

# Postmenopozal Düşük Kemik Mineral Yoğunluklu Kadınlarda Raloksifen Hidroklorid'in (60mg/Gün) Etkisi: Türk Populasyonunda Randomize, Kontrollü, Prospektif Bir Çalışma

*EFFECTS OF RALOXIFENE HYDROCHLORIDE 60MG/DAY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH LOW BONE MINERAL DENSITY: A RANDOMIZED, CONTROLLED, PROSPECTIVE TRIAL IN TURKISH POPULATION*

Dr. Erdin İLTER,<sup>a</sup> Dr. Hakan KARALÖK,<sup>a</sup> Dr. Can E. TÜFEKÇİ,<sup>a</sup> Dr. Osman BATUR,<sup>a</sup> Dr. Hürkan AKYOL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

## Özet

**Amaç:** Raloksifen'in postmenopozal düşük kemik mineral yoğunluklu kadınlarda 12 aylık kullanımını takiben meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz Menopoz Polikliniğine başvuran postmenopozal düşük kemik mineral yoğunluklu 314 hastada raloksifenin kemik mineral yoğunluğu, serum kolesterol konsantrasyonları, endometrial kalınlık ve mamografi gibi birçok parametrede yaptığı değişiklikleri araştırdık. İkiyüz otuz dört olgu raloksifen (60mg/g) grubuna alınırken 80 olguda kontrol grubuna alındı.

**Bulgular:** Her iki gruptaki kadınlarda başlangıç lomber omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerleri benzer olmasına karşın 12. ay sonunda sadece raloksifen grubunda her iki değerde de belirgin bir artış oldu (femur boynunda %2.09, lomber omurgada ise %1.79'luk artış). Serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonları raloksifen grubunda belirgin bir azalma gösterirken (total serum kolesterol değerlerinde %9.76, düşük dansiteli lipoprotein değerlerinde %16.28 azalma), trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonları değişmedi. Endometrial kalınlık her iki grupta başlangıçta benzerken 12. ay sonunda raloksifen grubunda belirgin bir inceleme mevcuttu. Raloksifen kullanan olgularda meme dansitesinde belirgin bir değişiklik yokken, kontrol grubunda birçok hastada meme dansitesi arttı. Her ne kadar ateş basması raloksifen grubunda daha sık gözlemlense de diğer bütün istenmeyen etkiler her iki grupta farksızdı.

**Sonuç:** Günlük 60mg raloksifen tedavisi kemik mineral yoğunluğunu artırırken, serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonlarını azaltır, endometriumu inceltir ve meme dansitesine etkilemez.

**Anahtar Kelimeler:** Raloksifen, kemik mineral yoğunluğu, kolesterol, endometrium, mamografi

## Abstract

**Objective:** To assess the changes in postmenopausal women with low bone mineral density after usage of raloxifene for 12 months.

**Material and Methods:** We studied the changes in many parameters like the bone density, cholesterol, endometrium and mammography due to raloxifene in 314 postmenopausal patients with low bone mineral density, applied to our hospital's menopause polyclinic. 234 subjects were assigned to raloxifene group, 80 to the control group.

**Results:** Although, the baseline lumbar spine and femur neck mineral density levels were similar at both groups, at the end of the 12th month both levels increased at raloxifene group only (2.09% increase at the femur neck, 1.79% increase at the lumbar spine). Serum concentrations of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol showed a significant decrease in the raloxifene groups (9.76% decrease at total cholesterol level, 16.28% decrease at the low density lipoprotein level), whereas serum concentrations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides did not change. Initially, endometrium was similar in both groups but there was a significant reduction in the thickness in the raloxifene group at the 12th month. There was no change in the mammography in raloxifene group, whereas in the control group many subjects breast density increased. Although hot flashes seen more in raloxifene group, all other adverse events were similar in both groups.

**Conclusion:** Daily therapy with 60mg raloxifene increases bone mineral density, lowers serum concentrations of low-density lipoprotein and total cholesterol, does not stimulate the endometrium and does not influence breast density.

**Key Words:** Raloxifene, bone density, cholesterol, endometrium, mammography

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:309-317

Geliş Tarihi/Received: 29.04.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Can E. TÜFEKÇİ  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA  
cantufekci@superonline.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

**O**steoporoz düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikromimarisinde değişiklikler ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize sistemik bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde osteoporoz nedeniyle her yıl

yaklaşık 1.3-1.5 milyon kırık olgusuyla karşı karşıya kalınmaktadır.<sup>1</sup> Osteoporoz ve buna bağlı kırıklara yönelik birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri (SERM) osteoporoz tedavisinde son dönemde yer bulan yeni bir ilaç grubudur.

