



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN MEME KANSERİ  
HASTALARINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİNE ETKİ EDEN  
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatmagül ÇIKLADİLMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA 2019



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN MEME KANSERİ  
HASTALARINDA KEMİK MİNERAL DENSİTESİNE ETKİ EDEN  
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatmagül ÇIKLADİLMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA 2019

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kemik Yapısı ve Metabolizması .....	3
2.1.1. Osteoblastlar .....	3
2.1.2. Osteoklastlar .....	4
2.1.3. Osteositler .....	4
2.1.4. Remodeling (Kemiğin Yeniden Yapılandırılması).....	4
2.2. Osteoporoz.....	4
2.2.1. Osteoporozun Tarihçesi .....	4
2.2.2. Osteoporozun Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	5
2.2.3. Osteoporozun Sınıflandırılması .....	6
2.2.4. Osteoporozun Patogenezi .....	9
2.2.5. Osteoporoz Gelişiminde Risk Faktörleri .....	10
2.2.6. Osteoporozun Tanısı .....	14
2.2.7. Osteoporozun Klinik Bulguları.....	21
2.2.8. Osteoporozdan Korunma Yolları.....	22
2.2.9. Osteoporozun Tedavisi .....	23
2.3. Meme Kanseri .....	25
2.3.1. Epidemiyoloji.....	25
2.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	26
2.3.3. Meme Kanseri Tedavisinde Aromataz İnhibitörleri .....	26

2.4. Meme Kanseri ve Osteoporoz .....	28
<b>3. MATERYAL METOT .....</b>	<b>29</b>
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	29
3.2. İstatistik Yöntemi .....	30
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>50</b>



## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Asistanlık hayatına başladığım günden itibaren varlıklarıyla hayatıma anlam katan, birlikte zaman geçirmekten keyif aldığım, karşılaştığım sıkıntılarda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan Dr. Esra SAĞLAM ve Dr. Sevgi ERYILDIZ'a, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum Dr. Elif BİLGİÇ, Dr. Mehmet Akif BİLGİÇ, Dr. Furkan GÜNEN ve Uzm. Dr. Memet Hanifi KANDEMİR başta olmak üzere tüm hekim ve çalışma arkadaşlarıma,

Takıldığım, tökezlediğim, zorda kaldığım zamanlarda varlıklarıyla beni yeniden harekete geçiren ve içimdeki neşe olan çok kıymetli dostlarıma,

İlkokul günlerimden itibaren az veya çok emeği geçen, bugünüme katkı sağlamış tüm okul hocalarıma teşekkür ederim.

Varlıklarını her daim yanımda hissettiğim, hiçbir zaman maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemdeki emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim çok kıymetli anneme ve babama, varlıklarıyla hayatıma renk katan ve ablaları olmaktan gurur duyduğum canım kardeşlerim Mehmet ve Sudenaz'a en içten sevgilerimi sunarım.

Dr. Fatmagül ÇIKLADİLMEZ

ARALIK 2019 / MALATYA

## ÖZET

### **Aromataz İnhibitörü Kullanan Meme Kanseri Hastalarında Kemik Mineral Dansitesine Etki Eden Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi**

**Giriş:** Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tedavide kullanılan ajanların geliştirilmesiyle birlikte sağ kalım süresi uzarken, osteoporoz gibi bazı sağlık problemlerinin görülme sıklığı da artmaktadır. Çalışmamızda meme kanserinde kullanılan aromataz inhibitörlerinin 1 yıllık tedavi süreci sonunda kemik sağlığı üzerine etkisini ve bu duruma etki edebilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesini amaçladık.

**Materyal ve Metotlar:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında meme kanseri tanısı almış, aromataz inhibitörü kullanan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalarda tedavinin öncesi ve 1. yılı sonundaki kemik mineral dansiteleri ile buna etki eden risk faktörlerinden yaş, vücut kitle indeksi ve D vitamini düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 75 kadın meme kanseri hastası dahil edildi. Tedavi başlangıcında kemik mineral dansitesi normal olan 35 hastanın 14'ünde tedavinin 1. yılı sonunda osteopeni gelişirken, osteopenisi olan 34 hastanın 6'sında ise osteoporoz gelişti ve değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

Hastaların anastrozol ve letrozol tedavileri başlamadan önceki lomber vertebra ve kalça T skoru, tedavinin 1. yılı sonundaki değerlerle karşılaştırıldı. Lomber vertebra T skoru ( $p<0.001$ ), kalça T skoru ( $p=0.011$ ) ve lomber vertebra BMD değeri ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastalar anastrozol ve letrozol alanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki değerlerin karşılaştırılmasında, her iki ilaç grubunda da lomber vertebra T skoru ve lomber vertebra BMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Letrozol alan hastalarda, anastrozol alanlardan farklı olarak kalça T skorunda da ( $p=0.009$ ) istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi.

Başlangıç D vitamini düzeyi düşük olan hasta grubunda lomber vertebra T skoru ( $p<0.001$ ), kalça T skoru ( $p=0.024$ ) ve lomber vertebra BMD değeri ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. D vitamini yetersiz ve yeterli olan hasta gruplarının kemik mineral dansitelerinde ise anlamlı değişim gözlemlenmedi.

**Sonuç:** Postmenopozal meme kanseri hastalarında aromataz inhibitörleri kemik sağlığına olumsuz etki göstermektedir. İleri yaşta, D vitamini düşüklüğü olanlarda ve obez hastalarda bu etkiler, diğer hastalardan fazla gözlemlenmiştir. Çalışmamız, aromataz inhibitörü tedavisi başlamadan önce risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve değiştirilebilir risk faktörleri için önlem alınması gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelime:** D vitamini, Meme kanseri, Obezite, Osteoporoz

## ABSTRACT

### Evaluation of Risk Factors Affecting Bone Mineral Density in Breast Cancer Patients Using Aromatase Inhibitor

**Introduction:** Breast cancer is the most common cancer in women. While survival time is prolonged with the development of new treatment agents, the incidence of some health problems such as osteoporosis have increased. In this study, we aimed to evaluate the effects of aromatase inhibitors on bone mineral density (BMD) after one year of treatment in women with breast cancer and the possible risk factors that may cause deterioration of BMD in such patients.

**Materials and Methods:** The files of women with breast cancer using aromatase inhibitors between 2008 and 2018 at Inonu University Faculty of Medicine Turgut Ozal Medical Center Medical Oncology Department were retrospectively evaluated. BMD, age, body mass index and vitamin D levels of the patients were analyzed prior initiation and at the end of the first year of treatment.

**Results:** Seventy-five female breast cancer patients were included in the study. In 35 patients who had normal BMD at initiation of treatment, osteopenia developed in 14 patient at the end of a one year treatment period and in 34 patients with osteopenia at initiation of treatment, osteoporosis developed in 6 at the end of a one year treatment period. These changes were statistically significant ( $p=0.001$ ).

Lumbar vertebra and hip T scores before the initiation of anastrozole and letrozole treatment were compared with the scores obtained at the end of the first year of treatment. Lumbar vertebra T score ( $p<0.001$ ), hip T score ( $p=0.011$ ) and lumbar vertebra BMD ( $p<0.001$ ) decreased and the changes were statistically significant.

Patients were divided into two groups, as the ‘anastrozole group’ and the ‘letrozole group’. A comparison of lumbar vertebra T score and lumbar vertebra BMD values prior and 1 year after initiation of treatment demonstrated statistically significant decreases in both drug groups. There was a statistically significant decrease in hip T score ( $p=0.009$ ) in patients receiving letrozole, unlike those receiving anastrozole.

Among patients with vitamin D deficiency ( $<20$  ng/mL) at initiation of treatment, lumbar vertebra T score ( $p<0.001$ ), hip T score ( $p=0.024$ ) and lumbar vertebra BMD ( $p<0.001$ ) decreased at the end of 1 year of treatment and these changes were statistically significant. No significant change was observed in BMD of the patients with insufficient (20-30 ng/mL) and sufficient ( $>30$  ng/mL) vitamin D levels.

**Conclusion:** Aromatase inhibitors have a negative impact on bone health in postmenopausal breast cancer patients. In contrast to other patients, these effects were more commonly observed in elderly patients with low vitamin D levels and in obese patients. The present study demonstrates that performing an evaluation of risk factors and taking precautions for modifiable risk factors is necessary prior initiation aromatase inhibitor treatment.

**Keywords:** Vitamin D, Breast cancer, Obesity, Osteoporosis

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AACE</b>	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
<b>Aİ</b>	: Aromataz İnhibitörü
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ATAC</b>	: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
<b>BMD</b>	: Bone Mineral Density
<b>BMI</b>	: Body Mass Indeks
<b>BRCA</b>	: Breast Cancer Susceptibility
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
<b>DKK</b>	: Doruk Kemik Kütlesi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FRAX</b>	: Fracture Risk Assesment Tool
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>ISCD</b>	: Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>LEAP</b>	: Lapatinib Expanded Access Programme
<b>MK</b>	: Meme Kanseri
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>NAMS</b>	: Kuzey Amerika Menopoz Derneği
<b>NOF</b>	: Ulusal Osteoporoz Vakfı
<b>OKS</b>	: Oral Kontraseptif
<b>OP</b>	: Osteoporoz
<b>PTH</b>	: Paratiroid Hormon
<b>RANK</b>	: Receptor Aktivator of Nuclear Factor
<b>RANKL</b>	: Receptor Aktivator of Nuclear Factor Ligand



**SD** : Standard Deviation  
**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences  
**TNF** : Tümör Nekrozis Faktör



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Anastrozol ve letrozolun lomber vertebra T skoru üzerine etkisi.....	35
Şekil 4.2. Anastrozol ve letrozolun kalça T skoru üzerine etkisi .....	35
Şekil 4.3. Anastrozol ve letrozolun lomber vertebra BMD üzerine etkisi.....	36
Şekil 4.4. Anastrozol ve letrozolun kalça BMD üzerine etkisi.....	36



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Osteoporozun sınıflandırılması .....	6
Tablo 2.2. Osteoporozun etiyolojik sınıflandırılması .....	7
Tablo 2.3. Postmenopozal ve senil osteoporozun karşılaştırılması .....	8
Tablo 2.4. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için tanımlanmış risk faktörleri.....	11
Tablo 2.5. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri.....	12
Tablo 2.6. FRAX®'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri .....	13
Tablo 2.7. Osteoporozun tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri.....	16
Tablo 2.8. Vertebra görüntüleme endikasyonları .....	17
Tablo 2.9. DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğu ve T skoruna göre osteoporoz tanımı..	19
Tablo 2.10. KMY ölçüm endikasyonları .....	20
Tablo 2.11. KMY ölçüm kontrendikasyonları.....	20
Tablo 2.12. Osteoporozda yaygın kullanılan ilaçların kırıklar üzerine etkileri .....	25
Tablo 2.13. Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması .....	27
Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik özellikleri .....	31
Tablo 4.2. Tüm hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması .....	32
Tablo 4.3. Anastrozol alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması .....	33
Tablo 4.4. Letrozol alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması .....	34
Tablo 4.5. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra T skoruna göre sınıflandırılması .....	37
Tablo 4.6. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalsiyum, fosfor, CEA ve CA 15-3 değeri ortalaması.....	38
Tablo 4.7. BMI gruplarına göre hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması .....	39

Tablo 4.8. D vitamini düzeyi gruplarına göre hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması .....	40
Tablo 4.9. Yaş gruplarına göre hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması .....	41



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro-mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile sonuçlanan progresif metabolik bir kemik hastalığıdır (1). Osteoporozda erken tanı, kırıklar ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Ek olarak iş gücü kaybı, medikal tedavilerin pahalı olması ve hastanede yatış sürecindeki yüksek maliyeti açısından da önem taşır. İleriye dönük çalışmalarda 50 yaş üstü erkeklerin %20'si, kadınların ise %50'sinin hayatlarının kalan döneminde osteoporotik bir kırıkla karşılaşacağı öngörülmektedir (2).

Osteoporoz gelişimine katkı sağlayan bazı risk faktörleri vardır. Yaşlılık ve buna bağlı metabolizmada oluşan değişiklikler, genetik ve ırk, hormonal faktörler, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı özelliklerini bunlara örnek gösterilebilir (3).

Osteoporoz, kırık gelişimine neden olmadığı sürece asemptomatik seyreder (4). Kırık geliştiğinde ise en sık vertebra kompresyon kırıkları görülür ve bunların yaklaşık %65'i akciğer veya karın grafisi çekilirken insidental olarak tespit edilir (5). 1987'de kullanıma giren Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), osteoporoz değerlendirmesinde altın standart ölçüm tekniği olup, radyoizotop olarak X ışını kullanır (6).

Meme kanseri (MK), kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Her geçen gün artan vaka sayısı ile Dünya çapında 2018 yılında yaklaşık 2.1 milyon kadın meme kanseri tanısı almış olup, meme kanseri kadınlar arasındaki her dört kanser vakasının birini oluşturmaktadır (7). Tanı alan hastaların çoğunda bilinen bir risk faktörü olmamakla birlikte kadın cinsiyet, ileri yaş, aile öyküsü, erken menarş, geç menapoz, Breast Cancer Susceptibility (BRCA) mutasyonu, kişisel meme kanseri öyküsü, hormon replasman tedavisi ve radyasyon öyküsü risk faktörleri arasında yer alır (8).

Aromataz inhibitörleri (AI), etkilerini periferik östrojen oluşumunu engelleyerek gösterirken, östrojenin yokluğuna bağlı kemik kaybında ve kırık riskinde artışa neden olurlar (9). Bunun nedeni, meme kanserinin tedavi sürecinde görülen erken menopoz veya ilaçların toksik etkisi olabilir. Bu yüzden, kırık eğilimi oldukça yüksek olan bu

hasta grubunda aromataz inhibitörü kullanıldığında çok daha hızlı osteoporoz gelişimi gözlenmektedir (10).

Bu çalışmada, aromataz inhibitörü kullanan meme kanseri hastalarında kemik mineral dansitesine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemik Yapısı ve Metabolizması

Kemik, canlı vücudundaki en sert dokulardan birisi olmakla birlikte, strese karşı koyabilme gücü açısından kıkırdak dokudan sonra ikinci sırada gelir (11). Kemik dokusunun 3 önemli fonksiyonu; mekanik fonksiyon, koruyucu fonksiyon ve metabolik fonksiyondur (11, 12).

**a. Mekanik fonksiyon:** İskelet kaslarının tendonları için yapışma yeri sağlaması ve bu kasların kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan kuvvetlerin vücut hareketlerine yönlendirilmesi,

**b. Koruyucu fonksiyon:** Kranium ve toraks boşluğu içindeki organlar ile diğer yumuşak dokuların korunması, kemik iliğini içinde barındırarak kan elemanları oluşumu için uygun ortam hazırlanması,

**c. Metabolik fonksiyon:** Kalsiyum, fosfor ve diğer iyonların depolanması ve bu iyonların vücuttaki homeostazının sağlanmasıdır (11, 12).

Kemik dokusu, kortikal ve trabeküler olmak üzere iki tür makroskopik yapıya sahiptir. Kortikal ve trabeküler kemik, histolojik olarak aynı elemanlardan oluşur fakat organizasyonları farklıdır. Kortikal kemiğin koruyucu ve mekanik özellikleri ön planda iken, trabeküler kemik esas olarak metabolik fonksiyonlarda aktif görev alır (11, 13).

