

GİRİŞ

Ortalama yaşam süresinin uzaması, kadın hayatının evrelerinden biri olan menopoz dönemini de uzatmıştır. Ülkemizde yapılan sayımlara göre kadınlarda ortalama ölüm yaşı 72 olarak tespit edilmiştir. Menopoza girme yaşı 46-52 arasında değişmektedir. Menopozun erken ve sonraki dönemlerinde karşılaşılabilecek problemlerin giderilerek yaşam kalitesinin artırılması biz hekimlere zorunlu hale getirilmiştir. Menopoz; overlerin yaşlanması ve folliküllerin atrezisine bağlı olarak over fonksiyonlarının kaybını takiben menstruasyonun kalıcı olarak kesildiği andır. Normal ovulatuvar siklulardan menstruasyonun kesilmesine kadar geçen değişim dönemini kapsayan döneme “perimenopozal geçiş yılları” denir ve menstrüel siklulardaki düzensizliklerle karakterizedir. Yunanca merdiven kelimesinden üretilen “klimakteriyum” ise kadın hayatının üretkenlik çağından perimenopozal geçiş devresi ve menopozdan geçip postmenopozal yıllara ulaştığı dönemi gösterir (1,2).

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. Menopoz yıllarını medikal yardım olmadan geçiren bir kadını bekleyen vazomotor bulgular, ürogenital, kardiyovasküler hastalıklar ile osteoporoz sorunu üzerinde ciddi şekilde durulması gerekir. Bu konular sadece kadınların değil, ailelerinin, iş çevrelerinin, toplumun sorunları olabilmektedir (3).

Hormon replasman tedavisi (HRT), menopozal kadınların erken dönemdeki vazomotor semptomlarını hızla ortadan kaldırırken, osteoporoz görülme sıklığını azaltır. HRT kontrolsüz kullanıldığında birtakım riskler ortaya çıkar. Uterusu olan kadınlarda tek başına östrojen tedavisinin verilmesi endometriyum kanseri riskini artırırken, meme dansitesindeki artış tek başına östrojen kullanıcılarında yaklaşık %10-20, östrojen progestin kullanıcılarında ise %20-35 olarak bulunmuştur. Memede rastlanılan lezyonların ayırıcı tanısının doğru olarak yapılması olgunun prognozu yönünden çok önemlidir. Meme kanseri tedavisindeki en etkili yöntem erken tanıdır. Erken tanı konması ve uygun tedavi yöntemlerinin zamanında başlatılması ile

hastaların yaşam sürelerinin belirgin derecede uzaması bu tanı yöntemlerinin önemini artırmıştır. Zamanımızda meme hastalıkları tanısında en sık kullanılan diyagnostik yöntemler mammografi, ultrasonografi ve tanıya yönelik girişimsel işlemlerdir (4). Mammografi “*altın standart*” bir yöntemdir. Mammografinin lezyon saptama duyarlılığı %85-97 arasındadır. Diyagnostik amaçlı meme ultrasonografisi noninvaziv, kolay uygulanan, ucuz ve radyasyon içermeyen bir modalitedir. Kistik lezyonlarda tanıda etkinliği %95’in üzerindedir (5-7). Radyolojik olarak dens memelerde ve mammografide saptanan lezyonun solid ve/veya kistik ayrımında yararlıdır.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran ve tedavi alan postmenopozal osteoporozlu kadınların takipleri sürecinde meme ve endometriyumdaki değişimlerin ultrasonografi (USG) ile incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

MENOPOZ

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; WHO)'nın bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul görerek kullanılan tanıma göre “ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır” (12). Histerektomi ve ooferektomi sonrası kadında menopoz görülmektedir buna da cerrahi menopoz denir. Bu tip menopozdaki kadınlarda vazomotor semptomların, fizyolojik menopozdakine göre daha ağır ve sık olduğu kabul edilmektedir (13).

Menopozun menstruasyonun sonlanmasıyla başladığı ya da görülen son adetten kısa bir süre önce ortaya çıkması düşüncesi günümüzde terkedilmiştir. Menopoz belirli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar oluşan çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Menopoz, aslında retrospektif olarak tanımlanan bir kavramı vurgular. Eğer bu dönemdeki kadın bir yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son adete menopoz denilir ve kadın için “menopoza girmiş” söylemi kullanılır. Bu andan sonraki döneme postmenopozik devre, önceki döneme premenopozik devre adı verilir.

Menopoz yaşı; hereditör faktörler, sosyal faktörler, beslenme, çevresel faktörlere göre değişmektedir (14). Menopoz yaşı 45-55 yaş arasında ve ortalama 51.4 olarak bildirilmektedir (1,15). Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, ülkemizdeki menopoz yaşının 46.7 olduğu anlaşılmaktadır. Postmenopozal kadınların genel nüfusta oranı 1/5'dir (15).

Menopoz, kadınlarda iki sürece bağlı gelişir: gonadotropinlere duyarlı oositler overde tükenirken, geride kalan az sayıdaki oositler de gonadotropinlere yanıt vermezler. Yapılan histolojik gözlemlerde, postmenopozal dönemdeki kadınların ovaryumlarında da bazen primordial folliküller bulunmuştur. Bu, fonksiyonel olarak normal olan folliküllerin daha önce tüketildiğini düşündürür. Bunun sonucunda, kadın yaşlandıkça, gonadotropine direnci artmış ve hormonal aktivitesi azalmış folliküllere sahip olur (1,8). Reprodüktif çağıdaki bir kadında ortalama 40.000 primordial follikül olduğu hesap edilmektedir. Bir kadın reprodüktif süreç açısından ancak bunun ortalama 400 tanesini ovulasyon amaçlı kullanacaktır. Ovulasyon olan

folliküller korpus luteum haline gelip, atreziye uğrarken bu periyot sırasında harekete geçmiş, fakat dominant olmamış folliküllerde devamlı atreziye uğrarlar (13,16). Menopoza varıldığında primordial folliküller ya tamamen ortadan kalkar veya sayılabilir orana yani başka deyişle 5-10 adet kalır. Birçok araştırmacı bu pik azalmanın ortaya çıkmasında over damarlarının yaşlanmasının rolü olduğunu ileri sürmektedir (17,18). Bu oosit ve follikül kaybı en sonunda östrojen ve inhibinde azalma ile sonuçlanır. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde meydana gelen değişiklikler, perimenopoza ait menstruel düzensizliklerden sorumludur. Östrojen seviyesi preovulatar düzeyine ulaşamadığından, anovulatar sikluslar oluşur (10, 20). Menopozda inhibin azalması, FSH'un yükselmesine yol açmaktadır. Artmış FSH, hızlı folliküler gelişime neden olmakta ve bunu izleyen siklusun kısalması perimenopozun ilk belirtisi olmaktadır. Folliküllerin sayısının daha da azalması ile östrojen yapımı düşmeye başlar ve ani LH artışı olur. LH indüksiyona uygun olmayan düzeye ulaştığından, ovulasyon durabilir veya daha sık olarak düzensizleşir. Bu hormonal tablo, klinik yönden düzensiz sikluslar ve kısalmış luteal dönemle veya karşılanmamış östrojen uyarısının eşlik ettiği anovulatar sikluslar ve endometriyal hiperplazi ile beraberdir. Ovulasyon tamamen durduğunda LH yükselmeye başlar ve adetlerin kesilmesi ile menopoz oluşur. Yine de overlerde cevap verecek follikül kaldığından, ilk bir iki yılda klinik bulgu ve semptomların yanında laboratuvar bulgularının da tersine dönebileceği akılda tutulmalıdır. Postmenopozal overler normalde östrojen ve progesteron salgılayan folliküllerden yoksun olmasına karşın, birçok postmenopozal kadın tamamen östrojensiz değildir. Perimenopozda, 40 mIU/mL veya üstünde FSH değerlerine sıklıkla rastlanır. 100 mIU/mL'nin üstündeki değerler hemen daima folliküler tükenmeyi gösterir. FSH, puberteden beri ilk kez LH düzeylerini aşmıştır. LH ve FSH'daki maksimum artış, menopozdan sonraki ilk 2 -3 yıl içinde saptanır. FSH ve LH, kastrasyon düzeyine (40 mIU/mL) çıkar, serum östradiol konsantrasyonu ise 20 pg/mL'nin altına düşer (11,20). Premenopozdaki kadınların dolaşımdaki başlıca östrojen, 17- β östradioldür. 17- β östradiolün serum konsantrasyonları, over follikülünün ve corpus luteumun olgunlaşması ve involüsyonuna bağlıdır. Premenopozdaki kadınlarda uygulanan ooforektomi, dolaşımdaki östrojen yoğunluklarını, ortalama 120 pg/mL'den 18 pg/mL'ye düşürür. Buna göre, dolaşımdaki östradiolün %95'i over kökenlidir. Folliküller tükendikçe

östradiol konsantrasyonları giderek düşer. Zaman geçtikçe daha az östradiol kalır ve östradiol yoğunlukları, premenopozda ooforektomi geçirmiş kadınların östradiol düzeyine yaklaşır (20). Postmenopozdaki baskın östrojen ise, östrondur. Over veya adrenal, hemen hemen hiç östron üretmez. Postmenopozda yapılan ooforektomi, dolaşımdaki östron veya östradiol düzeylerinde anlamlı değişime yol açmaz. Östronun çoğu, androstenedionun, ekstrasglandüler aromataz tarafından periferik dönüşümünün ürünüdür. Aromataz karaciğer, yağ dokusu ve bazı hipotalamik nukleuslarda bulunmuştur. Ekstrasglandüler aromatazın aktivitesi, yaşa ve vücut ağırlığına bağlıdır. Postmenopozdaki kadınlarda östradiolün hepsi, östrondan östradiole dönüşümünün ürünüdür. Postmenopozda, testosteron yapımı sabit kaldığı halde, testosteronun sadece yaklaşık %0.1'i östradiole dönüşür. Menopozdan sonra, östron miktarı, östradiolün dört katına çıkmaktadır (20). Klimakteriyumda kısmen overden salınan androjenlerin düzeyleri de düşmektedir. Postmenopozdaki kadınlarda, DHEAS ve DHEA düzeyleri sırası ile %20 ve %40 düşüş göstermektedir. Östrojen takviyesi, DHEAS değerlerinde iki kat artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, bu iki androjenin azalma sebebi herhalde östrojen yetmezliğidir. Serum kortizol düzeyleri ise östrojen tedavisinden etkilenmemektedir. İn vitro verilere göre, östrojen, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazın bir nonkompetitif inhibitörüdür. Bu bölgedeki kısmi blok, DHEA ve DHEAS yapımını arttıracaktır (20). Doğurganlık çağındaki kadında en fazla üretilen androjen olan androstenedion klimakteriyumda azalır. Postmenopozal kadında, androstenedion yapımı 1500 pg/mL'den 800 pg/mL'ye düşer. Postmenopozdaki over, dolaşımdaki androstenedionun ancak %20'sini sağlar. Postmenopozda testosteron düzeyleri azalır, fakat bu azalış östrojeninkine eşdeğer değildir. Premenopozda, dolaşımdaki testosteron kaynakları; overler (%25), adrenal bez (%25), ve androstenedionun ekstrasglandüler dönüşümü (%50)'dür. Postmenopozdaki overler, premenopozdakinden daha fazla testosteron yapar ve dolaşımdaki yoğunlukların yaklaşık %50'sini oluşturur (20). Postmenopozal kadınlarda ovaryan venlerdeki testosteron seviyelerinde büyük artışlar bulunmuştur. Bu artışlar, postmenopozal overin premenopozal overe göre daha fazla testosteron salgıladığı hipotezini desteklemektedir (8).

Menopozda sepmptomlar ve klinik bulgular:

a) Genital sepmptomlar; Mastalji, memede hassasiyet, meme derisinde pigmentasyon artışı, amenore, metroraji, oligomenore, tekrarlayan vajinal enfeksiyonlar, vajinal atrofiye bağlı disparoni, kuruluk, yanma hissi, vajinismus, dizüri, sık idrar yapma, sıkışma hissi, suprapubik ağrı, geręek üriner inkontinans.

b) Ekstragenital sepmptomlar; Vazomotor belirtiler (sıcak basması, terleme, üşüme, ciltte kızarıklık); cilt belirtileri (kuruma, kırışma, incelme, cilt yağının azalması, sağ kuruluğu ve dökülmesi, tırnaklarda kırılma); nöropsişik belirtiler (insomnia, mental uyarılma, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, disfori, halsizlik, yorgunluk, libido azalması, parestezi, kulak çınlaması, depresyon, bağ dönmesi, migren, bağ ağrısı); gastro-intestinal şikayetler (dispepsi, intestinal distansiyon, konstipasyon, kolon spazmı); kardiyovasküler belirtiler (prekardial ağrı, fonksiyonel aritmi, çarpıntı hissi); lokomotor sisteme ait belirtiler (adale ağrısı, eklem ağrısı, vücut hacminde azalma); oftalmik şikayetler (göz kuruması, maküler şikayetler); progesteron azalmasına bağlı belirtiler (ses değişiklikleri, ödem oluşumuna eğilim, mastodini) (14).

c) Uzun süreli östrojen eksikliğine bağlı geç dönemlerde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen kalıcı sistem değişimleri (kardiyovasküler sistem ve kemik dokusuna ait değişimler) (1).

Geç menopoz döneminde osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış hayati önem taşımaktadır (14, 20).

Vazomotor Semptomlar

Perimenopoz ve postmenopoz kadınların % 75 -85'i ateş basması ve terleme şikayetinden yakınır. Östrojen yetersizliğinin klasik sepmtomu sıcak basmasıdır (21). Ateş basmaları geceleri ve stres zamanlarında daha sık ve daha şiddetlidir. Doğal menopozlu hastaların en az yarısında, cerrahi menopozlu kadınların daha fazla sırda hissedilir (20,22). Fizyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte hipotalamus orijinli olup östrojen eksikliğinin sonucu olduğu düşünölmektedir (23).

Psikolojik ve Cinsel Fonksiyonlara ait değişimler

Östrojen uykuya geğişi kolaylaştıran ve uykunun “Rapid eye movement” fazını hem sayı hem de süre olarak arttıran bir hormondur. Premenopozal dönemde duygusal denge zayıf uyku paterniyle bozulabilir (24). Asepmptomatik olduğu rapor

edilen postmenopozal kadınlarda bile östrojen tedavisiyle insomniada iyileş me elde edilebilir (1). Östrojenin mental fonksiyonlar üzerine direk etkisi olduğu görülmektedir ve hormon tedavisinin postmenopozal kadında hem kısa hem de uzun süreli hafızayı arttırdığı gösterilmiştir (25,26). Postmenopozal kadınlarda yaşlanma ve çocuk doğurma yeteneklerinin kaybolması psikolojisinin yanısıra, cinsel yönden dişilik görevinin azalacağı veya kaybolacağı endişesi yerleşebilir. Bu duyguları kompanse etmek amacı ile psikolojik ve sosyal yapılarına göre bazı klimakterik kadınların cinsel isteklerinde ve koitus frekanslarında artışlar gözlenebilir (27).

Atrofik değişiklikler

Postmenopozal kadınlarda, vajina epitelinde farklı derecelerde atrofik değişiklikler oluşur. Vajina zamanla kısalır ve daralır. Vajina cildi incelmış, rugalar düzleşmiştir. Östrojen yetersizliği sonucu, vajina epiteli hücrelerinde yeterli glikojen depolanamaz. Döderlein basilleri için yeterli gıda ortamı kaybolduğundan bu bakterilerin yerine çeşitli bakterilerden oluşan bir flora oluşur. Vajinanın asit reaksiyonu geriler. Bu nedenlerden dolayı, vajinal atrofi ve lokal bakteriyel yayılım, vajinal akıntı ve kaşıntıyı erken dönemde başlatabilir. Vajinal epitelin ileri derece atrofisi ile kapiller yataklar giderek seyrekleşir; hiperemik görünümün yerini, düz, parlak ve soluk renkli görünüm alır (8,28). Serviks uterusinin rengi de, vajina gibi soluklaşır. Östrojenlerin azalmasına paralel olarak servikal kanalı döşeyen silindirik epitelin yerini yassı epitel alır (28). Genellikle serviks küçülür ve servikal mukus salgısında azalma olur. Bu durum disparoni şikayetine neden olabilecek vajinal kuruluşu artırır (8). Hem endometriyum hem de myometriyumun küçülmesiyle birlikte, uterus atrofiye uğrar. Bu küçülme, küçük ve orta boy uterus myomu olan kadınlar için faydalıdır. Myomun boyutlarındaki küçülme ve semptomların kaybolması, sık olarak cerrahi tedavi gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Folliküler aktivitenin durmasıyla, endometriyumun uyarımı da son bulur. Bu doku yalnız uterus içinde değil, ektopik yerleşimde de inaktif olur. Böylece, endometrioze semptomatik alanları giderek küçülür ve daha az rahatsızlık verir. Ayrıca tubalar ve overler de küçülür (8).

Kardiyovasküler sisteme ait değişiklikler

Reproduktif dönemdeki kadınlar, aynı yaştaki erkeklere oranla 2.5 -4.5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahipken, 55 yaşını aşmış bir kadında

koroner damar hastalığı görülme sıklığı, 35 -54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir. Böylelikle 50 yaşından itibaren bir kadının yaşamı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma ihtimali %46, hastalıktan ölüm ihtimali %31'e ulaşır. Yapılan çalışmalar reproduktif dönemde östrojenin kardiyoprotektif etkisini ortaya koymaktadır. Nitekim genç erişkinlik dönemindeki erkeklerle kadınlar arasındaki farklılık, menopoza takiben yavaş yavaş ortadan kalmaktadır. Yaklaşık 10 yıl sonra eşit düzeylere ulaşmaktadır. Böylece kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümler, postmenopozal kadınlarda ilk sıraya yerleşmektedir (27,29). Epidemiyolojik araştırmalar, kardiovasküler hastalık riskinin östrojen alan postmenopozal kadınlarda, hormon tedavisi görmeyen, aynı yaş grubuna mensup kadınlara nazaran %50 oranda daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Büyük ölçüde, östrojenin kan lipid profiline olan olumlu etkisine bağlanan bu risk azalmasının, kısmen östrojenin doğrudan damar sistemi üzerine olan etkisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Östrojenin periferik damar direncini düşürdüğünü, damar dilatasyonuna neden olduğunu ve kapiller kan dolaşımını artırdığını ortaya koyan araştırmalar mevcuttur (30-32).

