

POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZU OLAN KADINLARDA RALOKSİFEN TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU, KEMİK DÖNGÜSÜ VE SERUM LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Mehmet Fatih UZUN¹, Gökür KARAHAN¹, Canan ÇELİK¹, Belgin KARAOĞLAN²

ÖZET

Osteoporoz tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanların kullanımı ile hastalığın doğal seyrini etkilemek ve kırık riskini azaltmak mümkündür. Bu çalışmanın amacı; raloksifen tedavisinin kemik döngüsü, kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluğu ve serum lipid profili üzerine etkilerini araştırmaktır. Femur veya lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu T-skoru -2.5 ve altında olan sağlıklı postmenopozal toplam 39 kadın rastgele iki gruba ayrıldı. 22 hastaya 60 mg/gün raloksifen, 1200 mg/gün kalsiyum ve 800 iü/gün kolekalsiferol, 17 hastaya sadece 1200 mg/gün kalsiyum ve 800 iü/gün kolekalsiferol verildi. Hastalar 1 yıl süreyle tedavi edildi. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri ve serum lipidleri başlangıçta, 3. ayda ve 1. yılda, kemik mineral yoğunluğu ise başlangıç ve 1. yılda ölçüldü. İki grup arasında başlangıç özellikleri açısından fark yoktu. Birinci yılda lomber KMY her iki grupta artış gösterdi (sırasıyla %7,638 ve %2,403). Tedavi grubunda bu artış anlamlı iken ($p<0,001$), kontrol grubunda anlamlı değildi ($p>0,05$). Gruplar arasındaki fark da anlamlı idi ($p<0,05$). Femur boynu ve total kalça KMY ise her iki grupta da anlamlı değişim göstermedi ($p>0,05$). Ortalama N-telopeptid düzeylerinde 3. ayda ve 1. yılda anlamlı azalma gözlemlendi. Üçüncü ay ve 1. yılda gözlenen bu düşüşler gruplar arasında anlamlı bulundu ($p<0,001$). Tedavi grubunda 3. ay ve 1. yılda 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı düşüş gösterdi fakat anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise 3. ayda ve 1. yılda artış gözlemlendi. Çalışma süresince ölçülen kolesterol ve LDL düzeylerinde her iki grupta da başlangıç değerlerine göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Başlangıç değerlerine göre 1. yılda trigliserid düzeyi her iki grupta anlamlı biçimde artış gösterdi ($p<0,05$), fakat iki grup karşılaştırıldığında bu artışlar anlamlı değildi ($p>0,05$). Birinci yılda raloksifen grubunda HDL düzeyi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde artış gösterdi, fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu çalışma postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda raloksifen tedavisinin lomber omurga KMY ve kemik döngüsü üzerine olumlu etkilerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, raloksifen, KMY, kemik döngüsü belirleyicileri, serum lipidleri

ABSTRACT

THE EFFECTS OF RALOXIFENE ON BONE TURNOVER, BMD AND SERUM LIPID PROFILE IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Using several pharmacological agents in osteoporosis treatment, it is possible to affect inherent pattern of disease and decrease the incidence of fractures. The aim of this study was to examine the effects of raloxifene treatment on bone turnover, bone mineral density and serum lipid profile. Total 39 healthy postmenopausal women with a bone mineral density T-score of lumbar spine or femoral neck below -2.5 were randomly assigned to two groups. 22 women received 60 mg/day raloxifene, 1200 mg/day calcium and 800 iu/day cholecalciferol, 17 women received only 1200 mg/day calcium and 800 iu/day cholecalciferol. Subjects were treated for 1 year. Biochemical marker of bone turnover and serum lipids were measured at baseline, third month and first year. Bone mineral density was measured at baseline and first year. There was no significant difference in baseline characteristics between two groups. The mean values of lumbar BMD were increased by first year in both groups (% 7,638 and % 2,403 respectively). The increment was significant in treatment group ($p<0,001$), but it was not in control group ($p>0,05$). There was also a significant difference between two groups ($p<0,05$). However there were no significant changes in femoral neck and total hip BMD in both groups ($p>0,05$). The mean values of urinary N-telopeptides were significantly decreased by third month and by first year. The difference between mean changes by third month and first year of two groups was also significant ($p<0,001$). Urinary calcium excretion for 24 hours was decreased by third month and first year in treatment group, but not significant ($p>0,05$). In control group, urinary calcium excretion for 24 hours was increased by third month and first year. During the study; there were no statistically significant changes in cholesterol and LDL levels in both groups compared with baseline ($p>0,05$). Triglyceride levels were significantly increased by first year in both groups ($p<0,05$), but these changes were not significant comparing with each other ($p>0,05$). By first year, serum HDL level was significantly increased in raloxifene group compared with baseline ($p<0,05$), but this increment was not significant comparing with control group ($p>0,05$). This study demonstrates the favorable effects of raloxifene on lumbar spine bone mineral density and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis.