Kemik yapısı osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, non-kollajen proteinlerden oluşan matriks, mineral olmayan kollajen matriks ve yapısında inorganik mineral tuzları barındıran osteoid yapının bileşiminden oluşur (14).

#### 2.1.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar, multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alarak kemik matriksin organik kısmını sentezleyen hücrelerdir (15, 16). Aktif osteoblastlar, kemiklerin oluşumunda rol alırken, inaktif osteoblastlar kemik yüzeyini örten hücreleri oluşturur (17). Osteoblastlar, kemik oluşumu ve remodeling için gerekli olan başta tip I kollajen olmak üzere diğer non-kollajenöz proteinler ve proteoglikanları salgırlar (15). Osteoblastların plazma membranında paratiroid hormon (PTH) reseptörleri yüksek

oranda bulunurken, kalsitonine ait reseptör yoktur. Hücre çekirdeklerinde ise D vitamini ve östrojen reseptörleri bulunur(11, 18). Üretim döneminin sonunda osteoblastlar yüzey hücrelerine dönüşür (16).

### **2.1.2. Osteoklastlar**

Osteoklastlar, hematopoetik sistemin mononükleer hücrelerinden köken alan multinükleer hücrelerdir (16). Osteoklastlar, kemik yüzeyine osteopontin, integrinler, kemik sialoprotein, trombospondin, osteonektin ve tip 1 kollajen aracılığıyla bağlanarak asit ve lizozomal enzim salgılarıyla kemik rezorpsiyonunda aktif rol alırlar (19).

### **2.1.3. Osteositler**

Osteositler, osteoblastlar ile aynı mezenkimal kök hücreden köken alan ve kemikte sayıca en fazla olan hücrelerdir (16). Osteoblastlar, osteoid sentezi ve mineralizasyon sonrasında osteosit halini alırlar (20). Bu hücreler, mineralize matrikse yerleşerek kemik üzerindeki mekanik yükü algırlar fakat kemik matriksin sentezinde görev almazlar (16).

### **2.1.4. Remodeling (Kemiğin Yeniden Yapılandırılması)**

İnsanlarda maksimum kemik kütesine ortalama 30-35 yaşlarında ulaşılır. Kemik hücrelerinin kemik yüzeylerindeki aktiviteleri neticesinde kemik dokusu büyür ve kemiğin yeniden şekillenmesi sağlanarak kemik döngüsü gerçekleştirilmiş olur. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunun birlikte gerçekleşmesi ile ideal homeostazi sağlanır, rezorbe edilen ve yeniden oluşturulan kemik kütesi eşitlenir. Bu mekanizma ile yaşlanmış olan eski kemik doku, yeni sentezlenen kemik doku ile yer değiştirerek kemik dokunun canlılığının idamesini sağlar (12, 13).

## **2.2. Osteoporoz**

### **2.2.1. Osteoporozun Tarihçesi**

Kemik yapıların güçsüzlüğü ve kırılabilirliği eski çağlardan beri insanların dikkatini çekmiş, hayatın farklı dönemlerinde bireyler arasında yapılan gözlemlerle kemik dayanıklılığında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir (21). Osteoporoz kelimesi daha önceden betimleme deyimini olarak kullanılırken, tıbbi olarak ilk kez 19. yüzyılın başlarında kullanıma girmiştir. Osteoporoz kelimesinin kullanılmaya başlandığı yıllarda, detaylı inceleme teknikleri henüz mevcut olmadığı için “süngerimsi, gözenekli



kemik“ anlamına gelen osteoporoz, radyolojik gözlemlere göre değil, patolojik anatomi gözlemleri esas alınarak kullanımı önerilmiş bir kelimedir. 19. yüzyılın sonlarında tıp sözcükleri arasında yer bulan osteoporoz, kemiklere gözenekli görünümü veren osteit türü olarak kabul görmekteydi. Radyolojinin 20. yüzyılın başlarında gelişmesi ile birlikte osteoporoz, osteomalazi ve osteoartroz kavramlarının birbirinden farklı değerlendirilmesi sağlanmış ve 1948 yılında Albright’ın yazılarıyla osteoporoz teriminin sınırları daha net belirlenmiştir (22).

### **2.2.2. Osteoporozun Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro-mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile sonuçlanan progresif metabolik bir kemik hastalığıdır (1). Osteoporoz, düşük kemik yoğunluğu ile karakterize olup, hacim başına düşen kemik kütesinin azalmasına bağlı olarak kemiklerde mekanik yetersizlik oluşturan, genellikle vertebralar, kalça kemikleri ve radius başta olmak üzere kemiklerde kırık riskinin artışı ile tanımlanır (23). Osteoporozla ilgili farklı etnik ve coğrafik gruplarda çok farklı epidemiyolojik paternler mevcuttur fakat gelişmekte olan ülkelerde osteoporozla ait risk faktörleri, postmenopozal osteoporoz insidansı ve koruyucu faktörler ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır (24).

Ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte tüm dünyada yaşlanan nüfus artmakta ve osteoporoz gün geçtikçe daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Günümüzde yaklaşık 200 milyon insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (25). Epidemiyolojik veriler, hastalığın gözle görülür tek bulgusu ve önemli komplikasyonu olması nedeniyle kemik kırıkları üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle vertebra ve kalça kırıkları, yaşam kalitesini bozan sakatlıklara hatta ölüme neden olmaktadır (26).

FRAKTÜRK araştırması 2010 yılında Türkiye’de yapılmış olup, 50 yaş ve üstü 26.424 bireyin femur boynundan yapılan ölçüm sonuçlarına göre erkeklerde %7.5, kadınlarda %12.9 oranında osteoporoz tespit edilmiştir. Türkiye’de kalça kırıklarının insidansı FRAKTÜRK çalışmasına göre 20 yıl öncesine göre çok daha yüksek olmakla birlikte, Türkiye halen Avrupa’daki düşük kalça kırık oranı olan ülkelere dendir (27, 28). Dünyada ise her yıl yaklaşık 1.5 milyon kalça kırığı meydana gelmekte ve yaşlanan popülasyonla birlikte sayının artması beklenmektedir (29).

### 2.2.3. Osteoporozun Sınıflandırılması

Günümüzde osteoporozun sınıflandırılması etiyolojiye, histolojik görünümüne, tutulan kemik dokuya, lokalizasyona ve yaşa göre farklı açılardan yapılmaktadır (Tablo 2.1.) (30).

**Tablo 2.1.** Osteoporozun sınıflandırılması

<b>Etiyoloji</b>	<b>Histolojik görünüm</b>	<b>Tutulan kemik doku</b>	<b>Lokalizasyon</b>	<b>Yaş</b>
Primer	Hızlı döngülü	Trabeküler	Genel	Jüvenil
Sekonder	Yavaş döngülü	Kortikal	Bölgesel	Yetişkin Senil

Osteoporoz sınıflama sistemleri içerisinde en sık kullanılan sınıflandırma şekli etiyolojiye göre sınıflandırmadır. Altta yatan sekonder bir neden varsa nedenin tanımlanması ve spesifik tedavisine imkan sağlaması açısından klinik olarak daha önemlidir (31).

Osteoporozun etiyolojik olarak sınıflandırılması primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (Tablo 2.2.) (32).

**Tablo 2.2.** Osteoporozun etiyolojik sınıflandırılması

<b>1. Primer Osteoporoz:</b>	<b>d. Diyetle ilgili</b>
a. Tip 1 (Postmenopozal)	• Diyetle kalsiyum azlığı
b. Tip 2 (Senil)	• Artmış protein tüketimi
c. İdiyopatik (Juvenil tip, Adult tip)	<b>e. Malign hastalıklar</b>
<b>2. Sekonder Osteoporoz:</b>	• Multipl miyelom
<b>a. Endokrin Nedenler</b>	• Lenfoma
• Hipogonadizm	• Yaygın karsinom
• Hipertiroidi	• Sistemik mastositozis
• Cushing hastalığı	• Lösemi
• Over agenezisi	<b>f. İlaç kullanımı</b>
• Hiperparatiroidi	• Heparin
• Diabetes mellitus	• Antikonvülzanlar
<b>b. Gastrointestinal nedenler</b>	• Glukokortikoidler
• Subtotal gastrektomi	• Metotreksat
• Kronik obstrüktif sarılık	<b>g. İmmobilizasyon</b>
• Malabsorbsiyon	<b>h. Diğer</b>
• Ağır malnütrisyon	• Alkolizm
<b>c. Bağ dokusu hastalıkları</b>	• Skorbüt
• Osteogenezis imperfekta	• Sigara
• Marfan sendromu	• KOAH
• Romatoid artrit	
• Ehler Danlos sendromu	
• Homosistinüri	

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Primer osteoporoz, altta yatan bir hastalığa bağlı olmaksızın kemik döngüsüyle ilgili bozukluktur. Sekonder osteoporoz ise altta yatan bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.

Primer osteoporoz, tip 1 (postmenopozal), tip 2 (senil) ve idiyopatik olarak üç grupta incelenir.

### a. Postmenopozal Osteoporoz (Tip 1)

Postmenopozal kadınlarda gonadal fonksiyonların kaybına bağlı, 75 yaşından önce görülen osteoporoz alt tipidir. Kemik kaybı, perimenopozal dönemle birlikte hızlı başlar, postmenopozal döneme geçince yaklaşık 5-8 yıl içinde kayıp azalmaya başlayarak senil kemik kaybı hızında devam eder (33). Patogenezinde düşük östrojen düzeyi sorumlu tutulur. Östrojen eksikliğine bağlı kemikteki remodeling hızının artması ile osteoblast ve osteoklastların üretiminde artışın yanı sıra, osteoklastların fonksiyonel yaşam süresinde uzama, osteoblastların yaşam süresinde ise kısalma sonucu kemik rezorpsiyon-formasyon dengesinin bozulmasına bağlıdır (16).

### b. Senil Osteoporoz (Tip 2)

75 yaş üzeri kadın ve erkekleri ortak etkileyen osteoporoz alt tipidir. Patogenezinde yaşla birlikte osteoblast fonksiyonlarında bozulma ve renal-endokrin yetmezlikler rol alır. İleri yaşta D vitamini sentezinin bozulmasıyla kalsiyum absorpsiyonu azalır, sekonder hiperparatiroidizm gelişerek senil osteoporozu yol açar (34).

Postmenopozal ve senil osteoporoz arasında bazı farklılıklar vardır (Tablo 2.3.) (16).

**Tablo 2.3.** Postmenopozal ve senil osteoporozun karşılaştırılması

	<b>Postmenopozal (tip 1) osteoporoz</b>	<b>Senil (tip 2) osteoporoz</b>
<b>Yaş</b>	51-75	>75
<b>Kadın-erkek</b>	6:1	2:1
<b>Kırık yeri</b>	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
<b>Tutulan kemik türü</b>	Trabeküler	Kortikal
<b>Kemik kayıp hızı</b>	Hızlı	Yavaş
<b>Muhtemel neden</b>	Östrojen eksikliği	İleri yaş
<b>D vitamini metabolizması</b>	Sekonder azalmış	Primer azalmış
<b>PTH fonksiyonu</b>	Azalmış	Artmış

PTH: Paratiroid Hormon

#### 2.2.4. Osteoporozun Patogenezi

Osteoporozun patogenezinde yer alan üç önemli faktör; doruk kemik kütlesi (DKK), kemik organik matriks değişiklikleri ve kemik yapım-yıkım hızıdır.

DKK, büyümeyle erişilebilen maksimum kemik kütlesi olarak tanımlanır ve 18-35 yaş arasındaki bir dönemde doruk kemik kütlesine ulaşılır. Diyetle yeterli kalsiyum alımı, fiziksel aktivite ve normal pubertal gelişim DKK'ne ulaşımın önemli belirleyicileri olmakla birlikte hormonlar, egzersiz, gebelik ve laktasyon gibi faktörler de bu süreçte etkilidir ancak esas belirleyici olan genetikdir (35).

Erkekler yaşamları boyunca DKK'nin %20-30'unu yitirirken, kadınlarda toplam kayıp %45-50 civarındadır. Bunun nedeni ise, kadınlarda kemik kaybının daha erken dönemde başlayıp menopoza birlikte hızlanmasıdır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nda her %10'luk azalmada kırık riski 2 kat artar.

Kemik organik matriksinde oluşan değişikliklerle birlikte kemik döngüsünün artış hızına paralel olarak kemiğin tam mineralize olmamış ve immatür kısmı artar (36).

Kemik yapım-yıkım döngüsü normalde 120 gün sürerken, osteoporozda bu döngü daha hızlıdır (36). Kemik yapım ve yıkım süreci, tüm yaşam boyunca denge halindedir. Östrojenin bu süreçte önemli etkileri vardır, kemik turnoverini baskılayarak osteoklastların oluşum ve aktivitesini sınırlar (37). Östrojen eksikliği sonucunda osteoklast aktivitesi artar, osteoblast aktivitesi azalır ve kemik kütlesinde azalma meydana gelir. Bu süreçte östrojen eksikliğine bağlı olarak makrofaj, monosit ve osteoblastlardan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), interlökin (IL)-1, IL-6 ve receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) gibi proinflamatuvar faktör ve sitokinlerin salınımında artma önemli rol oynar. Bu sitokin ve faktörlerin salınımı sonucunda ya osteoklast prekürsörleri proliferer olur ya da osteoklastogenezis stimüle olur (38). Ayrıca östrojen eksikliğine bağlı olarak olgun osteoklastlarda aktivasyon artışı olurken, apoptozis de azalır (39).

Östrojen eksikliği, yine benzer mekanizmalarla osteoblastogenezisi azaltır, osteoblastlar ile osteositlerin yaşam sürelerini de kısaltarak menopoz sonrası osteoporozun patogenezinde de rol alır (40).

RANKL; osteoklast farklılaşma faktörü veya osteoprotegerin ligandı olarak isimlendirilir. RANKL, aynı zamanda osteoklast farklılaşmasındaki temel düzenleyici faktörlerden olup tümör nekrozis faktör (TNF) ailesinin bir üyesidir. Osteoblastlardan, tümör hücrelerinden, stromal fibroblastlardan ve T hücrelerinden salınır. Sadece kemik yapım ve yıkım sürecinde değil, maligniteye bağlı kemik yıkımı, romatoid artrit ve postmenopozal osteoporoz gibi anormal kemik kaybının olduğu hastalıklarda da önemlidir. Östrojen eksikliği sonucunda osteoprotegerin oluşumunda azalma görüldüğü de ileri sürülmektedir (41).

Receptor activator of nuclear factor (RANK)-RANKL etkileşimi sonucunda osteoklastların öncül hücrelerinde matürasyon başlar. M-CSF varlığında, RANKL ile preosteoklastlardaki reseptörü olan RANK bağlanır, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu uyarılır, apoptozisi inhibe edilir (42).

RANKL'ın osteoklastların aktivitesindeki önemini keşfedilmesinden sonra yeni tedavi hedefleri ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalar, RANKL spesifik antikoru olan denosumab ile kemik rezorpsiyonunun hızlı şekilde ve önemli oranda azaltıldığını göstermektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda RANKL inhibisyonu, osteoporozda yeni tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiştir (43).