OSTEOPOROZ

Osteoporozun ilk defa kesin tarifi 1829 yılında histolojik olarak gözele kemik anlamına gelen “porous bone” başlığı altında Strasbourg'lu patolog Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. Son olarak osteoporoz 2000 yılında National Institutes of Health tarafından tanımlanmış ve düşük kemik kütlesi, kemiğin mikromimarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize sistemik bir hastalıktır olarak ifade edilmiştir (33).

Sınıflandırma:

- | | |
|-----------------------------|------------------------|
| * Yaşa göre | -juvenil osteoporoz |
| | -erişkin osteoporoz |
| | -senil osteoporoz |
| * Lokalizasyona göre | -genel osteoporoz |
| | -bölgesel osteoporoz |
| * Tutulan kemik dokuya göre | -trabeküler osteoporoz |
| | -kortikal osteoporoz |
| * Etyolojiye göre | -primer osteoporoz |

- sekonder osteoporoz
- * Histolojik görünümüne göre
 - hızlı döngülü osteoporoz
 - yavaş döngülü osteoporoz

Günümüzde yaygın olarak etyolojiye göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır. Etiyolojik yönden primer ve sekonder olmak üzere iki grupta gözden geçirilebilir. Vakaların büyük çoğunluğu (%80) primer osteoporoz olarak karşımıza çıkarken sadece %20'si diğer hastalıklara sekonder olarak oluşmaktadır.

Primer osteoporoz:

A-İdyopatik Juvenil Osteoporoz: Puberte öncesi kız ve erkek çocuklarda görülür. 2-4 yıl süren akut bir klinik seyir takip eder ve kemik büyümesi devam ederken spontan bir remisyon olur.

B-İdyopatik osteoporoz: (nedeni tam aydınlatılamayan premenopozal kadın, gebelik, genç ve orta yaşlı erkek) Genç erişkinlerde her iki cinsten de görülen etyolojisi kesin bilinmeyen, omurga, kaburgalar ve iskeletin uzun kemiklerinde kırıklarla seyreden tipidir. Klinik gidiş hafif veya ağır olabilir ancak genelde ilerleyici ve tedaviye dirençlidir.

C-İnvolyusyonel osteoporoz: En sık görülen şekildir. Orta yaşlarda başlayarak, yaşla birlikte artar. Bu tip osteoporoz iki gruba ayrılır. Menopoz sonrası oluşan Tip I, yaşlandıkça oluşan ise Tip II.

Tip I Postmenopozal Osteoporoz: Trabeküler kemik kaybı normalden oldukça fazla, kortikal kemik kaybı ise normalden hafif yüksektir. Omurgadaki kırıklar genellikle "crush" tipi olup ağır ve deformasyonla birliktedir. Kemik kaybının hızlandığı bu dönemde trabeküler yapılar zayıflar ve omurgada akut çökmeler gözlenir. Bu dönemde östrojen kaybına bağlı olarak kemik kaybı hızlanır, parathormon (PTH) sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar, 1 alfa -25 (OH)² vitamin D yapımındaki azalma ile birlikte barsaktan kalsiyum absorpsiyonu azalır, bu da kemik kaybını hızlandırır.

Tip II Senil (yaşlılığa bağlı) Osteoporoz: 70 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde etkilendiği yavaş kemik kaybı mevcuttur. Omurga kırıkları kama tipi kırıklardır ve hastada "yaşlı kadın kamburu" diye tarif edilen dorsal kifozaya neden olur. Kemik yoğunluğu değerleri gerek trabeküler gerekse kortikal kemikte düşüktür. Senil osteoporozlu hastalarda kemik kaybından sorumlu iki mekanizma; barsaktan

kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu sekonder gelişen hiperparatiroidizm ve kemik formasyonunun bozulmasıdır.

Sonuç olarak postmenopozal dönemde kemik rezorpsiyonunun hızlı, formasyonun yavaş olduğu şekilde (hızlı kemik kaybeden, hızlı turnoverlı tip) karakterize kemik kaybı hakimken, senil osteoporozda kemik rezorpsiyonunun artmayıp, formasyonun azaldığı bir kayıp mevcuttur (yavaş kemik kaybeden, yavaş turnoverlı tip).

Sekonder osteoporoz :

a- Endokrin nedenler: Hipogonadizm, over agenezisi, hipertirodi, hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, Diabetes Mellitus

b- Malign nedenler: Multiple myelom, lösemi, lenfoma, mastositis

c- İlaçlar: Heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapötikler, steroidler

d-Kollajen sentez bozuklukları: Homosistinüri, Ehler -Danlos sendromu, osteogenesis imperfekta, Marfan sendromu

e- Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer bilier siroz, subtotal gastrektomi, hemokromatozis, malabsorbsiyon

f- Beslenme: Diyetle kalsiyum azlığı, proteinden zengin diyet

g- İmmobilizasyon

h- Diğer: albinizm, sigara (33-35).

Osteoporozun en sık görülen formu olan primer osteoporoz, genellikle 45 yaştan sonra başlar ve yaş ilerledikçe görülme insidansı artar. 50 – 60 yaş arasında kadınlarda prevalans %40–55, 60–70 yaş arasında %75, 70 yaş üzerinde ise %85 -90 olarak bildirilmektedir (36). Osteoporoza bağlı kırık insidansında bölgesel farklılıklar önemli rol oynar. Bunun nedeni özellikle ırklar arasındaki iskelet boyutlarının farklı olması ile açıklanabilir. Asyalı ve beyaz kadınlarda osteoporoz yaygın iken, Afrika kökenli Amerikalı siyah kadınlarda nadir olarak izlenmektedir (37) .

Bugüne kadar epidemiyolojik çalışmalarda osteoporoz oluşumu için bilinen risk faktörleri listeler halinde bildirilmişse de bunların ne oranda osteoporoz yaptığına dair kesin ölçümler ve sonuçlar yoktur. Az çok hepsi deneyler sonucu bazı varsayımlara bağlıdır. Osteoporoz oluşumu için bilinen risk faktörlerini iki grupta toplamak mümkündür.

1-Genetik: Beyaz ve Asyalı olmak, aile hikayesi, düşük ağırlık (<58).

Hayat tarzı: Sigara, inaktivite, kronik immobilizasyon, nulliparite, aşırı egzersiz (amenore), erken menopoz, geç menarş, puberte.

Beslenme: Düşük kalsiyum alımı, vejetaryan diyet, aşırı alkol alımı, sürekli fazla protein alımı.

2-Hastalıklar: Anoreksia nervosa, çölyak hastalığı, tirotoksikosis, hiperparatiroidizm, Cushing's sendromu, tip I diyabet, osteogenesis imperfekta, romatoid artrit, hemolitik anemi, fenilketonuri, endometriosis, sarkoidoz, hiperprolaktinemi, akromegali, Turner sendromu.

İlaç kullanımı: Tiroid replasman tedavisi, glukokortikoidler, lityum, kemoterapi, GnRH agonistleri, siklosporin, heparin, kumadin, antikonvulsanlar.

Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz birçok vakada sessiz bir hastalık olarak kalır. Hafif bir ağırlık kaldırma gibi günlük aktiviteler sırasında vertebra kırığı oluşunca veya düşme sonucu kalça kırığı gelişene kadar osteoporoz tanısı konulmayabilir. Osteoporozlu hastaların tanısı, tedavisi ve takibinde öykü ve fizik muayenenin yanında kullanılan tanı yöntemleri şunlardır:

A-Görüntüleme yöntemleri

a-Radyografik incelemeler

b-Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri

c-Kemik sintigrafisi

B-Laboratuvar testleri

C-Kemik biyopsisi

Osteoporoz tedavisinin amacı hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini artırmak, kaybolan kemik kütesini yerine koymaya çalışmak, komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmektir. Osteoporoz oluşumunda kemik yapım-yıkım dengesi bozulmuştur. Yıkım, yapımın önüne geçmiştir. Bu nedenle osteoporoz tedavisinde rezorpsiyonun önlenmesi daha öncelikli görünmektedir. National Osteoporosis Foundation (NOF); T skoru -2 ve altında olan hastalara ve T skoru -1,5 ile -2 arasında olup bir veya daha fazla risk faktörü olan tüm kadınlara tedavi verilmesini tavsiye etmektedir (38).

Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar:

- Kalsiyum
- Vitamin D metabolitleri
- Östrojenler
- Kalsitonin
- Bifosfonatlar
- Anabolik steroidler
- Tibolon
- İpiriflavon
- Selektif östrojen reseptör modölatörleri

Kemik formasyonunu artıran ilaçlar:

- Parathormon
- Anabolik steroidler
- Floridler

MEME VE MENOPOZ

Meme glandı süt üretimi gibi özel bir görevi olan modifiye bir apokrin ter bezidir (39-41). Memenin şekil, büyüklük ve durumu kadının hayatı boyunca sürekli bir değişim içerisinde. Ayrıca ırk ve yaş faktörleri yanında; doğum, menstruasyon, gebelik, emzirme ve menopoza gibi çeşitli fizyolojik faktörlerle değişiklik gösterir. Puberteden sonra her bir menstruel siklusa, gebelik ve laktasyondaki değişiklikler ve son olarak menopozda memelerde involüsyon izlenir. Bütün bu dönemlerde memenin makro ve mikroanatomisi farklı özellikler gösterir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150-400 g ağırlığında, 10-12 cm çapındadır. Kalınlığı orta kısımda 5-7 cm'dir. Laktasyonda ağırlığı 500 gramın üzerine çıkar (41,42). Normal erişkin kadın meme dokusu epitelyal ve stromal elemanlardan oluşur. Dallanan duktus yapıları ile birleşen lobüller epitelyal komponenti oluştururken; değişik oranlardaki adipoz ve fibröz bağ dokusu, stromal komponenti meydana getirir. Yaş ve hormonların etkisi altında meme dokusunun belirgin bir iç dinamiği vardır (41). Eksojen hormonların, hormon replasman tedavilerinin meme lerin mammografik görünümüne etkisi olabilir. Östrojen tedavisi altındaki bazı kadınlarda memelerin

dansitesinde diffüz artış, multifokal asimetrik dansiteler, kist formasyonları görülebilir (43-45).

Embriyoloji ve anatomi

İnsan memesi, embriyolojik gelişmenin 6. haftasında maksilladan kasığa dek uzanan ektodermal bir kalınlaşma şeklindedir. 5. ayda insan memesi deri altı bağ dokusu içinde yelpaze şeklinde dağılan 15-20 adet uçları topuz şeklinde genişlemiş süt kanalları şeklinde izlenir. Eğer primitif süt bandının gerilemesinde ya da dağılımında bir yetersizlik olursa, kadınların % 2 -6'sında görülen aksesuar meme dokusu oluşur. Özellikle aksiller bölgede bulunan aksesuar meme dokusu mammografide asıl meme parankiminden ayrı olarak görülebilir (39 -41,46). Doğumda ve çocukluk döneminde memede sadece rudimanter duktuslar bulunur. Pubertede hipofizer FSH ve LH overlerden östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojen uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır. Erken adolesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojenin etkisi longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktül tomurcuklarının oluşumunu stimüle etmektedir. Periduktal bağ dokusu ve yağ depolanması artar. Pubertede mammografik olarak meme çok dens ve homojen görülür. Erişkin memesinde progesterona yanıt olarak lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur (39,47).

Meme parasternal çizgi, orta aksiller çizgi ve 2.-6. kostalar arasında kalan alanda büyük kısmı M. pectoralis major üzerine oturmuş bir bezdir. Derinliği M. pectoralis majörün aponevrozuna kadardır. Ter bezlerinin apokrin sınıfındandır. Bazı kadınlarda meme dokusunun koltukaltı kuyruğu diye adlandırılan bir çıkıntısı M. pectoralis majörün alt kenarı boyunca yana ve yukarı giderek koltuk altı çukuruna kadar varır (48).

Memenin anatomisi dört kata ayrılarak incelenebilir;

a-Deri tabakası

b-Deri altı dokusu

c-Meme bezi

d-Meme arkası gevşek bağ dokusu yağ tabakasıdır.

Memenin kanlanması

Memenin kanlanması başlıca üç arterden sağlanmaktadır; A. torasica interna, A. torasica suprema, A.torasica lateralis (16,49,50).

Memenin venöz dolaşımı, arteryal dolaşıma paralel seyreder. Meme venleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir;

Yüzeysel ciltaltı venleri; sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşan yüzeysel venler, Vena mammaria internaya açılmak üzere perforan venlere katılırlar.

Derin venler üç grupta toplanmıştır:

- 1) Vena mammaria internanın perforan dalları
- 2) Aksiller ven
- 3) İnterkostal venler

İnterkostal venler, Vena azigosa ve oradan Vena kava süperiora açılır. İnterkostal venler ayrıca Vertabral venler ile doğrudan ilişkilidir (16,49).

Memenin lenfatik sistemi

Memenin lenfatik drenajı başlıca üç yoldan olur (42,51);

1. Aksiller lenf nodları (meme lenf akımının %75-97'si)
2. Parasternal (mammaria interna) lenf nodları (meme lenf akımının %3 -25'i)
3. Posterior interkostal lenf düğümleri

Memenin sinirleri

Pleksus servikalis ve interkostal sinirlerden gelen geniş sinir ağı vardır.

Meme fizyolojisi

Meme gelişimi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur (17,52). Östrojen ve progesteronun normal meme gelişiminde önemli görevleri vardır. Östrojen ve progesteron reseptörleri, meme dokusunda hem epitel hem de stroma hücrelerinde bulunmaktadır. Östrojen ve progesteron major fizyolojik etkilerini hücre nükleusundaki reseptörlerine bağlanarak yaparlar. Ayrıca östrojenlerin meme dokusundaki bazı etkileri stromayı etkileyerek büyüme faktörlerinin artırılması yoluyla parakrin ve otokrin mekanizmalarla olmaktadır (53-55).

ER, östrodiola yüksek afinite ile bağlanır ve DNA sentezi, hücre bölünmesi ve büyüme faktörleri ve progesteron yapımı artar. İki ER geni vardır. İlk bulunan ER-

α ve son bulunan ER- β . Meme dokusunda her iki reseptör de bulunmaktadır. DNA'ya bağlanma yerleri %97 ve östrojenlere bağlanma yerleri %60 benzerdir. Bu durum ER- α ve ER- β reseptörlerinin aynı genleri aktive ettiklerine ama değişik östrojenlerin bu reseptörlere farklı oranlarda bağlanabileceklerine işaret etmektedir. ER geni olmayan (knockout) farelerde meme dokusu hiç gelişmemektedir. Sadece meme başında küçük kanal artıkları bulunmaktadır. Pubertede östrojenlerin artışı meme dokusunun kanal gelişimi için östrojen ile birlikte ya PRL ya da GH bulunmasının şart olduğunu göstermektedir (53,56,57).

PR geni ve PR'nün en azından iki protein izoformu bulunmuştur. PR geni olmayan farelerde yapılan çalışmalar progesteron etkisi olmadığından meme dokusunda sadece kanalların gelişebileceğini ve alveollerin gelişmediğini göstermektedir. Erişkin kadınlarda kanal gelişimi durmuştur. Ama meme bezinin distal uçlarında bulunan uç tomurcukları over kaynaklı hormonların siklik değişikliklerine paralel olarak alveol oluşumu ve gerilemesine uyan histolojik değişiklikler gösterirler. Meme bezi uç tomurcukları hormonal uyarı ile alveollere dönüşmeyi bekleyen uçları kapalı ve meme epiteli ile döşeli kanalcıklardır. Mitotik indeks en yüksek düzeyine lüteal fazda ulaşır ve progesteronun rolüne işaret eder. Ayrıca alveollerin tam gelişimi için PRL hormonunun gerekli olduğu gösterilmiştir. Östrojen ve progesteronun ortak çalışması ile meme dokusu laktasyon fonksiyonuna uygun gelişimini tamamlar (13,53,55,57,58).

Meme hücrelerinde östrojen ve progesteron etkisinin özellikleri (14,55):

Östrojen

Kanal epitelinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. Kanal gelişimini ve meme bağ dokusunun gelişimini uyarır. En fazla folliküler fazda etki eder. Kanal epitelinde ER ve PR miktarını artırır. Meme dokusunun büyüme faktörlerini artırır.

Progesteron

Östrojenin kanal epiteli üzerindeki etkilerini azaltır. Alveol gelişimini ve matürasyonunu uyarır. En fazla luteal fazda etki eder. Vazodilatasyonu ve doku ödemi azaltır.

Meme gelişimi ve fonksiyonu üzerine etkili diğer hormonlar:

Prolaktin; Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobulus ve asinus gelişimini uyarır. Süt sekresyonu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder (59,60).

Oksitosin; Hipotalamustan salgılanır. Süt verme düşüncesi, meme başı ve areolanın uyarılması ile salgılanır.

Büyüme Hormonu (GH); Etkisinin çoğunu insüline benzer büyüme faktörü (IGFP-I) sentezini uyarak gösterir. GH'un PRL benzeri etkisi de vardır.

Glukokortikoidler; Meme dokusunda reseptörleri vardır. Glukokortikoidler olmadan laktasyon başlamaz veya devam edemez.

Tirotropin-relasing Hormon (TRH); PRL salınımını uyarır. Oksitosin salgısını uyardığı gösterilmiştir. Doğumdan sonra erken dönemde TSH'unda arttığı gösterilmiştir.

Meme dokusunun fetal gelişimini plasenta yoluyla gelen prolaktin, östrojen ve progesteron uyarır. Çocukluk döneminde meme fonksiyonel olarak inaktiftir. Adetler başladıktan 12-18 ay sonra memenin karakteristik lobuler gelişimi tamamlanır. Adet dönemi boyunca memede gerginlik ve büyüme hissedilir. Bu gerginlik ve büyüme hacim, yoğunluk ve nodularite artışına bağlıdır. Gerginlik ve hacim adet döneminin 2. yarısında daha fazlalaşır, en yoğun zamanında adetten önceki 3-4 gündür. Lüteal fazda yüksek olan progesteron değişiklikten sorumlu tutulmuştur. Menopozu takiben seks hormonlarının çekilmesiyle glandlarda ve duktuslarda atrofik değişimler meydana gelir ve meme dokusunun büyük bir kısmını yağ dokusu meydana getirir. Hormonal tedavi ile duktal ve alveol aktivitesi korunan kadınlar dışında postmenopozal dönemde meme dokusu X-ray ışınına daha geçirgen olur (55,57).

