

# RALOKSİFEN VE ALENDRONATIN KOMBİNE KULLANIMI: BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE OLAN ETKİLER

Yrd. Doç. Dr. Levent Tütüncü\*, Dr. Nursel Arslanhan\*, Doç. Dr. Ercüment Müngen\*,  
Dr. Seçkin Yılmaz\*\*, Prof. Dr. Yusuf Z. Yergök\*

\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Biyokimya Kliniği

## ÖZET

• **Amaç:** Bu çalışmanın temel amacı, alendronat ve raloksifen tedavisinin tek tek veya kombine kullanıldığında, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri üzerine olan erken dönem etkilerini, plasebo ile karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

• **Yöntem:** Bu prospektif, randomize çift kör, 1 yıllık çalışmada, osteopeni veya osteoporoz tanısı almış 120 hastada, alendronat ve raloksifen kullanımının kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kadınlar 4 farklı gruba ayrılarak, 1. gruba 10 mg/gün alendronat, ikinci gruba 60 mg/gün raloksifen, 3. gruba 10 mg/gün alendronat ve 60 mg/gün raloksifen birlikte verilmiş, son grup hasta da kontrol grubu olarak yalnızca 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini almıştır. Çalışmanın başlangıcında ve 12 ay sonunda idrarda hidroksiiprolin, serumda kemiğe özgü alkalen fosfat, serumda tartarata dirençli asit fosfat ve idrarda tip I kollajen C terminal çapraz bağlı telopeptid ölçümleri yapılmıştır.

• **Bulgular:** 12 aylık tedavi sonrasında ortalama kemik

döngüsünün biyokimyasal belirteç seviyeleri kontrol grubunda %10,2-30, raloksifen grubunda %15-40,4, alendronat grubunda %41,2-79,6 ve her iki ilacı birlikte kullanan grupta %23,6-77 oranlarında azalmıştır. Alendronatın kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkinliği tek başına veya raloksifen ile birlikte kullanıldığında, tek başına raloksifen kullanımına nazaran daha fazla bulunmuştur.

• **Tartışma ve sonuç:** Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri, özellikle tedavinin ilk yılında, antirezorptif tedavilerin etkinliğinin takibinde kullanılabilir. Postmenopozal osteopeni veya osteoporozu bulunan kadınlarda, raloksifen ve alendronatın birlikte kullanılmasının, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkisi, bu ilaçların tek tek kullanımlarına nazaran daha fazladır. Özellikle tek bir ilaç ile tedavi alan ancak tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya şiddetli osteoporoz bulguları olan kadınlar için kombine tedavi bir seçenek olabilir.

• **Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz, alendronat, raloksifen, biyokimyasal belirteç, kemik döngüsü, tedavi. Nobel Med 2005; 1 (2): 12-19

## ABSTRACT

### COMBINED USAGE OF RALOXIFENE AND ALENDRONATE: EFFECTS ON BIOCHEMICAL MARKERS

• **Objective:** The primary objective of the present study was to evaluate the early effects of alendronate and raloxifene, either alone or in combination, compared with placebo, on the biochemical markers of osteoporosis.

• **Materials and Methods:** In this prospective, randomized, double blind one year study, we assessed the effects of raloxifene and alendronate on biochemical markers of bone turnover, in 120 postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. Women received 10 mg/day alendronate or 60 mg/day raloxifene or 10 mg/day alendronate and 60 mg/day raloxifene combined or 600 mg/day calcium and 400 IU/day vitamin D as a control group. At baseline and 12 months, urinary hydroxyproline, serum bone-specific alkaline phosphatase, serum tartrate-resistant acid phosphatase levels and urinary excretion of cross linked C terminal telopeptide of type I collagen were measured.

• **Results:** The mean levels of biochemical markers of bone turnover reduced by 10.2 to 30% in control group, 15 to 40.4% with raloxifene, 41.2 to 79.6% with alendronate and 23.4 to 77% in the combined raloxifene and alendronate group after 12 months of therapy. The effects of alendronate alone and in combination with raloxifene on biochemical markers of bone turnover were greater than those observed with raloxifene alone.

• **Conclusions:** Biochemical markers of bone turnover can be used as a marker for monitoring the treatment efficacy of antiresorptive therapy especially within the first year of treatment. In postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia, the combination of alendronate and raloxifene therapy was superior to either therapy alone in terms of biochemical markers of bone turnover. Combined treatment may represent an option for women with severe osteoporosis or for those who have failed to achieve an adequate response on monotherapy. Nobel Med 2005; 1 (2): 12-19

• **Key Words:** Osteoporosis, alendronate, raloxifene, biochemical marker, bone turnover, treatment.

