

## Postmenopozal Osteoporozda Risendronat ve Raloksifen Tedavilerinin Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Risendronate and Raloxifene Treatment in Postmenopausal Osteoporosis

Dilek Koç Yılmaz, Onur Armağan, Ayşe Ekim, Funda Taşçoğlu, Cengiz Öner  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, FTR Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmamızın amacı, risendronat ve raloksifen tedavisinin postmenopozal osteoporozda KMY ve kemik döngüsü üzerindeki etkinliği değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Seksen üç hasta rasgele iki gruba ayrıldı. Kırk iki hasta (grup=1) risendronat (35mg/ hafta) ve 41 hasta (grup=2) ise raloksifen (60 mg/ gün) ile 12 ay süre ile tedavi edildi. Tüm hastalara ilaveten 1200 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün vitamin D3 verildi. Dual enerji X-ray Absorbsiyometre (DEXA) yöntemi ile başlangıçta ve bir yıl sonunda lumbal, femur boynu ve trokanterik bölge KMY ölçümleri yapıldı. Kemik döngüsü belirleyicilerinden osteokalsin, alkalen fosfataz (ALP), deokspiridinolin düzeyleri ve total kolesterol düzeyleri tedavi başlangıcında, 6. ay ve 12. ayda ölçüldü.

**Bulgular:** Tedavi sonrası lumbal vertebra KMY değerlerinde, her iki grupta anlamlı bir artış gözlemlendi (grup 1;  $p<0,001$ , grup 2;  $p<0,05$ ). Femur boynu ve trokanterik bölge KMY' de ise sadece grup 1'deki hastalarda anlamlı iyileşme tespit edildi ( $p<0,05$ ). Her iki grupta, Osteokalsin (grup 1;  $p<0,01$ , grup 2;  $p<0,05$ ), deokspiridinolin (grup 1;  $p<0,001$ , grup 2;  $p<0,05$ ) ve ALP (grup 1;  $p<0,001$ , grup 2;  $p<0,05$ ), değerlerinde 6. ve 12 ayda anlamlı düzeyde düşme olduğu tespit edildi. Serum kolesterol düzeylerinde ise sadece grup 2' deki hastalarda 6. ve 12 ayda anlamlı bir azalma vardı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Sonuçlarımız, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda risendronat tedavisinin lumbal bölge, femur boynu ve trokanterik bölgede KMY' yi önemli ölçüde arttırdığını gösterdi. Diğer yandan, raloksifen tedavisi yalnızca lumbal bölge KMY' sinde artış sağladı. Bu bulgu, kolesterol düzeyi yüksek ve sadece lumbal osteoporozu olan hastalarda raloksifen tedavisinin alternatif bir seçenek olarak kullanılabilenliğini düşündürdü. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12:50-4*)

**Anahtar kelimeler:** Postmenopozal osteoporoz, raloksifen, risendronat

### Summary

**Aim:** The aim of this study was to compare the efficacy of risendronate and raloxifene treatments on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis.

**Material and Method:** Eighty-three patients were randomly assigned to two groups. Forty-two patients (group=1) were treated with risendronate (35 mg/ week) and 41 patients (group=2) with raloxifene (60 mg/ day) for a period of one year. Additionally, 1200 mg/ daily calcium and 800 IU/ day vitamin D were given to both groups. Bone mineral density (BMD) was measured at lumbar, femur neck and trochanteric regions by dual-energy x-ray (DEXA) at baseline and at the end of the study. Among the markers of bone turnover, osteocalcine (OC), deoxypridinoline (DPD), and alkaline phosphates (ALP) levels were determined at the beginning, at the end of 6 and 12 months. Additionally, total cholesterol levels were measured.

