. Metastatik meme kanserinde etkin oldukları netleşen taksanların adjuvan tedavilerde kullanımı gündeme gelmiş ve CALGB çalışmasında 4 kür AC uygulamasına 4 kür paklitaksel ilavesinin nüks ve ölüm oranını % 15 20 oranında azalttığı ve 7 yıllık hastaliksız ve genel sağ kalımda % 5'lik yarar sağladığı bulunmuştur. HER2 pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde taxan tedavisine trastuzumab eklenmesi uygun bir yaklaşımdır. Adjuvan tedavilerin etkinliğini arttırmak için üzerinde durulan konulardan biri de kemoterapi rejimlerini daha kısa sürede daha yüksek dozda verilmesidir(40).

Hormonal Tedavi

Östrojen ve progesteronun meme kanseri gelişimindeki rolü açığa çıktıktan sonra, bu mekanizmaya etki eden tedavi yaklaşımları araştırılmıştır. Hedefe yönelik üretilmiş ilk ilaç “tamoksifen”dir.

Yayınlanan ATLAS çalışmasında, ER pozitif meme kanserli kadınlarda tamoksifen kullanımının 10 yıla tamamlanmasının, 5 yıl tamoksifen kullanımına göre nüks ve mortaliteyi azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir (41, 42). D vitamini eksikliği tamoksifene karşı kanser hücrelerinin direnç geliştirmesine sebep olur tamoksifen tedavisiyle D vitamini kombinasyonunun tamoksifenin etkinliğini artırdığının gösteren çalışmalar vardır (43). Tamoksifen erken dönemde menopoza benzer semptomlara neden olur (44). Endometrium kanseri riskini artırır (45).

Tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda etkin bir hormonoterapidir. Ancak daha sonraki postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörlerine ağırlık verilmiştir. ATAC çalışmasında adjuvan tedavide bir aromataz inhibitörü olan anastrozol'un postmenapozal meme kanserli hastalarda tolerans, tedavi etkinliği ve klinik yanıt açısından tamoksifene üstün olduğu gösterilmiştir. Anastrozol ile % 20'lere varan risk azalması sağlanmıştır. İkinci primer meme kanseri gelişiminde de tamoksifenle karşılaştırıldığında azalma görülmüştür. Letrozol ile de benzer etkiler gözlenmiştir.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, primer olarak postmenapozal meme kanserli olgularda kullanılmakla birlikte aynı zamanda etki mekanizması da antiöstrojenlerden farklıdır. Aromataz enzimi periferik östrojen üretimini indükler aynı zamanda meme, yağ dokusu, kas dokusu, testis ve karaciğer gibi birçok doku ve organda bulunmaktadır. Daha da önemli etki mekanizması tümör için aromataz etkisidir. Aromataz, östrojen üretiminde son basamağı katalize ederek androjenlerin östrojenlere dönüşmesini sağlayan sitokrom P450 hemoprotein içeren bir enzimdir. Östrojen üretimi son basamak olduğu için aromataz selektif inhibisyonda önemli bir hedefdir. Aromataz inhibitörleri androjenlerin östrojenlere dönüşmesini bloke eder. Aİ'leri oral olarak kullanılırlar, kullanımları kolaydır, rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptirler(46).

Aromataz, östrojen biyosentezindeki önemli bir yolak olmasından dolayı selektif inhibisyon için en iyi hedefdir. Son 15-20 yıldır birçok aromataz inhibitörü geliştirilmiş, piyasaya çıkarılıp kullanılmıştır. Aİ'leri esas olarak postmenapozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Bunlardan en başarılı ve tercih edilen 3. kuşak aromataz inhibitörleridir. Aİ'ler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır: 1, 2 ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid; reversibl ve irreversibl şeklindedir (47) (Tablo 2-3).

Tablo 2-3: Aromataz İnhibitörleri Sınıflandırma

Jenerasyon	Nonsteroidal/Reversible	Steroid/İrreversible
1. jenerasyon	Aminoglutetimid	-
2. jenerasyon	Fadrozol	Formestan
3. jenerasyon	Anastrozol Letrozol	Eksemestan

Birinci kuşak Aİ aminoglutetimid dir. Medikal adrenaletomiye etkisiyle nonspesifik steroid inhibitördür. Döküntü, ateş, bulantı, kusma ve bilinç değişikliği gibi yan etkileri vardır.

Formestan ikinci kuşak Aİ'dir, daha selektiftir ve yan etkileri birinci kuşak tedaviye göre daha azdır. İntramusküler uygulanır ve birçok hastada lokal cilt reaksiyonları ve uygulama zorlukları olmaktadır. İlk iki kuşak Aİ'lerin yetersiz

kalmasının nedeni aromataz enzimini inhibe etmede potensleri ya da spesifitelerinin yeterli görülmemesi ve mevcut yan etkileridir (48).

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri nonsteroidal ajan olarak letrozol ve anastrozol, steroidal olarak eksemestan yer alır. Anastrozol ve letrozol, selektif, reversible, potent, kompetitif aromataz inhibitörleridir. Günde 1-5 mg kullanımında östrojen düzeylerini % 100 e yakın azaltarak etki ederler. Letrozol, triazol derivativesidir. Oral kullanımdan sonra tamamen abzorbe olurlar. Ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 gündür.

Yan etkiler, sıcak basması, baş ağrısı, osteopeni ve bel ağrısıdır.

Aromataz inhibitörleri, genellikle aromataz inhibitörü ile ilişkili kas iskelet sistemi sendromu (AIMSS) olarak adlandırılan eklem ve kas belirtileri ile seyreden bir duruma yol açabilirler. Bu durum bir çok hastanın yaşam kalitesini bozar. Ellerde, omuzlarda, dizlerde simetrik ağrı ile karakterizedir. Tenosnoviyal değişiklikler ve intraartiküler sıvı artışı gözlenir. Semptomların çoğu ilk 2-3 ayda gelişir. Egzersiz programları ve semptomatik analjezikler tedavinin temelini oluşturur akupunktur tedavisinin faydaları net olarak gösterilememiştir(49).

Exemestane steroidal yapıda, aromatazın suisit inhibitörüdür. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Ancak irreversible olduğundan aromatazı inhibe edici etkisi potansiyel olarak daha uzundur(50).

Son Kuşak Aİ'lerin avantajları

- Aromataz enzimini oldukça potent şekilde inhibe ederler.
- Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları % 100'dür.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimini çok spesifik olarak inhibe ederler.
- Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar ilaç ve metaboliti ürünler vücutta birikmez.
- Önemli bir kontrendikasyonu yoktur, güvenlidir, diğerlerine oranla ucuzdur ve toleransı iyidir (46).

Klinikte nonsteroidal Aİ'ler genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, sıcak basması, kramplar, kas ve iskelet ağrısı, GİS semptomlarıdır. Bu yan etkiler aylarca günlük olarak Aİ kullanmış ileri evre meme kanserli yaşlı kadınlarda görülebilmektedir.

Letrozol'un Özellikleri

Letrozol, non-steroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür. Sitokrom P450 enziminin alt ünitesine kompetitif olarak bağlanarak aromataz enzimini inhibe eder ve böylece bütün dokularda östrojen biyosentezinde azalmaya neden olur. Letrozol, sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2A6'yı güçlü olarak ve CYP2C19'u da orta derecede inhibe eder (50). Letrozol ile serum östrojen seviyelerinin düşürülme oranı exemestan ve anastrozolden 3–5 kat daha fazla hücresele düzeyde ise 15 kat daha fazladır. Bunun dışında letrozolün genç ve yaşlı hastalarda kullanımında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Besinler ile alınımı emilimini değiştirmez. Plazma proteinlerine % 60 oranında bağlanır, bunun yaklaşık % 55'i albümüne bağlanma şeklidir. Yarılanma ömrü ortalama 2 gündür. Eliminasyonu hepatik kan akımını yavaşlatır. Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur ancak hastaların letrozolün yan etkileri açısından dikkatli takip edilmeleri ve bilgilendirilmeleri gerekmektedir(51).

Anastrozol'un Özellikleri

Anastrozol benziltriazol türevidir güçlü ve yüksek selektif non-steroidal bir aromataz inhibitörüdür. Birçok sitokrom P450 enzim sistemini inhibe eder ve ilaçlarla etkileşimi yok denecek kadar azdır. Meme kanserli kadınlarda anastrozol ile dolaşımdaki E2 seviyelerinin düşürülmesinin ciddi yararları olduğu gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda her gün 1 mg uygulanan anastrozol % 95'den daha fazla oranda aromatisasyonu inhibe eder. Gastrointestinal kanaldan emilir ve eliminasyonu yavaş olup 40–50 saattir. Plazma proteinlerine % 40 oranında bağlanır Yiyeceklerle birlikte alınımı eliminasyon hızını bir miktar azaltır fakat absorpsiyon süresini uzatmaz. En önemli metaboliti olan triazol idrarla atılır. Postmenopozal kadınlarda %5 oranında 3 gün içerisinde idrarla atılır. Aromataz inhibitörleri infertilite tedavisinde de kullanılır(51).

2.2. Menopoz ve Osteoporoz

2.2.1. Menopozun Kemik Metabolizmasına Etkisi ve Osteoporoz

Osteoporoz kemiğin sağlamlığında azalmaya neden olarak kırık riskini artıran iskelet sistemi bozukluğudur. Kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun mikrostrüktürel mimari yapısının dejenerasyonu ile karakterizedir. Kemik

kaybı erkek ve kadında yaşlanma ile doğru orantılı olarak artar. Osteoporoz insidansı yaş ve menopoz dönemindeki hipoöstrojenemiye bağlı olarak artış gösterir. Bir kişi kendi cinsine göre kemik kitlesinin % 20'sini kaybetmişse osteoporotik olarak kabul edilir. Çeşitli osteoporoz tipleri olmasına rağmen en sık yaşlanma ile birlikte postmenopozal osteoporoz görülür. 50 yaşın üstündeki kadınlarda kırık görülme olasılığı % 40 oranındadır(52).

Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı her yıl % 1-2 civarındadır. 80 yaşına gelindiğinde iskelet kitlesinin yaklaşık % 50'si kaybolmuştur. Araştırmalar östrojen eksikliğinin primer osteoporoz gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.

2.2.2. Kemiğin Yapısı Görevi ve Hücreleri

Kemik, organik ve inorganik materyallerden oluşur. Ağırlığının % 70'ini mineraller ve inorganik madde, % 5-10'unu su, geriye kalanını da organik elemanlar veya ekstrasellüler matriks oluşturur.

Kemiğin en önemli görevi, beyin, akciğerler, kalp ve spinal kord gibi önemli yapıları korumak, vücudun postürü ve mekanik desteğini sağlamaktır. Vücudun %99 kalsiyumunu kemik depo etmekte olup ayrıca hematopoez, immun sistem ve kalsiyum-fosfat dengesini sağlamada görev almaktadır. Kemik içinde minerallerin depolandığı ekstrasellüler bir matriks içeren özelleşmiş trabeküler ve kortikal bir yapıdır.

Kemik dokusunun organik yapısını %95 Tip-1 kollajen, proteoglikanlar, %5'ini ise kollajen olmayan proteinler; osteokalsin (OC), osteopontin, fibronektin matriks GLA proteini, kemik sialoprotein, trombospondin gibi maddeler oluşturur. Kemik dokusunun inorganik yapısını ise % 95 oranında kalsiyum hidroksiapatit kristalleri oluşturur ayrıca kemikte az miktarda bikarbonat, magnezyum, sitrat, sodyum, potasyum mevcuttur. Kemiğin vücudun en sert ve dayanıklı dokusu olması hidroksiapatit kristallerinin kollajen doku etrafında belli bir düzende yerleşmesi sebebiyledir. Kemik ayrıca birçok büyüme faktörü açısından da zengin bir dokudur. Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGFs), fibroblast büyüme faktörü (FGFs), platelet derive büyüme faktörü (PDGFs) başlıca büyüme faktörleridir(53).

Makroskopik görünüm olarak kemiğin iç kısmına trabeküler veya spongiyöz kemik dış kısmına kortikal veya kompakt kemik adı verilir. Mekanik ve koruyucu fonksiyon üstlenen bölüm kortikal kemiktir, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyondan sorumludur. İskeletin % 80-85'ini kortikal kemik, % 15-20'sini ise trabeküler kemik oluşturur. Kortikal kemik Havers sistemleri veya osteon olarak adlandırılan silindir şeklindeki birimlerin biraraya gelmesiyle oluşmuştur. Kortikal kemiğin esas yapısal birimi olan osteonlar kemiğin uzun eksenine boyunca uzanır ve Volkman kanalları ile birbirine bağlanırlar. Osteon; Havers kanalı olarak bilinen nörovasküler kanal ve bu kanalı çevreleyen kemik lamellerden oluşur. Normal mimari kemik yapısı dikey ve yatay trabeküler plakların oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Trabeküler kemik, ciddi basınç oluşturan güçlere karşı kemiğin direncini arttıracak biçimde düzenlenmiştir. Trabeküler kemiğin yüzey-volüm oranı, kortikal kemikten daha fazladır (54).

Kemik Hücrelerinin Yapısı ve Görevi

Kemik dokunun hücreleri osteositler, osteoblast ve osteoklastlardır. Osteoblastlar kemik yapım ve biçimlenmesini sağlayan, kemik matriksini sentezleyen ve mineralizasyonunu sağlayan hücrelerdir. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu multinükleer hücrelerdir. Osteositler ise, kemik formasyonu sırasında matriks içinde tutulan osteoblastlardır. Bu üç çeşit hücrenin arasında kemik mineralize matriksi bulunur ve bu yapı kemiğe sağlamlığını ve sertliğini verir (55).

Osteoprogenitör Hücreler

Bu hücreler uyarının türü ve derecesine bağlı olarak osteoblast, fibroblast ve kondroblastlara dönüşebilen mezenkimal hücrelerdir. Kemik iliğinde, perivasküler bağdokusu, kollajen doku ve periostun hücre tabakasında bulunurlar.

Osteoblastlar

Osteoblastlar mezenkimal pluripotent kök hücrelerden oluşur, kemik matriks sentezi ve mineralizasyondan sorumludur. Osteoblastlar sitoplazmalarında ALP ve yüzeylerinde parathormon reseptörleri içerirler. Tip 1 kollajenler ve alkalin fosfataz (ALP) osteoblast aktivitesinin belirteçleridir. Parathormona ilk cevap veren hücrelerdir. Bu sayede kemik rezorpsiyonunu parakrin ve otokrin sekresyonla aktive ederler.

Osteoklastlar

Osteoklastlar monosit ve makrofajlardan meydana gelen kemik resorpsiyonundan sorumlu hematopoetik hücrelerdir, büyük nukleusludur ve ileri derecede dallanma gösterirler. Kemik rezorpsiyonu bölgelerinde, enzimatik yol ile açılmış Howship lakunalarında bulunurlar, kalsifiye olmuş yıkım ürününü serbest hale getirirler, kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol oynarlar. Osteoklastlar kemik yüzeyinde yerleşim gösterir ve matriks metalloproteinaz, kollajenaz, katepsin ve çeşitli proteolitik enzimler salgılayarak yıkımdan sorumludurlar. Osteoklastlar kalsitonin reseptörüne sahiptirler. Uyarılması parathormon reseptörüne sahip osteoblastların sekrete ettiği otokrin ve parakrin faktörlerin bir sonucudur.

Osteositler

Osteoblastlar sentezlenmiş matriks ile sarıldığında, osteosit adını alırlar. Osteositler mineralize kemik matriksi içinde tutunurlar. Osteositler yetişkinlerin iskeletindeki hücrelerin yaklaşık % 95'ini oluşturur. Hücre ve sitoplazmik çıkıntılarının etrafında matriksin oluşması lakuna ve kanalcıkları belirgin hale getirmektedir.

Osteositlerin görevleri;

- Mekanik sensörler olarak görev yaparlar.
- Fiziksel travma ve mikro hasarları fark edip remodelingi başlatırlar.
- Ekstraselüler alanlar ve kemik matriks arasındaki iyon değişiminden sorumludurlar (56).

Kemiğin Yeniden Yapılanması

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) sonucu sürekli bir dönüşüm (turnover) durumundadır. Yapılanma çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki bir anatomik bölgede meydana gelir.