Key Words: Osteoporosis, raloxifene, BMD, bone turnover markers, serum lipids

¹ Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. FTR Kliniği

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

GİRİŞ

Osteoporoz postmenopozal dönemdeki kadınlarda oldukça sık görülen, ilerleyen yaşla beraber kırık riskinde ve insidansında artışa neden olan metabolik bir hastalıktır. Hızlanmış kemik kaybı zaman içinde ilerleyerek osteoporozu yol açmaktadır. Osteoporoz ve buna bağlı gelişen kırıklar önemli derecede morbidite, özürlülük, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite nedeni olup önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır (1,2,3). Osteoporoz tedavisinde çeşitli ilaçların kullanımı ile hastalığın doğal seyrini etkilemek ve kırık riskini azaltmak mümkündür (4). Postmenopozal kemik kaybı ve osteoporozu bağlı kırık riski, kemik yıkımını önleyen farmakolojik ajanların kullanımı ile azaltılabilir. Bu ajanlar kemik kayıp hızını azaltarak veya durdurarak kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olurlar (5). Selektif östrojen reseptör modülatörleri, östrojen reseptörlerine bağlanan nonsteroid yapıda benzotiyofen türevi ilaçlar olup, östrojene duyarlı dokularda birbirinden farklı etkileri olan, selektif olarak agonist ya da antagonist biçimde etki gösteren ilaçlardır (6). Raloksifen kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, meme ve uterusu ise östrojen antagonisti olarak davranmaktadır. Bu çalışmada amacımız, postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda raloksifen tedavisinin lomber omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu, kemik yıkım belirteçlerinden idrar tip-1 kollajen N-telopeptid ve 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve ayrıca serum lipid profili üzerine etkilerini değerlendirmektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak-Haziran 2003 tarihleri arasında hastanemiz fizik tedavi polikliniğine ayaktan başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan 54 hasta alındı. Bu kriterler; Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak yapılan lomber omurga ve femur

kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde en az bir bölgede -2.5 ve üzerinde t değerine sahip olması, hastanın en az 2 yıldır menopozda olması ve 75 yaşın altında olmasıydı. Osteoporoz dışında bir kemik hastalığı veya sekonder osteoporozu neden olabilecek hastalığı olanlar, meme kanseri veya başka bir kanser öyküsü, derin ven trombozu ve pulmoner emboli öyküsü, akut veya kronik karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, etiyolojisi bilinmeyen anormal uterin kanaması olan hastalar, geçmişte kalsiyum ve D vitamini preparatları da dahil olmak üzere osteoporozu yönelik herhangi bir tedavi alan veya kemik metabolizmasını etkileyebilecek başka bir ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar, postmenopozal semptomları bulunan, çalışma protokolüne uyumsuzluk yaratması muhtemel derecede bilişsel fonksiyon bozukluğu olan ve katılmaya razı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Fizik muayenede hastaların boy ve kiloları ölçüldü, vücut-kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. Hastaların menopoz yaşı, süresi, menarş yaşı ve doğum sayıları kaydedildi. Çalışmaya alınan 54 hastanın lomber anteroposterior ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA (LUNAR DPX-IQ) cihazı ile değerlendirildi. Ayrıca 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, sabah ikinci idrar örneğinde N-telopeptid düzeyi, kreatin düzeyi ve serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid seviyeleri ölçüldü. İdrar N-telopeptid ölçümü için son yıllarda geliştirilmiş ticari bir kite uyarlanmış kompetitif inhibisyon ELISA yöntemi kullanıldı (Osteomark). Bu yöntemle $\text{nmol/L} / \text{BCE}$ ($\text{BCE} = \text{Kemik Kollojen Eşdeğeri}$) cinsinden hesaplanan N-telopeptid düzeyleri aynı örnekte ölçülen idrar kreatin düzeyleri kullanılarak düzeltildi ve $\text{nmol/L BCE} / \text{mmol/L}$ kreatin olarak verildi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 54 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 32 hastaya 60 mg/gün raloksifen, 1200 mg elementer kalsiyum ve 800 iü kolekalsiferol tedavisi