MEME HASTALIKLARI

Memenin Benign Hastalıkları

Memeye ait lezyonlar genellikle palpe edilebilir. Bazen ağrılı nodüller veya kitleler şeklindedirler. Bunların çoğu benign olmakla birlikte, meme kanserinin kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında olduğu göz ardı edilmemelidir (61). Benign meme hastalıkları tüm meme hastalıklarının yaklaşık

olarak %90'ını oluştururlar. Benign meme lezyonları palpe edilebilir olmaları ya da radyografik bulgu vermelerinin yanı sıra bu lezyonları takiben gelişecek meme kanseri riskini belirlemeleri nedeniyle de önemlidir (62 -64).

Fibrokistik Hastalık

En sık görülen meme hastalığıdır (43). USG'de basit kistler, keskin konturlu, tümüyle anekoik, ince duvarlı, internal eko veya septa içermeyen lezyonlardır (7,43).

Fibroadenom

Juvenil Fibroadenom

Sistosarkoma Filloides

İntraduktal Papillom

Lipom

Fibroadenolipom (Hamartoma)

Memenin Yağ Nekrozu

Hematom

Mastit ve Abse

Adenozis

Galaktosel

Fibrom ve leomyoma

Duktal Ektazi (Plazma Hücreli Mastit)

Hemanjiom

Radyal Skar (Benign sklerozan duktal lezyon) ve kompleks sklerozan lezyonlar

Fokal Meme Fibrozisi

Lenfatik Filariasis

Memenin Malign Hastalıkları

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. Başta gelişmiş batılı ülkeler olmak üzere toplumlarda kanser ölümlerinin en sık nedeni olarak bilinir. 50 yaşındaki bir kadında geride kalan yaşamı süresince meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık %10'dur (65). Meme kanserlerinin histopatolojisi incelendiğinde; %90'ının duktus epitelinden, %10'unun lobül epitelinden köken aldığı görülür (64). Memesinde ele gelen kitle olan kadınlarda malignensi tespit etme oranı (15.2/1000 muayene), memede ele gelen kitlesi olmayanlara göre (2.8/1000) daha yüksektir (66).

Meme karsinomlarının klasik mammografik görünümü belirsiz ve düzensiz sınırlı bir kitledir. Lezyonun dansitesi meme parankiminden yüksek veya ona eşittir. Lezyonun kenarında ince lineer spiküler uzantılar bulunur (43). Meme kanserinin karakteristik USG görünümü ise düzensiz ve belirsiz konturlu, hipoekoik, heterojen iç eko yapısında, solid kitle şeklindedir (5,7,43,45). Lezyon posteriorunda %40 -60 oranında geniş bir akustik gölge izlenir. Tümör çevresinde invazyon veya desmoplastik reaksiyon bulgusu olan değişik kalınlıkta ekojen rim (halka) izlenebilir.

Meme kanserlerinin sınıflandırılması klinik veya histopatolojik olarak yapılmaktadır:

Non-İnfiltratif Meme Maligniteleri

- 1) Duktal karsinoma in situ
- 2) Lobüler karsinoma in situ

İnfiltratif Meme Maligniteleri

- 1) İnfiltratif Duktal Karsinom
- 2) İnfiltratif Lobüler Karsinom
- 3) Medüller Karsinom
- 4) Kolloid Karsinom
- 5) Tubüler Karsinom
- 6) Adenoid Kistik Karsinom
- 7) İnfiltratif Papiller Karsinom
- 8) Paget Hastalığı
- 9) İnflamatuar Meme Kanseri

Diğer Malign Meme Lezyonları

- 1) Lenfoma ve Lösemiler
- 2) Metastatik Kanserler
- 3) Sarkomlar

MEME HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İstatistiksel olarak yaklaşık her dokuz kadından birinin meme kanseri olma ihtimalinin bulunması göz önüne alındığında meme hastalıklarının tanısındaki en büyük şans kötü huylu lezyonların erken tanısı ve iyi huylu hastalıklardan ayırt edilebilmesidir. Meme hastalıklarının tanısında kullanılan temel görüntüleme

yöntemleri; mammografi ve USG olup manyetik rezonans görüntüleme belli endikasyonlarda temel görüntüleme yöntemlerini tamamlar (3).

MAMMOGRAFI

Meme hastalıklarının tanısında ve meme kanseri taramasında günümüzde kullanılan en etkin yöntemdir. Günümüzde mammografinin tarama yöntemi ol arak kullanılması, meme karsinomu mortalitesini en az %25 oranında azaltmıştır (67). Mammografide glandüler doku ve destekleyici bağ doku radyodens iken, yağ dokusu radyolüsen olup filmdeki kontrastı sağlar. Normal memenin radyografik görüntüsü yaş ve hormonal faktörler ile değişiklik gösterir. Meme dokusu, premenopozal dönem, menstürasyon öncesi, gebelik ve laktasyon gibi glandüler dokunun baskın olduğu dönemlerde daha yoğun görülürken, menopoz ve sonrasında yağ dokusu artışıyla daha radyolüsen görülür (3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hormon tedavisi kullanıcılarında mammografi sensitivitesinin düştüğü gösterilmiştir (68 -71). Hormon tedavisi kullanımıyla sensitivitedeki düşüş %7 ile 21 oranında değişmektedir. Sensitivitedeki düşüş sadece 50 yaş üze rindeki kadınlarda görülmektedir ve tek yönlü mammografi ile daha belirgin olduğu gözlenmektedir. İki yönlü mammografi ile sensitivitenin daha da artacağı düşünülmektedir (72).

Mammografiler hemen her zaman çift taraflı olarak çekilmeli ve karşılıklı olarak değerlendirilmelidir.

Mammografide değerlendirilmesi gereken bulguların başlıcaları şunlardır:

a) *Yeni gelişen dansite*: Eski filmlerin yenileri ile kıyaslanmaları ile tanınırlar. İki inceleme arasında gelişen her türlü yeni opasite (neodansite), sonogra fik olarak kist olduğu gösterilmediği sürece şüpheli olarak değerlendirilmeli ve biyopsi düşünülmelidir.

b) *Asimetrik yoğunluk*: Mammografide her iki meme parankim yoğunluğunun ve lokalizasyonunun simetrik olması beklenir. Bununla birlikte yaklaşık %3 olgud a fizyolojik olarak parankimal asimetri görülür (73).

c) *Parankimal distorsiyon*: Memede trabeküler ağ ve duktuslar meme başına doğru yönelmişlerdir. Bu yapıların meme başı dışında her hangi bir odağa doğru toplanmaları halinde parankimal distorsiyondan bahsedilir. Birbiri üzerine süperpoze olan dokular da benzer görünüme neden olabileceği için öncelikle spot kompresyon grafisi ile distorsiyonun kaybolup kaybolmadığının saptanması gerekir (74).

d) *Kitleler:* Mammografide kitleler değerlendirilirken konturların düzgünlüğü, yoğunluk, büyüklük ve eşlik eden diğer bulgular göz önünde tutulur (73).

e) *Kalsifikasyonlar:* Hem tarama hem de tanısal amaçlı yapılan mammografilerde en sık karşılaşılan bulgulardandır (73).

f) *Cilt ve trabeküler paternde görülen değişiklikler:* Meme cildinin normal kalınlığı 0.5-2 mm arasında değişmektedir. 3 mm'nin üzerinde olması patolojik kabul edilir (74).

g) *Aksiller lenf nodlarının görülmesi*

Mammografide düzgün kontur özelliği olan kitle ya da kitleler görüldüğünde USG yapılmalıdır. USG'de görülemeyen iyi sınırlı lezyonlarda 6 ay sonra mammografi ile kontrol önerilir. Mammografide kitle saptanıyor ve kist düşünülüyorsa USG ile tanı desteklenmelidir (75,76).

ULTRASONOGRAFİ

USG 1-10 MHz frekanslı ses ötesi dalgaların oluşturulması ve transdüserler aracılığı ile görüntü elde edilen bir tanı yöntemidir (77). Kullanımı kolaydır, radyasyon riski taşımaz. Yüksek frekans (5-7.5 MHz) ve rezolüsyonlu lineer transdüserlerin geliştirilmesiyle, B-mode, Real-time (gerçek zamanlı) USG dokuların iç yapısını oldukça ayrıntılı biçimde görüntülediği için günümüzde meme patolojilerinin incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5). B (Brightness) mode USG'de incelenen dokuların intensiteleri (yoğunlukları) doğrultusunda parlaklık olarak monitöre yansıtılır. Gri skala gösterimde her doku intensitesiyle uyumlu bir parlaklık derecesinde görüntü monitörüne yansıtılmakta, parlak ve parlak olmayan ekolardan başka ara yoğunluklar da gri rengin tonları şeklinde tanımlanabilmektedir. B mode, gri skala, gerçek zamanlı USG tanısal radyoloji rutin uygulamalarında en yaygın kullanılan yöntemdir. USG, mammografilerde saptanan radyodens kitle lezyonlarının iç yapısının değerlendirilmesinde (kistik-solid ayırımında) üstünlüğü tartışılmaz bir yöntemdir. Mammografinin dens memelerde duyarlılığının azaldığı bilinmektedir. Mammografide dens parankim yapısına sahip ve yorumlanmada güçlük oluşturan memelerin incelenmesinde de çok yararlıdır. Günümüzde mammografiden sonra en önemli tamamlayıcı görüntüleme yöntemi USG'dir (5,6,39,78-80). Ayrıca palpabl kitlesi bulunmayan ve özellikle 35 yaşından

küçük az doğum yapmış ya da hiç doğum yapmamış kadınlarda USG primer inceleme ve görüntüleme yöntemi olarak seçilmektedir (5,6).

Meme USG'si konusunda ilk çalışmalar 1950 yıllarına uzanmaktadır. Wild ve Reid'in memenin yapısı ve kanserlerinin belirlenmesi konusundaki çalışmaları 1952 yılında yayınlanmıştır. Bu dönemde Howry, meme ve yumuşak doku kanserlerinin ultrasonografik görünümelerini tarif etmiştir. Bu araştırmacılar USG'nin, kistik lezyonları solid olanlardan ayırmadaki önemini göstermişlerdir. Wagai ve ark . 1965 yılında meme tümörlerinin ultrasonografik görünümelerini tanımladılar. Kistlerin tanısında, solid-kistik lezyon ayırımında, mammografik olarak yoğun (dens) meme dokularında lezyonların tanısında, preoperatif işaretleme ve perkütanöz girişimsel biyopsi işlemlerinde kullanılmaktadır (78,80). Tanı ve tarama metodu olarak kullanılan meme USG'sinde iyonize ışınlar kullanılmadığı ve insan sağlığına zararı tesbit edilmediği için günümüzde noninvaziv, ekonomik bir modalite olarak kullanılmaktadır. Birçok meme kanserleri USG ile tanınabilmektedir. Benign lezyonlarda tanı kriterlerinin daha belirgin olmasından dolayı tanı değeri daha yüksektir. Ancak nonpalpabl lezyonlarda yetersiz kaldığı için meme USG'si tek başına değil, mammografi ile beraber yapılmalıdır. Mammografiyi tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmalıdır (5,77,80).

Meme incelenirken hastanın incelenen taraftaki kolu başının arkasına doğru dirsekten fleksiyonda uzatılmış konumda olmalı ve hasta hafif oblik -supin pozisyonunda olmalıdır. Genel olarak tüm kadranslar tüm planlarda ışınal tarzda taranmalı, tek bir planda yapılan tarama ile yetinilmemelidir. Meme başı -areola kompleksinin değerlendirilmesi özel manevralar gerektirir. Bu bölgede yüzey düzgün olmadığı için transdüser ile düzensiz cilt yüzeyi arasında hava aralıklarından kaynaklanan posterior akustik gölgelenmeler oluşabilir.

Meme USG'si endikasyonları kısaca özetlenirse (5,6,7);

- 1.Palpabl kitlelerin değerlendirilmesi, mammografik olarak veya fizik muayenede saptanan bir kitlenin solid-kistik ayrımının yapılması,
- 2.Mammografilerde dens ve fibrokistik olarak izlenen meme parankiminin değerlendirilmesinde,
- 3.Mammografide asimetrik dansite saptanan lokalizasyonda kitlenin ekarte edilmesi amacıyla,

- 4.Mammografide saptanan lezyonların natürünün belirlenmesinde,
- 5.Mammografide tüm konturlarıyla görülemeyen lezyonların değerlendirilmesinde,
- 6.Onkolojik takiplerde; Mastektomilerden sonra göğüs duvarında, parsiyel mastektomilerden sonra ise kalan meme dokusunda nüks -rezidü tümör araştırılması,
- 7.Postoperatif takiplerde (Hematom, seroma, protezler),
- 8.Memenin nonpalpabl lezyonlarına yönelik girişimsel tanı ve tedavi yöntemlerinde kılavuz teknik olarak (perkütan kist aspirasyonu, tel lokalizasyonu, ince iğne aspirasyon veya kesici iğne biyopsileri, cerrahi öncesi iğne veya tel ile işaretleme) (81),
- 9.Aksiller lenf nodlarının daha iyi görüntülenmesinde,
- 10.Enflamasyon düşünülen hastalarda ağrı ve ödeme bağlı olarak mammografi çekimi güç olursa USG yapılmalıdır (5,82),
11. Rüptüre olan implant materyallerinin değerlendirilmesinde (83).

MEMENİN ULTSASONOGRAFİK ANATOMİSİ

Ultrasonografik olarak meme yüzeyden derine doğru; cilt, ciltaltı yağ dokusu, glandüler ve fibröz tabaka, retroglandüler yağ tabakası, kas fasyası ve kas tabakalarından oluşmaktadır (7). Bilindiği gibi meme dokusu üç temel yapıdan oluşmakta ve yaş, parite ve menopoza durumuna göre değişik patternler göstermektedir. Mammografilerde olduğu gibi USG de değişik yaş ve parite gruplarında farklı patternlerde görünümler göstermektedir (5,6,78). USG’de cilt hiperekoik olup, meme başına yaklaştıkça kalınlığı artar. Cilt kompleksi 2 -3 mm kalınlığında, hipoekojen bir bant ve iki ince ekojen çizgiden oluşur. Periferde ise daha incedir. Ciltaltı yağ tabakası ise hipoekoik bir bant şeklinde, ovoid konfigürasyonlu, çevresindeki glandüler dokuya göre daha hipoekoik, santralinde ise bağ dokusunun oluşturduğu ekojen bir nidus görülür. Bu bantın kalınlığı, hastanın yaşına göre değişiklik gösterir. Genç ve dens memelerde ciltaltı yağ tabakası görülemeyecek kadar incedir. Memenin fibroglandüler dokusu, genellikle homojen ekojen bir pattern gösterir. Ancak yağ involüsyonu arttıkça hipoekoik alanlar artar. Glandüler yapı, memenin büyük bir bölümünü kaplar. Üst dış kadranda ve aksiller bölgede daha fazladır. Bağ dokusu ile birlikte heterojen ekoik olarak izlenir. Retroglandüler yağ tabakası ve kas tabakası hipoekoik olarak görülür. Görüntü alanına giren kostalar anekoik olup, posterior kesimlerinde akustik gölge

oluştururlar. Areola ve meme başı bölgesinin değişik yapısal özelliği vardır. Bu bölgede radier olarak uzanan memenin süt (galaktofer) kanalları ve yağ follikülleri mevcuttur. Bu folliküller bazen nodüller ile karışabilir. Memenin süt kanalları, meme başına doğru konverjans gösteren ve genişleyen 1 -8 mm çaplarında anekoik tubüler yapılar olarak görülür. Meme başı orta derecede ekojen olup, posteriorunda akustik gölgelenme görülür (5-7,78,84). Normal intramammaryan ve aksiller lenf nodları uzun, ovoid konfigürasyonlu ve genellikle ekojenik yağlı hilusları bulunan hipoeikoik yapılar olarak izlenir. Normal boyutlu lenf nodları, yağ lobülleri, kistler veya küçük fibroadenomlarla karıştırılabilir. Metastatik veya normal lenf nodlarının ayrımı zordur. Mammografide saptanan 1 cm'den büyük çaplı lezyonlar genellikle USG ile demonstre edilir (6). Normal memeler içerdikleri dokuya göre; glandüler, adipöz, fibröz ve distrofik olarak sınıflandırılır (5,6). Glandüler memede, memenin bütününe eşit olarak yayılmış küçük ekolar söz konusudur. Bu tür memede su oranı fazla olduğundan hipoeikoendir, fibröz yapılar zorlukla seçilebilir. Adipöz meme, glandüler tip meme ultrasonografik görüntüsüne benzer, ancak adipöz memede kaba ve ağsı bir görünüm mevcuttur. Fibröz memelerde fibröz doku fazladır. Bazen tüm glandüler yapıyı işgal eden ve dens ekolar oluşturan bir görünüm arzeder. Distrofik meme ise palpasyonda heterojen, nodüler karakterde olup, yanlış olarak çoğu kez fibrokistik veya fibroadenomatöz olarak adlandırılır. Esasen fibröz, adenomatöz, lipomatöz odakların oluşturduğu lobüler ekolar şeklinde görülür (5). Az yağ dokusu içeren juvenil memeler hiperekoik olarak izlenir. USG sırasında her iki memenin aynı planlarda elde edilen görüntülerinin karşılaştırılması, minimal değişikliklerin tanınmasında ve sekonder bulguların değerlendirilmesinde yardımcıdır. USG yapılırken pektoral kasların görülmesi meme parankimim için yeterli penetrasyonun sağlandığını gösterir. Mammografi ile birlikte ultrasonografik görüntüleme tanıya ulaşmada birbirini destekler, ancak Amerika'da USG solid meme kitlelerinin malign - benign ayrımının yapılmasında yetersiz kaldığından yaygın olarak kullanılmamaktadır (85). Çapı 1 cm'den küçük olan karsinomaların çoğu modern yüksek rezolüsyon, lineer prob ve real -time transdüser özelliği alan USG'ler ile tesbit edilebilir, meme USG'lerinin endikasyonlarından biri de palpasyonda kitle bulunamayan ve mammografide iyi tanımlanamayan dansitelerin araştırılmasıdır. USG'nin asıl işlevi solid kitlelerin, kistik lezyonlardan ayrılmasıdır. Memenin basit

kistin tanısının konulmasında USG'nin başarısı %96-100 arasındadır (86).
USG'de memedeki lezyonların değerlendirilmesinde şu kriterler incelenir:

1. Lezyonun boyutları ve sınırları, kenar özellikleri, konturları ve ekojenitesi,
2. Kitle posteriorunda akustik gölgelenme ya da eko şiddetlenmesi varlığı,
3. İnternal eko patterni, kitle ekojenitesi, varsa pseudokapsül ekojenitesi, kitlenin akustik transmisyon özellikleri,
4. Attenüasyon etkisi,
5. Kompresyonun lezyonun şekline ve internal ekolara etkisi,
6. Duvar eko özellikleri, kitlenin eko özelliği (5,6,85).