Tamoksifen klinik olarak kullanıma geçen ilk SERM grubu ilaçtır. Ancak şu an klinik kullanımı bazı yan etkileri nedeniyle meme kanseri ile sınırlıdır. Tamoksifen gibi, raloksifen hidrokloridde meme kanserinin tedavisi amacıyla geliştirilmiştir. Raloksifen hidroklorid, tamoksifenden farklı olarak benzotiyofen sınıfından bileşiklerin bir üyesidir. 1980'li yıllarda yapılan araştırmalar, raloksifenin tamoksifene dirençli metastatik meme kanseri tanısı almış hastalarda başarısız olduğunu gösterince ilaç bir dönem raflara geri dönmüştür, ancak tamoksifenin endometrial neoplazi riskinde yapmış olduğu artış ile tekrar gündeme gelmiştir. 1994'te raloksifenin yumurtalıkları alınmış dişi şıçanlarda tamoksifenin sebep olduğu endometrial proliferasyonu engellediği gösterilmiştir.<sup>2</sup> Takip eden yıllarda, raloksifenin kemik kaybını engellediğini tespit eden bir çok çalışma yapılmıştır.<sup>3-9</sup> Raloksifenin yan etkilerinin azlığı bu ilacı osteoporozda daha da popüler hale getirmiştir. Bu çalışmamızda raloksifen'in osteopenik ve osteoporotik postmenopozal kadınlarda 1 yıllık kullanımını takiben meydana gelen değişiklikleri ele aldık.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızdaki hastalar hastanemiz menopoz polikliniğine Nisan 2003 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında başvuranlar arasından seçildi. Araştırmaya postmenopozal dönemdeki (son adetlerini 1 yıldan uzun süre önce görmüş olanlar ya da FSH değerleri 40IU/L ve üzerinde olanlar) dual enerjili X-ışınli absorpsiyometri (DEXA) taramasından geçirilip lomber vertebra veya kalça T skor değerlerinden herhangi biri  $-1 \geq$ 'in altında olan hastalar dahil edildi. Derin ven trombozu, myokard enfarktüsü, serebro vasküler olay hikayesi olanlar, glukoz ve lipid metabolizmasına ait anormallikleri olanlar ve bu hastalıklara bağlı ilaç kullananlar, hipertansiyon hastaları, renal ve hepatik bozuklukları olan-

lar, tiroid ile ilgili hastalıklara bağlı ilaç kullananlar, steroid kullananlar, son 6 ay içerisinde hormon replasman tedavisi (HRT) alanlar ve kanser hastaları araştırma kapsamına alınmadı. Araştırmaya katılan tüm hastalar bilgilendirildi ve onay formları alındı.

Hastalara ilk gelişinde geniş bir anamnez değerlendirilmesi yapıldı. Takiben kan biyokimya ve hemogram değerleri (Cell-dyn® 3700, Abbott), hormon tahlilleri (AIA-1800ST, Tosoh) değerlendirildi. Hastaların mamografileri (Senographe-DRM-Medical Systems, General Electric) çekilip, olguların meme parankim paternleri BIRADS (American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System breast density score) sınıflandırması (Tablo 1) ile değerlendirildi.<sup>10</sup> BIRADS sınıflandırmasında meme dansiteleri III ve IV olarak kategorize edilen olgularda yoğun dansite nedeniyle farkedilmesi zor olan küçük kiteller için meme ultrasonografisi (Logiq-200 version 2.01 General Electric) ile değerlendirme yoluna gidildi. Hastaların genital sistem muayeneleri yapıp, smear tetkikleri alındı. Endometrial kalınlığı için, transvajinal ultrason (Logiq-200 version 2.01 General Electric) ile uzun ekseninde en geniş ön arka çap ölçüldü. Endometrial kalınlığı 5 mm üzerinde olan, postmenopozal kanama şikayeti olan hastalara probe küretaj uygulanması planlandı ancak ilginç olarak başvuran hastalar arasında probe küretaj uygulaması gerektiren bir olguya rastlanmadı.

Uygun kriterlerde olan toplam 314 hasta araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalar konu ile ilgili bilgilendirildi (Etik kuruldan gerekli onay alındı). Hastalar kapalı mektup yön-

**Tablo 1.** Meme Dansitesi BIRADS (American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System breast density score) sınıflandırması.

|            |   |
|------------|---|
| BIRADS I   | Tamamen yağ dokusu içeren meme dokusu                               |
| BIRADS II  | Genelde yağ ancak az da olsa fibroglandular doku içeren meme dokusu |
| BIRADS III | Heterojen meme dokusu   |
| BIRADS IV  | Aşırı artmış dansitedeki meme dokusu                                |

temi ile randomize iki gruba dağıtıldı (Her 3 raloksifen grubu üyesine karşı 1 kontrol grubu üyesi seçildi). Seksen hasta kontrol grubuna alınırken, 234 hasta 60mg raloksifen hidroklorid kullanmak üzere araştırmaya alındı. 80 kişilik kontrol grubuna hergün kullanmak üzere 600 mg iyonize kalsiyum ve 400IU Vitamin D başlandı. İkinci gruba aynı dozda kalsiyum ve Vitamin D'ye ek olarak raloksifen hidroklorid 60mg/gün eklendi. Her iki grupta her ay kontrole çağırıldı. İlaç kullanımları, şikayetleri sorgulandı. Çalışma sırasında ilk kez ilaç kullanımı başladıktan sonra ortaya çıkan veya kötüleşen herhangi bir klinik bulgu, belirti veya hastalık yan etki olarak tanımlandı. Genital muayene ve transvajinal USG değerlendirilmesi gerçekleştirildi. İlaç kullanımını engelleyecek düzeyde şikayeti olan, ilaçlarını tariflenen düzende kullanmayan olgular araştırmadan çıkartıldı.