### **2.2.5. Osteoporoz Gelişiminde Risk Faktörleri**

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklara neden olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması, risk altındaki hastaların belirlenmesi ve osteoporozla ilgili komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur. Risk faktörleri, kemik mineral yoğunluğunu azaltarak ya da kişinin düşme ihtimalini arttırarak kırık gelişimine zemin hazırlar (3). Osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıklar için tanımlanmış bazı risk faktörleri vardır (Tablo 2.4.) (44).

**Tablo 2.4.** Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için tanımlanmış risk faktörleri

<b>Risk Faktörleri</b>	
<b>Yapısal ve genetik faktörler</b>	Yaşlanma, kadın cinsiyet, beyaz ırk, düşük doruk kemik kütlesi, maternal geçmiş, narin yapı, erken menopoz, genetik faktörler
<b>Yaşam tarzı ve beslenme</b>	Sedanter ve inaktif yaşam, düşük D vitamini ve kalsiyum alımı, alkol ve sigara kullanımı
<b>Tıbbi şartlar</b>	İlaç kullanımı (heparin, kortikosteroid vb.), immobilizasyon, amenore
<b>Düşmeye neden olan risk faktörleri</b>	Dengenin ve normal yürümenin bozulması, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, kas zayıflığı, sedatif ilaç kullanımı

Yapısal ve genetik faktörlerin çoğu değiştirilemeyen risk faktörlerini oluştursa da, osteoporozu neden olan en önemli faktör DKK'ne ulaşamaması ve kemik kaybıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, vitamin D reseptörünü kodlayan gen varyasyonlarının ve tip 1 kollajen yapısal anormalliklerinin primer osteoporoz oluşumuna neden olan genetik belirleyiciler olduğu düşünülmektedir. Erken menopoz, geç menarş, 6 aydan daha uzun süren amenore, cerrahi menopoz, doğurganlık süresinin kısa olması, çok doğum yapmak, oral kontraseptif (OKS) kullanımı ve uzun süreli emzirme osteoporozun üreme ile ilgili risk faktörleridir. Mekanik yüklenme, yağ dokusunda östrojenin hem üretilip hem depolanması ve düşme sırasında yağ yastıkçıklarının koruyucu etkisi nedeniyle vücut ağırlığı ve kemik kütlesi diğer önemli belirleyicilerdendir. Fiziksel aktivite sonucunda kemik üzerindeki yük artarak kemik yapımını uyarmakta ve bununla birlikte aktiviteye bağlı genel kondisyondaki iyileşme düşme riskini azaltmaktadır (44).

Sekonder osteoporozu yol açan ilaçlardan bazıları; steroidler (en az 3 ay süre ile en az 7.5 mg/gün kullanımı), antiepileptikler, antikoagülanlar, proton pompa inhibitörleri, aromataz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, yüksek doz

tiroid hormon replasman ilaçları, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri, tiazolidionlar ve kalsinörinlerdir (44).

Kanada Osteoporoz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri majör ve minör olarak ikiye ayrılmıştır. Bu ayırım osteoporozun tanısında ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde önem taşır (Tablo 2.5.) (45).

**Tablo 2.5.** Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri

<b>Major risk faktörleri</b>	<b>Minör risk faktörleri</b>
65 yaş üstünde olmak	Romatoid artrit
Vertebral kompresyon fraktürü	Geçmişte klinik hipertiroidizm
>40 yaş kişide frajil kırık	Kronik antikonvülzan ilaç kullanımı
Ailede osteoporotik kırık hikayesi	Kalsiyumdan fakir beslenme
3 aydan uzun süre sistemik steroid kullanımı	Sigara kullanımı
Malabsorbsiyon sendromu	Aşırı alkol tüketimi
Primer hiperparatiroidizm	Aşırı kahve alımı
Düşme öyküsü	Vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı
X-ray ile saptanan osteopeni	Düşük vücut ağırlığı (<57 kg)
Hipogonadizm	Kronik heparin tedavisi
Erken menopoz (45 yaşından önce)	

Osteoporozu olan hastalarda kırık riskinin değerlendirilmesi, tedavi şeklini yönlendirme açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubu tarafından 2008 yılında 10 yıllık kalça kırık riskini veya majör osteoporotik kırık (vertebra, kalça, omuz veya önkol) riskini öngören, kırık risk değerlendirme aracı olan Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) yöntemi geliştirilmiştir. FRAX skorlamasına göre majör osteoporotik kırık riski >%20, 10 yıllık kalça kırık riski >%3 ise tedavi başlanması maliyet etkin kabul edilmektedir (Tablo 2.6.) (46).



**Tablo 2.6.** FRAX®’ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri

Risk faktörleri	
Yaş	Glukokortikoid kullanımı
Düşük BMI (<20 kg/m <sup>2</sup> )	Romatoid artrit
Cinsiyet	Alkol alımı (≥3ünite/gün)
Frajilite kırığı öyküsü	Sekonder osteoporoz nedenleri
Ebeveynde kalça kırık öyküsü	Femur boynu KMY
Sigara kullanımı	

BMI: Body Mass Indeks

Demir ve arkadaşlarının yaş ortalaması 47.7 hesaplanan 2769 postmenopozal kadın ile yaptıkları çalışmada, kadınların %16.2’sinde osteoporoz tespit edilmiştir (47). Yine 1541 Koreli kadının katıldığı yaş ortalaması 58.2 olan çalışmada ise kadınların %17.5’inde osteoporoz tespit edilmiştir (48).

Robitaille ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada vücut kitle indeksi <18.5 olanların %11’inde, ≥30 olanların %7.5’inde osteoporoz tespit edilmiştir (49).

Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı ile kemik kaybı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 70 kg altında olan kadınlarda ve kilosunun %5’inden fazlasını kaybedenlerde daha hızlı kemik kaybı görülmüştür (50–53).

D vitamini eksikliği, özellikle alt ekstremitte proksimal kaslarında güçsüzlüğe yol açarak düşme sayısında artışa neden olmaktadır (54). Postmenopozal osteoporoz ve düşme, kemik kırıklarına yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (55).

Diyetle düzenli kalsiyum alımının osteoporozun önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (56). Kalsiyum, fosfor, D vitamini ve proteinden zengin beslenme çocukluk ve büyüme çağlarında doruk kemik kitlesine ulaşmada büyük önem taşır (57). Yapılan bir çalışmada, osteoporoz geliştikten sonra kalsiyum alımının yeterli etkisinin olmadığı, osteoporozun erken döneminde kalsiyum eksikliği tespit edilen hastalara diyetle yeterli kalsiyum verilmesinin kemik kaybını azalttığı ve kemik yoğunluğu ile kalsiyum düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (58). Yine yapılan MEDOS çalışmasında diyet içeriğindeki kalsiyumun eksik olması, osteoporozun risk faktörleri arasında bulunmuştur (59).

Kemoterapötik ilaçlarla tedaviye bağlı prematür overyan yetmezlik gelişen kadınlar, kemoterapiden sonra menstrüel siklusu devam edenlerden %14 daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptir (60). Kemoterapi tedavisi alan kadınlarla tedavi almayan kadınları karşılaştıran çeşitli çalışmalarda, kemoterapi tedavisi alan kadınlarda 55 yaşındaki normal bir kadında beklenenden yaklaşık %7 daha düşük kemik mineral yoğunluğu tespit edilmiştir. Meme kanser tanısı olan hasta grubunda kemoterapi sonucu gelişen over yetmezliğinin ilk yılı içinde vertebra ve kalçada kemik kaybını önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir (61).

### **2.2.6. Osteoporozun Tanısı**

Osteoporozun tanısı, kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi veya düşük travmalı kırık gelişimi sonucu konur. Tanı tedavi ve takipte, detaylı anamnez ve fizik muayenenin yanında biyokimyasal tetkikler, görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi kullanılmaktadır.

#### **a. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri**

Primer osteoporoz hastalarında genellikle laboratuvar tetkikleri normaldir. Primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısı için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, total alkalen fosfataz (ALP), fosfor, kalsiyum, açlık kan şekeri, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri gönderilmeli, tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yetersiz kaldığında; serum PTH düzeyi, 25 hidroksi D vitamini düzeyi, gereklilik halinde 1,25 hidroksi D vitamini düzeyi, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve tiroid stimulan hormon, folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon, prolaktin, kortizol, 24 saatlik idrarda sodyum ve kalsiyum, plazma östradiol ve testosteron düzeyleri istenmeli, Bence Jones proteini bakılmalı ve serum protein elektroforezi mutlaka yapılmalıdır (62).

Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirteçleri kemik kaybı hızı, kırık riski ve osteoporozda tedavi etkinliği ile ilgili bilgi verebilir. Kemik yapım belirteçleri, osteoblastların farklı gelişim dönemlerinde aktif osteoblastlardan sentezlenir. Total ALP, kemiğe spesifik ALP, prokollajen tip I propeptidleri ve osteokalsin kemik yapım belirteçleridir.

Osteoklastik aktivite, kollajenin yıkım ürünlerinin ölçülmesi sonucu belirlenir. Tartarat rezistan asit fosfataz, hidroksiprolin, piridinolin, tip I kollajen telopeptidleri ve deokspiridinolin kemik yıkım belirteçleridir.

Biyokimyasal göstergeler osteoporozun tanısı için primer öneme sahip değildir. Tedavi için kullanılan antirezorptif ajanların etkinliği ve kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler için kısa sürede değerlendirme imkanı sağlar. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü veya klinik tablo ile karar verilemeyen hastalarda kırık riski hakkında bilgi verirler (63).

### **b. Görüntüleme Yöntemleri**

Osteoporoz tanısında kullanılan esas görüntüleme yöntemi DEXA olmakla birlikte, bazı durumlarda farklı görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır (Tablo 2.7.).

**Tablo 2.7.** Osteoporozun tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

---

<b>Görüntüleme yöntemleri</b>
<b>1. Radyografik yöntemler</b>
a. Standart Radyografi
• Meunier İndeksi (Torako-lomber vertebralar)
• Spinal Fraktür İndeksi
• Vertebral Korpus İndeksi
• Vertebra Deformite İndeksi
• Singh İndeksi
• Kleerekoper İndeksi
b. Radyometri
c. Radyografik Fotodansitometri
d. Digital Görüntü İşleme (Alüminyum kamalar)
e. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
<b>2. Dansimetrik Foton Absorbsiyon Yöntemleri</b>
a. Tek Foton Absorbsiyometri
b. Dual Foton Absorbsiyometri
c. Tek-enerji X-Ray Absorbsiyometri
d. Dual-enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)
<b>3. Diğer Tanı Yöntemleri</b>
a. Kantitatif Ultrasonografi
b. Manyetik Rezonans Görüntüleme

---

- **Standart Radyografik Görüntüleme**

Standart radyografik görüntüleme yöntemleri ile kemiğin kalsiyum içeriğinde %30 ve üzerinde kayıp olduğunda kemiğin ışın geçirgenliğinde artış görülür. Bu yüzden

erken vertebral osteoporoz tanısında yeterince özgün ve duyarlı değildir, yerleşmiş osteoporoz kaynaklı kırıkların tespit ve takibinde kullanımı yararlı olabilir (44). Vertebralarda görüntüleme endikasyonları olan bazı hasta grupları vardır (Tablo 2.8.) (1)

**Tablo 2.8.** Vertebra görüntüleme endikasyonları

Görüntüleme endikasyonları
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vertebra, femoral bölge ya da total kalça T skoru -1.0 ve altında olan tüm 70 yaş üstü kadınlar ve 80 yaş ve üzeri erkekler</li><li>• Vertebra, femoral bölge ya da total kalça T skoru -1.5 ve altında olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler</li><li>• Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa;<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük travmalı kırık öyküsü</li><li>• Boy kısalması (Mevcut boy ile 20 yaşındaki boy arasında 4 santimetreden fazla fark olması)</li><li>• Takiplerde saptanan 2 santimetreden fazla boy kısalması</li><li>• Yakın geçmişte veya halen glukokortikoid kullanıyor olmak</li></ul></li></ul>

Osteoporozda radyografik olarak görülen temel bulgular aşağıda özetlenmiştir (64);

**-Kortikal kalınlık:** Osteoporozda kortikal ve trabeküler kemikler birlikte etkilenir. Kortikal kemikte rezorpsiyon endosteal, periosteal veya interkortikal olabilir. Osteoporozun erken dönemlerinde endosteal düzensizlik görülebilirken, sıklıkla görülen kortikal incelmeye birlikte kemik iliğinde oransal genişlemedir.

**-Artmış radyolusens görüntü:** Radyoaktif ışın absorpsiyonu kemikteki kalsiyum miktarına bağlıdır. Kalsiyumun azalmasına bağlı kemik mineralizasyonunda azalma görüntü yoğunluğunun azalmasına neden olur.

**-Trabeküler paternde değişiklik:** Trabeküler kemik daha geniş yüzey alanına sahip olup metabolizması daha hızlı olduğundan kemik kaybı kortikal kemiğe göre daha hızlı belirginleşir. Osteoporozda birincil trabeküller ortadan kalkarken, ağırlık taşıyan ikincil trabeküller mikrofraktür iyileşme döneminde kalınlaşır.

Osteoporozda lumbosakral ve torakal vertebralar anteroposterior ve lateral grafileri ile pelvisin anteroposterior grafisi rutin olarak çekilmelidir (65).

- **Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)**

Dual-enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA), 1987 yılından beri osteoporoz değerlendirmesinde altın standart kabul edilmiş olup klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir (66). Doğruluk oranının yüksek olması, düşük doz X-ışını kullanılması ve ölçüm süresinin kısa (5 dakika) olması avantajları iken, kortikal-trabeküler kemik ayrımı yapamaması ve ileri yaş hastalarda artmış dejeneratif değişiklikler nedeni ile lomber omurga ölçümündeki zorluklar dezavantajlarıdır (67).

Tüm DEXA sistemlerinde X-ray dedektörü ve X-ray kaynağı bulunur. Femur, vertebra, ön kol ve diğer tüm kemiklerin mineral yoğunluğu ölçülebilir. Femurda femur boynu, Wards alanı, trokanter majus ve intertrokanterik alan ayrı ayrı değerlendirilebilirken, omurgada standart lomber 1-lomber 4 arası vertebralar ölçüm için seçilir. Kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemiğin belirli bir alanının santimetrekaresindeki mineralin  $gr/cm^2$  cinsinden ifadesidir. Lomber omurgada KMY ölçümü tedavi takibinde kullanılırken, femur ölçümleri kırık riski belirlemede kullanılır (6, 68).

DEXA ile taramada kemik alanı başına düşen mineral yoğunluğu ölçülür, ancak osteoporoz açısından değerlendirme yapılırken KMY değil, T ve Z skoru kullanılır (1, 69, 70). DEXA ile yapılan ölçümlerde, KMY değerlendirmesi DSÖ kriterlerine göre postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üzeri erkeklerde T skoruna göre yapılırken; premenopozal kadınlarda, 50 yaş altı erkeklerde ve çocuklarda Z skoruna göre yapılır (71).

**-T skoru:** Kişinin KMY ölçümünün aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesi

**-Z skoru:** Kişinin KMY ölçümünün aynı yaş grubu ve cinsiyettekilerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesi

1 standart sapma santimetrekarede gram cinsinden KMY'nun %10-15'ine tekabül etmektedir.

DSÖ, KMY ve T skoruna göre osteoporoz tanımı yapmıştır (Tablo 2.9.) (1).

