

## ARAŞTIRMA

İlknur Devran Sencar<sup>1</sup>  
P. Gamze Erten Bucaktepe<sup>1</sup>  
İsmail Hamdi Kara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Diyarbakır.

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Düzce.

### Yazışma Adresi:

Dr. P. Gamze Erten Bucaktepe  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Aile Hekimliği AD, Diyarbakır.  
Tel: 0 412 248 8001  
Faks: 0 412 2488440  
E-mail: pagaerten@hotmail.com

Konuralp Tıp Dergisi  
e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@duzce.edu.tr  
konuralpgeneltip@gmail.com  
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

## Postmenopozal Kadınlarda Hormon Tedavisi, Raloksifen Ve Tibolonun Osteoporoz ile Meme ve Endometrium Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

### Özet

**Amaç:** Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda üç farklı ilacın osteoporoz üzerindeki etkinliği ile tedavi sürecinde meme ve endometriyumdaki değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğine 01 Ocak 2006-31 Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran postmenopozal dönemde osteoporoz veya osteopenisi bulunan 72 kadından takip sürecini tamamlayan 31 hasta retrospektif kohort olarak incelendi. Çalışmada, açık ve kapalı uçlu sorular ile hazırlanmış anket yüzüze görüşme tekniği ile uygulandı. Hastaların tedavi modaliteleri Kadın Doğum ve Fizik Tedavi uzman konsültasyonları ile yürütülmüştür. İlk taramadan 12 ay sonra olgular yeniden değerlendirilerek, hastalarda kemik mineral yoğunlukları (KMY) ile endometriyum ve meme dokusundaki değişiklikler incelendi.

**Bulgular:** 31 hastanın beşi (%16) hormon replasman tedavisi (HT), dokuzu (%29) raloksifen (RLX), 17'si (%55) Tibolon (TIB) aldı. Hastaların yaş ortalamaları, 54.7±8.1; ortalama menopoz yaşları 44.2±6.0 yıldır. Tedavi öncesi 31 hastanın 17'si (%55) osteopenik, 14'ü (%45) osteoporotikti. Tedavi sonrası ise altı (%19) hastanın DEXA sonuçları normal sınırlar içine geriledi. Tedavi öncesi ve sonrası L<sub>2-4</sub> T skorları karşılaştırıldığında, her üç tedavinin de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin iyileşme gösterdiği saptanmıştır (p=0.001). Tedavi öncesi ve sonrasında çalışmamızda endometrium kalınlığı (EK) ve meme dokusunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** Her üç osteoporoz tedavisi KMY'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. Her üç ilaç tedavisinin de endometrium ve meme dokusunda anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. Ancak çalışmamızın sonuçlarının bir yıllık bir periyodu kapsamaması nedeniyle, uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Menopoz, osteoporoz, meme, endometriyum.

## Investigation of Effects of Hormone Replacement Therapy, Raloxifen and Tibolon on Osteoporosis, Breast and Endometrium in Postmenopausal Women

### Abstract

**Aim:** In this study, it was aimed to investigate the effects of three different drugs on osteoporosis, and the changes during treatment in breast and endometrium in postmenopausal women

**Methods:** Of 72 osteoporotic or osteopenic postmenopausal women who applied to Outpatient Clinic of Family Medicine of Dicle University Medical Faculty between 01 January 2006 and 31 December 2007, 31 patient those completed follow-up interval were investigated as retrospective cohort. In this study, the questionnaire prepared with opened and closed pointed questions was used by technique of "face to face". The treatment modalities of the patients have been applied by the view of gynecology and physical rehabilitation specialities. After 12 months of first determination, bone mineral density (BMD) changes and either endometrial or breast tissue differences of the patients were reevaluated.

**Results:** Of 31 patients, five (16%) took hormone replacement therapy (HT), nine (29%) took raloxifen (RLX) and 17 (55%) took Tibolon (TIB). Mean age of the patients was 54.7±8.1 and mean menopause age was 44.2±6.0, respectively. Before the treatment, of 31 patients, 17 (55%) patients were osteopenic and 14 (45%) patients were osteoporotic. After the treatment, DEXA results of six (%19) patients were regressed to the normal limits. The changes of L<sub>2-4</sub> T score values before and after the treatment were compared, it was determined that all three treatment groups were showed statistically significant effective improvement (p=0.001). However the results of mammography and ultrasonography between the groups before and after the treatment were not statistically meaningful (p=0.307). In present study, before and after the treatment, statistically meaningful differences among the endometrial thicknesses and breast were not determined (p>0.05).

**Conclusion:** These three osteoporosis treatment showed statistically significant improvement in BMD. These three treatment also showed insignificant differences in endometrial thicknesses and breast. However, it was thought that long term follow-up studies are required, regarding that our study is involving only one year period.

**Key words:** Menopause, osteoporosis, breast, endometrium.

## GİRİŞ

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; WHO)'nün yaygın olarak kullanılan tanımına göre "ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır". Ortalama yaşam süresinin uzaması, kadın hayatının evrelerinden biri olan menopoz dönemini de uzatmıştır (1).