Grupların 1 yıllık ilaç kullanımını takiben tekrar biyokimya, hemogram tahlilleri alındı. Olguların mamografileri çekildi, BIRADS sınıflandırmasında III ve IV. kategorilere giren ve 1 yıllık takip sonucu bu sınıflandırmaya göre meme dansitesinde artış gösteren olgularda meme ultrasonu ile değerlendirme yoluna gidildi. Genital muayeneleri yapıp hastalardan smear tetkiki alındı. Endometrial kalınlığın artış gösterdiği hastalardan ve vajinal kanama şikayeti olanlardan probe küretaj ile endometrial doku örnekleme yapıldı. Olguların kemik mineral yoğunluk (QDR®4500 Acclaim® Elite series) ölçümleri tekrarlandı. Hastaların tüm kan tetkikleri hastanemiz biyokimya Laboratuvarında, jinekolojik değerlendirmeleri kliniğimizde, meme ultrasonografik değerlendirmeleri hastanemiz radyoloji ünitesinde gerçekleştirildi ancak mamografi çekim ve değerlendirmelerinin %92'si hastanemizde gerçekleştirilebildi.

Araştırmaya dahil edilen toplam 314 olgudan birinci yılın sonunda raloksifen tedavisi alan 234 kadından 22'si (%9.4), kontrol grubundaki 80 kadından ise 10'u (%12.5) araştırmayı bıraktı. Raloksifen grubunda araştırmayı bırakan 22 olgudan 19'u, kontrol grubundaki 10 olgudan 4'ü yan etkiler nedeniyle araştırmayı bıraktı.

Grupların istatistiksel karşılaştırmalarda student's t, mann whitney u, paired t test, ki-kare,

fisher exact test ve Mc nemar testleri kullanıldı. Araştırma şu an halen kliniğimizde devam etmektedir. İleri dönem (2. yıl) sonuçları önümüzde ki yıllarda açıklanacaktır.

### Bulgular

Raloksifen grubuna alınan hastaların yaş ortalaması  $58 \pm 5.35$  iken bu değer kontrol grubuna alınan 80 olguda  $56 \pm 5.47$  olarak hesaplandı ( $p \geq 0.05$ ). Raloksifen grubundaki hastalar ortalama  $47.5 \pm 2.70$  yaşında son adetlerini görmüşlerdi ve ortalama  $10.6 \pm 4.82$  yıldır menopozdaydılar ( $p \geq 0.05$ ). Kontrol grubundaki olgular ise ortalama  $47.3 \pm 2.57$  yaşından beri menopozdaydılar ve ortalama  $9.7 \pm 5.28$  yıldır adet görmüyorlardı ( $p \geq 0.05$ ) (Tablo 2). Her iki grupta da gravida ve parite değerleri benzerdi. Yine gruplarda histerektomi operasyonu geçirme, daha önce hormon replasman tedavisi alma, sigara içme, birinci derecede akrabalarında meme ve endometrium kanseri öyküsü benzer sıklıktaydı ( $p \geq 0.05$ ) (Tablo 2).

Tüm olgulara araştırmaya alınmadan önce transvajinal ultrason ile değerlendirme yapıldı. Raloksifen grubundaki 234 olgudan daha önceden histerektomi geçirmemiş 175 olgunun ortalama

**Tablo 2.** Katılımcıların basal özellikleri.

|                              | Kontrol Grubu<br>Ortalama (SD) | Raloksifen Grubu<br>Ortalama (SD) |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Yaş                          | $56.9 \pm 5.47$                | $58 \pm 5.35$                     |
| Menopoz yaşı                 | $47.3 \pm 2.57$                | $47.5 \pm 2.70$                   |
| Men. süresi                  | $9.7 \pm 5.28$                 | $10.6 \pm 4.82$                   |
| Gravida                      | $5.5 \pm 2.69$                 | $5.7 \pm 3.5$                     |
| Parite                       | $3.7 \pm 2.25$                 | $3.9 \pm 2.59$                    |
|                              | <b>n (%)</b>                   | <b>n (%)</b>                      |
| Histerektomi olanlar         | 16 (20)                        | 59 (25.2)                         |
| Önceki HRT kullanıcıları     | 22 (27.5)                      | 76 (32.5)                         |
| Halen sigara içenler         | 12 (15)                        | 29 (12.3)                         |
| Ailede meme kanseri öyküsü   | 6 (7.5)                        | 17 (7.2)                          |
| Ailede korpus kanseri öyküsü | 2 (2.5)                        | 5 (2.13)                          |
| Ateş basması                 | 8 (10)                         | 21 (8.9)                          |
| şikayeti olanlar             |                                |                                   |