Çocukluk ve büyüme döneminde kemik döngüsünün büyük kısmını yapılanma oluştururken, iskelet büyümesi tamamlandıktan sonra ise döngü esas olarak yeniden yapılanma sonucu oluşur. Kemikte şekil değişikliği ve büyümeye yol açmadan yetersiz kemiğin ortadan kaldırılıp, mekanik açıdan kemiğin güçlenmesi için oluşturulan yenilenme işlemidir. Yeniden yapılanma hızı yılda % 5-6 dır.

Trabeküler kemik, iskeletin % 20'sini oluşturmaya rağmen kemik döngüsünün % 80'inden sorumludur. Bu nedenle OP ilk olarak trabeküler kemikte gelişir.

Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar

1. Aktivasyon
2. Yıkım
3. Dönüş fazı
4. Yapım
5. Dinlenme

Yeniden yapılanma siklusunda osteoklastların yıkım hızı yaklaşık 50 mikrometre/gün, osteoblastların yapım hızı 1 mikrometre/gündür Normal bir yeniden yapılanma siklusunda kayıp yada kazanç olmayıp yapılan kemik miktarı yıkılana eşittir. Bir kemik mimarisinin yıkılıp, tümüyle yeniden yapılması 3–5 aylık bir zaman gerektirir(57).

Kemik Döngüsüne Hormonların Etkisi

Vitamin D

Aktif vitamin D'nin [1,25(OH)₂ vit D₃] temel görevi bağırsaktan kalsiyum emilimini artırmaktır. Kemik hücreleri D vitamini reseptörü içerdikleri için in vitro olarak verilen D vitamini sonrasında, osteoblastlarda alkalen fosfataz (ALP) ve osteokalsin (OC) üretiminin arttığı belirlenmiştir.

PTH

Osteoklast sayı ve aktivitesini artıran kemik yıkımına neden olan bir hormondur. Kan kalsiyumunu yükseltir, kemik iliğinde osteoklast oluşumunu uyardığı gösterilmiştir. Osteoklastlara etkisi 3 mekanizma ile olmaktadır.

1. Kemik yüzey hücrelerinde şekil değişikliği yaparak (kontraksiyon) osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlar.
2. Osteoblastların kollajenaz sentez ve salgısını uyarır.
3. Osteoklast farklılaşmasını etkiler.

PTH özellikle osteoklast prekürsörlerine doğrudan etki ile mitojenik etki gösterir, hücre farklılaşmasını uyarır. Olgun osteoklast PTH reseptörü içerir ve PTH aralıklı düşük doz verildiğinde klasik etkisinin aksine trabeküler kemik yapımını artırdığı belirtilmiştir, ancak mekanizması henüz açık değildir.

Glukokortikoidler

In vivo glukokortikoid fazlalığı kemik yapımını baskılar, kemik kütlesini azaltır. Osteoblastik hücrelerin gelişim aşamasında osteoblast bölünmesini ve çoğalmasını azaltır.

Seks Steroidleri

Hem osteoblast hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin bulunması östrojenin kemik üzerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Östrojen eksikliği, sitokinlerin aktivasyonuna neden olarak osteoklast sayı ve aktivitesini artırmaktadır. Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte östrojenler kalsiyum metabolizmasını ayarlayan PTH, kalsitriol, kalsitonin gibi hormonlar yoluyla etkili olmaktadır.

Kalsitonin

Kemikteki esas hedefi osteoklast oluşumunu ve aktivitesini baskılamaktır. Fakat osteoklastik aktivite üzerindeki güçlü, hızlı baskılayıcı etkisine rağmen kalsiyum ve iskelet dengesi üzerinde fizyolojik etkisi yoktur(58).

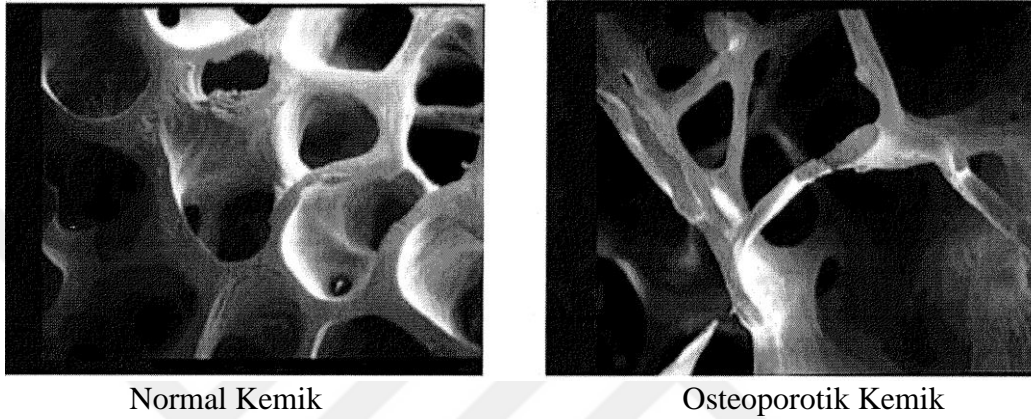
2.3. Osteoporoz

OP günümüzde yol açtığı fonksiyonel kayıplar, sosyal etkileri ve getirdiği ekonomik maliyet göz önüne alındığında en önemli kronik hastalıklar arasındadır. İnsanlarda yaklaşık 30–40 yaşlarında tamamlanan azami kemik kütlesi, coğrafi, metabolik ve endokrinolojik özellikler, beslenme, hareketsizlik, menopoza, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen hızlarda azalmaya başlamaktadır. Bu nedenle OP oluşmadan koruma yöntemlerine son yıllarda büyük önem verilmiştir (59).

Total kemik kütlesi 30–40 yaşa kadar devamlı bir artış gösterir ve her insan bu yaşlarda en yüksek kemik kütlesine sahip olur. Bu devreden sonra kemik kütlesi 5–10 yıllık bir süre sabit kalır. Kalça kırığı insidansı erkeklere oranla kadınlarda daha yüksektir. Sonraki yaşlarda ise erkek ve kadında farklı hızlarda da olsa kemik kütlesinde azalmalar başlar. 55 yaş üzeri kadınlarda ömür boyu beklenen kalça kırığı geçirme riski % 15, erkeklerde ise % 5'tir(60).

2.3.1.Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz tanısı, KMD ölçümü veya erişkin dönemde major bir travma olmaksızın gelişen kalça veya vertebra kırığının varlığı ile konur(60). Normal ve osteoporotik kemiğin yapısı resim: 1-1 de gösterilmiştir



Resim 1-1: www.parathyroid.com (normal ve osteoporotik kemiğin yapısı)

Kemik dansitesi sonuçları, bir santimetrekarelik kemik alanındaki mineralin, gram cinsinden ölçümünü vermektedir. Ancak daha çok T ve Z skorları kullanılmaktadır. T skoru normal genç erişkin yaş grubunun ortalama değerinden standart sapmayı gösterirken, Z skoru yaş, ırk ve cinsiyete göre eş olan grubun ortalama değerinden sapmayı gösterir. DSÖ'ye göre osteoporoz, t skoruna göre sınıflanmakta olup tanı ve kırık riski bu skora göre değerlendirilmektedir (tablo: 1-1.).

Tablo 2-4: DSÖ'nün KMD'ye Göre Tanı Sınıflaması

Tanım	Tskoru	Kırık Riski
Normal	Tskor > -1	Düşük risk
Osteopeni	-1 > T-skor > -2.5	Ortalamanın üstünde risk
Osteoporoz	T-skor < -2.5	Yüksek risk
Yerleşik Osteoporoz	T-skor < -2.5 ve kırık varlığı	Çok yüksek risk

Premenapozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) KMD sınıflaması kullanılmamalıdır. Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği, T skoru yerine ırka göre düzeltilmiş Z skorunun kullanımını önermektedir.

2.3.2. T ve Z Skoru Hesaplamaları

T-skoru hastanın kemik kitlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapması iken Z-skoru hastanın kemik kitlesinin kendi yaş ve cinsiyetine göre referans değerleri ile kıyaslanarak standart sapmasının alınmasıdır(Tablo: 2-5).

Tablo 2-5: T ve Z Skoru Hesaplamaları

T-skoru: $(\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Genç erişkin ortalama KMD}) / \text{Genç erişkin standart sapma}$
Z-skoru: $(\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Aynı yaş grubu ortalama KMD}) / \text{Populasyon standart sapma}$

2.3.3. Osteoporoz Prevalansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında yapılan bir çalışmada 10 milyondan fazla kişinin osteoporozu ve 30 milyondan fazla kişinin de düşük kemik yoğunluğu olduğu bildirilmiştir. Beyaz ırkta, 50 yaşında yaşam boyu kırık gelişimi riski kadınlarda % 40, erkeklerde % 15'tir (61).

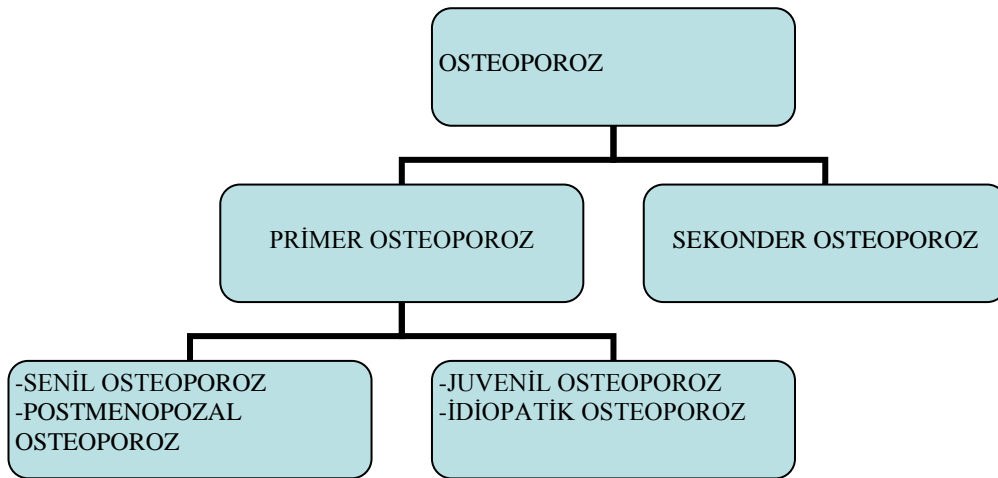
Türkiye'de yapılmış en büyük osteoporoz prevalans çalışması olan FRACTURK çalışmasında, 50 yaş ve üzerinde osteoporoz prevalansı erkeklerde % 7,5, kadınlarda % 13 olarak saptanmıştır (62).

Ülkemiz Kastamonu ilinde yapılan başka bir çalışmada ise osteoporoz yaygınlığı %19.6 ölçülmüş ve FRACTURK çalışmasından anlamlı derecedeki bu yüksek farkın yaşanılan yerin sıcaklık ve güneşlenme süresinden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.(63)

Tablo 2-6: Osteoporozun Sınıflandırılması

YAŞ	Juvenil Osteoporoz Erişkin Osteoporoz Senil Osteoporoz
ETİYOLOJİK	Primer Osteoporoz Sekonder Osteoporoz
HİSTOLOJİK GÖRÜNÜM	Hızlı döngülü Osteoporoz Yavaş döngülü Osteoporoz
LOKALİZASYON	Genel Osteoporoz Bölgesel Osteoporoz
KEMİK DOKU	Kortikal Osteoporoz Trabeküler Osteoporoz

Yukarıda da gösterildiği gibi farklı sınıflandırma yöntemleri bulunmakla birlikte (Tablo: 2-6-3) yaygın olarak kullanılan sınıflama etiyolojiye ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır (Şekil:2-1). Osteoporoz etiyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Osteoporoz; beraberinde bir hastalık yoksa primer osteoporoz, eşlik eden bir hastalık ile beraber ise sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılır. Primer osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir. Primer osteoporoz, bulguların başlangıç yaşına göre iki grupta değerlendirilir. Bunlar; idiyopatik ve involüsyonel (senil veya postmenopozal) osteoporozdur(64).

**Şekil 1-2 : Osteoporoz'un Etiyolojik Sınıflaması**

2.3.4.Sınıflandırma

Primer Osteoporoz

Postmenopozal Osteoporoz (Tip 1)

En sık 50-75 yaş arası kadınlarda artmış osteoklastik aktivite ve artmış kemik resorpsiyonunun mevcut olduğu, trabeküler kaybın ön planda olduğu durumdur. Postmenopozal OP da östrojen yetersizliğine bağlı olarak kemik yıkımı artmakta, kalsiyum metabolizmasında değişiklikler ve kalsitonin salınımında azalma görülür. Kemik kaybı hızlı, kısa süre içinde olur, vertebra ve distal radius ve pelvis kırıklarına sıklıkla rastlanır ve bu kişilerde PTH fonksiyonunda, D vitamini metabolizmasında azalma vardır. Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının % 75'i menopoz sonrası dönemde meydana gelir ve özellikle postmenopozal ilk 20 yıl içerisinde total vücut kemik mineral yoğunluğu yaklaşık % 25 oranında azalır. Bu kaybın % 60 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya ve komorbiditelere bağlı olarak meydana gelmektedir.

Postmenopozal osteoporozda kemik yoğunluğunun azalmasını etkileyen faktörler arasında en çok östrojen sorumlu tutulmaktadır ve kemik hücrelerinde östrojen reseptörleri olduğu bilinmektedir. Östrojenlerin fibroblast büyüme faktörü, TNF-alfa, GM-CSF ve IL-6 gibi kemik turnover i üzerine etkileri olan büyüme faktörlerini ve sitokinler ile kemik metabolizması üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. Östrojen direkt etkiyle osteoblastlar üzerinden PTH ve Vit D sentezini arttırarak, barsak kalsiyum absorpsiyonu ve idrar kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırır. Postmenopozal östrojen eksikliği, sitokinlerin fazla üretimine neden olup kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastların oluşumunu uyarıp kemik rezorpsiyonunun, kemik oluşumundan daha fazla olması ile sonuçlanır(65).

Senil Osteoporoz (Tip 2)

75 yaş üzeri kişilerde sıklıkla görülür. Kadınlardaki görülme sıklığı erkeklerin yaklaşık 3 katıdır. Artmış osteoklastik aktivite ve azalmış kemik formasyonu mevcuttur, kortikal ve trabeküler kemik kaybı eşit görülmektedir. Komorbidite ve düşme sonucu femur boynu, humerus ve kalça kırıkları sıklıkla görülür. Etiyoloji yaşlanma ve sekonder hiperparatiroidizmdir, sıklıkla PTH artmıştır, kalsiyum emilimi azalmış D vitamini metabolizması azalmıştır.

İdiyopatik Juvenil Osteoporoz

İdiyopatik osteoporozda menopoz ve yaşlılık durumu yoktur. Genellikle puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanılan juvenil tipi çok seyrekdir. Erişkin idiyopatik osteoporozu da oldukça seyrek görülür. Daha çok genç erkek ve premenopozal kadınlarda görülür. Bu hastalarda hormonlar, fonksiyonları ve vitamin düzeyleri normaldir.

Sekonder osteoporoz

Osteoporoz tanısı alan hastaların % 5'inden daha azı sekonder osteoporoz tanısı almaktadır. Tablo 1-4 de sekonder osteoporoz nedenleri belirtildi.

Tablo 2-7: Sekonder Osteoporoz Nedenleri

1) Endokrin ve Metabolik Hastalıklar	
Östrojen eksikliği	Akromegali
Ooforektomi	Porfiriya
Erken menapoz	Prolaktinoma
Cushing sendromu	Hipopituitarizm
Testosteron eksikliği	Gebelik
Hipertiroidi	Erişkin hipofostatizmi
Hiperparatiroidi	
2)Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	
Gastrik cerrahi	Anoreksia nervosa
Malabsorbsiyon	Kronik karaciğer hastalığı
Çölyak hastalığı	
3)Beslenme Bozukluğu	
D vitamini ve kalsiyum eksikliği	
Fazla protein alımı	
Aşırı alkol tüketimi	
4)Bağ Dokusu Hastalıkları	
Ehler Danlos sendromu	Skorbüt
Osteogenesis inperfekta	Homosistinüri
Marfan sendromu	
5)Kronik İnflamatuvar Hastalıklar	
Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı	
Romatoid artrit	
Ankilozan Spondilit	
Juvenil artrit	
Sistemik lupus eritematozus	
6)Hematolojik Hastalıklar ve Maligniteler	
Talasemi	
Multipl myeloma ve metastatik karsinomlar	
Lösemi	
Lenfomalar	
Gaucher hastalığı	
7)İlaçlar	
Kronik steroid kullanımı	
Metotreksat	
Heparin	
Antikonvülzan ilaçlar	
8)Diğer nedenler	
Sigara	
İmmobilizasyon	
KOAH	

2.3.5.Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz genellikle herhangi bir belirti vermeden uzun yıllar sinsi ve sessiz seyredebilir. Osteoporozun ilk olarak kırık ile bulgu verebilir. Osteoporoz yaygın ağrı yapan bir hastalık olamamakla birlikte ağrı kırıklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Osteoporozla bağlı en sık görülen deformite dorsal kifoz artışı veya kamburluktur. Osteoporozda sıklıkla görülen bel ve sırt ağrıları, vertebranın kompresyon kırıklarına ve bu bölgedeki kaslarda oluşan gerginliğe bağlı oluşur. Hastalarda tipik postür görüntüsü omuzlar ve baş öne doğru göğüs kafesi aşağıya doğru yer değiştirir ve karın boşluğunu daraltır.