ENDOMETRİYUM VE MENOPOZ

Anatomisi ve Fizyolojisi

Endometriyum iki tabakadan oluşur; bazal tabaka ve fonksiyonel tabaka. Bazal tabaka menstruel kanamadan sonra endometriyum rejenerasyonu sağlar ve fonksiyonel tabakayı oluşturur. Fonksiyonel tabaka menstruel siklustaki değişken tabakadır. Bu tabaka geç proliferatif ve midsekretuar fazla en derin, menstrasyon bittiği anda en yüzeysel halledir. Postmenopozal yıllarda fonksiyonel tabaka yoktur. Fonksiyonel tabakanın ovaryan seks steroidine klasik cevabı vardır, bazal tabaka endometriyumun rezerv hücrelerini içerir ve bunlar fonksiyonel tabakanın siklik rejenerasyonu için kaynak oluştururlar. Endometriyumun tüm tabakaları boyunca uzanırlar. Düz arterler ise bazal tabaka yerleşimlidirler.

Endometriyum Değerlendirme Metodları

Endometriyal biyopsi

Endometriyum biyopsi endikasyonları;

- Genç hastalarda hormon tedavisine cevap vermeyen kanamalar
- 40 yaş üzeri kadınlarda düzensiz ara kanamaların varlığı
- 40 yaş üzeri kadınlarda pre ve postmenstruel kanama
- Postmenopozik kanama
- Kötü kokulu, koyu akıntı
- Postmenopozdaki bir kadının vajinal smear'ında endometriyum hücrelerinin saptanması
- Hormon replasman tedavisi esnasında düzensiz kanama oluşması
- Tamoksifen ile iki yılı aşkın süre adjuvant hormon tedavisi

Sitoloji

Endometriyumun sitolojik olarak değerlendirilebilecek üç tip hücresi vardır. Yüzeysel epitelin silindirik ve gıddı hücreleri ile stromal hücreler. Endometriyum hücreleri normalde vajinal smearde menstrasyondan kısa bir süreye kadar ve RIA kullanan hastalarda bulunabileceği için, sekresyon fazında ve özellikle postmenopozda endometriyum hücrelerinin görölmesi halinde endometriyal biyopsi yapılmalıdır. Pratik açıdan bilinmesi gereken; bu yöntemle prekanseröz endometriyum lezyonları ve endometriyum kanseri saptanabileceği ancak saptanmamasının olmadığının kesin güvencesi olmayacağıdır.

Histereskopi

Endometriyumun doğrudan inspeksiyonuna imkan sağlar. Tek başına endometriyumun kesin değerlendirilmesinde yeterli değildir. Biyopsi ile desteklenmesi gereklidir.

ULTRASONOGRAFİ

USG, dişi üreme sisteminin değerlendirilmesinde en önemli görüntölleme yöntemidir. Uterusun büyüklüğü ve şekli hayat boyu değışiklik gösterir. Normal uterus boyutları 7.5-9 cm uzunluğunda 2.5 cm çapında olup postmenopozda atrofiden dolayı uzunluk 3.5-6.5 cm (AP), çap ise 1.2-1.8 cm olmaktadır. Uterusun myometriyumu düzgün, düşük seviyeli internal ekolar göstermektedir. Yüksek amplitüdlü lineer ekolar genellikle uterusun merkezinde görölmekte olup endometriyal kavitenin birbirine karşı gelen duvarlarını temsil eder. Endometriyumun sonografik görünümü menstruel siklus boyunca değışkenlik gösterir. Menstruel fazda endometriyum ince, ekojenik bir çizgi halindedir. Ovulasyonu takiben endometriyumun fonksiyonel tabakası hipoekojenik durumdan hiperekojenik duruma geçer ve sekretuar fazda hiperekojenite giderek artar. Endometriyum kanserinin erken tanısında umut vaat etmektedir. Non invazif bir yöntem olması her hastaya uygulanmasını olanaklı kılmaktadır. USG ile endometriyal kalınlık (EK), endometriyumun yapısı ve myometriyum ile olan ilişkisi değerlendirilir.

Endometriyum karsinomu açısından şüpheli ultrasonografik bulgular;

Premenopozdaki kadınlarda

-EK $\geq$ 10 mm

- Homojen olmayan endometriyum
- Endometriyumda kistik, ekodan fakir alanlar
- Endometriyum myometriyum sınırında düzensizlik

Postmenopozdaki kadınlar

- EK ≥ 5 mm
- Endometriyal kavitede sıvı

EK'nı sagittal planda anterior ölçmek dünyada geniş kabul gören ölçüm yöntemidir. Araştırmacıların uyguladıkları yöntemler azda olsa birbirinden farklı olduğu için endometriyum kanserinin erken tanısı için bütün araştırmacıların üzerinde anlaştıkları bir EK yoktur. Bugünkü bilgilerimize göre postmenopozik atrofik EK en fazla 3 mm'dir. Semptomsuz postmenopozik kadınlarda sagittal planda anterior-posterior EK 5 mm ve daha az ölçüldüğü takdirde hispatolojik tanı atrofik endometriyum olacaktır. EK 5 mm'nin üzerinde ise endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser görülebilmektedir. Siklik HRT alanlarda kalınlık 4-8 mm arasında değişir. Goldstein ve ark'larının (87) yaptığı bir çalışmada 5 mm veya daha az EK gözlenen 11 kadının biyopsisinde yetersiz materyal saptanmış, 5 mm'den fazla EK olan kadınların %65'inin biyopsisinde ise patolojik bulgular gösterilmiştir. HRT öncesi öyküsünde özellikle düzensiz kanamalar tarifleyen olgularda USG'de sınır 5 mm kabul edilmek şartıyla 5 mm üzerindeki EK'nın endometriyal biyopsi ile değerlendirilmesi faydalıdır.

Sonuç olarak, USG ile ölçülen EK'nda 6 mm'lik değeri sınır olarak veren çalışmacılar olmakla birlikte, genel kabul 5 mm'lik sınır değeridir. Bunun altındaki alt değerler endometriyum açısından güvenli kabul edilip, HRT başlamasında sakınca bulunmamaktadır. EK 5 mm üzerinde olanların özellikle öyküsünde düzensiz kanamaları var ise, bu olguların HRT öncesi endometriyal biyopsi ile değerlendirilmesi şarttır. USG'de EK 8 mm ve üzerinde ise endometriyal patoloji açısından güvenli bir yöntemle fraksiyone ve full küretaj mutlaka yapılmalıdır. Sonuca göre hormonal ya da nonhormonal tedavi programı seçilmelidir.

USG doğrudan endometriyum kanser tanısı koyduracak bir yöntem değildir. Tarama yöntemidir. Asemptomatik postmenopozik kadınlarda EK 5 mm'den fazla ise hastaya endometriyal biyopsi önerilmeli, endometriyal kavitede sıvı görülmesi de kanser açısından şüphe çekicidir, bu olgularda mutlaka endometriyal biopsi ile

değerlendirilmelidirler. Endometriyum kanserinin kesin tanısı da endometriyal biyopsi ile konulur.

POSTMENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ

Postmenopozal hormon tedavisi klimakterik dönemde östrojen eksikliğine bağlı spesifik semptomların giderilmesi için geliştirilmiştir. Vazomotor semptomlar ve ürogenital atrofinin östrojen kullanımıyla yarar göreceği şüphesizdir. Ancak son yıllarda gözler menopozun uzun dönem sorunlarından olan osteoporoz, kardiovasküler hastalıklar ve bilişsel işlevler üzerindeki önleyici yararlarına çevrilmiştir. Hormon tedavisinin asıl amacı kadın hayatını uzatmak değil, yaşanan ömür içinde premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesini artırmaktır. Her kadın hormon tedavisinin yararlı etkileri konusunda aydınlatılmalı ve hormon tedavisinin kontr endikasyonları, istenmeyen etkileri ve öngörülen riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Hormon tedavisinin belirli bir standardı yoktur. Bu tedavi kişiye özgüdür ve her hasta için o kişiye en uygun tedavi protokolü düzenlenmelidir.

Hormon Tedavisinin Kontrendikasyonları

A) Hormon Tedavisinin Kesin Kontrendikasyonları

Gebelik
Ciddi karaciğer hastalığı
Endometriyum kanseri
Meme kanseri
Östrojene bağımlı tümör varlığı

B) Hormon Tedavisinin Göreceli Kontrendikasyonları

Endometriozis
Tromboembolizm öyküsü
Ateroskleroz
Diabetes Mellitus
Hipertansiyon
Melanoma

Postmenopozal Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Doğal Östrojenler

Östron, östradiol, östriol, katekol östrojenler, konjuge östrojenler (östron, ekilin, 17-alfadihidroekilin), mikronize östrojen (mikroniz e östradiol).

Sentetik östrojenler

Oral olarak aktif steroidler: Etinil estradiol, mestranol, estriol dihemisüksinat, östriol, 3-siklopentil eter

Enjektabl steroidler: Östradiol benzoat, östradiol dipropionat, östradiol valerat

Steroid olmayan östrojen etkisi yapanlar

Stilbenler (DES), klomifen, siklofenil

Progesteronlar

Pregnan Gurubu:

Medroksi progesteron asetat

Megestrol asetat

Klormodion asetat

Siproteron asetat

Estran Gurubu (19 C'lu):

Noretindron

Noretindron asetat

Noretinodiel

Etinodioldiasetat

Gonan Gurubu (19 C'lu):

Levanorgestrel

Desogestrel

Norgestimate

Gestodine

Androjenler

Tibolon (TİB)

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM) : Raloxifen (RLX)

Fitoöstrojenler

Kalsitonin

Bifosfonatlar

D Vitamini

Kalsiyum

Florid

Alfa Adrenarjik Agonistler

Bellergal

Hormon Tedavisinin Riskleri

Safra kesesi hastalıkları

Tromboemboli

Hipertansiyon

Karbonhidrat metabolizmasına olan etkileri

Endometriyum kanseri

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 (88,89). Hormon tedavisi kesildikten beş -on yıl sonra bile hiç tedavi edilmemiş kadınlara oranla daha yüksek riskin olduğu belirlenmiştir (90,91). Bu nedenle hastanın tedavisi kesildikten sonra iyi bir şekilde izlemi önemlidir. Östrojenin kanserojen etkisi, endometriyum hücrelerinde mitotik aktivitede hızlanmaya neden olmasındandır. Progesteron ise öst rojenin mitotik etkisini bloke etmektedir. Esas olarak endometriyumdaki östrojen reseptör konsantrasyonunun azalması ve daha geri planda ise östradiolün daha az etkili östrona metabolize olmasını provake etmesi ve endometriyumun sekresyon fazına sokması ile gerçekleşir. Postmenopozal östrojen uygulanan kadınlarda endometriyum varsa mutlaka progesteron eklenmelidir. Progesteronun endometriyumdaki hiperplazi ve kanser riskini azaltıcı etkisi dozdan çok kullanım süresine bağlıdır. Nitekim östrojenin hiperplazi riskinde meydana getirdiği %20-30 oranındaki artış, yedi gün progesteron ilavesi ile %4'e, on günde %2'ye ve 12 günde ise %0'a iner. Kısacası ayda optimum 12 gün progesteron ilavesi yapılarak kullanılan östrojene bağlı olan hiperplazi ve endometriyum kanser riskindeki artış ortadan kaldırılır. Devamlı tedavi protokollerinde ise progesteron kullanımı süreklidir ve bunun sonucu olarak endometriyumda atrofik değişiklik meydana gelir (27).

RLX ve TİB kullanımının endometriyum kanseri riskini arttırmadığı vurgulanmaktadır (3). Tedavi şekli ne olursa olsun tedavi altındaki bir kadında

şüpheli kanamalar görülürse, endometriyum mutlaka görüntüleme ve histolojik incelemeye tabi tutulmalıdır (92).

Meme kanseri

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 (65). Hormon tedavisinin ilk yıllarında kontrolsüz, yüksek doz ve sentetik preparatların uzun süre kullanımları ile meme kanseri insidansında meydana gelen artış uzun yıllar bu tedaviden korkularak uzaklaşılmasına sebep olmuştur. Fakat günümüzdeki sonuçlar kâr ve zarar dengesi göz önüne alındığında risk oranlarının tedaviyi önleyecek oranda yüksek olmadığını ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalara göre beş yıl sürekli kullanım için hiçbir risk artışı saptanmadığı halde, sekiz yıldan daha fazla kullanımlarda 15 yıla kadar yaklaşık %20 -30 risk artışı ileri sürülmektedir (3,27). 2003 yılında yapılan Milyon Kadın Çalışması'nda, yakın zamana kadar hormon tedavisi alanların hiç almayanlara göre meme kanseri açısından daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır (139). Östrojen alanlarda risk 1.30; kombine tedavi alanlarda 2 ve tibolon alanlarda 1.45 risk bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarını irdelerken olgu seçiminin özelliklerini, çalışma grubu içindeki hastalıklı grubun sayısını, bir risk artışı varsa bunun anlamlılığı ve hastalık oluşturmaya katkısı bulunabilecek diğer faktörlerin etkisini bir bütün olarak değerlendirmek gerekmektedir. Östrojen dozunun meme kanseri riski ile ilişkisi açısından yapılan birçok çalışmada net bir sonuç elde edilememiştir. Östrojene progesteron eklenmesinin meme kanseri riskine olan etkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Bir kısmı meme kanseri riskini arttırmadığını göstermektedir. Progesteronun meme dokusunda mitotik aktiviteyi artırması progesteronun riskli olacağını düşündürmektedir. Ayrıca progesteronun lipidler üzerindeki etkisi göz önüne alınarak ve meme kanseri riskini net olarak azaltmadığı gerçeğinden yola çıkarak, eğilim histerektomize kadınlarda hormon tedavisi uygulamalarına ilave edilmemesi yönündedir (3).

Hormon tedavisinin selim meme hastalıkları üzerine etkisi önemli bir konudur. Selim mastopatilerin bir bölümü meme kanseri açısından risk taşımakla birlikte hormon tedavisinin ilave bir risk artışı yapmadığı kabul edilmektedir.

Özellikle yaygın olarak görülen fibrokistik değişimler için kontrendikasyon teşkil etmezler. Meme kanserli bir olguya hormon tedavisi kararı alınırken tümör büyüklüğü, tümör tipi, tümör histolojisi, reseptör pozitifliği ve aksiller lenfadenopati pozitifliği gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Ayrıca hekim tedavi kararı alırken konunun ayrıntılarını hasta ile ayrıntılı bir şekilde tartışmalı ve son tedavi kararını hastaya bırakmalıdır (3).

RLX ve TİB'un meme kanseri açısından düşük riske sahip olması geniş çalışmalar sonucunda postmenopozal dönemde yaygın kullanıma neden olabilir. Hormon tedavisinin meme kanseri riski açısından korkutucu yönü olması nedeniyle hastalar düzenli takip edilmeli ve mammografik kontrolleri yapılmalıdır (3).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 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 alınmış; ancak takip sürecini 31 hasta tamamlamıştır. Hastalara Kadın Doğum ve Fizik Tedavi uzmanlarının görüşleri doğrultusunda tedavi başlanmıştır. İlk taramadan 12 ay sonra, hastalarda meme ve endometriyum ultrasonografik olarak yeniden incelenmiş (Ek IV: Çalışma Formu), ayrıca meme ultrasonografisi sonuçları sensitivite ve spesifite açısından mammografi sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada, bölümümüzde daha öncede kullanılan ve geçerliliği diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiş olan açık ve kapalı uçlu sorular ile hazırlanmış anket formu kullanıldı (19). Sorular demografik özellikler, sigara kullanımı ve diyet faktörlerinden (çay, kahve, süt ve p protein tüketimi) oluşmaktadır. Anket formlarının doldurulmasında yüzyüze görüşme metodu kullanılmıştır. Çalışmamız, Helsinki-II bildirisi ve İyi Klinik Uygulara uygun olarak hazırlanmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri

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

Dışlanma kriterleri:

- Menopoza girmeyen kadınlar,
- Sigara kullanımı alışkanlığının sürmesi,
- 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. Cihazın çalışma ilkesi: ışın önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastadan geçer ve hastadan elde edilen değer absorbsiyon materyalinden alınan değere göre oranlanır. Enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik içi referans sistemiyle çözümlenir. Cihazla ilgili firmanın önerdiği kullanım önergesine 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. Buna göre; 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 (9).

Osteoporoz tanımlaması:

DSÖ'nün tanımlaması kullanıldı (1).

Osteopeni: T-skorum genç erişkinlere göre -1.0 ile -2.5 SD arasında olması

Osteoporoz: T-skorum genç erişkine göre -2.5 SD dan fazla olması

Obezite tanımlaması:

DSÖ (1997) klasifikasyonu kullanıldı (10). 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.

Eğitim durumu:

Bayanları eğitimsiz, ilköğretim, lise ve üzeri olmak üzere üç grupta sınıflandırdık. Eğitimsiz grubuna: “okuryazar olmayanlar ve ilköğretimi tamamlamamış olanlar” alındı. İlköğretim grubuna: “İlköğretim ve orta öğretim (5 ve 8 yıl)”; lise ve üzeri grubuna ise “lise, yüksek okul ve üniversite mezunları” alındı.

Sigara içme durumu:

İçen: “tiryakiler ve bırakmış olanlar”, içmeyen: “hiç içmeyenler” olarak sınıflandırıldı.