\* $p \geq 0.05$  bütün karşılaştırmalar için, **SD**: Standart sapma

endometrial kalınlıkları  $2.71 \pm 0.84$ mm iken, kontrol grubundaki 80 olgudan daha önceden histerektomi geçirmemiş 64 olgunun ortalama endometrial kalınlığı  $2.76 \pm 0.95$ mm idi ( $p \geq 0.05$ ). 1 yıllık takiplerden sonra raloksifen grubunda araştırmaya devam eden 212 olgudan histerektomi geçirmemiş 158 kişiye transvajinal ultrason ile endometrial kalınlık değerlendirmesi yapıldı. Ortalama endometrial kalınlık  $2.56 \pm 0.81$ mm idi. Yine 1 yıllık takip sonucunda kontrol grubunda araştırmaya devam eden 70 olgudan histerektomi geçirmemiş 62 kişiye transvajinal ultrason ile endometrial kalınlık değerlendirmesi yapıldı. Kontrol grubunun endometrial kalınlığı  $2.75 \pm 0.97$ mm idi. Raloksifen grubunda 1.yıl sonunda endometrial kalınlık değerleri kontrol grubuna göre azalmıştı ( $p < 0.05$ ). Raloksifen grubunda araştırma sonunda endometrial kalınlık ölçümü yapılan 158 olgudan 3 tanesinde (%1.89) endometrial kalınlıkta artış saptandı. Bu grupta araştırmaya katılan 234 hastadan uterusu intakt olan 175'inden, 5'inde (%2.8) ilaç kullanımı sırasında vajinal kanama şikayeti oldu. Bu olguların hiçbirinde vajinal ya da servikal bir patoloji yoktu. Kontrol grubunda da araştırma sonunda endometrial kalınlık ölçümü yapılan 62 olgudan 2 tanesinde (%3.22) endometrial kalınlıkta artış saptandı. Kontrol grubunda vajinal kanama şikayeti sadece 2 olguda (%3.22) ortaya çıktı. Her iki grup endometrial kalınlıkta artış ve vajinal kanama şikayetlerine bakıldığında anlamlı bir fark yoktu ( $p \geq 0.05$ ). Raloksifen grubunda endometrial kalınlıkta artma tespit edilen 3 vajinal kanama şikayeti oluşan 5 olguya (toplam  $n = 8$ , %5.06) ve kontrol grubunda endometrial kalınlıkta artma tespit edilen 2, vajinal kanama şikayeti oluşan 2 olguya (toplam  $n = 4$ , %6.44) probe küretaj ile endometrial doku örneklemesi yapıldı. Yapılan endometrial doku örneklemelerinde histopatolojik sonuç bütün olgular için atrofik endometriyum olarak çıktı.

Araştırmamıza katılan bütün olgulara başlangıçta ve araştırmanın birinci yılı sonunda mamografik çekildi. Mamografiler dansiteleri açısından BIRADS sınıflandırması ile değerlendirildi.<sup>10</sup> Başlangıçta meme dansiteleri BIRADS III ve IV kategorisine giren olgulara meme ultrasonu ile değer-

lendirme yoluna gidildi. Başlangıçta her iki grupta da mamografik değerlendirme ve yapılan meme ultrasonu sayısı sonuçları farklı değildi ( $p \geq 0.05$ ). Araştırmanın sonunda olguların mamografileri tekrar değerlendirildi. Raloksifen grubunda araştırmayı devam eden 212 olgudan sadece 2'sinde (%0.94) BIRADS sınıflandırmasına göre meme dansitesinde artış olduğu saptandı. Diğer tarafta kontrol grubunda 10 olguda (%14) ilerleme tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Araştırmanın 1.yılı sonunda mamografik değerlendirmede, meme dansiteleri BIRADS III ve IV kategorisine giren ve meme dansitesinde artış saptanan olgulara meme ultrasonu ile değerlendirme yapıldı. Birinci yıl sonunda raloksifen grubunda yapılması gereken meme ultrasonu sayısı değişmezken ( $n = 23$ , %10.8), kontrol grubunda ( $n = 16$ , %22.9) raloksifen grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış izlendi ( $p < 0.05$ ).

Başlangıçta olguların her iki grupta da ortalama kemik yoğunluğu değerleri benzerdi ( $p \geq 0.05$ ). Raloksifen grubundaki olguların ortalama femur boynu kemik mineral yoğunluğu  $0.669 \pm 0.06$  gr/cm<sup>2</sup> iken lomber omurga kemik mineral yoğunluğu  $0.834 \pm 0.08$  gr/cm<sup>2</sup> idi. Kontrol grubunda ise femur boynu kemik mineral yoğunluğu  $0.670 \pm 0.05$  gr/cm<sup>2</sup> iken lomber omurga kemik mineral yoğunluğu  $0.838 \pm 0.08$  gr/cm<sup>2</sup> idi. Araştırmanın birinci yılının tamamlanması ile yapılan ölçümler tekrarlandı. Raloksifen grubundaki 212 olgunun ortalama femur boynu kemik mineral dansiteleri  $0.683 \pm 0.05$  gr/cm<sup>2</sup>'ye, lomber omurga kemik mineral dansiteleri  $0.849 \pm 0.08$  gr/cm<sup>2</sup>'ye yükselmişti. 1.yıl sonunda femur boynunda %2.09, lomber omurgada ise %1.79'luk anlamlı derecede artış söz konusuydu. Ancak kontrol grubunda tam tersine 1.yıl sonunda femur boynunda %1.64, lomber omurgada ise %1.55'lik azalmalar gerçekleşmişti. Her iki grup karşılaştırıldığında raloksifen grubundaki kemik mineral yoğunluğu artışı oldukça anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3).