**Results:** At the end of the treatment, significantly increases in lumbar BMD were seen in both groups (group 1;  $p<0.001$ , group 2;  $p<0.05$ ). The increases in femur neck and trochanteric regions were significant in only group 1 ( $p<0.05$ ). In both groups, serum OC (group 1;  $p<0.01$ , group 2;  $p<0.05$ ), DPD (group 1;  $p<0.001$ , group 2;  $p<0.05$ ), and ALP (group 1;  $p<0.001$ , group 2;  $p<0.05$ ) were found to be significantly decreased at 6th and 12th months of the treatment period. There was a significant decrease in the level of cholesterol in 6. and 12. month only in group 2 ( $p<0.05$ ). Our results indicated that in postmenopausal women with osteoporosis risendronate treatment increased BMD in lumbar spine, femoral neck and trochanteric region. On the other hand, raloxifene provided an increase only in the lumbar spine BMD.

**Conclusion:** This finding suggested that raloxifene may be an alternative in hypercholesterolemic women who have only spinal osteoporosis. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12:50-4*)

**Key words:** Postmenopausal osteoporosis, risendronate, raloxifene

## Giriş

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artış ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak yaşlı nüfusun ve sonuçta osteoporoz prevalansının artması nedeniyle hastalık giderek önem kazanmaktadır (2). Ayrıca osteoporozla ilgili oluşan kırıklar nedeniyle ortaya çıkan yüksek tedavi maliyetleri, ekonomik olarak iş gücü kayıplarının büyüklüğü ve ölüm oranının artması göz önüne alındığında OP önemli bir halk sağlığı sorunudur (3). Bütün bu faktörler, metabolik kemik hastalıklarına özellikle de osteoporozla yönelik medikal çalışmaların ön plana çıkarmış ve kemik kaybını azaltan ya da hiç olmazsa durduran yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir (4).

Osteoporoz tedavisinde kemik rezorpsiyonunu engelleyen ilaçlar (kalsiyum, D vitamini, östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörleri, kalsitonin, bifosfonatlar) ve kemik formasyonunu artıran ilaçlar (parathormon, anabolik steroidler, sodyum florür, büyüme faktörleri, kalsitriol) kullanılmaktadır. Fakat günümüzde tamamen güvenilir olan, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi henüz tanımlanmamıştır (5).

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda bu tedavi yöntemlerinden, hem raloksifen (6, 7) hem de risedronat (8, 9) tedavileri yeni vertebral kırıkları önlemede, KMY'yi arttırmada ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerini düşürmede etkilidirler.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) grubu içinde yer alan raloksifen, KMY ve serum lipitlerine olan olumlu etkisi ile postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olarak görülmektedir (10).

Bifosfonatlar ise osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik mineralizasyonunu ve kemik yıkımını önlerler ve bu etkilerini kemiğin hidroksi apatit kristallerine bağlanarak gösterirler (11). Üçüncü kuşak bir bifosfonat olan risedronatın klinik etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12, 13).

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışmayı, risedronat ve raloksifen tedavilerinin KMY ve kemik döngüsü üzerine olan sonuçlarını karşılaştırmak ve bu iki tedavinin OP üzerindeki etkilerini saptamak amacıyla planladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2003-2005 yılı içinde Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 88 postmenopozal hasta üzerinde gerçekleştirildi. Osteoporoz tanısı klinik değerlendirme, anteroposterior ve lateral spinal grafiler, lumbal vertebra ve femur KMY değerleri ve laboratuvar bulgularına dayanarak konuldu. KMY'yi saptamak amacıyla dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) tekniği kullanılarak vertebral ve femur KMY değerleri, genç erişkin değerlerine göre -2,5 standart sapmadan düşük olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı.

