

# Postmenopozal Hastalarda Raloksifen ve Risedronatın Kemik Mineral Yoğunluğu ve Lipit Profili Üzerindeki Etkinliklerinin Değerlendirilmesi

Devrim ERTUNÇ<sup>1</sup>, Ekrem TOK<sup>2</sup>, Ali Ulvi HAKVERDİ<sup>1</sup>, Saffet DİLEK<sup>2</sup>, Oktay KADAYIFÇI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Hatay, Turkey

<sup>2</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

<sup>3</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey

## Abstract

### Evaluation of the Efficacy of Raloxifene and Risedronate on Bone Mineral Density and Lipid Profile

**Objective:** To compare the efficacy of raloxifene and risedronate monotherapies on bone mineral density and serum lipid profile.

**Materials and Methods:** 100 healthy postmenopausal women with intact uterus and ovaries, who had their last menstrual period at least three years ago and who had no obvious vasomotor symptoms were included in the study. The half of the patients was treated with risedronate 5 mg/day and the other half with raloxifene 60 mg/day for six months. The groups were compared according to percent changes of bone mineral density and serum lipid profile at the end of the treatment period.

**Results:** At the end of six months, it was observed that risedronate increased the bone mineral density at lumbar spine than did raloxifene ( $P < 0.05$ ), whereas the efficacy on bone mineral density at femoral neck was not different. At the end of six months, it was observed that the total and LDL cholesterol levels were decreased significantly with raloxifene than with risedronate ( $P < 0.05$ ). There was no difference according to the fasting blood glucose, HDL cholesterol and triglyceride levels between the groups.

**Conclusion:** Although risedronate increased the bone mineral density at lumbar spine more than raloxifene did, raloxifene has the advantage of lowering the levels of total and LDL cholesterol. However, larger studies with long-term follow-up are needed to draw exact conclusions, especially about their efficacy on bone mineral density.

**Keywords:** raloxifene, risedronate, bone mineral density, lipid profile

## Özet

**Amaç:** Raloksifen ve risedronat monoterapilerinin, kemik mineral yoğunluğu ve serum lipit profili üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya son âdet tarihinden itibaren en az üç yıl geçmiş, belirgin vazomotor semptomları olmayan, uterus ve overleri intakt, sağlıklı 100 postmenopozal kadın dahil edildi. 6 ay boyunca hastaların yarısına risedronat 5 mg/gün, yarısına ise raloksifen 60 mg/gün uygulandı. Gruplar tedavi sonrası, kemik mineral yoğunluğu ve serum lipit profili yüzde değişimleri açısından karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** 6 aylık tedavi sonrasında risedronatın, lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğunu raloksifenden daha fazla artırdığını ( $P < 0.05$ ) ancak femur boynu kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkinliklerinin farklı olmadığı gözlemlendi. Raloksifen tedavisi ile 6 ay sonunda total ve LDL kolesterol düzeylerinin, risedronattan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla düştüğü gözlemlendi ( $P < 0.05$ ). Açlık kan şekeri, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyindeki değişiklikler açısından gruplar arasında farklılık yoktu.

**Tartışma:** Risedronatın özellikle lumbar vertebrada kemik mineral yoğunluğunu raloksifenden daha fazla artırmasına rağmen, raloksifenin de total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmesi gibi bir avantajı bulunmaktadır. Ancak, özellikle kemik mineral yoğunluğu hakkında daha kesin sonuçlar alabilmek için geniş, uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** raloksifen, risedronat, kemik mineral yoğunluğu, lipit profili

**Corresponding Author:** Dr. Devrim Ertunç

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antakya, Hatay, Türkiye

Phone: +90 (326) 213 8611

Fax: +90 (324) 337 4305

E-mail:devrimertunc@hotmail.com

## Giriş

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve kemik yapısında bozulma sonucu kemik frajilitesi ve kırık riskinde artış olarak tanımlanmaktadır (1). 1940'lerden beri postmenopozal osteoporozun patogenezinde, östrojen eksikliğinin santral rolü bilinmektedir (2). Kemik kitlesindeki azalma menopozdan önce başlamakta (3) ve menopozdan sonra, 10 yıllık bir sürede kemik kitlesinin %10-20'si kaybedilecek şekilde, giderek artan bir hızla ilerlemektedir (4). Hormon replasman tedavisi (HRT), osteoporozla ilgili kemik fraktürlerini engellemede oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle meme kanseri ve HRT arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu iddia etmektedir (5,6). Hastaların kanser korkusu ve doktorların uzun dönem HRT kullanımıyla ilgili endişeleri nedeniyle osteoporozu önlemek ve tedavi etmek amacıyla farklı tedavi modaliteleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde raloksifen ve bifosfonatlar grubundan risedronat, bu amaçla sıkça kullanılan seçenekler arasında gelmektedir.

