

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**OSTEOPOROZDA HAFTALIK VE GÜNLÜK VİTAMİN D3 İLE HAFTALIK
ALENDRONATE TEDAVİSİNİN KEMİK YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ**

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. LEVENT YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET ŞÜKRÜ BUDAK

İSTANBUL 2010

TEŞEKKÜR

Hastanemizde huzurlu, güvenli ve verimli çalışma ortamı sağlayan Başhekim Sayın Uzm. Dr. Zafer Çukurova'ya,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran Klinik Şefleri Doç. Dr. Kadir Savan, Doç. Dr. Can Tüfekçi'ye ,

Gerek eğitime katkısı gerekse davranışlarıyla bize örnek olan, bizleri her zaman bilimsel davranışa yönelten, tez danışmanım Klinik Şef Vekili Uzm. Dr. Levent Yaşar'a,

Tez uzmanım başasistan Dr. Murat Ekin, başasistanım Dr.Atila Çankaya, eğitimim süresince beraber çalıştığımız değerli uzmanlarım Dr.İsa Aykut Özdemir,Dr.Mehmet Can Keven, Dr.N.Sevda İdil, asistan doktor arkadaşlarıma, güler yüzlü hemşirelerimize, istatistik değerlendirmeleri yapan istatistik uzmanı Emire Bor'a ve tüm personelimize ,

Tezimi hazırlarken bana yardımları dokunan menapoz polikliniği hemşiresi Nakiye Özcan'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman ve her şekilde yanımda olduklarını bildiğim, en büyük zenginliğim canım annem, kardeşlerim, sevgili eşime ve bir tanecik kızıma sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Mehmet Şükrü Budak

İstanbul 2010

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ ve AMAÇ	4
II.	GENEL BİLGİLER	5
III.	MATERYAL VE METOD	31
IV.	BULGULAR	32
V.	TARTIŞMA.....	36
VI.	SONUÇ.....	39
VII.	ÖZET- SUMMARY	40-41
VIII.	KISALTMALAR	42
IX.	KAYNAKLAR.....	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz kemik kitlesinde azalma, kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve buna bağılı olarak kırık olasılığının artması ile karakterize bir hastalıktır(1,2).

Yaşla birlikte sık karşılaşılan problemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte insanların ileri yaşlarda sahip olduğu hastalıklar önem kazanmaktadır(3). Genel sağılık sorunlarının daha iyi tedavisi ve genel hayat yaşının yükselmesi nedeniyle artan yaşlı popülasyon oranı osteoporozu çağımızın güncel ve önemli bir sorunu haline getirmiştir(4,5). Kemik kırılğanlığındaki artışa bağılı olarak, günlük yaşamdaki aktiviteler sırasında dahi kırıklar oluşmakta, özellikle vertebral kompresyon kırıkları spesifik bir travma olmaksızın oluşmaktadır.

Amerika'da yapılan çalışmalarda osteoporozla bağılı yıllık 1,5 milyon kırık,50 yaş üstü bütün kadınların yaklaşık yarısı artan yaşla beraber osteoporoz gelişimi sonucunda oluşan kırıklar ile hastaneye başvurmaktadır.8 milyon kadında,2 milyon erkekte osteoporoz ve 18 milyon Amerikalıda düşük kemik yoğunluğu mevcuttur(6).Yapılan bir değerlendirmede kalça kırığı hasta sayısının her yıl anlamlı oranlarda artarak 2050 yılında yıllık 6 milyon gibi ciddi bir rakama ulaşması öngörülmektedir(7).

Osteoporozla bağılı oluşan kırıklar, ağrı, fonksiyon kaybı ve ekonomik kayba neden olmaktadır. Amerika'da her yıl oluşan bu kırıklar için yaklaşık 10-15 milyon dolar harcanmaktadır. Ülkemizde bu açıdan bakıldığında yapılan çalışmalar bulunmamaktadır. Medikal tedavilerle önlenebilen bir hastalıktır. Tedavisi pahalı gözüke de kırık sonrası tedavi maliyetlerinden daha ucuzdur (8) .

Medikal tedavide kullanılan pek çok ajan bulunmaktadır. Bu çalışmada Ocak 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi menopoz polikliniğine başvurup osteoporoz nedeniyle bir yıl iki ayrı ilaç kombinasyonu kullanan hastaların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

GENEL BİLGİLER

KEMİĞİN YAPISI

İnsan vücudunda kemiğin iki önemli görevi mevcuttur. Birincisi destek dokusu olarak stabilizeyi sağlamak, ikincisi metabolik olarak vücuttaki kalsiyum dengesini sağlamada kaymak görevi görmektir

Kemiğin bu mekanik desteğine makroskobik olarak bakıldığında; kemiğin dış şekline, medüller kavitenin büyüklüğüne ve şekline, diafiz korteksin kalınlığına, metafiz ve epifiz bölgesindeki spongioz kemiğin yapısına bağlıdır(9). Bazı durumlarda fonksiyonel gereksinimlere adaptasyon genetik olarak kontrol edilir, fakat Wolff kanunlarına uygun olarak yaşam boyunca remodelasyon aktiviteleri ile değişkenlik gösterir (10).