Çay ve/ya kahve içme durumu:

Çay ve kahve içme hakkında ayrı sorular sorulan kadınlar, kendi verilerine dayanılarak düzenli çay içenler (günde ≥ 2 fincan) ve çay içmeyenler (günde 1 fincan veya içmeyen) olarak kategorize edildi (1 fincan çay = 150 ml= 3 mg phytoestrogen içerir) (11). Kahve alımı ise, düzenli kahve içenler “İçen” (günde ≥ 2 fincan), “İçmeyen” (günde 1 fincan veya içmeyen) olarak sınıflandırıldı (1 fincan kahve 150 ml= 80 mg kafein).

Süt ve Et ürünleri yeme/içme durumu:

Günlük düzenli “yeterli” ve düzensiz veya nadir “yetersiz” olarak sınıflandırıldı.

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. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma toplam 31 hasta ile sonuçlandı. 31 hastanın beşi (%16) HRT, dokuzu (%29) RLX, 17'si (%55) TİB aldı. Tedavinin başlangıcında alendronat verilen hastalardan takipleri devam eden bir hasta kaldığından dolayı analizlere dahil edilmemiştir.

Hastaların yaş ortalamaları 54.7 ± 8.1 ; ortalama menarş yaşları 13.1 ± 1.2 , ortalama menopoz yaşları 44.2 ± 6.0 'dır. Hastalar genelde kilolu olup BKİ ortalamaları 29.0 ± 6.2 'dir. Ortalama doğum sayıları ise 4.5 ± 2.7 'dir. Tedavi gruplarına göre demografik özellikleri de tablo 1'de gösterilmiştir.

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

Tedavi Grupları				
Parametre	HRT n=5	RLX n=9	TİB n=17	p
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	=0.05
Boy (cm)	153.8 ± 4.5	153.3 ± 7.1	157.8 ± 6.1	=0.182
BKİ (kg/m^2)	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

Gruplar arasında yaş ve kilo açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.015$). Çalışmamızda yaş fazla olan hastalara RLX başlanmıştır.

HRT başlanan hastaların tümü 60 yaşın altındaydı, normal veya hafif kiloluydular, hiçbirinde DM yoktu, süt ve et ürünlerini fazla tüketiyorlardı. RLX başlanan hastaların çoğu ($n=8$) hafif kilolu veya obezdi, birinde DM vardı, çoğunluğu çayı ve kahveyi az tüketiyor, sigara içmiyor, süt ve et ürünlerini fazla tüketiyordu. TİB 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).

Tablo 2: Tedavi Gruplarına Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre		Tedavi Grupları			p
		HRT	RLX	TİB	
Yaş	<60	5	6	12	=0.346
	≥60	0	3	5	
BKİ	<25	3	1	2	=0.115
	25-30	2	4	7	
	>30	0	4	8	
DM	Var	5	8	14	=0.575
	Yok	0	1	3	
Çay	Az veya yok	3	7	13	=0.838
	Fazla	2	2	4	
Sigara	Yok	3	7	15	=0.361
	Var	2	2	2	
Süt ve et ürünleri	Yok veya az	0	3	3	=0.308
	Fazla	5	6	14	
Kahve	Yok veya az	3	9	17	=0.102
	Fazla	2	0	0	

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).

Tablo 3: Tedavi Öncesi Hastaların Meme USG ve Mammografi Bulgularının Dağılımı

		Mammografi			
		BR1	BR2	BR3	Total
USG	N	13 (%42)	12 (%39)	4 (%13)	29 (%94)
	B	1 (%3)	0	1 (%3)	2 (%6)
	Total	14 (%45)	12 (%39)	5 (%16)	31 (%100)

N:Normal, B:Benign değişiklik

Tedavi öncesi yapılan meme USG ve mammografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.307). Tedavi sonrası yapılan meme USG bulgusu 25 (%81) hastada normal; altı (%19) hastada benign değişiklikler olarak saptanmıştır. Mammografide ise 11 (%35) hastada normal bulgular (BR1); yedi (%23) hastada benign değişiklikler (BR2); 11 (%35) hastada muhtemel benign bulgular (BR3); iki (%7) hastada muhtemel anomalite (BR4) saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Tedavi Sonrası Hastaların Mammografi ve Meme USG Bulgularının Dağılımı

		Mamografi				
		<i>BR1</i>	<i>BR2</i>	<i>BR3</i>	<i>BR4</i>	<i>Total</i>
USG	<i>N</i>	9 (%29)	6 (%19)	8 (%26)	2 (%6)	25 (%81)
	<i>B</i>	2 (%6)	1 (%3)	3 (%10)	0	6 (%19)
	<i>Total</i>	11 (%35)	7 (%23)	11 (%35)	2 (%6)	31(%100)

N:Normal, B:Benign değişiklik

Tedavi sonrasında yapılan meme USG ve mammografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p= 0.790$). Bu da her üç tedavinin memede belirgin bir değişiklik yapmadığını göstermektedir.

HRT başlanan beş hastanın başlangıç meme USG bulguları normal iken tedavi sonrası yapılan USG’da bir hastada benign değişiklikler saptanmıştır. RLX alan dokuz hastanın tedavi öncesi ve sonrası meme USG bulguları normal olarak saptanmıştır. TİB alan 17 hastadan 15’inin tedavi öncesi meme USG bulgusu normal, ikisinde benign değişiklik bulunmaktaydı. Tedavi sonrasında yapılan USG’da bu 17 hastanın 12’sinde normal bulgular, beşinde benign değişiklikler saptanmıştır. Ancak tedavi öncesi ve sonrasında USG bulgusu olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplara Göre Meme USG Bulgusu Dağılımı

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

N:Normal, B:Benign değişiklik

Tedavi öncesi mammografi bulguları ise HRT alan dört hastada BR1, bir hastada BR2; RLX alan dokuz hastanın üçünde BR1, üçünde BR2, üçünde BR3; TİB alan 17 hastanın yedisinde BR1, sekizinde BR 2, ikisinde BR3 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası mammografi bulguları HRT alan beş hastanın üçünde BR1, birinde BR2, birinde BR3; RLX alan dokuz hastanın ikisinde BR1, ikisinde BR2, dördünde

BR3, birinde BR4; TİB alan 17 hastanın altısı BR1, dördü BR2, altısı BR3, biri BR4 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrasında mammografi bulgularında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplara Göre Mammografi Bulgusu Dağılımı

İlaçlar	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			
	BR1	BR2	BR3	BR1	BR2	BR3	BR4
HRT	4	1	0	3	1	1	0
RLX	3	3	3	2	2	4	1
TİB	7	8	2	6	4	6	1
Total	14	12	5	11	7	11	2

Tedavi öncesinde HRT 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. TİB alan 17 hastanın yedisi TAH olmuştu, dokuzunun EK 3 mm, birinin 4 mm idi (Tablo 7).

Tablo 7: Tedavi Öncesi Gruplara Göre EK Dağılımı

İlaçlar	Tedavi Öncesi EK (mm)					Total
	TAH	2	3	4	>5	
HRT	3	1	1	0	0	5
RLX	4	0	3	1	1	9
TİB	7	0	9	1	0	17
Total	14	1	13	2	1	31

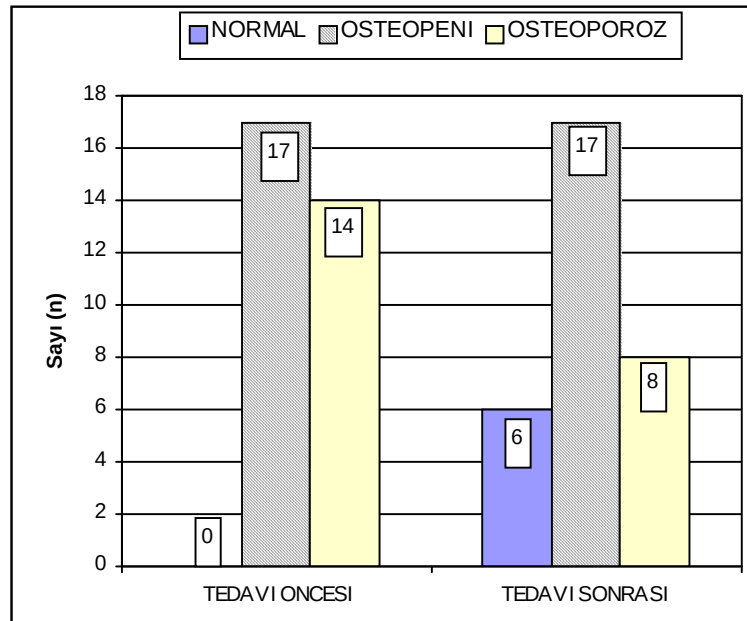
Tedavi sonrasında ise HRT alan hastaların EK’da değişiklik gözlenmedi. RLX alan hastaların üçünde EK 3 mm, birinde 4 mm, birinde 5 mm ölçüldü. TİB alan hastaların birinde EK 2 mm, sekizinde 3 mm, dördünde 1 mm olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8: Tedavi Sonrası Gruplara Göre EK Dağılımı

İlaçlar	Tedavi Sonrası EK (mm)					Total
	TAH	2	3	4	5	
HRT	3	1	1	0	0	5
RLX	4	0	3	1	1	9
TİB	7	1	8	1	0	17
Total	14	2	12	2	1	31

Tedavi öncesi ve sonrasında EK’da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

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



Grafik 1: Tedavi Öncesi ve Sonrasında DEXA Sonuçlarının Dağılımı

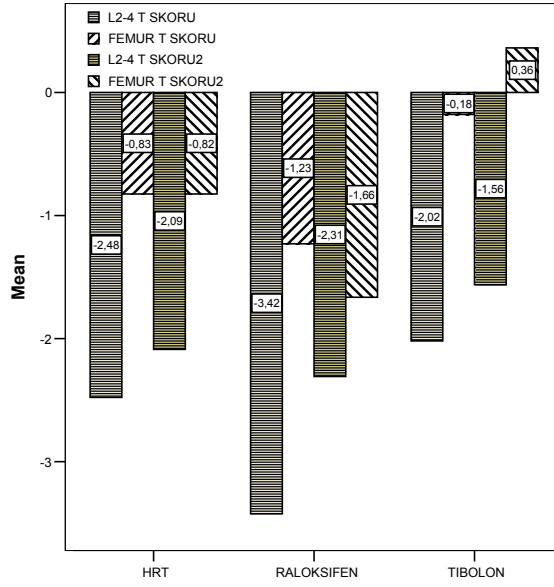
Başlangıçta HRT alan iki hasta osteopenik iken üç hastada osteoporoz saptanmıştı. RLX başlanan hastaların birinde osteopeni, sekizinde osteoporoz vardı. TİB alan hastaların 14'ünde osteopeni, üçünde osteoporoz saptandı. Gruplar arasında DEXA sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup RLX alan grupta başlangıçta osteoporoz oranı daha fazlaydı (P=0.002).

Tedavi sonucu DEXA bulguları normale dönen altı hastanın biri HRT, biri RLX, dördü de TİB tedavisi alan hasta gurubundaydı. HRT alan hastaların üçü osteoporotik, ikisi osteopenik iken tedavi sonunda bir hastanın bulguları normal sınırlara gerilemiş, bir hasta osteoporoz, üç hastada osteopeni sınırlarında bulunmuştur. RLX başlanan dokuz hastanın biri osteopenik, sekizi osteoporotikti. Tedavi sonucunda bir hastanın bulguları normal sınırlara gerilemiş, üç hastada osteopeni, beş hastada osteoporoz saptanmıştır. TİB başlanan 17 hastanın 14'ü osteopenik, üçü osteoporotikti. Tedavi sonucunda dört hastanın bulguları normal sınırlara gerilemiş, 11'inde osteopeni, ikisinde osteoporoz saptanmıştır (Ta blo 9).

Tablo 9: Tedavi Gruplarına Göre Başlangıçta ve Tedavi Sonunda DEXA Sonucuna Göre Hastaların Dağılımı

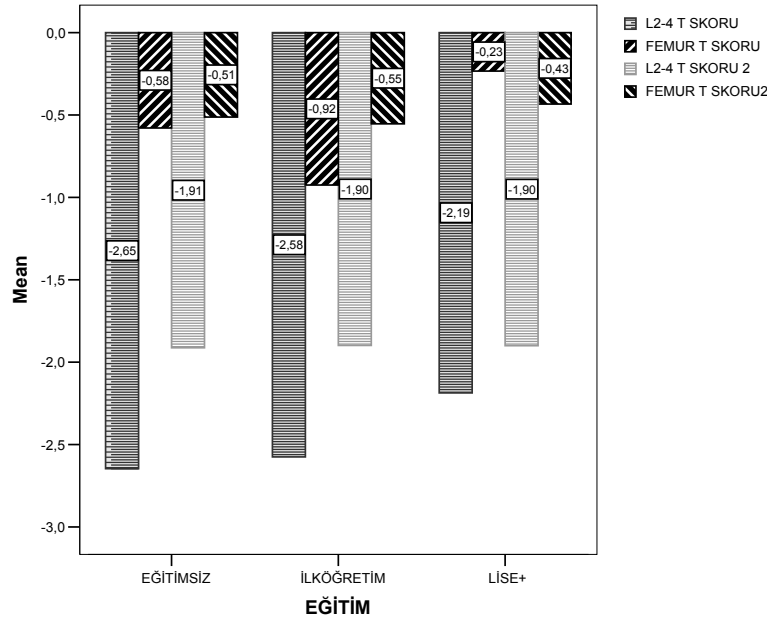
Tedavi Grupları		Tedavi Sonrası			
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz	Total
HRT	Osteopeni	1	1	0	2
	Osteoporoz	0	2	1	3
	Total	1	3	1	5
RLX	Osteopeni	0	1	0	1
	Osteoporoz	1	2	5	8
	Total	1	3	5	9
TİB	Osteopeni	4	9	1	14
	Osteoporoz	0	2	1	3
	Total	4	11	2	17
Toplam		6	17	8	31

Tedavi öncesi ve sonrası L₂₋₄ T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001) (Grafik 2).



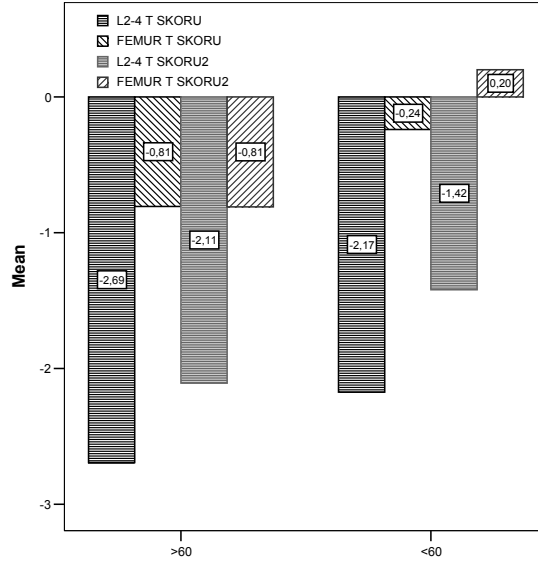
Grafik 2: Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Sonrasında L₂₋₄ ve Femur T Skorlarındaki Değişimler

Hiç eğitim almamış veya ilköğretim düzeyinde eğitim almış hastalarda T skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p=0.044$) (Grafik 3).



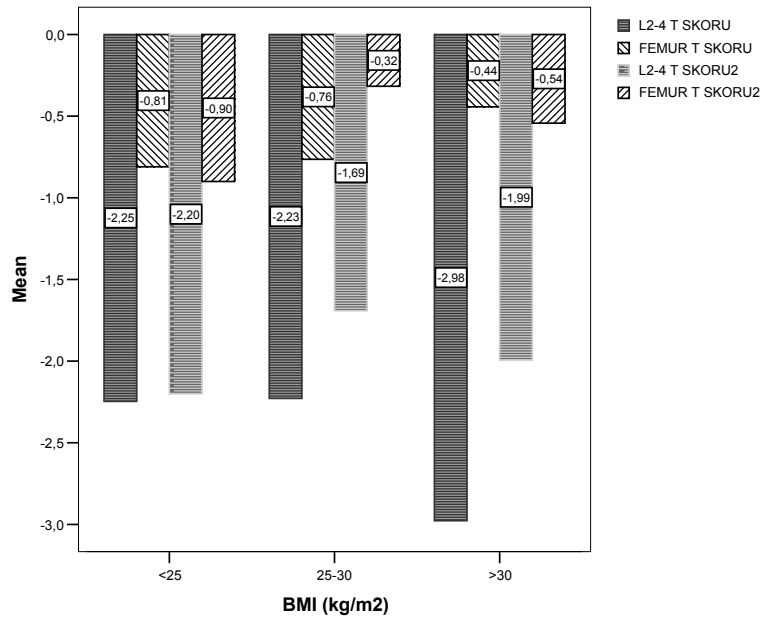
Grafik 3: Eğitim Durumuna Göre L₂₋₄ ve Femur T Skorlarındaki Değişimler

Yaşa göre L₂₋₄ ve femur T skorlarındaki tedavi öncesi ve sonrası değişimler grafik 4’de gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.05$) osteoporozun şiddetlendiği görülmekle beraber her iki yaş grubunda da tedaviye olumlu yanıt alınmıştır (Grafik 4).



Grafik 4: Yaşa Göre L₂₋₄ ve Femur T Skorlarındaki Değişimler

Hafif kilolu veya obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber T skorları daha düşük bulunmuştur (Grafik 5).