## AMAÇ

Osteoporoz, kemik kütlelerinin azalması ve kemiğin mikro yapısının bozularak daha kırılabilir ve travmalara daha hassas hale gelmesi ile karakterize, sistemik, metabolik bir kemik hastalığıdır.<sup>1</sup> Osteoporoz nedeniyle oluşan vertebra ve kalça kırıkları, hem yüksek oranlarda mortaliteye hem de hayat kalitesinde bozulmaya yol açar<sup>2</sup>, bu nedenle osteoporoz tedavisinde temel amaç kırıkların önlenmesidir. Son yıllarda postmenopozal osteoporozun tedavisinde ve önlenmesinde antirezorptif ajanlar başarıyla kullanılmaya başlanmış, özellikle bisfosfonatlar ve selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM) ile birçok hasta başarıyla tedavi edilebilir hale gelmiştir. Bu ilaçlar içerisinde en sık kullanılanları osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltıcı etki gösteren aminobisfosfonat grubu bir antirezorptif ilaç olan alendronat<sup>3</sup> ile tamoksifene dirençli meme kanserinin tedavisi için geliştirilmiş bir nonsteroid benzotiyofen olan raloksifendir.<sup>4, 5</sup>

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde, tedavinin etkinliğini takip edebilmek için sıklıkla kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri kullanılmaktadır, ancak KMY ölçümü tedavinin erken dönemlerinde yeterince hassas bir ölçüm değildir ve anlamlı bir değişiklik saptayabilmek için 2 yıl beklenilmesi gerekmektedir.

Bu nedenle, antirezorptif tedavilerin takibinde kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin kullanılabilmesi gündeme gelmiş, bazı belirteçlerin tedaviden sonraki ilk 3 ay içerisinde belirgin düşüş gösterdiği ve bu bulgunun tedaviye iyi yanıt veren ve kırık riski azalan hastaların belirlemede kullanılabilmesi bildirilmiştir. Ayrıca klinik çalışmalar, antirezorptif ilaç kullanılarak biyokimyasal belirteçlerin baskılanması ile kırık riskinin azalması arasında bir korelasyon olduğunu da göstermiştir.<sup>6</sup>

Son yıllarda ağır osteoporoz tablosu olan bazı hastaların tedavisinde, farklı etki mekanizması olan iki antirezorptif ilacın birlikte kullanılması gündeme gelmiş, bazı çalışmalarda iki farklı antirezorptif ajanın birlikte kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Bu çalışma, postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde alendronat ile raloksifenin tek başına veya birlikte kullanımının kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri üzerine olan etkilerini araştırmak, bu ilaçları birbirleri ile karşılaştırmak, birlikte kullanımın biyokimyasal belirteçler açısından bir üstünlüğü olup olmadığını ve tedavinin takibinde biyokimyasal belirteç kullanımının bir yeri olup olmadığını ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışmaya 01 Ocak 2002 – 30 Mayıs 2003 tarihleri arasında hastanemiz menopoz polikliniğine rutin kontrol isteği ile başvuran 486 kadın içerisinden, yaşları 40 ile 80 arasında olan, spontan ya da cerrahi menopoza giren ve en az 2 yıldır menopozda olan, ilk kontrol muayeneleri esnasında yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde vertebra veya femur boynu T Skoru –1 standart sapmanın altında olan osteopenik veya osteoporotik 120 kadın dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak planlandı, hastanemiz etik kurulundan çalışma için izin belgesi ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş olur” belgesi alındı. Çalışmada femur ve vertebra KMY ölçümleri dual-enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA) (Hologic QDR, ABD) cihazı kullanılarak yapıldı. Kadınların tamamına tedaviye başlamadan önce ayrıntılı bir fizik ve jinekolojik muayene ile birlikte transvajinal ultrasonografi, bilateral mammografi ve rutin kan analizleri yapıldı.

Postmenopozal anormal uterin kanaması olan, transvajinal ultrasonografi ile endometrial eko kalınlığında 5 mm’den fazla artış tespit edilen, son iki yıldır sistemik östrojen tedavisi veya glukokortikoid tedavisi alan, tiroid ya da paratiroid bozukluğu tespit edilen, klinik veya laboratuvar olarak tanı konulmuş böbrek ya da karaciğer hastalığı olan, kanser tanısı veya tedavisi alan, osteoporoz dışında kemik hastalığı veya kırık hikayesi olan, endoskopik olarak tespit edilmiş gastrointestinal sistem patolojisi olan ve tromboembolik hastalık öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bulunan 120 kadın aşağıdaki gruplara, her tedavi grubuna 30 hasta olacak şekilde, prospektif ve çift kör olarak randomize edildi. Randomizasyon zarf usulü ile kura çekilerek yapıldı. 1. gruba (n=30) alendronat (10 mg/gün) + kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün), 2. gruba (n=30) raloksifen (60 mg/gün) + kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün) 3. gruba (n=30) alendronat (10 mg/gün) + raloksifen (60 mg/gün) + kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün) ve kontrol grubu olarak 4. gruba (n=30) kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün) verildi. Hastalara kullanacakları ilaçları sabahları yemeklerden 30 dk önce, bol su ile dik konumda almaları ve ilaç almından sonra 30 dk süre ile yatar pozisyona gelmemeleri önerildi. Efervesan tablet olan kalsiyum alımının ise oral tablet almından 30 dk sonra yapılması tavsiye edildi. Hastalar kullanılan tedavi ajanlarının muhtemel yan etkileri açısından uyarılarak özellikle gastrointestinal sistem semptomları ve sıcak basmaları hakkında bilgilendirildi.