Mekanik kemik dokusunun yapısını anlamak için, hücreler arası maddenin lameller yapısını incelemek gerekir. Her lamel 3 ile 7 µm genişliğinde olup, kemiğin uzun aksı ile değişik derecelerde açı yapan paralel kollajen liflerden bir tabaka oluşturur. Kollajen fibrillerin bu düzeni polarize ışık altındaki incelemeleri sonucu ortaya çıkmış, osteoid ve dekalsifiye lamellerin elektron mikrofisi ile doğrulanmıştır.

Kemik mikroskobik yapısındaki önemli hücrelerden olan osteositlerin beslenmesi ve kalsiyum metabolizmasına katkıları, kanalikül ve lakünalardaki sitoplazmik işlemler ile hassas haberleşmelerine bağlıdır.

Metabolitler çevrelerindeki boşluğa sitoplazmik işlemler ile taşınır. Kanalikül-laküner sistemdeki hücre faaliyetleri osteoblastlara ve korteksin iç ve dış yüzeyinde yer alan hücrelere bağlıdır.

Genelde kemiğin kimyasal olarak yapısına baktığımızda; hidroksiapatit biçiminde % 65 mineral ve %35 dolayında organik matriks içerir. Kollajen organik matriksin

yaklaşık olarak %90'nı (kuru ağırlığını) oluşturur. Geriye kalan %10'unu ise proteoglikanlar ve kollajen dışı proteinleri oluşturur. Bunların arasında osteokalsin kemik dokusuna has olduğu için özellik arz etmektedir. Osteoblastlara tarafından üretildiğinde yaklaşık yarısı hücre arası sıvıya sızar. Bu sebeple de serumdaki seviyesi kemik formasyonunu gösterir (11). Diğer bir kemiğe özgü komponent, hücre adezyonunun düzenlenmesinde etkili, sialoprotein formunda olan osteopontindir. Kalsiyum bağlayıcı protein olan 2HS-glikoprotein, karaciğer tarafından sentez edilir ve kemik dokusu için daha az spesifiktir. Osteonektin ise fosforile bir glikoprotein olup büyük bir kısmı kemik dışı dokular tarafından sentez edilir (9) .

KEMİK HÜCRELERİNİN YAPISI VE GÖREVLERİ

Kemik yapısı mineralize matriks ve tanımlanabilen üç hücre tipinden oluşmuş bifazik bir dokudur. Bu bifazik yapı kemiğe sertlik, fleksibilite ve güç kazandırır. Kemik özel bir bağ dokusudur. Burada hücreler arası madde kalsifiye olmuştur.

Bu hücreler;

- osteositler, matriksin laküna adı verilen kavitelerinde yerleşim gösterir
- osteoblastlar, matriksin organik kısımlarının sentezini yaparlar
- osteoklastlar, kemik dokusunun rezorpsiyonu ve yeniden modellenmesini sağlayan çok nüveli dev hücrelerdir.

Difüzyon ile Metabolitler kalsifiye kemik matriksinden geçemezler; bu yüzden osteositler ve kan kapilleri arasında madde alışverişi, matriksi ince ve silindirik olarak delip geçen kanaliküller içerisindeki hücresel ilişkiler sayesinde sağlanır. Bu kanaliküller osteositlerin ince ve uzun sitoplazmik uzantıları (flopodia) aracılığı ile komşu osteositlere, kemiğin iç ve dış yüzeyleri ile ve matriks içinde seyreden kan damarları ile olan ilişkilerini sağlar.

Osteoprogenitör hücreler

Bu hücreler uyarının türü ve derecesine bağlı olarak osteoblast, kondroblast ve fibroblastlar dönüşebilen indiferansiye primitif mezenkimal hücrelerdir. Perivasküler bağ dokusu, periostun hücre tabakası ve kemik iliğinde var oldukları düşünülmektedir. Kemiğin deri gibi ektopik alanlarda oluşabildiği düşünülürse, buralarda da bu osteoprogenitör hücrelerden bahsetmek gerekir. Bu hücreler normal histolojik kesitlerde gösterilemezler.

Osteoblastlar

Osteoprogenitör hücrelerin dönüşümü sonucu oluşturmaktadırlar. Kemikte tıp 1 kollajen, proteoglikan ve glikoprotein yapımından sorumlu hücrelerdir. Kemiğin organik kısmının yapılabilmesi osteoblastlara bağlıdır. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücrelerine benzer şekilde yan yana dizilirler. Matriks sentezlemeye başladıkları zaman şekilleri kübikten prizmatiğe kadar değişkendir. Aktif osteoblastların şekillerine baktığımızda kolumnar, bazofilik sitoplazmalı (içindeki alkalen fosfataz nedeniyle), asentrik nükleuslu ve belirgin nükleollü hücrelerdir. Çoğunlukla aktif golgi cisimcikleri nedeniyle perinükleer haloları vardır. Kallüs gibi çok aktif kemikleşme bölgelerinde çok katlı tabaka oluşturarak kemik yüzeyinden çıkıntı oluşturabilirler. Osteoblastlar sitoplazmalarında alkalen fosfataz (ALP) ve yüzeylerinde parathormon reseptörleri içerirler. Parathormona ilk cevap veren hücrelerdir. Bu sayede kemik rezorpsiyonunu parakrin ve otokrin etkiyle aktive ederler.

