



Raloksifen ve Risedronatın Serum Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation the Effects of Raloxifene and Risedronate on Serum Biochemical Markers

Abdurrahman Yeter, Vural Kavuncu*, Fatma Deniz Evcik, Ümit Seçil Demirdal***, Volkan Subaşı****, Tuncay Çakır*******

Özel Fizikoterapi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi, Gaziantep, Türkiye

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

****Özel Özgür Yaşam Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi, Mersin, Türkiye

*****Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ile karakterize, kırık riskini arttıran ilerleyici bir hastalıktır. Osteoporoz hala önemli bir halk sağlığı problemidir. Son yıllarda birçok yeni osteoporoz ile ilgili ilaç kullanılsada hiçbirisi tam kür sağlamaz. Bu çalışma, postmenopozal osteoporoz tedavisinde raloksifen ve risedronat tedavisinin kemik döngüsü belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya postmenopozal osteoporozlu toplam 90 hasta alındı. Hastalar rastgele üç tedavi grubuna alındı. Kontrol grubuna kalsiyum ve D vitamini, bir gruba raloksifen ve kalsiyum-D vitamini, diğer gruba da risedronat ve kalsiyum-D vitamini verildi. Kemik döngüsü belirteçlerinden osteokalsin ve serum C-telopeptid (CTX) tedavi öncesi ve 3. 6. 9. 12. aylarda serum değerleri ölçüldü. Tedavinin başlangıcında ve 12 ay sonunda Dual enerji x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile KMY ölçüldü.

Bulgular: Serum CTX düzeylerinde tüm gruplarda üçüncü aydan itibaren anlamlı bir azalma görüldü ve tüm tedavi boyunca devam etti ($p<0,001$). Kemik döngüsü belirteçlerinden serum osteokalsin değerlerinde tedavinin üçüncü ayından itibaren kontrol grubuna göre raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalarda anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0,001$). Tedavi alan hasta gruplarında kontrol grubuna göre L1-L4 KMY ve femur total KMY değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda risedronat ve raloksifen tedavisinin her ikisinde etkin olduğu ve aralarında fark olmadığı gözlemlendi. (Türk Osteoporoz Dergisi 2014;20: 110-6)

Anahtar kelimeler: Raloksifen, risedronat, postmenopozal osteoporoz, turnover marker

Summary

Objective: Osteoporosis is a progressive bone disease that is characterized by a decrease in bone mass which can lead to an increased risk of fracture. Osteoporosis is still a global public health problem. In recent years, many new osteoporosis drugs have become available but none of them is totally curative. The aim of the present study was to evaluate and compare the effects of risedronate and raloxifene on bone mineral density (BMD) and bone turnover markers.

Materials and Methods: A total of ninety patients with postmenopausal osteoporosis were randomly divided into three groups receiving calcium-vitamin D plus raloxifene, calcium-vitamin D plus risedronate, and only calcium-vitamin D (control group). Serum osteocalcin and collagen type 1 cross-linked C-telopeptide (CTX) were measured before treatment and after 3, 6, 9 and 12 months of treatment. BMD was measured by Dual-Energy X-Ray absorptiometry (DEXA) before treatment and after 12 months of treatment.

Results: Serum CTX levels were decreased significantly ($p<0.001$) in all groups from baseline to post therapy of 3 months and this decrease continued to the end of the study. Serum osteocalcin levels were decreased significantly ($p<0.001$) in treatment groups compared to control group. L1-L4 and femur total BMD was statistically lower in treatment groups compared to control group after 12 months of the therapy ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively).

Conclusion: The results of the present study showed us that risedronate and raloxifene were both effective on bone mineral density and the effect of both of them to do not differ not from each other in the treatment of osteoporosis. (Turkish Journal of Osteoporosis 2014;20: 110-6)

Key words: Raloxifene, risedronate, postmenopausal osteoporosis, turnover marker

Giriş

Osteoporoz kemik gücünü azaltan ve kırık riskini artıran, kemiğin mikro mimari yapısının bozulması ve düşük kemik yoğunluğu ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. Osteoporozun tipik özelliği, normal mineral-matriks oranının korunarak, hem kemik mineralinin hem de matriks'inin kaybıdır (1).