Hastalar 1 yıl boyunca 3 ayda bir kontrole çağrılarak

değerlendirildi. Çalışmanın başlangıcında ve tedavinin 12. ayında; total alkale fosfat (ALP) ve kemiğe özgü alkale fosfat (B-ALP), serumda tartarata dirençli asit fosfat (TRAP), idrarda hidroksiprolin (Hyp) ve tip I kollajen C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX-I) ölçümleri tekrar edildi. Bu laboratuvar tetkikleri planlanırken, hastalara üç gün boyunca kalsiyumdan ve hayvansal proteinden fakir diyet yaptırıldıktan sonra gece saat 24:00 ile sabah saat 07:00 arasındaki idrarlarının hepsi toplandı ve 8 saat açlık sonrası saat 09:00-10:00 arasında hastalardan venöz kanlar alındı. Kuru tüplere alınan kanlar santrifüje edildikten sonra serumları ayrıldı. Bu serum örneğinden iki ayrı eppendorf tüpe örnekler ayrıldı ve toplu olarak ölçüm yapılabileceği kadar –70°C’de saklandı. Çalışma süresi sonunda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri aşağıdaki yöntemler kullanılarak çalışıldı. Daha sonra tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

ALP ölçümü “Beckman Coulter Synchron LX-20” otoanalizöründe laboratuvarımızda üretilen reaktifler ile yapıldı. B-ALP ölçümü, ısı inhibisyon yöntemi ile, laboratuvarımızda hazırlanan reaktifler ile AMP (amino metil propananol) tamponunda PNPP (Paranitro fenil fosfat) substratı kullanılarak “Biosystems BTS 310” cihazına (Biosystem S.A., Barcelona, İspanya) kurulan kinetik (hız) yöntemi ile yapıldı.<sup>8</sup> TRAP, serum örnekleri, inhibitör maddelerin etkisini azaltmak için 1/5 dilüe edildikten ve eritrosit kaynaklı asit fosfatın eliminasyonu için de 37°C’de 1 saat inkübe edildikten sonra, asit ortamda PNPP substratı kullanılarak William Lau ve arkadaşlarının metoduna göre ölçüldü.<sup>9</sup> İdrarda Hyp ölçümünde Kivirikko’nun yönteminden<sup>10</sup> modifiye edilen yöntem kullanıldı, mg/litre birimindeki hidroksiprolin değeri idrar kreatinine (g/litre biriminde olan) oranlanarak düzeltildi ve sonuç “mg Hyp/g kreatinin” biriminden elde edildi. İdrarda CTX-I ölçümünde “Bio-tech Osteometer Crosslaps” ELISA kiti kullanıldı. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyasyon katsayısı sırası ile %4,3 ve %7,0 idi ve elde edilen “crosslaps” konsantrasyonu idrar kreatinine göre düzeltildi.

İstatistiksel değerlendirmede grup içindeki başlangıçtan sonuca kadar olan değişiklikler yüzdesi eşli t-test ile analiz edildi. Tedavi grupları arasındaki farkları değerlendirmek için ANOVA model kullanıldı. ANOVA sonrası ikili kıyaslamalar Tukey HSD testi ile yapıldı. p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Başlangıç demografik özelliklerinin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında dağılım açısından fark olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel analizler Unistat 5.1 istatistik paket programı ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen kadınların 22 tanesi randomizasyondan sonraki takiplere gelmedi ve 1. grupta 27 (%90), 2. grupta 26 (%86,6), 3. grupta 25 (%83,3) ve kontrol grubunda 20 (%66,6) kadın olmak üzere toplam 98 (%81,6) kadın çalışmayı tamamladı. Gruplar arasında demografik özellikler ve çalışma öncesi kemik döngüsünün biyokimyasal belirteç değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05), (Tablo 1).

Çalışmada sadece alendronat kullanan grupta idrarda ortalama Hyp seviyesi tedavi öncesi 26 ± 7,7 mg Hyp/g kreatinin iken 12 aylık tedavi sonrası %61,5 azalarak 10 ± 3,9 mg Hyp/g kreatinin tespit edilmiştir (p=0,049). Raloksifen grubunda (Grup 2) idrardaki ortalama Hyp seviyesi tedavi öncesi 19 ± 5,5 mg Hyp/g kreatinin tespit edilirken 12 aylık tedavi sonrası %31,5 azalarak 13,57 ± 5,6 mg Hyp/g kreatinine düşmüştür (p=0,0001). Bu değer alendronat ve raloksifenin kombine kullanıldığı grupta (Grup 3) 12 aylık tedavi öncesi ortalama 25,54 ± 23,9 mg Hyp/g kreatinin iken, 12 aylık tedavi sonrası %63,19 azalarak, 9,4 ± 3,5 mg Hyp/g kreatinine inmiştir (p=0,004). Kontrol grubunda da (Grup 4), tedavi öncesi ortalama 20,15 ± 11,2 mg Hyp/g kreatinin olan Hyp değeri, 12 aylık tedavi sonrası %30 azalarak 14,83 ± 5,9 mg Hyp/g kreatinine inmiştir (p=0,021). Tüm tedavi grupları ve kontrol grubu tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir azalma olmasına rağmen, tüm gruplar 12 aylık tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 2).