Menopoz sonrası dönemde pek çok organ ve sistemde değişiklikler olmaktadır. Menopoz sonrası değişiklikler içinde erken planda vazomotor değişiklikler (yüzde, boyun ve göğüste sıcak basmaları, terleme, çarpıntı, uykusuzluk), sonraki dönemde ise kemik kitle kaybı ile osteoporoz, kırık riskinde artış, kalp damar sistemi değişiklikleri ve ürogenital sistem atrofileridir (1,2).

Osteoporoz, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından kemik kuvvetinin bozulmasıyla kırık riskinin artmasıyla karakterize bir iskelet bozukluğu olarak tanımlanmıştır (3). Osteoporozun en sık görülen formu olan primer osteoporoz, genellikle 45 yaştan sonra başlar ve yaş ilerledikçe görülme insidansı artar. DSÖ kriterlerine ve DEXA ölçümlerine dayanan son zamanlarda yapılmış nüfus bazlı bir çalışma, Türkiye'de kadınların (ortalama yaş 57.6±9.6 yıl) %30.2'sinin osteoporozlu olduğunun öngörüldüğünü bildirmiştir (4,5).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Başta gelişmiş batı ülkeleri olmak üzere kadınlarda kanser ölümlerinin en sık nedeni olarak bilinir. 50 yaşındaki bir kadında geriye kalan yaşam süresince meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık %10'dur. Hormon replasman tedavisi (HT), menopozal kadınların erken dönemdeki vazomotor semptomlarını hızla ortadan kaldırırken, osteoporoz görülme sıklığını azaltır (3,5-8). 2003 yılında yapılan Milyon Kadın Çalışması'nda, yakın zamana kadar HT alanların hiç almayanlara göre meme kanseri açısından daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır. Östrojen alanlarda risk 1.30; kombine tedavi alanlarda 2 ve Tibolon (TIB) alanlarda 1.45 risk bulunmuştur (9).

Meme kanseri tedavisindeki en etkili yöntem erken tanıdır. Zamanımızda meme hastalıkları tanısında en sık kullanılan diyagnostik yöntemler mammografi, ultrasonografi ve tanıya yönelik girişimsel işlemlerdir. Mammografi "*altın standart*" bir yöntemdir. Diagnostik amaçlı meme ultrasonografisi noninvaziv, kolay uygulanan, ucuz ve radyasyon içermeyen bir modalite olup özellikle lezyonun solid ve/veya kistik ayrımında yararlıdır (10-12).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla HT'nin postmenopozal devredeki kadınlarda endometriyum kanseri riskini dört-yedi kat arttırdığı gözlenmiştir (13,14). Yine, hormon tedavisi kesildikten beş-on yıl sonra bile hiç tedavi edilmemiş kadınlara oranla riskin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (15). Raloksifen (RLX) ve TIB kullanımının ise

endometriyum kanseri riskini arttırmadığı bildirilmiştir (16).

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda üç farklı ilacın osteoporoz üzerindeki etkinliği ile tedavi sürecinde meme ve endometriyumdaki değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif kohort çalışmasına Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğine 1 Ocak 2006-31 Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran toplam 239 kadın hastadan postmenopozal dönemde olan ve osteoporoz veya osteopenisi bulunan 72 kadın alınmıştır; ancak takip sürecini 31 hasta tamamlamıştır.

Çalışmada, açık ve kapalı uçlu sorular ile hazırlanmış anket yüzyüze görüşme tekniği ile uygulandı. Hastaların tedavi modaliteleri Kadın Doğum ve Fizik Tedavi uzman konsültasyonları ile yürütülmüştür. İlk taramadan 12 ay sonra, hastalarda endometriyum ve meme ultrasonografi ile yeniden incelenmiştir. Yine çalışma öncesi ve sonrası mammografi sonuçları karşılaştırılmıştır.

Çalışmada, bölümümüzde daha önce de kullanılan ve geçerliliği diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiş olan açık ve kapalı uçlu sorular ile hazırlanmış anket formu kullanıldı (4). Sorular demografik özellikler, sigara kullanımı ve diyet faktörlerinden (çay, kahve, süt ve protein tüketimi) oluşmaktadır. Anket formlarının doldurulmasında yüzyüze görüşme metodu kullanılmıştır. Çalışmamız, Helsinki-II deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar ışığı altında her bir katılımcıdan yazılı izinleri alınarak yapılmıştır.

### Çalışmaya alınma kriterleri

- 40-65 yaş aralığında, en az 12 aydır postmenopozal dönemde olma,

### Dışlanma kriterleri:

- Menopoza girmeyen kadınlar,
- Osteoporozu yol açan ilaç (steroid vs.) kullanımı

### Ultrasonografik incelemeler:

Kliniğimizde, çalışma için 3,5 mHZ konveks, 7.5 mHZ lineer problu Aloka SSD500 USG cihazı (Japonya) kullanılmıştır.

### Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri:

Çalışmamızda DEXA cihazı olarak hologic discovery A(S/N 81053) QDR 4500 serisi kullanılmıştır. Cihazla ilgili firmanın önerdiği kullanım önermesine göre çekimler, hasta sırt üstü pozisyonda yatırılarak alınmıştır.

### Mammografi:

Hastaların mammografileri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda (Senographe-DRM-Medical Systems, General Electric) çekilip, vakaların meme dansiteleri BI-RADS (American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System Breast Density Score) sınıflandırması ile değerlendirilmiştir. BI-

RADS1 negatif, BI-RADS2 benign bulgular, BI-RADS3 muhtemel benign bulgular, BI-RADS4 şüpheli anomalite, BI-RADS5 çok şüpheli malignite, BI-RADS6 biyopsi ile kanıtlanmış bilinen malignite olarak tanımlandı (19).

**Osteoporoz tanınması:** Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanınması kullanıldı (20).

**Osteopeni:** T-skorun genç erişkinlere göre  $-1.0$  ile  $-2.5$  SD arasında olması,

**Osteoporoz:** T-skorun genç erişkinlere göre  $-2.5$  SD' dan fazla olması

**Obezite tanınması:** DSÖ (1997) klasifikasyonu kullanıldı (21). Olgular, Zayıf (BKI  $<18.5$ ), Normal (BKI  $18.5-24.99$ ), Kilolu (BKI  $25.0-29.99$ ) ve Obez (BKI  $30+$ ) olarak sınıflandırıldı. Kilo  $0.1$  kg ve boy  $0,1$  cm yakın doğrulukta ölçüldü. Ölçümlerde standart terazi ve boy skalası kullanıldı. Ölçümler esnasında üst giysiler ve ayakkabılar çıkarıldı.

**Sigara içme durumu:** *İçen:* "tıryaki veya bırakmış olan", *İçmeyen:* "hiç içmeyenler" olarak sınıflandırıldı.

**Çay içme durumu:** Çay ve kahve içme hakkında ayrı sorular sorulan kadınlar, kendi verilerine dayanılarak düzenli çay içenler (günde  $\geq 2$  fincan) ve çay içmeyenler " (günde 1 fincan veya içmeyen) olarak kategorize edildi (2 fincan çay =  $150$  ml= $3$  mg phytoestrogen içerir).

**Kahve alımı:** Düzenli kahve içenler "İçen" (günde  $\geq 2$  fincan), "İçmeyen" (günde 1 fincan veya içmeyen) (1 fincan kahve  $150$  ml= $50$  mg kafein) olarak sınıflandırıldı.

**Süt ve ürünleri yeme/içme durumu:** Günlük "düzenli - yeterli" ve "düzensiz veya nadir - yetersiz" olarak sınıflandırıldı. *Düzenli süt ürünü tüketen grup* [günlük süt ürünleri eşdeğeri olarak 1 su bardağı ( $120$  ml) süt veya yoğurt, veya iki dilim peynir ( $100$  gr), vb.] ve *düzensiz - yetersiz süt ürünü tüketen grup* ise ya hiç süt ürünü kullanmayan yada haftalık 1-2 bardak süt tüketen grup olarak belirlendi.

**İstatistiksel analizler:** Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 PC programı kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA (post hoc Bonferroni) testi ile; iki bağımsız grubun karşılaştırılması ise student *t* test ile yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi (ve/veya Fisher's exact test) kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

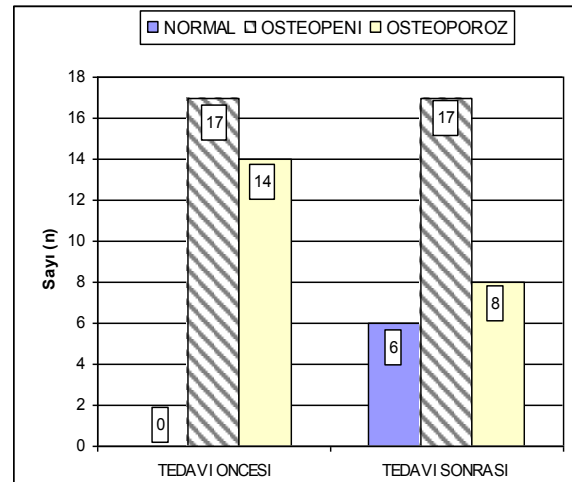
## BULGULAR

Çalışma toplam 31 hasta ile sonuçlandı. 31 hastanın beşinin (%16) HT, dokuzunun (%29) RLX, 17'sinin (%55) TIB aldığı saptandı. Hastaların yaş ortalamaları  $54.7\pm 8.1$  yıl; ortalama menarş yaşları  $13.1\pm 1.2$  yıl, ortalama menopoz yaşları  $44.2\pm 6.0$  yıldır. Hastalar genelde kilolu olup BKİ ortalamaları  $29.0\pm 6.2$ 'dir. Ortalama doğum sayıları