Menopoz sonrası oluşan kemik kaybı başlıca gonadal fonksiyonlardaki kayıp ile ilişkilidir. Günümüzde postmenopozal dönemde kemik kaybının önlenmesi için çeşitli antirezorbtif ajanlar kullanılmaktadır. Bifosfonat grubuna dahil olan risedronat, ve selektif östrojen reseptör agonisti (SERM) olan raloksifen, FDA tarafından postmenopozal osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanım endikasyonu onaylanmış ilaçlardır. Risedronat'ın etkinliğini araştırmak için yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalarda; kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde kemik dönüşümü biyokimyasal belirteçlerini baskıladığı (2), kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerinde artış yaptığı (2,3) ve yerleşik osteoporozu olan kadınlarda yeni vertebra fraktürlerini önlediği gösterilmiştir (4,5). Bu çalışmalarda KMY artışı %2-%4 oranlarında olurken kırık riskinde azalma yaklaşık %40-%50 oranında olmaktadır. Bu sonuçlar, kırık riskindeki azalmada sadece KMY değerlerindeki artışın değil bunun yanı sıra başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Raloksifenin vertebral kırıkları önleyici etkisini araştıran bir çalışmada serum osteoklasın ve kemik alkalen fosfataz değerlerinde 6 ay içinde ki düşme oranları ile uzun dönemdeki vertebra kırık riski arasında bir ilişki bulunmuştur (6). Aynı çalışmada KMY'de meydana gelen değişiklik ile kırık riski arasında ise ilişki bulunmamıştır. Bir farmakolojik ajanın kemik döngüsünü baskılama oranı ile KMY değerlerinden bağımsız olarak ilerideki kırık riski tahmin edilebilmektedir (7). Bu nedenle çeşitli ilaçların osteoporozda etkinliğinin incelenmesinde, bu ilaçların kemik döngüsünü baskılama yeteneği giderek önem kazanmıştır. Osteoporoz tedavisi ile ilgili çalışmalarda birincil son nokta yeni kırık insidansında azalma ve KMY'de meydana gelen değişiklikler olmaktadır. Ancak kırık oluşumu ve KMY'de meydana gelecek değişikliklerin izlenmesi için hastaların en az bir kaç yıl gözlem altında olması gereklidir. Oysa kemik döngüsü ile ilgili belirteçlerle çok daha erken dönemde tedavi etkinliği izlenebilmektedir (8). Antirezorbtif ilaçlarla kemik rezorpsiyon belirteçlerindeki azalma ikinci haftadan itibaren açığa çıkmakta ve tedavinin 3. ayında en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (9,10). Antirezorbtif ilaçların kemik döngüsü (9-11) üzerinde olan etkileri değişik çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte, bugüne kadar risedronat ile raloksifen tedavisinin etkileri birbirleriyle karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada postmenopozal kadınlarda Risedronat ve Raloksifen tedavilerinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ve postmenopozal kadınlarda Risedronat ve Raloksifen tedavilerinin kısa dönemde kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 90 postmenopozal kadın üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar 12 ay süre ile takip edilerek 3., 6., 9., 12. aylarda kontrolleri yapıldı. Çalışmamızda her hastaya rutin olarak kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapıldı. Hastalar rastgele olmak üzere üç tedavi grubundan birisine alındı;

1. Kontrol grubu: 1000 mg elementer kalsiyum+400 IU D vitamini/gün
2. Raloksifen grubu: 1000 mg elementer kalsiyum+400 IU D vitamini/gün + 60 mg raloksifen/gün
3. Risedronat grubu: 1000 mg elementer kalsiyum+400 IU D vitamini/gün + 35 mg risedronat/hafta

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Lomber spine L1-L4 KMY ortalama T-skoru -2'den düşük olması,
- Postmenopozal dönemde olunması,
- Hastanın çalışmaya almadan önce yazılı olur vermiş olması.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Sekonder kemik kaybına yol açan sistemik hastalık bulunması,
- KMY'ni etkilediği bilinen ilaçlardan kalsiyum ve D vitamini dışında en az 6 ay süreli ilaç kullanımı olması,
- İletişim sorunu ve kognitif bozukluk olması,
- Hastada aktif peptik ülser yada GİS kanama öyküsü olması,
- Hastada aktif malignensi olması.

Erken Sonlandırma Kriterleri

- İlaç kullanımını engelleyecek sistemik bir hastalık ortaya çıkması,
- İlaç kullanımına uyumsuzluk göstermesi,
- İlacın kullanımını engelleyecek yan etkilerin ortaya çıkması.