Grafik 5: BKİ Göre L₂₋₄ ve Femur T Skorlarındaki değişimler

Tedavi öncesinde HRT alan beş hastanın tümünün meme USG bulguları normal iken bir hastanın mammografi skoru BR2 olarak saptanmıştır. RLX alan dokuz hastanın tümünün meme USG bulguları normal iken mammografide üç hastada BR2, üç hastada BR3 skorlaması tespit edilmiştir. TİB alan 17 hastanın ise ikisinde meme USG’da benign değişiklikler saptanmıştır. Ancak benign değişiklik saptanan bu hastalardan birinin mammografi sonucu normal olarak tespit edilmiş iken diğer hastada BR3 skorlaması saptanmıştır. Meme USG bulgusu normal olan 15 hastanın sekizinde BR2, birinde BR3 skorlaması tespit edilmiştir. Tedavi öncesinde yapılan meme USG sonuçları ve mammografi sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Grupların meme USG ve mammografi sonuçlarına göre dağılımı tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Tedavi Öncesi Grupların Meme USG ve Mammografi Sonuçlarına Göre Dağılımının Karşılaştırılması

Tedavi Grupları			Mammografi			
			BR1	BR2	BR3	Total
HRT	USG	N	4	1	0	5
		T	4	1	0	5
RLX	USG	N	3	3	3	9
		T	3	3	3	9
TİB	USG	N	6	8	1	15
		B	1	0	1	2
		T	7	8	2	17
TOPLAM			14	12	5	31

N:Normal, B:Benign değişiklik, T:Total

Tedavi sonrasında HRT alan beş hastadan meme USG bulgusu normal çıkan bir hastada mammografi skorlaması BR2 olarak bulunmuştur. Meme USG’da bulgu saptanan bir hastanın mammografi skorlaması da BR3 olarak saptanmıştır. RLX alan dokuz hastanın tümünün meme USG bulguları normal iken mammografide iki hastada BR2, dört hastada BR3, bir hastada BR4 skorlaması tespit edilmiştir. TİB alan 17 hastanın ise beşinde meme USG’da benign değişiklikler saptanmıştır. Ancak

USG’da benign değişiklik saptanan bu hastalardan ikisinin mammografi sonucu normal olarak tespit edilmiş iken bir hastada BR2, iki hastada BR3 skorlaması saptanmıştır. Meme USG bulgusu normal olan 12 hastanın üçünde BR2, dördünde BR3, birinde BR4 skorlaması tespit edilmiştir. Grupların USG mammografi sonuçlarına göre dağılımı tablo 11’de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında yapılan meme USG sonuçları ve mammografi sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi Sonrası Grupların Meme USG ve Mammografi Sonuçlarına Göre Dağılımının Karşılaştırılması

Tedavi Grupları		Mammografi				
		BR1	BR2	BR3	BR4	Total
HRT	USG N	3	1	0	0	4
	B	0	0	1	0	1
	T	3	1	1	0	5
RLX	USG N	2	2	4	1	9
	T	2	2	4	1	9
TİB	USG N	4	3	4	1	12
	B	2	1	2	0	5
	T	6	4	6	1	17
TOPLAM		11	7	11	2	31

N:Normal, B:Benign değişiklik, T:Total

Tablo 12: Tedavi Öncesi Yapılan Meme USG ve Mammografi Sonuçlarına Göre Sensitivite ve Spesifitenin Hesaplanması

		Test USG	
		Hasta	Sağlam
Gold test Mammografi	Hasta	16 (a)	1 (b)
	Sağlam	1 (c)	13 (d)

Tedavi öncesi için;

Duyarlılık= $(a / a+c) \times 100 = (16/16+1) \times 100 = 16/17 = \%94$

Seçicilik= $(d / b+d) \times 100 = (13/1+13) \times 100 = 13/14 = \%93$

Pozitif prediktif değer (PPD) = $(a/a+b) \times 100 = (16/16+1) \times 100 = 16/17 = \%94$

Negatif prediktif değer (NPD) = $(d/c+d) \times 100 = (13/1+13) \times 100 = 13/14 = \%93$

Pozitif test sonucu için olasılık oranı (PTOO)= $(a/ a+c)/(b/b+d)= (16/16+1)/(1/1+13)=16/17:1/14=0,94/0,07 = 13,43$

Negatif test sonucu için olasılık oranı (NTOO)= $(c/a+c)/(d/b+d)= (1/16+1)/(13/1+13)=1/17:13/14 = 0,06/0,93 = 0,07$

Tablo 13: Tedavi Sonrası Yapılan Meme USG ve Mammografi Sonuçlarına Göre Sensitivite ve Spesifitenin Hesaplanması

		Test USG	
		Hasta	Sağlam
Gold test Mammografi	Hasta	16 (a)	2 (b)
	Sağlam	4 (c)	9 (d)

Tedavi sonrası için;

Duyarlılık = $(16/16+4) \times 100 = 16/20 = \%80$

Seçicilik = $(9/2+9) \times 100 = 9/11 = \%82$

PPD = $(16/16+2) \times 100 = 16/18 = \%89$

NPD = $(9/4+9) \times 100 = 9/13 = \%69$

PTOO = $(16/16+4)/(2/2+9) = 16/20:2/11 = 4,44$

NTOO = $(4/16+4)/(9/2+9) = 4/20:9/11 = 0,24$

TARTIŞMA

Günümüzde sağlık hizmetlerinin kalitesi ve ulaşılabilirliği arttıkça beklenen yaşam süresi de uzamaktadır. Artan yaşlı nüfusla beraber yaşlılığın getirdiği sağlık problemleri de artmakta ve bu problemlere çözüm yolları aranmakta, yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Osteoporoz ve osteoporoza bağlı komplikasyonlar da bu yaşlı nüfusun karşılaştığı en önemli sorunlardan biridir. Eğer zamanında tedavi başlanmaz ise kemik kütlelerinin azalması ile kırıkların görülmesi ve yaşam kalitesinin bozulması ile de özellikle immobilizasyona bağlı tüm sistemleri etkileyebilecek komplikasyonların ortaya çıkması kaçınılmazdır.

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. Meme dokusundaki değişikliklerin incelenmesinde kabul görmüş en geçerli tetkik mammografidir.

Çalışmamızda HRT, RLX veya TİB alan 31 postmenopozal kadında bu tedavilerin KMY'na etkileri değerlendirilmiş ayrıca meme dokusunda oluşabilecek değişiklikler yalnız mammografi ile değil USG ile de değerlendirilmiş, bulgular arasında farklılık olup olmadığına bakılmış, USG'nin osteoporoz tedavisi takiplerinde ve meme kanseri taramalarında kullanılabilirliği incelenmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş ve kilo açısından anlamlı farklılık bulunmuş olmasına rağmen, postmenopozal hormon tedavisinde değişik ilaçların meme dansitesi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada (93) ve yine postmenopozal kadınlarda mammografik dansite ve endometrium kalınlığı üzerine hormon replasman tedavisinin etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada (94) gruplar arasında yaş, parite, menopoza yaşı ve BKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki bu fark yaşı fazla olan hastalara RLX başlanmış olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda hiç eğitim almamış veya ilköğretim düzeyinde eğitim almış hastalarda T skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p=0.044$). Varenna ve ark. (95), postmenopozal kadınlarda eğitim seviyesi ile osteoporoz prevalansını inceledikleri çalışmalarında eğitim seviyesi arttıkça osteoporoz riskinin belirgin şekilde azaldığını tespit etmişler, osteoporoz prevalansının eğitim seviyesi ile ters ilişkili olduğunu, eğitilmiş kadınlarda osteoporoz

oranı %18.3 iken eğitim seviyesi azaldıkça %27.8'lere çıktığını göstermişlerdir. Magnus ve ark. (96) tarafından 16 ile 79 yaşları arasındaki 1514 birey üzerinde yapılan çalışmada osteoporoz bilgisinin eğitim düzeyi ile direkt olarak ilişkili olduğu ve eğitim düzeyi arttıkça osteoporoz riskinin azaldığı saptanmıştır. Postmenopozal Çinli kadınlarda eğitim seviyesi ve osteoporoz riskinin araştırıldığı bir çalışmada Ho ve ark. (97) eğitim seviyesi düşük olan kadınların eğitim seviyesi yüksek olanlara göre osteoporozla 3.5-8.6 kat yatkın olduklarını ve eğitim seviyesi yüksek olanların KMY'nun eğitim seviyesi düşük olanlara göre %4.2-11.9 yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Gür ve ark. (98), 569 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada osteoporoz prevalansının eğitim seviyesi ile ters ilişkili olduğunu, bu oranın eğitim seviyesi yüksek olanlarda %18.6 iken eğitim seviyesi düşük olanlarda %34.4'e kadar çıktığını göstermişlerdir. Ancak çalışmamızda eğitim seviyesi ve osteoporoz derecesi ne olursa olsun her üç tedaviye de olumlu yanıt alınmış olup, KMY'nda artış saptanmıştır.

Osteoporoz için tanımlanmış risk faktörlerinden birisi de hasta yaşıdır. Çalışmamızda yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.05$) osteoporozun şiddetlendiği görülmekle beraber, her iki yaş grubunda da tedaviye olumlu yanıt alınmıştır. Osteoporoz prevalansı yaşla birlikte artar. Kemik kaybının ilerleyen yaşla artması, fizik aktivitenin azalması, yağ dokusu ve kilo kaybı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve sekonder hiperparatioidizm, yaşa bağlı olarak büyüme faktörleri ve steroid yapılı seks hormonlarının azalmasıyla da ilişkilidir (99,100). Hafif kilolu veya obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber T skorları daha düşük bulunmuştur. Kaya ve ark. (101) hasta yaşı ile femur boynu ve Ward's üçgeni KMY ve T skoru değerleri arasında negatif korelasyon saptamış olup ($p<0.05$), L_{2-4} ve trokanter KMY ve T skorlarını yaş ile ilişkisiz bulmuşlardır. Aynı şekilde Karahan ve ark. (102) da yaş ile L_{2-4} ve femur KMY değerleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır.

Tedavi öncesi ve sonrasında EK'nda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Plasebo, TİB ve HRT verilerek yapılan bir çalışmada da tedavi öncesine göre endometrium kalınlık artışı ve kalınlık azalışı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (94). Castello-Bronco ve ark. (103) da östrojen ve progesteron alan 28 hastada endometriyal kalınlıklar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Botsis ve ark. (104), 72 postmenopozal kadını iki gruba ayırmış, düşük doz lokal östrojen ve TİB vererek prospektif randomize kontrollü bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada tedavi öncesi ve 6 ay sonrasında TV-USG ile endometriyal kalınlıklar ölçülmüş bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında RLX 'in postmenopozal düşük kemik mineral yoğunluklu kadınlar da kullanımı ve etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada RLX grubunda birinci yıl sonunda endometriyal kalınlık değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur (105). Aynı şekilde RLX'in endometriyal doku üzerine östrojen antagonisti etki yaptığını gösteren çalışmalar da vardır (106,107).

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 HRT, biri RLX, dördü de TİB tedavisi alan hasta grubundaydı.

HRT 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 L₂₋₄ T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). WHI çalışmasında 0,625 mg/gün KEE + MPA ile plasebo karşılaştırılmış, 8506 kadına kombine tedavi verilirken 8102 kadına plasebo verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında kombine tedavi alan grupta gözlemlenen kalça ve klinik vetebral kırıklar 1/3 oranında azalmış (%23) ve toplam kırıklardaki azalma (%24) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (108). Yapılan birçok araştırmanın ortak verilerine göre, veriliş yolu fark etmeksizin uygun dozlarda kullanılan HRT ile postmenopozal kemik yapım yıkım dengesizliği önlenir ve total kemik mineral yoğunluğunda artış sağlanır (109-113).

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 L₂₋₄ T skorundaki

değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). RLX, kemik dokusunda östrojene benzer etkiler gösterir. Delmas ve ark. (106) RLX kullandıkları vakalarda total vücutta %1.4 civarında kemik mineral yoğunluğunda artış bulunmuştu. RLX'in postmenopozal düşük kemik mineral yoğunluklu kadınlarda kullanımı ve etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada da birinci yıl sonunda femur boynunda ve lomber omurgada KMY'nde anlamlı bir derecede artış tespit edilmiş olup kontrol grubunda ise tam aksine birinci yıl sonunda azalmalar gerçekleşmişti, her iki grup karşılaştırıldığında RLX grubundaki artış oldukça anlamlı bulunmuştu (105). Ettinger ve ark. (114) 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. Kung ve ark.'nın (115) yaptığı 968 postmenopozal Asyalı kadını kapsayan çalışmada, RLX 60 mg/gün ile plasebo tedavisi karşılaştırılmış. Tüm hastalara aynı zamanda 250 mg/gün elementer Ca ve 200 IU/gün D vitamini verilmiştir. 309 hastanın başlangıç ve birinci yıl sonunda lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları ölçülmüştür. Lomber omurga KMY'nde RLX ile %1.5 artış olurken, plasebo ile %0.3 azalma görülmüştür. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada, KMY T skoru - 2.5 ile - 1.0 arasında olan postmenopozal 207 kadın üzerinde 60 mg/gün RLX'in etkileri araştırılmış. Zheng ve ark. (116) tüm hastalara tedavi süresince 500 mg/gün Ca ve 200 IU/gün D vitamini uygulamışlar. Birinci yıl sonunda RLX grubunda lomber omurga ve total kalça KMY değerlerinde sırasıyla %2.3 ve %2.5 oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. Plasebo grubunda ise lomber omurga KMY değerinde %0.1 azalma, total kalçada %1.1 artış bulunmuştur (116). RLX kullanımını takiben KMY'nde istatistiksel olarak anlamlı artışların saptandığı daha birçok çalışma bulunmaktadır (117-123).

TİB 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_{2-4} T skorundaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Literatür sonuçları da bulgularımızı destekler niteliktedir. Ederveen ve ark.'nın (124) ooferektomili ratlarda yaptıkları çalışmada TİB'un trabeküler kemik kitle kaybını etinil estradiol kadar iyi önlediği gösterilmiştir. Gallagher ve ark. (125) farklı TİB

dozlarıyla yaptıkları çalışmada iki yılda KMY'nda artış olduğunu göstermişlerdir. HRT ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar TİB'un da HRT ile benzer şekilde kemik kaybını önlediğini göstermiştir (126,127). Postmenopozal kadınlarda yapılmış 10 yıllık bir çalışma sonunda da TİB'un kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (128). Yapılan başka bir çalışmada ise TİB ile tedavinin KMY'nu artırdığı ancak bu artışın HRT kadar fazla olmadığı gösterilmiştir (129). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir meteanaliz sonucunda da TİB ile herhangi bir yolla alınmış östrojen preparatının KMY'nu iyileştirmeye etkisinin benzer olduğunu göstermiştir (130). Sekiz yıllık tedavi sonucunda Gordana ve ark. (131) TİB'la tedavinin KMY'nda belirgin artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Tedavi öncesi yapılan meme USG bulgusu 29 (%93) hastada normal; iki (%7) hastada benign değişiklikler; tedavi sonrası yapılan meme ultrasonografi bulgusu ise 25 (%81) hastada normal, altı (%19) hastada benign değişiklikler olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında USG bulgusu olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tedavi öncesi mammografide 14 (%45) hastada normal bulgular (BR1), 12 (%39) hastada benign değişiklikler (BR2), beş (%16) hastada muhtemel benign değişiklikler (BR3) saptanmış olup tedavi sonrasında ise 11 (%35) hastada normal bulgular (BR1), yedi (%23) hastada benign değişiklikler (BR2), 11 (%35) hastada muhtemel benign bulgular (BR3), iki (%7) hastada şüpheli anomalite (BR4) olarak tespit edilmiştir. Mammografik dansite artışının meme kanseri riskini arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (113,132,133). Mammografi meme kanserinin erken tanısında altın standart olan yöntemdir ve 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (134). Dansite artışının devamlı kombine tedavilerde daha sıklıkla izlendiğine, mammografi sensitivitesini azaltabileceğine ve spesiviteyi düşüreceğine dair tartışmalar mevcuttur (135 -137). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında mammografi bulgularında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürde benzer şekilde hormon tedavisinde kullanılan değişik preparatlarla meme dansite değişikliklerini irdeleyen çalışmalar bulunmaktadır. Postmenopozal hormon tedavisinde değişik ilaçların meme dansitesi üzerine etkilerinin incelendiği bir

çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi başlangıç ve bir yıllık HRT, RLX, TİB tedavisi sonrası mammografi değerlendirmesine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada mammografi değerlendirmeleri iki radyoloğa yaptırılmış, her iki doktorun değerlendirmeleri arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir (93). Colacurci ve ark.'nın (138) 121 sağlıklı postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaları üç gruba ayırıp östrojen, Östrojen + Progesteron ve TİB verilmiştir. Östrojen + Progesteron alan gruptaki mammografik dansite artışının daha belirgin olduğunu ve TİB alan grupta ise belirgin bir mammografik dansite artışı olmadığını saptamışlardır. Postmenopozal kadınlarda mammografik dansite ve endometriyum kalınlığı üzerine hormon replasman tedavisinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise HRT kullananlarda plasebo ve TİB alanlarla kıyaslandığında mammografik meme dansitesi artışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, TİB kullananlarla plasebo kullananlar arasında mammografik meme dansitesi artışında anlamlı fark bulunamamış, meme dansitesine en az etkisi olan preparatın tüm değerlendirmelerde TİB olduğu gözlenmiştir (94). İngiltere'de geniş gözlemsel kohortlardan, ulusal tümör ve ölüm datalarından elde edilen, yaşları 50-64 arasında değişen toplam 1.084.110 kadının verilerinin değerlendirildiği çalışmada birçok oral (TİB dahil), transdermal ve implant yolla uygulanan hormon tedavi preparatları incelenmiş sonuç olarak bütün ilaç formlarının artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuş, Östrojen + Progesteron kullananlarda diğer tedavi gruplarına göre daha fazla bir artışın söz konusu olduğu tespit edilmiştir (139). Valerie ve Javier (140), 280 olguda kombine hormon tedavisi ve RLX tedavisi uygulayarak bir yıl sonra mammografi ile meme dansite değişikliklerini değerlendirmişlerdir. RLX'in meme dansitesini değiştirmediği saptanırken, kombine hormon tedavisinin meme dansitesinde belirgin artışa neden olduğunu saptamışlardır. Freedman ve ark.'nın (141) 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. (142) ise hormon replasman tedavisi sonrasında mammografik dansite değişiklikleri saptamış olmalarına rağmen uzun süreli izlemde mammo grafik sonuçlarda çok az değişim olduğunu gözlemlemişlerdir. Tükel ve ark.'nın (143) 131 kadında yaptıkları

