

## Postmenopozal Osteoporozda Risedronat Tedavisinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi Biyokimyasal Belirleyicilerle Önceden Belirlenebilir mi?

*Is it Possible to Estimate the Effect of Risedronat Treatment on Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis by Biochemical Marker?*

Ayhan Karadağ, Kaan Uzunca

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

### Özet

Bu çalışmada risedronatın postmenopozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve biyokimyasal belirteçler üzerine olan etkilerinin birbiriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlandı.

Çalışmaya 103 postmenopozal osteoporozlu kadın olgu alındı. Bu olguların 58'i grup 1, 45'i grup 2 olmak üzere ikiye ayrıldı. Grup 1'e günlük 5 mg risedronat ve 500 mg kalsiyum, grup 2'ye ise sadece günlük 500 mg kalsiyum verildi.

Lomber vertebra ve femurun dansitometrik ölçümleri tedavi öncesi ve 12. ay sonunda yapıldı. Ayrıca grup 1'deki 33 hastanın 2. yılda KMY ölçümleri tekrarlandı. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda serum osteokalsin ve idrar C telopeptit (CTX) düzeyleri değerlendirildi.

Grup 1'de çalışmanın 1. ayından itibaren idrar CTX ve osteokalsin düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptandı ( $p<0.05$ ).

Tedavinin 12. ayında grup 1'de femur boyun ve lomber vertebra KMY'leri anlamlı olarak artmıştı. 2. yıl dansitometrisinde ise, femur trokanter bölgesinde de tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı ( $p<0.05$ ).

Grup 1'deki hastaların tedavi sonrası 1. ve 3. aylardaki idrar CTX, ve osteokalsin değişimleri ile 1. yıl sonundaki dansitometrik değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Fakat tedavi öncesine göre 2. yıldaki ortalama femur trokanter bölgesindeki KMY artışı, 1. ayda ortaya çıkan CTX düşüşü ile korele bulundu ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, uzun süreli risedronat kullanılacak hastalarda, tedavinin daha 1. ayında idrar CTX düzeyine bakılarak, ilerleyen yıllardaki femur KMY artışı tahmin edilebilir. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12: 74-80*)

**Anahtar kelimeler:** Risedronat, biyokimyasal belirteç, C telopeptid, kemik mineral yoğunluğu

### Summary

In this study we aimed to evaluate and compare the effects of risedronate on bone mineral density (BMD) and biochemical markers in postmenopausal osteoporosis.

One hundred three patients with postmenopausal osteoporosis were included in the study. The patients were divided into two groups as group 1 and group 2. The patients in group 1 were treated with 5 mg risedronate and 500 mg calcium daily, while group 2 were treated only with 500 mg of calcium.

Densitometric measurements of lumbar spine and femur were performed before treatment and at the end of 12 months after treatment. Additionally, BMD measurements of 33 patients in group 1 were repeated at the end of 2<sup>nd</sup> year. Serum levels of osteocalcin and urine C telopeptide (CTX) levels were measured before therapy and at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months of the therapy period.

Significant decreases were observed in urine CTX and serum osteocalcin levels beginning from the 1<sup>st</sup> month in group 1 ( $p<0.05$ ).

In group 1, BMD of femur neck and lumbar spine regions increased significantly at the 12<sup>th</sup> month of the study. Femur trochanter BMD was also found to increase when compared with pretreatment values at the end of the second year evaluation ( $p<0.05$ ).

No significant correlation of urine CTX and serum osteocalcin levels which were measured at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months of the therapy was found with the densitometric changes at the end of one year in group 1 ( $p>0.05$ ). However increase of mean BMD values of femur trochanter at second year according to pre-treatment values correlated with decrease of urine CTX values at the first month ( $p<0.05$ ).

As a result, urine CTX levels measured at the end of the first month of the treatment can help estimate the femur BMD increase in the following years of long term risedronate treatment. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12: 74-80*)

**Key words:** Risedronate, biochemical markers, C telopeptide, bone mineral density

## Giriş ve Amaç

Klasik olarak osteoporoz patogenetik açıdan yeniden yapılanma döngüsünde yıkımın yapımı aştığı yani eşleşme fenomeninin bozulduğu ve net kemik kaybının geliştiği koşul olarak tanımlanır (1,2). Kemik döngüsü, her yeniden yapılanma ünitesinde osteoblastların yaptığı formasyon ve osteoklastların yaptığı rezorbsiyon ile birbirine karşı olan bir aktiviteyle gerçekleşir. Kemik kütlesi, bu yapım ve yıkım arasındaki dengeye bağlıdır. Menopozda pek çok kadında kemik döngü hızı artar, kemik yıkımı kemik yapımını aşarak kemik kaybına neden olur (3).