Risedronat, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan oldukça potent bir pridinil bifosfonattır. Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve osteoklastik aktiviteyi inhibe eder (7). Postmenopozal kadınlarda kullanımının, vertebralar ve proksimal femurda kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8,9). Ayrıca, büyük plasebo kontrollü çalışmalarda, 2.5-5 mg/gün risedronat tedavisinin kırık riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (10,11). Raloksifen hidroklorür ise benzotifen türevi bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür ve kemik mineral yoğunluğunu artırırken uterin dokular üzerine minimal veya hiç etkisi yoktur (12). Postmenopozal kadınlarda raloksifen tedavisi kemik rezorpsiyonunu azaltmış ve kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olmuş (13), serum lipitlerinde olumlu etkisine rağmen (13) endometrium üzerinde stimulan bir etkisi olmamıştır (14). Ayrıca, geniş katımlı, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada 60 mg/gün raloksifen tedavisinin, yeni kırık oluşma riskini yaklaşık üç kat azalttığı bildirilmiştir (15).

Sadece raloksifen veya sadece risedronat tedavisinin, kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi birçok çalışmada araştırılmasına rağmen bu iki tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada, benzer demografik ve kemik dansitometrik özelliklere sahip geç postmenopozal iki hasta grubunda raloksifen ve risedronat tedavilerinin kemik mineral yoğunluğu ve lipit profili üzerine etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## Materyal ve Metot

### Hastalar

Çalışma kapsamına, en az üç yıl süreli amenoresi olan ve belirgin vazomotor semptomları olmayan, daha önce herhangi bir pelvik cerrahi geçirmemiş ve HRT kullanmak istemeyen toplam 100 hastanın dahil edilmesi amaçlandı. Hastaların hiçbirisi daha önce hormonal tedavi, kalsiyotropik ajan veya glukokortikoid kullanmamaktaydı. Kemik yoğunluğunu direk veya indirek yoldan etkileyecek hastalığı (tiroid disfonk-

siyonu, diabetes mellitus, romatolojik bozukluklar, gastrointestinal veya hepatik bozukluğu olanlar, hiperparatiroidizm, renal osteodistrofi, kemiğin paget hastalığı) olanlar çalışmaya alınmadı. Bütün kadınların tıbbi öyküleri alındı, tam fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı, serum biyokimyası (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipitler ve açlık kan şekeri dahil) değerlendirildi ve bazı hormon tetkikleri istendi (folikülstimulan hormon, luteinizan hormon, östradiol, tiroid stimulan hormon ve prolaktin). Vazomotor semptomlar, modifiye Blatt-Kupperman indeksine göre değerlendirildi (16). Hastalar yaşlarına göre normal aktiviteye sahip olmalarına rağmen herhangi bir düzenli egzersiz programı uygulamamaktaydı. Diyet özellikleri de benzerlik göstermekteydi.

Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlıklarının, santimetre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle elde edildi. Bel ve kalça çevresi santimetre cinsinden ölçüldü ve bel/kalça oranları hesaplandı.

Hastaların yarısına altı ay boyunca raloksifen 60 mg/gün (Evista®, Lilly), diğer yarısında ise risedronat 5 mg/gün (Actonel®, Aventis) tedavisi uygulandı. Buna ek olarak, her hastaya 600 mg elementer kalsiyum ve 400 IU D3 vitamini (Cal-D-Vita®, Roche) desteği de verildi. Raloksifenin her gün aynı saatlerde alınması, risedronatın sabah yataktan kalktıktan hemen sonra bir bardak suyla alınması ve yarım saat süreyle herhangi bir yiyecek ve içecek tüketilmemesi önerildi. Kalsiyum ve vitamin D3 efervesan tabletlerinin ise yemeklerden yarım saat önce veya sonra bir bardak suda eritildikten sonra kullanılması söylendi. Hastalara herhangi bir anti-lipidemik ilaç uygulanmadı.