Tablo I. Hastaların başlangıç özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Tedavi grubu Ort.±SD	Kontrol grubu Ort.±SD	p
Yaş (yıl)	60,50±5,57	62,88±5,51	p>0,05*
Boy (cm)	155,27±7,02	155,70±5,44	p>0,05*
Vücut ağırlığı (kg)	69,86±11,88	73,76±10,39	p>0,05*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29,02±5,01	30,48±4,36	p>0,05*
Menopoz yaşı (yıl)	45,68±3,22	46,76±2,22	p>0,05*
Menopoz süresi (yıl)	15,22±5,17	16,11±6,20	p>0,05*
Menarş yaşı (yıl)	13,86±1,52	13,52±1,37	p>0,05*
Doğum sayısı (yıl)	3,68±2,37	3,76±2,75	p>0,05*
L1-L4 (T)	-2,85±0,31	-2,70±0,20	p>0,05*
Femur boyunu (T)	-1,33±0,82	-1,31±0,73	p>0,05*
Total kalça (T)	-1,41±0,81	-1,21±0,92	p>0,05*
İdrar N-telopeptid düzeyi (nmol BCE/mmol kreatin)	48,30±17,23	47,72±17,33	p>0,05*
24 saatlik idrarda kalsiyum (mg/gün)	155,59±155,67	123,05±89,05	p>0,05*
Serum kolesterol (mg/dl)	211,09±32,78	231,58±52,12	p>0,05*
Serum trigliserid (mg/dl)	156,90±92,36	160,29±69,05	p>0,05*
Serum HDL (mg/dl)	55,18±14,09	48,94±10,34	p>0,05*
Serum LDL (mg/dl)	124,09±25,02	150,58±36,58	p=0,014*

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

uygulandı. İkinci gruptaki 22 hastaya ise 1200 mg/gün elementer kalsiyum ve 800 iü kolekalsiferol verildi. Bir yıl süresince aynı tedavi protokolü uygulanan hastalar, 3. ay ve 1. yıl sonunda olmak üzere iki defa kontrole çağrılarak değerlendirildiler. Üçüncü ay ve 1. yıl sonunda 24 saatlik idrar kalsiyumu, idrar N-telopeptid, serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Birinci yılın sonunda kemik mineral yoğunluğu tekrar değerlendirildi. Çalışma süresince takipleri tam olarak yapılabilen toplam 39 (tedavi grubunda 22, kontrol grubunda 17) hasta ile çalışma tamamlandı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmeler için Mann-Whitney-U testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, student-t testi ve Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut-kitle indeksi, menopoz yaşı ve süresi, menarş yaşı ve doğum sayısı gibi demografik özellikleri benzerlik göstermekteydi (Tablo I). Yine L1-L4, femur boynu, total kalça

KMY'leri, idrar N-telopeptid düzeyi ile 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ve serum lipid seviyeleri (LDL hariç) farklı değildi (Tablo I). Tedavi öncesi ve sonrası L1-L4, femur boynu ve total kalça kemik mineral yoğunluğu değerleri gr/cm² olarak her iki grupta karşılaştırıldı. Birinci yılın sonunda L1-L4 vertebra kemik mineral yoğunluğu tedavi grubunda %8,82±6,60 kontrol grubunda ise %3,60±7,48 oranında artış gösterdi. Raloksifen grubunda L1-L4 vertebra kemik mineral yoğunluğunda tedavi sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0,001), kontrol grubunda ise anlamlı değildi (p>0,05). İki grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0,05) (Tablo II). Femur boynu kemik mineral yoğunluğu incelendiğinde tedavi sonrası her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (p>0,05). Tedavi grubunda ortalama %0,84±11,70 artış, kontrol grubunda ise ortalama % 0,46±6,13 azalma görüldü. Total kalça kemik mineral yoğunluğu ölçümünde 1. yıl sonunda her iki grupta tedavi öncesi değerlere göre artış saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo II). Üçüncü ay sonunda idrar N-telopeptid düzeyi raloksifen