Kemik yıkımını azaltan antirezorptif ilaçlar, kemik yıkımı ile kemik yapımı arasındaki dengesizliği azaltarak, kemik döngüsü hızını düşürerek yada her iki mekanizmayla etkilerini gösterirler (4,5). Bifosfonatlar osteoklastların lizozomal enzim üretimini engelledikleri gibi hücre içi fonksiyonlarını da bozarlar. Ayrıca prekürsör hücrelerden osteoklast oluşumunu inhibe ettikleri gibi, osteoklast apoptozuna da neden olurlar (6).

Başta antirezorptif ilaçlarla olmak üzere osteoporozun medikal tedavisinin takibinde, tanıda altın standart olarak kabul edilen dansitometrik ölçümlerden faydalanılır. Ancak bu yöntemler biyokimyasal belirteçlere oranla tedaviye verilen cevap hakkında daha geç bilgi verirler. Bu nedenle antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin önemi büyüktür. Ayrıca kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder osteoporoz ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek hastaları belirlemek, tedavi tipini seçmek amacıyla da kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinden yararlanılır (3).

Bu belirleyiciler kemik yapım veya yıkımını sağlayan hücrelerin enzimatik aktivitelerini, kemik yapan hücrelerin enzim olmayan ürünlerini, yapım ve yıkım sırasında serbestlenen kemik matrisi komponentlerini spesifik olarak gösterirler (3,7).

Biz bu çalışmada kemik yıkımını engelleyen bir ilaç olan risedronatin postmenopozal osteoporozda, Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile değerlendirilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve biyokimyasal belirteçlerden osteokalsin ve idrar C-telopeptidi (CTX) üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca uygulanan antirezorptif tedavi ile biyokimyasal belirteçlerdeki ilk 3 aylık değişimle, ilk iki yılda gelişen lomber vertebra ve femur proksimalindeki KMY değişimleri arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik.

## Gereç ve Yöntemler

Bu randomize, prospektif, uygulamalı çalışma, poliklinikimizde osteoporoz tanısı alan postmenopozal kadınlarda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce olgular bilgilendirilip onayları alındı. Çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı.

**Hasta seçimi:** En az bir yıldır menopozda olan (Folikül stimulan hormon (FSH) düzeyi 15 mU /ml'den yüksek, östadiol seviyesi 30 pg/ml'den düşük), 65 yaş ve altı, DEXA değerlendirmesinde en az bir bölgesinde t skoru -2,5

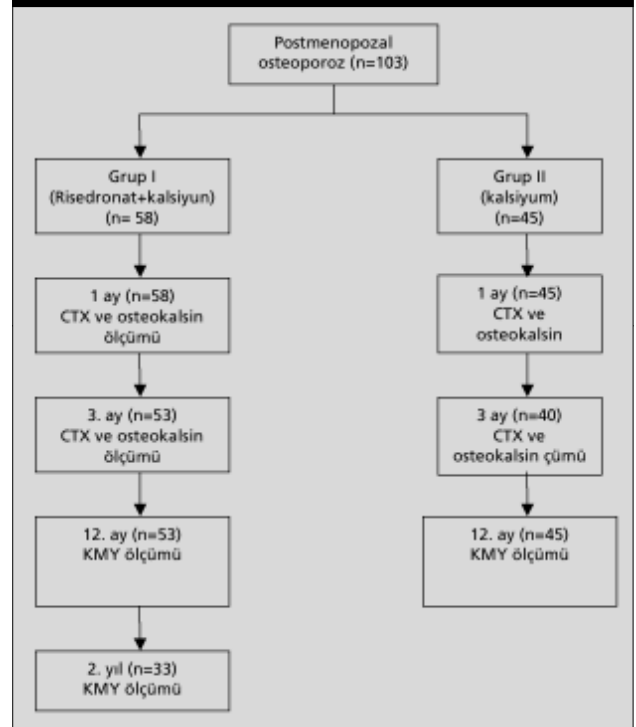
olan ve daha önce osteoporozla yönelik hiçbir tedavi almayan 103 tane olgu çalışmaya dahil edildi (8).