Sekonder osteoporozla yol açan patolojileri ekarte etmek amacıyla tedavinin başlangıcında tüm hastalarda ayrıntılı bir klinik ve laboratuvar değerlendirme yapıldı. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), rutin biyokimyasal tetkikler, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, tiroid hormonları, büyüme hormonu, kortizol, parathormon düzeyleri ve serum protein elektroforezi tetkikleri yapıldı. Tüm laboratuvar tetkikleri Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Hematoloji Anabilim dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Sistemik bir hastalık ve malignite öyküsü olanlar, kemik metabolizmasını etkileyecek bir hastalığı olanlar yada kemik metabolizmasını etkileyen ilaçları uzun süre kullanan hastalar ve daha önce osteoporozla yönelik herhangi bir medikal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma randomize, kontrollü ve açık bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya alınan 88 hasta rasgele iki gruba ayrıldı. 44 hastadan oluşan 1. gruba 35mg/ hafta risedronat tedavisi, 44 hastadan oluşan 2. gruptaki hastalara 60 mg/gün raloksifen tedavisi 1 yıl süre ile uygulandı. Tüm hastalara ilaveten 1200 mg /gün kalsiyum ve 800 IU/gün vitamin D3 verildi.

Hastalara, DEXA yöntemi (Hologic QDR 4500W) ile başlangıçta ve bir yıl sonunda lumbal, femur boynu ve trokanterik bölge KMY ölçümleri yapıldı. Tüm dantsitometrik incelemeler Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalında gerçekleştirildi. Kemik yapım ve yıkım belirleyicileri olarak serum osteokalsin, total alkalen fosfataz ve idrar deoksipridinolin düzeyleri tedavi başlangıcı, 6. ay ve 12. ayda ölçüldü. Ayrıca serum total kolesterol düzeyleri de aynı periodlarda değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS 10,0 paketi kullanıldı. Başlangıçta gruplar arası demografik verileri karşılaştırmak için bağımsız gruplar t testi kullanıldı. KMY'ye ait ölçümleri değerlendirmek amacıyla grup içi analizlerde eşleştirilmiş t test, gruplar arası analizlerde bağımsız gruplar t test kullanıldı. Kemik döngüsüne ait veriler karşılaştırmak amacıyla ise tek yönlü varyans analizinden yararlanıldı.

Tüm sonuçlar % 95 güvenilirlik aralığında verildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Her iki çalışma grubunu oluşturan 88 hastaya ait başlangıç demografik özellikleri (yaş, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi) ve başlangıç kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ( $p > 0,05$ ). Risedronat grubunda 2 (gastrointestinal yan etkiler), raloksifen grubunda ise 3 hasta (sıcak basması ve bacak krampları) gelişen yan etkiler nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 83 hasta ile sonuçlandırıldı.

KMY değerlendirildiğinde, lumbal vertebraya (L 1-4) ait t skorlarında hem Grup 1'de ( $p < 0,001$ ), hem de Grup 2'de ( $p < 0,05$ ) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış bulundu. ( $p > 0,05$ ) Femur boynu ve trokanterik bölge t skorlarında ise sadece grup 1'deki

hastalarda anlamlı iyileşme tespit edilirken ( $p<0,05$ ) raloksifen kullanan hastalarda bu bölgelere ait t skorlarında tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Tedavi gruplarına ait tedavi öncesi ve sonrası lumbal bölge, femur boynu ve trokanterik bölge t skorları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kemik yapım ve yıkım belirleyicileri olarak çalışılan serum osteokalsin, alkalin fosfataz ve idrar deoksipridinolin düzeylerine bakıldığında; Grup 1'deki hastaların osteokalsin ve ALP düzeylerinde tedavi başlangıcına göre 6. ve 12 aylarda istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ), deoksipridinolin düzeylerinde ileri derecede anlamlı ( $0<0,001$ ) bir düşme görüldü. Grup 2'de yer alan hastalarda ise tüm parametrelerde gerek 6. ay gerekse 12 ay ölçümlerinde az anlamlı bir düşüş saptandı ( $p<0,05$ ). Serum kolesterol düzeylerinde ise sadece grup 2'deki hastalarda 6. ve 12 ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Kemik döngüsü parametreleri ve serum kolesterol düzeyleri dikkate alındığında tedavi öncesi, 6. ve 12 aydaki takiplerde gruplar arasında fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Tedaviye alınan hastaların başlangıçta, tedavi sonrası 6.ay ve 12.aydaki kemik döngüsü parametreleri ve serum kolesterol düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Menopoz sürecinde östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisinin kaybına bağlı olarak kemik rezorpsiyon oranı kemik formasyon oranını aşar ve sonuçta kemik döngüsü yıkım yönünde artar. Bu artmış kemik döngüsü pek çok kadında kemik kaybının patogeneğinde etkili bir faktördür (14). Postmenopozal osteoporoz etkin bir biçimde tedavi edilmediği takdirde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenlere bağlı olarak osteoporozla yönelik medikal tedaviler ön plana çıkarılmış ve kemik kaybını önlemeye yönelik olarak özellikle antirezorptif ilaçlar gündeme gelmiştir (15). Risendronat ve raloksifen farklı moleküler hedeflere sahip olmasına rağmen kemik döngüsünü azaltarak osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ajanlardır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan bu iki antirezorptif ajanın kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerine ve KMY üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık. Çalışmamızın sonuçları, risendronat kullanan hastalarda daha belirgin olmak üzere, her iki tedavinin de lumbal vertebra KMY' de artış sağladığını, ancak femoral bölge KMY' de sadece risendronat kullanan hasta grubunda bir düzelleme olduğunu göstermiş olmakla birlikte her iki tedavi rejimi karşılaştırıldığında belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 1.** Çalışmadaki hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar özellikleri