Tablo II. Tedavi sonunda kemik mineral yoğunluğu değişimleri

	Başlangıç Ort.±SD (gr/cm ²)	1. yıl Ort.±SD (gr/cm ²)	Değişim %	p
L1-L4				
Tedavi grubu	0,795±0,047	0,865±0,068	8,829±6,606	p=0,000*
Kontrol grubu	0,827±0,042	0,855±0,053	3,600±7,483	p>0,05*
Femur boynu				
Tedavi grubu	0,794±0,075	0,797±0,094	0,844±11,701	p>0,05*
Kontrol grubu	0,814±0,086	0,811±0,103	-0,466±6,132	p>0,05*
Total kalça				
Tedavi grubu	0,822±0,104	0,838±0,114	2,240±8,497	p>0,05*
Kontrol grubu	0,856±0,110	0,870±0,112	1,682±3,785	p>0,05*

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır .

Tablo III. İdrar N-telopeptid düzeylerinin 3. ay sonundaki değişimleri

	Başlangıç Ort.±SD (nmol/L BCE/mmol/L cr)	1. yıl Ort.±SD (nmol/L BCE/mmol/L cr)	Değişim %	p
Tedavi grubu	48,30±17,23	39,56±14,92	18,62±7,79	p=0,000*
Kontrol grubu	47,72±17,33	45,75±16,07	3,60±4,07	p=0,004*
			p=0,000**	

* Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır

** Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

Tablo IV. İdrar N-telopeptid düzeylerinin 1. yıl sonundaki değişimleri

	Başlangıç Ort.±SD (nmol/L BCE/mmol/L cr)	1. yıl Ort.±SD (nmol/L BCE/mmol/L cr)	Değişim %	p
Tedavi grubu	48,30±17,23	35,35±13,29	27,05±8,84	p=0,000*
Kontrol grubu	47,72±17,33	43,91±14,49	6,66±6,46	p=0,002*
			p=0,000**	

* Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır

** Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

grubunda ortalama %18,62±7,79, kontrol grubunda ise ortalama %3,60±4,07 oranında azalma gösterdi. Her iki grupta tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında 3. ay sonunda idrar N-telopeptid düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001, p<0,001) (Tablo III). Gruplar arasında 3. ay sonundaki N-telopeptid düzeylerindeki ortalama değişimler karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). N-telopeptid düzeylerinin 1. yıl sonundaki değişimlerine baktığımızda; tedavi grubunda ortalama %27,05±8,84 kontrol grubunda ise ortalama %6,66±6,46 oranında azalma saptandı. İki grupta da tedavi öncesi değerlere göre 1. yıl sonundaki azalma

istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001, p<0,05) (Tablo IV). Gruplar arasında 1. yıl sonundaki N-telopeptid düzeylerindeki ortalama değişim miktarları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo IV). Tablo V'te görüldüğü gibi 24 saatlik idrar kalsiyum atılımında 3. ay sonunda tedavi grubunda azalma, kontrol grubunda ise artış tespit edildi. Raloksifen grubunda saptanan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Kontrol grubunda gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). 24 saatlik idrar kalsiyum atılımında, tedavi grubunda 1. yıl sonunda 3. ay değerlerine göre artış ile birlikte tedavi öncesi değerlere göre azalma, kontrol grubunda ise 3.