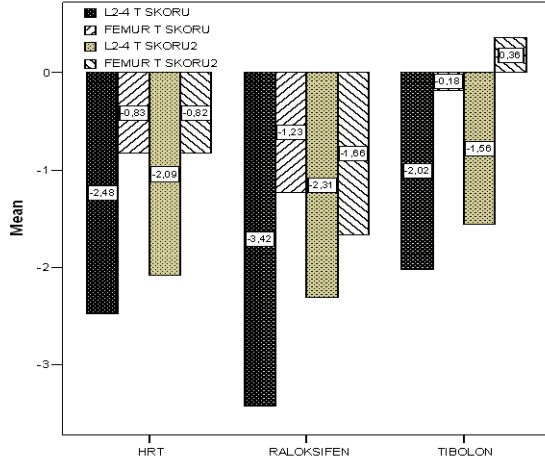
ise  $4.5\pm 2.7$ 'dir. Tedavi gruplarına göre demografik özellikleri de tablo 1'de gösterilmiştir. RLX grubu daha yaşlı ( $p=0.015$ ), TIB grubu ise daha obezdir ( $p=0.050$ ).

HT ( $n=9$ ) başlanan hastaların tümü 60 yaşın altındaydı, normal veya hafif kiloluydular, hiçbirinde DM yoktu, süt ve et ürünlerini fazla tüketiyorlardı. RLX ( $n=9$ ) başlanan hastaların çoğu hafif kilolu veya obezdi, birinde DM vardı, çoğunluğu çayı ve kahveyi az tüketiyor, sigara içmiyor, süt ve et ürünlerini fazla tüketiyordu. TIB ( $n=17$ ) alan hastaların da çoğu ( $n=15$ ) hafif kilolu veya obezdi, üçünde DM vardı, çoğunluğu sigarayı ve çayı az tüketiyor, yeterince süt ve et ürünleri alıyordu. Hiçbiri fazla kahve içmiyordu (Tablo 2). Tedavi öncesi yapılan meme USG bulgusu 29 (%93) hastada normal; iki (%7) hastada benign değişiklikler olarak saptanmıştır. Mammografide ise 14 (%45) hastada normal bulgular (BR1); 12 (%39) hastada benign değişiklikler (BR2); beş (%16) hastada muhtemel benign değişiklikler (BR3) saptanmıştır (Tablo 3 ve 4). Tedavi sonrasında yapılan meme USG ve mammografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesinde HT alan beş hastadan birinin EK 2 mm, birinin 3 mm idi; üç hasta ise TAH olmuştu. RLX alan dokuz hastadan dördü TAH olmuştu, üçünün EK 3 mm, birinin 4 mm, birinin ise 12 mm bulunmuştu. TIB alan 17 hastanın yedisi TAH olmuştu, dokuzunun EK 3 mm, birinin 4 mm idi (Tablo 5). Tedavi sonrasında ise HT alan hastaların EK'da değişiklik gözlenmedi. RLX alan hastaların üçünde EK 3 mm, birinde 4 mm, birinde 5 mm ölçüldü. TIB alan hastaların birinde EK 2 mm, sekizinde 3 mm, dördünde 1 mm olarak tespit edildi (Tablo 6). Tedavi öncesi ve sonrasında her üç ilaç grubu arasında EK'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 1:** Tedavi Öncesi ve Sonrasında Olguların OP Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 2. Tedavi Öncesi ve Sonrasında L<sub>2-4</sub> ve Femur T Skorlarındaki Değişimler

Tedavi öncesi 31 hastanın 17'si (%55) osteopenik, 14'ü (%45) osteoporotikti. Tedavi sonrası ise altı (%19) hastanın DEXA sonuçları normal sınırlar içine geriledi. Osteopenik 17 (%55), osteoporotik sekiz (%26) hasta saptandı (şekil 1).

Gruplar arasında DEXA sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup RLX alan grupta başlangıçta osteoporoz oranı daha fazlaydı (p=0.002).

Tedavi sonucu DEXA bulguları normale dönen altı hastanın biri HT, biri RLX, dördü de TIB tedavisi alan hasta grubundaydı (Tablo 7). Tedavi öncesi ve sonrası L<sub>2-4</sub> T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 2).