Alendronat kullanan grupta ortalama B-ALP değeri tedavi öncesi 57 ± 39 U/l iken, 12 aylık tedavi sonrası %59,6 azalarak 23 ± 9,1 U/l tespit edilmiştir (p=0,0001). Bu değer raloksifen grubunda 12 aylık tedavi sonrası 51 ± 23 U/l’den %15 azalarak 43 ± 28 U/l’ye düşmüştür (p=0,245). Alendronat ve raloksifenin birlikte kullanıldığı grupta ise tedavi öncesi 78 ± 15 U/l olarak ölçülen ortalama B-ALP değeri 12 aylık tedavi sonrası %70,51 azalarak 23 ± 14 U/l ölçülmüştür (p= 0,0001). Buna karşın kontrol grubunda tedavi öncesi ortalama değer 49 ± 29 U/l iken 12 aylık tedavi sonrası %10,2 azalarak 44 ± 27 U/l tespit edilmiştir (p=0,87). Alendronat kullanan tedavi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında B-ALP değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptanmış (p=0,003), buna karşın tek başına raloksifen kullanan grup ile alendronat ve raloksifenin birlikte kullanan grup kontrol grubu ile

Özellik	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:26)	Grup 3 (n:25)	Kontrol grubu (n:20)	P
Yaş	54,5 ± 6,3	57,8 ± 5,6	54,4 ± 6,8	55,7 ± 6,6	0,18
Sigara içme oranı	%5,9	%8,3	%8,7	%5,6	1
Menopoz süresi (yıl)	7,0 ± 5,8	10,9 ± 7,2	8,3 ± 5,6	7,9 ± 5,8	0,14
Kilo (Kg)	64,6 ± 10,9	69,1 ± 10,1	69,6 ± 10,7	67,6 ± 10,4	0,25
İdrarda Hyp (mg Hyp/ g kreatinin)	26 ± 7,7	19,5 ± 5,5	25,5 ± 23,9	20,1 ± 11,2	0,45
B-ALP (U/litre)	57,9 ± 3	51,4 ± 23,3	48,9 ± 15,7	49,4 ± 29,6	0,63
TRAP (U/litre)	14,4 ± 5,8	14,6 ± 6	12,4 ± 4,2	14,3 ± 5,3	0,47
CTX-I (g/mmol)	516,9 ± 364	376,7 ± 154,2	425,2 ± 254,9	315,3 ± 152,2	0,055

Not: Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:26)	Grup 3 (n:25)	Kontrol grubu (n:20)
Tedavi öncesi	26 ± 7,7	19 ± 5,5	25,5 ± 23,9	20,1 ± 11,2
Tedavi sonrası	10 ± 3,9 <sup>b</sup>	13,5 ± 5,6 <sup>b</sup>	9,4 ± 3,5 <sup>b</sup>	14,8 ± 5,9 <sup>b</sup>
Değişim yüzdesi	-% 61,5	-% 31,5	-% 63,1	-% 30
P değeri	0,049	0,0001	0,004	0,021

<sup>a</sup> Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir  
<sup>b</sup> 0-12 ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:26)	Grup 3 (n:25)	Kontrol grubu (n:20)
Tedavi öncesi	57±39	51 ± 23	78 ± 15	49 ± 29
Tedavi sonrası	23 ± 9,1 <sup>b,c,d</sup>	43 ± 28	23 ± 14 <sup>b</sup>	44 ± 27
Değişim yüzdesi	-% 59,6	-% 15	-% 70,5	-% 10,2
P değeri	0,0001	0,245	0,0001	0,87

<sup>a</sup> Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir  
<sup>b</sup> 0-12 ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı  
<sup>c</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı  
<sup>d</sup> Raloksifen ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

karşılaştırıldığında B-ALP değerleri bir azalma eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değerlere ulaşmamıştır (p>0,05). Ayrıca tedavi grupları 12 aylık tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldığında alendronat ve raloksifen grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmiş (p=0,007), ancak alendronat ve raloksifenin tek başına kullanıldığı gruplar ile birlikte kullanıldığı grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 3).

Alendronat grubunda tedavi öncesi ortalama TRAP →

**RALOKSİFEN VE ALENDRONATIN KOMBİNE KULLANIMI: BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE OLAN ETKİLER**

14,47 ± 5,8 U/l iken 12 aylık tedavi sonrası %41,2 azalarak ortalama 8,5 ± 2,5 U/l tespit edilmiştir (p=0,0001). Raloksifen grubunda ortalama 14,6 ± 6 U/l olan bu değer %27,8 azalarak 10,54 ± 2,9 U/l ölçülmüştür (p=0,011). Alendronat ve Raloksifenin beraber kullanıldığı grupta ortalama TRAP, tedavi öncesi 12,41 ± 4,2 U/l iken 12 aylık tedavi sonrası %23,46 azalarak 9,5 ± 3,1 U/l tespit edilmiştir (p=0,0001). Buna karşın kontrol grubunda tedavi öncesi tartarata dirençli asit fosfataz 14,3 ± 5,3 U/l iken %14,6 azalarak, 12 aylık tedavi sonrası 12,2 ± 4 U/l'ye düşmüştür, ancak bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,32). Tüm tedavi gruplarında tedavi öncesi ve 12 aylık tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiş, fakat 12 aylık tedavi sonrası kontrol grubu ve birbirleri ile karşılaştırıldıklarında bu azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