Tablo V. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının çalışma süresince değişimi

	Başlangıç Ort.±SD (nmol/L BCE/mmol/L cr)	1. yıl Ort.±SD (nmol/L BCE/mmol/L cr)	Değişim %	p
Tedavi grubu	155,59±155,67	118,40±79,66	142,37±109,99	# p>0,05* #p>0,05**
Kontrol grubu	123,05±89,05	187,00±105,80	167,71±75,37	#p=0,032* #p>0,05**

* Tedavi öncesine göre 3. aydaki değişim

** Tedavi öncesine göre 1. yıldaki değişim

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır

*** Tedavi öncesine göre 3. aydaki değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması

**** Tedavi öncesine göre 1. yıldaki değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

ay değerlerine göre azalma ile birlikte tedavi öncesi değerlere göre artış tespit edildi. Her iki grupta tedavi öncesi değerler ile 1. yıl sonundaki değerler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışma süresince ölçülen kolesterol ve LDL düzeylerinde her iki grupta da başlangıç değerlerine göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo VI). Birinci yılda raloksifen grubunda HDL düzeyi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde artış gösterdi ($p<0,05$),

fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu değişim anlamlı değildi ($p>0,05$). Serum trigliserid düzeyi 3. ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı değişim göstermedi. Birinci yıl sonunda her iki grupta tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü (sırasıyla tedavi ve kontrol grubunda $p=0,010$, $p=0,028$), fakat bu değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo VI. Hastaların çalışma süresince serum lipid değerlerindeki değişimler

	Tedavi öncesi Ort.±SD (mg/dl)	3. ay Ort.±SD (mg/dl)	1. yıl Ort.±SD (mg/dl)	p
Kolesterol				
Tedavi grubu	211,09±32,78	208,40±36,88	211,77±32,90	#p>0,05* #p>0,05**
Kontrol grubu	231,58±52,12	235,47±44,35	230,76±43,92	#p>0,05* #p>0,05**
Trigliserid				
Tedavi grubu	156,90±92,36	181,81±139,20	196,50±109,49	+p>0,05* +p=0,010**
Kontrol grubu	160,29±69,05	159,11±59,82	201,35±81,37	+p>0,05* +p=0,028**
LDL				
Tedavi grubu	124,09±25,02	123,36±25,00	116,86±29,49	#p>0,05* #p>0,05**
Kontrol grubu	150,58±36,58	152,29±33,58	137,88±34,54	#p>0,05* #p>0,05**
HDL				
Tedavi grubu	55,18±14,09	53,40±14,60	60,81±12,77	#p>0,05* #p=0,021**
Kontrol grubu	48,94±10,34	55,17±14,71	53,35±12,24	#p>0,05* #p>0,05**

* Tedavi öncesine göre 3. aydaki değişim

** Tedavi öncesine göre 1. yıldaki değişim

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır
& Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

*** Tedavi öncesine göre 3. aydaki değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması

**** Tedavi öncesine göre 1. yıldaki değişimlerin gruplar arası karşılaştırılması

+ Wilcoxon -signed ranks testi kullanılmıştır

TARTIŞMA

Raloksifenin etkileri ile ilgili bugüne kadar yapılmış en geniş kapsamlı çalışma olan "Multiple Outcomes Of Raloxifen" (MORE) çalışmasında tedavi sonunda 6828 kadın değerlendirilmiş, raloksifen, birinci yıl sonunda lomber omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunu plaseboya göre sırasıyla %2,1 ve %1,3 artırmıştır (7). Delmas ve ark. 601 sağlıklı postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada 2 yıl sonunda raloksifen 60 mg/gün alan grupta ortalama değişim lomber omurgada %1,6, femur boynunda %1,2, total kalçada ise %1,6 bulunmuştur (8). Bu değişimler plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Kung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lomber omurga KMY' nda raloksifen grubunda %1,5 artış, plasebo grubunda ise %0,3 azalma görülmüştür ve iki grup karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (3). Zheng ve ark.'nın postmenopozal 207 kadın üzerinde 60 mg/gün raloksifenin etkilerini araştırdıkları çalışmada, birinci yıl sonunda raloksifen grubunda lomber omurga ve total kalça KMY' de %2,3 ve %2,5' lik artış saptanmış olup bu değişimler plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (9). Postmenopozal osteoporozu olan Japon kadınlarda yapılan çalışmada raloksifen gruplarında lomber omurga KMY' nda %2,9 oranında artış, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ise %3,5 oranında artış tespit edilmiş ve her iki değer de anlamlı bulunmuştur (10). Lufkin ve arkadaşlarının toplam 143 hasta içeren çalışmasında, birinci yıl sonunda raloksifen 60 mg/gün verilen grupta, total kalça KMY' nda %0,95 artış, kontrol grubunda ise %0,71 azalma kaydedilmiştir ve iki grup karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Lomber bölge incelendiğinde kontrol grubunda %0,96, raloksifen 60 mg/gün grubunda %1,78 oranında artış saptanmış; iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (11). Menuier ve arkadaşlarının çalışmasında, 2 yıl raloksifen 60 mg/gün alan grup plaseboyla