	Risendronat (n=42) Grup 1	Raloksifen (n=41) Grup 2	p
Yaş (yıl)	57,48±9,41	56,05±7,1	NS
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	25,98±4,14	27,51±5,37	NS
Menopoz süresi (yıl)	9,71±6,54	8,12±5,40	NS
Ca (mg/dl)	9,83±0,39	9,76±0,44	NS
P (mg/dl)	3,67±0,44	3,81±0,51	NS
ALP (IU/L)	206,60±67,66	193,32±59,98	NS
24 saat idrar Ca/Kr(mg/dl)	169,72±16,49	163,78±13,82	NS

ALP- alkalin fosfataz, Ca- kalsiyum, P- fosfor, VKI- vücut kitle indeksi, 24 saatlik idrar Ca/ Kr: 24 saat idrar Kalsiyum/kreatinin

**Tablo 2.** Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ölçüm yapılan bölgelere ait t skorları ölçüm değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Lumbal L1-4 t skor	-2,90±0,78	-2,65±0,66	=0,001**
Risendronat (n=42)	-2,86±0,71	-2,73±0,64	=0,25*
Raloksifen (n=41)	>0,05	>0,05	
p			
Femur boynu t skor	-2,71±0,85	-2,37±1,19	=0,42*
Risendronat (n=42)	-2,70±0,91	-2,60±0,81	>0,05
Raloksifen (n=41)	>0,05	>0,05	
p			
Trokanterik bölge t skor	-2,51±0,87	-2,21±0,90	=0,13*
Risendronat (n=42)	-2,46±0,82	-2,39±0,91	>0,05
Raloksifen (n=41)	>0,05	>0,05	
p			

\*p<0.05, \*\*p<0.001

Risendronat tedavisinin hem lumbal (12, 16, 17) hem de femoral bölge (18, 19) KMY arttırmada etkili olduğu pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. Aynı zamanda vertebral ve kalça kırık riski üzerinde risendronat tedavisinin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan geniş kapsamlı, çok merkezli, placebo kontrollü ve uzun süreli bazı çalışmalarda, vertebral ve kalça kırık riski üzerinde risendronat tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (12, 13, 20). Raloksifen tedavisi ile ilgili olarak da oldukça yoğun çalışmalar yapılmıştır. Postmenopozal 7705 hasta üzerinde gerçekleştirilen Multipl Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) çalışmasında, hastalara günlük 60-120 mg raloksifen tedavisi uygulanmış ve 3 yıl sonunda placebo ile karşılaştırıldığında KMY arttırmada ve kırık riski üzerinde günde 60 mg raloksifen tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. (21). MORE çalışmasının bir devamı olarak Maricic M ve ark yaptığı araştırmada 60 mg/gün raloksifen tedavisi alan grupla placebo karşılaştırıldığında yeni vertebra kırık riskinde günde 60 mg raloksifen alan grup lehine azalma tespit edilmiştir (22). Ancak raloksifenin kalça KMY üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (23, 24, 25). Raloksifenin etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen CORE çalışmasında, 7 yıllık tedavi sonrası raloksifenin lumbal ve femoral bölge KMY' de artış sağladığı ancak vertebra dışı kırık riskini azaltmada etkili olmadığı saptanmıştır (25). Nitekim, kalça kırık riskini azaltmada raloksifen tedavisinin yararlı olmadığı kabul edilmektedir (26).