Çalışma Planı

Yerel etik komiteye başvurularak çalışma onayı alındı, çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı. Hastaların ilk değerlendirme ve kontrollerinde (3., 6., 9. ve 12. aylarda) laboratuvar çalışması için aç karnına sabah 08:30-10:30 arasında kanları alındı, DXA kemik dansitometrisi çalışma başlangıcında ve 12. ayda çekildi, dorsal ve lumbosakral lateral grafileri çalışma başlangıcında çekildi. Her değerlendirmede klinik muayene yapıldı, ilaç yan etkileri sorgulandı ve biyokimyasal değerlendirme yapıldı.

Değerlendirme Kriterleri

Öykü ve fizik muayene: Çalışma grubuna alınan hastaların özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri sorgulandı. Görsel ağrı skalası ile hissettiği ağrı (0-10) ve ağrıları varsa analjezik kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Fizik muayenede; boy, kilo, vücut kitle indeksi, kulaç boyu, torokal ve lomber vertebra spinöz proses hassasiyetine bakıldı. Hastaların 3., 6., 9. ve 12. aylarda kontrolleri yapıldı. Hastaya kontrollerde hissettiği ağrı (Vizüel Analog Skala'ya (VAS) göre 0-10 arası), yan etki ve tedavinin etkinliği ile ilgili sorgulama yapıldı. Gastrik yan etki ortaya çıkanların tedavisine proton pompa inhibitörü eklendi.

Biyokimyasal testler: Hastanın çalışmaya ilk alınışında ve takiplerde kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, lipit profili, serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon, parathormon, osteokalsin, serum CTX, D vitamini ve lipit profili (total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol) istendi. Hastalardan aç karnına 10 ml kan antikoagulan içeren tüplere alındı ve bu kanlar 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Tüm biyokimyasal testler bu plazma örneklerinde tayin edildi.

Kemik Dansitometri değerlendirmesi: L1-L4 lomber vertebra ve kalça bölgelerinden standart bir fantom ile her gün kalibrasyonu yapılan Dual-Energy X-Ray absorptiometry pencil beam machine (DXA) (Lunar, Madison, WI USA) cihazı ile kemik yoğunluk ölçümleri yapıldı. Lomber bölge için L1-L4 vertebra ortalamaları dikkate alındı. Kalça bölgesinde ölçümler femur boyun, trokanterik bölge ve total femur ölçümleri olarak yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmış olan teknik rapora göre ölçülen KMY değerlerinin genç erişkin referans değerlerinden ve kendi yaş, cins, boy ve kilosuna göre referans değerlerinden sapma değerleri (T-skor ve Z-skor) elde edildi (12,13).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (versiyon 13) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik yapılırken sürekli veriler "ortalama ± SD" olarak bildirildi. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi, sürekli verilerin karşılaştırılmasında ise One-Way ANOVA testi kullanılırken, tekrarlayan testlerde grup içi değerlendirmede Friedman ve Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p'nin 0,05 ve 0,001 üzerindeki değerleri alındı.

Bulgular

Çalışmaya postmenopozal osteoporozu olan 90 hasta alındı. Hastalar rastgele gruplara dağıtıldı. Risedronat grubuna 29, raloksifen grubuna 30 ve kontrol grubuna ise 31 hasta alındı. Tüm hastaların tedavi öncesi yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi gibi demografik verileri Tablo 1'de özetlendi.

Hastaların tedavi öncesi ve takiplerde değerlendirilen ağrı düzeyi VAS (görsel ağrı skalası, 0-10 arası) olarak ölçüldü. 3., 6., 9. ve 12. aylarda yapılan takiplerde raloksifen, risedronat ve kontrol grubunda tedavi öncesine göre ağrı düzeyinde azalma oldu ama sadece raloksifen ve risedronat gruplarında 12. ayda ağrı düzeyindeki azalma kontrol grubuna göre anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 2).

Tedavi öncesi tüm hasta gruplarında serum kalsiyum, inorganik fosfor, total alkalin fosfat, parathormon, osteokalsin, D vitamini, TSH, serbest T3 ve T4, ve lipit profili istendi. Tedavinin 3., 6., 9. ve 12. aylarında bu tetkikler tekrarlandı. Bu parametrelerden sadece serum D vitamini, raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta gruplarında ve kontrol grubu hastalarda 12. ayda anlamlı bir artış tespit edildi (p<0,05). Diğer parametrelerde anlamlı bir artış veya azalma görülmedi (Tablo 3).

Kemik formasyon belirteci olarak tedavi öncesinde ve 3., 6., 9. ve 12. aylarda değerlendirilen serum osteokalsin düzeylerinde raloksifen ve risedronat grubunda, kontrol grubuna göre 6.

9. ve 12. aylardaki takiplerde anlamlı bir azalma tespit edildi (p<0,05, p<0,001) (Tablo 4).