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özelliklerinin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı

Parametre	Tedavi Grupları			p
	HT n=5	RLX n=9	TIB n=17	
Yaş	47.8±6.1	60.1±9.4	53.8±6.2	=0.015
Kilo (kg)	59.8±8.1	68.8±13.3	75.6±12.8	=0.050
Boy (cm)	153.8±4.5	153.3±7.1	157.8±6.1	=0.182
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.0±3.4	28.8±4.7	30.2±7.1	=0.253
Gravida	5.0±4.2	7.8±3.3	4.6±2.9	=0.174
Parite	4.0±2.8	6.8±2.9	3.8±2.4	=0.096
Abortus	1.0±1.4	1.4±1.3	0.9±1.2	=0.708
Yaşayan	3.8±2.4	5.4±1.5	3.3±2.4	=0.214
Menarş yaşı	13.4±0.9	13.1±0.8	13.0±1.5	=0.815
Menopoz yaşı	42.8±6.1	43.2±7.3	45.2±5.4	=0.634

Tablo 2: Tedavi Gruplarına Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre		Tedavi Grupları			p
		HT n(%)	RLX n(%)	TIB n(%)	
Yaş	<60	5 (100)	6 (66.6)	12 (70.6)	=0.346
	≥60	0 (0)	3 (33.3)	5 (29.4)	
BKİ	<25	3 (60)	1 (11.1)	2 (11.7)	=0.115
	25-30	2 (40)	4 (44.4)	7 (41.2)	
	>30	0 (0)	4 (44.4)	8 (47.1)	
DM	Yok	5 (100)	8 (88.9)	14 (82.4)	=0.575
	Var	0 (0)	1 (11.1)	3 (17.6)	
Sigara	İçmeyen	3 (60)	7 (77.8)	15 (88.3)	=0.361
	İçen	2 (40)	2 (22.2)	2 (11.7)	
Çay	İçmeyen	3 (60)	7 (77.8)	13 (76.5)	=0.838
	İçen	2 (40)	2 (22.2)	4 (23.5)	
Kahve	İçmeyen	3 (60)	9 (100)	17 (100)	=0.102
	İçen	2 (40)	0 (0)	0 (0)	
Süt ve et ürünleri	Yetersiz	0 (0)	3 (33.3)	3 (17.6)	=0.308
	Yeterli	5 (100)	6 (66.7)	14 (82.4)	
Toplam		5 (100)	9 (100)	17 (100)	31

Tablo 3: Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplara Göre Meme USG Bulgusu Dağılımı

İlaçlar*	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	N	B	N	B
<i>HT</i>	5	0	4	1
<i>RLX</i>	9	0	9	0
<i>TIB</i>	15	2	12	5
<i>Total</i>	29	2	25	6

N:Normal, B:Benign değişiklik \* p>0.05

**Tablo 4:** Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplara Göre Mammografi Bulgusu Dağılımı

İlaçlar*	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			
	<i>BR1</i>	<i>BR2</i>	<i>BR3</i>	<i>BR1</i>	<i>BR2</i>	<i>BR3</i>	<i>BR4</i>
<i>HT</i>	4	1	0	3	1	1	0
<i>RLX</i>	3	3	3	2	2	4	1
<i>TIB</i>	7	8	2	6	4	6	1
<i>Total</i>	14	12	5	11	7	11	2

\* p>0.05

**Tablo 5:** Tedavi Öncesi Gruplara Göre EK Dağılımı

İlaçlar*	Tedavi Öncesi EK (mm)					Total
	<i>TAH</i>	2	3	4	>5	
<i>HT</i>	3	1	1	0	0	5
<i>RLX</i>	4	0	3	1	1	9
<i>TIB</i>	7	0	9	1	0	17
<i>Total</i>	14	1	13	2	1	31

\* p>0.05

**Tablo 6:** Tedavi Sonrası Gruplara Göre EK Dağılımı

İlaçlar*	Tedavi Sonrası EK (mm)					Total
	<i>TAH</i>	2	3	4	5	
<i>HT</i>	3	1	1	0	0	5
<i>RLX</i>	4	0	3	1	1	9
<i>TIB</i>	7	1	8	1	0	17
<i>Total</i>	14	2	12	2	1	31

\* p>0.05

**Tablo 7:** Tedavi Gruplarına Göre Başlangıçta ve Tedavi Sonunda DEXA Sonucuna Göre Hastaların Dağılımı

Tedavi Grupları			Tedavi Sonrası			
			<i>Normal</i>	<i>Osteopeni</i>	<i>Osteoporoz</i>	<i>Toplam</i>
Tedavi öncesi	<i>HT</i>	<i>Osteopeni</i>	1	1	0	2
		<i>Osteoporoz</i>	0	2	1	3
		<i>Total</i>	1	3	1	5
	<i>RLX</i>	<i>Osteopeni</i>	0	1	0	1
		<i>Osteoporoz</i>	1	2	5	8
		<i>Total</i>	1	3	5	9
	<i>TIB</i>	<i>Osteopeni</i>	4	9	1	14
		<i>Osteoporoz</i>	0	2	1	3
		<i>Total</i>	4	11	2	17
<i>Toplam</i>			6	17	8	31

## TARTIŞMA

Günümüzde osteoporoz tedavisinde hastanın yaşı, semptomları ve KMY derecesine bağlı olarak farklı tedavi modaliteleri kullanılmaktadır; ancak bu tedavilerin de başta meme dokusunda olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir ve takiplerinin düzenli ve detaylı yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda HT, RLX veya TIB alan 31 postmenopozal kadında bu tedavilerin KMY'ye etkileri değerlendirilmiş ayrıca meme dokusunda oluşabilecek değişiklikler yalnız mammografi ile değil USG ile de değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesi 31 hastanın 17'si (%55) osteopenik, 14'ü (%45) osteoporotikti. Tedavi sonrası ise altı (%19) hastanın DEXA sonuçları normal sınırlar içine geriledi. Osteopenik 17 (%55), osteoporotik sekiz (%26) hasta saptandı. Başlangıçta gruplar arasında DEXA sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup RLX alan grupta başlangıçta osteoporoz oranı daha fazla olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonucu DEXA bulguları normale dönen altı hastanın biri HT, biri RLX, dördü de TIB tedavisi alan hasta grubundaydı.