Sekonder osteoporozla neden olabilecek hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, osteomalazi, Cushing Hastalığı, diyabet, bağ dokusu hastalığı, kanser ve immobilizasyona yol açabilecek herhangi bir hastalığı bulunan kişiler çalışmaya alınmadı. Ayrıca, kemik metabolizmasını etkileyebilecek heparin, tiroid hormonu, antikonvülzan, diüretik, kortikosteroid ve kemoterapötik türü ilaç kullanmakta olan olgular da çalışma dışında bırakıldı. Bunlara ek olarak, çalışma öncesinde herhangi bir osteoporoz ilacı kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Grupların oluşturulması ve tedavi:** Olgular 58'i grup 1, 45'i grup 2 olmak üzere rasgele (x, x+1 şeklinde) ikiye ayrıldı. Grup 1'deki olgulara günlük olarak 5 mg Risedronat (Actonel) ve 500 mg elementer kalsiyum (Calcium Sandoz Forte efervesan tablet), grup 2'ye ise sadece 500 mg elementer kalsiyum verildi. Her iki gruba verilen kalsiyum, 2940 mg kalsiyum laktat glukonat+300 mg kalsiyum karbonat şeklindeydi. Çalışmaya alınan her iki gruptaki olgulardan 5 kişi olmak üzere toplam 10 olgu 1. ay kontrolden sonra 3. ve 12. ay kontrollerine gelmediler. Bu 10 olgudan grup 2'deki 1 olgu kalça kırığı geçirmiş olması nedeniyle gelemedi. Diğerleri kendi istekleri ile çalışma dışında kaldı. Ayrıca grup 1'deki 20 hasta da kendi istekleri nedeniyle ikinci yıl kontrollerine gelmedi ve bu grupta ikinci yıl sonunda 33 hasta çalışmayı tamamlamış oldu (Tablo 1).

Grup 1'de yer alıp, Risedronat alan hastalar ilaçlarını sabah aç karına kahvaltıdan 30-60 dakika önce bir bardak (240 ml) su ile aldılar. Aynı anda başka bir ilaç kullanmadılar ve kalsiyum içeren herhangi bir içecek almadılar. Hastalar ilacı aldıktan sonra bir saat kadar dik pozisyon-

Tablo 1. Grupların oluşturulması değerlendirme



da kaldılar. Kalsiyumu ise günün diğer bir öğününde yemekle birlikte aldılar. Bu grupta tedaviye iki yıl devam edildi. Grup 2'deki olgular kalsiyum tedavisini ilk 12 ay boyunca aldılar. İlk yılın sonunda çalışma dışında bırakılarak, sadece 12 aylık değerlendirilmeleri çalışmada kullanıldı.

**Değerlendirme:** Çalışmaya katılan tüm olguların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (vki), menapoz yaşı ve süresi gibi karakteristik özellikleri, süt ve süt ürünleri ile alınan günlük diyet kalsiyumu sorgulanarak kaydedildi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Günlük alınan diyet kalsiyumu hesaplanırken; 1 su bardağı süt için 240 mg elementer kalsiyum, 1 kibrit kutusu büyüklüğündeki peynir için 200 mg elementer kalsiyum, 1 kase yoğurt için 400 mg elementer kalsiyum değerleri baz alındı (9). Tüm olguların, kırık öyküsü, giyim tarzı, sigara tüketimi gibi osteoporozla ilişkili öyküleri sorgulandı.

Her iki gruptaki olguların KMY ölçümleri tedaviye öncesinde ve 12. ayda yapıldı. Ayrıca grup 1'deki olguların KMY ölçümleri 2. yılda tekrarlandı. KMY, DEXA (Norland XR36, Norland Medical Systems Inc., Fort Atkinson, USA) ile değerlendirildi. Ölçümler lomber 2., 3., 4. omurgadan ve femur boyunu, femur trokanteri ve femur ward's üçgeninden yapıldı. Bu bölgelerden ölçülen değerler KMY (g/cm<sup>2</sup>) olarak belirlendi ve istatistiksel değerlendirmede kullanıldı.

Tüm olgulara tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. ve 3. aylarında serum osteokalsin düzeyi ise Immulite cihazı (DPC-Diagnostic Products Corporation, Los Angeles/USA) kullanılarak bakıldı. Osteokalsin değeri ng/ml (nanogram/mililitre) olarak saptandı ve istatistiksel değerlendirmede bunlar kullanıldı.