Komşu osteoblastların birbiri ile ilişkisini sağlayan sitoplazmik uzantılar vardır. Bu uzantılar hücre kendi etrafını matriksle sarmaya başlayınca daha belirgin hale gelir. Osteoblastlar yeni sentezi yapılmış matriks ile sarıldığında osteosit adını alır. Hücre ve sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması lakün ve kanalcıkları belirgin hale getirmektedir.

Osteoblastlar matriksin sentezi esnasında aktif protein yapan ve sentezleyen hücelere benzerler. Matriks sekresyonu daha yapılmış olan matriksle komşu olan hücre yüzeylerinde oluşur. Böylece osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriks

arasında osteoid adını alan yeni ancak kalsifiye olmamış matriks yer alır. Bu olay kemik rezorpsiyonu olarak adlandırılır, zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile tamamlanır.

Osteoid histolojik kesitlerde nonmineralize olduğundan dolayı boya almaz ve osteoblastların etrafında ışığı geçiren bir bant şeklinde görülür. İnaktif osteoblastlar histolojik olarak iğsi şekilli yassı hücreler olup, istirahat halindeki kemik yüzeyini kaplarlar ve kemik büyümesi, hacmi ve şeklindeki değişiklikleri meydana getirmek üzere mekanik uyarılara cevap verirler

Osteositler

Osteoblastlardan kaynaklanan hücrelerdir. Matriks lamelleri arasında bulunan lakünler içinde yerleşim gösterirler. Her lakünada bir tane osteosit bulunur. Osteositler ekstrasellüler alanlar ve kemik matriks arasındaki iyon değişiminden sorumludur. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları ince silindirik kanalcıklarla sarılmıştır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteositler kemik matriksin hem yapımı hem de yıkımı ile ilgilidir. Belli bazı durumlarda osteositik osteoliz denilen kemikten hızlı şekilde kalsiyum ve fosfor salınımına katılırlar.

Şekil olarak osteoblastlarla karşılaştırıldığında, yassı elips şeklinde hücrelerdir. Endoplazmik retikulumları ve golgileri dikkat çekecek şekilde küçülmüştür. Osteositlerin şekil, hacim ve organizasyonları primer ve sekunder kemikte farklılık gösterir. Bu hücreler kemik matriks devamlılığı ile aktif olarak ilgilidirler. Osteositlerin ölümünü takiben kemik matrikste rezorpsiyon görülmesi tipiktir.

Osteoklastlar

Osteoklastlar çok büyük nükleuslu, ileri derecede dallanma gösteren hareketli ve kemik rezorpsiyonunun çoğundan sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler hematopoetik progenitör hücrelerinden gelişir. Hücre dallanmaları oldukça düzensiz, farklı biçim ve kalınlıktadır. Kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış Howship lakünası adı verilen çukurcuklarda bulunurlar.

Osteoklastlar ortalama 10-15 nükleuslu (bazen 50) asidofilik boyanan hücrelerdir. Hücre sitoplazmaları çok sayıda vaküol içerir. Hücre içinde çok sayıda lizozime ek olarak granüllü endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondri ve iyi gelişmiş bir golgi kompleksi bulunur. Aktif osteoblastlarda, kemik matriksine bakan yüzey düzensiz olarak katlanıp, çoğu kez katlanarak, girintili çıkıntılı hale gelen fırçamsı bir kenar oluşturur. Bu kenar etrafında organel içermeyen sitoplazmik şeffaf bir bölge bulunmaktadır. Bu yapılar küçük partiküllerin tuzağa düşürülüp enzimatik aktivite ile karşı karşıya getirmesi için uygun ortamın oluşturulması ile birlikte aktif rezorbsiyon alanını genişletir .

Osteoklastlar kemik matriksine saldıran asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgılar. Böylelikle kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirir ve kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol oynar. Osteoklastlar kalsitonin reseptörüne sahiptirler. Stimülasyonları parathormon reseptörüne sahip osteoblastların sekrete ettiği otokrin ve parakrin faktörlerin bir sonucudur.

OSTEOPOROZ

Osteoporoz kemik kitlesinde azalma, kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve buna bağlı olarak kırık olasılığının artması ile karakterize bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde yaşam boyu fraktürlere eğilim riskinin en az %40 olduğu bildirilmektedir (12). Kemik frajilitesinde ki artışa bağlı olarak kalça,el bileği ve kaburga kırıkları görülmektedir.Bunlar içinde en sık vertebra fraktürleri görülmektedir ve çoğunlukla bunlar asemptomatiktir. Yalnızca üçte biri klinik görünümüne sahiptir. Bu nedenle radyografik vertebra fraktürleri klinik fraktürlere göre daha fazladır(13).Osteoporozun erken dönemlerinde semptom genellikle olmamaktadır, fakat kemik kaybı devam etmektedir ta ki kırık oluşunca kadar bir problem yok gibidir. Bu yüzden sessiz hastalık olarak tanımlanmıştır (9).

