

Raloksifen HCl Tedavisinin Koagülasyon Profiline Etkisi

*Deniz KÖSE, **Hüsamettin USLU, ***Özay ORAL, **Semih TUĞRUL, ****Akif ALKAN
**Arzu AYDIN

Zeynep Kamil Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

*Başasistan, **Uzman Dr, ***Klinik şefi, Doç.Dr., **Uzman Dr, ****Şef Muavini

Yazışma Adresi: Hüsamettin Uslu, Mengi sok. Emek Apt. 7/8 Sahrayıcedid – İstanbul

Tel: 0 216 3691018 **e-posta:** usluhus@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Raloksifen HCl tedavisinin koagülasyon profili üzerine olan erken dönem etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz menopoz polikliniğinde Ekim 2002-Ocak 2004 tarihleri arasında prospektif olarak takip edilen 51 postmenopozal hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalar 6 ay boyunca günde tek doz 60 mg Raloksifen HCl kullanmışlardır. Bazal ve 6. ay serum fibrinojen, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı(APTT), Protrombin Zamanı(PT) ve trombosit değerleri kayıt edilip, SPSS 11.5 ile eşlendirilmiş örnekleme t-testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada ortalama hasta yaşı 54,1 7,6 ve ortalama menopoz yaşı 7,1 5,7 idi. Serum fibrinojen, APTT ve PT bazal ve 6. ay değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, trombosit sayısının 6. ayda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p=0,001$).

Sonuç: Biz çalışmamızda Raloksifen HCl kullanımının erken dönemde koagülasyon profili üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Raloksifen, koagülasyon profili

SUMMARY

(Short Term Effects Of Raloxifene On Coagulation Profile)

Objective: To evaluate the short term effects of Raloxifene use on coagulation profile.

Materials and Methods: 51 patients who were followed prospectively in our menopause clinic during October 2002 - January 2004 had been evaluated. All the patients had been given 60 mg Raloxifene single dose daily for 6 months. Pretreatment and 6th month serum fibrinogen, Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), Prothrombin Time(PT) and platelet values were recorded and statistical analysis were made by paired samples t-test in SPSS version 11,5.

Results: Mean patient age was 54.1 7.67 years and mean menopause age was 7.1 5.7 years. No statistically significant differences were found in terms of serum APTT, PT and fibrinogen levels in pre and post treatment groups. A significant decrease in the number of platelets was recorded in the serum samples on the 6th month. ($p=0,001$)

Conclusion: We found that Raloxifene use dose not have a short term significant effect on coagulation parameters.

Key Words: Raloxifene, coagulation parameters

GİRİŞ:

Postmenopozal dönemin, mortalite ve morbiditenin ana nedenleri olan kardiovasküler hastalık ve osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (1,2). Hormon replasman tedavisi, postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesinin yanında, menopozal semptomların giderilmesinde önde gelen tedavi seçeneğidir (3). Bunun yanında östrojen tedavisi meme ve endometrium kanseri ve venöz tromboemboli riskini artırabilir (4- 8). Bir benzotiofen türevi olan Raloksifen, serum lipidleri ve kemik metabolizması üzerinde östrojen agonist etkiye sahip, meme ve uterus üstünde östrojen antagonisti etki gösteren selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Raloksifen postmenopozal dönemde

osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (9,10). Bu çalışmada venöz tromboemboli riskini arttırdığı bilinen Raloksifen HCl tedavisinin (11), altı aylık kullanımını sonunda, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT), fibrinojen ve trombositler üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz menopoz polikliniğinde Ekim 2002- Ocak 2004 tarihleri arasında prospektif olarak takip edilen 65 hastadan 51'i çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların çalışmadan çıkarılma nedenleri tedaviye uyumsuzluk

(on hasta), yetersiz serum (üç hasta) ve ilaç yan etkileridir (bir hastamızda şiddetli sıcak basması, bir hastamızda bacaklarda variköz venler izlendi). En az 12 aylık amenoresi olan, Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyeleri 40 mIU/ml'nin üzerinde ve östradiol seviyeleri maksimum 40 pg/ml olan hastalara 6 ay boyunca 60 mg Raloksifen HCl günde tek doz olarak verildi.