Yine tüm olguların CTX düzeyleri tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ve 3. aylarında idrarda ölçüldü. İdrar CTX düzeyleri sabah ikinci idrarda immünokromatografik yöntemle, osteosal (Provalis Diagnostics Ltd. Newtech Square, Deeside Industrial Park, Deeside, CH2 5NT, UK) stikelleri kullanılarak InstaQuant (hand hald photometer) cihazıyla yapıldı. Elde edilen değerler, test sırasında semikantitatif ölçüm yapan bir stik (Clinitek Microalbustix, Bayer Corp.USA) kullanılarak üriner kreatinin konsantrasyonu normalize edildi. Sonuçlar cihazda aşağıdaki formül kullanılarak T skoru olarak belirlendi.

T-skoru:  $(\text{Ortalama değer}_{\text{kontrol}} - \text{Test değeri}) / \text{Standart sapma}_{\text{kontrol}}$

Eğer telopeptit konsantrasyonu kontrol grubunun ortalamasından daha yüksek ise T skoru değeri pozitif, daha düşük seviyede ise T skoru değeri negatif olarak saptan-

dı. İdrarın konsantrite olduğu durumlarda T skoru yüksek çıkacağı veya idrarın dilüe olduğu durumlarda T skoru düşük elde edileceği için ölçüm sırasında kreatinin stiji ile saptanan kreatinin değeri girilerek normalizasyon sağlanmış oldu.

**İstatistiksel analiz:** İstatistiksel analizde, değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra, kontrol ve tedavi grupları arasındaki farklılıklar bağımsız gruplarda t testi veya Mann Whitney U testi ile, gruplardaki DEXA değerlerinin başlangıç değeri ile 12. ve 24. aylar arasındaki değişimleri Friedman ANOVA ve Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Kontrol ve tedavi gruplarının kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi ile analiz edildi.

Tedavi sonrası ve tedavi öncesi KMY değerleri arasındaki fark hesaplandı. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ile tedavi öncesi biyokimyasal belirteçler arasındaki farklar ile de idrar CTX ve serum osteokalsin değerlerinin değişimi elde edildi. KMY ve biyokimyasal belirteçlerin tedavi sonrası değişimleri arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman (normal dağılıma uygunluğuna göre) analizleri ile değerlendirildi.

## Bulgular

**Olguların Genel Özellikleri:** Çalışmaya katılan 103 olgunun 58'i grup 1'i, 45'i grup 2'yi oluşturdu. Grup 1'in yaş ortalaması 56,48±6,22 (41-65), grup 2'nin ise 57,73±6,24 (43-65) olup, grupların diğer demografik özelliklerinin ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Gruplar arasında, kırık öyküsü, giyim tarzı, sigara kullanımı ve kalsiyum alımı açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2) (p>0.05).

Tedavi öncesinde lomber vertebra ve femurdan elde edilen KMY değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı (p<0.05) (Tablo 3). Ayrıca çalışmanın başlangıcındaki biyokimyasal belirleyicilerin düzeyi değerlendirildiğinde, iki grup arasında, serum osteokalsin düzeyleri ve idrar CTX düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3).

**Hastaların Laboratuvar ve Dansitometri Değerlerinin Tazip Bulguları:** Grup 1'in tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay, osteokalsin düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma mevcuttu (p<0.001). Grup 2'de ise hiçbir zaman aralığında osteokalsin değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 4).

İdrar CTX düzeyleri Grup 1'de her 2 tedavi sonrası değer-

**Tablo 2.** Hiperparatiroidisi olan ve olmayan gruplardaki osteopeni ve osteoporoz oranları

		Hiperparatiroidisi olanlar	Parathormon düzeyi normal olanlar
Lomber Bölge	Osteopeni (n / %)	22 (%56.4)	8 (%50)
	Osteoporoz (n / %)	9 (%23.1)	2 (%12.5)
F.Boyun	Osteopeni (n / %)	26 (%69.2)	9 (%68.8)
	Osteoporoz (n / %)	11 (%28.2)	4 (%25)
Total Femur	Osteopeni (n / %)	23 (%58.9)	10 (%62.5)
	Osteoporoz (n / %)	9 (%23.1)	

lendirmede tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.01$ ). Grup 2'de ise idrar telopeptidi hiçbir zaman aralığında anlamlı bir değişim göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