Osteoporoz tanısı olan hastalarda günlük işler sırasında bile sırt ve bel ağrılarında artış, buna bağlı mekanik olarak halsizlik ve yorgunluk görülebilir. Osteoporozun belkide en önemli, hastalığın komorbiditesini de artıran sorunu kırık riskinin artmış olmasıdır ve en sık vertebra, kalça ve radius kırıkları meydana gelir. Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla immobilizasyon, sakatlık, iş gücü kaybı ve tıbbi maliyete yol açmaktadır. ABD'de 1992'de kalça kırıklarından oluşan maliyet yılda 7 milyar dolar, İngiltere'de 750 milyon euro olarak hesaplanmıştır (66). Kalça kırığından sonraki ilk 1 yıl içinde mortalite % 20 lere varmaktadır. İleri yaşta, ek hastalığı ve görme kaybı olanlarda yine denge ve yürüme problemi olanlarda mortalite daha yüksektir. Kalça kırıkları çoğunlukla; düşme, bacağın aşırı dış rotasyonu ve osteoporoz sonrası oluşan mikro fraktürlerin makro fraktüre dönüşmesiyle oluşur. Kalça kırığı genelde İnter-trokanterik kırık ve femur boynu kırıkları olarak iki şekilde olur. Kalça kırığı için 80 yaşında prevalans % 10'dur.

Vertebralar kansellöz kemik yapıdan daha zengin oldukları için osteoporoz döneminde en fazla trabeküler kemik kaybına uğrayan bölgedir. Bu nedenle de, bütün osteoporotik kırıkların % 40-60'ını vertebral kırıklar oluşturur ve çoğunlukla kompresyon fraktürü şeklindedir. Vertebral kırığı olan hastalarda boy kısalması, güç kaybı, uyuşma, uyku bozuklukları, sırt ve bel ağrısı, depresyon ve günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma olur ve sonuçta yaşam kalitesi olumsuz etkilenir (67, 68).

Vertebra kırıklarının 1/3'ü düşme nedeniyle olur. Genelde ağır yük kaldırma, aniden oturma gibi nedenlerle aşırı basınca maruz kalındığında oluşup farkına varılmayabilir. Vertebra kırıkları, kama tipi, bikonkav vertebra veya tüm yükseklik

azalması şekillerinde oluşmaktadır. Genant'ın sınıflandırmasına göre % 25'lik bir yükseklik azalması kırık olarak değerlendirilir. Yükseklik azalmasının sırasıyla % 25 - 50 - 75 oluşuna veya vertebranın tam çökmesine göre 1. 2., 3.ve 4. evre kırık tanısı konur. En sık T10, 11 ve L1, 2, 3 vertebra kırıklarına rastlanmaktadır. Bir diğer kırık yine genelde tek el üzerine düşme sonucu olan colles tipi distal radius kırıklardır. Diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az özürülük bırakan kırık tipidir(69).

2.3.6. Osteoporozun Risk Faktörleri

Osteoporoz uzun süre sessiz ve asemptomatik seyrettiği için risk faktörlerinin bilinmesi, sorgulanması, erken tanımlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi; hastalığın artışı durdurmak, kırıkları önlemek ve maliyeti en aza indirmek için gereklidir. Çünkü risk faktörlerinin tanımlanması ile kimlerin risk altında olduğu belirlenebilmekte, kırık ve diğer komplikasyonlar önlenmektedir. Hastalar kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinin yanı sıra risk faktörleri açısından da sorgulanmalıdır.

50 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerin osteoporoz, düşme ve kırık riski açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (Tablo 2-8). Ancak sadece 50 yaş üstü bireylerin değil; frajilite kırığı olan, hipogonadizm veya prematür menapoz öyküsü olan, uzun süreli glukokortikoid veya aromataz inhibitörleri gibi risk oluşturan ilaçları kullanan, malabsorpsiyon sendromu, primer hiperparatiroidizm gibi hızlı kemik kaybı ile ilişkili hastalığı olan elli yaş altı bireylerin de, KMD ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.

Tablo 2-8: Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar Klinik Risk Faktörleri (Avrupa)

Kırık için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> -İleri yaş -Kortikosteroid kullanımı -Ailede veya 40 yaşından sonra kırık öyküsü -Kadın olmak -Düşme riskinin artmış olması
Düşme için risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> -Görme Bozukluğu -Kas zayıflığı -Kognitif bozukluklar -Sedatif kullanımı -Denge ve normal postürün bozulması

1) Yaş

Bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimi, böbreklerden aktif D vitamini oluşumu ileri yaşlarda azalır. Kalsiyum seviyesinin azalması parathormon seviyesini artırır, böylece kemik rezorpsiyonu artar sonuç olarak osteoporozla yatkınlık oluşur. Yetersiz beslenme, güneş ışığından yararlanmada azalma, ciltteki vitamin D sentezinde azalma yaşlılardaki vitamin D eksikliğinin en önemli sebeplerindendir. Özellikle immobil ve eve bağımlı olan yaşlıların güneşlenme şansları daha da azalmıştır bu nedenle yaşlılarda D vitamini desteği çok önemlidir (70).

2) Cinsiyet

Risk faktörleri arasında belkide en önemli yer tutan faktördür. Osteoporoz kadınlarda erkeklere göre çok daha fazla görülür. Menopoza bağlı hormonal kayıp nedeniyle kadınların kemik kaybı erkeklere göre daha fazladır.

3) Menopoz

Kemik mineral yoğunluğu kaybı menopoza kadar kadın ve erkekte aynıdır fakat kadında menopoz ve menopoz sonrası dönemde hızlı bir artış olur. Menopozdan sonraki ilk 5-10 yılda bu kayıp, erkeklere oranla kadınlarda yaklaşık 7-8 kat daha fazladır. Kemik kaybı ilk 5-10 yılda % 10-15, sonraki yıllarda % 5 olarak gerçekleşir. 50 Yaş ve üzeri, postmenopozal kadınların değerlendirildiği birçok araştırma sonucuna göre daha önce osteoporoz tanısı almayan olguların % 40-50'sinde osteopeni, % 10'unda ise osteoporoz saptanmıştır (71).

4) Yapısal ve Genetik Faktörler

Kadın cinsiyet, konjenital hastalıklar, düşük kemik kitlesi, maternal geçmiş, erken menopoz başlıca yapısal ve genetik risk faktörleridir. Düşük BMI (<19) veya vücut ağırlığının % 5'inden fazlasını kaybeden kişilerde annede kalça fraktürü olması önemli bir genetik risk faktörüdür. İleri yaş, beyaz ırk, erken menopoz endojen risk faktörleri arasında sayılmaktadır(72).

5) Alkol

Alkol sitokrom p450 sistemi üzerinden karaciğerde D vitamini sentezini engeller. Yani kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltır ve kalsiyum atılımında artışa yol açarak osteoporoz oluşumuna neden olur. Kemik mineral yoğunluğu

üzerine de direkt toksik etki yaparak kemik dansitesinde azalmaya böylece fraktür riskinde artışa sebep olmaktadır (73).

6) Sigara

Sigara östrojen kullanımını ve yapımını azaltır bu nedenle sigara içmek erken menopoz riskini artırır ve erken yaşta osteoporozu sebep olur (73).

7) Sedanter Yaşam ve İmmobilite

Spor ve fizik aktivitenin kemik dayanıklılığını arttırdığı sedanter yaşamın ise fraktür riskini artırdığı bilinmektedir aynı zamanda sedanter ve immobil kişilerde kalsiyum atılımı artmıştır.

8) İlaçlar

İlaçlardan uzun süreli kortikosteroid kullanımı, heparin, proton pompa inhibitörleri, antiepileptikler ve kemoterapötikler(metotrexat vb.) kemik mineral yoğunluğunu azaltarak fraktür riskini artırır.

9) Beslenme

Osteoporozun patogenezi ve önlenmesinde beslenme çok önemli bir yer tutar. Kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenen yaşlılarda osteoporoz oranında artış olduğu bildirilmiş ve yine kırık sonrası iyileşmenin hızlanmasında kalsiyum, D vitamini ve protein tüketiminin faydalı olduğu gösterilmiştir. D vitamini, magnezyum, potasyum, kalsiyum fosfor ve proteinden zengin beslenmek özellikle büyüme çağında kişilerin kemik mineral yoğunluğunun en üst seviyeye varmasında büyük önem taşır. Sonuçta kişinin yaşamı boyunca kemik sağlığını ve sağlığını koruyabilmesi için beslenme önemli ve modifiye edilebilir risk faktörlerinin başında gelir(74)

2.3.7.Osteoporoz Gelişiminin Önlenmesi ve Profilaksi

Düşük kemik dansitesini tedavi etmek yerine, fragilite kırıkları ve olumsuz sonuçlarını başından önlemeye odaklanılmak en akılcı yaklaşımdır. Bu yaklaşımla hem çok ciddi morbidite ve mortalitenin hem de maliyetlerin önüne geçilebilir. Kanada Osteoporoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, fragilite kırıklarının prevalansının yüksek olduğu ve sonraki kırıkların habercisi olduğu bilinmesine rağmen, bu kırıklara sahip kadınların ancak % 25'i ve erkeklerin % 10'unun tedavi aldığı belirtilmektedir (75). Fiziksel aktivite kemiğin trabeküler ve dış yüzeyinin

güçlenmesinde çok önemli yer sahibidir bu nedenle yapılan çalışmalar, düşük yoğunluklu yük binme egzersizleri ile kombine egzersiz programının ve yüksek yoğunluklu güçlendirme egzersizinin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını göstermiştir (76). Tabi ki bu öneriler uygulanırken kişilerin görme problemlerinin olup olmadığı, kardiyak performansları, eklem problemleri, kırık riskinin varlığı, kemik mineral yoğunluğu, yaşı, sosyoekonomik düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Her hastaya yapması gereken egzersiz, beslenme ve yaşam şekli kişinin durumuna uygun programlanmalıdır (76).

2.3.8. Osteoporoz Tedavisi

Kemik gücünde ve dayanıklılığında azalma kırık riskinde artma ile ilişkili olduğu için osteoporoz tedavisinde asıl amaç kırıkların ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesidir. Tedavi planlarken kemik kütlesini korumak, ağrıyı ve yeni kırık insidansını azaltmak esastır.

Dünya Sağlık Örgütü, 2008 yılında DSÖ FRAX (Fracture risk assessment tool) adında kırık risk değerlendirme aracının kullanımını önermiş ve bu alanda önemli bir adım atmıştır. FRAX 10 yıllık kalça kırık riski ve 10 yıllık majör osteoporoz riski (kalça, vertebra, humerus, ön kol) ihtimalini hesaplamak için geliştirilmiştir. Hesaplamaya vertebra ve femur boynu KMD'si ve klinik risk faktörleri alınmıştır. Tedavi Rehberi" ni güncellemiş, maliyet-yarar analizlerini de yaparak tedavi için uygun kırık risk seviyesini saptamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün kırık risk değerlendirme algoritmasında kırık risk faktörlerine göre hesaplanan FRAX'ın 10 yıllık kırık risk yüzdelere göre hastalar yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılır. Yüksek risk grup hastalara tedavi planlaması yapılırken, orta risk grubundakilerin KMD değerlendirmelerine göre riski hesaplanıp tedavi planı yapılır, düşük risk grubundaki hastalara ise yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerilir. Postmenopozal kadınlarda kırık risk faktörüne göre tedavi algoritması incelendiğinde önceden frajilite kırığı olanlara tedavi planlaması yapılması, diğer kırık risk faktörleri mevcut olan hastaların 50 yaş üzeri olanlarına tedavi başlanması 50 yaş altı hastaların ise T skor değerlerine göre tedavi planının belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Femur boynu, total kalça veya lomber vertebra T skoru < -2.5 olan hastalarda tedavi başlanması önerilmektedir. Postmenapozal kadınlar ve 50 yaş üstü, düşük kemik kütlesi (T skoru $-1,0$ ve $-2,5$ arası) olan erkeklerde ise FRAX risk modeline göre hesaplanmış 10 yıllık kalça kırığı riski $> \% 3$ veya major osteoporotik kırık riski $> \% 20$ ise tedavi önerilmektedir (77).

Glukokortikoid kullanım öyküsü ve T skoru ≤ -2 olan hastalar, ailede kalça kırığı öyküsü olan ve T skoru ≤ -1 olan hastalar, sekonder osteoporoz etiyolojik nedenlerden biri veya sigara ve alkol kullanım öyküsü olan kişiler T skoru ≤ -2.5 altında ise vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır (78).

Şu anda osteoporoz profilaksisi ve tedavisinde Federal Drug Administration (FDA) onayı bulunan farmakolojik seçenekler bisfosfanatlar, östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi), kalsitonin, östrojen agonist/antagonisti (raloksifen), paratiroid hormonu (teriparatid) ve RANKL inhibitörü denosumab olarak bilinmektedir. Bisfosfonatlardan alendronat, zoledronik asit, risendronat östrojen/hormon tedavisi, teriparatid, raloksifen ve denosumab vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azaltır. İbandronat ve kalsitonin ise, vertebral kırık riskini azaltmaktadır ancak vertebra dışı kırık riskini azalttıkları çalışmalarda gösterilememiştir(78).

Osteoporoz tedavisinde başarı, KMD'nin stabil seyretmesi veya artması hastanın performansının iyi olması, kemik döngüsü belirteçlerinin belirlenen değerlerde olması ve yeni kırık gelişiminin önlenmesidir. Vertebra gibi trabeküler kemikten zengin vücut bölgeleri, metabolik olarak daha aktiftir ve tedaviye yanıt verme eğilimleri daha belirgindir. Tedavi yanıtını değerlendirirken değişiklikler, vertebrada kalçaya göre daha erken ortaya çıkmaktadır.

İlaç Dışı Tedavi

Dengeli beslenme, düzenli egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ilaç dışı tedavinin temelidir. Kemik mineral dansitesinin devamlılığı ve artması için hastalara omurgaya aşırı yük bindirici egzersizler yerine ekstansiyon egzersizleri verilmelidir. Osteoporozun önlenmesinde gerekli olan diyet yeterli kalori, kalsiyum ve D vitamini içermelidir.

Kalsiyum

Doruk kemik mineral yoğunluğuna ulaşmak için hastaların hayat boyu yeterli kalsiyum almaları gerekir. Yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 1200-1300 mg yani ortalama vücut ağırlığının % 2-3'ü kadar kalsiyum bulunur. Premenopozal kadınların günlük kalsiyum alım miktarları 1200 mg/gün arasında iken menopoz sonrası bu miktar 1500 mg/güne çıkar. NOF ise National Academy of Sciences(NAS) gibi 50 yaş üzeri günlük elementer kalsiyum alım miktarının en az 1200 mg/gün olması gerektiğini savunmaktadır.

Eğer yetersiz kalsiyum alımı olur ise kemikten kalsiyum resorbe olur ve sonuçta serum kalsiyum düzeyleri korunmuş olur. 50 yaş ve üzeri kişilerin günlük kalsiyum alım miktarları 600-700 mg/gün arasında değişmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile bu miktarı artırabilmek ilk seçenek olmalıdır eğer mümkün olmuyorsa kalsiyum takviyesi yapmak gerekir Hızlı bir kemik gelişiminin ve turnover'in olduğu gençlerde ve kaybın arttığı yaşlılarda, kalsiyum gereksinimi daha fazladır. Gebelik döneminde doğacak bebeğin vücudundaki kalsiyum, emzirme döneminde salgılanan süttaki kalsiyum, annenin besinlerle aldığı kalsiyumdan sağlanmaktadır. Bu nedenle annelerdeki diş çürükleri gebelik ve emzirme dönemindeki yeterli alamadıkları kalsiyum nedeniyledir (79).