Kemiklerde bir taraftan yapım olurken bir taraftan da yıkım mevcuttur. Bu olay hayat boyu devam etmektedir. Hayatın ilk dekatlarında yapım daha fazla iken genellikle

4-5 dekattan sonra yıkım yapımı geçmektedir. En yüksek kemik kitlesine kadın ve erkeklerde 20-30 yıllarda varılmaktadır. Erişkinlerde bu maksimum pik noktaya erişildiğinde genelde yapım ve yıkım dengededir. Erişilen bu maksimum kemik kitlesi büyük oranda genetik faktörler ile, bir miktarda diyet ve fiziksel aktivite ile ilişkilidir. Perimenapozal dönemden itibaren kadınlardaki östrojen azalmasına bağlı olarak kayıp geçiş sürecindeki 5-15 yıl süresince artmaktadır. 80 yaşlara gelindiğinde kadınlarda %80, erkeklerde %25 kemik kaybı olmaktadır. Melton ve arkadaşları 50 yaş ve üzerindeki kadınların %18' inde, 65 yaş üzerindeki kadınların %27'sinde osteoporozla bağlı gelişen bir veya birden fazla kırık tespit etmişlerdir(14). 36 ülkenin katılımı ile gerçekleşen ve 50-59 yaş arası 15570 kadın ve erkeğin değerlendirildiği EVOS çalışmasında osteoporozla bağlı vertebral deformite insidansının yaş ilerledikçe arttığı saptanmıştır(15).

KEMİKTE REMODELİNG VE OSTEOPOROZ

Remodeling kemiğin yapım ve yıkımını içeren bir sıklustur. Osteon, bone remodeling units (BRUs) olarak tariflenmiştir. Remodeling mineral hemostazı ile direnci sağlar. Matür bir yetişkinde senelik olarak trabeküler kemiğin %25'i, kortikal kemiğin %3'ü yenilenir ve remodeling kapasitesi belli bir dönem yaşla beraber artar. Herhangi bir zamanda kemik yüzeyinin %10 remodelinge girer. Normal, erişkin bir insanda kemik rezorbsiyonunun olduğu yerde kemik formasyonunda vardır. Bu olay yeni ve eski kemik arasındaki turnover mekanizmasının bir parçasıdır. Kemikte remodelingi iki majör anlam içerir.

- sürekli olarak kemiğin yenilendiği, günlük olarak kemikte artış ve azalışın olduğu bir süreç
- kemiğin içine ve dışına kalsiyum ve diğer iyonların transferi ile mineral hemostazının sağlanması

Kemik büyümesi tamamlandığında her sıklusta kemik oluşumu rezorbsiyondan daha az olur. Bu da remodeling imbalansı nedenidir. Kemikte remodelingi artıran herhangi bir stimulusta kemik rezorbsiyon oranında artışla sonuçlanır. Kemiğin bu

şekillenme döngüsünde görülen başlıca olaylar; aktivasyon, rezorpsiyon, rezerve, şekillenme ve dinlenme olarak adlandırılır.

1.Aktivasyon

Kemik şekillenme döngüsünün ilk olayıdır. Kemik yüzeyi dinlenme döneminden çıkar. Kemik yüzeyi ince tabaka yüzey hücreleri tarafından karakterize edilen dinlenme konumundan aktivasyon konumuna geçer. Bu konumda kemik iliğinden dağılan hormonal ve fiziksel uyarı sinyalleri, mononükleer proosteoklast prekürsör hücrelerini kemik yüzeyini tekrar şekillendirmek için göç ettirirler. Hücrelerin hepsi multinükleer osteoklast olarak değişir. Spesifik faktörler bilinmemesine rağmen mikro kırığın veya mikro hasarın şekillendirme için predispozan faktörler olduğu düşünülmektedir.

2.Rezorpsiyon

Rezorpsiyon sürecinde osteoklastlar hem organik matrikse, hem de kemiğin mineral bileşenlerine doğru hareket ederler. Trabeküler kemikte oluşan kalite 'howship lagün' olarak adlandırılır. Bu yaklaşık 40-50 nm derinliğinde çay tabağı şeklinde bir kavitedir. Kortikal kemikte 2,5 nm uzunluğunda, 150-200 nm çevreli kemiğin uzun aksına paralel kesilmiş koni şeklinde tanımlanmıştır. Rezorpsiyon fazı trabeküler kemikte 33 gün, kortikal kemikte 23 gün devam eder. Genellikle osteoklastlar mononükleer hücre olmak için bölünürler ve böylece rezorpsiyon fazı tamamlanmış olur.

3.Geri Dönüşüm Fazı (Reversal)

Geri dönüşüm fazı esnasında tamir başlar. Rezorpsiyon kavitesinde yoksun osteoklast ve makrofaj like mononükleer hücreler görülmeye başlar. Bu hücreler yüzeyde rezorbe olurlar ve yeni kemiği eski kemiğe bağlayan sement benzeri madde birikir, diğer hücreler bu safhada o bölgede preosteoblastlara benzerler. Reversal faz kortikal kemikte 4 gün, trabeküler kemikte 9 gün sürer. Bu faz rezorpsiyondan formasyona geçişte kritik fazdır.

4.Yeniden şekillenme (Formasyon)

Formasyon fazı boyunca osteoblastlar rezorpsiyon çukurunu doldurur ve yeni osteon oluşmaya başlar. Osteoid birikimi osteoblast ve tip 1 kollajen birikimiyle başlar. Rezorpsiyon kavitesinin doldurulma sürmesi 150 gün sürer. Trabeküler kemiklerde 25, kortikal kemiklerde 35 günden sonra osteoidlerin mineralizasyonu osteoblast kontrolü altında başlar. Mineralizasyon başladıktan sonra, matriksin mineral içeriği hızla artmaya başlar. İlk birkaç gün içinde son mineral içeriğinin %75 i tamamlanır. Matriksin mineralizasyonunun tamamlanması bir yıla kadar sürer.