Kemik rezorbsiyon belirteci olarak tedavi öncesinde ve 3., 6., 9. ve 12. aylarda değerlendirilen serum CTX düzeylerinde raloksifen ve risedronat grubunda kontrol grubuna göre 6., 9. ve 12. aylardaki kontrollerde anlamlı bir azalma tespit edildi (p<0,001) (Tablo 5, Grafik 1).

Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası yapılan kemik mineral yoğunluğu incelemesinde L1-L4, femur boyun, trokanter ve total kemik yoğunluğu ölçümleri değerlendirmeye alındı. Tedavi sonrasında L1-L4 kemik mineral yoğunluğu raloksifen ve risedronat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış tespit edildi (p<0,001). Yine tedavi gruplarında femur total kemik mineral yoğunluğunda da kontrol grubuna göre anlamlı artış görüldü (p<0,05).

Femur boyun ve trokanterik bölgede kemik mineral yoğunluk artışı ve yine her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna göre daha fazlaydı ama bu artış anlamlı değildi.

Risedronat alan tedavi grubunda tedavi öncesine göre L1-L4'deki KMY'de artış %5,63±4,87 (p<0,001), femur total KMY de ise

Tablo 1. Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri

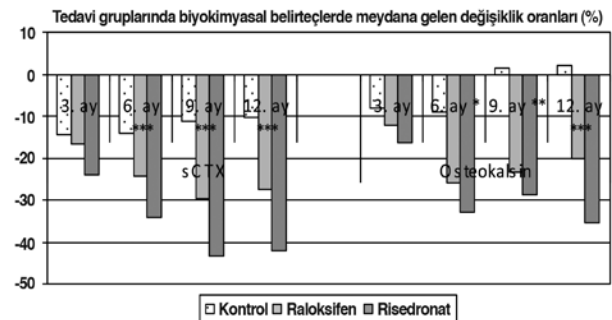
	Kalsiyum+D vit. (n=31)	Raloksifen (n=30)	Risedronat (n=29)
Yaş	57,5±8	60,5±7,6	60,9±8,2
Boy	154±5,1	152±3,9	152±4,2
Kilo	69,5±10,5	70±12	68±10,2
VKİ	29,4±4,8	30,2±5,2	29,8±4,4

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Tüm gruplarda başlangıç ve kontrollerde VAS'daki değişim

VAS	Kontrol	Raloksifen	Risedronat
Tedavi öncesi	2,48±1,6	2,63±1,92	2,55±1,93
VAS (3. ay)	1,67±1,5	1,43±1,63	1,89±1,93
VAS (6. ay)	1,85±1,4	0,92±1,38	1,65±1,52
VAS (9. ay)	1,29±1,3	0,96±1,16	0,96±1,17
VAS (12. ay)	1,62±1,3	0,83±1,44	0,69±0,89
p (TÖ-12. ay)	0,092	0,037	0,031

*: p<0,05, TÖ: Tedavi Öncesi, VAS: Vizüel Analog Skala



Grafik 1. Serum biyokimyasal parametrelerin takiplerdeki değişimi

Tablo 3. Kontrol grubu, raloksifen ve risedronatın tedavi öncesi ve kontrollerdeki ortalama biyokimyasal parametreleri (ort±ss), mg/dl olarak