kiyaslandığında lomber omurgada %3,2 , femur boynunda %2,1, total kalçada %1,6' lık artış görülmüş ve bu değişimler anlamlı bulunmuştur (12). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında, 1. yıl sonunda 60 mg/gün raloksifen verilen grupta lomber omurga KMY' nda ortalama %3,3, total kalçada %1,4 artış saptamışlar, plasebo grubunda ise lomber omurgada %1,0 artış, total kalçada %0,9 azalma kaydetmişlerdir (13).

Bizim çalışmamızda 60 mg/gün raloksifen verilen grupta, 1. yıl sonunda lomber omurga KMY' nda başlangıç değerine oranla anlamlı (%8,82) artış kaydedildi. Elde edilen değer, önceki çalışmalarda bildirilen değerlerden daha yüksekti. Literatürlere baktığımızda en yüksek değer Menuier' in çalışmasında %3,2 olarak verilmiştir. Sadece 1200 mg/gün kalsiyum ve 800 iü/gün D vitamini verdiğimiz kontrol grubunda ise lomber omurga KMY' de başlangıç değerine göre %3,60 oranında artış mevcuttu, ancak bu artış anlamlı değildi. İki grup arasındaki farkın anlamlı olması, daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumlu biçimde, raloksifenin lomber omurga KMY üzerindeki pozitif etkisini göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda sadece kalsiyum ve D vitamini verilen plasebo gruplarında çoğunlukla lomber KMY' nda artış olmadığı, hatta düşme saptandığı bildirilmektedir (3,8,9,10). Lufkin ve ark.'nın çalışmasında ise 750 mg/gün kalsiyum ve 400 iü/gün D vitamini alan kontrol grubunda bir yıl sonunda lomber omurgada %0,96 oranında artış görülmüştür (11). Storm ve ark. da 1000mg/gün kalsiyum desteğiyle birlikte günlük kalsiyum alımı yaklaşık 1678 mg olan bir grupta 2 yıl sonunda lomber omurga KMY' nda anlamlı (%3,7) artış tespit etmişlerdir (14). Yukarıdaki iki çalışma ile çalışmamız benzerlik göstermekte olup, kontrol grubunda lomber KMY değerlerindeki artış (%3,60) anlamlı olmamakla birlikte, özellikle Storm ve grubunun saptadığı orana çok yakındır. Bu da, Storm ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızda kullanılan kalsiyum ve D vitamini dozunun yüksek

olmasıyla ilişkili olabilir. Mevcut örnekler ve bizim sonuçlarımız, sadece kalsiyum ve D vitamini takviyesiyle bile lomber KMY' de artış elde edilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda omurga dışı bölgeler değerlendirildiğinde raloksifen alan grupta femur boyunda %0,84, total kalçada %2,24 oranında artış, kontrol grubunda ise femur boynu KMY' nda azalma, total kalçada %1,68 oranında artış kaydedilmiştir, ancak bu artışlar anlamlı bulunmamıştır. Delmas ve ark. (8), 2. yılda raloksifen grubunda femur boynunda %1,2, Zheng ve grubu (9) 1. yılda total kalçada %2,5, Lufkin ve ark. (11) ise %0,95' oranında anlamlı artış bildirmişlerdir. Saptadığımız oranların anlamlı olmayışı, Zheng (9) ve Lufkin' nin (11) çalışmalarıyla benzerlik göstermemekle birlikte, özellikle Weinstein ve ark.' nın (15) raloksifen ve östrojen karşılaştırmalı çalışmalarında her iki grupta ve gruplar arasında total kalça ve femur boynunda anlamlı KMY artışı bulamadıklarını vurgulayan sonuçlarla paraleldir.