Grupların tedavi öncesi ve 12. ay KMY değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında; Grup 1'de femur trokanteri ve Ward's üçgeni KMY değerlerinde herhangi bir değişim gözlenmezken, diğer tüm bölgelerin KMY'lerinde anlamlı bir değişiklik vardı ( $p<0.01$ ) (Tablo 5). Bu değişim olumlu yöndeydi yani KMY değerleri artmıştı. Grup 2'de ise sadece L2-L4 KMY değerinde anlamlı bir değişiklik saptandı ( $p<0.05$ ). Bu değişiklik KMY değerinin azalması yönündeydi. Bu grubun diğer bölgelerinin KMY'lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi ( $p>0.05$ ). Çalışmaya 2. yılda devam eden 33 grup 1 hastasının 2. yıl KMY değerleri femur Ward's üçgeni hariç tüm bölgelerde istatistiksel olarak tedavi öncesi değerlerden anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 6).

Hastaların idrar CTX ve osteokalsin değerlerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ve 3 aylarda gelişen ortalama azalma ile 1. yılda ortaya çıkan ortalama KMY artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Fakat tedavi öncesine göre 2. yıldaki femur trokanterinin KMY değerindeki artış, 1. ayda saptanan CTX azalması ile korele idi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

## Tartışma

Osteoporoz tedavisinin amacı, kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun korunması ve artırılması, kırık ve iskelet deformitelerine bağlı belirtilerin iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu amaçla kemik yapımını arttıran ve yıkımını azaltan ilaçlar tedavide kullanılmaktadır (10,11).

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar, kemik yıkımı ile kemik yapımı arasındaki dengesizliği azaltarak, kemik döngüsü hızını düşürerek ya da her iki mekanizmayla etkilerini gösterirler (4,5). Bir potent piridinil bifosfonat olan risedronat, osteoklastların neden olduğu kemik yıkımını engeller ve kemik kütlelerini artırır. Bu etkilerini hücre düzeyinde laktik asit yapımını, lizozomal enzim aktivitelerini, prostaglandin sentezini engelleyerek ve ayrıca hem kemik hem de kırıkta kollajenin sentezini artırarak gösterirler (4).

Biz bu çalışmada kemik yıkımını azaltan bir ilaç olan risedronatın kemik döngüsü ve KMY üzerine olan etkilerini değerlendirerek, ilk 3 ayda biyokimyasal belirteçlerde oluşan supresyonun, ortaya çıkabilecek KMY kazancı ile ilişkisini araştırdık.

Kemik yıkımını gösteren belirteçlerden idrar C telopeptid

**Tablo 3.** Tedavi öncesi KMY ve laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		p
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	
L2-4 KMY	0.82	0.10	0.86	0.14	0.058
L2 KMY	0.79	0.54	0.82	0.64	0.077
L3 KMY	0.82	0.11	0.87	0.12	0.058
L4 KMY	0.82	0.13	0.87	0.15	0.060
F. boyun KMY	0.73	0.11	0.72	0.08	0.766
F. Ward's üçgeni KMY	0.51	0.09	0.49	0.06	0.209
F. Trokanter KMY	0.59	0.09	0.58	0.06	0.237
Başlangıç idrar CTX	2.11	0.97	2.01	1.48	0.705
Osteokalsin	12.67	5.93	11.75	6.16	0.496

**Tablo 4.** Osteoklasin ve CTX değerlerinin grup-içi ve gruplar-arası karşılaştırılması

	0. ay Ortalama ± SS	1. ay Ortalama ± SS	3. ay Ortalama ± SS	p
Grup 1 Osteokalsin	12,67 ± 5,93	11,35 ± 6,00	8,87 ± 4,44	0,000
Grup 2 Osteokalsin	11,75± 6,16	13,08 ± 5,59	12,55 ± 5,66	A.D
<b>p</b>	A.D	0,000	0,000	
Grup 1 Telopeptid	2,11 ± 0,97	0,90 ± 1,13	0,57 ± 1,02	0,000
Grup 2 Telopeptid	2,01±1,48	2,19 ± 1,27	2,23 ± 1,09	A.D
<b>p</b>	A.D	A.D	0,000	