grupta tedavi öncesi 425 ± 254 µg/mmol tespit edilirken, 12 aylık tedavi sonrası %77 azalarak 97 ± 96 µg/mmol ölçülmüştür (p=0,0001). Buna karşın kontrol grubunda idrarda ortalama CTX-I, tedavi öncesi 315 ± 152 µg/mmol iken 12 aylık tedavi sonrası %19 azalarak 255 ± 130 olarak tespit edilmiştir (p=0,45). İdrar CTX-I seviyelerinde, tüm tedavi gruplarında 12 aylık tedavi sonrası başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma saptanmıştır (p<0,05). Kombine tedavi ve alendronat grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama CTX-I değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma tespit edilirken (p=0,0001 ve p=0,001), tek başına raloksifen kullanan grupta bir azalma eğilimi olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı değerlere ulaşmadığı tespit edilmiştir (p>0,05). Ayrıca tedavi grupları 12 aylık tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldığında alendronat grubu ile raloksifen grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p=0,001), (Tablo 5).

Çalışmayı tamamlayan toplam 98 kadından 26 tanesi sadece raloksifen, 25 tanesi ise alendronat ile kombine raloksifen kullanan grupta olmak üzere, toplam 51 tanesi raloksifen kullanmış ve bunlardan 15 (%29,4) tanesi hafif düzeyde ve 2 (%3,9) tanesi ağır düzeyde sıcak basmalarından şikayetçi olmuş, ancak tamamı tedaviye devam etmişlerdir. Ayrıca 8 (%15,6) hasta hafif düzeyde bacak kramplarından şikayetçi olmuştur. Hiçbir hastada tromboembolik hadise görülmemiştir. Alendronat kullanan toplam 52 kadın yan etkiler açısından incelendiğinde ise, bunların 7 (%13,4) tanesinde özellikle yanma ve mide ağrısı şeklinde gastrointestinal sisteme ait yan etki ortaya çıkmıştır.

## TARTIŞMA

Günümüzde postmenopozal osteoporozun (Tıp I Osteoporoz) tedavi ve önlenmesinde kullanılan temel ilaçlar antirezorptif ajanlardır ve bunlar içerisinde en sık kullanılanları tek başına veya progestojen ile kombine edilmiş östrojen, bisfosfonatlar, SERM'ler ve kalsitonindir. Hormon replasman tedavisinin osteoporoz tedavisindeki etkinliği bilinmesine rağmen son yıllarda yapılan randomize çalışmalar<sup>11</sup> sonrasında, bu tedavinin özellikle meme üzerine yarattığı riskler nedeniyle, postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve önlenmesinde diğer antirezorptif tedavi ajanları daha sıklıkla kullanılır hale gelmiştir.

Osteoporoz tedavisinde temel amaç kırık riskini azaltmaktır. Antirezorptif ajanların kırık riskini azaltmaktaki etkinlikleri, bu ilaçların KMY üzerindeki etkileri ile kısmen ilişkilidir.<sup>12</sup> Ancak yine de osteoporoz tedavisi esnasında tedavinin etkinliğinin takibinde, seri KMY ölçümlerinin ne derecede faydalı olacağı çok

açık değildir.<sup>13</sup> DEXA ile yapılan KMY ölçümlerinde özellikle ilk 1 yıl içinde cihaza bağlı tahmin hataları sıklıkla olabilmekte, ayrıca antirezorptif tedaviye yanıt olarak oluşan KMY artışı çok yavaş olmakta ve bu artışın görülebilmesi için ortalama 2 yıllık bir sürenin geçmesi gerekmektedir.<sup>14</sup> Bu nedenle bütün kronik hastalıkların tedavisinde olduğu gibi osteoporoz tedavisinde de tedavinin etkinliğinin takibinde erken dönemlerden itibaren kullanılacak yöntemlere ihtiyaç vardır. Son 20 yıl içerisinde kemik döngüsünü ve metabolizmasını oldukça iyi gösteren özgün biyokimyasal belirteçler ortaya çıkarılmış ve bazı çalışmalarda bu belirteçlerin osteoporoz ve buna bağlı kırık gelişme riski olan hastaları belirlemede ve antirezorptif ilaçlarla yapılan tedavinin takibinde kullanılacağı bildirilmiştir.<sup>15-17</sup> Bu çalışmaların bir çoğunda biyokimyasal belirteç seviyelerinin antirezorptif tedavi sonrası dönemde, kısa süre içerisinde düştüğü ve bu düşmenin uzun dönemde kırık riskinde azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir.<sup>18, 19</sup>

Kemik döngüsünü gösteren biyokimyasal belirteçler genel olarak osteoklastik aktiviteyi dolayısıyla kemik yıkımını ve osteoblastik aktiviteyi dolayısıyla kemik yapımını yansıtan belirteçler olmak üzere 2 grup halinde incelenirler.<sup>20</sup> Bunlar içerisinde literatürde en sık kullanılanları kemik yapımını gösteren osteokalsin ve B-ALP ile kemik yıkımını gösteren Hyp, CTX ve TRAP olmuştur.

Bisfosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlar olup, bu grup içerisinde ilk kullanılmaya başlayan ilaçlardan birisi alendronattır. Yapılan çalışmalarda, alendronat tedavisinin biyokimyasal belirteçleri çok erken dönemlerden itibaren düşürmeye başladığı ve ortalama 3 aylık bir süre sonrasında bu değerlerin plato yaptığı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Örneğin, 6186 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 1 yıllık alendronat tedavisinin ortalama biyokimyasal belirteç düzeylerini %31-59 oranında düşürdüğü gösterilmiş ve bu oranların kırık riskinde azalmayı yansıttığı bildirilmiştir.<sup>21</sup> Yine bir başka çalışmada alendronatın biyokimyasal belirteçler üzerine olan etkilerinin 10 yıllık tedavi sonrasında hala benzer düzeylerde devam ettiği gösterilmiştir.<sup>22</sup> Bizim çalışmamızda da 10 mg/gün dozunda alendronat kullanan grupta, 12 aylık tedavi sonrası, idrarda ortalama Hyp seviyesi %61,5, ortalama serum B-ALP değeri %59,6, ortalama serum TRAP seviyesi %41,2 ve idrarda ortalama CTX-I değeri %79,6 azalma göstermiştir. Bu değerlerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı değerlerdir ve alendronat tedavisinin takibinde kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin kullanılabilceğini göstermektedir.

Günümüzde postmenopozal osteoporozun önlenme-

sinde ve tedavisinde kullanılan tek SERM raloksifendir ve raloksifenin bu amaçla onaylanmış dozu 60 mg/gün'dür.<sup>23</sup> Yapılan çalışmalarda, raloksifen tedavisi sonrası kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri %20-40 oranında azalma göstermiştir.<sup>17,24</sup> Bizim çalışmamızda da, 1 yıllık 60 mg/gün raloksifen kullanımı idrar Hyp ve CTX-I ile, serum B-ALP ve TRAP seviyelerini sırası ile %31,5, %40,4, %15 ve %27,8 oranlarında düşürmüştür. Bu değerler alendronat kullanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde olmasa dahi daha düşük seviyede kalmıştır.

Literatürde raloksifen ile alendronatı birbiri ile doğrudan karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Halen raloksifen ile alendronatın, osteoporoz saptanmış postmenopozal kadınlardaki kırık riskine olan etkilerini, direkt olarak karşılaştıran çok merkezli, çift kör randomize bir çalışma devam etmektedir.<sup>25</sup> Sambrook ve ark.'ları, 70 mg/hafta alendronat ile 60 mg/gün dozunda raloksifenin karşılaştırdıkları, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada alendronatın kemik döngüsünü gösteren belirteçleri, 6. ve 12. ayın sonunda, çok daha etkin olarak düşürdüğünü göstermişlerdir.<sup>26</sup> Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise yine haftada 1 kez kullanılan 70 mg alendronat ile 60 mg/gün dozunda raloksifenin etkileri karşılaştırılmış ve alendronatın biyokimyasal belirteçleri raloksifenden ortalama 2 kat daha fazla oranda düşürdüğü bildirilmiştir.<sup>27</sup> Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve alendronatın biyokimyasal belirteçleri düşürücü etkisi raloksifenden daha fazla bulunmuş ve bu değerler serum B-ALP ve idrar CTX-I ortalama seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmıştır.

Tüm bu nedenlerle raloksifen, özellikle yüksek kırık riski olan, ileri derecede osteoporozu bulunan veya vertebra dışı bölgelerde osteoporoz bulgusu daha belirgin olan kadınlarda iyi bir tedavi seçeneği olarak görünmemektedir. Buna karşın, öncelikle vertebral osteoporozu olan kadınlar olmak üzere osteoporoz şiddeti daha düşük olan ve tedaviden çok korunmaya ihtiyaç duyan kadınların tedavisinde raloksifen daha iyi bir seçenek olacaktır. Ayrıca postmenopozal osteoporoz tedavisi veya önlenmesi için hormon replasman tedavisi almakta olan kadınlar çeşitli nedenlerle tedaviyi bırakmak zorunda kaldıklarında ya da aile hikayesinde meme veya endometrium kanseri olan ve osteoporoz tespit edilen kadınların tedavisi söz konusu olduğunda yine raloksifen akla gelmelidir.

Son yıllarda, postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde kullanılan tedavi ajanlarının birlikte kullanımları hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış, farklı etki mekanizması olan ajanlar kombine edilerek tedaviden daha fazla yarar sağlanmaya çalışılmıştır. Literatürde alendronat ve raloksifenin tek başına kullanımı

→ RALOKSİFEN VE ALENDRONATIN KOMBİNE KULLANIMI: BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE OLAN ETKİLER

<b>Tablo 4.</b> Tedavi öncesi ve 12 aylık tedavi sonrası tartarata dirençli asit fosfataz (U/litre) ölçümlerinin karşılaştırması <sup>a</sup>				
	<b>Grup 1</b> (n:27)	<b>Grup 2</b> (n:26)	<b>Grup 3</b> (n:25)	<b>Kontrol grubu</b> (n:20)
<b>Tedavi öncesi</b>	14,4 ± 5,8	14,6 ± 6	12,4 ± 4,2	14,3 ± 5,3
<b>Tedavi sonrası</b>	8,5 ± 2,5 <sup>b</sup>	10,5 ± 2,9 <sup>b</sup>	9,5 ± 3,1 <sup>b</sup>	12,2 ± 4
<b>Değişim yüzdesi</b>	-% 41,2	-% 27,8	-% 23,4	-% 14,6
<b>P değeri</b>	0,0001	0,011	0,0001	0,32