5.Dinlenme (Resting)

Bir sonraki sirkülasyon başlayana kadar kemik yüzeyinde inaktive olan “lining cell” tarafından yüzey kaplanır. Şekillendirici osteoblastlar mineralize matriks içinde osteosit olarak kalırlar (16,17,18) .

OSTEOPOROZDA SINIFLAMA

Eşlik eden hastalık olup olmasına göre primer ve seconder osteoporoz diye ikiye ayrılır. Primerde eşlik eden herhangi bir hastalık yokken, seconderde genelde mevcut başka bir hastalık zemininde gelişmektedir(19).

1.Primer osteoporoz

a.involusyonel tip

- tip 1 postmenapozal
- tip 2 senil

b.idiopatik juvenil ve yetişkin tip

2.Sekonder osteoporoz

- a. endokrin hastalıklar; cushing, hipogonadizm, primer hiperparatiroidizm, tirotoksikoz, adison hastalığı, insüline bağımlı diyabet
- b. gastrointestinal hastalıklar: malabsorbisyon sendromları(parsiyel gastrektomi, çölyak hastalığı, crohn hastalığı) , karaciğer hastalıkları (primer biliyer siroz)
- c. neoplastik
- d. genetik
- e. kollajen hastalıkları
- f. ilaçlar: kortikosteroidler, antiepileptikler, heparin, metotreksat, tiroid ekstreleri, furasemid , izoniazid , tetrasiklin , fosfat bağlayan antiasitler
- g. İnaktivite (asronot, uzun süre yatan hastalar vb)

PRİMER OSTEOPOROZ

a. İnvolusyonel tip: En çok görülen osteoporoz tipi olup yaklaşık % 95 hastada görülür. Genellikle yaşlı beyaz hastalarda görülür. Kendi içinde ikiye ayrılır.

Tip 1: Menopozdan sonraki yaklaşık ilk 20 yıl içinde östrojen eksikliğine bağlı bayan hastaların %10 da görülen ve kalsiyum desteği gereken bir tablodur. Kemik formasyonu rezorbsiyona göre oldukça azdır. Daha çok trabeküler kemik kaybı ile beraber vertebra fraktürleri görülür. Karakteristik olarak kemik kaybı yaşla beraber artmaktadır. Aynı sendrom erkeklerde de görülmekle beraber kadınlardakinin yaklaşık yarısı kadardır.

Tip 2: 75 yaş ve üstü bireylerde oluşur. Bunlarda kalça kırıkları ön plandadır. Kemik turnover'ında artış olmasına rağmen formasyonda azalma söz konusudur. Hem kortikal hem de trabeküler kemik oranında azalma söz konusudur.

b. İdiopatik juvenil ve yetişkin tip: Bu tip az görülmektedir. Nedeni hala açıklanamamıştır. Çocuklarda ve genç adultlarda normal hormon düzeyi, fonksiyonu ve normal vitamin düzeylerinde oluşmaktadır.

SEKONDER OSTEOPOROZ

Tüm osteoporozlu hastaların % 5 den azını oluşturmaktadır. Başka medikal durumlar ve ilaçlar buna yol açmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği, bazı hormonal bozukluklar, ilaçlar, inaktivite osteoporozu, birtakım hematolojik hastalıklar, malignensiler, kollajen doku hastalıkları sayılabilir

KEMİK KAYBINI HIZLANDIRAN FAKTÖRLER

Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla çok daha fazla görülür. Risk faktörleri içinde beklide en önemli olanıdır. Menopozda hormonal desteğin azalmasına bağlı olarak kadınların kemik kaybı erkeklerinkinde çok daha fazladır.

Etnik köken: Asya kökenli kadınlarda risk daha fazladır. Amerika-Afrika kökenli kadınlarda daha azdır. Ufak yapılı, açık göz renkli olmak, kısa boylu olmak riski artırır.

Diyet: Kalsiyum eksikliği ile osteoporoz ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir(20,21,22,23). D-vitamini başlıca iki kaynaktan sağlanmaktadır. Besinler ve ciltteki üretim. Bağırsaktaki D-vitamini yaşlandıkça %40 azalırken deride üretimde düşer. Yaşlıların yaklaşık %80'nin de D-vitamini eksikliği görülmektedir(24). D-vitamini eksikliğine bağlı kalsiyum emilimi azalmakta, hafif bir seconder hiperparatiroidiye neden olmakta ve kemik kaybı hızlanmaktadır. Yüksek posa tüketimi kalsiyum emilimini azaltarak osteoporozu yatkınlık oluşturmaktadır(25). Aşırı tuz tüketimi sonucu olan sodyum yüklenmesi böbrekten kalsiyum atılımını artırır, aynı zamanda kandaki iyonize kalsiyum oranını azaltır (26,27,28,29). Diyetteki yüksek (30,31) veya düşük protein(32,33)alımının kemik kütlesi üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Yüksek fosfor alımı idrarda kalsiyum atılımını azaltırken feçesle atılımını artırmaktadır. Ayrıca C-vitamini, K-vitamini, çinko, magnezyum, bakır ve demir gibi elementlerinde kemik metabolizması üzerine muhtemel etkileri bulunmaktadır (34,35,36,37).