	Kontrol (n=31)					Raloksifen (n=30)					Risedronat (n=29)				
	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12	0	3	6	9	12
Kalsiyum	9,8±0,5	9,9±0,6	9,7±0,4	9,5±0,4	9,4±0,5	9,8±0,5	9,6±0,5	9,6±0,5	9,5±0,5	9,4±0,5	9,9±0,6	9,7±0,5	9,6±0,5	9,5±0,5	9,5±0,4
Fosfor	3,7±0,5	3,9±0,5	3,9±0,5	3,7±0,4	3,7±0,5	3,8±0,5	3,6±0,5	3,5±0,5	3,4±0,5	3,5±0,6	3,7±0,4	3,5±0,5	3,5±0,4	3,3±0,4	3,5±0,5
ALP	214±50	205±49	198±59	199±63	203±51	240±60	200±66	196±64	201±70	188±70	228±91	193±55	175±52	177±64	164±60
PTH	50±21	40±17	43±22	44±17	45±17	53±18	47±18	47±15	52±17	47±16	51±24	46±23	45±17	57±19	47±21
D vit*	13±12	22±15	28±21	33±21	25±10	11±10	27±21	37±26	31±18	38±20	20±21	31±25	31±20	31±22	33±12
Serbest T3	3,2±1,2	3,5±0,6	3,4±0,5	3,3±0,7	3,4±0,5	3,3±0,5	3,1±0,5	3,0±0,6	3,1±0,5	3,2±0,5	3,2±0,4	3,1±0,4	3,2±0,5	3,1±0,4	3,2±0,4
Serbest T4	1,3±0,5	1,3±0,3	1,3±0,2	1,3±0,3	1,3±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	1,2±0,23	1,2±0,2	1,2±0,1	1,2±0,2	1,3±0,2	1,2±0,2	1,3±0,2
TSH	1,3±1,1	1,2±0,9	1,4±1,0	1,4±0,9	1,3±0,9	2,1±2,5	2,2±2,5	2,1±2,0	2,2±2,8	2,0±2,2	1,7±0,8	1,5±0,7	1,6±0,7	1,6±0,8	1,7±0,8
Total kol	208±42	212±39	211±37	211±40	214±55	212±47	214±49	208±47	221±43	214±52	210±33	214±36	206±34	204±36	211±38
Trigliserid	181±99	168±98	167±79	169±89	156±99	172±95	186±99	191±96	183±93	171±91	171±85	190±89	183±72	180±77	166±84
HDL kol	54±14	56±15	53±13	54±13	55±14	56±14	57±15	55±14	56±13	54±15	52±12	53±11	53±10	52±11	54±10
LDL kol	124±35	122±34	123±33	127±35	118±33	122±42	117±41	113±38	128±35	126±43	123±29	116±32	116±31	113±30	121±37
VLDL kol	36±36	33±20	33±16	34±18	31±20	35±19	39±24	39±23	37±20	34±20	34±17	36±17	35±14	39±14	41±19

*:p<0,05

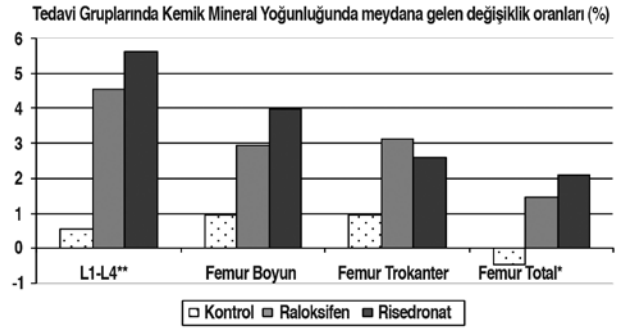
%2,07±3,65 oranında artış tespit edildi (p<0,05). Bu artışlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı.

Raloksifen alan tedavi grubunda tedavi öncesine göre L1-L4 deki KMY'de artış %4,54±5,6 (p<0,001), femur total KMY de ise %1,47±3,32 oranında artış tespit edildi (p<0,05). Bu artışlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 6, 7) (Grafik 2).

Tartışma

Günümüzde postmenopozal dönemde kemik kaybının önlenmesi için çeşitli antirezorbtif ajanlar kullanılmaktadır.

Raloksifen ve risedronat tedavilerinin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerinde etkinliklerinin araştırıldığı birçok çalışma



Grafik 2. Tüm grupların 1 yıl tedavi sonrası KMY değerlerindeki yüzde değişim

Tablo 4. Tüm gruplarda başlangıç ve kontrollerde serum osteokalsin ortalamaları (ort±ss), mg/dl olarak

Serum OK	Kontrol	Raloksifen	p (K-Ra)	Risedronat	p (K-Ri)
Tedavi öncesi	24,7±8,1	24±10,1	0,921	27,8±13,4	0,254
OK (3. ay)	22,1±7,4	20±10,8	0,172	21,5±8,2	0,325
OK (6. ay)*	21,6±9,0	16,2±7,5	0,035	16,3±5,1	0,037
OK (9. ay)*	23,6±9,0	16,4±6,2	0,020	18,2±6,9	0,028
OK (12. ay)**	23,7±6,3	17,2±7,2	<0,001	16,6±6,7	<0,001

** : p<0,001, * : p<0,05, K: Kontrol, Ra: Raloksifen, Ri: Risedronat, OK: Osteokalsin

Tablo 5. Tüm gruplarda başlangıç ve kontrollerde serum C-terminal telopeptit ortalamaları (ort±ss), mg/dl olarak