<sup>a</sup> Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir  
<sup>b</sup> 0-12 ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

<b>Tablo 5.</b> Tedavi öncesi ve 12 aylık tedavi sonrası Tip-I kollajen C terminal telopeptid (g/mmol) ölçümlerinin karşılaştırması <sup>a</sup>				
	<b>Grup 1</b> (n:27)	<b>Grup 2</b> (n:26)	<b>Grup 3</b> (n:25)	<b>Kontrol grubu</b> (n:20)
<b>Tedavi öncesi</b>	516 ± 364	376 ± 154	425 ± 254	315 ± 152
<b>Tedavi sonrası</b>	105 ± 89 <sup>b,c,d</sup>	223 ± 112 <sup>b</sup>	97 ± 96 <sup>b,c</sup>	255 ± 130
<b>Değişim yüzdesi</b>	-% 79,6	-% 40,4	-% 77	-% 19
<b>P değeri</b>	0,0001	0,0001	0,0001	0,45

<sup>a</sup> Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir  
<sup>b</sup> 0-12 ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı  
<sup>c</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı  
<sup>d</sup> Raloksifen ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

Alendronat grubunda, tedavi öncesi idrarda ortalama CTX-I değeri 516 ± 364 g/mmol iken 12 aylık tedavi sonrası %79,6 azalarak 105 ± 89 µg/mmol olarak tespit edilmiştir (p=0,0001). Raloksifen grubunda tedavi öncesi idrarda ortalama CTX-I değeri 376 ± 154 µg/mmol iken 12 aylık tedavi sonrası %40,4 azalarak 223 ± 112 µg/mmol tespit edilmiştir (p=0,0001). Bu değer alendronat ve raloksifenin beraber kullanıldığı

ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, etki mekanizması farklı bu iki antirezorptif ilacın birlikte kullanımı ile ilgili tek bir çalışma bulunmaktadır. Johnell ve ark.'ın 10 mg/gün alendronat ile 60 mg/gün raloksifenin tek tek veya birlikte kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarında<sup>7</sup>, 1 yıllık tedavi sonunda, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri tüm tedavi gruplarında azalmış, alendronat, raloksifene nazaran daha fazla düşüş oranları sağlamış, ancak en yüksek azalma oranları alendronat ile raloksifenin birlikte kullanıldığı grupta görülmüştür (%54,1-%81). Bizim çalışmamızda da alendronat ile raloksifenin 1 yıllık kombine kullanımı sonunda, idrarda ortalama Hyp ve CTX-I ile, serumda ortalama B-ALP ve TRAP seviyeleri sırası ile %63,9, %77, %70,5 ve %23,4 oranlarında düşmüştür. Bu değerler tedavi öncesi değerler ve sadece raloksifen kullanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değerlerdir, ancak sadece alendronat kullanan grup ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Genel olarak hem raloksifenin, hem de alendronatın güvenlik sınırları ve yan etki profilleri oldukça iyidir. Raloksifen kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler ateş basmaları ve bacak krampları, en ciddi olanı ise venöz tromboemboli riskindeki artıştır, ancak çalışmalarda bacak krampları ve ateş basmalarının tedaviyi bırakılabilecek düzeylerde olmadığı bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bizim çalışmamızda kadınlardan 15 (%29,4) tanesi hafif düzeyde ve 2 (%3,9) tanesi ağır düzeyde olmak üzere sıcak basmalarından şikayetçi olmuş, ancak tamamı gerekli bilgilendirme ve önlemler sonrasında tedaviye devam etmişlerdir. Bisfosfonatların kullanımı esnasında en sık bildirilen yan etki gastrointestinal sisteme ait olan yan etkiler, özellikle de özofajittir.<sup>28</sup> Bizim çalışmamızda da alendronat kullanan kadınlarda %13,4 oranında özellikle yanma ve mide ağrısı şeklinde gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu kadınlara ilacın kullanım şekli bir kez daha anlatılmış, bol su ile birlikte ve aç karına ilaçları kullanmaları önerilmiştir. Ancak çalışmanın başlangıcında 120 kadın tedavi gruplarına randomize edilmesine rağmen 98 (%81,6) kadın çalışmayı tamamlamıştır. Takipten kaybolan kadınlara tekrar ulaşılamadığı için bu hastaların tedaviyi bırakma sebepleri net olarak ortaya konulmamıştır, dolayısıyla takipten kaybolan kadınlar arasında tedaviyi bırakmaya neden olacak şiddette yan etkiler olabileceği de gözden kaçırılmaması gereken bir gerçektir. Çalışmamızda tespit edilen bir başka sorun da kontrol grubunda tedaviyi yarım bırakan kadın sayısının fazla olmasıdır. Tedavi gruplarında sırası ile 3 (%10), 4 (%13,4) ve 5 (%16,7) kadın tedaviyi yarıda