### Laboratuvar tetkikleri

Her hastadan saat 08:30 – 09:30 arasında serum biyokimyası ve hormonal tetkikler için kan alındı. Açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile tiroid stimulan hormon ve prolaktin düzeyinde anormallik saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Laboratuvarımızda total kolesterol için referans aralıkları 150-230 mg/dl, LDL-kolesterol için 0-155 mg/dl, HDL-kolesterol için 35-55 mg/dl ve trigliserit için 50-150 mg/dl idi. Bütün hastaların L2-4 vertebralar ve sol femur boynu kemik mineral yoğunlukları, dual-enerji X-ray absorptiometri ile ölçüldü (Hologic QDR2000) ve başlangıçtaki ve 6 ay sonraki değerler, g/cm<sup>2</sup> olarak kaydedildi. Hastaların altı ay sonraki başvurularında, serum biyokimyası ve kemik mineral yoğunlukları tekrar değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

Veriler, SPSS v10.0 kullanılarak analiz edildi. Grupların başlangıçtaki ve altı ay sonraki ölçümlerinin yüzde değişimleri Student's *t* test kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Fischer *exact* test kullanıldı. Alfa değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Tablo 1, hastaların başlangıçtaki özelliklerini özetlemektedir. Gruplar arasında demografik ve obstetrik özellikler, sigara kullanımı, serum biyokimya değerleri ve kemik mineral

**Tablo 1.** Hastaların başlangıçtaki özelliklerinin karşılaştırılması

|   | Raloksifen grubu<br>(n=50) | Risedronat grubu<br>(n=50) | P değeri |
|---|----------------------------|----------------------------|----------|
| Yaş (yıl) (Ort±SS)*                               | 54.85±3.71                 | 55.12±3.26                 | A.D.-    |
| Gravidite (Ort±SS)                                | 4.12±2.96                  | 3.76±3.41                  | A.D.     |
| Parite (Ort±SS)                                   | 3.06±1.28                  | 2.72±1.12                  | A.D.     |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (Ort±SS) | 28.12±3.65                 | 28.75±2.89                 | A.D.     |
| B/K oranı (Ort±SS)                                | 0.87±0.03                  | 0.86±0.05                  | A.D.     |
| Sigara [n (%)]                                    | 6 (12)                     | 8 (16)                     | A.D.     |
| Menopoz yaşı (yıl) (Ort±SS)                       | 5.72±2.89                  | 5.44±3.01                  | A.D.     |
| FSH (mIU/ml) (Ort±SS)                             | 62.93±31.22                | 70.81±36.54                | A.D.     |
| LH (mIU/ml) (Ort±SS)                              | 32.84±10.72                | 30.51±11.11                | A.D.     |
| E2 (pg/ml) (Ort±SS)                               | 19.13±16.92                | 22.14±13.61                | A.D.     |
| Serum biyokimyası                                 |                            |                            |          |
| Açlık kan şekeri (mg/dl) (Ort±SS)                 | 74.62±25.14                | 81.29±19.55                | A.D.     |
| Total kolesterol (mg/dl) (Ort±SS)                 | 177.25±52.43               | 188.34±61.58               | A.D.     |
| LDL-kolesterol (mg/dl) (Ort±SS)                   | 112.71±45.67               | 121.13±27.22               | A.D.     |
| HDL-kolesterol (mg/dl) (Ort±SS)                   | 32.48±6.17                 | 33.35±12.63                | A.D.     |
| Trigliserit (mg/dl) (Ort±SS)                      | 119.15±35.52               | 128.22±26.18               | A.D.     |
| Kemik dansitesi (g/cm <sup>2</sup> )              |                            |                            |          |
| Lumbar vertebra (L2-4) (Ort±SS)                   | 0.83±0.19                  | 0.78±0.15                  | A.D.     |
| Femur boynu (Ort±SS)                              | 0.72±0.13                  | 0.70±0.11                  | A.D.     |

\*Ortalama ± standart sapma.  
-A.D., anlamlı değil.

yoğunluğu açısından farklılık bulunmamaktaydı (P >0.05). Hastaların yaş aralıkları 49 ile 62, menopozal yaşları ise 3 ile 11 yıl arasındaydı. Lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğu, 0.65 ile 1.32 g/cm<sup>2</sup>, femur boynu kemik mineral yoğunluğu ise 0.54 ile 1.02 g/cm<sup>2</sup> arasında değişmekteydi. Total

kolesterol düzeyi 130 ile 298 mg/dl, LDL-kolesterol 76 ile 194 mg/dl, trigliserit ise 44 ile 187 mg/dl arasındaydı.