Serum CTX	Kontrol	Raloksifen	p (K-Ra)	Risedronat	p (K-Ri)
Tedavi öncesi	0,403±0,194	0,331±0,167	0,254	0,397±0,152	0,317
CTX (3. ay)	0,339±0,153	0,262±0,140	0,054	0,298±0,132	0,079
CTX (6. ay)**	0,338±0,151	0,245±0,155	<0,001	0,255±0,112	<0,001
CTX (9. ay)**	0,344±0,150	0,224±0,140	<0,001	0,219±0,107	<0,001
CTX (12. ay)**	0,345±0,142	0,235±0,161	<0,001	0,221±0,097	<0,001

** : p<0,001, K: Kontrol, Ra: Raloksifen, Ri: Risedronat, CTX: C-terminal telopeptit

Tablo 6. Tüm gruplarda kemik mineral yoğunluğundaki değişimin karşılaştırılması (%)

KMY (% fark)	Kontrol	Raloksifen	p (K-Ra)	Risedronat	p (K-Ri)
L1-L4**	0,36±3,71	4,54±5,60	<0,001	5,63±4,87	<0,001
Femur Boyun	0,97±6,16	2,95±4,26	0,191	3,97±6,22	0,074
Femur Trokanter	0,96±4,92	3,13±4,85	0,089	2,61±4,90	0,124
Femur Total*	-0,45±3,44	1,47±3,32	0,041	2,07±3,65	0,027

** : p<0,001, * : p<0,05, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Tablo 7. Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama kemik mineral yoğunluğu değerleri (gr/cm²)

KMY (gr/cm)	Kontrol		Raloksifen		Risedronat	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
L1 - L4**	0,864±0,064	0,867±0,075	0,818±0,102	0,852±0,095	0,806±0,084	0,849±0,769
Boyun	0,816±0,096	0,822±0,091	0,774±0,102	0,796±0,101	0,772±0,096	0,802±0,104
Trokanter	0,697±0,098	0,703±0,097	0,707±0,118	0,727±0,114	0,689±0,106	0,705±0,102
Total*	0,862±0,097	0,857±0,094	0,847±0,119	0,859±0,117	0,834±0,114	0,851±0,115

** : p<0,001, * : p<0,05, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

bulunmaktadır. Yüz kırk üç postmenopozal kadının 12 ay süreyle izlendiği bir çalışmada 60 mg/gün raloksifen tedavisi ile total kalça (%0,95) ve radius (%0,22) kemik mineral yoğunluğunun anlamlı ölçüde arttığı ancak lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (14). Meunier ve ark. (15), 24 aylık tedavi sonrası raloksifen kullanan postmenopozal kadınlarda lomber vertebra (%3,2), femur boynu (%2,1), trokanter (%2,7) ve total kalça (%1,6) kemik mineral yoğunluklarının anlamlı ölçüde arttığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada, 12 aylık raloksifen tedavisi ile her bölgede (lomber vertebra, total kalça, trokanter ve femur boynu) kemik mineral yoğunluğunun başlangıca göre arttığı, tedavinin henüz altıncı ayında, total kalça hariç diğer bölgelerde bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık kazandığı gözlenmiştir (16).

Raloksifenin etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen CORE çalışmasında, 7 yıllık tedavi sonrası raloksifen'in lomber ve femoral bölge KMY'de artış sağladığı ancak vertebra dışı kırık riskini azaltmada etkili olmadığı saptanmıştır (17). Raloksifenin kalça kırık riskini azaltmada etkinliği gösterilememiştir (18).

Hansdottir ve ark.'nın ortalama yaşları 85 olan postmenopozal osteoporozu olan 19 hastaya günde 60 mg raloksifen (birlikte kalsiyum 900 mg/gün ve D vitamini 600 IU/gün takviyesi yapılmış) vererek yaptıkları çalışmada (12 hafta süreli) bakılan serum CTX düzeyinde %31, Üriner NTX düzeyinde %35, serum osteokalsin düzeyinde %25 ve serum alkalin fosfataz düzeyinde %15 ($p<0,01$), serum tartarat rezistant asit fosfataz (TRAP) %10 ($p<0,05$) düzeyinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (19).

Ertunç ve ark.'nın yaptığı raloksifen ve risedronatın kemik mineral yoğunluğunu karşılaştırmaya yönelik 6 ay süreli çalışmada risedronat tedavisinin, lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu raloksifenden daha fazla artırdığını (risedronat: $\%3,28\pm 1,10$, raloksifen: $\%2,31\pm 0,86$) ($p<0,05$) ancak femur boynu kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkinliklerinin farklı olmadığını (risedronat: $\%1,48\pm 0,62$, raloksifen: $\%1,60\pm 0,40$) gözlendi (20).

Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) çalışmalarında, 5 mg/gün risedronat ile tedavi edilen hastalarda bir yıl içinde vertebral kırık riskinin ortalama %63 oranında azaldığı tespit edilmiştir (4,5). Risedronat, kemik mineral yoğunluğunu tedavinin altıncı ayından itibaren anlamlı düzeyde artırmaya başlamakta ve 1 yıl sonunda bu fark daha belirgin hale gelmektedir (2). Yine VERT çalışması göstermiştir ki üriner CTX (%60) ve üriner NTX'deki (%51) azalma (3-6 aylık risedronat tedavisiyle) 3 yıl sonra vertebral ve nonvertebral kırık riskini anlamlı olarak azaltmaktadır. Ayrıca risedronatın kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisinin menopoz yaşından bağımsız olduğu gözlenmiştir (21).

Postmenopozal kısa süreli risedronat tedavisinin kemik biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkinliğini değerlendiren bir çalışmada; rezorpsiyon belirteci olarak üriner deoksipiridinolin (D-Pyr) çapraz bağlar, N-terminal telopeptit (NTX) ve C-terminal telopeptit (CTX) tip 1 kollojen çapraz bağları araştırılırken, kemik yapım belirteci olarak osteokalsin (OK), kemik spesifik alkalin fosfataz (BALP) ve tip 1 prokollojenin C-terminal peptidini (PIRC) içermiştir. Her üç rezorpsiyon belirteci de 2 hafta süreyle günde 30 mg risedronat uygulanmasını takiben başlangıca göre hızlı,

anlamlı ($p<0,05$) azalmalar göstermiştir. İki haftadaki ortalama azalmalar sırasıyla D-Pyr için %28, NTX için %61 ve CTX için %73 olarak bulunmuştur. Tedaviden sonraki 10 hafta boyunca, D-Pyr başlangıç değerine yaklaşırken, NTX ve CTX başlangıç değerlerinin oldukça altında kalmıştır. Kemik yapım belirteçleri tedavi sırasında çok az değişim göstermiş ancak tedaviden sonraki 4-10 haftada anlamlı ölçüde ($p<0,05$) azalmıştır. Bunun yanı sıra, kemik rezorpsiyon belirteçleri üzerindeki erken etkilerle kemik yapımı belirteçleri üzerindeki gecikmiş etkiler arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (22).

İlter ve ark.'nın risedronatın günlük (5 mg/gün) ve haftalık (35 mg/hafta) dozlarının kontrol grubuna göre etkinliğini karşılaştırmışlar. Postmenopozal osteoporozu olan 103 kadın alınmış, 12 ay takip edilmiş ve etkinliği değerlendirmede serum CTX düzeyine bakılmış. Haftalık ve günlük alınan risedronatın kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde serum CTX düzeyini azalttığı ve günlük ve haftalık dozlar arasında etkinlik açısından bir fark bulunamamıştır (23).

Dane ve ark.'nın 157 postmenopozal osteopeni ve osteoporozlu hasta da risedronatın etkinliği, güvenilirliği ve yan etki insidansını değerlendiren çalışmada tedavi grubuna 35 mg/hafta risedronat ve kalsiyum+D vitamini tedavisi verilmiş. Biyokimyasal belirteçlerden idrar CTX çalışılmış. Çalışma 6 ay sürmüştür. Tedavi alan grupta, tedavi almayanlara göre kemik rezorpsiyon belirteçlerinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Altı ay sonunda üriner CTX düzeyi osteoporotik hasta grubunda ortalama %54,7 osteopenik hasta grubunda ise %66,7 oranında anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (24).

Bizim çalışmamızda, raloksifen (60 mg/gün) ve risedronat (35 mg/hafta) tedavisinin serum biyokimyasal belirteçleri üzerine ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini kalsiyum (1000 mg/gün) ve D vitamini (800 IU/gün) alan kontrol grubuyla karşılaştırmaktık. Çalışmamızda raloksifen ve risedronat tedavisi alan hasta gruplarında serum osteokalsin ve CTX düzeylerinde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında 6., 9. ve 12. aylardaki kontrollerde anlamlı düzeyde ($p<0,001$) azaldığı tespit edildi. Raloksifen ve risedronat tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ölçülen serum osteokalsin ve CTX düzeyleri 3., 6., 9. ve 12. aylardaki ölçümlerde anlamlı düzeyde ($p<0,001$) azaldığı tespit edildi. Kalsiyum ve D vitamini alan kontrol grubunda ise tedavi öncesinde ölçülen serum osteokalsin düzeyinde tüm takiplerde azalma olurken sadece 3. ve 6. aydaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kontrol grubunda tedavi öncesi ölçülen serum CTX düzeylerinde 3., 6., 9. ve 12. aylardaki takiplerde serum düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0,001$) tespit edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası (12. ay) ölçülen L1-L4 KMY değerlerinde kontrol grubunda $\%0,36\pm 3,71$ ($p<0,001$) artış olurken, raloksifen alan grupta $\%4,54\pm 5,60$ risedronat alan grupta ise $\%5,63\pm 4,87$ ($p<0,001$) artış görüldü ve bu her iki tedavi grubundaki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Femur total KMY ölçümlerinde ise tedavi sonunda ortalama KMY değerleri; kontrol grubu hastalarda $\%0,45\pm 3,44$, raloksifen alan grupta $\%1,47\pm 3,32$ ($p<0,05$), risedronat alan grupta ise $\%2,07\pm 3,65$ ($p<0,05$) idi. Tedavi alan gruplarda görülen bu artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Femur boynu ve trokanterik KMY