Çalışmamızda risendronat ve raloksifen tedavileri ile gerek lumbal bölge, gerekse kalça KMY'de elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak literatür bulguları ile uyum içinde olup bu çalışmaları destekler niteliktedir Ancak literatürde sadece raloksifen ve risendronat etkinliğini karşılaştırılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte son zamanlarda diğer bir bifosfonat olan alendronat ve raloksifen tedavilerinin KMY üzerindeki etkisini değerlendirmek gerçek-

leştirilen bir çalışmada alendronat alan hastalarda daha belirgin olmak üzere her iki tedavi grubunda da lumbal KMY değerlerinde anlamlı oranda iyileşme tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada kalça KMY üzerinde alendronat ile daha belirgin bir düzelme olduğu gösterilmiştir (27). Biz de çalışmamızda istatistiksel olarak fark bulmamakla birlikte risendronat ile lumbal bölge KMY'de daha belirgin bir iyileşme olduğunu saptadık.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri kemik yapım ve yıkımı hakkında yeterli bilgi vermeleri yanında kemik metabolizmasındaki akut değişiklikleri hemen saptayabilen ve tekrarlanabilen yöntemlerdir (28, 29). Çalışmamızda, hem risendronat hem de raloksifen kullanan hastalarda, osteokalsin ve deokspiridinolin düzeylerinde 6. ve 12. ayda anlamlı bir düşüş olduğunu tespit ettik. Nitekim, bu konuda yapılan çeşitli çalışmalar hem raloksifenin (30, 31) hem de risendronatın (19, 32) antirezorptif etkisini destekler niteliktedir.

Raloksifen, KMY ve serum lipitlerine olan olumlu etkisi, endometrial hiperplaziye neden olmaması, endometrial kanser riskini arttırmaması, meme kanser insidansını azaltması nedeni ile postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olarak görülmektedir (10, 33, 34). Nitekim iki yüz dört postmenopozal kadın hastayı içeren randomize, çift kör ve placebo kontrollü bir çalışmada 12 ay süreyle günlük 60 mg raloksifen tedavisi alan hastaların total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde düşüş saptanmıştır (33). Biz de çalışmamızda raloksifen kullanan hastalarımızın serum kolesterol düzeylerinde 6. ve 12 ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandık. Günümüzde KMY şu anda kullanılabilen en önemli kemik gücü belirleyicisi ve en iyi kırık riski belirtecidir (35, 36). Sonuç olarak, bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler postmenopozal osteoporozda risendronate tedavisinin gerek lumbal gerekse femur ve trokanterik bölge KMY'yi arttırmak açısından et-

**Tablo 3.** Grupların tedavi öncesi, 6. ve 12. aydaki kemik döngüsü parametreleri ve serum kolesterol düzeyleri

	Tedavi öncesi	6.ay	p	12. ay	p
Osteokal (ng/ml)					
Risendronat (n=42)	8,88±3,55	8,30±3,49	0,005***	8,25±3,36	0,004***
Raloksifen (n=41)	8,26±3,74	7,83±3,35	0,044*	7,77±3,39	0,030*
p	>0,05	>0,05		>0,05	
Dpd (nM/mMcr)					
Risendronat (n=42)	7,74±2,83	6,77±2,25	0,000**	6,47±1,98	0,000**
Raloksifen (n=41)	7,70±3,03	7,12±2,35	0,012*	6,84±2,36	0,025*
p	>0,05	>0,05		>0,05	
ALP (U/L)					
Risendronat (n=42)	217,71±53,45	205,60±50,25	0,009***	190,36±54,68	0,009***
Raloksifen (n=41)	193,32±59,98	186,05±24,75	0,028*	178,66±61,56	0,044*
p	>0,05	>0,05		>0,05	
Kolesterol (mg/dl)					
Risendronat (n=42)	211,48±52,11	214,21±46,87	>0,05	218,81±46,64	>0,05
Raloksifen (n=41)	210,68±65,12	195,42±53,91	0,012*	191,07±41,23	0,012*
p	>0,05	>0,05		>0,05	