Sigara: Sigara içenlerde osteoporoz ve buna bağlı kırık riskinde artış söz konusudur. Kadınlarda erken menopoza (38) ve dolayısıyla osteoporozda artışa, erkeklerde de direkt osteoporozu yol açmaktadır .

Alkol: Alkolün kemik hücreleri üzerine direkt toksik etkisi mevcuttur. İn vitro osteoblastik proliferasyonu, in vivo matriks protein sentezini azatlığı gösterilmiştir. Alkoliklerde yetersiz beslenme, zayıflık, hipogonodizm, karaciğer fonksiyon bozuklukları, metabolik asidoz, idrar kalsiyum atılımı artışı, fiziksel aktivite azlığı ve düşmeye yatkınlık osteoporoz ve kırık riskini artırıcı nedenlerdir (24,39).

İnaktivite: Yapılan çalışmalarda düzenli egzersiz yapan insanlarda kemik kaybının daha az olduğu izlenmiştir. Fiziksel aktivite kas kuvvetinde ve kemik kütlelerinde artışa neden olur ve fraktür riskini önemli oranda azaltır. Egzersiz hem kemiğe kuvvetli uyarılar verilerek kemik mineral yoğunluğunun artırılmasına hem de kas kuvvetinin artması ile omurgayı destekleyerek kompresyon fraktürlerinin oluşmasını engellemektedir(40,41).

Kafein: Aşırı kahve tüketiminin osteoporoz riskini artırdığı gösterilmiştir. Daniell: yüksek kafein alımında kortikal kemikte incelmeye ve kırık riskinde artış olduğunu göstermiştir.

Menstrual durum: Erken menopoz (doğal veya cerrahi), oligomenore/amenore(atletik amenore), anoreksiya nevroza, hiperprolaktinemi

İlaçlar: Kortikosteroidler, antiepileptikler(fenitoin, fenobarbital), heparin, metotreksat, tiroid ekstreleri, furosemid, izoniazid, tetrasiklin, fosfat bağlayan antiasitler

Endokrin hastalıklar: Cushing, hipogonadizm, primer hiperparatiroidizm, tirotoksikoz, adison hastalığı, insüline bağımlı diyabet

Hematolojik hastalıklar: Sistemik mastositozis, myelomatozis, lösemi, lenfoma, talasemi

Diğer hastalıklar: Malabsorbsiyon sendromları (parsiyel gastrektomi, çölyak hastalığı, crohn hastalığı) , karaciğer hastalıkları(primer biliyer siroz), kronik renal yetmezlik, spinal kord zedelenmeleri(oluşan immobilizasyon sonucunda),ramatoid artrit, renal tübüler asidoz

OSTEOPOROZDA KLİNİK BULGULAR

Bir kısmı asemptomatik seyretmektedir. Asemptomatik hastalarda tanı kemik dansitometrisi ile konur. Hastalar sıklıkla sırt ve bel ağrılarından yakılarak doktora başvururlar. Ağrı ani başlamışsa, perküsyon ve palpasyonda vertebrada hassasiyet varsa kompresyon kırığı düşünülmelidir. Osteoporotik hastalarda dönme, bükülme, eğilme, ağır kaldırma gibi indirekt travma ile gelişebilen kırıklar tipiktir. Bu hastalarda ağrısız, asemptomatik süreçlerde (pain free interval) yaşanabilmektedir. Ağrının olmaması osteoporozun ilerlemediği anlamına gelmemektedir.

Boy kısalması, dorsal kifozun artması gibi postür değişiklikleri gözlenmektedir. Postürdeki bu değişiklikler dorsal vertebralardaki kompresyon kırıklarına, intervertebral disklerdeki atrofiye, adalelerde giderek artan tonus kaybına ve dejeneratif değişikliklere bağlıdır. Her kırık sonrası hastanın boyu 1 cm kısalır; kırık sayısı artarsa deformite gelişir ve kronik sırt-bel ağrısı başlar, çünkü ligaman ve kapsüller gerilmekte, zorlanmaktadır.

Boy-kulaç ölçümü sağlıklı kişilerde eşit olmalıdır. Osteoporotik hastalarda bu oran boy aleyhine bozulmaktadır. Peridontal hastalıkların sıklığı artmaktadır. Ciltlerinde incelme söz konusudur.

Vertebrada çoklu kompresyon kırığı olan bazı hastalarda solunum yetmezliği veya spinal kord basısı seyrekte olsa görülebilmektedir.

OSTEOPOROZDA TANI

The National Osteoporosis Foundation bildirisine göre kemik dansitometri tanı için yeterli bir metottur. Dansitometri aynı zamanda tedavinin etkinliğinin ölçülmesinde sağlamaktadır. Dansitometri ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu ölçüm kemikte kırık oluşma riskinin saptanması açısından son derece önemlidir(42).