**Tablo 2.9.** DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğu ve T skoruna göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	KMY	T skoru
<b>Normal</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
<b>Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
<b>Osteoporoz</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 veya altı
<b>Ciddi veya yerleşmiş osteoporoz</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 veya altı ve birden çok kırık

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, SD: Standard Deviation

KMY ölçüm endikasyonları, 2014 yılında Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği (ISCD), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) ve Kuzey Amerika Menopoz Derneği (NAMS) tarafından belirlenmiştir (Tablo 2.10.) (72).

**Tablo 2.10.** KMY ölçüm endikasyonları

<b>KMY ölçüm endikasyonları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Risk faktörüne bakılmaksızın &gt;65 yaş kadınlar</li><li>• Major travma olmaksızın kırığı olan postmenopozal kadınlar, 40-45 yaş sonrası (AACE), erişkin (NOF, ISCD), menopoz sonrası (NAMS)</li><li>• Radyolojik osteopenisi olan postmenopozal kadınlar (AACE)</li><li>• Uzun dönem (23 ay) sistemik glukokortikoid alan postmenopozal kadınlar</li><li>• Tedavi gereksinimi olan kadınların tedavi izlemi</li><li>• Tedavi alan kadınların tedavi izlemi</li><li>• Aşağıdaki risk faktörlerinin bir veya daha fazlasına sahip olup tedaviyi göz önüne almayı kabul eden perimenopozal ve postmenopozal kadınlar<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Düşük vücut ağırlığı/ düşük vücut kitle indeksi (AACE, NAMS)</li><li>▪ Ailede osteoporotik kırık öyküsü (AACE)</li><li>▪ Ebeveynde kalça kırığı öyküsü (NAMS)</li><li>▪ Erken menopoz (AACE)</li><li>▪ Sigara içiyor olmak</li><li>▪ Romatoid artrit</li><li>▪ Yoğun alkol tüketimi (<math>\geq 3</math>ünite/gün)</li></ul></li></ul>

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, ISCD: Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, NAMS: Kuzey Amerika Menopoz Derneği, NOF: Ulusal Osteoporoz Vakfı

KMY ölçümü için bazı kontrendikasyonlar vardır (Tablo 2.11.) (71).

**Tablo 2.11.** KMY ölçüm kontrendikasyonları

<b>KMY ölçüm kontrendikasyonları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nükleer tıp tetkikleri yapılması (izotop kullanımı)</li><li>• Baryumlu tetkikler yapılması</li><li>• İleri derecede skolyoz</li><li>• Gebelik</li></ul>

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

KMY ölçüm sıklığı (46);

- Osteoporoz tedavisi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üstü erkeklerde iki yılda bir
- Osteoporoz tedavisi altında olanlarda yılda bir



- Teriparitid tedavisi alanlarda altı ayda bir
- Sekonder osteoporozu olan veya glukokortikoid kullananlarda altı ay veya yılda bir sefer
- **Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi**

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile üç boyutlu kemik mineral yoğunluk ölçümü yapılır. Vertebra, kalça, ön kol ve tibiadan KMY ölçümü yapılmakta olup, kortikal ve trabeküler kemikler ayrı ayrı analiz edilir. Kırık riskini öngörememesi, yüksek radyasyon maruziyeti ve pahalı olması nedeniyle osteoporoz taramasında önerilmemektedir (1).

- **Ultrasonografi**

Ultrasonografik ölçümler patella, kalkaneus, tibia ve el parmakları gibi periferik kemiklerde kullanılır. Epidemiyolojik araştırmalarda önerilir. Taşınabilir olması, düşük maliyeti, kemiğin iç yapısı ve yoğunluğu hakkında fikir vermesi ve radyasyon maruziyetinin olmaması avantajlarıdır (73).

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)**

MR, trabeküler kemiğin üç boyutlu görüntülenmesini sağlar. Kemik fraksiyon hacmi (kemik hacmi/total hacim), trabeküler aralık, trabeküler kalınlık ve trabeküler sayısının belirlenmesini sağlar (74). Rutin pratikte kullanımı önerilmemektedir.

### **c. Kemik Biyopsisi**

Kemik biyopsisi, kemik kalitesinin incelenmesi, tedavi etkinliğinin ve uzun dönem güvenilirliğinin değerlendirilmesinde kullanılacak en değerli yöntemdir. Transiliyak kemik biyopsisi ile trabeküler kemik histomorfometrik olarak incelenir. Osteoporozun tanısında kullanımı yoktur (75).

### **2.2.7. Osteoporozun Klinik Bulguları**

Osteoporoz kırık gelişimine neden olmadığı sürece asemptomatik seyreder fakat ilerlemiş vakalarda boy kısalması, sırt ağrısı, spinal deformiteler ve kırıklar görülür. Postmenopozal osteoporozda trabeküler kemiklerde daha belirgin kayıp olduğu için vertebra, femur boynu ve distal radius kırığı sık görülür. Senil osteoporozda ise hem kortikal hem de trabeküler kemiklerde kayıp olduğu için vertebra, kalça ve uzun

kemiklerde kırıklar daha ön plandadır (4). Kırıklar kendiliğinden oluşabildiği gibi ağır kaldırma, öne eğilme gibi günlük aktiviteler esnasında da oluşabilir (76).

Osteoporozla ilgili bazı klinik bulgular;

- Sırt ağrısı,
- Spinal deformiteler,
- Osteoporoz karnı (karın duvarının öne protrüzyonu),
- Boy kısalması (>4 cm),
- Yürüyüş bozuklukları (yavaş ve ufak adımlarla yürüme),
- Bel ve bacak ağrıları (kompresyon fraktürüne sekonder),
- Periodontal hastalıklar ve dişlerde dökülme,
- Reflü özafajiti, hazımsızlık ve konstipasyon (karın boşluğu kompresyonuna sekonder),
- Total akciğer volümü, akciğer kapasitesi ve egzersiz toleransında torakal kifoz artışına sekonder azalmadır.

Osteoporoz sadece kemik kütlesi kaybına neden olmayıp, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini de olumsuz etkileyen sorunlara yol açmaktadır. Son zamanlarda osteoporozla ilgili yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan ölçütler giderek artmaktadır. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ile osteoporozla en etkili tedavi seçeneklerinin oluşturulması ve medikal tedavinin fonksiyonel durum ve yaşam kalitesine etkisinin daha gerçekçi şekilde sağlanması amaçlanmaktadır (62, 77).

### **2.2.8. Osteoporozdan Korunma Yolları**

Osteoporoz yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle erken yaşlardan itibaren korunmayı gerektirir. İskelet sisteminde meydana gelen değişiklikler yaşam boyu sürmektedir. Erişkin dönemde kemiklerin sağlam olabilmesi için maksimum doruk kemik kütlesinin elde edilmesi, erişkin yaşlarda kemik kütlesinin devam ettirilmesi ve ileri yaşlarda oluşacak kemik kaybının azaltılması gerekir.

Osteoporozdan korunabilmek için yaşam tarzı düzenli olmalı, fiziksel aktivite ve egzersiz yapılmalı, yeterli miktarda protein, mineral, kalsiyum ve D vitamini alınmalı, osteoporozla neden olabilecek ilaç kullanımı gerektiğinde endikasyonu yeniden gözden geçirilmeli, hormonal durum kontrol edilmeli ve düzenlenmelidir (74).

Fiziksel aktivite, kemiğin trabeküler bölgesi ve dış yüzeyinin güçlenmesi için önemlidir. Yapılan çalışmalar, yüksek yoğunluklu olmayan yük bindirme egzersizleri ile kombine egzersiz programı ve yüksek yoğunluklu güçlendirme egzersizlerinin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda KMY üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (78).

### **2.2.9. Osteoporozun Tedavisi**

Osteoporozun tedavisinde amaç, kırıkların ve bunlara bağlı komplikasyonların önlenmesi ve geliştiğinde tedavi edilmesidir. Tedavi planı yapılırken kemik kütlesini korumak, yeni kırık insidansını ve ağrıyı azaltmak esastır.

DSÖ tarafından 2008 yılında FRAX kırık risk değerlendirme aracının kullanımı önerilerek bu alanda önemli bir adım atılmıştır. Hastalar, DSÖ'nün kırık risk değerlendirme algoritmasında kırık risk faktörlerine göre hesaplanan FRAX'ın 10 yıllık kırık risk yüzdelerine göre yüksek risk, orta risk ve düşük risk gruplarına ayrılır. Düşük risk grubundaki hastalara yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerilir. Orta risk grubundaki hastalara KMY değerlerine göre risk hesabı yapılarak tedavi planlanırken, yüksek risk grubundakilere tedavi planı yapılır. Postmenopozal kadınların tedavi algoritması kırık risk faktörüne göre incelendiğinde, frajilite kırığı öyküsü olanlara tedavi planlaması yapılması, 50 yaş üzerinde diğer kırık risk faktörü bulunduran hastalara tedavi başlanması, 50 yaş altında ise T skoruna göre tedavi planının belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir (28).

Osteoporozla bağlı kırıklar, endüstrileşmiş ülkelerin yaşlanan popülasyonunda giderek artmakta ve ülkeler için tıbbi ve sosyoekonomik problemler oluşturmaktadır (79).

Total kalça, femur boynu veya lomber vertebra T skoru  $<-2.5$  olan hastalara tedavi başlanması önerilmektedir. 50 yaş üstü, düşük kemik kütlesi (T skoru  $-1.0$  ve  $-2.5$  arası) olan erkekler ve postmenopozal kadınlarda ise major osteoporotik kırık riski  $>20\%$  veya FRAX risk modeline göre hesaplanmış 10 yıllık kalça kırığı riski  $>3\%$  ise tedavi önerilmektedir (80).

Ailede kalça kırığı öyküsü olup T skoru  $\leq -1$  olan hastalar, glukokortikoid kullanım öyküsü olup T skoru  $\leq -2$  olan hastalar, sekonder osteoporozun etiyolojik

nedenlerinden birine sahip veya sigara/alkol kullanım öyküsü olup T skoru  $\leq -2.5$  olan hastalarda tedavi başlanmalıdır (81).

Osteoporozla bağılı kırıkların önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi seçenekleri önemlidir (82).

Farmakolojik tedaviler, antirezorptif ve anabolik ilaçlar olarak iki gruba ayrılır. Kırık riskini azaltmak amacıyla ilk seçilecek grup antirezorptif ilaçlardır. Anabolik ilaçlar ise genellikle şiddetli osteoporozda önerilir. Tedavi hedefi, başlangıçta 3-6 yıl süre ile kemik rezorpsiyonu inhibitörlerinin kullanımıyla kemik kütlelerinde ve mikromimarideki kaybı yavaşlatmak, sonrasında 2 yıl kadar anabolik ilaçları kullanmaktır. Bu süreçte kemik kütlelerinde artış olsa bile mikromimari yapıdaki kayıp geri kazanılamaz. Gelecekteki tedavi şemasında ise, başlangıçta mesela bir yıl anabolik ilaçlarla kemik kütlelerini maksimuma ulaştırmak ve mikromimariyi korumak, sonrasında 6 yıla kadar veya daha uzun süre kazanılmış olan kemik kütlesi ve mikromimariyi kemik rezorpsiyonu inhibitörleri ile korumak hedeflenmektedir (83).

#### **a. Nonfarmakolojik Tedavi**

Yaşam tarzı değişiklikleri, dengeli beslenme ve düzenli egzersiz nonfarmakolojik tedavinin temelidir. Egzersizler omurgaya aşırı yük bindirici türde değil, ekstansiyon egzersizleri olmalıdır. Diyetle yeterli kalori, kalsiyum ve D vitamini bulunmalı ve sigara içimi önlenmelidir.

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde 50 yaş üstü erkek ve kadınlara tüm tedavi stratejilerine ilave olarak günlük 600 IU D vitamini ve en az 1000 mg kalsiyum desteği önerilmektedir. D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde olacak şekilde replasman yapılmalı ve günlük doz ayarlanmalıdır (84).

#### **b. Farmakolojik Tedavi**

Osteoporotik hastalarda ilaç seçerken ilaçların etkinlikleri, tolere edilebilirlikleri, vertebra ile vertebra dışı bölgelerdeki duyarlılıkları arasındaki farklar, hastanın tedavi uyumu ve ilaçların maliyet-yarar analizleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar, antirezorptif ve anabolik olmak üzere iki gruba ayrılır.

- Antirezorptif ajanlar: Bifosfanatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, kalsitonin, denosumab
- Anabolik ajanlar: Parathormon ve analogları, stronsiyum ranelat, kombinasyon tedavisi ve ardışık tedaviler

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarla yerleşmiş osteoporozda bu ilaçların her biri ile vertebra kırık riskinin azaldığı, bazılarında ise aynı zamanda kalça ve/veya vertebra dışı kırık riskinin de azaldığı gösterilmiştir (Tablo 2.12.) (84).

**Tablo 2.12.** Osteoporozda yaygın kullanılan ilaçların kırıklar üzerine etkileri

İlaçlar	Vertebra kırıkları		Vertebra dışı kırıklar		Kalça kırıkları	
	OP	Y-OP	OP	Y-OP	OP	Y-OP
<b>Alendronat</b>	++	++	++	++	-	++
<b>Zolendronat</b>	++	++	++	-	++	-
<b>İbandronat</b>	++	++	-	+	-	-
<b>Risedronat</b>	+	++	-	++	-	++
<b>Raloksifen</b>	++	++	-	+	-	-
<b>Teriparatid</b>	-	++	-	++	-	-
<b>Denosumab</b>	++	++	++	-	++	-
<b>Stronsiyum ranelat</b>	++	++	+	++	+	+

OP: Osteoporoz (geçirilmiş vertebra kırığı olmaksızın), Y-OP: Yerleşmiş Osteoporoz (geçirilmiş vertebra kırığı bulunması), ++: Kanıt mevcut, +: Posthoc veya çalışmanın alt grubunda yapılan analizde etkili, -: Kanıt mevcut değil.

### 2.3. Meme Kanseri

Meme kanseri, memenin duktal veya lobuler yapısındaki epitelyal hücrelerden köken alan malign neoplazidir.

#### 2.3.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite meme kanseridir ve kanserler içinde yaklaşık %35'lik bölümü oluşturur. Amerika Birleşik Devletler'inde 246.000/yıl yeni vaka olduğu düşünülmektedir (85, 86). 2012 yılında toplam kanser vakalarının %20'si ve kadınlarda toplam kanser ölümlerinin %15'ini meme kanseri oluşturmaktadır (87).

### 2.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserlerinin nedeni tam anlamıyla bilinmemektedir. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi çevresel faktörler ve genetiğin etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Kadın cinsiyet, Breast Cancer Susceptibility (BRCA)-1 ve 2 gen mutasyonları, yaş, atipik duktal ve lobüler hiperplazi gibi malignite öncülü lezyonlar, aile öyküsü, erken menarş ve geç menopoz gibi çok sayıda risk faktörü mevcut olmakla birlikte, kadın meme kanserlerinin yaklaşık %66'sında risk faktörü bulunamamıştır (8).