Kalsiyumun görevlerini sıralarsak, kemik ve diş sağlığını korumak, hücre içi yolların iletimini sağlamak, kas fonksiyonu ve sinir iletimini sağlamak, kanın pıhtılaşmasında yer almak, kalp ritmini düzenlemek şeklinde sıralanabilir. Kalsiyumun yeterli tüketilmesi, tüm yaş grubundaki bireyler için önemlidir.

Besinlerin bileşiminde bulunan oksalat, fitat gibi ögeler (Tahıllardaki fitik asit ve bazı yeşil yapraklı sebzelerde bulunan oksalik asit; kalsiyum ile birleşerek suda erimeyen tuzları oluşturur ve emilimi azaltırlar).

D Vitamini

D Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları

Vitamin D, kemik büyümesi, gelişmesi ve korunması için gereklidir. 65 yaş üstü kişilerde vitamin D düzeyini 60 nmol/l'nin üzerinde tutmak, kalça kırığı riskini % 40 azaltmaktadır. Vitamin D'nin kırıklara karşı koruyucu etkisi, kalsiyum emilimi, kemik yoğunluğu ve proksimal kas gücü üzerindeki olumlu etkisine bağlıdır (80).

D vitamini yağda eriyen kemik sağlığı için gerekli olan bir vitamindir. Yetersizliğinde kemik mineralizasyonu bozulur ve büyüme çağındaki çocuklarda raşitizm (rikets), yetişkinlerde osteomalasia (kemiğin yumuşaması), ileriki yaşlarda osteoporoz oluşur. Bu durum kemik ağrılarına ve deformitelere neden olur.

Vitamin D2, güneşe maruz kalan mantarlarda bulunur ergosterolden ultraviyole (UV) ışınlarıyla sentezlenir. Vitamin D3 ise somon gibi yağ içeriği yüksek soğuk tuzlu su balıklarında bulunur ve insan vücudunda deride sentezlenir. UV ışınlarına minimal maruziyet (temastan 24 saat sonra ciltte hafif bir pembelik oluşturacak miktar) sonrası ciltte üretilen D vitamini miktarı yiyeceklerle alınan yaklaşık 20.000 İnternasyonal Ünite (IU) ye eşdeğerdedir (81).

D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği

Vitamin D düzeyini ve yeterliliğini değerlendirmek için en iyi yöntem, yarı-ömrü yaklaşık 25 gün olan serum 25(OH)D3 düzeyini ölçmektir. İnsanlarda, en aktif metabolik bileşik 1,25(OH)2D3'tür. Ancak yarı-ömrü 8-10 saattir ve 25(OH)D3 dolaşımında nmol/L konsantrasyonunda bulunurken, 1,25(OH)2D3 pmol/L konsantrasyonunda bulunmaktadır (82, 83). Vitamin D düzeyi ile ilgili eşik değerler, ülkeden ülkeye ve kılavuzdan kılavuza değişiklik göstermektedir. İngiltere Ulusal Osteoporoz Derneği 2006 yılında İngiltere'de 3 milyon osteoporozlu hasta olduğunu, 50 yaş üstü fraktürlerin kadınların 1/3'ünde, erkeklerin de 1/5'inde görüldüğünü, bu hastaların yıllık sağlık harcamalarının 1.7 milyar euro olduğunu bildirmiştir (84). Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde bu rakam 13.8 milyar dolar'dır.

Ulusal Osteoporoz Derneği, serum 25(OH)D3 düzeyi < 30 nmol/L olduğunda eksiklik olduğunu, 30-50 nmol/L arasındaki değerlerin bazı bireyler için yetersiz olabileceğini ve > 50 nmol/L olduğunda neredeyse tüm toplum için yeterli olduğunu belirtmektedir.

Endokrinoloji açısından da JCEM (The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism) klavuzunda 20 ng/ml altında D vitamini eksikliğinden, 21-29 ng/ml arasında D vitamini yetersizliğinden ve 30-100 ng/ml arasındaki değerlerde D vitamini yeterliliğinden bahsedilmektedir (85). D vitamini hakkındaki bilgiler ele alınarak Institute of Medicine komitesi tarafından vitamin D düzeyi 12 ng/ml ve altında olanlar ciddi eksiklik olarak 12-20 ng/mL değerleri ise D vitamin eksikliği olarak belirlenmiştir.

D vitamini replasmanı

İngiltere Ulusal Osteoporoz Derneği, D vitamini düzeyi < 30 nmol/L olanlarda tedavi önermektedir. D vitamini eksikliği riski düşük olan sağlıklı erişkinlerin, günlük 400-1000 IU vitamin D3 replasmanı alması önerilirken, elli yaş üstü, orta derecede vitamin D eksikliği riski olan bireylerin günlük 800-1000 IU vitamin D3 alması önerilmektedir.

Vitamin D eksikliği olan bireyler, 8-12 hafta boyunca, haftalık 50.000 IU vitamin D2 veya D3 ile tedavi edilebilirler. Vitamin D, intramüsküler ya da oral yolla kullanılabilmesine rağmen, bireyden bireye anlamlı düzeyde değişen biyoyararlanım nedeni ile parenteral yol ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Erişkinlerde günlük olarak aşılmaması tavsiye edilen doz 4000 IU'dir (85).

Egzersiz

Her kişinin düzenli yaptığı egzersiz kişilerin kemik mineral yoğunluğunun azalmasını engeller bunun yanında, denge, kas gücü ve esneklik yeteneklerinde gelişmesine yardımcı olur böylece osteoporotik kırık riskinde belirgin azalma olur. NOF'ın kırık ve düşme riskini azaltmak için uygun ağırlık kaldırma, kas gerdirme, aerobik ve açma-germe gibi bir takım egzersizler önermektedir. Osteoporoz hastaları arasında yapılan prospektif bir çalışmada haftalık en az 4 saat yürüyüş yapan ve haftalık bir saatten az yürüyen hastalar karşılaştırılmış ve düzenli yürüyenlerde bu egzersizlerin kırık riskini % 40-50 oranında azalttığı gözlenmiştir (86, 87).

Sigara

Günde 1 paket sigara içilmesinin kemik mineral yoğunluğunda % 15 lere varan azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Sigaranın bırakılmasının kemik mineral yoğunluğunun artışı üzerinde etkisinin olduğu araştırmalarla kanıtlanmıştır. Östrojen replasman tedavisi sırasında sigara içilmesinin tedavinin başarısını azalttığı bilinmektedir(88).

Beslenme

Osteoporozun önlenmesinde, et, balık, süt ve ürünleri, yumurta, kuru baklagiller, taze sebze ve meyveler; ekmek ve tahıllı ürünler kişinin ihtiyacına göre dengeli bir şekilde her öğünde tüketilmelidir. İyi bir potasyum ve magnezyum kaynağı olan sebze ve meyvelerin tüketiminin kemik mineral yoğunluğunu koruyucu etkisi vardır. Kuru baklagillerde bulunan östrojen benzeri maddelerin, osteoporoza

karşı koruyucu etkileri vardır. Magnezyum açısından badem, fındık, fıstık gibi yağlı tohumlar, kuru baklagiller, yeşil yapraklı sebzeler yeterli tüketimi kemik mineralizasyonunun artmasına yardımcı olur. Yeterli çinko alımında kemik mineralizasyonu üzerindeki etkisi bilinmektedir.

Osteoporozun önlenmesinde ideal kilonun korunmasının rolü büyüktür. Postmenopozal dönemde protein yeterli miktarda tüketilmelidir. Yüksek miktarda hayvansal kaynaklı protein tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Aşırı tuz, şeker, doymuş yağ asidi ve kafein tüketiminden sakınılmalıdır. Çay, kahve ve kolalı içeceklerin kafein içeriği yüksektir. Bunların yerine süt, ayran, taze meyve suları gibi kafein içermeyen, besin ögesi içeriği yüksek içecekler tercih edilmelidir (89).

Osteoporoz da Farmakolojik Tedavi

Kırık riskinin ortadan kaldırılması, kırıkların önlenmesi, kemik yoğunluğunun stabilize edilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasında medikal tedavi ön plandadır. NOF: önceden kalça veya vertebra kırık öyküsü olan, ikincil osteoporoz sebepleri ortadan kaldırıldıktan sonra T skoru ≤ -2.5 olan kişiler, düşük kemik mineral yoğunluğu (Tskoru -1ve-2.5 arasında olan) ve 10 yıllık kalça kırık riski % 3'ün üzerinde olan veya major osteoporoz riski 10 yıllık % 20 ve üzerinde olan hastalara ve DSÖ kırık risk değerlendirme algoritmasına göre risk grubunda olan hastalara medikal tedavi başlanması önerilmektedir.

İlaç seçiminde; ilaçların vertebra ve vertebra dışı bölgelerdeki duyarlılıkları arasındaki farklılıklar, etkinlikleri, tolerabilitesi, hastanın tedaviye uyumu, ilaç maliyet-yarar analizleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bifosfonatlar

Alendronat - Risendronat – İbandronat - Etidronat - Zoledronik Asit

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en etkin olan ve anti-rezortif ilaçlardır. BFS'ler osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kemik üzerine güçlü etkiye sahiptirler. BFS'lerin osteoklast etkisini inhibe ederek kemik kaybını azalttığı ve vertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir.

Etidronat en eski BFS'dir. Düşük dozlarda her 3 ayda bir 14 gün siklik olarak kullanılır.

Alendronat (tedavi dozu:10 mg/gün veya 70 mg haftalık oral dozlar, profilaksi dozu:5mg/gün veya 35mg haftalık oral dozlar). Yapılan çalışmalar

alendronatın en az 3 yıllık kullanımı sonrasında hastalarda kemik mineral yoğunluğunda % 5 oranında artış olduğu tespit edilmiştir. Yine alendronatın 3 yıllık kullanım süresi sonunda önceden kırık anamnezi olanlarda kırık riskinin % 50 oranında azaldığı, kırık anamnezi olmayan hastalarda ise % 45 oranında azaldığı tespit edilmiştir(90).

Risedronat (5 mg/gün veya 35 mg haftalık veya 150 mg aylık dozlar). Bir çalışmada risedronat alan grupta 2 yıllık süre sonunda kemik mineral yoğunluğunda % 2 artış izlenirken plasebo grubunda %4 oranında kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmiştir(90).

İbandronat (150 mg oral veya 3 mg IV her üç ayda bir). İbandronat postmenopozal osteoporoz tedavisinde yüksek etkili bir bifosfonattır. İbandronat vertebral kırıkları azaltmaktadır. Non vertebral kırıklar için yüksek riskli hasta gurubunda etkilidir, kemik mineral yoğunluğunu tüm bölgelerde etkin olarak artırır ve kemik döngü hızını premenopozal seviyelere düşürür (91).

Zoledronik asit osteoporozun tedavisinde diğerleri kadar etkindir. Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, nonvertebral ve kalca kırıklarının engellenmesinde etkinliğini gösterilmiştir ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Ayrıca osteoporotik kalca kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır. Zoledronik asid yılda 1 kez, 5 mg dozda intravenoz olarak 15 dakika içinde uygulanır (91).

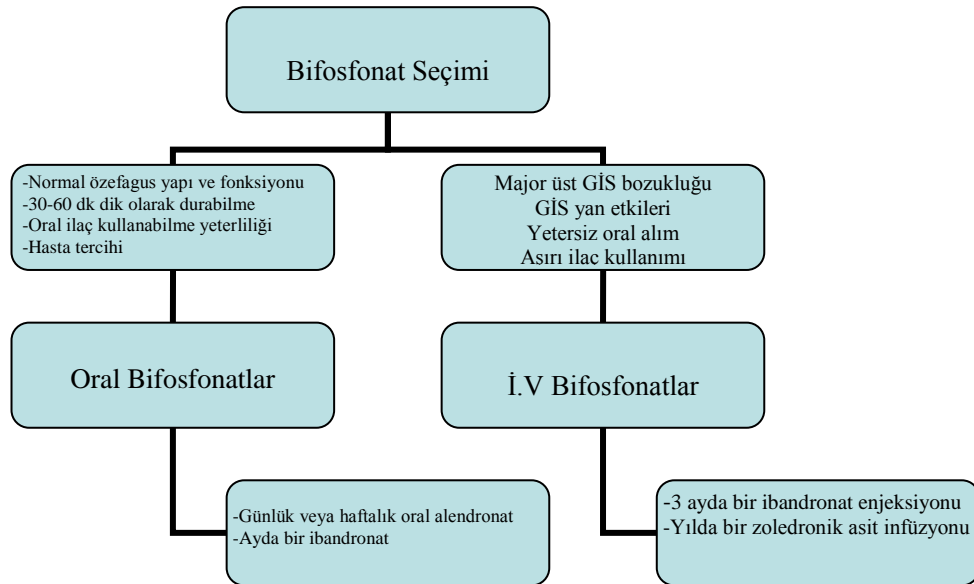
Bifosfonatlar' ın Yan Etkileri

Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan oral BFS ler ile üst gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri, akut faz reaksiyonu, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi, kas iskelet sistemi ağrıları, çene osteonekrozu ve göz şikayetleri olabilir (91). Onkolojide tedavide ve osteoporoz tedavisinde kullanılan iv BFS'ler ile osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bifosfonatların alınmasından sonra bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma ve dispepsi bildirilmiştir. Bu yan etkiler bifosfonatların GİS'in mukozal iritasyonundan kaynaklanmaktadır. Genellikle kreatinin klirensi < 30 ml/dak olan kronik böbrek hastalıklarında bifosfonat kullanılmamalıdır. Zoledronik asit ve 3 ayda bir ibandronat iv kullanımı oncesinde ve sonrasında renal fonksiyonların yakın takibi gereklidir.

Çene osteonekrozu, kanser hastalarında yüksek doz iv pamidronat veya zoledronik asit kullanımında görülebilmektedir.

Özellikle IV bifosfonatlarla ateş, titreme, kemik ve kas ağrısı, miyalji, yorgunluk ve halsizlik gibi gribe benzer semptomlarla seyreden akut faz reaksiyonu (AFR) görülebilmektedir. Bifosfonatların gözde görülen en sık yan etkisi konjonktivittir, özel bir tedavi gerektirmez ve BFS tedavisini kesmeyi gerektirmez (92). İlk olarak Horizon çalışması sırasında iv BFS olan zoledronik asidin atrial fibrilasyona yol açtığından bahsedilmiştir(92). BFS tedavisi ve atrial fibrilasyon arasındaki bu ilişki nedeniyle atrial fibrilasyon gelişimine neden olabilecek faktörler varlığında veya geçirilmiş atrial fibrilasyon hikayesi varsa BFS tedavisi verilecekse dikkatli olunması önerilmektedir (93).

Aromataz inhibitörü ile birlikte bifosfonat kullanımına bağlı atipik femur fraktürü görülebilir. Özellikle kemik ağrısı ve direkt grafide sıklıkla periost reaksiyonuna bağlı medial subtrokaterik lezyon varlığında atipik femur fraktürü düşünülmelidir. Bu durumun antirezorbtif ilaç tedavileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kemik lezyonunun lokalizasyonunun biyomekanik faktörlerle ilişkisi gösterilememiştir. Laarschot ve arkadaşlarının meme kanserinin adjuvan tedavisinde aromataz inhibitörü alan ve aynı zamanda bifosfonat kullanan atipik femur fraktürü gelişen bir vakası olmuş (94). Şekil 2-2 de OP tedavisinde bifosfonat tercihi belirtilmiştir.



Şekil 2-2: Bisfonatların oral ve iv kullanım tercihleri

Raloksifen

Raloksifen, ikinci jenerasyon selektif östrojen reseptör modulatörü (SERM) olan bir nonsteroidal benzotiofendir. Östrojen reseptörlerine bağlanır kemik ve kardiovasküler sistemde östrojen agonisti, endometrium ve meme dokusunda östrojen antagonisti etkisi gösterir. Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanan ilk SERM'dir. Önerilen dozda (60 mg/gün) lomber vertebra kemik yoğunluğunu 2 yıllık tedavi sonrası % 3 arttırmaktadır. Non-vertebral kırıklarda etkisi henüz gösterilmemiştir (95).