HT alan hastaların üçü osteoporotik, ikisi osteopenik iken tedavi sonunda bir hastanın bulguları normal sınırlara gerilemiş, bir hasta osteoporoz, üç hasta da osteopeni sınırlarında bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası özellikle L<sub>2-4</sub> T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). WHI (Women's Health Initiative Investigators) çalışmasında 0,625 mg/gün KEÖ (konjuge ekuin östrojen) + 2.5 mg/gün MPA (medroksiprogesteron asetat) ile plasebo karşılaştırılmış, 8506 kadına kombine tedavi verilirken 8102 kadına plasebo verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında kombine tedavi alan grupta gözlemlenen kalça ve klinik vertebral kırıklar 1/3 oranında azalmış (%23) ve toplam kırıklardaki azalma (%24) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (22). Yapılan birçok araştırmanın ortak verilerine göre, veriliş yolu fark etmeksizin uygun dozlarda kullanılan HT ile postmenopozal kemik yapım yıkım dengesizliği önlenir ve total KMY'de artış sağlanır (7,23).

RLX başlanan dokuz hastanın biri osteopenik, sekizi osteoporotikti. Tedavi sonucunda bir hastanın bulguları normal sınırlara gerilemiş, üç hastada osteopeni, beş hastada osteoporoz saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası L<sub>2-4</sub> T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). RLX, kemik dokusunda östrojene benzer etkiler gösterir. Delmas ve ark. (16) RLX kullandıkları vakalarda total vücutta %1.4 civarında KMY'de artış bulmuştu. Ettinger ve ark. (24) ise 1999'da MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasının 36 aylık sonuçlarını değerlendirdiğinde lomber omurgada %2.6 ve femur boynunda %2.1'lik

artışlar tespit etti. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada, T skoru -2.5 ile -1.0 arasında olan postmenopozal 207 kadın üzerinde 60 mg/gün RLX'in etkileri araştırılmış, Zheng ve ark. (25) tüm hastalara tedavi süresince 500 mg/gün Ca ve 200 IU/gün D vitamini de uygulamışlar; birinci yıl sonunda RLX grubunda lomber omurga ve total kalça KMY değerlerinde sırasıyla %2.3 ve %2.5 oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. Plasebo grubunda ise lomber omurga KMY değerinde %0.1 azalma, total kalçada %1.1 artış bulunmuştur. RLX kullanımı ile KMY'de istatistiksel olarak anlamlı artışların saptandığı daha birçok çalışma bulunmaktadır (26-30).

TIB başlanan 17 hastanın 14'ü osteopenik, üçü osteoporotikti. Tedavi sonucunda dört hastanın bulguları normal sınırlara gerilemiş, 11'inde osteopeni, ikisinde osteoporoz saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası özellikle L<sub>2-4</sub> T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Literatür sonuçları da bulgularımızı destekler niteliktedir. Ederveen ve ark.'nın (31) oofektomili ratlarda yaptıkları çalışmada TIB'un trabeküler kemik kitle kaybını etinil estradiol kadar iyi önlediği gösterilmiştir. Gallagher ve ark. (32) farklı TIB dozlarıyla yaptıkları çalışmada iki yılda KMY'de artış olduğunu göstermişlerdir. Postmenopozal kadınlarda yapılmış 10 yıllık bir çalışma sonunda da TIB'un kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (33). Yapılan bir metaanaliz de, TIB'un herhangi bir yolla alınmış östrojen preparatı kadar KMY'yi iyileştirmede etkin olduğunu göstermiştir (34).

Mammografik dansite artışının meme kanseri riskini arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Mammografi meme kanserinin erken tanısında altın standart olan yöntemdir ve 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (35,36).

Literatürde hormon tedavisinde kullanılan değişik preparatlarla meme dansite değişikliklerini irdeleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda, gruplar arasında tedavi öncesinde ve sonrasında yapılan meme USG sonuçları ve mammografi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05); RLX ve TIB kullanımı ile literatürle uyumlu olarak meme dokusunda anlamlı değişiklik görülmemiştir (37-41).