ölçümü ELISA ve kromatografik yöntemler olmak üzere iki şekilde bakılabilmektedir. Hannon, (12) kromatografik değerlendirme ile diğer bir yöntem olan ELISA'yı karşılaştırdığı çalışmasında, osteoporoz tedavisinin takibinde bu iki yöntem sonuçlarının birbiriyle anlamlı bir korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Biz de çalışmamızda kemik yıkım belirteçlerinden idrar CTX değerlerini saptamak için bir kromatografik yöntem kullandık ve sonuçları t skoru olarak elde ettik. İdrar CTX değişimini tedavi sonrasındaki 1. ve 3. aylarda değerlendirdik. Tedavi öncesine göre her iki zaman diliminde de idrar CTX değerlerinde literatürle uyumlu bir şekilde anlamlı düşüşler saptadık ( $p<0.05$ ) (13-14). Risedronatın etkinliğinin CTX kullanılarak farklı zaman aralıklarında değerlendirildiği birçok çalışmada, osteokalsin düzeylerinde anlamlı azalmalar elde edildiği gösterilmiştir (13,14). Raisz ve ark. (14) 15 postmenapozal osteoporozlu olguda günlük 30 mg risedronat kullanarak yaptıkları kısa süreli bir çalışmada, olgular 2 hafta süreyle tedavi edilmiş ve tedavi sonrası 4., ve 12., haftalarda osteokalsin düzeylerinde sırasıyla %3 ve %7'lik bir azalma saptamışlardır. Fogelman ve ark.'nın (13) 5 mg/gün risedronatla yaptığı çalışmada 3., 6., 12. ve 24. aylarda ELISA ile ölçülen idrar CTX seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız bir diğer biyokimyasal belir-

teç olan serum osteokalsin düzeylerinde risedronat kullanılan grupta 1. aydan itibaren anlamlı bir azalma elde edildi ( $p<0.05$ ). Mortensen ve ark.'nın (15) 132 postmenapozal olguda risedronatla yapmış oldukları çalışmada osteokalsin düzeylerinde 6. ayda anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir.

Bifosfonatlarla ve kemik yıkımını engelleyen ajanlarla yapılan osteoporoz tedavisinde tedavi sonrası değişik zamanlarda kemik mineral yoğunluğundaki değişim dansitometrik değerlendirmeler ile incelenmiştir (13,15-17). Kuzey Amerika VERT (Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy) çalışmasında, plaseboya kıyasla risedronat alan grupta hem vertebra hem de kalça KMY değerlerinde 6. aydan itibaren anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (16). Avrupa ve Avustralya VERT çalışmasında da tedavi grubunun hem vertebra hem de kalça KMY değerlerinde çalışmanın 6. ayında anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (17). Bu çalışmada saptanmış olan bulgular, Kuzey Amerika VERT çalışmasındaki bulguları desteklemektedir. Mortensen ve ark.'nın yaptığı (15) çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 111 postmenapozal osteoporozlu olgu, 5 mg risedronat oral plasebo plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavinin 2. yılında günlük 5 mg risedronat alan grupta plaseboya oranla lomber omurga ve femur trokanteri bölgelerinin KMY değerlerinde anlamlı bir ar-

**Tablo 5.** Her iki grubun tedavi öncesi ve 1. yıl KMY değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2		
	Tedavi öncesi ort.±SS	Tedavi sonrası 1. yıl ort.±SS	p	Tedavi öncesi ort.±SS	Tedavi sonrası 1. yıl ort.±SS	p
L2-4 KMY	0.82±0.10	0.86±0.12	0.000**	0.86±0.14	0.85±0.13	0.029*
L2 KMY	0.80±0.11	0.84±0.13	0.000	0.85±0.13	0.84±0.12	A.D
L4 KMY	0.82±0.13	0.87±0.17	0.000	0.87±0.15	0.85±0.14	A.D
L3 KMY	0.82±0.11	0.87±0.13	0.000**	0.87±0.12	0.86±0.13	A.D
F. boyun KMY	0.73±0.01	0.74±0.92	0.017*	0.72±0.08	0.72±0.08	A.D
F. TrokanterKMY	0.59±0.80	0.60±0.82	A.D	0.58±0.06	0.58±0.06	A.D
F. Ward's üçgeni KMY	0.51±0.08	0.49±0.08	A.D	0.49±0.06	0.49±0.08	A.D