OSTEOPOROZ TANISINDA DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ KRİTERLERİ

Normal ; T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 standart deviasyona kadar olan kemik mineral yoğunluğu değerleri

Osteopeni : T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 ve -2,5 standart deviasyon arasında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri

Osteoporoz: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2,5 standart deviasyonun altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri

Ciddi (kanıtlanmış) osteoporoz: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -2,5 standart deviasyonun altında olan kemik mineral yoğunluğu değerleri ve bir yada daha fazla kırık varlığı

KEMİK DENSİTOMETRİ ÖLÇME ENDİKASYONLARI.

1. Osteoporoz açısından yüksek risk altında bulunan premenopozal kadınlar, hipomenore veya amenore(özellikle sporcularda),anoreksi
2. Cerrahi menopoz
3. Hipogonadizm, patolojik kırığı veya radyografilerde yaygın osteoporozu olan erkekler
4. Uzun süre hareketsizlik(4 haftadan fazla)
5. 10 yıldan beri kalsiyum alımının yetersiz olduğu kuşkusu; renal taş ile birlikte veya tek başına hiperkalsiüri, gastrointestinal hastalıklar, malabsorbsiyon, parsiyel gastrektomi
6. Ankilozan spondilit veya romatoid artrit(5 yıldan fazla)
7. Kortikosteroid ile metotreksat tedavisinin başlangıcında ve daha sonra her yıl.
8. 5 yıldan fazla süredir fenobarbital veya hidantoin tedavisi
9. Nefropatiler(kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olanlar) veya kronik tübülopatiler
10. Osteomalaziler
11. Hiperparatiroidizm
12. Tiroid ekstreleri ile 10 yıldan uzun süre tedavi edilenler.
13. Bir osteoporoz olgusunun tedavisin gözlenmesi (ca, vit D, kalsitonin, bifosfanatlar, flor, kalsitriol, anabolizanlar ve hala araştırılmakta olan ilaçlar)

14. Tedavi yapan hekimin gerekli gördüğü özel endikasyonlar(ör:insüline bağımlı diabet)

15. Aşağıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlasına sahip olan postmenopozal kadınlar;

- Ailede osteoporoz öyküsü
- Boyda 2.5 cm 'den fazla kısalma olması
- Kalsiyumdan fakir beslenme
- Çok sayıda kırık öyküsü
- Radyolojik osteopeni
- Östrojenlere karşı intolerans veya kontredikasyon
- 65 yaş ve üzeri
- Alkol, kahve, sigara tüketiminin fazla olması

KEMİK DENSİTESİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

1. Single Foton Absorbsiyometri(SPA): Prensipte olarak X-ışınının kemik yoğunluğunca absorpsiyonunun logaritmik değerlendirilmesi yapılmaktadır. Kortikal ve trabeküler kemiği ayırt edemez. Radius distali ölçülür. Daha çok senil osteoporozda kemik ölçümü için kullanılmaya uygundur. Radyasyon kaynağı I-125'dir.

2. Dual Foton Absorbsiyometri(DPA): İki foton huzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesi esasına dayanır. Radyasyon kaynağı Gadalinium 153 tür. Kortikal ve trabeküler kemiği ayır etmiyor. Güvenirliği yüksektir. En önemli dezavantajı yalancı negatif sonuç vermesidir. Damar cidarındaki kalsifikasyonlar, radyoopak madde artıkları, osteofitler ve vertebra deformiteleri yalancı pozitifliğe sebep olmaktadır.

3. Dual Enerji X-Ray Dansitometri(DEXA): Diğerlerine oranla daha yeni ve gelişmiş bir ölçüm tekniğidir (43,44).Uygulanma süresi daha kısadır ve sonuçlar daha kesindir. Radyoizotop madde yerine X ışını kullanılır. Lumbal bölge, femur ve tüm vucut ölçülebilir. Osteofitler, hiporstoz, aort kalsifikasyonu, yumuşak doku kalsifikasyonları, skolyoz, metal implantlar, vertebra kırıkları ve daha önce radyoopak madde verilmiş olması durumunda yalancı negatif sonuçlar çıkabilir.

Osteoporoz tanısı koymada DEXA ölçümü altın standart olarak kabul edilir.(45,46). Ancak DEXA kemik elastikisitesi ve mikromimarisi gibi özellikler hakkında fazla bilgi vermemektedir.(47,48)

DEXA ile yapılan ölçümlerde iki karşılaştırma parametre kullanılmaktadır.

Z Skoru: Ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarları arasındaki farkı gösterir. Yaş ve cinse göre belirlenen ortalama Z Skoru 0 'dır. Buna göre bulunan değerler + veya - olabilir

T Skoru: 20-35 yaş arası belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyon cinsinden değerlerini yansıtır. Bu değerlere görev -2 SD'lık bir değer kırık eşiği olarak yorumlanmaktadır.

4. Single Enerji X-Ray Dansitometri(SEXA): Ön kolda yapılan bu periferik ölçümler daha çok kortikal kemiğin monitörizasyonunda kullanılmaktadır.

5. Single Enerji Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi: Ölçüm düşük konsantrasyonlarda K₂HPO₄ solüsyonları içeren kalibrasyon fantomu kullanılarak yapılır. Güvenirlik oranı yüksektir. Avantajı trabeküler ve kortikal kemiği ayrı olarak ölçüyor. Dezavantajı yüksek radyasyona maruz kalınması, kemik iliğindeki yağ dokusu nedeniyle %20 oranında düşük değerler elde edilmesidir.