bırakmışken, bu sayı kontrol grubunda 10 (%33,4) kadın olmuştur. Bunun muhtemel sebebi, kontrol grubundaki kadınların sadece kalsiyum ve D vitamini ile tedavi edilmeleri ve buna bağlı olarak osteoporozla ilgili başta yaygın kemik ağrıları olmak üzere şikayetlerinin yeterince azalmaması olabilir. Ancak çalışmayı yarım bırakan hastalarla, çalışmayı tamamlayan hastalar arasında demografik özellikler açısından bir fark olmadığından dolayı bu sorunun çalışma sonuçlarını etkilemediği düşünülmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak; kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirteçleri, antirezorptif ajanlarla yapılan osteoporoz tedavisi esnasında, tedavinin etkinliğinin takibinde, özellikle ilk 1 yıl gibi erken dönemlerde ve tedaviye iyi yanıt verecek hastaların tespit edilmesinde kullanılabilecek önemli laboratuvar yöntemleridir. Bununla birlikte biyokimyasal belirteçlerin günlük pratikte rutin kullanımının faydası henüz çok açıktır ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle bu belirteçlerin eşik değerleri ve farklı toplumlardaki normal değerleri çok net olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle imkanlar yeterli olduğunda antirezorptif tedavinin takibinde biyokimyasal belirteçler ile KMY ölçümlerinin birlikte kullanılması daha akıllıca görünmektedir.

Burada sunulan çalışmada, sağlıklı postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi veya tedavisi amacıyla, raloksifen ve alendronat tek tek veya birlikte kullanıldığında, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinde, 12 aylık tedavi sonunda belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak kombine ilaç kullanımının etkinliği özellikle alendronatı tek başına kullanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmamaktadır. Bu nedenle, özellikle raloksifen veya hormon replasman tedavisi almakta iken tedaviye yanıt vermeyen ve ilave bir tedavi ajanına ihtiyaç duyan hastalarda tedaviye alendronat eklenmesi faydalı bir girişim olarak düşünülebilir. İlaveten çok şiddetli osteoporozu olan yaşlı hastalarda yüksek etkinlik sağlamak amacıyla alendronat ile raloksifen kombinasyonu bir seçenek olabilir. Buna karşın, alendronat kullanmakta iken osteoporozu ait sorunlar arttığında tedaviye raloksifen ilave edilmesinin pratik bir faydasının olmayacağı düşünülmektedir. Genel olarak, iki ilacın kombine kullanım endikasyonları sınırlı tutulmalıdır, çünkü bu iki ilacın kombine kullanımının uzun dönemdeki güvenilirliği henüz belirsizliğini korumakta, ayrıca tedavi maliyetini de oldukça artırmaktadır.

## REFERANSLAR

- 1 The North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9: 84-101.
- 2 Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556-561.
- 3 Perez-Lopez FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* 2004; 48: 179-192.
- 4 Gluck O, Maricic M. Raloxifene: Recent information on skeletal and non-skeletal effects. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 429-432.
- 5 Rigs BL, Hartmann LC. Selective estrogen receptor modulators-mechanism of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-629.
- 6 Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S66-76.
- 7 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: 985-992.
- 8 Whitaker KB, Whitby LG, Moss DW. Activities of bone and liver alkaline phosphatases in serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1977; 80: 209-220.
- 9 Lau KH, Onishi T, Wergedal JE, Singer FR, Baylink DJ. Characterization and assay of tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum: Potential use to assess bone resorption. *Clin Chem* 1987; 33: 458-462.
- 10 Kivirikko KI, Laitinen O, Prockop DJ. Modification of a specific assay for hydroxyproline in urine. *Anal Biochem* 1967; 19: 249-255.
- 11 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- 12 Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 231-236.
- 13 Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: Misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA* 2000; 283: 1318-1321.
- 14 Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 394-401.
- 15 Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S2-17.
- 16 Keskin G. Osteoporozda biyokimyasal belirleyiciler. *T Klin İmmunoloji-Romatoloji* 2002; 2: 11-15.
- 17 Özgürtaş T, Kutluay T. Yeni kemik markörleri ve klinik kullanımları. *J Klin J Med Sci* 2001; 21: 523-527.
- 18 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. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922-930.
- 19 Garnero P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999; 24: 603-609.
- 20 Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc.* 2003; 9: 10-15.
- 21 Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al; Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1250-1258.
- 22 Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199.
- 23 Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16-37.
- 24 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
- 25 Lufkin EG, Sarkar S, Kulkarni PM, et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: review of randomized clinical studies

- and rationale for the Evista alendronate comparison (EVA) trial. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 351-357.
- 26 Sambrook 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 (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004; 255: 503-511.
  - 27 Luckey M, Kagan R, Greenspan S, et al. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause.* 2004; 11: 405-415.
  - 28 Perez-Lopez FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* 2004; 48: 179-192.

İ İLETİŞİM İÇİN: Yrd. Doç. Dr. Levent Tütüncü, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 34668, Üsküdar-İSTANBUL, ltutuncu@yahoo.com  
 ✓ GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 29 / 12 / 2004 • KABUL TARİHİ: 04 / 03 / 2005