\*:  $p<0.05$   
\*\* :  $p>0.001$

**Tablo 6.** Grup 1'in 2 yıllık KMY sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu (Grup 1)			p
	Tedavi öncesi ort.±SS	Tedavi sonrası 1. yıl ort.±SS	Tedavi sonrası 2. yıl ort.±SS	
L2-4 KMY	0.82±0.10	0.87±0.12	0.87±0.13	0.000
L2 KMY	0.80±0.11	0.84±0.13	0.86±0.14	0.000
L3 KMY	0.83±0.11	0.87±0.12	0.90±0.14	0.000
L4 KMY	0.82±0.13	0.88±0.17	0.88±0.14	0.000
Femur boyun KMY	0.73±0.11	0.75±0.1	0.77±0.11	0.008
Femur TrokanterKMY	0.58±0.10	0.61±0.1	0.62±0.10	0.027
F. Ward's üçgeni KMY	0.52±0.90	0.53±0.08	0.55±0.99	0.657

Friedman ANOVA

tış gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda KMY değerlerine bakıldığında, risedronat kullanılan grupta birinci yıl sonunda femur boynu, L2, L3, L4 ve L2-4 KMY değerlerinde anlamlı bir artış saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışmamızın 2. yılında ise risedronat kullanmaya devam eden 33 kişilik 1. grupta ilk yıllarda elde edilen KMY kazanımlarına ek olarak femur trokanter bölgesinde de KMY artışının istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaştığı görüldü.

Risedronat tedavisi ile ortaya çıkan CTX ve serum osteokalsin değerlerindeki erken azalmanın, KMY değerlerinde elde edilen artışı gösterip göstermeyeceğini araştırdık. Ravn ve ark.'nın (18) alendronat ile yapmış oldukları çalışmada, 6. ayda baktıkları idrar CTX ve idrar NTX düzeylerindeki düşüş ile 4. yıl sonundaki KMY (vertebra, kalça, tüm vücut) artışları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, 1. ve 3. aylardaki idrar CTX değerlerindeki düşüşle, 1 yıl sonundaki KMY artışları arasında bir ilişki bulamadık. Ancak 1. ayda idrar CTX değerindeki azalma ile 2. yıl sonunda elde edilen femur trokanteri KMY artışı arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Her ne kadar bifosfonatların üst gastrointestinal yan etkilerinin olabileceği söylene de birçok çalışmada iyi bir şekilde tolere edildiği ortaya konmuştur (15,19-22). Bizim çalışmamızda da tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark yoktu. Çalışma süresince rutin laboratuvar incelemelerde karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlar içinde kaldı.

Yapılan çalışmaların çoğu plasebo kontrollü olmasına rağmen, bizim çalışmamızda plasebo temin edilemediği için kontrol grubuna kalsiyum verildi. Ancak kontrol grubuna kalsiyum verilen çalışmalar da literatürde mevcuttu (23,24). Kontrol grubunda plasebo kullanılmaması nedeniyle hastalar aldıkları tedaviyi bildikleri için, çalışmamız

tek kör olarak yapılabildi. Çalışmamızın bir diğer limitasyonu da hasta popülasyonunun az olmasıdır. Ancak, yüksek olgu popülasyonlu çalışmaların birçoğu çok uluslu ve çok merkezli çalışmalardır (13,17,25). Bununla birlikte, literatürde bizim çalışmamızdan daha kısa süreli ve daha az hasta grubu olan çalışmalarda vardı (14).

Bu limitasyonlara rağmen risedronat tedavisinin takibinde biyokimyasal belirteçlerde ortaya çıkan değişikliklerle, ilerleyen yıllarda elde edilen KMY artışını kıyaslayan ilk çalışma olması çalışmamızı orijinal kılmaktadır.

Yukarıdaki veriler ışığında günlük 5 mg risedronat tedavisinin postmenapozal olgularda kontrol grubuna oranla, kemik biyokimyasal belirteçlerini erken dönemde düşürdüğü ve kemik mineral yoğunluğunu daha geç bir sürede de olsa arttırdığını saptadık. Bu nedenle postmenapozal osteoporoz tedavisinde risedronatın etkin ve güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Uzun süreli risedronat kullanılacak hastalarda, tedavinin daha 1. ayında idrar CTX düzeyine bakılarak ilerleyen yıllardaki femur KMY artışı tahmin edilebilir. Böylelikle risedronat tedavisinin hastada etkili olup olmayacağı tedavinin erken döneminde kestirilebilir. Kolay kullanılabilir ve ucuz bir yöntem olan kromatografik idrar CTX ölçümü bu amaç için uygun bir araç olarak görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Saridoğan ME. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. T Klin FTR 2002; 2:1-10.
2. Avioli LV. What is osteoporosis? In: Avioli LV (Ed.). Osteoporosis. Revised 2nd ed. London: Science Press; 2002. p.1-15.
3. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). Osteoporosis vol.2, 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001; p.459-78.
4. Goa L, Balfour JA. Risedronate. Drugs&Aging 1998; 13:83-91.