Tablo 2’de ise grupların altı aylık tedavi sonucunda, serum biyokimyasal parametreler ve lumbar vertebra ve femur boynu

**Tablo 2.** Tedavi sonrası kemik dansitometre ve serum biyokimyası yüzde değişikliklerinin karşılaştırılması

|                        | Raloksifen grubu<br>(n=50) | Risedronat grubu<br>(n=50) | P değeri |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| Serum biyokimyası      |                            |                            |          |
| Açlık kan şekeri       | + %1.06 (4.25)*            | + %1.12 (3.61)             | A.D.-    |
| Total kolesterol       | - %7.37 (2.46)             | - %1.62 (3.21)             | <0.001   |
| LDL-kolesterol         | - %9.70 (3.47)             | + %0.18 (4.58)             | <0.001   |
| HDL-kolesterol         | + %3.54 (2.60)             | + %2.55 (4.74)             | A.D.     |
| Trigliserit            | + %1.26 (3.01)             | + %0.89 (2.68)             | A.D.     |
| Kemik dansitesi        |                            |                            |          |
| Lumbar vertebra (L2-4) | + %2.31 (0.86)             | + %3.28 (1.10)             | <0.001   |
| Femur boynu            | + %1.60 (0.40)             | + %1.48 (0.62)             | A.D.     |

\*Parantez içindeki değerler standart sapmalarıdır.  
-A.D., anlamlı değil.

dansitometresinde olan değişiklikleri, yüzde değişim olarak karşılaştırıldı. Lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunun, risedronat kullanan grupta daha fazla arttığı gözlemlendi ( $P < 0.05$ ) ancak femur boynu kemik mineral yoğunluğu artış oranları açısından gruplar arasında fark yoktu ( $P > 0.05$ ). Raloksifen kullanan grupta, serum total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin sırasıyla  $7.37 \pm 2.46$  ve  $9.70 \pm 3.47$  oranında düştüğü ve düşme oranının risedronat kullanan hastalardan istatistiksel anlamı olarak daha fazla olduğu saptandı ( $P < 0.05$ ). Buna karşın, açlık kan şekeri ve trigliserit düzeyindeki azalma oranları her iki grupta farklı değildi ( $P > 0.05$ , Tablo 2). HDL-kolesterol oranındaki yüzde artış, raloksifen grubunda daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 2).

Bunların dışında; risedronat kullanan hastaların dördünde epigastrik ağrı, ikisinde abdominal ağrı ve flatulans, üçünde hafif özofageal şikâyetler, birinde kullanıma başladığı ilk hafta içinde bulantı ve kusma, birinde ise hafif derecede konstipasyon olmak üzere toplam 11 hastada (%22) yan etki gözlemlendi. Raloksifen grubunda ise iki hastada orta, dört hastada hafif derecede olmak üzere toplam 6 hastada (%12) vazomotor şikâyetlere rastlandı. Ancak hastaların hiçbirinde bu şikâyetler ilacı kesecek kadar şiddetli değildi.

## Tartışma

Bu çalışmada, raloksifen ve risedronat tedavisinin, lomber vertebra ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğunu başlangıçtaki değerlerden anlamlı olarak artırdığı (veriler gösterilmemiştir), femur boynu kemik mineral yoğunluğu üzerinde raloksifen ve risedronat tedavi etkinlikleri arasında bir fark saptanmazken, risedronat tedavisinin, lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu üzerinde, raloksifenden anlamlı olarak daha fazla etkin olduğu bulundu ( $P < 0.05$ , Tablo 2). Bunun aksine, total ve LDL kolesterol düzeyleri üzerinde risedronat tedavisinin herhangi bir etkisi bulunmazken, raloksifen ile serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin hem başlangıca göre (veriler gösterilmemiştir) hem de altı aylık tedavi sonrasında risedronat tedavisi alan gruptan daha fazla düştüğü gözlemlendi. Yanı sıra, her iki tedavi seçeneğinde de serum HDL-kolesterol, trigliserit düzeyi ve açlık kan şekeri düzeyleri hem başlangıca göre hem de kendi aralarında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Raloksifen ve risedronat monoterapilerinin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerinde etkinliklerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. 143 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 (17). MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene) çalışmasında (15), 7705 kadın 24 ay süreyle izlenmiş ve raloksifen ile vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğunun %2-3 oranında arttığı, vertebral kırık oranının ise %50 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da kadınlara raloksifene ilaveten kalsiyum (1 g/gün) ve D3 vitamini (300 IU/gün) desteği uygulanmıştır, çünkü bu tür desteklerin yaşlı postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğun-