Osteoporoz tedavisinin yanında meme kanseri riskini azalttığıda tespit edilmiştir, endometrial hiperplazi ve vajinal kanama yapmaz, ayrıca serum total kolesterol ve LDL düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. DVT riskini östrojen tedavisi ile aynı oranda arttırdığı gözlenmiştir. Plasebo grup ile karşılaştırmalı çalışmalarda sıcak basması şikayetlerini 6 kat arttırdığı izlenmiştir. 3 yıllık araştırma sonunda raloksifenin vertebra kırık öyküsü olan hastalarda % 35, kırık öyküsü olmayanlarda % 60 oranında kırık riskinin azalttığı gözlenmiştir (96).

Tamoksifen

Tamoksifen'in kemikte östrojen agonisti etkileriyle postmenopozal kadınlarda lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunu koruyarak osteoporotik kırıkları önlediği de gösterilmiştir. Bir başka klinik çalışma Tamoksifen ile tedavi edilen premenopozal kadınlarda KMD'de anlamlı kayıp olurken postmenopozal kadınlarda kemik kaybının önlendiğini göstermiştir (97).

Kalsitonin ve PTH

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler - C hücrelerinden salınan peptid yapısında bir hormondur. Osteoklast formasyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kalsitonin kalça ve vertebrada KMD'de minimal artışa neden olarak kemikleri korur. Nonvertebral kırıkların önlenmesinde etkisi gösterilememiştir. Bifosfonat tedavisine göre etkinliği daha düşüktür.

PTH'nin devamlı yüksek seviyesi kemik rezorpsiyonunu arttırırken, düşük dozlarda aralıklı olarak verilmesi kemik formasyonunu arttırır ve bu nedenle PTH'nin kemik üzerine hem anabolik hem de katabolik etkileri vardır. Rekombinant human PTH olan teriparatide günlük subkutan enjeksiyonlarının kemik oluşumunu resorpsiyondan daha çok etkilediği, kırık risk azalmasında her iki cinste de etkin

olduğu gösterilmiştir (98). PTH tedavisinin etkinlik ve güvenliliği çalışmalarda en fazla 2 yıl değerlendirilmiştir bu yüzden 2 yıldan sonra tedavinin değiştirilmesi önerilir.

Stronsiyum Ranelat

Kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır bu nedenle çift etki mekanizmasına sahiptir. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek pre-osteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar. Stronsiyum ranelat KMD'yi artırır, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltır (99). Stronsiyum ranelat ile uzun süreli tedavide iyi tolere edilir, yan etkileri düşüktür ve kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ilk basamak tedavide yer alır. TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) ve SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) çalışmalarında stronsiyum ranelat'ın postmenopozal osteoporozun kronik tedavisi için etkili bir bileşik olduğu doğrulanmıştır Stronsiyum ranelat, 2 gr/gün dozda günde tek doz olarak kullanılır. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, diyare, deride aşırı duyarlılık reaksiyonu ve derin ven trombozu bildirilmiştir (100).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Östrojen progesteron tedavisinin osteoporoz tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Teorik olarak düşünüldüğünde HRT'nin OP'da etkili olması gerektiği düşünülür. Östrojen eksikliği kemik kaybının ana nedenidir. Serum östrodiol oranını 50 pg/ml düzeylerinde tutan dozlarda östrojen desteği kemik yıkımını engeller ve kemik kayıp oranını azaltır. Östrojen tedavisi ile 2 yıl içinde kemik mineral yoğunluğunda % 15'e varan artışlar bildirilmiştir.

Ancak meme kanser'li kadınlar nüks ve kontralateral meme kanseri riskine sahiptirler. Meme kanseri olmayan kadınlarda HRT'nin meme kanseri riskini artırdığı gösterildiği için meme kanseri tanılı kadınlarda da HRT'nin nüks ve kontralateral meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle önceden meme kanseri tanısı konmuş ancak HRT gereken post menopozal kadınlara HRT'nin alternatifleri önerilmelidir. Menopozal semptomlar sorun oluşturuyor ve alternatif tedavilere yanıt vermiyorsa hasta ve doktor tartışıp bu semptomları kontrol etmek için seçilmiş hastalarda riskleri göz önüne alarak HRT kullanılabilir(101).

Denosumab

Denosumab, osteoklastik bir sitokin olan nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı geliştirilmiş insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikordur. Osteoklast progenitör hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Osteoporotik kırık riski yüksek ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş olan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kullanımı onaylanmıştır. Altı ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Denosumab'ın osteoporozlu kadınlarda etkilerinin araştırıldığı FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskini azalttığı, 3 yıl sonunda tüm vücut KMD değerini anlamlı düzeyde artırdığı belirlenmiştir. Bifosfonatlarla karşılaştırıldığında kemik mineraline bağlanmaması, etkisinin reversible olması, 6 ayda bir enjeksiyon yapılması nedeniyle tedavi uyumunun iyi olması ve böbrekten elimine olmaması avantajlarıdır (102).

Fizik Tedavi – Rehabilitasyon ve Kırıklarda Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Osteoporozda medikal tedavi yanında fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerinin uygulanması önemli bir yer tutmaktadır. Bu yöntemler kemik kitlesini artırmaya, düzgün postürü sağlamaya, kas gücünü, denge ve koordinasyonu geliştirmeye, düşmelerden ve kırıklardan korumaya, akut ve kronik ağrıyı kontrol altına almaya, ambulasyon ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazandırmaya ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik multidisipliner girişimlerden oluşmaktadır.

Vertebroplasti ve Kifoplasti

Vertebra kırığı olan hastalarda, 3-4 hafta iyi bir analjezi programına rağmen devam eden ağrı varsa, polimetilmetakrilatın vertebra korpusu içine perkütan enjeksiyonla uygulanarak yapılan vertebroplasti veya şişirilmiş balon içine uygulanarak yapılan kifoplasti yöntemleri mevcuttur. Her iki yöntemin de ağrılı vertebra kompresyon kırığı olan hastalarda ağrıyı aynı oranda baskıladığı gösterilmiştir (103).

2.4. Meme Kanseri ve Osteoporoz

Meme kanseri son yıllarda artan sıklıkta karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Buna karşın tanı ve tedavideki gelişmelerle beraber meme kanseri sonrası

sağkalım daha uzundur. Dolayısıyla birçok hasta bu süre içinde bazı komorbid hastalıklarla karşı karşıya kalır. Bu hastalıklardan biri olan OP özellikle ileri yaşlarda kadın popülasyonda sık karşılaşılan bir hastalık olmasının yanı sıra meme kanser’li hastaların da sorunudur. Çünkü bu dönemde hastalar adjuvan KT aldıkları aylar içerisinde prematür over yetmezliğine girerler. Bunun yanı sıra meme kanser’li kadınların çoğunluğu, HRT’nin hastalığın seyri üzerine oluşturduğu yan etki nedeniyle, Östrojen reseptörüne bakılmaksızın HRT kullanamazlar ve daha uzun süreli östrojensiz postmenopozal dönem geçirirler. Hem erken menopoza hem de östrojen kullanım kontrendikasyonu olması OP için daha büyük risk oluşturur (104). Bilindiği gibi menopozda kemik kaybı kemik yapımından daha hızlıdır. Östrojensiz post-menopozal ilk 5 yıllık dönemde kadınlar kemiklerinin % 40'a yakını kaybedebilirler. Zaman içinde kayıp oranı daha yavaşlar. Ancak meme kanserli kadınların yaklaşık % 50-60'ında kullanılan metotreksat, siklofosfamid, 5-fluorourasil ve doksorubisin gibi kemoterapötik ajanlar, prematür menopoza neden olurlar ve hastalarda çok daha erken yaşta osteoporotik kırık gelişme riski doğar. Yine normal kadınlarla yapılan çeşitli çalışmalarda KMD bulguları ile KT alan hastalar karşılaştırıldığında KT uygulananların prematür ovaryan yetmezliğe bağlı olarak 60 yaşlarında normal bir kadında beklenenden % 6-8 daha düşük KMD’ye sahip oldukları saptanmıştır. Bu dönemde gelişen östrojen eksikliği tüm iskelette kemik kütlelerinin azalmasına neden olur. Sonuçta gelişen vertebra ve vertebra dışı kırıklar OP’lu kadınların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler ve sağlık giderleri açısından önemli bir maliyet doğurur.

2.4.1. Aromataz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizmasına Etkileri

Yapılan birçok çalışma aromataz inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerine etkilerini ortaya çıkarmıştır. Aromataz inhibitörleri endojen östrojen üretimini azaltırken bunun yanında kemik kaybına sebep olarak KMD düşüklüğüne neden olurlar. Bu nedenle Aİ tedavisi alan kadınlarda osteopeni, osteoporoz ve kırık riski yüksektir. Özellikle osteoporoz gelişen kalça ve vertebra fraktürleri oluşan hastalarda mortalite ve morbidite artmaktadır. Birçok çalışmada Aİ alan kadınların bazal KMD değerlerinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Aromataz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda görülmüşki Aİ leri kemik sağlığını riske atar. Kemik turnoverini artırarak kırık riskini artırır. Aİ ile tedaviye devam edilen yıllarda düzenli KMD ölçümlerinin yapılması morbiditelerin önüne geçmek için önemlidir.



3. MATERYAL - METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Çalışmamıza Ocak 2012-Şubat 2017 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri tanısı almış metastaz bulgusu olmayan 50 yaş ve üzeri postmenopozal hastalar alındı. Hastalar çalışma ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma grubu postmenopozal meme kanseri olan ve Aromataz İnhibitörü kullanan hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya alınan toplam 80 hasta tedavilerini 1 yıl kesintisiz alan hastalardı. Çalışma grubundaki 61 hasta letrozol, 19 hasta anastrozol kullanıyordu. Kontrol grubuna ise ER ve PR negatif aromataz inhibitörü almayan 20 postmenopozal meme kanserli hasta alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastaların yaşı, tanı anında hastalığın evresi, hormon reseptör durumu, aldıkları aromataz inhibitörü, hormonoterapi başlandığı zaman bakılan kalsiyum, lomber ve femur KMD değerleri ile 1 yılın sonundaki kalsiyum, lomber ve femur KMD değerleri kaydedildi. Kemik mineral yoğunluğuna göre osteopeni ya da osteoporoz saptanan hastaların hangi tedavileri aldıkları belirlendi. Son 5 yılda takip ve tedavisi yapılmış olan meme kanseri hastalarının dosyalarından verilere ulaşıldı. Hastaların KMD ölçümleri 2011 model Discovery QDR Hologic systems DEXA(140kV 5mA 8337/T03044) cihazıyla yapıldı. Hem Anastrozol ve letrozol grupları arasındaki hem de kontrol ve çalışma grubu arasındaki KMD, kalsiyum ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Aynı zamanda hastaların evrelerine ve aldıkları tedavilere göre de ölçüm sonuçları karşılaştırıldı.

3.2 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 1.Yaş ve üstü postmenopozal meme kanseri tanısı almış olmak
- 2.Ocak 2012- Şubat 2017 yılları arasında onkoloji polikliniğine başvurmuş olmak
- 3.Hormon reseptörü pozitif ve aromataz inhibitörü kullanıyor olmak
- 4.Evre 1, 2 veya 3 meme kanseri tanılı hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1.Tanı anında uzak organ metastazı olanlar
- 2.Kronik steroid kullanımı olanlar
- 3.Hormon reseptörü negatif olgular (kontrol grubu olarak alındı)

3.3. DEXA Cihazının Özellikleri

DEXA cihazı hastanın kemiği içinden geçen, iki ayrı enerji piki şeklinde olan ince ve görünmez düşük doz x ışını demeti gönderir. Piklerden biri yumuşak dokular, diğeri ise kemik tarafından emilir. Yumuşak dokular tarafından emilen miktar total miktardan çıkarılır ve geriye kalan kemik mineral yoğunluğunu verir. Tüm aygıtlar elde edilen veriyi işleyen ve bilgisayar monitöründe görülebilir hale getiren software programları içerir.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında parametrik varsayımlara göre iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ikiden çok gruptaki karşılaştırmalarında Tek Yönlü varyans analizi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tek Yönlü varyans analizinde, post hoc çoklu karşılaştırma için, Tukey HSD testi, Kruskal Wallis için çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler, ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) olarak ifade edildi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

3.5. Etik Kurul

Çalışmamız retrospektif yapıldığından etik kurul onayı alınmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubundaki bütün hastaların demografik verileri **tablo 4-1** de belirtildi. Çalışma grubuna dahil edilen 80 hastanın yaş ortalaması 64.64 ± 8.21 ; kontrol grubuna dahil edilen 20 hastanın yaş ortalaması 66.30 ± 10.02 saptandı. Çalışmaya alınan hastaların % 12'si evre 1, % 57'si evre 2, % 31'i evre 3 olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların yaş ortalaması 64.97, başlangıç lomber T skoru ortalaması -1.11, 1. Yıl lomber T skoru ortalaması - 1.66, başlangıç femur T skoru ortalaması -0.74, 1. Yıl femur T skoru ortalaması -1.21, başlangıç kalsiyum ortalaması 9.57, 1. Yıl kalsiyum ortalaması 9.45 saptandı (**Tablo:4-2**).

Kontrol grubundaki hastaların sadece 1 tanesinin evre 1 hasta olduğu görüldü. 11 tanesi evre 2, 8 tanesi evre 3 hastaydı. Çalışma grubundaki hastaların 11 tanesi evre 1, 46 tanesi evre 2, 23 tanesi evre 3 hastaydı. Çalışma grubundaki hastaların 61'inin letrozol, 19'unun anastrozol kullandığı belirlendi. Toplam 100 hastanın 56'sında tanı anında osteopeni ya da osteoporoz saptanmadı. Osteopeni ya da osteoporoz saptanan 44 hastanın 4'ünün sadece BFS tedavisi, 23'ünün kalsiyum ve vitamin D tedavisi, 17'sinin ise BFS, kalsiyum ve vitamin D tedavisi aldığı gözlemlendi (**tablo: 4-3**). Çalışma grubundaki 80 hastanın aromataz inhibitörü tedavisine başladıkları zaman bakılan lomber T skoru ortalama -1.12; 1. yılın sonunda bakılan lomber T skoru ortalama -1.82 olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0,001**)(**Tablo:4-4**). Çalışma grubundaki 80 hastanın femur t skorlarına bakıldığında ise, başlangıçtaki femur T skoru ortalama -0.67; 1. yılın sonunda ise -1.26 olarak yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0,001**)(**Tablo:4-4**). Çalışma grubundaki hastaların tedavi başlangıcında bakılan serum kalsiyum değerleri ortalama 9.64; 1. yılın sonunda bakılan serum kalsiyum değerleri ortalama 9.48 istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p: 0,005**)(**Tablo:4-4**).