Olguların başlangıç ortalama hematokrit değerleri, trombosit sayımları, kanama ve pıhtılaşma zamanları, kan total protein, kalsiyum, total bilirubin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, kreatin değerleri

**Tablo 3.** Katılımcıların basal özellikleri.

|                                | Kontrol grubu     |                     | Raloksifen grubu   |                      |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
|                                | Başlangıç (n= 80) | Birinci yıl (n= 70) | Başlangıç (n= 234) | Birinci yıl (n= 212) |
| Femur boynu KMY                | 0.670 ± 0.05      | 0.659 ± 0.04        | 0.669 ± 0.6        | 0.683 ± 0.5          |
| Lumber omurga KMY              | 0.838 ± 0.08      | 0.825 ± 0.08        | 0.834 ± 0.08       | 0.849 ± 0.08         |
| Femur boynu KMY değişimi (%)   |                   | -%1.64              |                    | +%2.09†              |
| Lumber omurga KMY değişimi (%) |                   | -%1.55              |                    | +%1.79†              |

†p<0.001 (KMY:Kemik mineral yoğunluğu).

her iki grupta benzerdi ( $p \geq 0.05$ ). Araştırmanın birinci yıl sonunda tekrar bakılan bu değerlerde herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı ( $p \geq 0.05$ ). Diğer yandan her iki grubun araştırma başlangıç ve 12. ay açlık serum glukoz değerleri karşılaştırıldığında raloksifen grubunda ki azalma dikkat çekiciydi. 12. ay sonunda raloksifen grubunda %5.9'luk azalma tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Kontrol grubuna kıyasla raloksifen grubunda başlangıç değerleri benzer ( $p \geq 0.05$ ) olmasına karşın total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde bir yıl sonunda belirgin bir azalma tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid değerlerinde hem başlangıç hem de birinci yıl sonuçlarında her iki grup arasında anlamlı bir fark ve değişiklik bulunmadı ( $p \geq 0.05$ ) (Tablo 4).

Araştırmaya 234'ü raloksifen grubuna, 80'i kontrol grubuna dahil edilmek üzere toplam 314 olgu katıldı. Birinci yılın sonunda raloksifen grubunda 22 olgu (%9.4), kontrol grubunda ise 10

olgu (%12.5) araştırmayı bıraktı ( $p \geq 0.05$ ). Raloksifen grubundaki 17 olgunun (%7.2) ilacı bırakma sebebi ateş basmalarındaki artışı. Bu sayı kontrol grubunda 4 (%5) idi ( $p \geq 0.05$ ). Raloksifen grubunda 2 olgu (%0.8) ilacı tromboembolik hastalık tanısı koyulduktan sonra bıraktı. Bu iki olguda da şikayetler ilaç kullanımının ilk 2 ayında gerçekleşti. Kontrol grubunda bu tür şikayeti olan hiçbir olguya rastlanmadı ( $p \geq 0.05$ ). Her iki grupta da en sık gözlenen şikayet ateş basmasıydı. Raloksifen grubunda ateş basması şikayetinde 12 ay sonunda %95'lik artışa karşın kontrol grubunda artış sadece %50 idi ( $p < 0.05$ ). Yine araştırma sonunda her iki grupta da oluşan memede hassasiyet şikayeti benzerdi ( $p \geq 0.05$ ). Daha öncede belirttiğimiz gibi raloksifen grubunda 5 (%2.8), kontrol grubunda ise 2 (%3.1) olguda vajinal kanama şikayeti oluştu ( $p \geq 0.05$ ). Yapılan probe küretajlar sonucunda bütün olgularda atrofik endometrial doku tanısı patoloji laboratuvarında koyuldu. Diğer yan etkiler ve sıklıkları her iki grupta istatistiksel olarak farksızdı ( $p \geq$

**Tablo 4.** Serum kolesterol değerleri.

|                        | Kontrol grubu     |                     | Raloksifen grubu   |                      |
|------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
|                        | Başlangıç (n= 80) | Birinci yıl (n= 70) | Başlangıç (n= 234) | Birinci yıl (n= 212) |
| T.Koles. (mg/dl)       | 201.9±26.3        | 204.3±25.2          | 208.9±26.2         | 188.5±27.0           |
| LDL Koles (mg/dl)      | 118.4±28.4        | 120.1±26.3          | 125.3±32.4         | 104.8±33.9           |
| HDL Koles (mg/dl)      | 59.5±11.3         | 59.6±10.6           | 60.3±14.7          | 61.4±14.7            |
| TG (mg/dl)             | 122.1±29.3        | 123.1±27.9          | 119.8±35.4         | 118.0±34.9           |
| T.Koles değişimi(%)    |                   | +%1.18              |                    | -%9.76†              |
| LDL Koles değişimi (%) |                   | +%1.44              |                    | -%16.28†             |
| HDL Koles değişimi (%) |                   | +%0.16              |                    | +%1.82               |
| TG değişimi (%)        |                   | +%0.82              |                    | -%1.5                |

†p<0.001, \*p≥0.05 bütün karşılaştırmalar için.