\*p<0,05, \*\*\*p<0,01, \*\*p<0,001, ALP- alkalin fosfataz, DPD- deokspiridinolin, Osteokal- steokalsin



kili olduğunu göstermiştir. Raloksifen tedavisi ile elde edilen sonuçlar ise, bu tedavinin daha çok lumbal bölge KMY'yi arttırmak açısından etkili olabileceği yolundadır. Ayrıca raloksifenin kolesterol düzeyi yüksek olan postmenopozal osteoporozlu hastalarda alternatif bir seçenek olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Ancak kemik kalitesi üzerinde antirezorptif ajanların etkilerini tartışılmaya başladığı günümüzde kesin bir söylemde bulunabilmek için ileri araştırmalara gerek olduğu kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. Kanis JA, Delmas P, Burchardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 390-406.
3. Cummings S, Keley JJ, Nevitt MC, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic Rev* 1985; 7: 178-207.
4. Gomez B, Ardakani S, Evans BJ, et al. Monoclonal antibody assay for free urinary pyridinium cross-links. *Clin Chemistry* 1996; 42: 1168-75.
5. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Int Med* 1997; 126: 458-62.
6. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87.
7. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 922-30.
8. White NJ, Perry CM. Risedronate once a week. *Endocrinol* 2003; 2: 415-20.
9. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 462-8.
10. Mitlak BH, Cohen FJ. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Drugs* 1999; 57: 653-63.
11. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action *Endocrinol Rev* 1998; 19: 80-100.
12. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral fractures and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial (VERT Study Group). *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
13. Mc Clung M, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the hip fracture in elderly women. *N Eng J Med* 2001; 344: 333-40.
14. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-700.
15. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Int Med* 1997; 126: 458-62.
16. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, et al. Five years of treatment with risedronate and its effect on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 469-76.
17. Brown JP, Kendler DL, Mclung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-11.
18. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2005;8:251-62.
19. Leung JY, Ho AY, Ip TP, Lee G, Kung AW. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone* 2005;36:358-64
20. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 475-82.
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999, 637-45.
22. Maricic M, Adachi J, Meunier P, et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Into Med*. 2002; 162: 1140-3.
23. Levy C, Harnois DM, Angulo P, et al. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int*. 2005;25:117-21.
24. Hernandez E, Valera R, Alonzo E, Bajares-Lilue M, Carlini R, Capriles F, Martinis R, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int*. 2003;63:2269-74.
25. Siris ES, Harris ST, Eastell R, 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.
26. Brecht JG, Kruse HP, Mohrke W, et al. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2004;24:1-10.
27. Sam brook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT International. *J Int Med* 2004; 255: 503-11.
28. Christenson RH. Biochemical marker of bone metabolism: An overview. *Clin Biochemistry* 1997; 30: 573-93.
29. Eastell R, Blumohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1215-7.
30. Ott SM, Oleksik A, Lu Y. Bone histomorphometric and biochemical marker results of a 2-year placebo controlled trial of raloxifene in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 341-8.
31. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2197-202.
32. Ogura Y, Nakajima H. Risedronate. *Clin Calcium* 2002; 12:1141-6.
33. Zheng S, Wu Y, Zhang Z, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial in Beijing. *Chin Med J (Engl)*, 2003; 116: 1127-33
34. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1751-61.
35. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebra fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92.
36. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 231-6.