luğunu artırdığı (18) ve kırık riskini azalttığı (19) bulunmuştur. Benzer şekilde, Meunier ve arkadaşları (20), 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. Bu araştırmacılar aynı zamanda kemik yıkımını gösteren hematolojik ve üriner parametrelerin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Yakın zamanda çıkan 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 gözlemlenmiştir (21).

VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) çalışmalarında, 5 mg/gün risedronat ile tedavi edilen hastalarda bir yıl içinde vertebral kırık riskinin ortalama %63 oranında azaldığı tespit edilmiştir (11,22). Risedronat, kemik mineral yoğunluğunu tedavinin altıncı ayından itibaren anlamlı düzeyde artırmaya başlamakta ve bir yıl sonunda bu fark daha belirgin hale gelmektedir (9). Ayrıca risedronatın kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisinin menopoz yaşından bağımsız olduğu gözlemlenmiştir (23). Yeni menopoza girmiş ve 5 yıldır menopozda olan hastalarda risedronat tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve her iki grupta da aynı oranda kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu saptanmıştır (24). Kemik mineral yoğunluğundaki artış, bifosfonatların, kırık riskini önemli ölçüde azaltmasının ana nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Buna ilaveten kemik mikroyapısının korunması ve kemik yapım-yıkım sürecinin baskılanmasının da kırık riskinin azaltılmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (26,27). Ancak diğer bifosfonatlarda olduğu gibi risedronatın da kemik yapım-yıkım sürecini aşırı düzeyde baskılaması, mikro düzeyde zedelenmelerin birikimine, bu durum da kemik frajilitesinde artışa neden olabilmektedir. Gerçekten de, yapılan bir köpek çalışmasında, yüksek dozda alendronat ve risedronatın mikro-zedelenmelerin birikimine neden olduğu, kemik sertlik ve kuvvetinde anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen kemik "pekliği"nin (kemiğin kırılmadan önce absorbe edebileceği enerji miktarı) önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (28).

Yapılan çalışmalarda, etidronat, alendronat ve risedronat tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmış ve alendronatın, lomber vertebra ve total kalça kemik mineral yoğunluğunu 6 aylık tedavi sonrasında risedronattan daha fazla artırdığı (29), risedronatın ise 12 aylık tedavi sonrasında etidronattan daha etkin olduğu gözlemlenmiştir (30). Raloksifen ve kombine östrojen – progesteron tedavilerinin, kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkinliği karşılaştırılmış ve total kalça kemik mineral yoğunluğu yüzde artışları arasında bir fark bulunmazken, kombine östrojen – progesteronun lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu raloksifenden anlamlı olarak daha fazla (%6.0 vs %1.4) artırdığı gözlemlenmiştir (31). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada ise raloksifen ve alendronatın etkinlikleri karşılaştırılmış ve bir yıllık tedavi sonunda alendronatın hem lomber vertebra (%4.8 vs %2.2) hem de to-

tal kalça (%2.3 vs %0.8) kemik mineral yoğunluğunu daha fazla artırdığı bulunmuştur (21).

Raloksifenin serum lipit düzeylerine etkisiyle ilgili çalışmalar halen tartışmalıdır. Tsai ve arkadaşları (31), hem raloksifen hem de kombine östrojen-progesteronun total ve LDL kolesterolü azalttığını, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyini ise artırdığını gözlemişlerdir. Delmas ve arkadaşları (32) ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi, raloksifen kullanan hastalarda total ve LDL kolesterol düzeyinin düştüğünü, HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ise değişmediğini bulmuşlardır. Bir diğer çalışmada, raloksifen ile serum lipit düzeyindeki değişikliklerin esasen 6 aylık tedavi sonucunda gözlemlendiği, sonrasında ise minimal düzeyde değişiklikler olduğu iddia edilmiştir (13). Raloksifenin LDL kolesterol düzeyini azaltmadaki etki mekanizmasının hepatik LDL reseptörlerinin indüklenmesi ile LDL kolesterolün kandan temizlenmesi olduğu düşünülmektedir (33,34). HDL kolesterol düzeyini artıramaması ise östrojenin etkilediği hedeflere karşı tam agonistik etkiye sahip olmaması ile açıklanmaya çalışılmıştır (33,34).