Önceden tromboembolik hastalık öyküsü, herhangi bir malignansi hikayesi, bifosfonat veya florid kullananlar veya kulanmış olanlar, açıklanamayan vajinal kanama, son 6 ayda östrojen, progesteron, sistemik kortikosteroid veya kalsiyum kullanımı, antikonvülzan ilaç kullanımı, aktif karaciğer ve/veya böbrek hastalığı, günde 4 bardaktan fazla alkol tüketimi ve vertebra veya kalça kırığı hikayesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Sabah 09:00 – 11:00 arasında antekübital venden 5ml'lik 2 ayrı tüpe alınan kan örnekleri hastanemiz laboratuvarında aynı gün aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT), fibrinojen seviyesi ve trombosit sayıları için çalışıldı. Fibrinojen seviyeleri Fibrinogen reaktifi (Biomerieux), PT Simplastin reaktifi (Biomerieux) ve APTT Platelin S reaktifi (Biomerieux) ile fotooptik okuma prensibiyle çalışıldı.

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 11.5 kullanılarak eşlendirilmiş örnekleme t testi kullanılarak yapıldı. P < 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın ortalama yaşı 54.18 ± 6.6 yıl (42 – 75) olup ortalama amenore süreleri 7.1 ± 5.7 yıldır (1-31). (**Tablo1**)

Tablo 1: Hastaların ortalama yaş ve amenore süreleri

	Ortalama	En Az - En Çok
Yaş (yıl)	54.18 ± 6.6	42 – 75
Amenore Süresi (yıl)	7.1 ± 5.7	1-31

Altı aylık tedavi sonrası APTT ve PT değerlerinde sırasıyla % 1.5 ve %1.4'lük bir azalma olduğu fakat bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. APTT' nin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri sırasıyla; 29.8 ± 3.2 sn ve 29.3 ± 4.6 sn'dir

(p = 0.40). PT için tedavi öncesi ve sonrası değerler 11.1 ± 1.1 sn ve 10.9 ± 1 sn'dir. (p = 0.23). Tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen değerlerine bakıldığı zaman yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir; 234.2 ± 56.7 mg/dl ve 249.4 ± 52.9 mg/dl (p = 0.07).

Trombosit sayıları değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Tedavi öncesi trombosit sayısı 274,901 ± 58,651/ml iken, 6 aylık tedavi sonrası sayınının 254,568 ± 53,942 /ml olduğu görülmektedir. (p<0.001). **Tablo 2'**de kullanılan parametrelerin ortalama ± SD, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Tablo 2: Raloksifen tedavisi sonrası koagülasyon profilindeki değişiklikler

	Başlangıç	6.ay	Değişim Yüzdesi	P
APTT (sn)	29.8 ± 3.2 (23.6 – 37.8)	29.3 ± 4.6 (17.7 – 44)	- % 1.5	0.40
PT (sn)	11.1 ± 1.1 (9.1 – 17.1)	10.9 ± 1 (9.6 – 16.3)	- % 1.4	0.23
Fibrinojen (mg/dl)	234.2 ± 56.7 (115 -338)	249.4 ± 52.9 (136 – 372)	+ % 6.5	0.07
Trombosit (/ml)	274,901 ± 58,651 (173,000 – 447000)	254,568 ± 53,942 (146,000 – 409,000)	- % 7.4	0.001

Çalışmamızda 52 yaşında bir hastamızın, raloksifen tedavisinin 2. ayında sol uyluk bölgesinde variköz venlerinin oluşması üzerine tedavi kesildi. Yapılan doppler ultrasonografisinde tromboz saptanmadı, sol femoral ve vena safena magna-femoral ven bileşkesinde grade 3 reflü tespit edildi. Raloksifen tedavisini 6 ay boyunca alan hiçbir hastada derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) gelişmedi.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm (Derin ven trombozu ve pulmoner emboli) insidansı genel kadın popülasyonunda yaşla beraber doğru orantılı olarak artmaktadır. 50 - 54 yaşları arasında her 1000 kadında yıllık venöz tromboemboli (VTE) insidansı 0.83 iken, bu oran 65 – 69 yaşları arasında 2.22, 80 - 84 yaşları arasında ise 8.49'dur (12). Hormon replasman tedavisinin venöz tromboemboli riskini arttırdığı uzun zamandır yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Grodstein ve ark'ları östrojen hormon replasmanı alan hastalarda pulmoner emboli riskinin 2 kat arttığını göstermişlerdir (13). Yapılan diğer çalışmalarda aktif olarak hormon replasmanı

alan hastalarda derin ven trombozu insidansının 2.1 ile 3.6 kat arttığı gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar VTE riskinin hormon replasman tedavisi kullananlarda ilk 1 yıl içinde arttığını göstermektedir (5 - 8). Raloksifen, östrojen reseptörünün raloksifen- cevap alanı olarak adlandırılan özel bir DNA bölgesine bağlanan selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür (14). Raloksifen tedavi sonuçlarını gösteren çok merkezli MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasında 31 - 80 yaş arası osteoporotik postmenopozal hastalara plasebo, 60 mg/gün Raloksifen veya 120 mg/gün Raloksifen uygulanmış. Ortalama hasta yaşı 66.5 olarak belirtilmiştir. 48 aylık veriler VTE (DVT + PE) insidansı ve relatif risk yönünden incelenmiştir. Raloksifen tedavisi, plasebo ile kıyaslandığında DVT için relatif risk 2.76 , PE için 2.76, toplam VTE vakaları için 2.47 bulunmuş (11). Bu değerler daha öncedende belirtildiği gibi hormon replasman tedavisi alan hastalar için olan relatif riske benzemektedir.