Tablo 4-1: Tüm Hastaların Demografik Verileri

Hastaların Demografik Verileri	Çalışma grubu±standart sapma (n:80)	Kontrol grubu±standart sapma (n:20)	P
Cinsiyet	Kadın	Kadın	
Yaş	64,64±8,21	66,30±10,02	0,441
Başlangıç Lomber T skoru ortalaması	-1,12±1,16	-1,04±1,02	0,758
1. yıl Lomber T skoru ortalaması	-1,82±0,93	-1,04±0,88	0,001
Başlangıç Femur T skoru ortalaması	-0,67±1,29	-1,03±0,97	0,244
1. yıl Femur T skoru ortalaması	-1,26±1,14	-1,01±0,85	0,354
Başlangıç serum kalsiyum ortalaması	9,64±0,49	9,29±0,51	0,005
1. yıl serum kalsiyum ortalaması	9,48±0,50	9,33±0,45	0,204
Evre 1	11	1	0,4290
Evre 2	46	11	
Evre 3	23	8	
Bifosfonat alan	4	0	0,170
Bifosfonat-D vitamini-kalsiyum alan	15	2	
D vitamini-kalsiyum alan	15	8	
Osteoporoz tedavisi almayan	46	10	
Anastrozol tedavisi alan	19	Yok	
Letrozol tedavisi alan	61	Yok	
Aromataz inhibitörü tedavisi almayan	Yok	20	

(P<0.05 anlamlı), N: Hasta sayısı

Tablo 4-2: Tüm Hastaların Yaş, Lomber ve Femur T ve kalsiyum skorları ortalamaları

DEĞİŞKENLER	Ortalama ± Standart Sapma	EN DÜŞÜK	EN YÜKSEK
Yaş	64,97 ± 8,57	50	87
Başlangıç Lomber T skoru	-1,11 ± 1,13	-3,90	1,80
1. yıl Lomber T skoru	-1,66 ± 0,97	-3,50	1,90
Başlangıç Femur T skoru	-0,74 ± 1,24	-3,20	2,00
1.yıl Femur T skoru	-1,21 ± 1,09	-3,90	1,40
Başlangıç Kalsiyum (mg/dl)	9,57 ± 0,51	8,00	11,00
1.yıl Kalsiyum (mg/dl)	9,45 ± 0,49	7,60	10,40

Tablo 4-3: Hastaların Grup, Evre, Aromataz İnhibitörü ve Tedavilere göre sınıflaması

Değişkenler		N	%
Grup	Kontrol	20	20.0
	Çalışma	80	80.0
Aromataz İnhibitörü	Anastrozol	19	19.0
	Letrozol	61	61.0
	Yok	20	20.0
Evre	1	12	12.0
	2	57	57.0
	3	31	31.0
Tedavi	Bifosfonat	4	4.0
	Bifosfonat, D vitamini, kalsiyum	17	17.0
	D vitamini, kalsiyum	23	23.0
	Yok	56	56.0
CerbB ₂	Negatif	9	45.0
	Pozitif	11	55.0

N:Hasta sayısı, %: Yüzde değer

Tablo 4-4: Çalışma grubundaki bireylerin başlangıç ve 1 yıl sonraki T skorları ve kalsiyum değerleri (n=80)

Değişkenler	Ortalama	±Standart Sapma	P
Başlangıç Lomber T Skoru	-1,12	±1,16	<0,001
1. Yıl Lomber T Skoru	-1,82	±0,93	
Başlangıç Femur T Skoru	-0,67	±1,29	<0,001
1. Yıl Femur T Skoru	-1,26	±1,14	
Başlangıç Kalsiyum	9,64	±0,49	0,005
1. Yıl Kalsiyum	9,48	±0,50	

(P<0.05 anlamlı)

Kontrol grubundaki 20 hastanın başlangıç lomber T skorları ortalama -1.04; 1. yıl lomber T skorları ortalama -1.04 olarak saptandı istatistiksel olarak anlamsız bulundu (**p: 0,999**). Başlangıç femur T skorları ortalaması -1.03; 1. yıl femur T skorları ortalaması -1.01 saptandı, istatistiksel olarak anlamsız bulundu (**p: 0,797**). Kontrol grubunun başlangıç ve 1. yıl serum kalsiyum düzeylerinde de anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo:4-5**).

Tablo 4-5: Kontrol grubundaki bireylerin başlangıç ve 1 yıl sonraki T skorları ve kalsiyum değerleri (n=20)

Değişkenler	Ortalama Lomber T skoru değerleri \pm Standart sapma	P
Başlangıç Lomber T Skoru	-1,04 \pm 1,02	0,999
1. Yıl Lomber T Skoru	-1,04 \pm 0,88	
Başlangıç Femur T Skoru	-1,03 \pm 0,97	0,797
1. Yıl Femur T Skoru	-1,01 \pm 0,85	
Başlangıç Kalsiyum değerleri	9,29 \pm 0,51	0,669
1. Yıl Kalsiyum değerleri	9,33 \pm 0,45	

(P<0.05 anlamlı)

Çalışma ve kontrol grubu arasında da lomber ve femur T skorları ile serum kalsiyum ortalamaları karşılaştırıldı (**Tablo: 4-6**). Kontrol grubunda 1. yıl lomber T skoru ortalaması -1.04 iken; çalışma grubunda 1. yılın sonunda ki lomber T skoru ortalaması -1.82 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p: 0,001**). Gruplar arasında başlangıç lomber, başlangıç femur ve 1. yıl femur T skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4-6: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, tedavi başlangıcı lomber, femur T skorları ile kalsiyum düzeyleri dağılımı

	Grup		P
	Kontrol	Çalışma grubu	
Yaş	66,30 \pm 10,02	64,64 \pm 8,21	0,441
Başlangıç Lomber T skoru	-1,04 \pm 1,02	-1,12 \pm 1,16	0,758
1. yıl Lomber T skoru	-1,04 \pm 0,88	-1,82 \pm 0,93	0,001
Başlangıç Femur T skoru	-1,03 \pm 0,97	-0,67 \pm 1,29	0,244
1. yıl Femur T skoru	-1,01 \pm 0,85	-1,26 \pm 1,14	0,354
Başlangıç Kalsiyum değerleri ortalaması	9,29 \pm 0,51	9,64 \pm 0,49	0,005
1. yıl Kalsiyum değerleri ortalaması	9,33 \pm 0,45	9,48 \pm 0,5	0,204

(P<0.05 anlamlı)

Çalışma grubundaki hastaların % 57.5'inin; kontrol grubundaki hastaların ise % 50'sinin 1 yıl boyunca bifosfonat, kalsiyum ve D vitamini tedavilerinden almadığı

belirlendi. Hem çalışma hem de kontrol grubunda evre 2 meme kanseri diğer evrelerden daha fazla olarak saptandı(**Tablo:4-7**).

Tablo 4-7: Kontrol ve hasta gruplarının evreleri ve aldıkları osteoporoz tedavisine göre dağılımları

Değişkenler		Grup		X ²	P
		Kontrol n (%)	Çalışma n (%)		
Evre	1	1 (5)	11 (13,8)	1,692	0,4290
	2	11 (55)	46 (57,5)		
	3	8 (40)	23 (28,8)		
Tedavi	Bifosfonat	0 (0)	4 (5)	5,023	0,170
	Bifosfonat, D vitamini, Kalsiyum	2 (10)	15 (18,8)		
	Kalsiyum, D vitamini	8 (40)	15 (18,8)		
	Yok	10 (50)	46 (57,5)		

X²: Ki Kare değerleri, (P<0.05 anlamlı)

Anastrozol kullanan hastaların %57.9'u; letrozol kullanan hastaların ise % 57.4'ü evre 2 olarak saptandı. Başlangıçta osteopeni ya da osteoporoz saptanan BFS, kalsiyum ve vitamin D tedavileri alan hasta gruplarında letrozol alanların daha fazla olduğu görüldü (**Tablo:4-8**).

Tablo 4-8: Aromataz inhibitörü alan ve almayan hastaların; evreleri ve aldığı osteoporoz tedavisine göre dağılımları

Değişkenler		Aromataz inhibitörü kullananlar n (%)			X ²	p
		Anastrozol	Letrozol	Yok		
Evre	1	3 (15,8)	8 (13,1)	1 (5)	1,826	0,768
	2	11 (57,9)	35 (57,4)	11 (55)		
	3	5 (26,3)	18 (29,5)	8 (40)		
Tedavi	Bifosfonat	0 (0)	4 (6,6)	0 (0)	9,726	0,137
	Bifosfonat, D vitamini, kalsiyum	6 (31,6)	9 (14,8)	2 (10)		
	Kalsiyum, D vitamini	2 (10,5)	13 (21,3)	8 (40)		
	Yok	11 (57,9)	35 (57,4)	10 (50)		

X²: Ki Kare değerleri, (P<0.05 anlamlı)

Anastrozol kullanan grupta başlangıç lomber T skoru ortalaması -1.38; 1. yıl lomber T skoru ortalaması -1.87 bulundu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,041**). Yine bu grupta başlangıç femur T skoru ortalaması -0.86; 1. yıl femur T skoru ortalaması -1.35 bulundu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p:0,008**). Başlangıç kalsiyum ve 1. Yıl kalsiyum ortalamaları arasında da anlamlı farklılık saptandı. (**p: 0,019**)(**Tablo:4-9**)

Tablo 4-9: Anastrozol alanlarda başlangıç ve 1. yılsonundaki T skorları ve kalsiyum değerleri (n=19)

Değişkenler	Ortalama T skoru değerleri ± Standart sapma	P
Başlangıç Lomber T Skoru 1. Yıl Lomber T Skoru	-1,38 ± 1,30 -1,87 ± 0,71	0,041
Başlangıç Femur T Skoru 1. Yıl Femur T Skoru	-0,86 ± 1,59 -1,35 ± 1,22	0,008
Başlangıç Kalsiyum 1. Yıl Kalsiyum	9,68 ± 0,44 9,41 ± 0,50	0,019

(P<0.05 anlamlı)

Letrozol alan grupta başlangıç lomber T skoru ortalaması -1.04; 1. yıl lomber T skoru ortalaması -1.80 saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p<0,001**). Aynı grupta başlangıç femur T skoru ortalaması -0.61; 1. yıl femur T skoru ortalaması -1.23 saptandı bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı idi (**p<0,001**). Kalsiyum değerlerinde ise başlangıç ve 1. yıl sonunda anlamlı fark saptanmadı (**Tablo: 4-10**).

Tablo 4-10: Letrozol alanlarda başlangıç ve 1.yılsonundaki T skorları ve kalsiyum değerleri (n=61)

Değişkenler	Ortalama	±Standart Sapma	P
Başlangıç Lomber T Skoru 1. Yıl Lomber T Skoru	-1,04 -1,80	±1,11 ±0,99	<0,001
Başlangıç Femur T Skoru 1. Yıl Femur T Skoru	-0,61 -1,23	±1,19 ±1,12	<0,001
Başlangıç Kalsiyum 1. Yıl Kalsiyum	9,63 9,51	±0,51 ±0,50	0,056

(P<0.05 anlamlı)

Anastrozol ve letrozol kolunun karşılaştırılmasında letrozol alan hasta grubunda lomber ve femur T skorları arasında da istatistiksel olarak fark saptandı. Letrozol alan hastalarda anastrozol alan hastalara göre serum kalsiyum ve KMD değerlerinin daha anlamlı bir şekilde kötüleştiği sonucuna varıldı (**Tablo: 4-11**)

Tablo 4-11: Aromataz inhibitörü alan ve almayanların yaş, lomber ve femur T skorları ve kalsiyum değerleri dağılımı (n=100)

	Anastrozol±Standart sapma	Letrozol±Standart sapma	İlaç almayan ± Standart sapma	P
Yaş	65,42±7,81	64,39± 8,38	66,3±10,02	0,671
Başlangıç Lomber T skoru	-1,38±1,3	-1,04±1,11	-1,04±1,02	0,505
1.yıl Lomber T skoru	-1,87±0,71	-1,8±0,99	-1,04 ±0,88	0,004
Başlangıç Femur T skoru	-0,86±1,59	-0,61±1,19	-1,03±0,97	0,373
1.yıl Femur T skoru	-1,35±1,22	-1,23±1,12	-1,01±0,85	0,601
Başlangıç Kalsiyum	9,68±0,44	9,63±0,51	9,29±0,51	0,019
1. yıl Kalsiyum	9,41±0,5	9,51±0,5	9,33±0,45	0,330

(P<0.05 anlamlı)

100 hastadan başlangıçta ölçülen KMD sonuçlarına göre osteopeni ya da osteoporoz saptanan toplam 44 hastanın 4 tanesinin bir yıl boyunca sadece bifosfonat tedavisi aldığı, 23 tanesinin kalsiyum ve D vitamini tedavisi aldığı ve 17 tanesinin bifosfonat, kalsiyum ve D vitamini tedavilerinin üçünü de aldığı belirlendi (**Tablo 4-3**). Sadece BFS alan grup dışındaki iki grupta 1. yılın sonunda bakılan serum kalsiyum, lomber ve femur KMD ölçümleri başlangıç değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç saptanmadı. Sadece BFS alan 4 hastada kalsiyum, lomber ve femur t skorları arasında başlangıç ve 1. Yıl arasında anlamlı farklılık saptandı (**Tablo4-12**). Ancak bifosfonat, kalsiyum ve D vitamini tedavilerinin hepsini alan 17 hastanın olduğu grupta başlangıç KMD değerlerinin 1. yılın sonunda anlamlı olmayan bir şekilde iyileştiği saptandı (**tablo 4-13**).

Tablo 4-12: Bifosfonat alanlarda başlangıç ve 1. yıl T skorları ve kalsiyum değerleri dağılımı (n=4)

Değişkenler	Ortalama	±Standart Sapma	P
Başlangıç Lomber T Skoru	-1,83	±0,75	<0,001
1. Yıl Lomber T Skoru	-2,20	±1,35	
Başlangıç Femur T Skoru	-0,83	±0,99	<0,001
1. Yıl Femur T Skoru	-1,33	±1,75	
Başlangıç Kalsiyum	9,13	±0,33	<0,001
1. Yıl Kalsiyum	9,05	±1,07	

(p<0.05 anlamlı)

Başlangıçta ölçülen KMD sonuçlarına göre osteopeni ya da osteoporoz saptanmayan 56 hastada ise başlangıçta bakılan serum kalsiyum, lomber ve femur KMD ölçüm sonuçlarının hepsinde 1. yılın sonunda kötüleşme saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p<0,001**) (Tablo 4-15).

Tablo 4-13: Tedavi almayanlarda başlangıç ve 1.yıl T skorları ve kalsiyum değerleri dağılımı (n=56)

Değişkenler	Ortalama	±Standart Sapma	P
Başlangıç Lomber T Skoru	-0,38	±0,79	<0,001
1. Yıl Lomber T Skoru	-1,39	±1,01	
Başlangıç Femur T Skoru	-0,01	±0,93	<0,001
1. Yıl Femur T Skoru	-0,76	±1,02	
Başlangıç Kalsiyum	9,64	±0,41	<0,001
1. Yıl Kalsiyum	9,42	±0,43	

(p<0.05 anlamlı)

Başlangıçta osteopeni ya da osteoporoz saptanan ve tedavi alan 44 hastanın yaşları, lomber ve femur t skorları ortalamaları, osteopeni ya da osteoporoz saptanmayan ve tedavi almayan 56 hastanın yaşları ve t skorları ortalamalarına göre anlamlı olarak farklı saptandı.

Kalsiyum değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo4-16).

Tablo 4-14: Tedaviye göre başlangıç ve 1. yıl T skorları ve kalsiyum değerleri dağılımı (n=100)

Değişkenler	Tedavi				χ^2	p
	Bifosfonat	Bifosfonat, D vitamini, Kalsiyum	Kalsiyum, D vitamini	Yok		
Yaş	67,25±7,85ab	69,71±7,5a	65,96±8,1ab	62,96±8,63 b	10,267	0,016
Başlangıç Lomber T skoru	-1,83±0,75ab	-2,48±0,91a	-1,73±0,45a	-0,38±0,79b	59,730	< 0,001
1. yıl Lomber T skoru	-2,2±1,35ab	-2,27±0,74a	-0,78±0,68ab	-1,39±1,01b	15,259	0,002
Başlangıç Femur T skoru	-0,83±0,99ab	-2,3±0,71a	-1,36±0,76a	-0,01±0,93b	55,611	<0,001
1. yıl Femur T skoru	-1,33±1,75ab	-2,19±0,75a	-1,55±0,73a	-0,76±1,02b	27,483	< 0,001
Başlangıç Kalsiyum	9,13±0,33	9,5±0,65	9,54±0,61	9,64±0,41	5,319	0,150
1. yıl Kalsiyum	9,05±1,07	9,51±0,57	9,56±0,43	9,42±0,43	2,083	0,555

X²: Ki Kare değerleri, (p<0.05 anlamlı)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri ülkemizde ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre tüm dünyada 60 yaş altı kadınlarda en sık görülen malign tümör olup çok önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Meme kanserinde hormonal ilişki mutlak rol oynar. Östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yaparak hormon reseptör kompleksi oluştururlar. Bu şekilde nükleus ve sitozolde yer alarak hormon aktivitesi gerçekleştirirler. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognoza etkisi mevcuttur. ER ve PR pozitif meme kanserleri hormonal tedaviye iyi yanıt verir ve daha yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir.

Bilindiği gibi menopozda kemik kaybı kemik yapımından daha hızlıdır. Östrojensiz postmenopozal ilk 5 yıllık dönemde kadınlar kemiklerinin % 40'a yakını kaybedebilirler. Bu dönemde gelişen östrojen eksikliği tüm iskelette kemik kütlelerinin azalmasına neden olur. Sonuçta gelişen vertebra ve vertebra dışı kırıklar OP'lu kadınların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler ve sağlık giderleri açısından önemli bir maliyet doğurur. Aromataz inhibitörleri periferde östrojen oluşumunu bloke ederek etkilerini gösterirken östrojen deplesyon tedavisi ile hızlanmış kemik kaybı ve artmış kırık riski de ortaya çıkar.