### 2.3.3. Meme Kanseri Tedavisinde Aromataz İnhibitörleri

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavi seçenekleri hastaya ve hastalığa göre tercih edilir (88). Meme kanseri gelişiminde östrojen ve progesteronun rolü anlaşıldıktan sonra bu mekanizmayı etkileyen tedavi yaklaşımları araştırılmıştır. Tamoksifen, hedefe yönelik üretilen ilk ilaç olup premenopozal ve postmenopozal meme kanseri olan kadınlarda etkin bir hormonoterapi olarak kullanılmıştır. İlerleyen dönemlerde postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerine yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. ATAC çalışmasında, aromataz inhibitörü olan anastrozolün postmenapozal meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi olarak klinik yanıt, tedavi etkinliği ve tolerans açısından tamoksifenden üstün olduğu gösterilmiştir. Anastrozol ve letrozol ile %20'lere varan risk azalması görülmüş olup, tamoksifenle karşılaştırıldığında ikinci primer meme kanseri gelişiminde de azalma görülmüştür.

Aromataz inhibitörleri (Aİ) primer olarak postmenapozal meme kanseri olgularında kullanılır ve etki mekanizması antiöstrojenlerden farklıdır. Aromataz enzimi; meme, kas dokusu, yağ dokusu, karaciğer ve testis gibi birçok doku ve organda bulunarak periferik östrojen üretimini indükler. En önemli etkisini ise tümör içi aromataz etkisi ile gösterir. Aromataz, östrojen üretiminin son basamağını katalize ederek androjenlerden östrojene dönüşümü sağlayan sitokrom P450 içeren bir enzim olup, selektif inhibisyonun önemli bir hedefidir. Aİ, androjenlerden östrojen oluşumunu inhibe eder (89).

Aİ farklı şekillerde sınıflandırılmıştır: steroid ve nonsteroid; 1, 2 ve 3. kuşak; reversibl ve irreversibl. En başarılı ve en çok tercih edilen grup 3. kuşak aromataz inhibitörleridir (Tablo 2.13.) (90).

**Tablo 2.13.** Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması

Jenerasyon	Nonsteroidal/reversible	Steroidal/irreversible
1.kuşak	Aminoglutimid	-
2.kuşak	Fadrozol	Formestan
3.kuşak	Anastrozol Letrozol	Eksemestan

Aromataz inhibitörleri oral yoldan kullanılır, kullanımı kolay olup rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptir (89). Yan etkileri; yüzde kızarıklık, baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare, nefes darlığı, kilo alımı, osteopeni, yorgunluk ve periferik ödemdir (91, 92).

#### **a. Anastrozol**

Anastrozol, benziltriazol türevi olup güçlü ve yüksek selektif nonsteroidal bir aromataz inhibitörüdür. Sitokrom P450 enzim sistemi inhibisyonu yapar, ilaç etkileşimi minimaldir. Meme kanseri olan kadınlarda anastrozol ile dolaşımdaki östrojen seviyelerindeki düşmenin ciddi yararları gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda 1 mg/gün anastrozol aromatzasyonu %95'den daha fazla inhibe eder. Emilimi gastrointestinal kanaldan olur, yiyeceklerle birlikte kullanımı emilim hızını hafif azaltır ancak süresini uzatmaz. %40 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yavaş elimine edilir, eliminasyon süresi yaklaşık 40–50 saattir. Postmenopozal kadınlarda büyük oranda metabolize olurken yaklaşık %10 kadarı 72 saatte idrarla değişmeden atılır. Renal ve hepatik yetmezlikte oral klirensi sağlıklı gönüllülerde gözlenen değerdedir. İnfertilite tedavisinde de aromataz inhibitörleri kullanılabilir (93).

#### **b. Letrozol**

Letrozol, sitokrom P450 enzimine bağlanarak aromataz enzimini inhibe eden nonsteroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür. Dokulardaki östrojen biyosentezinde azalmaya neden olur. Letrozol, sitokrom P450 izoenzimlerinden olan CYP2C19'u orta ve CYP2A6'yı güçlü inhibe eder (94). Letrozolun östrojen seviyelerini düşürme oranı anastrozol ve exemestandan serumda 3–5 kat, hücreseel düzeyde ise yaklaşık 15 kat daha fazladır. Besinler ile alımında emilimi bir miktar azalır ancak emilen miktar değişmez. %55'i albümine olmak üzere %60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazmada terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 gündür. Renal ve hepatik yetmezlikte

doz ayarlamasına gerek yoktur fakat hastalar letrozole bağlı yan etkileri açısından dikkatli takip edilmeleri ve bilgilendirilmelidir. Genç ve yaşı hastalarda kullanımı arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (93).

#### **2.4. Meme Kanseri ve Osteoporoz**

Meme kanseri görülme sıklığı son yıllarda özellikle kadın popülasyonda artış gösterirken, tanı ve tedavideki gelişmelerle birlikte sağ kalım süresi de önceki yıllara göre artmıştır. Sağ kalım süresinin uzaması, hastaları bazı komorbid durumlarla karşı karşıya bırakmaktadır. Bunlardan birisi de osteoporoz olup, özellikle meme kanseri olan ileri yaş kadın popülasyonun en önemli sorunlarından biridir. Meme kanseri tanısı alan kadınların çoğunda, aldıkları adjuvan kemoterapi nedeniyle aylar içinde prematür overyan yetmezlik gelişir (95). Bu grupta hormon replasman tedavisinin kontrendike olması strojensiz daha uzun süreli postmenopozal dönem demektir ki bu da osteoporoz için daha büyük risk oluşturur. Meme kanserinde son dönemlerde kullanıma giren aromataz inhibitörleri de osteoporoz gelişimine katkı sağlar. Tüm bu sebepler göz önünde bulunduğunda, meme kanserli kadınlarda normal popülasyona göre daha erken yaşta osteoporotik kırıkların geliştiği görülmektedir (10).



### 3. MATERYAL METOT

#### 3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında meme kanseri tanısı almış, tedavisinde aromataz inhibitörü kullanan ve osteoporoz gelişme riski açısından takiplerinde DEXA çekilen 75 kadın hasta dosyası Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası 2019/364).

Hastalarımızın hastane otomasyon sistemi üzerinden yaşı, kullandığı aromataz inhibitörü, vücut kitle indeksi, aromataz inhibitörü tedavisi öncesi D vitamini düzeyleri, tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalsiyum, fosfor, CEA, CA 15-3 düzeyleri, tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru ile lomber vertebra ve kalça BMD değerleri incelendi. Hastalardan östrojen ve progesteron hormon reseptörü negatif olanlar ve takip sürecinde osteoporoz için tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmezken, meme kanseri tanısı olan ve aromataz inhibitörü kullanıp DEXA ile osteoporoz açısından takip edilenler çalışmaya dahil edildi.

1996 Dünya Osteoporoz Kongresi'nde DSÖ tanı kriterlerine göre DEXA cihazı kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu, genç erişkin referans populasyon ortalamasının 1 SD altında veya üzerinde olması 'normal', 1-2.5 SD altında olması 'osteopeni', 2.5 SD veya daha fazla altında olması 'osteoporoz' olarak tanımlandı.

Hastaların kemik mineral dansitometre sonuçları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nükleer Tıp Bölümü Kemik Dansitometre Ünitesi'nde Hologic marka QDR 4500 W (S/N 49584) model cihaz kullanılarak kaydedilen ölçümlerden elde edildi. Tüm hastalarda, sadece anastrozol alanlarda ve sadece letrozol alanlarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılı sonundaki değerler karşılaştırıldı. Aynı zamanda hastaların yaş, D vitamini ve BMI hesaplamalarına göre de lomber vertebra ve kalça T skoru ile lomber vertebra ve kalça BMD değeri ölçümleri karşılaştırıldı.

Hormonal ve biyokimyasal veriler, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı tarafından yapılan ölçümlerden

elde edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalsiyum, fosfor, CEA ve CA 15-3 düzeyleri karşılaştırıldı.

#### **a. DEXA Cihazının Özellikleri**

DEXA cihazı, hastalara kemik içinden geçen iki farklı enerji piki şeklinde düşük doz, ince, görünmez X ışını demeti gönderir. Piklerden biri kemik tarafından diğeri ise yumuşak dokular tarafından emilir. Total miktardan yumuşak dokularla emilen miktar çıkarıldıktan sonra kalan kısım kemik mineral yoğunluğunu verir. Bütün aygıtlar bulunan verileri işleyen ve bilgisayar monitörlerinde görülebilir duruma getiren software programlarını içerir.

### **3.2. İstatistik Yöntemi**

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama  $\pm$  standart sapma, en büyük ve en küçük değerler ile ortanca hesaplandı.

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmek için tüm hastalarda Kolmogorov-Smirnov Normallik Testi kullanıldı. Daha sonra hastalar kullandıkları ilaçlara göre iki gruba ayrıldı. Her iki gruba ayrı ayrı Shapiro Wilk Normallik Testi uygulandı. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için veriler parametrik ve non-parametrik olarak gruplandırıldı. Parametrik verilerde Paired T testi, non-parametrik verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. Hastalarda gruplar arasındaki değişimi incelemek için ise McNemar-Bowker Test kullanıldı.

Hastalara çoklu değişkenleri değerlendirmek için Multivariate analizi uygulanırken, parametreler arasında korelasyonları değerlendirmek için de Spearman korelasyon analizi uygulandı.

İstatistiksel açıdan  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza meme kanseri tanısı olan ve aromataz inhibitörü kullanan 75 kadın hasta dahil edildi. Hastaların tedavi başlamadan önce ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru ile lomber vertebra ve kalça BMD değerleri karşılaştırıldı.

**Tablo 4.1.** Tüm hastaların demografik özellikleri

Hastaların demografik özellikleri	Ortalama±SD
Yaş	58.58±8.66
Tanı süresi	3.91±1.91
BMI	31.80±5.68
D vitamini ortalaması	15.09±12.88
Anastrozol tedavisi alan	32
Letrozol tedavisi alan	43

BMI: Body Mass İndeks, SD:Standart Deviation

Hastaların demografik verileri tablo 4.1.'de belirtildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 58.58±8.66 olarak bulundu. Hastaların 32'si anastrozol, 43'ü letrozol kullanıyordu.

**Tablo 4.2.** Tüm hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması

	<b>Başlangıç ortalaması±SD</b>	<b>1. yıl sonu ortalaması±SD</b>	<b>P</b>
<b>Lomber vertebra T skoru</b>	-1.11±1.08	-1.55±0.91	<b>&lt;0.001</b>
<b>Kalça T skoru</b>	0.03±1.05	-0.17±0.97	<b>0.011</b>
<b>Lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.89±0.13	0.83±0.10	<b>&lt;0.001</b>
<b>Kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.89±0.13	0.87±0.13	<b>&gt;0.05</b>

BMD: Bone Mineral Density, SD:Standart Deviation

Hastaların anastrozol ve letrozol tedavileri başlamadan önceki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri, kalsiyum, fosfor, CEA ve CA 15-3 düzeyleri, tedavinin 1. yılı sonundaki değerlerle karşılaştırıldı. Lomber vertebra T skoru -1.11'den -1.55'e ( $p<0.001$ ), kalça T skoru 0.03'ten -0.17'ye ( $p=0.011$ ), lomber vertebra BMD değeri ise 0.89'dan 0.83'e ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.2.). Tüm hastalarda yapılan değerlendirmede kalça BMD değerinde ise istatistik açısından anlamlı olmamakla birlikte 0.89'dan 0.87'ye düşme görüldü ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.3.** Anastrozol alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması

	<b>Başlangıç ortalaması±SD</b>	<b>1. yıl sonu ortalaması±SD</b>	<b>P</b>
<b>Lomber vertebra T skoru</b>	-1.31±0.85	-1.63±0.74	<b>0.004</b>
<b>Kalça T skoru</b>	-0.08 ±0.97	-0.18±0.72	>0.05
<b>Lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.87±0.11	0.83±0.08	<b>0.012</b>
<b>Kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.87±0.12	0.87±0.11	>0.05

BMD: Bone Mineral Density, SD:Standart Deviation

Daha sonra hastalar anastrozol ve letrozol alanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Anastrozol alan 32 hastanın tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki değerlerinin karşılaştırmasında lomber vertebra T skoru -1.31'den -1.63'e (p=0.004), lomber vertebra BMD değeri 0.87'den 0.83'e (p=0.012) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.3.). Kalça T skorunda -0.08'den -0.18'e düşme olurken, kalça BMD değerinde ise değişim olmadı ve istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (p>0.05) (Tablo 4.3.).

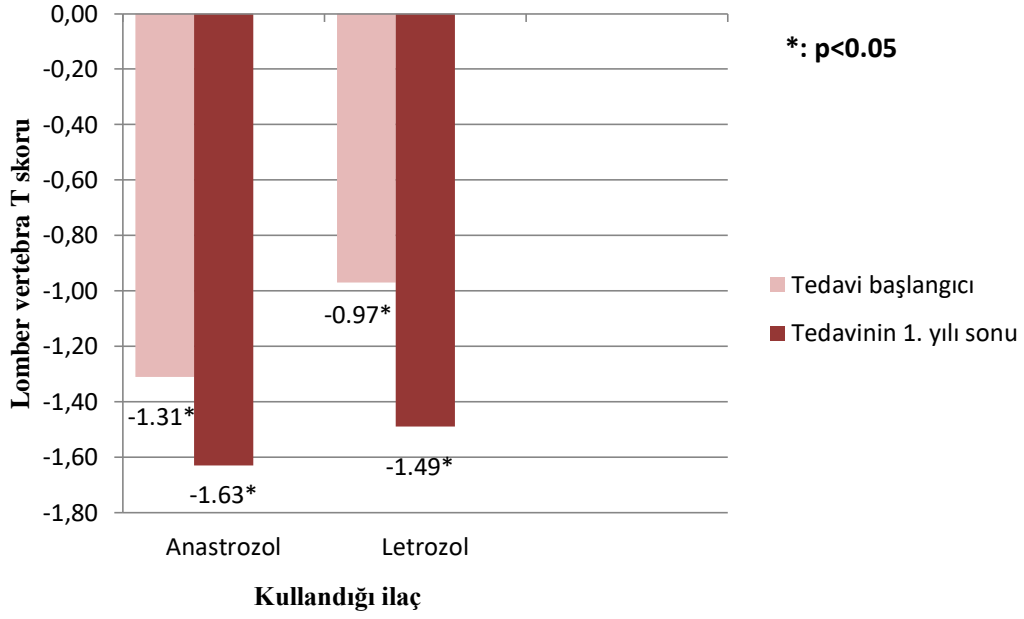
**Tablo 4.4.** Letrozol alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması

	<b>Başlangıç ortalaması±SD</b>	<b>1. yıl sonu ortalaması±SD</b>	<b>P</b>
<b>Lomber vertebra T skoru</b>	-0.97±1.21	-1.49±1.02	<b>&lt;0.001</b>
<b>Kalça T skoru</b>	0.11±1.12	-0.15±1.14	<b>0.009</b>
<b>Lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.90±0.14	0.84±0.12	<b>&lt;0.001</b>
<b>Kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.90±0.14	0.88±0.15	<b>&gt;0.05</b>