Raloksifen tedavisinin, aterosklerotik kardiovasküler hastalık için ana risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen üzerine olan etkisi, Walsh ve ark'ları tarafından araştırılmış. 6 aylık raloksifen 60 mg/gün tedavisi sonrasında serum fibrinojen düzeyleri %12-14 oranında azalırken ($p < 0.001$), hormon replasman tedavisi alanlarda anlamlı olarak değişmemiş (15,16). Shand ve ark'larının 57 postmenopozal osteoporotik hastada yaptıkları ve MORE çalışmasının Yeni Zelanda ayağını oluşturan bir çalışmada, hastaların bazal, 12. ay, 24. ay ve 36. ay hematokrit, tüm kan viskozitesi, plazma viskozitesi ve plazma fibrinojen konsantrasyonları üç hasta grubunda (plasebo, raloksifen 60 mg/gün, raloksifen 120 mg/gün) değerlendirilmiş. İstatistiksel analizler 36 aylık izlem sonunda, tüm kan ve plazma viskozitesinin raloksifen gruplarında plaseboya göre anlamlı olarak azaldığını göstermiş ($p < 0.05$).

Hematokrit ve plazma fibrinojen düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiş. Sonuç olarak raloksifen tedavisinin, venöz tromboembolizme yol açabilecek hemoreolojik faktörler üzerine olumsuz etkisi olmadığı belirtilmiştir (17). Düşük doz östrojen tedavisinden, dereceli olarak raloksifen tedavisine geçilmesinin serum lipidleri ve fibrinojen düzeylerine olan etkisinin

araştırıldığı bir çalışmada, O'Neill ve ark'ları, hastaları iki gruba ayırmışlar: 30 hasta raloksifen 60 mg + östrojen ve 30 hasta raloksifen 60 mg + plasebo. Her biri 8 hafta süren dört faza bölünen çalışmada dereceli olarak östrojen tedavisi kesilip, her iki günde bir uygulanan 60 mg raloksifen dozu artırılarak son fazda her hasta günlük 60 mg raloksifen alacak şekilde çalışma düzenlenmiş. Toplam 53 hastanın tamamlayabildiği çalışmada 24 hafta sonunda her iki grupta da fibrinojen düzeyleri belirgin olarak azalırken, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiş (18).

Çalışmamızda raloksifen uygulamasının serum fibrinojen düzeylerini anlamlı olarak değiştirmedikini gördük.

Sonuç olarak raloksifen tedavisinin erken dönemde koagülasyon profilinde olumsuz etki oluşturmadığını saptadık. Uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 447-52
2. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Eng J Med* 1984; 311:1273-75
3. Byay RL, Speroff L. *A clinical guide for the care of older women, primary and preventive care.* Baltimore Williams & Wilkins. 1996
4. Col NF, Eckman MH, Karas RH, Pauker SG, Goldberg RJ. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1997; 277: 1140-7
5. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80
6. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3
7. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800

8. Varas Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez Gutthann S. Hormone replacement therapy and risk of hospitalisation for venous thromboembolism: a population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 387-90
9. Kauffman RF, Bryant Hu. Selective estrogen receptor modulators. *Drug News Perspect* 1995; 8: 531-39
10. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement : the potential of selective estrogen receptor modulators. *Horm Res.* 1997; 48: 155-63
11. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 65: 125-34.
12. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson Tm, O'Fallon WM. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93.
13. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
14. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 beta-estradiol and raloxifene. *Science.* 1996; 273: 1222-5.
15. Kennel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 1997; 54: 32-40
16. Walsh WB, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-1451.
17. Shand B, Gilchrist N, Blackwell T, March R. The hemorheological effects of raloxifene in postmenopausal women with osteoporosis. Results of a 3-year placebo-controlled clinical trial. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2002; 26: 249-55
18. O'Neill SM, Eden J, Baber R, Ekangaki A, Stocks JM, Wolthers T, Davis SR. Transition to raloxifene with and without low-dose estrogen therapy in postmenopausal women: effects on serum lipids and fibrinogen – a pilot study. *Climacteric.* 2003; 6: 347-53