**Tablo 5.** On iki aylık dönem içerisinde herhangi bir zaman karşılaşılan yan etkiler ve sıklıkları.

|                           | Kontrol grubu (n= 80) |      | Raloksifen grubu (n= 234) |      |
|---------------------------|-----------------------|------|---------------------------|------|
|                           | n                     | %    | n                         | %    |
| İlacı bırakanlar          | 10                    | 12.5 | 22                        | 9.4  |
| Ateş bas. olanlar         | 12                    | 15   | 41                        | 17   |
| Grip Sen. olanlar         | 10                    | 12.5 | 30                        | 12.8 |
| Ayak Kramp. olanlar       | 6                     | 7.5  | 29                        | 12.3 |
| Baş ağrısı olanlar        | 4                     | 5    | 6                         | 2.5  |
| Kusma.bulantısı olanlar   | 2                     | 2.5  | 5                         | 2.1  |
| Kilo alanlar              | 8                     | 10   | 23                        | 9.8  |
| Terlemesi olanlar         | 2                     | 2.5  | 14                        | 5.9  |
| Kas ağrısı olanlar        | 2                     | 2.5  | 10                        | 4.2  |
| Eklem ağrısı olanlar      | 0                     | 0    | 3                         | 1.2  |
| Uykusuzluk prob. olanlar  | 0                     | 0    | 2                         | 0.8  |
| Döküntüsü olanlar         | 0                     | 0    | 1                         | 0.4  |
| Periferik ödemi olanlar   | 0                     | 0    | 1                         | 0.4  |
| Memede hassasiyet olan.   | 2                     | 2.5  | 6                         | 2.5  |
| Vaj. Kanaması olanlar**   | 2 (n= 64)**           | 3.1  | 5 (n= 175)**              | 2.8  |
| Tromboemboli tanısı alan. | 0                     | 0    | 2                         | 0.8  |

\*p $\geq$ 0.05 bütün karşılaştırmalar için, \*\* araştırmanın başlangıcında uterusu intakt olan olgular.

0.05) (Tablo 5).

### Tartışma

Raloksifen kimi dokularda östrojen agonisti etkiler yaparken bazı dokularda ise östrojene karşı antagonisttir. Raloksifen, kemik dokusunda östrojene benzer etkiler gösterir. Birçok araştırmada olduğu gibi çalışmamızda da raloksifenin kemik mineral yoğunluğu üzerine arttırıcı etkilerini ortaya çıkardık.<sup>9-14</sup> Bu sonuç raloksifenin kemik yoğunluğundaki azalmanın önüne geçip hem durdurucu hemde tedavi ediciği bir özellikte olduğunu gösterdi (Tablo 6).

Çalışmamızda gördük ki raloksifen 60 mg/g kullanımı serum LDL kolesterol ve total kolesterol

konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak sırasıyla ortalama %16.3 ve %9.7 oranında azaltmıştır. HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları ise kontrol grubunda da olduğu gibi anlamlı değişiklik göstermedi. Çalışmamızda tespit ettiğimiz değerler daha önce yapılan araştırmalarla kıyaslandığında bu güne kadar ortaya çıkan en farklı azalmayı tespit etti (Tablo 7).<sup>9,15,16</sup>

Bilinmektedir ki, östrojen replasman rejimlerinde endometrial stimülasyonu önlemek amacıyla mutlaka beraberinde progestin uygulaması gerekmektedir.<sup>17,18</sup> Oysa ki çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuç bize raloksifenin endometrial doku üzerine daha önceki birçok çalışmada da gösterdiği gibi

**Tablo 6.** Raloksifen hidroklorid'in kemik mineral yoğunluğunu üzerine etkilerinin karşılaştırılması (12 aylık tedavi sonrası).

| Çalışmalar                     | Raloksifen hidrokloride |       |             |             | Plasebo       |       |             |             |
|--------------------------------|-------------------------|-------|-------------|-------------|---------------|-------|-------------|-------------|
|                                | Lombar Omurga           | Kalça | Femur Boynu | Total Vücut | Lombar Omurga | Kalça | Femur Boynu | Total Vücut |
| Delmas ve ark. <sup>9</sup>    | +%1.6                   | +%1.6 | +%1.2       | +%1,4       | -%0.8         | -%0.8 | -%1.3       | -%0.6       |
| Lufkin ve ark. <sup>11</sup>   | +%1.8                   |       | +%1         |             |               |       |             |             |
| Ettinger ve ark. <sup>12</sup> | +%2.6                   |       | +%2.1       |             |               |       |             |             |
| Johnston ve ark. <sup>13</sup> | +%2.6                   |       | +%2.5       |             |               |       |             |             |
| Liu ve ark. <sup>14</sup>      | +%3.3                   |       |             |             |               |       |             |             |
| Çalışmamız (2004)              | +%1.8                   |       | +%2.1       |             | -%1.5         |       | -%1.6       |             |