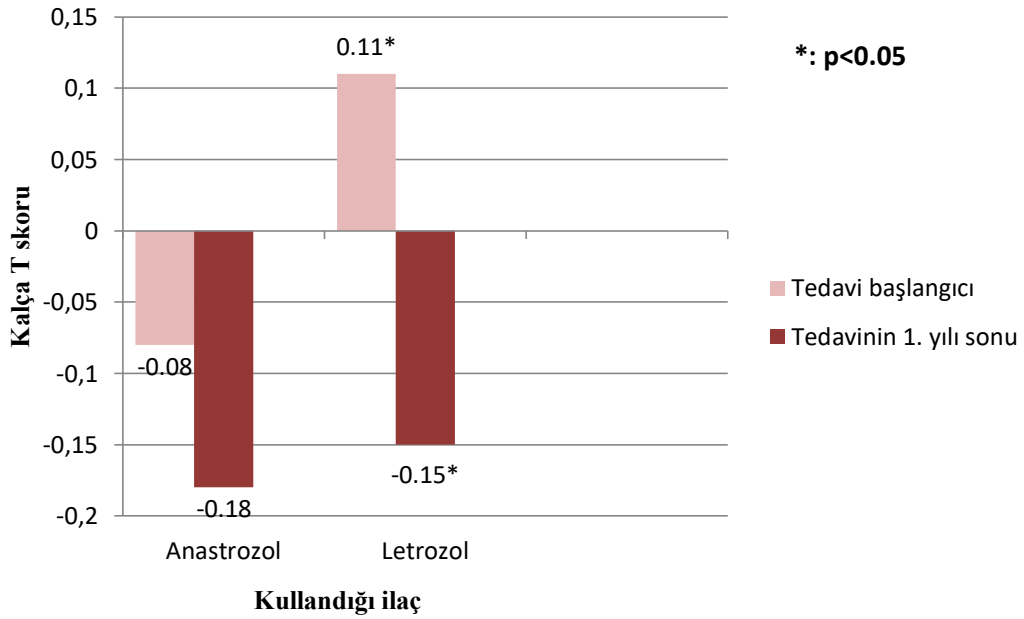
BMD: Bone Mineral Density, SD:Standart Deviation

Letrozol alan 43 hastanın tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki değerlerinin karşılaştırmasında lomber vertebra T skoru -0.97'den -1.49'a (p<0.001), lomber vertebra BMD değeri 0.90'dan 0.84'e (p<0.001) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.4.). Anastrozol alan gruptan farklı olarak letrozol alan hasta grubunda, kalça T skoru 0.11'den -0.15'e düştü ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.009) (Tablo 4.4.). Kalça BMD değerinde ise istatistiki olarak anlamlı olmasa da 0.90'dan 0.88'e düşme görüldü (p>0.05) (Tablo 4.4.).

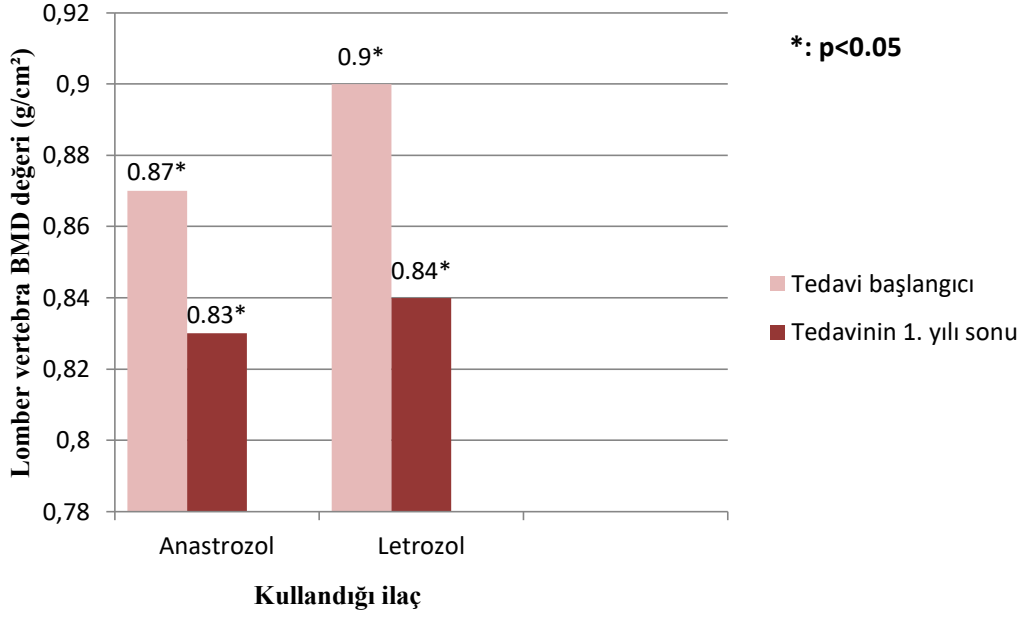
Hastalarda anastrozol ve letrozolün kemik dansitesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması şekillerde gösterilmiştir.



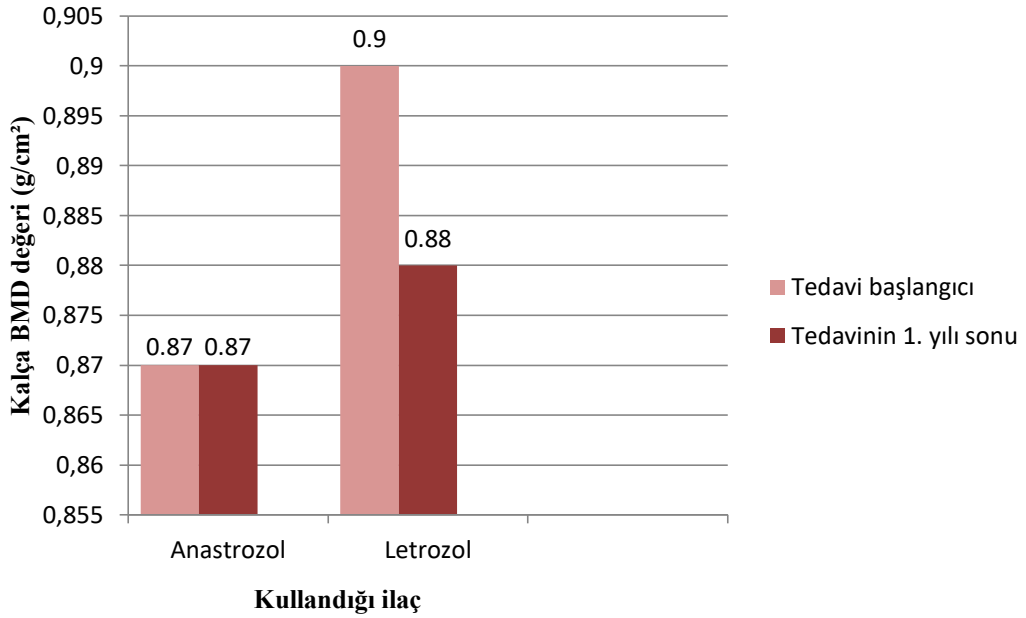
Şekil 4.1. Anastrozol ve letrozolün lomber vertebra T skoru üzerine etkisi



Şekil 4.2. Anastrozol ve letrozolün kalça T skoru üzerine etkisi



Şekil 4.3. Anastrozol ve letrozolun lomber vertebra BMD üzerine etkisi



Şekil 4.4. Anastrozol ve letrozolun kalça BMD üzerine etkisi



**Tablo 4.5.** Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra T skoruna göre sınıflandırılması

	Tedavi başlangıcı	Tedavinin 1. yılı sonu	P
<b>Normal</b>	35 (%47)	21 (%28)	<b>0.001</b>
<b>Osteopeni</b>	34 (%45)	45 (%60)	
<b>Osteoporoz</b>	6 (%8)	9 (%12)	
<b>Toplam</b>	75 (%100)	75 (%100)	

Hastalar tedavi başlangıcında DSÖ sınıflamasına göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan 75 hastanın tedavi başlangıcında lomber vertebra T skoruna göre 35'i normaldi ve 34'ünde osteopeni saptandı. Tedavinin 1. yılı sonunda normal olan 35 hastanın 14'ünde osteopeni, osteopenik olan 34 hastanın 6'sında osteoporoz gelişti ve istatistik açısından anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.6.** Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalsiyum, fosfor, CEA ve CA 15-3 değeri ortalaması

	Tüm hastalar (n:75)		Anastrozol grubu (n:32)		Letrozol grubu (n:43)	
	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P
<b>Başlangıç kalsiyum değeri</b>	9.34±0.53	<b>&lt;0.001</b>	9.38±0.59	>0.05	9.31±0.48	<b>0.001</b>
<b>1. yıl sonu kalsiyum değeri</b>	9.57±0.44		9.57±0.40		9.57±0.47	
<b>Başlangıç fosfor değeri</b>	3.58±0.60	>0.05	3.70±0.64	>0.05	3.50±0.55	>0.05
<b>1. yıl sonu fosfor değeri</b>	3.58±0.45		3.58±0.51		3.58±0.40	
<b>Başlangıç CEA değeri</b>	2.11±1.34	<b>&lt;0.001</b>	2.50±1.48	<b>0.001</b>	1.81±1.16	<b>&lt;0.001</b>
<b>1. yıl sonu CEA değeri</b>	1.34±1.13		1.77±1.40		1.03±0.75	
<b>Başlangıç CA 15-3 değeri</b>	19.21±12.29	<b>0.001</b>	21.41±13.08	<b>0.01</b>	17.57±11.55	<b>0.034</b>
<b>1. yıl sonu CA 15-3 değeri</b>	14.94±8.31		16.68±9.15		13.65±7.46	

SD:Standart Deviation, CEA: Carsinoembryonic antigen, CA: Cancer antigen

Tüm hastalarda ve kullandıkları ilaca göre iki ayrı grupta tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalsiyum, fosfor, CEA ve CA 15-3 değerleri karşılaştırıldı. Kalsiyum, CEA ve CA 15-3 düzeyinde tüm hastaların alındığı grupta istatistiksel açıdan anlamlı değişim gözlenirken ( $p<0.05$ ), anastrozol alan hastalarda kalsiyum düzeyinde anlamlı değişim gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6.). Fosfor düzeyindeki değişim grupların hiçbirinde anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.7.** BMI gruplarına göre hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması

	Normal kilolu (n:7)		Fazla kilolu (n:20)		Obez (n:36)	
	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P
<b>Başlangıç lomber vertebra T skoru</b>	-2.06±0.58	>0.05	-1.27±1.23	<b>0.007</b>	-0.76±1.01	<b>&lt;0.001</b>
<b>1. yıl sonu lomber vertebra T skoru</b>	-2.14±0.42		-1.70±1.03		-1.31±0.89	
<b>Başlangıç kalça T skoru</b>	-1.10±1.10	>0.05	-0.25±0.93	>0.05	0.50±0.95	<b>&lt;0.001</b>
<b>1. yıl sonu kalça T skoru</b>	-1.07±0.91		-0.26±1.01		0.05±0.90	
<b>Başlangıç lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.77±0.10	>0.05	0.86±0.14	>0.05	0.93±0.13	<b>&lt;0.001</b>
<b>1. yıl sonu lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.77±0.05		0.82±0.12		0.85±0.05	
<b>Başlangıç kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.73±0.15	>0.05	0.86±0.11	>0.05	0.95±0.15	<b>0.010</b>
<b>1. yıl sonu kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.76±0.13		0.87±0.12		0.90±0.13	

BMD: Bone Mineral Density, SD:Standart Deviation

DSÖ obezite sınıflama sistemine göre BMI; az kilolu (BMI<18.5), normal kilolu (BMI:18.5-24.9), fazla kilolu (BMI:25-29.9), obez (BMI:30-39.9) ve morbid obez (BMI>40) olarak 5 gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan 63 hastanın içinde az kilolu ve morbid obez hasta yoktu. Hastaların aromataz inhibitörü tedavisi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kemik sağlığı parametreleri karşılaştırıldı. Normal kilolu 7 hastada başlangıç ve 1. yıl sonu değerlerin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı değişim gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 4.7.). Fazla kilolu 20 hastanın lomber vertebra T skoru -1.27'den -1.70'e düştü, değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.007) (Tablo 4.7.) Fazla kilolu grupta kalça T skoru ve lomber vertebra BMD değerlerinde de düşme gözlenirken, değişim istatistik açısından anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.7.). Obez 36 hastanın lomber vertebra T skoru -0.76'dan -1.31'e (p<0.001), kalça T

skoru 0.50'den 0.05'e ( $p<0.001$ ), lomber vertebra BMD değeri 0.93'ten 0.85'e ( $p<0.001$ ) ve kalça BMD değeri 0.95'ten 0.90'a ( $p=0.010$ ) düştü, obez hastalarda diğer gruplardan farklı olarak değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.8.** D vitamini düzeyi gruplarına göre hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması

	Düşük (n:56)		Yetersiz (n:4)		Yeterli (n:11)	
	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P
<b>Başlangıç lomber vertebra T skoru</b>	-1.07±1.03		-1.35±1.10		-1.27±1.47	
<b>1. yıl sonu lomber vertebra T skoru</b>	-1.56±0.89	<b>&lt;0.001</b>	-1.35±1.41	>0.05	-1.61±1.03	>0.05
<b>Başlangıç kalça T skoru</b>	0.11±1.12		-0.63±0.67		-0.08±0.96	
<b>1. yıl sonu kalça T skoru</b>	-0.93±1.02	<b>0.024</b>	-0.38±0.73	>0.05	-0.37±0.97	>0.05
<b>Başlangıç lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.89±0.13		0.85±0.13		0.86±0.16	
<b>1. yıl sonu lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.83±0.11	<b>&lt;0.001</b>	0.85±0.13	>0.05	0.84±0.11	>0.05
<b>Başlangıç kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.90±0.13		0.80±0.08		0.88±0.13	
<b>1. yıl sonu kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.88±0.14	>0.05	0.83±0.10	>0.05	0.86±0.13	>0.05

BMD: Bone Mineral Density, SD:Standart Deviation

Hastalardan D vitamini düzeyi ölçülen 71'i D vitamini düşük (<20 ng/mL), yetersiz (20-30 ng/mL) ve yeterli (>30 ng/mL) olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların aromataz inhibitörü tedavisi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kemik sağlığı parametreleri karşılaştırıldı. D vitamin düzeyi düşük olan 56 hastanın lomber vertebra T skoru -1.07'den -1.56'ya ( $p<0.001$ ), kalça T skoru 0.11'den -0.93'e ( $p=0.024$ ), lomber vertebra BMD değeri ise 0.88'den 0.83'e ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.8.). Kalça BMD değerinde ise istatistiksel olarak

anlamli olmasa da 0.90'dan 0.88'e düşme görüldü ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8.). D vitamini yetersiz ve yeterli toplam 15 hastanın ise bakılan kemik sağlığı parametrelerinin hiç birisinde anlamli değişim gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.9.** Yaş gruplarına göre hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki lomber vertebra ve kalça T skoru, lomber vertebra ve kalça BMD değerleri ortalaması

	<58 (n:35)		≥58 (n:40)	
	Ortalama ±SD	P	Ortalama ±SD	P
<b>Başlangıç lomber vertebra T skoru</b>	-1.23±1.02	<b>0.003</b>	-1.00±1.13	<b>&lt;0.001</b>
<b>1. yıl sonu lomber vertebra T skoru</b>	-1.55±0.79		-1.55±1.01	
<b>Başlangıç kalça T skoru</b>	-0.02±1.25	>0.05	0.07±0.86	<b>0.014</b>
<b>1. yıl sonu kalça T skoru</b>	-0.09±1.14		-0.24±0.81	
<b>Başlangıç lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.87±0.13	<b>0.01</b>	0.90±0.13	<b>&lt;0.001</b>
<b>1. yıl sonu lomber vertebra BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.83±0.09		0.83±0.11	
<b>Başlangıç kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.89±0.16	>0.05	0.89±0.09	>0.05
<b>1. yıl sonu kalça BMD değeri (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.88±0.14		0.86±0.13	

BMD: Bone Mineral Density, SD:Standart Deviation

75 hastanın yaş ortalaması 58.5 olarak hesaplandı. Hastalar <58 yaş ve ≥58 yaş olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların aromataz inhibitörü tedavisi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kemik sağlığı parametreleri karşılaştırıldı. <58 yaş olan 35 hastanın lomber vertebra T skoru -1.23'ten -1.55'e ( $p=0.003$ ), lomber vertebra BMD değerleri ise 0.87'den 0.83'e ( $p=0.01$ ) düştü ve değişimler istatistik açısından anlamli bulundu (Tablo 4.9.). Kalça T skoru ve BMD değerlerinde ise düşme gözlendi ancak istatistiksel açıdan anlamli değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9.). ≥58 yaş olan 40 hastanın lomber vertebra T skoru -1.00'den -1.55'e ( $p<0.001$ ), lomber vertebra BMD değerleri 0.90'dan 0.83'e ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistik açısından anlamli bulundu (Tablo 4.9.). Kalça T skoru 0.07'den -0.24'e düştü ve <58 yaş hasta grubundan farklı olarak değişim istatistiksel olarak anlamli bulundu ( $p=0.014$ ) (Tablo 4.9.). Kalça BMD değerlerinde ise

0.89'dan 0.86'ya düşme gözlemlendi ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9.).