**Tablo 7.** İkinci yıldaki KMY değişimi ile tedavi sonrası değerlendirmelerdeki biyokimyasal belirteç değişimleri arasındaki ilişki

2. yılda tedavi öncesine göre KMY farkı	1.ayda tedavi öncesine göre osteokalsin ve CTX farkı		3.ayda tedavi öncesine göre osteokalsin ve CTX farkı	
	CTX	Osteokalsin	CTX	Osteokalsin
L 2-4	r=0.107 p=0.455	r=0.098 p=0.496	r=0.068 p=0.635	r=0.024 p=0.871
L2	r=-0.033 p=0.817	r=0.290 p=0.039	r=0.097 p=0.497	r=0.227 p=0.116
L3	r=0.187 p=0.189	r=0.028 p=0.847	r=0.243 p=0.086	r=0.208 p=0.152
L4	r=0.211 p=0.254	r=0.074 p=0.608	r=0.221 p=0.232	r=0.106 p=0.468
Femur boyun	r=0.261 p=0.064	r=0.165 p=0.247	r=-0.233 p=0.100	r=0.239 p=0.196
Femur trokanteri	<b>r=0.411</b> <b>p=0.022</b>	r=0.134 p=0.472	r=0.267 p=0.146	r=0.233 p=0.238
Femur Ward's üçgeni	r=0.153 p=0.284	r=0.091 p=0.525	r=-0.119 p=0.404	r=0.254 p=0.078

5. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). Osteoporosis vol.2, 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001; p.631-50.
6. Şenocak Ö, Öncel S. Osteoporozda medikal tedavi. T Klin FTR 2002; 2:58-63.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000; 15:1526-36.
8. Zegels B, Eastell R, Russell RGG, et al. Effect of high doses of oral risedronate (20 mg/day) on serum parathyroid hormone levels and urinary collagen cross-link excretion in postmenopausal women with spinal osteoporosis. Bone 2001; 28:108-12.
9. Nordin B.E. Calcium and osteoporosis. Nutrition 1997; 13(7-8):664-86.
10. Black DM, Thompson DE. The effect of alendronate therapy on osteoporotic fracture in the vertebral fracture arm of the Fracture Intervention Trial. Int J Clin Pract Suppl. 1999; 101:46-50.
11. Akarırnak Ü. Osteoporozda yeni tedavi stratejileri, kombinasyon tedavileri ve tedavi algoritmi. T Klin FTR 2002; 2:73-85.
12. Hannon R. Comparison of measurement of urinary Cross-Laps by Osteosal, a rapid point of care test and by ELISA. Bone 1998; 23:630.
13. Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: Results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1895-900.
14. Raisz L, Smith J-A, Trahiotis M, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: Effects on biochemical markers of bone turnover. Osteoporosis Int 2000; 11:615-20.
15. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, et al. 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.
16. Haris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999; 282: 1344-52.
17. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, 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. Osteoporosis Int 2000; 11:83-91.
18. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1492-7.
19. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. Mayo Clin Proc 2002; 77:262-70.
20. Adachi JD, Adami S, Miller PD, et al. Tolerability of risedronate in postmenopausal women intolerant of alendronate. Aging 2001; 13:347-54.
21. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. Gastroenterology 2000; 119:631-8.
22. Lanza FL, Rack MF, Li Z, et al. Placebo-controlled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs. aspirin in healthy postmenopausal women. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1663-70.
23. Akı S, Gülbaba RG, Eskiuyurt N. Postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisinin kemik yoğunluğu ve kemik belirteçleri üzerine olan etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2002; 8:27-33.
24. Yavuzer G, Gök H, Yalçın P ve ark. Postmenopozal osteoporozda intermittant siklik etidronat, kalsiyum ve al-fakalsidol kombine tedavisinin etkinliği. Osteoporoz Dünyasından 2001;7:96-100.
25. McClung MR, Guesens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001;344:333-40.