Bu çalışmanın belirli limitasyonları vardır. İstatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlememize rağmen hem hasta sayısı hem de izlem süresi alt düzeyde tutulmuştur. Bunun ana nedeni, sınırlı sayıda bir hasta grubuna yönelik hizmet verilmesidir. Bu engeli aşmak için çok merkezli ve geniş katımlı bir çalışmanın planlanması gerekmektedir. Biyokimyasal parametrelerde değişikliğin gözlenmesi için altı aylık bir süre yeterli kabul edilirken, kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi için en az 12 aylık bir sürenin geçmesi tercih edilmektedir. Ancak ülkemiz koşullarında hasta takibi ve uyumunun zorluğu ve özellikle ilk sene içinde ilaç kullanımının yüksek oranda terk edilmesi eğilimi nedeniyle çalışma süresini altı ayla sınırlı tutmak zorunda kaldık.

Sonuç olarak, bu çalışma, raloksifen ve risedronat monoterapi etkinliklerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Risedronatın özellikle lomber vertebrada kemik mineral yoğunluğunu raloksifenden daha fazla artırmasına rağmen, raloksifenin de total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmesi gibi bir avantajı bulunmaktadır. Ancak, özellikle kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkinlikleri hakkında kesin yargıya varılabilmesi için geniş katımlı ve uzun izlem süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Peck WA, Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch HA, Genant HK, Gennari C, Martin TJ, Martini L, Morita R, Ogata E, Rapado A, Shulman LE, Stern PH, Young RTT. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941;116:2465-74.
3. Riffée JM. Osteoporosis: prevention and management. *Ann Pharm* 1992;32:665-76.
4. Ettinger B. Optimal use of postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1988;72:31S-6S.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
7. Erben RG, Mosekilde L, Thomsen JS, Weber K, Stahr K, Leyshon A, Smith SY, Phipps R. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and  $\alpha$ -1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Bone Miner Res* 2002;17:1498-511.
8. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396-402.
9. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, 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.
10. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoeseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. 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.
11. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. 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.
12. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S. Time-dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone* 1996;18:621-7.
13. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
14. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1458-64.
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. 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.
16. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: A critique. *Maturitas* 1998;29:19-24.
17. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
20. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, Sarkar S, Liu T, Wong M, Draper MW. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Raloxifene Study Group. Osteoporos Int* 1999;10:330-6.
21. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriados J, Gaines K, Verbruggen N, Melton ME. 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). *Int J Int Med* 2004;255:503-11.
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut III CH, Brown J, Eriksen EF, Hoeseyni MS, Axelrod DW, Miller PD, for the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
23. Francis RM. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis in 1997: a review. *Curr Ther Res* 1997;58:656-78.
24. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy

- of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
25. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92.
  26. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Prenger MC, Manhart MD. Risedronate (RIS) preserves trabecular architecture in early postmenopausal women in just 1 year: a paired biopsy study using 3-D MICROCT. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl 1):S25.
  27. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Garnero P, Chines A, Pack S, Delmas PD. Antifracture efficacy of risedronate: prediction by change in bone resorption markers. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):S163.
  28. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-20.
  29. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora AC. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(5):383-94.
  30. Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Shiraki M, Taketani Y, Minaguchi H, Inoue T, Morita R, Morii H, Yamamoto K, Ohashi Y, Orimo H; Risedronate Phase III Research Group. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2002;13:971-9.
  31. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, Yen BL, Huang KE. Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women. *Osteoporos Int.* 2001;12:1020-5.
  32. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
  33. Windler E, Kovanen PT, Chao YS, Brown MS, Havel RJ, Goldstein JL. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. *J Biol Chem* 1980;255:10464-71.
  34. Ma PTS, Yamamoto T, Goldstein JL, Brown MS. Increased mRNA for low density lipoprotein in livers of rabbits treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:792-6.