Kombine östrojen ve progesteron tedavisi uygulanan hastalarda ise literatürdeki çoğu yayının aksine (9,42,43) mammografik dansite artışına rastlanılmamıştır. Bu sonucun tedavinin süresinden ve olgu sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Valerie ve Javier (44), 280 olguda kombine hormon tedavisi ve RLX tedavisi uygulayarak bir yıl sonra

mammografi ile meme dansite değişikliklerini değerlendirmişlerdir. RLX'in meme dansitesini değiştirmedeği saptanırken, kombine hormon tedavisinin meme dansitesinde belirgin artışa neden olduğunu saptamışlardır. Freedman ve ark.'nın (45) en az 15 yıl önce histerektomi yapılmış, sağlıklı postmenopozal 168 olguya RLX ve östrojen tedavisi vererek yaptıkları iki yıllık çalışmalarında RLX ile meme dansitesinde değişiklik saptanmazken, östrojen tedavisi ile belirgin artış tespit etmişlerdir. Lundström ve ark. (42) ise HT sonrasında mammografik dansite değişiklikleri saptamış olmalarına rağmen, uzun süreli izlemde mammografik sonuçlarda çok az değişim olduğunu gözlemlemişlerdir.

Bush ve ark. (46) 1975 ile 2000 yılları arasındaki 65 epidemiyolojik çalışmayı (45 çalışma tek başına östrojenli hormon tedavisi içerirken, 20 çalışma kombine HT içermekteydi) incelemişlerdir. Sonuçta yaklaşık %80 çalışmada hormon tedavisinde meme kanseri rölatif riski %1 olarak saptanmıştır. Buna göre eldeki kanıtlar östrojen kullanımının veya kombine hormon tedavisinin meme kanseri riskini arttırdığına dair mevcut hipotezi desteklememektedir. Ek çalışmalar da bu sonucu değiştirmeyecek gibi görünmektedir. Her ne kadar hormon tedavisine bağlı meme kanseri riskinde küçük bir risk artışı mevcutsa da (özellikle 15 yıl veya daha uzun süre kullanımdan sonra) son zamanlarda yapılan mevcut geniş çaplı çalışmaların ışığında bu risk önemsenmeyebilir (9,43,46).

Marchesoni ve ark.'nın (47) yaptıkları bir çalışmada TIB verilen 43 hastadan sadece ikisinde dansite artışı saptanmıştır. Lundström ve ark.'nın (39) 158 hastayla yaptıkları çalışmada ise TIB alanlarda plasebo grubuna göre mammografi dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Pantidou ve ark. (40) aynı dozda TIB kullanan 45-62 yaşları arasındaki postmenopozal 83 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, beş yıldan az süreli kullanımda TIB ile mammografi dansitelerinde anlamlı değişikliği

rastlamamışlardır. Kutlu ve ark. (41) bir yıl süreyle TIB verdikleri 59 postmenopozal olguyu incelediklerinde %70 olguda meme dansitesinde belirgin bir değişiklik olmazken, düşük paternli meme dansitesine sahip kadınlarda meme yoğunluğunda hafif bir artış saptamış ve yüksek dansiteli grupta %16-25 oranında azalma izlemişlerdir. Boutet ve ark. (48)'nin değerlendirmesine göre ne RLX ne de TIB'un mammografik dansite artışına olumsuz etkileri görülmemiştir. Sonuçta osteoporoz tedavilerinin mammografi, USG ve fizik muayene ile sıkı takibinin kanser oluşumunu azaltabileceği kanısına varılmıştır.

1975 yılının sonlarında yapılan çalışmalarda östrojen ile yapılan hormon tedavisinin postmenopozal devredeki kadınlarda endometriyum kanseri riskini dört-yedi kat arttırdığı gözlenmiş olup bu bulgu sonradan yapılan epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır (13,14). RLX ve TIB kullanımının ise endometriyum kanseri riskini arttırmadığı vurgulanmaktadır. Aynı şekilde RLX'in endometriyal doku üzerine östrojen antagonist etki yaptığını gösteren çalışmalar da vardır (16,17). Bizim çalışmamızda da her üç ilacın tedavi öncesi ve sonrasında EK'nda istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadıkları saptanmıştır.

Sonuç olarak, her üç grupta da verilen tedavi sonucunda KMY'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Gruplar arasında da tedaviye cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Her üç tedavi de etkin bulunduğu hastaların demografik özelliklerine, semptomlarına göre ilaç seçimi yapılabilir kanaatindeyiz. Bizim çalışmamızda da, önceki çalışmalarda olduğu gibi tüm tedavi gruplarında meme ve endometriyumda belirgin değişiklikler saptanmamasına karşın; özellikle HT tedavisi alan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte meme dokusunda patolojik olmayan değişikliklerin olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Speroff L. Menopause and Postmenopausal Hormone therapy. In: Glass RH, Kasa NG, Speroff L (Eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed. Baltimore; Williams and Wilkins, 1996:583-649.
2. Hassa H, Ünlü C, Yakın K, ve ark. Hormon replasman tedavisi, İçinde: Ertüngealp E, Seyisoğlu H. (ed) Menopoz ve osteoporoz. İstanbul; Menopoz ve Osteoporoz Derneği, 2000:142-300.
3. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000;17(1):1-36.
4. Kara IH, Aydın S, Gemalmaz A, et al. Habitual Tea Drinking and Bone Mineral Density in Postmenopausal Turkish Women: Investigation of Prevalence of Postmenopausal Osteoporosis in Turkey (IPPOT Study). Int J Vitam Nutr Res 2007;77(6):389-397.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 1994;4(6):368-81.
6. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, Mustonen M, Salminen K, Ylikangas S; Indivina 321 Study Group. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. Menopause Int. 2007 Sep;13(3):116-23.