Bjarnason ve ark., MORE çalışmasının 2622 hastayı kapsayan alt grubunda idrar C-telopeptid düzeylerinin 1. yıl sonunda raloksifen verilenlerde %27,8 oranında azaldığını, plasebo alanlarda %15,8 oranında arttığını saptamışlardır (16). Kung ve ark., raloksifen tedavisi ile 6. ayda idrar N-telopeptid düzeylerinde %20,9 oranında düşüş saptamışlardır. Aynı çalışmada plasebo grubu için düşüş %6,3' olup gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur (3). Zheng ve ark.' nın çalışmasında, 1 yıl sonunda serum C-telopeptid düzeyinde raloksifen verilen grupta %24 oranında azalma, plasebo verilenlerde ise %15,8 oranında artış saptanmıştır ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (9). Meunier ve ark. da, 2 yıl sonunda idrar C-telopeptid düzeyinde raloksifen 60 mg/gün alanlarda %22,6 azalma saptamışlardır. Plasebo ile kıyaslandığında sonuçlar anlamlı bulunmuştur (12). Morii ve ark., 60 ve 120 mg/gün raloksifen verdikleri hastalarda kemik yapım (osteokalsin, kemiğe spesifik alkalen fosfataz) ve yıkım (idrar N ve C-

telopeptidleri) belirleyicilerinde ilk 12 haftada anlamlı düşme kaydetmişlerdir. Birinci yıl sonunda ise plasebo grubunda biyokimyasal belirleyicilerde %8-13 arasında düşme saptanırken, raloksifen gruplarında ise plaseboya göre %24-38 oranında daha fazla düşme kaydedilmiştir (10). Lufkin ve ark., da, idrar C-telopeptid düzeylerini raloksifen 60 mg/gün kullanılan hastalarda 6. ayda %31,0 ve 1. yıl sonunda ise %35,9 oranında azalmış olarak tespit etmişlerdir. Bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Sadece kalsiyum alan kontrol grubunda da bu oran 6. ayda %11,4, 1. yılda %11 olarak saptanmıştır (11).

Çalışmamızda idrar N-telopeptid düzeyleri 3. ay sonunda raloksifen grubunda %18, kontrol grubunda %3,6, 1. yıl sonunda raloksifen grubunda %27, kontrol grubunda %6,6 oranında anlamlı azalma göstermiştir. Raloksifen verilen grupta, kontrol grubuna göre düşme miktarının anlamlı ölçüde fazla olması, Raloksifen postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda kemik döngüsünü anlamlı biçimde azalttığını göstermektedir. Raloksifen grubundaki N-telopeptid azalma oranı, özellikle Morii ve ark.' nın (10) sonuçlarına yakın olup ilk 12 haftada daha belirgindir.

Raloksifen verdiğimiz grupta tedavi öncesi ortalama 155,59 mg/gün olan kalsiyum atılımı, 3. ay sonunda düşme göstererek 118,40 mg/gün, 1. yıl sonunda ise 3. aydaki değerine göre artarak 142,37 mg/gün olarak ölçülmüştür. Raloksifen tedavisi, idrar kalsiyum atılımında azalmaya neden olmakla birlikte, 3. ay ve 1. yıl sonunda kaydedilen farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasında, çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasının etkili olduğunu düşünüyoruz. Hastalara diyetlerine ek olarak günlük 1200 mg kalsiyum takviyesi vermemize rağmen idrar kalsiyum atılımının izlediği bu trend tedavinin erken döneminde kemik kaybının azaldığı ve kemikte kalsiyum tutulumunun arttığını düşündürmektedir. Sadece kalsiyum ve D vitamini alan kontrol grubunda ise tedavi

öncesi 123,05 mg/gün olan değer 3. ay sonunda 187,00 mg/gün, 1. yıl sonunda ise 167,71 mg/gün olarak ölçülmüştür. Sağlıklı bireylerde kalsiyum alımının 1mmol/gün artması, idrar kalsiyum atılımını 0.08 mmol/gün artırmaktadır (17). Bizim kontrol grubumuzda da günlük kalsiyum alımının diyetle alınanın haricinde önemli miktarda (1200 mg/gün) olması ve anti-rezorptif bir ajanın kullanılmaması doğal olarak idrarla kalsiyum kaybını artırmış olabilir.