**Tablo 7.** Raloksifen 60mg/g'ün serum kolesterol konsantrasyonları üzerine etkilerinin karşılaştırılması (12 aylık tedavi).

| Çalışmalar                     | LDL Kolesterol<br>% | Total Kolesterol<br>% |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Delmas ve ark. <sup>9</sup>    | -10                 | -8.5                  |
| Vincenzo ve ark. <sup>15</sup> | -15                 | -8.5                  |
| Lasco ve ark. <sup>16</sup>    | -13                 | -                     |
| Çalışmamız (2004)              | -16.3               | -9.7                  |

östrojen antagonisti etki yarattığını kanıtlamaktadır.<sup>9,19</sup> Çalışmamızda, aynı zamanda her iki grupta da vajinal kanama şikayeti açısından da bir fark olmadığını gördük. Raloksifenin endometrium gibi östrojen antogonisti etkilerini meme dokusu üzerinde de görmekteyiz. Bilindiği gibi mamografik görüntüleme geç-evre meme kanserinde insidansı ve mortaliteyi azaltmaktadır.<sup>20-23</sup> Mamografinin sensitivitesini azaltabilecek en önemli faktörde meme dansitesidir.<sup>24,25</sup> Meme dansitesinde ki artış meme kanserinde bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır.<sup>26</sup> Meme dansitesindeki artış ile gelen bu risk belki de sadece mamografinin hassasiyetini etkilemesinden dolayı değil ama başlı başına bir risk olarak da tanımlanabilir.<sup>27</sup> Bu verilerden yola çıkarak çalışmamızda olguların mamografik görüntülemelerini meme dansitesine göre sınıflandırıp ilaç kullanımını takiben kendi başına bir risk faktörü olarak kabul edilen meme dansitesinde bir artış olup olmadığını inceledik. Çalışmamızda başlangıç meme dansitesi skorları ve meme ultrasonu gereksinim oranları her iki grupta birbirine oldukça yakındı. Ancak ne var ki araştırmanın birinci yılının dolması ile mamografileri tekrarladığımızda kontrol grubundaki olgularda raloksifen grubuna kıyasla meme dansitesinde belirgin bir artış olmuştu. Dolayısıyla kontrol grubunda yapılan meme ultrasonu oranı 2 katından daha fazla artmıştı (%22.9, n= 16). Bu oran raloksifen kullanan grupta ise hemen hemen aynıydı (%9.4/10.8, n= 22/23). Başlı başına bir risk faktörü olan meme dansitesi raloksifen kullananlarda nerdeyse hiç artmaması bu ilacın meme dokusu üzerindeki etkilerini doğrular düzeydeydi. Valerie ve ark.<sup>28</sup> raloksifenin meme dansitesine olan etkisini hormon replasman

tedivisi alanlarla karşılaştırıp benzer sonuçlar bulunmuştu. Raloksifen kullananlarda %0.9 olarak buldukları meme dansitesinde artış oranı hormon replasmanı alanlarda %70.2 gibi çok yüksek oranlarda çıkmıştır. Ancak bu çalışmada herhangi bir kontrol grubu bulunmamaktaydı. Çalışmamızda kontrol grubu kullanarak postmenopozal dönemdeki düşük kemik mineral yoğunluklu ancak herhangi bir ilaç tedavisi almayan kadınlarda ki meme dansitesinin doğal seyrini tespit ederek bunu raloksifen kullananlarla kıyaslama imkanı bulduk. Raloksifenin meme dokusuna etkisi, bu grup hastalarda meme dansitesinde ve dolayısıyla meme kanseri insidansında ortaya çıkabilecek artışı azaltabilecek düzeydeydi. Ancak ne var ki çalışmamıza katılan olguların hepsinin kemik mineral yoğunluğu düşüktü dolayısıyla bu osteoporotik kadınların yaşam boyu östradiol maruziyetinin daha düşük olmasından kaynaklanabilirdi. Bu düşük östradiol maruziyeti meme kanseri açısından bu olguların düşük riskli bir grup olabileceğini düşündürmekteydi. Çalıştığımız grubun ortalama gebelik sayısının 5.7 gibi yüksek değerlerde olması bu konudaki şüphelerimizi destekler düzeydeydi. Bu şüphelerden dolayı yüksek riskli gruplardaki etkisinin sonuçlarını merakla beklemekteyiz .