Bu nedenle zaten kırık eğilimi oldukça yüksek olan bu grupta kullanılan ilaç Aİ olduğunda çok daha hızlı osteoporoz gözlenmektedir. Özellikle östrojen eksikliği nedeniyle osteoblastların farklılaşmasının ve proliferasyonunun engellenmesi, osteoprotogerin üretiminde azalma ile birlikte osteoklast aktivitesinin artışı meydana gelir. Postmenopozal meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörlerinin kemik üzerindeki etkileri birçok çalışmada anlaşılmıştır. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan klinik birçok çalışmada, aromataz inhibitörleriyle tedavi sonrasında kemik formasyon belirteçlerinin değişmediği fakat kemik rezorpsiyon ürünleri belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir.

Evre 1-3 meme kanseri hastaları üzerinde 2008-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada en az 6 ay süreyle aromataz inhibitörü alan ve daha önceden bilinen osteoporoz tanısı olmayan ve bifosfonat kullanmayan hastalar alınmış. Hastaların bazal ve aromataz inhibitörü aldıktan sonraki takip eden 1-2 yıl KMD ölçümleri yapılmış. 1164 hastanın bazal ve takip eden 3 yıl süreyle KMD değerleri ölçülmüş demografik ve klinik faktörler önceki çalışmalarla benzer bulunmuş. Bu çalışmada hastaların % 65.9 una 3 yıl sık aralıklarla KMD ölçümü yapılmış bu anlamda bu çalışma bir ilk olmuş. Hastaların ilk yıl %38 ine osteoporoz tanısı konulmuş,

hastaların ilk yıl %5.7 sinde kırık gözlenmiş ve bu oran 2. yıl % 14 e yükseldiği görülmüştü. Osteoporoz tanısı konulan hastalara bifosfonat tedavisi verilmiş ve hastaların KMD ölçümleri sonucu lomber ve kalça kemik kaybının önlendiği gözlenmişti. 3. yılda ise tedavi alan hastalarda osteoporoz ve kırık oranları azalmıştı(105).

Pedersini ve arkadaşlarının Aİ kullanan hastalarda vertebral fraktürlerin değerlendirildiği bir çalışmada aromataz inhibitörü alan 94 hasta ile almayan 169 hasta karşılaştırılmış ve gruplar arasındaki vertebral fraktür oranlarına bakılmış, gruplar arası farkın anlamlı olduğu görülmüştü (p:0.02)(106).

Anastrozol ve tamoksifen tedavilerinin karşılaştırıldığı 1996-2000 yılları arasında yapılan, 9366 hastanın ortanca olarak 33,3 ay izlendiği ATAC çalışmada yan etkilerin karşılaştırılmasında anastrozol kullanan hastaların % 5,9'unda; tamoksifen kullanan hastaların % 3,7'sinde kemik kırıkları saptanmış ve anastrozol alan hastalardaki oran istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (**p:0,0001**). Tamoksifen kullananlarda % 7,7 olan osteoporoz oranı, anastrozol kullananlarda % 11 saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda anastrozol kullanan 19 hastanın tedavi başlangıcında ölçülen lomber ve femur KMD skorları ile 1. yıl ölçülen skorlar arasında anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamızın retrospektif kısıtlılığı nedeniyle hastalarda kırık oranı belirlenemedi.

Başka bir çalışma, 2012 yılında yayınlanan 3714 hasta ile yapılan ARNO 95 ABCSG-8 ortak çalışmada 2 yıl tamoksifen kullanıp sonrasında 2 kola ayrılıp 3 yıl daha tamoksifen kullanan ve 3 yıl anastrozol kullanan hastalar karşılaştırılmış çalışma sonucunda 2 yıl tamoksifeni takiben anastrozole geçilmesinin nüks açısından sınırdan bir yarar ve toksisite avantajı sağladığı saptanmıştır. Fakat çalışmada 60 aylık izlem sonunda yan etkilere bakıldığında tamoksifen alanlarda % 29,3 anastrozol kolunda ise % 32,9 kemik ağrısı gözlenmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Yine bu çalışmada osteoporoz oranlarını belirlemek için bakılan KMD ölçümleri sonucu anastrozole geçilen grupta % 2 oranında osteoporoz gözlenirken; tamoksifen ile devam edilen grupta %1 oranında osteoporoz gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,015) (108). Bizim çalışmamızda anastrozol alan 19 hastanın lomber T skorları ortalamasının başlangıçta osteopenik düzeyde olduğu 1 yıl sonunda yine osteopenik düzeyde olduğu fakat 1.yıldaki ortalama skorun osteoporoz seviyesine yaklaştığı görüldü. Femur T skorları ortalamasının ise başlangıçta normal kabul edilen düzeyde olduğu 1 yıl sonra ise

osteopenik seviyede olduğu görüldü. Yine çalışmamızın istatistiğine göre serum kalsiyum düzeyleri arasında başlangıç ve 1.yıl arasında istatistiksel farklılık saptandı.

Adjuvan tedavide aromataz inhibitörlerinin karşılaştırıldığı MA 27 çalışmasında ortanca yaşları 64 olan hormon reseptörü pozitif postmenopozal 7576 hasta alınmış 3789 hastaya 5 yıl süreyle anastrozol; 3787 hastaya ise yine 5 yıl süreyle eksemestan tedavisi verilmiş 5 yıllık sağ kalımları iki grubunda % 91 saptanmış istatistiksel olarak fark saptanmamış yine yan etkiler olarak her iki grupta kırıklar açısından fark saptanmamış fakat osteoporoz yan etkisi anastrozol kolunda daha fazla olarak bulunmuştur (109).

Hastaların ortalama 26 ay boyunca takip edildiği BIG 1-98 isimli başka bir çalışmada 8010 hasta tamoksifen ve letrozol koluna ayrılmış çalışma sonunda 5 yıllık hastaliksız sağkalım letrozol kolunda % 84; tamoksifen kolunda % 81,4 saptanmış sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş (**p:0,003**). 26 aylık izlem sonucunda yan etkilere baktığımızda kırıklar letrozol kolunda % 5,7; tamoksifen kolunda % 4 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış (**p;0,001**) (110). Bizim çalışmamızda letrozol alan 61 hastanın tedavi başlangıcında lomber ve femur T skorları ortalamaları ile 1.yılın sonunda bakılan skorların ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı (**p<0.01**). Çalışmamızın retrospektif olması ve yeterli veri olmaması nedeniyle hastaların kırık oranları belirlenemedi.

Bizim çalışmamızda hem letrozol kullanan hem de anastrozol kullanan toplam 80 hastanın 1. yıl lomber T skorları ortalaması (-1,82), kontrol grubundaki 20 hastanın 1. yıl lomber T skorları ortalaması(-1,04) ile karşılaştırıldı ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p:0,001**).

Erken evre hormon reseptörü pozitif MK'li 154 postmenopoz osteopenik hastanın alındığı SABRE çalışmasında hastalar anastrozol ve anastrozol+risedronat (haftada 35mg) şeklinde gruplandırıldı. 1 yılın sonunda risedronat grubunda KMD artışı lomberde % 1.7 (**p<0.0001**) ve total kalçada % 1.3 (**p=0.002**) olmuştur. Plasebo kolunda KMD sırasıyla % 0.4 ve % 0.1 azalmıştır (111). Bizim çalışmamızda tedavi başlangıcında osteopeni ya da osteoporoz saptanan toplam 44 hastadan 17 tanesi 1 yıl boyunca kalsiyum, BFS ve vitamin D tedavisi almış bu hasta grubunda başlangıçta -2,48 olan lomber T skoru ortalaması 1. yıl sonunda -2,27; başlangıçta -2,30 olan femur T skoru 1. yıl sonunda -2.19 saptandı yani KMD değerlerinin daha da iyileştiği ama bu iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tedavi

almayan 56 hastada ise KMD skorları ortalamalarında başlangıç ve 1. yıl arasında anlamlı kötüleşme saptandı.

Anastrozol kullanan erken evre MK'li postmenopozal hastalarda kemik kaybının önlenmesinde aylık oral ibandronat kullanımının araştırıldığı ARİBON çalışmasına 131 hasta dahil edilmiş. Hastalar T skorlarına bağlı fraktür riskine göre sınıflandırılmış. Normal KMD'ye sahip 68 hasta 2 yıl takip edilmiş (T skor>-1). Osteopenili hastalar, ibandronat (aylık 150mg) ve plasebo gruplarına ayrılmış. 12 aylık takip sonunda ibandronat grubunda KMD'de belde % 2.8, kalçada % 1.4 artış gözlenmiş buna karşılık plasebo kolunda belde -% 2.3, kalçada -% 2.3 azalma saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (**p<0.001**) (112).

Bizim çalışmamızda başlangıçta osteopeni ya da osteoporoz saptanan 44 hastadan 4 tanesinin 1 yıl boyunca sadece BFS aldığı görüldü ve bu hastaların başlangıç lomber T skorları ortalaması -1,83, 1. yıl lomber T skorları ortalaması -2.20 saptanmış başlangıç femur T skorları ortalaması -0,83, 1. yıl femur T skorları ortalaması -1,33 olarak saptandı ve anlamlı bulundu.

Adjuvan letrozol alan postmenopozal hastalarda kemik kaybının önlenmesinde zoledronik asit kullanımının araştırıldığı Z-FAST çalışmasında Evre1-3A HR+ MK'li letrozol kullanan 63 postmenopozal hastalar erken zoledronik asit veya geç dönem zoledronik asit alımına göre gruplandırılmış. 6 ay sonunda erken alan grupta KMD'de % 1.5 artış gözlenirken, geç başlanan grupta % 1.78 düşüş gözlenmiştir. Ayrıca ilk grupta total kalça KMD'de % 1.2 artış gösterirken, geç grupta % 1.4 azalma vardı. Erken zoledronik asit alımı Aİ'ne bağlı kemik kaybını önlemiştir (113).

Perez ve ark. MA-17'nin bir kemik alt çalışmasını oluşturmuş ve 226 hasta çalışmışlar (122 letrozol,104 plasebo) sonuçta letrozol grubunda KMD'de belirgin bir azalma saptamışlar. Letrozol ile 24 aylık tedavinin ardından hem lomber vertebra (p=0,008) hem de kalça (p=0,044) KMD değerlerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu durum, anastrozolda olduğu gibi letrozolün de kemik dansitesi üzerine benzer etkilerinin olduğunu göstermektedir. (114).

Postmenopozal kadınlarda letrozol, anastrozol ve eksemestan arasındaki farklılığın araştırıldığı LEAP çalışmasında kemik yıkımı yönünden bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada aromataz inhibitörlerinin genel olarak tolerabilitelerinin iyi olduğu yan etki profillerinin benzer olduğu görülmüş ve faydaları yanında yan etkilerin göz ardı edilebileceği üzerinde durulmuştur (115).

Bizim çalışmamızda anastrozol ve letrozol kolunun karşılaştırılmasında letrozol alan hasta grubunda lomber ve femur T skorları arasında da istatistiksel olarak fark saptandı. Letrozol alan hastalarda anastrozol alan hastalara göre serum kalsiyum ve KMD değerlerinin 1 yılın sonunda daha anlamlı bir şekilde kötüleştiği sonucuna varıldı. Bu sonuç hastalarımızda letrozol tedavisini daha çok tercih etmemize ve dolayısıyla hasta sayısının letrozol grubunda daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Lonning ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada erken evre MK'li 147 düşük riskli hastada exemestan tedavisinin yan etkilerine bakılmış ve kemik kaybı oranı 2 yılın sonunda lomber bölgede % 2.2, femoral boyunda % 2.7 olmuş bu oran plasebo kolunda sırasıyla % 1.8'e % 1.5 bulunmuş. Burada özellikle femoral boyunda kemik kaybı miktarı anlamlı bulunmuş (**p=0.024**). Hastaların Ca ve D vitamini kullanmadığı görülmüş. Yakın zamandaki analizler bu kadınların çoğunun D vitamini eksikliği nedeniyle şikayetleri olduğunu göstermiş. Eksemestan tedavisi kesildikten 1 yıl sonra KMD kaybının kısmen geri döndüğü görülmüştür (116). Bizim çalışmamızda tedavi başlangıcında osteopeni ya da osteoporoz saptanan ve 1 yıl boyunca kalsiyum ve D vitamini tedavisi alan 44 hastanın 23 tanesinin başlangıçta ölçülen lomber ve femur KMD sonuçları ortalaması ile 1. yılın sonunda ölçülen değerlerin ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç bu gruptaki hastaların düzenli tedavi aldığı hormonoterapi alan postmenopozal hastalarda kalsiyum ve vitamin D'nin önemini göstermektedir. Bizim çalışmamızda eksemestan kullanan hasta olmadığı için bu veriyi karşılamıyoruz. İleride exemestan kullanan hastaların çalışmaya alındığı daha geniş hasta sayılı çalışmalar bu konuda karşılaştırma için kullanılabilir. Bizim çalışmamız Lonning ve ark. çalışmasıyla karşılaştırıldığında her ne kadar aynı Aİ olmasa da bizim elde ettiğimiz sonuç bu gruptaki hastaların düzenli kalsiyum ve vitamin D tedavisi aldığı hormonoterapi alan postmenopozal hastalarda osteoporoz ve osteopeninin önüne geçilebileceğini göstermektedir.

Ankara Hacettepe Üniversitesi'nin ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin bir çalışmasında postmenopozal hormon reseptörü pozitif 569 hasta alınmış anastrozol alan 238 hasta ile letrozol alan 331 hastada tedavilerin etkinliği karşılaştırılmış. Hastalar median 26.4 ay takip edilmiş klinikopatolojik özellikleri ve aldıkları radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin benzer olduğu gözlenmiş. Yine takip sonunda hastaliksız sağ kalım üzerine etkilerinin benzer olduğu gözlenmiş .

Bizim çalışmamızda anastrozol ve letrozol tedavisinin KMD üzerine etkileri araştırıldı (117).

Metastatik hormon reseptörü pozitif 12 meme kanserli hastanın alındığı bir çalışmada 2.5 mg letrozol ve 1 mg anastrozol tedavilerinin total vücut aromatzasyonu ve plazma östrojen düzeylerine etkileri karşılaştırılmış. Hastalar 6 hafta boyunca izlenmiş tedavi öncesi aromataz ve östrojen düzeyleri ile tedavi sonrası düzeyler karşılaştırılmış. Letrozol alan hastalarda daha potent bir şekilde aromataz inhibisyonu sağlanmış ve östrojen seviyelerinde daha fazla düşüklük saptanmış . Bizim çalışmamıza KMD sonuçlarının anlamlı olmayacağı düşünülerek metastatik hasta alınmadı fakat çalışmamızdaki hastaların 61'inin letrozol tedavisi aldığı, 19'unun anastrozol tedavisi aldığı ve her iki tedavisinde KMD'de kötüleşmeye neden olduğu gözlendi (118).

Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki 80 hastanın aromataz inhibitörü tedavisine başladıkları zaman bakılan lomber T skoru ortalama -1,12; 1. yılın sonunda bakılan lomber T skoru ortalama -1,82 olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p <0,001**). Çalışma grubundaki 80 hastanın femur t skorlarına bakıldığında ise, başlangıçtaki femur T skoru ortalama -0,67; 1. yılın sonunda ise -1,26 olarak yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p <0,001**). Çalışma grubundaki hastaların tedavi başlangıcında bakılan serum kalsiyum değerleri ortalama 9,64; 1. yılın sonunda bakılan serum kalsiyum değerleri ortalama 9,48 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p: 0,005**).

Çalışma ve kontrol grubu arasında da lomber ve femur T skorları ile serum kalsiyum ortalamaları karşılaştırıldı. Kontrol grubunda 1. yıl lomber T skoru ortalaması -1,04 iken; çalışma grubunda 1. yılın sonudaki lomber T skoru ortalaması -1,82 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**p: 0,001**). Gruplar arasında başlangıç lomber, başlangıç femur ve 1. yıl femur T skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hem anastrozol hem de letrozol alan hastaların 1. yıl sonunda KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede kötüleşme saptandı. Anastrozol ve letrozol kolunun kendi içinde karşılaştırılmasında ise letrozol alan hasta grubunda lomber ve femur T skorları arasında da istatistiksel olarak fark saptandı. Letrozol alan hastalarda anastrozol alan hastalara göre serum kalsiyum ve KMD değerlerinin daha anlamlı bir şekilde kötüleştiği sonucuna varıldı (**p: 0,004**).