Kontrollü klinik çalışmalar raloksifenin serum lipid profili üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmektedir (3,8,9,10,12,18). Serum total kolesterol ve LDL düzeylerindeki azalmanın raloksifen tedavisinin erken dönemlerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (8). Söz konusu çalışmaların aksine, araştırmamızda raloksifen tedavisi sonunda, total kolesterol düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. LDL seviyelerinde tedavi öncesi değerlere göre 3. ayda %0,45 , 1. yılda %5,47 oranında azalma kaydedilse de bu sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Menuier (12) ve Kung (3)' un çalışmalarında serum trigliserid düzeylerinde azalma olduğu, fakat plaseboya

göre anlamlı olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise Delmas (8), Zheng (9) ve Lufkin' in çalışmaları (11) ile benzer şekilde raloksifen ve kontrol gruplarında serum trigliserid düzeyinde artış görülmüş, fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Delmas (8) ve Zheng (9), raloksifen tedavisi alanlarda HDL düzeylerinde azalma saptamışlar, fakat plasebo ile anlamlı fark bulamamışlardır. Walsh (18), Menuier (12), Kung (3) ve Lufkin (11) ise, raloksifen tedavisi ile serum HDL düzeylerinde artış kaydetmişler, fakat plasebo grubu ile karşılaştırdıklarında önemli fark elde etmemişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda raloksifen tedavisinin 1. yıl sonunda, HDL düzeylerinde % 12,2 oranında artış saptanmış, bununla birlikte kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark kaydedilmemiştir.

Sonuç olarak postmenopozal osteoporozda raloksifen tedavisinin özellikle lomber KMY' nda artış sağladığını, kemik döngüsü üzerinde olumlu etkileri olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Lufkin Edward G, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(1): 163-185.
- 2- Yalman A. Osteoporozun sosyal ve ekonomik boyutu. In: Gökçe-Kutsal Y ed. Osteoporoz (Modern Tıp Seminerleri 19). Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 197-204.
- 3- Kung Annie W C, Chao H T, Huang K E, et al. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/Day in postmenopausal asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3130-3136.
- 4- Biberoğlu S. Osteoporozda medikal tedavi. *Prospect* 1998; 2(3): 175-182.
- 5- Arasıl T. Osteoporozda medikal tedavi, yeni tedavi stratejileri, kombine tedaviler. In: Gökçe-Kutsal Y ed. Osteoporoz (Modern Tıp Seminerleri 19). Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 171-187.
- 6- Tüzün F. Osteoporozda Genel Bakış. In: Tüzün F ed. Kemik Eklem Dekadında Osteoporoz ve Kemik Kalitesi. İstanbul: Lilly, 2003: 1-12.
- 7- Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Min Res* 2002; 17(1): 1-10.
- 8- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
- 9- Zheng S, Wu Y, Zhang Z, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial in Beijing. *Chin Med J* 2003; 116(8): 1127-1133.
- 10- Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 793-800.
- 11- Lufkin E G, Whitaker M D, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Min Res* 1998; 13(11): 1747-1754.

- 12- Meunier P J, Vignot E, Garnero P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 330-336.
- 13- Liu JL, Zhu HM, Huang QR, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(7):1029-35.
- 14- Storm D, Eslin R, Porter ES, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin End Met* 1998; 83(11): 3817-3825.
- 15- Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, et al. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2003; 14: 814-822.
- 16- Bjarnason N H, Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 922-930.
- 17- Lemann J. Urinary excretion of calcium, magnesium and phosphorus. In: Favus MJ ed. *Primer on The Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Second Edition. New York: Lippincott-Raven, 1993: 50-54.
- 18- Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279(18): 1445-1451.