değerlerinde ise ilaç tedavisi alan gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla artış elde edilirken, bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte risedronat tedavisi alan hastaların KMY artışları hem lomber hemde kalça bölgesinde raloksifen grubuna göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç

Raloksifen ve risedronat tedavileri ile gerek lomber gerekse kalça KMY değerlendirmelerinde elde ettiğimiz bulgular genel olarak literatür bilgileri ile uyumlu idi.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri olan serum osteokalsin ve CTX ölçümleri ise özellikle tedavi alan gruplarda takip ve tedavinin etkinliğini değerlendirme açısından özellikle tedavinin erken döneminde önemli bir yol gösterici olarak görünmektedir ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür bilgileriyle uyumlu görünmektedir.

Kaynaklar

1. National Osteoporosis Foundation: Osteoporosis Int 1998;4(Suppl):7-80.
2. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen R, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1895-900.
3. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early menopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:396-402.
4. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000;11:83-91.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999;282:1344-52.
6. Bjarnasson NH, Christiansen C, Sarkar S, Mitlak B, Knickerbocker R, Delmas PD, et al. 6 months change in biochemical markers predict 3-year response in vertebral fracture rate in postmenopausal osteoporotic women: Results from the MORE study. J Bone Miner Res 1999;14 (Suppl 1):157.
7. Delmas PD. How does antiresorptive therapy decrease the risk of fracture in women with osteoporosis? Bone 2000;27:1-3.
8. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, et al. Serum Crosslaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. Bone 2000;26:505-11.
9. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. Osteoporos Int 2000;11:615-20.
10. Dulipsingh L, Souza MJD, Ikram Z, Fall P, Willard A, Fang Z, et al. Clinical Utility of Urinary Markers of Bone Turnover in Response to Antiresorptive Therapies. The Endocrinologist 2003;13:293.
11. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. Bone 2002;31:620-5.
12. Tofteng CL, Jensen JE, Abrahamsen B, Odum L, Brot C. Two polymorphisms in the vitamin D receptor gene—association with bone mass and 5-year change in bone mass with or without hormone-replacement therapy in postmenopausal women: the Danish Osteoporosis Prevention Study. J Bone Miner Res 2002;17:1535-44.
13. Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, Shlomo AB, Shtriker A, Koren-Morag N, et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. Isr Med Assoc J 2002;4:340-4.
14. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. J Bone Miner Res 1998;13:1747-54.
15. Meunier PJ, Vignot E, Garnerio P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group. Osteoporos Int 1999;10:330-6.
16. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriendos J, Gaines K, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. J Intern Med 2004;255:503-11.
17. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. J Bone Miner Res 2005;20:1514-24.
18. Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. Int J Clin Pharmacol Res 2004;24:1-10.
19. Hansdóttir H, Franzson L, Prestwood K, Sigurdsson G. The Effect of raloxifene on markers of bone turnover in Older women living in long-term care facilities. J Am Geriatr Soc 2004;52:779-83.
20. Ertunç D, Tok E, Hakverdi AU, Dilek S, Kadayıfçı O. Evaluation of the Efficacy of Raloxifene and Risedronate on Bone Mineral Density and Lipid Profile. Artemis 2004;5.
21. Francis RM. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis in 1997: a review. Curr Ther Res 1997;58:656-78.
22. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. Osteoporos Int 2000;11:615-20.
23. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC, Batur O. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Climacteric 2006;9:129-34.
24. Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Effect of risedronate on biochemical marker of bone resorption in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia. Gynecological Endocrinology 2008;24:207-13.