Çalışmamıza alınan olguların başlangıçta ortalama açlık kan şekeri değerleri her iki grupta benzer iken birinci yıl sonunda raloksifen kullanan gruptaki olguların açlık kan şekeri ortalama değerinin %5.9 düştüğünü kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik olmadığını bulduk. Her ne kadar MORE çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında<sup>29</sup> raloksifenin açlık kan şekeri değerlerine etki etmediği gösterilmediyse de birinci yıl sonunda tespit ettiğimiz bu düşüş raloksifenin, postmenopozal dönemde özellikle ülkemizde sık rastlanan diyabetik hastalarda kullanımı açısından araştırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Yine, Lee ve ark.<sup>30</sup> her ne kadar raloksifenin postmenopozal sağlıklı kadınlarda insülin sensitivitesini azalttığını göstermiş olsada, çok sayıda çalışma raloksifenin insülin sensitivitesi ve glisemik kontrole herhangi bir etkisi olmadığını savunmaktadır.<sup>31,32</sup>

Ateş basması raloksifen kullanan grubumuzda en sık (%17) karşılaşılan yan etkiydi. MORE ça-

lışmasının 4 yıllık sonuçlarında bu oran raloksifen 60mg/g kullanan grupta %10.6 iken plasebo grubunda %7.1 civarındaydı ( $p < 0.001$ ).<sup>33</sup> MORE çalışmasında ki bu düşük oran bu çalışmada ki olguların menopozdan beri geçen ortalama sürelerinin 18, 19 yıl civarında olmasına bağlanabilir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların menopozda geçirdikleri süre ortalama sadece 10 yıl civarındaydı. Yine MORE çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında ateş basmasına bağlı ilaç bırakma oranı raloksifen 60mg/g kullananlarda sadece %0.7 olarak belirtilmişti<sup>12</sup> ancak kendi çalışmamızda raloksifen kullanan grubumuzdaki 234 hastadan 17 tanesi (%7.2) bu şikayet ile ilgili olarak ilaç kullanımını kesmişti. Açıkçası raloksifen kullanımı ile artışlar sapladığımız ateş basmasının, bu ilacın erken postmenopozal dönemde kullanımını kısıtlayan en önemli faktör olarak görmekteyiz.

Sonuç olarak raloksifenin kemik mineral yoğunluğunu artıran etkisi çalışmamızda kanıtlanmıştır. Raloksifen bu etkisini gösterirken, serum lipid profilinde kardiyovasküler riski düşürücü, meme ve endometrial dokuyuda koruyucu etkiler göstermektedir. Bu etki östrojen tedavisinde izlenememektedir. İlginç olarak raloksifenin kan şekeri profiline etkisi dikkat çekicidir. Ancak ne var ki, raloksifenin olgularda ateş basmasını artırması ilacın postmenopozal erken dönemde kullanımını kısıtlayabilir. Bu nedenle raloksifenin düşük doz östrojen tedavisi ile beraber kullanımını ile ilgili araştırmalar gündeme gelebilir.

#### KAYNAKLAR

- Melton LJ IIIrd. Etiology, diagnosis and management. In: Riggs B, Melton LJ, eds. Epidemiology of fractures. New York: Raven Press 1988. p.133-54.
- Turner CH, Sato M, Bryant HV. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994;135:2001-5.
- Short L, Glasebrook AL, Adrian MD, et al. Distinct effects of selective estrogen receptor modulators on estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cgh proliferation. *J Bone Miner Res* 1996;11: S482.
- Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY 139481) HCl: Impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996;11:835-42.
- Draper MW, Boss SM, Huster WJ, Neild JA. Effects of raloxifene hydrochloride on serum markers of bone and lipid metabolism dose response relationships. *Calcif Tissue Int* 1994;54:339-42.
- Kauffman RF, Bensch WR, Roudebush RE. Hypocholesterolemic activity of raloxifene (LY 139481): Pharmacological characterization as a selective estrogen receptor modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:146-53.
- Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1458-64.
- Anzano MA, Peer CW, Smith JM, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: Combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:123-5.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
- American College of Radiology. Breast imaging and reporting data system (BI-RADS™). 3<sup>rd</sup> ed. Reston (VA): American College of Radiology; 1998.
- Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.
- 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. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: Three-year data from 2 doubleblind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-50.
- Liu JL, Zhu HM, Huang QR, et al. Effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84:269-73.
- Vincenzo DL, Antonio la M, Giuseppe M, et al. Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:350-3.
- Lasco A, Gaudio A, Morabito N, et al. Effects of a long-term treatment with raloxifene on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetologia* 2004;47:571-4.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996;275:370-5.
- Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal woman taking conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213-23.
- Azevedo GD, Prado MF, Ferriani RA, et al. Raloxifene therapy does not affect uterine blood flow in postmenopausal women: A transvaginal Doppler study. *Maturitas*. 2004;47:195-200.



20. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1125-32.
21. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-8.
22. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years: Update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:263-70.
23. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2091-9.
24. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992;184:613-7.
25. Ma L, Fishell E, Wright B, Hanna W, Allan S, Boyd NF. Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:781-5.
26. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976;126:1130-7.
27. Brisson J, Morrison AS, Khalid N. Mammographic parenchymal features and breast cancer in the breast cancer detection demonstration project. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1534-40.
28. Valerie PJ, Javier ASM, Roberta JS, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:389-94.
29. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97. [Erratum, *JAMA* 1999;282:2124.]
30. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:683-8.
31. Barrett-Connor E, Ensrud KE, Harper K, et al. Post hoc analysis of data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial on the effects of three years of raloxifene treatment on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in women with and without type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25:919-30.
32. Cagnacci A, Paoletti AM, Zanni A, et al. Raloxifene does not modify insulin sensitivity and glucose metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4117-21.
33. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene:4-years results from MORE trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;65:125-34.