Hastalarda yapılan Spearman korelasyon analizine göre, yaş ile kemik sağlığı parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. BMI ile hastaların tedavi öncesi lomber vertebra ve kalça T skoru ile BMD değerleri arasında  $p:0.01$  düzeyinde pozitif yönde korelasyon saptandı. D vitamini düzeyi ile de kemik sağlığı parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hastalarda değişkenlerin kemik sağlığı üzerine etkisini araştırmak için bakılan multivariate analizinde ise, yaştaki her 1 birimlik artış, tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalça T skoru arasındaki fark üzerinde -0.023 birim değişikliğe neden oldu ve değişim istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p=0.039$ ). Hastalarda vücut kitle indeksindeki her 1 birimlik artış, tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı sonundaki kalça BMD skoru arasındaki fark üzerinde -0.006 birim değişikliğe neden oldu ve değişim yine istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p=0.02$ ).

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya üzerinde kadınlar arasında en sık görülen malignitedir (96). Tanı ve tedavideki gelişmelerle birlikte son yıllarda sağ kalım süresinin uzaması, kemik sağlığı sorunları gibi bazı sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir.

Kadınlarda menopozal dönemin başlamasıyla birlikte kemik yıkımı kemik yapımının önüne geçer. Yaşam boyu kemik kaybı erkeklerde yaklaşık %20-30 iken, kadınlarda %40-50 olup, postmenopozal ilk 5-10 yıl östrojen eksikliğinin etkisiyle kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir (97).

Meme kanseri tanısı olan kadınlarda adjuvan kemoterapinin etkisiyle prematür ovarian yetmezlik gelişir ve bu kadınlar sağlıklı kadınlardan daha uzun süre östrojen eksikliğine maruz kalır (95). Hormon replasman tedavisinin hastalık seyri üzerine olumsuz etkisi nedeniyle de östrojen replasmanı yapılamaz. Bu hastalarda, menopozun erken gelişmesi ve hormon replasman tedavisi verilememesi, osteoporoz gelişimi açısından yüksek risk oluşturur (10).

Meme kanseri tanılı, adjuvan kemoterapi alan kadınlarda periferik dokulardaki androjen, östrojenin tek kaynağıdır. Östrojen veya progesteron reseptörü pozitif olan hastalara verilen aromataz inhibitörleri, androjenden östrojene dönüşümü sağlayan sitokrom p450 enzimini inhibe ederek endojen östrojen üretimini dramatik şekilde baskılar (89). Östrojenin baskılanması sonucunda hastaliksız sağ kalım süresi uzarken, kemik rezorpsiyonunda artma ve kemik dansitesinde azalma görülür. Sonuç olarak aromataz inhibitörü alan meme kanseri hastalarında osteoporoz görülme sıklığı normal popülasyondan daha fazla olur (9).

Meme kanserinde aromataz inhibitörü tedavisinin kemik sağlığı üzerine etkisini göstermeyi amaçlayan bazı büyük çalışmalar mevcuttur. Bunlar içerisinde en önemlilerinden birisi ATAC çalışmasıdır (98). ATAC çalışması primer meme kanseri tedavisini tamamlamış, adjuvan hormonoterapi için uygun görülen 9366 postmenopozal kadında yapılmıştır. Hastalar anastrozol, tamoksifen ve anastrozol-tamoksifen kombinasyonu gruplarına eşit şekilde bölünmüştür. Ortalama 33.3 aylık takip sonunda, anastrozol grubunda kas-iskelet sistemine ait yan etkiler ve çoğunlukla omurga-bilek yerleşimli kırıklar izlenmiştir. Tüm kırıkların sıklığı tamoksifen grubunda %3.7,

anastrozol grubunda %5.9 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ATAC çalışmasının alt kolunda ise 308 hasta kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmanın 1. yılı sonunda, anastrozole tedavi edilen hastaların vertebra BMD değerinde %2.6; kalça BMD değerinde ise %1.7'lik düşme saptanmıştır. Buna karşılık, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla vertebra ve kalça BMD değerlerinde %1 ve %0.5'lik artış gözlenmiştir (98). Bu sonuçlar doğrultusunda anastrozolün postmenopozal kadınlarda BMD değerini düşürdüğü ve tamoksifene zıt yönde etki gösterdiği söylenebilir. Çalışmamızda anastrozol tedavisi alan 32 hastada değerler incelendi. Lomber vertebra T skoru -1.31'den -1.63'e ( $p=0.004$ ), lomber vertebra BMD değeri ise 0.87'den 0.83'e ( $p=0.012$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Kalça BMD değeri aynı kalırken, kalça T skorunda da -0.08'den -0.18'e istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme gözlendi. ATAC çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da lomber vertebra BMD değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme görülürken, kalça BMD değeri ATAC çalışmasından farklı olarak aynı kalmıştır.

Perez ve arkadaşlarının yaptığı MA.17 çalışmasında 5 yıl tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarına postmenopozal dönemde plasebo veya letrozol verilmiş (randomize, çift kör, plasebo kontrollü), plasebo-letrozol kolunda plasebo-plasebo koluna göre daha fazla osteoporoz ve klinik kırık gözlenmiştir (99). Perez ve arkadaşlarının yaptığı MA.17 çalışmasının bir alt kolunda ise 226 hasta çalışmaya alınarak 122 hasta letrozol grubuna, 104 hasta plasebo grubuna dahil edilmiştir. 24 aylık takip süreci sonunda letrozol alan hasta grubunda lomber vertebra BMD ve total kalça BMD değerlerinde plasebo alan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiştir (100). Çalışmamızda letrozol alan 43 hastanın incelendi. Lomber vertebra T skoru -0.97'den -1.49'a ( $p<0.001$ ), lomber vertebra BMD değeri ise 0.90'dan 0.84'e ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Letrozol alan hasta grubunda anastrozol alan hastalardan farklı olarak kalça T skorunda da 0.11'den -0.15'e düşme gözlenirken değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ), kalça BMD değerinde ise yine anastrozol grubundan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 0.90'dan 0.88'e düşme görüldü. Perez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da lomber vertebra BMD ve kalça BMD değerlerinde düşme gözlenmiştir.



Yapılan çalışmalar doğrultusunda araştırılan bir diğer konu da aromataz inhibitörleri arasında kemik dansitesi üzerine etki açısından fark olup olmadığıdır. Bu amaçla yapılan sağlıklı 102 postmenopozal kadının katıldığı LEAP çalışmasında, 90 kadından 29'u anastrozol 29'u letrozol ve 32'si de 24 hafta boyunca exemestan tedavileri almış ve kemik yıkımı açısından değerlendirildiğinde ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (101). Çalışmamızda LEAP çalışmasına benzer şekilde lomber vertebra BMD değeri ve kalça BMD değeri açısından anastrozol ve letrozol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, LEAP çalışmasında bahsedilmeyen T skorlarına göre değerlendirme yapıldığında ise lomber vertebra T skoru üzerine iki ilaç da benzer etki gösterirken; kalça T skoru üzerinde, letrozol anastrozolden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olmuştur. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar doğrultusunda, postmenopozal hastalarda anastrozolün kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri letrozolden daha az görülmekte olup, bu noktada daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması ilaç seçimi konusunda yol gösterici olabilir.

75 hasta ilaca göre gruplandırma yapılmadan değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ve tedavinin 1. yılı sonunda lomber vertebra T skoru -1.11'den -1.55'e ( $p<0.001$ ), kalça T skoru 0.03'ten -0.17'ye ( $p=0.011$ ) ve lomber vertebra BMD değeri 0.89'dan 0.83'e ( $p<0.001$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kalça BMD değerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 0.89'dan 0.87'ye düşme gözlemlendi.

Çalışmamızda, hastalar aromataz inhibitörü tedavisi başlangıcında DSÖ sınıflamasına göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan 75 kadın hastanın tedavi başlangıcında lomber vertebra T skoruna göre 35'i normaldi ve 34'ünde osteopeni saptandı. Tedavinin 1. yılı sonunda normal olan 35 hastanın 14'ünde osteopeni gelişirken, osteopenik olan 34 hastanın ise 6'sında osteoporoz geliştiği gözlemlendi ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Bu bulgular, aromataz inhibitörü tedavisi başlanan osteopenik hastalarda tedaviyle birlikte kısa sürede osteoporoz gelişimi ve buna bağlı kırık riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda aromataz inhibitörü tedavisiyle birlikte antirezorptif tedavi kullanımının faydalı olup olmayacağını araştırmak için bazı çalışmalar yapılmıştır ve bunlardan birisi ARIBON çalışmasıdır (102). Bu çalışmada 131 postmenopozal meme kanseri hastasına günde bir sefer anastrozol, kalsiyum ve D

vitamini verilmiş, osteopenik hastalar ise aylık ibandronat ve plasebo koluna ayrılmıştır. 2 yıllık takip sonunda ibandronat kolunda KMY, lomber vertebrada %2.8, kalçada %0.60 artarken; plasebo kolunda lomber vertebrada %3.22, kalçada %3.90 azalmıştır. İki tedavi kolu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, anastrozol alan hastalarda aylık oral ibandronat kullanımının kemik sağlığı üzerine olumlu etkili olduğu görülmüştür (102). Bu sonuçlara rağmen halen aromataz inhibitörü ile eş zamanlı bifosfanat kullanımı tartışmalıdır.

Pedersini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 556 meme kanseri tanısı olan kadın hasta vücut yağ kütlesi oranının vertebral fraktür riski üzerine etkisini araştırmak için aromataz inhibitörü alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Aromataz inhibitörü almayan hasta grubunda; vertebral fraktür riski, vücut yağ kütlesi düşük olan hastalarda, diğer hasta grubundan daha yüksek bulunmuş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%19.2, %13.3). Aromataz inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda ise; vertebral fraktür riski, düşük vücut yağ kütlesi olan hastalarda %20 iken, yüksek vücut yağ kütlesi olanlarda %33 olarak hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.04$ ) (103). Bizim çalışmamızda da hastalar vücut kitle indeksine göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı. Zayıf hasta yoktu ve 7 hasta normal kilolu, 20 hasta fazla kilolu ve 36 hasta obezdi. Normal kilolu hastalarda lomber vertebra ve kalça T skoru ile BMD değerlerinde aromataz inhibitörü tedavisinin başlangıcı ve 1. yılı sonundaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi. Fazla kilolu hastalarda lomber vertebra T skoru -1.27'den -1.70'e düşerken değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.007$ ). Obez hastalarda ise lomber vertebra T skoru -0.76'dan -1.31'e ( $p<0.001$ ), kalça T skoru 0.50'den 0.05'e ( $p<0.001$ ), lomber vertebra BMD değeri 0.93'den 0.85'e ( $p<0.001$ ), kalça BMD değeri ise 0.95'ten 0.90'a ( $p=0.01$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın retrospektif olması ve yeterli veri olmaması nedeniyle kırık oranları belirlenemedi. Pedersini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aromataz inhibitörü tedavisi alan obez hastalarda vertebral kırıklarda artış görülürken, bizim çalışmamızda ise obez hastalarda daha fazla kemik mineral yoğunluğu kaybı görüldü. Pedersini ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlarla obezitenin kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu gözlenmiştir. Daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu veriler doğrulanırsa, aromataz inhibitörü tedavisi alacak hastalar değerlendirilirken

algoritma içine obezite de dahil edilebilir ve hastalar bifosfanat/denosumab tedavisi açısından da değerlendirilebilir.

Bener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 635 meme kanseri tanısı olan kadın hasta menopoz durumuna göre meme kanseri, D vitamini eksikliği ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere çalışmaya alınmış, hastalar D vitamini düzeyi ve menopoz durumuna göre gruplara ayrılmıştır. Postmenopozal kadınlarda D vitamini eksikliği, premenopozal kadınlardan daha fazla görülürken, osteoporoz da yine postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre daha fazla görülmüştür. D vitamini eksikliği olan osteoporotik kadınların çoğu ya aşırı kilolu ya da obezdir. Çalışma sonuçlarına göre postmenopozal kadınlarda D vitamini eksikliği ve osteoporoz daha fazla görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda da hastalar D vitamini düzeyine göre düşük, yetersiz ve yeterli olarak 3 gruba ayrıldı. D vitamini düzeyi düşük olan hasta grubunda lomber vertebra T skoru aromataz inhibitörü tedavisinin başlangıcında -1.07 iken tedavinin 1. yılı sonunda -1.56'ya ( $p<0.001$ ), lomber vertebra BMD değeri 0.89'dan 0.83'e ( $p<0.001$ ) ve kalça T skoru 0.11'den -0.93'e ( $p=0.024$ ) düştü ve değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kalça BMD değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 0.90'dan 0.88'e düşme görüldü. D vitamini yetersiz ve yeterli olan hasta gruplarında ise kemik mineral dansitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi. Bener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızdan da çıkan sonuçlara göre, D vitamini düzeyi düşük olan postmenopozal meme kanseri hastalarında, D vitamini yeterli olan hastalara göre daha fazla kemik mineral yoğunluğu kaybı geliştiği görülmüştür. Aromataz inhibitörü tedavisinin de etkisiyle, sağlıklı hasta popülasyonuna göre bu hastalarda osteoporoz görülme ihtimali daha fazladır. Bu yüzden, aromataz inhibitörü tedavisi verilmesi planlanan postmenopozal meme kanseri hastalarında tedavi öncesi D vitamini düzeyine bakılmalı, D vitamini düşük olan hastalara replasman yapılmalıdır.