başka bir çalışmada kombine östrojen ve progesteron alan grupta mammografilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Şendağ ve ark.'nın (92) çalışmasında HRT'nin 1/4 olguda meme dansitesinin artışı ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Rutter ve ark. (144) yaptıkları 5212 hastayı kapsayan çalışmalarında hormon tedavisi alacak olan halen alan ve kesilmiş olan gruplarda mammografik dansite incelemeleri yapmışlardır. Sonuçta hormon tedavisinin mammografik bulgularının dinamik olduğunu ve hormon tedavisi almaya devam edenlerde, kesilmiş olanlara göre dansite artışının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bush ve ark. (145) 1975 ile 2000 yılları arasındaki 65 epidemiyolojik çalışmayı (45 çalışma tek başına östrojenli hormon tedavisi içerirken, 20 çalışma kombine hormon tedavisi içermektedir) 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 önemszenmeyebilir (93). Abdullah ve Raoof'un (146) yaptıkları 54 postmenopozal hastayı kapsayan çalışmalarında RLX ile meme dansitesinde herhangi bir değişiklik saptamamış olmalarına rağmen Cirpan ve ark. (147) 12 ila 16 aylık RLX tedavisinin osteoporozlu postmenopozal kadınlarda mammografik dansiteyi arttırdığını göstermişlerdir. Lasco ve ark. (148) da RLX'in uzun dönemdeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada iki yıl sonunda mammografide dansite değişikliklerine rastlamışlardır. Ancak RLX'in düşük kemik mineral yoğunluklu kadınlarda kullanımı ve etkilerinin araştırıldığı çalışmada yapılan mammografiler sonucunda RLX'in meme dokusuna etkisinin, bu grup hastalarda meme dansitesinde ve dolayısıyla meme kanseri insidansında ortaya çıkabilecek artışı azaltabilecek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (105). Marchesoni ve ark.'nın (149) yaptıkları bir çalışmada TİB verilen 43 hastadan sadece ikisinde dansite artışı saptanmıştır. Lundström ve ark.'nın (150) 158 hastayla yaptıkları çalışmada ise TİB alanlarda plasebo grubuna göre mammografi dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Pantidou ve ark. (151) aynı dozda TİB kullanan 45-62 yaşları

arasındaki postmenopozal 83 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, beş yıldan az süreli kullanımda TİB ile mammografi dansitelerinde anlamlı değişikliğe rastlamamışlardır. Kutlu ve ark. (152) bir yıl süreyle TİB 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. Yüksek mammografik dansiteli post menopozal kadınlarda TİB kullanımının meme dansitesindeki artışı sınırlayabileceğini düşünmüşlerdir. Erel ve ark. (153) yaptıkları çalışmada TİB verilen grupta mammografik dansitede belirgin artış saptamamışlardır. Bülbül ve ark.'nın (154) yaptıkları bir diğer çalışmada yine TİB kullanan grupta meme dansitesi ve hassasiyetinde belirgin değişikliğe rastlanmamıştır. Bisanti ve ark.'nın (155) yaptıkları başka bir çalışmada ise TİB alanların hiçbirinde meme dansitesinde artış bulunmamıştır. Christodoulakos ve ark. (156) 41-65 yaş arasındaki, en az iki yıl süre ile menopozda olan ve dokuz aydan kısa süreli olmamak kaydıyla tedavi başlanmış olan 131 hastada yaptıkları bir çalışmada TİB alan grupta mammografi bulgularında anlamlı değişiklik gözlememişlerdir. Boutet ve ark.'nın değerlendirmesine göre ne RLX ne de TİB'un mammografik dansite artışına olumsuz etkileri görülmemiştir. Ancak bazı çalışmalarda HRT'nin mammografik dansiteyi arttırdığı saptanmış bu da mammografinin sensitivite ve spesifitesini azaltmıştır. Sonuçta osteoporoz tedavilerinin mammografi, USG ve fizik muayene ile sıkı takibinin kanser oluşumunu azaltabilecek gibi görüldüğü kanısına varılmıştır (157) .

Sonuç olarak; literatürde yapılan çalışmalarda değişik preparatlarla mammografi dansitelerinde farklı düzeylerde değişimler olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, RLX ve TİB kullanımı ile literatürle uyumlu olarak anlamlı mammografik değişiklik görülmemiştir. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi uygulanan hastalarda ise literatürdeki çoğu yayının aksine mammografik dansitelerde artışa rastlanılmamıştır. Bu sonucun tedavinin süresinden ve olgu sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Meme kanseri nedeniyle HRT alsın ya da almasın, her kadında kendi kendine muayene dışında 40 -50 yaşlar arasında düşük riskli hastalarda 2 yılda bir, yüksek risklilerde ve 50 yaşın üzerindeki her yıl mammografik inceleme yaptırılmalıdır (158,159) .

Çalışmamızda tedavi öncesi yapılan meme USG ve mammografi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p= 0.307$). Tedavi sonrasında yapılan meme USG ve mammografi sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.790$). Bu da her üç tedavinin memede belirgin bir değişiklik yapmadığını göstermektedir. Gruplar arasında da tedavi öncesinde yapılan meme USG sonuçları ve mammografi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Tedavi sonrasında yapılan meme USG sonuçları ve mammografi sonuçlarında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Japonya’da 12 yılda toplam 9082 kadının meme kanseri açısından tarandığı bir çalışmada USG ve mammografi sonuçları karşılaştırılmıştır. Buna göre vakaların mammografi ile %83.5, USG ile %75.3’üne tanı konulmuştur. USG, mammografi ile tanı konulamamış %15 vakaya tanı koydurmuştur. Mammografi ve USG’un kombine kullanılması ile tanı koyma oranı belirgin şekilde artmıştır (160). Amerika’da 11130 asemptomatik kadında USG, mammografi ve fizik muayene ile yapılan meme taramalarında mammografi için sensitivite (duyarlılık), spesifite (seçicilik), negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer sırasıyla %77.6, %98.8, %99.8, %35.8; USG için %75.3, %96.8, %99.7, %20.5 bulunmuştur. Aynı çalışmada mammografi ve USG’nin beraber kullanımı ile yalnız fizik muayene ve mammografiye göre belirgin şekilde yüksek (%97) sensitivite oranları elde edilmiştir (161). Benzer biçimde bizim çalışmamızda da, tedavi öncesi mammografiye göre USG için duyarlılık %94, seçicilik %93, pozitif prediktif değer %94, negatif prediktif değer %93, pozitif test sonucu için olasılık oranı 13.43, negatif test sonucu için olasılık oranı 0.07 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası değerler için duyarlılık %80, seçicilik %82, pozitif prediktif değer %89, negatif prediktif değer %69, pozitif test sonucu için olasılık oranı 4.44, negatif test sonucu için olasılık oranı 0.24 olarak bulunmuştur. Yine Tayland’da yapılmış benzer bir çalışmada USG ve mammografinin kombine kullanımı ile anomalitelerin %97’sinin saptanabileceği bildirilmiştir (162). 137 subklinik meme lezyonunun analiz edildiği bir çalışmada, mammografi ve USG kombinasyonunun daha fazla okült meme kanseri saptanmasında etkili olduğu tespit edilmiş; USG’nin sadece mammografide saptanmış kitlenin incelenmesi için değil, aynı zamanda yoğun, radyölüsen olmayan meme lezyonlarında da kullanılması gerektiği sonucuna

varılmıştır (163). Ohta ve ark. (164) 192 meme kanserli hastada yaptıkları çalışma sonucunda USG'nin meme kanseri taramasında birinci basamak tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini ama bunun daha geniş çaplı ileri çalışmalarla teyid edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Köhler ve ark. (165) nonpalpable meme lezyonlarında USG eşliğinde sınır belirleme işleminin mikrokalsifikasyonu olmayan, USG ile de teyid edilmiş tüm mammografik lezyonlarda tercih edilebilecek metod olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Ancak Müller-Schimpfle ve ark. (166) şüpheli lezyonu bulunan 89 preoperatif kadına USG ve mammografi yapmışlar, sonuçta meme kanseri taraması için mammografinin ilk tercih olduğunu vurgulamışlar, USG'nin daha sonra ve sınırı belirgin olmayan lezyonlara, mammografik opasitelere ve yoğun memeye yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Houserkova ve ark.'nın (167) Çek Cumhuriyeti'nde 430 menopozlu kadında ve 150 kişilik kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada HRT alan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış mammografik dansite görüntüleri kaydetmişlerdir. Bu artış kombine östrojen tedavisi alanlarda sadece östrojen alanlara göre iki kat daha fazladır. USG ile ise memede yeni benign oluşumların görüldüğü ve daha önceki oluşumların büyüdüğü tespit edilmiştir. İlginç olarak USG'deki değişiklikler östrojen monoterapisi alanlarda kombine tedavi alanlara göre iki kat daha fazla olarak saptanmıştır. Yine aynı yazarların yaptığı bir başka çalışmada ise 126 cerrahi menopozlu hastaya östrojen replasman tedavisi verilmiştir. Sonuçta mammografide istatistiksel olarak anlamlı meme dansite artışları bulunmuşken, USG'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (168). Rzymiski ve ark.'nın (169) HRT tedavisi alan kadınlarda mammografi ve meme USG'sindeki değişiklikleri karşılaştırdıkları bir çalışmada HRT'nin mammografi ve USG'de belirgin değişiklik yapmadığı sonucuna varmışlardır. Özdemir ve ark.'nın (170) 118 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada hem mammografik hem de ultrasonografik değişikliklerin TİB kullananlarda diğer ajanlara göre minimal olduğunu tespit etmişlerdir. MR mammografi, mammografi ve USG'nin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise lezyonların saptanmasında mammografinin sensitivitesi %83, USG'nin %70.8, MR mammografinin ise %98 bulunmuştur (171).

Sonuç olarak, biz de meme kanseri taraması için mammografinin ilk tercih olarak önerilmesi gerekli olduğunu; ancak geniş toplum taramalarında öncelikle USG

kullanımının daha maliyet-etkin ve pratik olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle sınırı belirgin olmayan lezyonlara, mammografik opasitelere ve yoğun meme dokularına mammografi ile birlikte USG de yapılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda gruplar arasında yaş ve kilo açısından anlamlı farklılık bulunmuş olup bu fark yaşı fazla olan hastalara RLX başlanmış olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda hiç eğitim almamış veya ilköğretim düzeyinde eğitim almış hastalarda T skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Çalışmamızda yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0.05$) osteoporozun şiddetlendiği görülmekle beraber, her iki yaş grubunda da tedaviye olumlu yanıt alınmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrasında EK'nda literatürdeki bazı çalışmalarla benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ancak değerlendirmenin TV-USG ile yapılmasının daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Her üç grupta da verilen tedavi sonucunda KMY'nda istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Gruplar arasında da tedaviye cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Her üç tedavi de etkin bulunduğundan hastaların demografik özelliklerine, semptomlarına göre ilaç seçimi yapılabilir kanaatindeyiz.

Bizim çalışmamızda da, önceki çalışmalarda olduğu gibi tüm tedavi gruplarında mammografi ve USG'de belirgin değişiklikler saptanmamasına karşın, özellikle HRT tedavisi alan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte meme dokusunda patolojik olmayan değişikliklerin olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, biz de meme kanseri taraması için mammografinin ilk tercih olarak önerilmesi gerekli olduğunu; ancak geniş toplum taramalarında öncelikle USG kullanımını daha maliyet-etkin ve pratik bir yöntem olarak önermekteyiz. Özellikle sınırı belirgin olmayan lezyonlara, mammografik opasitelere ve yoğun meme dokularına mammografi ile birlikte USG ' de yapılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET
POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZLU HASTALARDA MEME VE
ENDOMETRİYUMUN ULTRASONOGRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlknur DEVRAN SENCAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. İsmail Hamdi KARA

Amaç: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran tedavi alan postmenopozal osteoporozlu kadınların takipleri sürecinde meme ve endometriyumdaki değişimlerin USG (ultrasonografi) ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğine 01 Ocak 2006 - 31 Aralık 2007 tarihleri arasında başvurmuş postmenopozal dönemde osteoporoz veya osteopenisi bulunan 72 kadından takip sürecini tamamlayan 31 hasta alındı. Çalışmada, açık ve kapalı uçlu sorular ile hazırlanmış anket kullanıldı. Hastalara Kadın Doğum ve Fizik tedavi uzmanlarının görüşleri doğrultusunda tedavi başlandı. İlk taramadan 12 ay sonra olguların yeniden değerlendirilerek, hastalarda kemik mineral yoğunlukları (KMY)'ndaki değişimler DEXA ile, endometriyum ve meme dokusundaki değişiklikler ise ultrasonografi ile değerlendirildi. Ayrıca mammografi ve meme ultrasonografi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: 31 hastanın beşi (%16) HRT (hormon replasman tedavisi), dokuzu (%29) RLX (raloksifen), 17'si (%55) TİB (tibolon) aldı. Hastaların yaş ortalamaları 54.7 ± 8.1 ; ortalama menopoz yaşları 44.2 ± 6.0 'dır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında EK (endometrium kalınlığı)'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası L_{2-4} T skorundaki değişiklikler üç tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$). Tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında yapılan mammografi ve meme ultrasonografi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p = 0.307$).

Sonuç: Her üç osteoporoz tedavisiyle de KMY'nda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüş, EK'nda farklılık saptanmamıştır. Mammografi ve USG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunamamış olmamız bize meme kanseri taraması için mammografi ilk tercih olsada geniş toplum taramalarında öncelikle USG kullanımının daha maliyet-etkin ve pratik olduğunu düşündürmektedir.

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

ABSTRACT
THE EVALUATION OF THE BREAST AND ENDOMETRIUM OF
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC PATIENTS BY ULTRASONOGRAPHY

Dr. İlknur DEVRAN SENCAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. İsmail Hamdi KARA

Aim: The purpose of this study is to investigate breast and endometrium ultrasonographic changes of postmenopausal women during osteoporosis treatment who applied to Outpatient Clinic of Family Medicine of Dicle University Medical Faculty.

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 included to the study. In this study, the questionnaire prepared with opened and closed pointed questions was used. The treatment were given to the patients in the view of gynecology and physical rehabilitation specialities. After 12 months of first determination, the patients underwent DEXA for bone mineral density (BMD) changes and ultrasonography for either endometrial or breast tissue differences. Moreover the results of mammography and breast ultrasonography were compared.

Results: Of 31 patients, five (16%) took HRT (hormone replacement therapy), nine (29%) took RLX (raloxifen) and 17 (55%) took TIB (tibolon). Mean age of the patients was 54.7 ± 8.1 and mean menopause age was 44.2 ± 6.0 . In this study, before and after the treatment, statistically meaningful differences among the endometrial thicknesses were not found ($p > 0.05$), but changes of L_{2-4} T score values were statistically significant for all three groups ($p = 0.001$). However the results of mammography and ultrasonography between the groups before and after the treatment were not statistically meaningful ($p = 0.307$).

Conclusion: These three treatment showed statistically significant improvement in BMD and insignificant differences in EK. Insignificant statistical results between mammography and ultrasonography in our study are thought us that although mammography is the first choice of scanning in breast cancer, usage ultrasonography primarily during wideness public surveys can be practical and cost-effective.

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

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. Gezer A, Şentürk L, Ertüngealp E. Menopoz ve postmenopoz. In: Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç (Ed). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara ; Güneş Kitabevi, 2004:1163-1180.
3. Hassa H, Ünlü C, Yakın K, Uras C, Altu A, Kösebay D, Ayhan A, Hormon replasman tedavisi In, Ertüngealp E, Seyisoğlu H. (ed) Menopoz ve osteoporoz. İstanbul; Menopoz ve Osteoporoz Derneği, 2000:142-300.
4. Üstün EE. Meme Kanserinin Tanı ve Tedavisinde Görüntüleme Yöntemleri. Konferans. Haziran-1999 Isparta.
5. Cosgrove OD, Tohno EP, Sloane J. Ultrasound Diagnosis of Breast Diseases. Churchill Livingstone, 1994.
6. Leucht D, Madjar H. Teaching Atlas of Breast Ultrasound. Second Edition, Newyork; Thieme Medical Publisher Inc., 1996.
7. Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı YK, Çeliktaş M. Ultrasonografi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 1997, 215-219.
8. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long term female hormone replacement: The potential of selective estrogen modulators. Horm Res 1997;48(4):155-163.
9. Margaret ME, Chester HF, Stephen BE, Cathleen AC, Martin CM. BI-RADS Classification for Management of Abnormal Mammograms. J Am Board Fam Med 2006;19:161– 4.
10. Godsland IF, Gangar K, Walton C, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. Metabolism 1993;42:846 -853.
11. Pernoll M (editör). Çağdaş Obstetrik ve Jinekoloji Teş his ve Tedavi. Cilt 2. İstanbul; Barış Kitabevi, 1994:1328 – 1357.
12. Teed H, Burger HG. The menopausal transition. In: Studd J (ed): The management of the menopause. New York; Parthenon Publishing, 1988.

13. Yen SSC, Jaffe RB. Prolactin in human reproduction.. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL (eds). Reproducti ve endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management. 4 th Ed. Philadephia; Saunders Co., 1999;9:257-283.
14. Koç A. Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi. Ankara Cerrahi Dergisi 1999, 74-77.
15. Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi; 2004; s:1163-1180.
16. Üstün EE. Meme Radyolojisi. İzmir; Ege Üniversitesi Basımevi, No:143, 1992; s:33-38, 230.
17. İnce Ü. Memenin anatomisi. Meme kanseri, (derleyen) Topuz E, İstanbul, İ.Ü. Onkoloji EnstütüsüYayınları 1997, 1-155.
18. Kerse İ. İnsan embriyolojisine giriş. 3. baskı. Ankara; Öztekin Matbaacılık, 1981, s:53-55.
19. Sıtmacı K. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve hasta özelliklerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Yönetici; Doç. Dr. İsmail Hamdi KARA. Diyarbakır, 2007:72.
20. Hammond CB. Climacteric. In: Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds). Danforth Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia ; Lippincott Co. 1994:771-789.
21. Feldman BM, Voda A, Groeth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. Res Nurs Health 1985; 8: 261 -268.
22. Weinstein L. Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. Obstet Gynecol 1990;75 475-505.
23. McKinlay SM, Bigano NL, McKinlay JB . Smoking and age at menopause. Ann Intern Med 1985;103:350.
24. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA . Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: double-blind placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1993;168:824.
25. Kampen DL, Sherwin BB, Estrogen use verbal memory in healthy postmenopausal women. Obstet Gynecol 1994;83:979 - 983.
26. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, et al. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991;78:991 -995.

27. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve menopoz. Kışnişçi HA (Ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara; Güneş Kitabevi, 1996:1319-1351.
28. Bersot TP. Gladstone Lipid Kliniği Eğitim Programı, Bölüm 5-8, MSD, İstanbul; Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları, 2000.
29. Fahreneus L. The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Obst Gynecol 1989; 72: 18-25.
30. Walsh BW, Sciff I, Rasner R, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991;325:1196-1204.
31. Ingegno MD, Money JR, Thelmo W, et al. Progesteron receptors in the human heart anal great vessels. Lab Invest 1988;59:353 -357.
32. Sencer E, Alagöl F. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları: Büyüköztürk K (Ed). İç Hastalıkları. İstanbul; Bayda Basın Yayın, 1992; s:166-179.
33. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). Osteoporoz. İstanbul 1998:1-7.
34. Nordin CBE, Chatterton BE, Horowitz M, et al. The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. Phys Med and Rehab Clinics of North America 1995;6:3995-3414.
35. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırılması ve epidemiyolojik çalışmalar. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2002;2(1):110.
36. Tüzün F. Osteoporozu genel bakış. Tüzün F (ed). Kemik eklem dekadında osteoporoz ve kemik kalitesi. İstanbul. 2003:1 -12.
37. Compston JE. Epidemiology. Compston JE, Rosen CJ (eds). Osteoporosis. Oxford; Health Pres, 1997:7-10.
38. Hepgüler S. Postmenopozal osteoporozda tedavi prensipleri. 19. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi (Konferans Metinleri). Antalya. 2003:39 -42.
39. Darendeli E. Meme Kanseri. Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. Topuz E, (Ed) İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları No. 3, 1997.
40. Adler DD, Rebner M, Pennse DR. Accessory Breast Tissue in the Axilla: Mammographic Appearance. Radiology 1987;163:709 -711.

41. Beller F. Development and Anatomy the Breast. In: Mitchell Jr GW, Basset LW, editors. The female breast and its disorders. Baltimore ; Williams and Wilkins, 1990:1-12.
42. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the Breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia ; WB Saunders Company, 1991:17-35.
43. Cardenosa G. Breast Imaging Companion. Philadelphia; Lippincott-Raven, 1997.
44. Page DL, Winfield AC. The Dense Mammogram. Am J Radiol 1986;147:487-489.
45. Wolfgang D. Radiology Rewiev Manual. Third Edition, Baltimore; Williams & Wilkins, 1996:397-418.
46. Sadler TW. Langmans Medical Embryology. Fifth Edition , Baltimore; Williams and Wilkins 1985:331-333.
47. Osborne M. Breast development and Anatomy. In: Harris JR, Breast Diseases. Philadelphia; Lippincott, 1987.
48. Ünal M. Genel Cerrahi, Ünal Değerli (ed). İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 279-296.
49. Robert L, Egan, MD. Breast Imaging Diagnosis and Morphology of Breast Diseases. Newyork; W.B. Saunder Company, 1998: 33-230.
50. Kopans DB. Breast İmaging. Philadelphia: JB Lippincott. 1998:30-40.
51. McCarty Jr KS, Tucker JA. Breast. In Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. New York; Raven Press, 1992:893-902.
52. Iglehart J. D.: Th Breast Textbook of Surgery, 15th Ed, Philadelphia; Saunders Company, 1997:555-584.
53. Lawrence RA, Lawrence RM. Physiology of lactation. In Lawrence RA, Lawrence RM (eds): Breastfeeding: a guide for the medical profession 5th Ed. St. Louis; Mosby Inc., 1999;3:59-94.
54. Fendrick JL, Raafat AM, Halsam SZ. Mammary gland growth and a devolpment from the postnatal period to postmenopouse: Ovarian steroid reseptor ontogeny and regulation in the mause. NJ Mammary Gland Biol Neoplasia 1998;3:7-22.

55. Hindle WH. Effect of estrogen and progesteron on the breast. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI (eds): Estrojen and progestogens in clinical practice. London: Churcill Livingston 1998;16:187-19.
56. Anderson E, Clarke RB, Howell A. Estrogene responsiteveness and control of normal human breast proliferation. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998;3:23-35.
57. Christin-Maitre S, Chabbert-Buffet N, Bouchard P. Perspectives of contraception. Rev Prat 1995;45(19):2449-2453.
58. Shyamala G. Progesterone signaling and mammary gland morphogenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1999;4:89-104.
59. Rosenbloom AL. Breast Physiology: Normal and Abnormal Development and Function. The Breast Comprehens, Managment of Benign and Malign Deseases. Volume I, Bland KI, Copeland EM (Eds). 2. Baskı, Philedelphia; W.B. Saunders, 1988, p:38-50.
60. Haagensen CD; The normal physiology of the Breast S. Chapter 2. Diseas of the Breast. Haagensen CD (Ed)., 3. Baskı, Philedelphia; W.B. Saunders, 1986: p:47-55.
61. Kumar Cotron Robbins Basic Pathology 5th ed ., Çevikbaş U (ed), İstanbul; Nobel kitabevi, 1992;631-38.
62. Fechner E, Mills Se. Breast Pathology. Benign Proliferatio ns, atypias and in-situ Carcinomas. Chicago: ASCP Press, 1990:11
63. Memiş A. Meme Lezyonlarında Mammografik Değerlendirme. Radyoloji, Türkiye Klinikleri Yayınları Radyoloji dergisi 1 (1):12 -25, 1997.
64. Çetin R, Karaayvaz M. Memenin Benign Hastalıkları, 1995.
65. Seidman H, Mushinski M, Gelb S, et al: Probabilities of eventually developing or dying of cancer–United States. CA Cancer J Clin 1985;35-37.
66. Eric L. Rosen, Sickles E, Keating D. Ability of Mammography to Reveal Nonpalpable Breast Cancer in Women with Palpable Breast Masses. American Journal of Radiology 172:309-312, 1999.
67. Wald N, Frost C, Cuckle H. Breast cancer Screening: the Current Position Br Med J 1991;302:845-846.
68. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity

and cancer stage at diagnosis: review of 183, 134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209:511-518.

69. Seadour B, Esteve J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouche du Rhone programme. *J Med Screen* 1999;6:99-102.

70. Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999;54:285-288.

71. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270-274.

72. Evans A. Hormone Replacement Therapy and Mammographic Screening: *Clinical Radiology* 2002;57:563-564.

73. Ferg SA. Breast masses: Mammographic and sonographic evaluation. *Radiol Clin North Am* 1992;30:67-92.

74. Whlie E. Malignant disease. In: Tucker AK ed. *Textbook of Mamography*. Edinburg; Churchill-Livingstone, 1993: p:81-118.

75. Lanyi M. Differential diagnosis microcalcifications. In: Friedrich M. Sickles EA. *Radiological diagnosis breast diseases*. Berlin: Springer, 1997: p:89-136.

76. Üstün EE ve ark. Meme Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemlerinin Algoritmi. *Turkish Journal of Radiology* 1998;33(1):67-73.

77. Oyar O. *Radyolojide Temel Fizik Kavramlar*. Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.

78. Hagen-Ansert Sandra L. *Textbook of Diagnostic Imaging*. Volume One, Fourth Edition, St. Louis; Mosby Inc. 1989:333-349.

79. Sutton D. *Textbook of Radiology and Imaging: In The Breast*. Sixth Edition. Michell MJ. Edinburg; Churchill-Livingstone, 1998:1429-1460.

80. Hall FM. Sonography of the Breast: Controversies and Opinions. *Am J Radiol* 1997;169:1635-1636.

81. Jay AB. Sonographically Guided Percutaneous Interventions of the Breast Using a Steerable Ultrasound Beam. *Am J Radiol* 1999;172:57-159.

82. Harmine M. Zonderland, Coerkamp EG et al. Diagnosis of Breast Cancer Contribution of US as an Adjunct to Mammography. *Radiology* 1999;213:13-422.

83. Lillian U. Palmon, Foshager MC et al. Ruptured or Intact: What Can Linear Echoes Silicone Breast Implants Tell Us? Am J Radiol 1997;168:1595-1598.
84. Tunacı M. Nonpalpable Meme Lezyonlarında İnce İğne Aspirasyon ve Kesici İğne Biyopsileri. Turk J Radiol 1998;33(1):113-117.
85. Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, et al. Sonography of Solid Breast Lesions: Observer Variability of Lesion Description and Assesment. Am J Radiol 1999;172:1621-1625.
86. Skaane P, Engedal K. Analysis of Sonographic Features in the Differentiation of Fibroadenoma and Invaziv Ductal Carcinoma. Am J Radiol 1998;170:109-114.
87. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1990;163(1 Pt 1):119-23.
88. Smith DC, Prentice P, Thomson DC, et al: Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. N Engl Med 1975;293:1164.
89. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Engl J Med 1975;293:1167.
90. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowski K, et al. Hormone replacement therapy and Endometrial cancer risk, A Meta-analysis. Obstet Gynecol 1995;81:304.
91. Finkle WD, Greenland S, Miettinen OS. Endometrial cancer risk after discontinuing use of unopposed conjugated estrogens. Cancer Causes Control 1995;6:99.
92. Şendağ F, Terek MC, Özşener S. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. Fertil & Steril 2001;76:445-450.
93. Çınar S. Postmenopozal Hormon Tedavisinde Değişik Drogların Meme Dansitesi Üzerine Etkileri. Uzmanlık tezi. Yönetici; Şef Dr. İnci Davas. İstanbul, 2006:70.
94. Özyurt R. Postmenopozal Kadınlarda Mammografik Dansite ve Endometrial Kalınlık Üzerine Hormon Replasman Tedavisinin Etkileri. Uzmanlık Tezi. Yönetici; Doç. Dr. Birtan Boran. İstanbul, 2005:53.
95. Varenna M, Binelli L, Zucchi F, et al. Prevalence of osteoporosis by educational level in a cohort of postmenopausal women. Osteoporosis Int 1999;9:236-241.
96. Magnus JH, Joankimsen RM, Berntsen GK, et al. What do Norwegian women and men know about osteoporosis? Osteoporosis Int 1996;6:31-36.

97. Ho SC, Chen YM, Woo JL. Educational level and osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):680-90.
98. Gür A, Saraç AJ, Nas K, Çevik R. The relationship between educational level and bone mineral density in postmenopausal women. *BMC Fam Pract* 2004;5:18.
99. Rosen CJ, Glowacki J, Craig W. Sex steroids, the insulin like growth factor regulatory system and aging. Implications for the management of older postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 1998;2:39–44.
100. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, et al. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:857–863.
101. Kaya T, Ölmez N, Günaydın R. Relationship Between Patient's Age and Bone Mineral Density of Lomber Spine and Femur in Postmenopausal Women. *Osteoporoz Dünyasından* 2003;9(3):105-108.
102. Karahan G, Yaraman N, Karaoğlu B. The Relationship Between Spine and Femoral Bone Mineral Density Eachother and Age of Women Patients Who Applies Our Hospital. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10(3):102 -106.
103. Castelo-Bronco C. Transvajinal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Maturitas* 2004;19:59-65.
104. Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D. Vajinal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urgenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. *Maturitas* 2003;26:57-62.
105. İlter E. Raloksifen Hidroklorid'in Postmenopozal Düşük Kemik Mineral Yoğunluklu Kadınlarda Kullanımı ve Etkileri. Uzmanlık tezi. Yönetici; Doç. Dr. Tüfekçi EC. İstanbul, 2005:54.
106. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endome trium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641 -1647.
107. Azevedo GD, Prado MF, Ferriani RA, et al. Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal women: a trans vajinal Doppler study. *Maturitas* 2004;47:195-200.
108. 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;288:321-333.

109. Seyisoğlu H. Postmenopozal osteoporoz ve östrojen replasman tedavisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, STE Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul, 1999:s. 73-81.

110. Önvural A, Erata YE, Saygılı U, Laçın S, Doğan E. Jinekoloji ve Obstetri'de Yeni Görüş ve Gelişmeler. 1996;7(3):37-40.

111. 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.

112. 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.

113. Yanmaz AP. Cerrahi Menopoz Hastalarında Transdermal ve İntranazal Östrojen Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Yönetici; Dr. Nimet Göker. İstanbul, 2005:69.

114. 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;282:637-45.

115. Kung Annie C, Chao HT, Huang KE, et al. Efficacy and safety of Raloxifene 60 mg/day in postmenopausal Asian women. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3130 -6.

116. 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;116:1127 -33.

117. Uzun M. F, Karahan G, Çelik C, Karaoğlu B. Postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda raloksifen tedavisinin kemik mineral yoğunluğu, kemik döngüsü ve serum lipid profili üzerine olan etkileri. Romatizma 2005; 20;23.

118. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. J Bone Miner Res 1998;13:1747-54.

119. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ. 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;160:3444-50.
120. 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;84:269-73.
121. 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;85:2197-2202.
122. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999;10:330-336.
123. Uslu H. Postmenopozal Raloksifen HCL Kullanımının Serum Homosisteini, Lipid Profili, Koagülasyon Profili ve Kemik Mineral Yoğunluğu T Skorları Üzerine Etkisi. Uzmanlık tezi. Yönetici; Doç. Dr. Özay Oral. İstanbul, 2004:75.
124. 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.
125. 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.
126. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. Bone density changes during 2 years' treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:327-33.
127. Thiébaud D, Bigler JM, Renteria S, et al. A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric* 1998;1:202-210.
128. 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;5:390-398.

129. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, Double-masked, 2-year Comparison of Tibolone with 17 β -Estradiol and Norethindrone Acetate in Preventing Postmenopausal Bone Loss. *Osteoporosis International* 2002;13:241–248.
130. Dören M., Nilsson J, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a metaanalysis. *Human Reproduction* 2003;18(8):1737-1746.
131. Prelevic GM, Markou A, Arnold A, Bartram C, Puzigaca Z, Ginsburg J. The effect of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis—8 years follow-up. *Maturitas* 2002 ;47:229–234.
132. 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;34:314-321.
133. 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.
134. Hassa H. *Klinikte Menopoz; Değerlendirme ve Yönetim. Organon; İstanbul* 1996:45-60.
135. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L, et al. Effect of Estrogen and Estrogen-Progesterone Replacement Regimens on Mammographic Breast Density. *Journal of the National Cancer Institute* 1997;15:3201-3207.
136. Cyrlak D, Wong CH. Postmenopausal hormonal replacement therapy. *Am J Roentgenol* 1993;161:1177-1183.
137. Laya MB, Gallagher JC: Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196:433-437.
138. Colacurci N, Fornara F, De Franciscis P. Effects of different Types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001;40:159-64.
139. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003;362:41.
140. 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;188:389-94.
141. 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;93:51-56.
 142. Lundström E, Wilczek B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-528.
 143. Tükel S, Karagüle AT. *Gynecol Obstet&Reproduct Med* 2002;8:42-47.
 144. Rutter CM, Mandelson MT. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285:1839-1840.
 145. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone Replacement Therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001;98:498 -50.
 146. Abdullah KN, Raoof A. Effectiveness and safety of raloxifene in postmenopausal females. *Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:266-269.
 147. Cirpan T, Akercan F, Itil 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.
 148. Lasco A, Gaudio A, Morini E, et al. Effect of long-term treatment with raloxifene on mammary density in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(1):51-6.
 149. Marchesoni D, Driul L, Ianni A, et al. Postmenopausal hormone Therapy and mammographic breast density. *Maturitas* 2005;3:59-64.
 150. 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;186:717-722.
 151. Pantidou A, Kaplanis K, Chrissogonidis I, Destouni C. Mammographic changes during postmenopausal hormonal replacement therapy with Tibolone. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:493-494.
 152. Kutlu T, Fiçicioğlu C, Başaran T, et al. Mammographic breast density changes after 1 year of Tibolone use. *Maturitas* 2004;48:113 -136.

153. Erel CT, Etler K, Akman Cersavasti G, et al. Mammographic changes in women receiving Tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998;69:870 -875.
154. Bülbül NH, Özden S, Dayicioglu V. Effects of hormone replacement therapy on mammographic findings. *Arch Gynecol Obstet* 20 03;268:5-871.
155. Bisanti T, Cavalieri AP, Capri O, et al. Effects of hormonal replacement therapy on breast density in postmenopausal women. *Minerva Ginecol* 2004;56:125 -30.
156. Christodoulakos GE, Lambrinoudoks IV. Mammographic changes associated with Raloxifene and Tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002;2:110-6.
157. Boutet G, Boisserie-Lacroix M, Trillaud H. Menopausal hormonal therapies: impact on mammographic breast density. *J Radiol.* 2004;85 (10 Pt 1):1673-86.
158. Palacios S. Cancer surveillance during HRT. *Int J Fertil* 1996;4:340 -45.
159. Saraçoğlu F. Menopause and hormone replacement therapy. Effects on Osteoporosis, Cardiovascular Diseases, Carbonhydrate Metabolism and Cancer Development. *Geriatrici* 1998;1(2):76-88.
160. Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer* 2008:26.
161. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27.825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225(1):165-75.
162. Boonjunwetwatmd D, Chyutipraiwan U, Sampatanukul P, Chatamra K Sensitivity of mammography and ultrasonography on detecting abnormal findings of ductal carcinoma in situ. *J. Med Assoc Thai* 2007;90(3):539-45.
163. Jacob D, Brombart JC, Muller C, Lefèbvre C, Massa F, Depoerck A. Analysis of the results of 137 subclinical breast lesions excisions. Value of ultrasonography in the early diagnosis of breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1997;26(2):202.
164. 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.

165. Köhler J, Krause B, Grunwald S, et al. Ultrasound and mammography guided wire marking of non-palpable breast lesions: a analysis of 741 cases. *Ultraschall Med* 2007;28(3):283-290.
166. Müller-Schimpfle M, Stern W, Stoll P, Kaiser JW, Claussen CD. Mammography and mammary ultrasonography: which examination sequence is preferable? *Rofo* 1997;167(4):348-354.
167. Houserková D, Matlochová J. Changes of mammographic and ultrasound image of breast in women undergoing hormonal substitution therapy. *Ceska Gynekol.* 2004;69(4):320-329.
168. Houserková D, Matlochová J. Changes in mammographic and ultrasound image of the breast of women undergoing estrogen replacement therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003;147(2):211-219.
169. Rzymski P, Szpakowska-Rzymska I, Wilczak M, Warenik-Szymankiewicz A, Sajdak S. Changes in mammography and breast ultrasonography in women undergoing hormonal replacement therapy. *Ginekol Pol* 2001;72(10):809-815.
170. Ozdemir A, Konuş O, Nas T, Erbaş G, Coşar S, Işik S. Mammographic and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;67(1):23-32.
171. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14(5):809-816.