Kontrol grubundaki 20 hastanın başlangıç lomber T skorları ortalama -1,04; 1. yıl lomber T skorları ortalama -1,04 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu (**p: 0,999**). Başlangıç femur T skorları ortalaması -1,03; 1. yıl femur T skorları ortalaması -1,01 saptandı istatistiksel olarak anlamsız bulundu (**p: 0,797**). Kontrol grubunun başlangıç ve 1. yıl serum kalsiyum düzeylerinde de anlamlı farklılık saptanmadı.

Evreler arası karşılaştırma yapıldığında hem kontrol hem de çalışma grubunda evre 2 hastaların daha fazla oranda olduğu ve evre 2 hastalarda ölçülen lomber ve femur KMD değişimleri ve serum kalsiyum değişimlerinin evre 1 ve evre 3'e göre daha anlamlı olduğu istatistiksel olarak belirlendi.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Meme kanserli hastalar özellikle aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre daha çok kemik kaybı, vertebral ve femur kırık riski taşırlar. Tüm meme kanserli hastalar osteoporoz varlığı ve gelişimi riski açısından yakın takip edilmelidir. Meme kanserli hastalar erken yaşta menopoza girerler ve daima yakın tıbbi izlem altında bulunmalıdırlar. Boy kısalması ve bel ağrısı varlığında vertebral kırık veya vertebral trabeküler kemik kaybı düşünülmeli ve hastalar düzenli aralıklarla izlenmelidir. Düşük kemik mineral yoğunluğu olan kadınlar belirlenmeli ve tedavinin erken döneminde önlem alınması gerekir.

Aromataz inhibitörü tedavisi başlanan her hastaya KMD ölçümü yapılmalı gerekirse KMD sonuçları ve risklere göre hastalara tedavi başlanmalıdır ve tedavinin devamlılığı sağlanmalıdır. Uzun vadede aromataz inhibitörlerinin meme kanseri tedavisinde faydaları bilinip tedaviye devam edildiği için hastaların bu süre zarfında yıllık KMD ölçümlerinin de aksatılmaması gerekmektedir. Hastaların osteoporoz riskinden haberdar olmaları, sağlık kalitelerini artırmak için alabilecekleri önlemleri bilmeleri gerekmektedir. Osteoporoz eğitim programları tüm meme kanseri hastalarına uygulanmalıdır. Bu nedenle hastaların ek hastalıkları da göz önüne alınarak egzersiz izlemleri planlanmalı, düzenli biçimde egzersiz yapmaları sağlanmalıdır.

Bu çalışmamızda meme kanseri ve osteoporoz arasındaki ilişki göz önüne alınarak aromataz inhibitörlerinin önemini ve hastaların yıllık KMD ölçüm sonuçları üzerine etkilerini osteoporoz veya osteopeni saptanan hastalarda non farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin önemini retrospektif bir gözlemlerle Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinde araştırmayı hedefledik. Çalışma sonucunda aromataz inhibitörlerinin hastaların KMD sonuçlarını anlamlı bir şekilde kötüleştirdiği ve hastaların osteopeni veya osteoporoz açısından yakın takip edilmeleri gerektiği sonucuna vardık. Sonuçlara göre düzenli kalsiyum ve D vitamini ölçümleri yapmalı KMD düşük saptananlarda uygun tedavi rejimleri belirlemeliyiz. Hastaların bir kısmının 5 yıllık sürede düzenli takiplere gelmemeleri, bazı hastaların KMD ölçümlerinin zamanında yapılmaması, kırık varlığı ile ilgili verilerin yetersiz olması ve sınırlı hasta sayısı bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Aslında aromataz inhibitörlerinin kemik yoğunluğu üzerine olan bu etkileri bilinse de kendi hasta grubumuzda yaptığımız çalışma ile bu hastaları daha erken kontrollere

çağırarak, daha erken tedavi başlamak ve hastaları bilgilendirmek gerektiği sonucuna vardık.



KAYNAKLAR

1. Bruning P, Pit M, de Jong-Bakker M, Van den Ende A, Hart A, Van Enk A. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *British journal of cancer*. 1990;61(2):308.
2. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3306-11.
3. Organization WH. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence: World Health Organization; 2013.
4. Yoon S-H, Kim KS, Kang SY, Song H-S, Jo KS, Choi B-H, et al. Usefulness of 18F-fluoride PET/CT in breast cancer patients with osteosclerotic bone metastases. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;47(1):27-35.
5. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E, et al. TÜRKİYE'DE MEME KANSERİ ERKEN TANI VE TARAMA PROGRAMLARININ HAZIRLANMASI "Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu". *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*. 2009;5(3).
6. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
8. GÖKMEN E. Meme Kanserinde Kemoterapi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2008;1(1):60-7.
9. Forsyth IA, Wallis M. Growth hormone and prolactin—molecular and functional evolution. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2002;7(3):291-312.
10. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(5):1368-76.

11.Sabnis GJ, Jelovac D, Long B, Brodie A. The role of growth factor receptor pathways in human breast cancer cells adapted to long-term estrogen deprivation. *Cancer research*. 2005;65(9):3903-10.

12.Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):308-18.

13.İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006(54):65-71.

14.Orlowski C, Mah L-J, Vasireddy RS, El-Osta A, Karagiannis TC. Double-strand breaks and the concept of short-and long-term epigenetic memory. *Chromosoma*. 2011;120(2):129-49.

15.Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2007;26(45):6469-87.

16.Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(1):91-5.

17.McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *Bmj*. 2000;321(7261):624-8.

18.Baskan S, Atahan K, Arıbal E, Özaydın N, Balcı P, Yavuz E, et al. MEME KANSERİNDE TARAMA VE TANI (İSTANBUL MEME KANSERİ KONSENSUS KONFERANSI 2010). *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*. 2012;8(3).

19.Roukos DH, Briasoulis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2007;4(10):578-90.

20.Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;28(2):232-9.

21.Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research*. 2004;6(6):229.

22.Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre-and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *British Journal of Cancer*. 2002;86(5):723-7.

23.Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien J-P, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal

carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2263-71.

24.La Guardia M, Giammanco M. Breast cancer and obesity. *Panminerva medica*. 2001;43(2):123-33.

25.Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The lancet oncology*. 2009;10(11):1033-4.

26.Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB, editors. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.

27.McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;321(7261):624.

28.O'Malley CD, Le GM, Glaser SL, Shema SJ, West DW. Socioeconomic status and breast carcinoma survival in four racial/ethnic groups. *Cancer*. 2003;97(5):1303-11.

29.SAK SD, PERÇİNEL S. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması: Mevcut durum, gereksinimler, yeni ufuklar. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2008;1(1):17-22.

30.Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2001;6(4):375-92.

31.Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(17):3628-36.

32.Kataja V, Castiglione M, Group EGW. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009;20(suppl 4):iv10-iv4.

33.Rezanko T. MEME TÜMÖRLERİNDE TANISAL ALGORİTMA VE ÜÇLÜ TEST. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*. 2008;4(3).

34.Network NCC. Breast cancer. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2014;2.

35.Pritchard KI. Adjuvant Therapy for Breast Cancer: A Summary of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Oxford) Overview. *Journal SOGC*. 1999;21(8):809-18.

36.Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis--an intergroup study. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(11):3486-92.

37.Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(34):5381-7.

38.Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3686-96.

39.Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(1):133-42.

40.Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(8):1431-9.

41.Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(9):684-90.

42.Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al., editors. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2013.

43.Christensen G, Jepsen J, Fog C, Christensen I, Lykkesfeldt A. Sequential versus combined treatment of human breast cancer cells with antiestrogens and the vitamin D analogue EB1089 and evaluation of predictive markers for vitamin D treatment. *Breast cancer research and treatment*. 2004;85(1):53-63.

44.Mourits MJ, De Vries EG, Willems PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(5):855-66.

45.Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *The Lancet*. 2000;356(9233):881-7.

46.Karahan H, Kelicen EP. AROMATASE INHIBITORS IN BREAST CANCER THERAPY. *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health*. 2011;7(2).

47.Carpenter R, Miller W. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *British journal of cancer*. 2005;93:S1-S5.

48.Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *The Oncologist*. 2004;9(2):126-36.

49.Lintermans A, Laenen A, Van Calster B, Van Hoydonck M, Pans S, Verhaeghe J, et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Annals of oncology*. 2013;24(2):350-5.

50.Miller WR, Bartlett J, Brodie AM, Brueggemeier RW, Di Salle E, Lønning PE, et al. Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *The oncologist*. 2008;13(8):829-37.

51.Hariparsad N, Sane R, Strom S, Desai P. In vitro methods in human drug biotransformation research: implications for cancer chemotherapy. *Toxicology in vitro*. 2006;20(2):135-53.

52.Hong Y, Rashid R, Chen S. Binding features of steroidal and nonsteroidal inhibitors. *Steroids*. 2011;76(8):802-6.

53.Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(5):671-85.

54.Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA, Marcus R. The bone organ system: form and function. Academic Press, Cambridge, MA, USA. 2013.

55.Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA, Marcus R, Feldman D, Nelson D, et al. The bone organ system: form and function. Academic Press, Cambridge, MA, USA. 2013.

56.Kutlu M, ODABAŞI E. Kemik doku ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*. 2004;2(2):73-89.

57. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1116(1):281-90.

58. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(4):219-27.

59. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1092(1):385-96.

60. Eroğlu K, Karaöz S, Akkuzu G. Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1997;4(2).

61. Saridoğan ME. Osteoporozun Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojik Çalışmalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation*. 2002;2(1):1-10.

62. Watts N, John P, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, et al. AACE postmenopausal osteoporosis guidelines. *Endocrin Pract*. 2010;16:1-36.

63. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis International*. 2012;23(3):949-55.

64. Aslan A, Karakoyun Ö, Güler E, Aydın S, Gök V, Akkurt S. Kastamonu'da yaşayan Türk kadınlarında kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz yaygınlığı ve bölgesel risk faktörlerinin değerlendirilmesi: KASTÜRKOS çalışması. *Eklem Hastalık Cerrahisi*. 2012;23:62-7.

65. Hermoso dMM, editor Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. *Anales del sistema sanitario de Navarra*; 2002.

66. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008;11(4):473-7.

67. Yavuz D. Osteoporoz: Epidemiyoloji, Klinik ve Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*. 2011;4(2):28-32.

68. Cantürk F. Osteoporozda Klinik Bulgular. Gökçe Kutsal Y (Ed) *Osteoporoz İst*. 2001:93-8.

69. Akyüz G, Ofluoğlu D. Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi. Y Gökçe Kutsal, editör *Osteoporoz Ankara: Güneş Kitabevi*. 2001:204-11.

70.Genant H, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporosis International*. 2003;14(3):43-55.

71.Karadavut K, Başaran A, Çakçı A. Osteoporoz tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2002;5(3):115-22.

72.Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama*. 2001;286(22):2815-22.

73.Pothiwala P, Evans EM, Chapman-Novakofski KM. Ethnic variation in risk for osteoporosis among women: a review of biological and behavioral factors. *Journal of women's health*. 2006;15(6):709-19.

74.Miggiano G, Gagliardi L. [Diet, nutrition and bone health]. *La Clinica terapeutica*. 2004;156(1-2):47-56.

75.Tuncer T. Osteoporoz. *Turkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics*. 2010;3(2):47-55.

76.Papaioannou A, Morin S, Cheung A, Atkinson S, Brown J, Feldman S, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in canada: background and technical report. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, Ontario. 2010.

77.Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women. *Sports medicine*. 2005;35(9):779-830.

78.Ettinger B, Black D, Dawson-Hughes B, Pressman A, Melton III L. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX®. *Osteoporosis international*. 2010;21(1):25-33.

79.Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2013;24(1):23-57.

80.Reid IR, Horne A, Mason B, Ames R, Bava U, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):3824-9.

81.Bischoff-Ferrari H. Vitamin D—from essentiality to functionality. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(5):321-6.

82.Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.

83.Brouwer-Brolsma E, Bischoff-Ferrari H, Bouillon R, Feskens E, Gallagher C, Hypponen E, et al. Vitamin D: do we get enough? *Osteoporosis International*. 2013;24(5):1567-77.

84.Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javaid K, MacDonald H. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society [Internet]. 2013.

85.Siris E, Brennan S, Barrett-Connor E, Miller P, Sajjan S, Berger M, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50–99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis international*. 2006;17(4):565-74.

86.Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):53-8.

87.Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, Häberle L, Kalender WA. Exercise effects on bone mineral density, falls, coronary risk factors, and health care costs in older women: the randomized controlled senior fitness and prevention (SEFIP) study. *Archives of internal medicine*. 2010;170(2):179-85.

88.Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Jama*. 2002;288(18):2300-6.

89.Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2005;16(2):155-62.

90.Başaran A, Sarıbay G, Akın S, Korkusuz F. Kafein ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisi. *Turkish Journal Of Geriatrics*. 2005;8:61-8.

91.Sindel D. Osteoporosis treatment at present and in the future/Gunumuzde ve gelecekte osteoporoz tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;59(4):330-8.

92.Sarıdoğan M. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi: Bifosfonatlar. Akademik Geriatri Kongresi, Gazimağusa KKTC. 2010:183-8.

93.Reid IR. Emerging issues with bisphosphonates. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2006;32(4):691-702.

94.Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2007;356(18):1809-22.

95.van de Laarschot DM, Somford MP, Jager A, Oei EH, Bos PK, Zillikens MC. "Atypical" atypical femur fractures and use of bisphosphonates. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2016;13(3):204.

96.Erenus M, Yoldemir T. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi: SERM'ler. Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics. 2009;2(3):53-61.

97.Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. New England Journal of Medicine. 2006;355(2):125-37.

98.Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(4):675-80.

99.Couldwell WT. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344 (19): 1434-1441, 2001. Neurosurgical Focus. 2001;11(2):1-.

100.Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi. 2013;59(4).

101.Reginster J-Y, Kaufman J-M, Goemaere S, Devogelaer J-P, Benhamou C, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis International. 2012;23(3):1115-22.

102.Takahashi K, Kawagoe J, Ohmichi M, Kurachi H. Hormone replacement therapy and osteoporosis. Clinical calcium. 2004;14(3):436-41.

103.Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. Expert opinion on drug safety. 2014;13(2):247-53.

104.Lamy O, Uebelhart B, Aubry-Rozier B. Risks and benefits of percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty in the management of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporosis International*. 2014;25(3):807-19.

105.Cheung AM, Heisey R, Srighanthan J. Breast cancer and osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(6):532-8.

106.Stratton J, Hu X, Soulos PR, Davidoff AJ, Puzstai L, Gross CP, et al. Bone Density Screening in Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *Journal of Oncology Practice*. 2017;JOP. 2016.018341.

107.Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, Amoroso V, Roca E, Maffezzoni F, et al. Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study. *Bone*. 2017;97:147-52.

108.Howell A. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005;365(9453):60.

109.Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, Jonat W, Mittlboeck M, Greil R, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2004;88:S7.

110.Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA. 27—a randomized controlled phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(11):1398-404.

111.Thurlimann B, Keshaviah A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes J, Paridaens R, et al. BIG 1–98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16_suppl):511-.

112.Van Poznak C, Hannon R, Clack G, Campone M, Mackey J, Apffelstaedt J, et al. The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) study: 12-month analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;106:S37.

113.Lester J, Dodwell D, Purohit O, Gutcher S, Ellis S, Thorpe R, et al. Use of monthly oral ibandronate to prevent anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: two-year results from the ARIBON study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(90150):554-.

114.Brufsky A, editor Management of cancer-treatment–induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier.

115.Perez E, Josse R, Pritchard K, Ingle J, Martino S, Findlay B, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women completing ≥ 5 years (yrs) of adjuvant tamoxifen: NCIC CTG MA. 17b. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2004;88:S36.

116.McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *European Journal of Cancer*. 2007;43(17):2523-31.

117.Lønning PE, Geisler Jr, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5126-37.

118.Sendur M, Aksoy S, Zengin N, Altundag K. Comparative efficacy study of 5-year letrozole or anastrozole in postmenopausal hormone receptor-positive early breast cancer. *J buon*. 2013;18(4):838-44.

119.Geisler Jr, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lønning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(3):751-7.