İleri yaşın osteoporoz üzerine etkisini incelemek üzere çalışmaya aldığımız 75 hastanın median yaş ortalaması 58.5 olup, hastalar 58 yaş altı ve 58 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların aromataz inhibitörü tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılı sonundaki değerleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da lomber vertebra T skoru ve lomber vertebra BMD değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterirken, 58 yaş ve üzeri olan hasta grubunda kalça T skorunda da 0.07'den -0.24'e düşme gözlemlendi ve değişim

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.014$ ). Bilindiği üzere osteoporoz görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve osteoporozdan öncelikle ve en sık vertebral kemikler etkilenmektedir. Bu sonuçlar bize göstermektedir ki, ileri yaş hastalarda aromataz inhibitörü kullanımının genç yaştaki hasta grubuna göre kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri daha fazladır. Aromataz inhibitörleri arasında ise letrozolün kalça kemiği üzerine anastrozolden daha fazla olumsuz etki yaptığı çalışmamızda gözlenmiş olup, daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak ileri yaş hastalarda ilaç seçimi konusunda anastrozolün letrozole tercih edilebilirliği açısından değerlendirme yapılabilir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar doğrultusunda, postmenopozal meme kanseri hastalarında aromataz inhibitörlerinin kullanımı kemik sağlığı üzerine olumsuz etki göstermektedir. Özellikle ileri yaş hastalarda, D vitamini düşüklüğü olanlarda ve obez hastalarda bu olumsuz etkiler, diğer hasta gruplarından daha fazla gözlenmiştir. Çalışmamızda hastalara aromataz inhibitörü tedavisi başlanmadan önce bu risk faktörlerinin göz önünde bulundurulmasının önemi vurgulanmıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Meme kanseri hastalarında, erken yaşta menopoza girmeleri ve kanser tedavisi için aldıkları kemik sağlığı üzerine olumsuz etkili ilaçlar nedeniyle aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre daha fazla kemik kaybı ve vertebra-kalça fraktürü görülmektedir.

Postmenopozal kadınlarda görülen osteoporozla ilgili kemik kırıkları, toplum sağlığı açısından önemli bir sağlık problemi olup, hastaların osteoporoz riskinden haberdar olarak alınabilecek önlemleri bilmeleri gerekir. Osteoporoz eğitim programlarına tüm meme kanseri hastaları dahil edilmelidir.

Aromataz inhibitörü tedavisi başlanması planlanan her hastaya mutlaka tedavi öncesinde KMY bakılmalı, osteoporoz risk faktörleri değerlendirilmeli, düzeltilebilir risk faktörleri için gerekli önlemler alınmalıdır. Hastalara ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak kemik kaybını tersine döndürebilecek yük bindirme egzersizleri, aerobik ve kuvvet eğitimi egzersizleri önerilmelidir. Yeterli D vitamini ve kalsiyum alımının önemi anlatılmalı, obez hastalar obezitenin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle kilo vermeleri gerektiği konusunda bilinçlendirilmelidir.

Postmenopozal aromataz inhibitörü tedavisi alan meme kanseri hastalarında osteoporozun en önemli tetikleyicisi östrojen eksikliği olup, aromataz inhibitörü tedavisiyle östrojen eksikliği daha da belirgin hale gelmektedir. Hormon replasman tedavisinden meme kanseri riskini arttıracığı için kaçınılmalı, hastalar gerekli durumlarda bifosfanat/denosumab tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda, aromataz inhibitörü kullanan meme kanseri hastalarında aromataz inhibitörlerinin kemik sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmesini ve buna etki eden risk faktörlerinin değerlendirilerek, önlenemez risk faktörlerinin gerekli önlemlerle önüne geçildiğinde ilaçların kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılabileceğini göstermeyi amaçladık. Bu hastaları daha erken, daha sık ve daha yakın takip ederek osteopeni/osteoporoz geliştiğinde erken tedavi başlamanın önemli olduğu sonucuna ulaştık.

## KAYNAKLAR

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
2. Rizzoli R. Long-term strategy in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:540-3.
3. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, Falch JA, Hammermeister G, Reid DM, Benevolenskaya L, Weber K, Cannata J, O'Neill TW, Felsenberg D, Silman AJ, Reeve J. International Original Article The Effects of Lifestyle, Dietary Dairy Intake and Diabetes on Bone Density and Vertebral Deformity Prevalence: The EVOS Study. *Osteoporos Int.* 2001;12:688-98.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone.* 2002;30:251-8.
5. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, Thompson DE. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:888-96.
6. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL. *Am J Phys Med Rehabil*, 96<sup>th</sup>ed. Philadelphia, Saunders, 2000:894-912.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBACAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
8. Lacey J V, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, Hoover RN, Prorok PC, Berg CD, Hartge P; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Project Team. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer.* 2009;9:84.
9. Hadji P, Body J-J, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-

- associated bone loss. *Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19:1407-16.
10. Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, van den Ende A, Hart A, van Enk A. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer*. 1990;61:308-10.
  11. Junquera LC, Carnerio J, Kelley RO. *Basic Histology*, 6<sup>th</sup>ed. Norwalk, Appleton & Lange Company, 1989:136-53.
  12. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism*. 2<sup>nd</sup>ed. New York, Lippincot-Raven Company, 1993:3-9.
  13. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. In: Braddom RL. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 2<sup>nd</sup>ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:894-912.
  14. Lyles MB, Hu JC, Varanasi VG, Hollinger JO, Athanasiou KA. *Regenerative Engineering of Musculoskeletal Tissues and Interfaces*, 1<sup>st</sup>ed. Cambridge, Woodhead Publishing Series, 2015:364.
  15. Rubin CT, Rubin JE. Biology, physiology and morphology of bone. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6<sup>th</sup>ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001:1611-33.
  16. Biberoglu S. Osteoporoz Patogenezi. İçinde: Kutsal YG. *Osteoporoz*. 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:37-60.
  17. Ross FP, Teitelbaum SL.  $\alpha\beta 3$  and macrophage colony-stimulating factor: Partners in osteoclast biology. *Immunological Reviews*. 2005;208:88-105.
  18. Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. *Indian J Med Res*. 2016;144:489-90.
  19. Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR, Cure JK, Griffin PP, Ries WL. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med*. 1995;332:1594-9.
  20. Ross FP, Teitelbaum SL. Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. *Osteoporosis*, 2<sup>nd</sup> ed. San Diego, Academic Press, 2001:73-105.
  21. Choi JW, Pai SH. Bone mineral density correlates strongly with basal metabolic rate in postmenopausal women. *Clinica Chimica Acta*. 2003;333:79-84.
  22. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing Osteoporosis-Related Fractures: An

- Overview. *Am J Med.* 2006;119:3-11.
23. Erdoğan F, Gür A. Normal ve Osteoporotik Kemiğin Biyomekaniği. İçinde: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı ve Tedavi.* 1. Baskı. İstanbul, Özlem Grafik Matbaacılık, 2000:33-43.
  24. Shilbayeh S. Prevalence of osteoporosis and its reproductive risk factors among Jordanian women: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2003;14:929-40.
  25. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3<sup>rd</sup> ed. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2:285-9.
  26. Eryavuz M. Osteoporoz epidemiyolojisi. İçinde: Kutsal YG. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon,* 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:5-32.
  27. Arasıl T. Osteoporoz epidemiyolojisi ve Türkiye verileri. *Türkiye Klinikleri J PM&R.* 2012;5:6-10.
  28. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA, Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012;23:949-55.
  29. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009;20:1633-50.
  30. Saridoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. İçinde: Kutsal YG. *Osteoporoz.* 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:1-4.
  31. Celeboğlu G. Osteoporozda tanımlama, sınıflama ve klinik. *Galenos Tıp Dergisi.* 1999;28:67-70.
  32. Hudec S, Camacho P. Secondary Causes of Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2012;19:120-8.
  33. Melikoğlu MA. Osteoporoz Tanımlama ve Sınıflaması. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation.* 2012;5:1-5.
  34. Prince RL, Dick IM, Lemmon J, Randell D. The Pathogenesis of Age-Related Osteoporotic Fracture: Effects of Dietary Calcium Deprivation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:260-4.
  35. Boot AM, De Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescents: Relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:57-62.
  36. Taşan E. Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi. *İ.Ü.*



*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu*. 1999;1:17-32.

37. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002;23:90-119.
38. Bashir A, Mak YT, Sankaralingam S, Cheung J, McGowan NW, Grigoriadis AE, Fogelman I, Hampson G. Changes in Rankl/Opg/Rank gene expression in peripheral mononuclear cells following treatment with estrogen or raloxifene. *Steroids*. 2005;70:847-55.
39. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int*. 2000;11:905-13.
40. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002;23:279-302.
41. Mezquita-Raya P, de la HM, Garcia DF, Alonso G, Ruiz-Requena ME, de Dios Luna J, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:1368-74.
42. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165-76.
43. McClung M. Role of RANKL inhibition in osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:1-6.
44. Saridoğan ME, Palamar D. Metabolik kemik hastalıkları. İçinde: Oğuz H. *Tıbbi rehabilitasyon*, 3. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi, 2015:998.
45. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;167:1-34.
46. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 8. Baskı, 2016:11-23.
47. Demir B, Haberal A, Geyik P, Baskan B, Ozturkoglu E, Karacay O, Deveci S. Identification of the risk factors for osteoporosis among postmenopausal women. *Maturitas*. 2008;60:253-6.

48. Kim YM, Hyun NR, Shon HS, Kim HS, Park SY, Park IH, Chung YS, Jung HG, Kim DH, Lim SK. Assessment of clinical risk factors to validate the probability of osteoporosis and subsequent fractures in Korean women. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:380-7.
49. Robitaille J, Yoon PW, Moore CA, Liu T, Irizarry-Delacruz M, Looker AC, Khoury MJ. Prevalence, family history, and prevention of reported osteoporosis in U.S. women. *Am J Prev Med.* 2008;35:47-54.
50. Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *S Afr Med J.* 1996;86:1081-4.
51. Michaëlsson K, Bergström R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int.* 1996;6:120-6.
52. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1458-67.
53. Ribot C, Pouilles JM, Bonneu M, Tremollieres F. Assessment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36:225-8.
54. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:54-8.
55. Gunendi Z, Ozyemisci-Taskiran O, Demirsoy N. The effect of 4-week aerobic exercise program on postural balance in postmenopausal women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2008;28:1217-22.
56. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med.* 200;10:765-70.
57. Heaney PR. Nutrition and risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J. *Osteoporosis*, 2<sup>nd</sup>ed. San Diego, Academic Press, 2001:669-700.
58. Turhanoglu AD, Güler H, Özer C. Yaşlı kadınlarda osteoporoz tedavisinin yaşam kalitesine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından.* 2008;14:7-11.
59. Dequeker J, Tobing L, Rutten V, Geusens P. Relative risk factors for osteoporotic fracture: a pilot study of the MEDOS questionnaire. *Clin Rheumatol.* 1991;10:49-53.

60. Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, Hortobagyi GN. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* 1998;16:6-11.
61. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3306-11.
62. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. İçinde: Kutsal YG. *Osteoporoz*, 1. Baskı. İstanbul, Güneş kitabevi, 1998:104-18.
63. Delmas PD, Eastell R, Garnero P. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;6:2-17.
64. Link TM. Radiology of Osteoporosis. *Can Assoc Radiol J.* 2016;67:28-40.
65. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral Fractures in Osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2000;3:281-90.
66. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol.* 2007;17:1591-602.
67. Sindel D. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R.* 2002;2:17-27.
68. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.
69. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS; Endocrine Society. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97:1802-22.
70. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.
71. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J. *Osteoporosis.* 2<sup>nd</sup>ed. San Diego, Academic Press, 2001:403-9.
72. Laster AJ. Dual-energy x-ray absorptiometry: overused, neglected, or just misunderstood?. *N C Med J.* 2014;75:132-6.
73. Karadağ Ö, Ertenli Aİ. DEXA ve Osteoporozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Diğer Testler. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences.* 2006;

- 2:45-8.
74. Sindel D. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemlerinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation*. 2009;2:50-61.
  75. Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler. İçinde: Kutsal YG. *Osteoporozda Kemik Kalitesi*. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:3-70.
  76. Silman AJ. The epidemiology of vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 1996;6:86-6.
  77. Kutsal YG. Osteoporoz. İçinde: Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2011:2149-87.
  78. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol*. 2008;18:827-35.
  79. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: Now and the future. *The Lancet*. 2011;377:1276-87.
  80. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: Interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sport Med*. 2005;35:779-830.
  81. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX®. *Osteoporos Int*. 2010;25:25-33.
  82. Warriner AH, Saag KG. Osteoporosis Diagnosis and Medical Treatment. *Orthopedic Clinics of North America*. 2013;44:125-35.
  83. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment - A research update. *Swiss Medical Weekly*. 2012;19-142.
  84. Sindel D. Günümüzde ve gelecekte osteoporoz tedavisi. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg*. 2013;59:330-7.
  85. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30.
  86. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, Wilson M, Howell A. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet*. 2003;40:807-14.
  87. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
  88. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2016;55:664-

- 70.
89. Hiscox S, Davies EL, Barrett-Lee P. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Maturitas*. 2009;63:275-9.
90. Carpenter R, Miller WR. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:1-5.
91. Constantinou C, Papas KA, Constantinou AI. Caspase-independent pathways of programmed cell death: the unraveling of new targets of cancer therapy?. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9:717-28.
92. Wyllie AH, Duvall H. Cell death. In: McGee JOD, Iseacson PG, Wright NA. *Oxford Textbook of Pathology*, 1<sup>st</sup>ed. Oxford, Oxford University Pres, 1992;141-7.
93. Hariparsad N, Sane RS, Strom SC, Desai PB. In vitro methods in human drug biotransformation research: Implications for cancer chemotherapy. *Toxicol In Vitro*. 2006;20:135-53.
94. Miller WR, Bartlett J, Brodie AMH, Brueggemeier RW, di Salle E, Lonning PE, Llombart A, Maass N, Maudelonde T, Sasano H, Goss PE. Aromatase Inhibitors: Are There Differences Between Steroidal and Nonsteroidal Aromatase Inhibitors and Do They Matter?. *Oncologist*. 2008;13:829-37.
95. Agrawal S. Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer*. 2014;3:112-5.
96. Ghoncheh M, Mahdavifar N, Darvishi E, Salehiniya H. Epidemiology, incidence and mortality of breast cancer in Asia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17:47-52.
97. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergström R. Risk factors for fractures of the distal forearm: A population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 1994;4:298-304.
98. Cianfrocca ME, Gradishar WJ. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial After Completion of 5 Years' Adjuvant Treatment for Breast Cancer. *Breast Dis*. 2006;17:188.
99. Goss PE. ADJUVANT BREAST MA.17 trial (Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105:45-53.
100. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenkier TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast

- cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol.* 2006;24:3629-35.
101. McCloskey EV, Hannon R, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multicentre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2007;43:2523-31.
  102. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R, Horsman JM, Brown JE, Hannon RA, Coleman RE. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6336-42.
  103. Pedersini R, Amoroso V, Maffezzoni F, Gallo F, Turla A, Monteverdi S, Ardine M, Ravanelli M, Vassalli L, Rodella F, Formenti AM, Dalla Volta A, Simoncini EL, Giustina A, Maroldi R, Berruti A. Association of Fat Body Mass With Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer Undergoing Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *JAMA Netw Open.* 2019;2:1-13.
  104. Bener A, El Ayoubi HR. The role of vitamin D deficiency and osteoporosis in breast cancer. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:554-61.