7. Rubinacci A, Peruzzi E, Modena AB, et al. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women. *Menopause* 2003;10(3):241-9.
8. Seidman H, Mushinski M, Gelb S, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer—United States. *CA Cancer J Clin* 1985;35(1):36-56.
9. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427.
10. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasonography for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol*;2001; 19(15):3524-3531.
11. Houssami N, Ciatto S, Irwig L, Simpson JM, Macaskill P. The comparative sensitivity of mammography and ultrasound in women with breast symptoms: an age-specific analysis. *The Breast*, 2002;11(2):125-130.
12. Ohta T, Okamoto K, Kanemaki Y, et al. Use of ultrasonography as an alternative modality for first-line examination in detecting breast cancer in selected patients. *Clin Breast Cancer* 2007;7(8):624-6.
13. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293(23):1167-70.
14. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowski K, et al. Hormone replacement therapy and Endometrial cancer risk, A Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):304-13.
15. Finkle WD, Greerland S, Miettinen OS, Ziel HK. Endometrial cancer risk after discontinuing use of unopposed conjugated estrogens. *Cancer Causes Control* 1995;6(2):99-102.
16. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337(23):1641-1647.
17. Azevedo GD, Prado MF, Ferriani RA, et al. Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal women: a transvaginal Doppler study. *Maturitas* 2004;47(3):195-200.
18. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Helmond for the Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints (THEBES) Study Group. Endometrial Effects of Tibolone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92(3):911-918.
19. Margaret ME, Chester HF, Stephen BE, Cathleen AC, Martin CM. BI-RADS Classification for Management of Abnormal Mammograms. *J Am Board Fam Med* 2006;19(2):161- 4.
20. World Health Organization. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1998.p.1-68.
21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998. p. 9 (document WHO/NUT/NCD/98.1).
22. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
23. Arrenbrecht S, Boermans AJ. Effects of transdermal östradiol delivered by a matrix patch on bone density in hysterectomized, postmenopausal women: a 2-year placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2002;13(2):176-83.
24. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
25. Zheng S, Wu Y, Zhang Z, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial in Beijing. *Chin Med J* 2003;116(8):1127-33.
26. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13(11):1747-54.
27. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 doubleblind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3444-50.
28. Liu JL, Zhu HM, Huang QR, et al. Effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84(4):269-73.
29. Prestwood KM, Gunnes M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2197-2202.
30. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999;10(4):330-336.
31. Ederveen AGH, Spanjers CPM, Quaijtaal JHM, Kloosterboer HJ. Effect of 16 Months of Treatment with TIBolone on Bone Mass, Turnover, and Biomechanical Quality in Mature Ovariectomized Rats. *J Bone Mineral Res* 2001;16(9):1674-81.



32. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of Bone Loss with TIBolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose-Finding Studies. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2001;86(10):4717-4726.
33. Rymer J, Robinson J, Fogelman GI. Ten years of treatment with tibolone 2,5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5(4):390-398.
34. Dören M., Nilsson J, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a metaanalysis. *Human Reproduct* 2003;18(8):1737-1746.
35. Boyd NF, Martin LJ, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001;3(4):314-321.
36. Byrne C, Schairer C, Brinton LA, et al. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2001;12(2):103-110.
37. Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):389-94.
38. Cirpan T, Akercan F, İtil IM, Gundem G, Bilgen I, Yucebilgin MS. Does raloxifene therapy affect mammographic breast cancer screening in postmenopausal patients? *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(2):177-178.
39. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of Tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):717-722.
40. Pantidou A, Kaplanis K, Chrissogonidis I, Destouni C. Mammographic changes during postmenopausal hormonal replacement therapy with TIBolone. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(4):493-494.
41. Kutlu T, Fiçicioğlu C, Başaran T, et al. Mammographic breast density changes after 1 year of Tibolone use. *Maturitas* 2004;48(2):133-6.
42. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):348-52.
43. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285(2):171-6.
44. Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):389-94.
45. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography. A clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(1):51-56.
46. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone Replacement Therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):498-508.
47. Marchesoni D, Driul L, Ianni A, et al. Postmenopausal hormone Therapy and mammographic breast density. *Maturitas* 2006;53(1):59-64.
48. Boutet G, Boisserie-Lacroix M, Trillaud H. Menopausal hormonal therapies: impact on mammographic breast density. *J Radiol.* 2004;85 (10 Pt 1):1673-86.