6. Dual Enerji Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi: Bu yöntemde yağ dokusu görüntüyü bozmamaktadır ama doğruluk ve kesinlik payı yüksek değildir. Bu yöntemde trabekül sayı ve kalınlığını ölçmek olasıdır.

7. Ultrason: Ucuz, hızlı ve radyasyonsuz bir ölçüm yöntemidir. Osteoporoz erken tanısında önemli ve faydalı olduğu şeklinde çalışmalar vardır. Kemiğin iç yapısını ve yoğunluğunu değerlendirmek olasıdır. Kemiğin elastikisite, konnektivite ve homojenitesi gibi özelliklerini ortaya koyabildiğinden bahsedilmektedir(49). Kanıtlanmış özellikleri kalça ve omurga kemiği kütlesi ile ilgili ön fikir veriri. Normal ve osteoporotik kişileri ayırt eder. Kalça ve vertebra kırık riskini belirler, kemik trabekül

kalınlığını ve sayısını verir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Dezavantajları; ön tanıda çok güvenilir olmaması, aksial veya periferik porotik veya non-porotik kişilerin ayırımında yeterli olmamsıdır. Epidemiyolojik araştırmalarda saha taraması amacıyla kullanılabilir.

8.Nötron Aktivasyon Analizi: Kemik kütlesiyle ilgili bilgi edinilebilir fakat radyasyon dozu çok yüksek ve pahalı bir yöntemdir. Günümüzde pek kullanılmamaktadır.

9.Kantitatif Magnetik Rezonans(QMR): Halan araştırılmakta olan bir yöntemdir. İn vitro çalışmalarda vertebrada, in vivo çalışmalarda radius, femur ve tibia distalinde kantitatif boyutta ölçümler yapılmış. Özellikle thinsection veya micro section MRI gelecek vadeden yöntemlerden biridir.

10.MR Spektroskopi: DPA ve DEXA ile elde edilen sonuçlar ile yakın ilişki saptanmıştır. Araştırmalar halen devam etmektedir.

11.Radiogrammetri: Radyogarfi ile kortikal kemik kalınlığının ölçülmesine olanak tanıyan bu yöntemde ölçüm bölgesi olarak uzun kemikler, çoğunluklada metakarp kemiklerinin gövdesi kullanılır. Sadece endosteal kemik rezorpsionunda ki değişiklikleri yansıtabilir. Metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde yetersizdir

OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

KALSİYUM VE D VİTAMİNİ

Genel olarak kalsiyum toplumda diyetle yeterli alınmadığı için tedavide diğer farmakolojik Kalsiyum diyetle alınan besinler arasında osteoporozu önlemede en önde gelen elementtir. ajanlarla alınması gereklidir. Kemik kaybını özellikle yaşlılarda ve düşük kalsiyum alımı olanlarda azaltmaktadır.(50-52) Günde 500-1500 mg dozunda hafif gastrointestinal semptomlar yapabilmekle beraber güvenilirdir. Biyoyararlanımı yemeklerle alındığında en üst düzeydedir. Değişik formları olmakla beraber bunların klinik sonuçlara önemli bir etkisi izlenmemektedir(53,54).

Cumming ve ark (55) hem gözlemsel hem de klinik çalışmaları değerlendirdiklerinde özellikle gözlemsel çalışmalarda yan tutuculuğun fazla olduğunu belirtmişlerdir. Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG) tarafından yapılan literatürdeki en kapsamlı meta analize 15 çalışma dahil edilmiş ve toplam 953 kalsiyum kullanan 1806 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Vertebral kırıkları değerlendiren 5 çalışmada RR 0.77(%95 CI, 0.54-1.09), nonvertebral kırıkların değerlendirildiği 2 çalışmada RR 0.86(%95 CI, 0.43-1.72). total vücut BMD 'sinde %2.05'lik bir artış (%95 CI, 0.24-3.86), lumbar vertebraldaki BMD artışını değerlendiren 9 çalışmada ortalama 1.66'lık bir artış(%95 CI, 0.92-2.39) saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde tek başına kalsiyumun BMD üzerinde hafif artırıcı bir etkisi saptanmış olup vertebral kırıklarda azalma yönünde bir trend tespit edilmiştir. Ancak nonvertebral kırıklar ile ilgili olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.(56)

D vitamini postmenopozal osteoporoz tedavisinin özellikle eksikliği bulunan bölgelerde ve hastalarda önemli bir bileşenidir. Chapuy ve ark.' yaptığı ve bakım evlerinde yaşayan 3270 yaşlı kadını içine alan bir çalışmada 3 yıl boyunca 1200mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün D vitamini verildiğinde kalça kırıklarında %29 azalma saptanmıştır(57,58). Ancak 2578 sağlıklı hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada 3.5 yıl boyunca kalsiyum ve D vitamini verilmesinin kalça kırığı üzerine pozitif bir etkisi saptanmamıştır(59). ORAG çalışmasında 25 çalışma meta analiz için uygun bulunmuş ve değerlendirme kapsamına alınmıştır. Vertebral kırıklarında standart D vitamini ile RR 0.33(%95 CI,0.55-1.09), hidroksile formu ile ise 0.64(%95 CI,0.44-0.92) olarak bulunmuştur. Diğer tüm nonvertebral kırıklar içinse bu değerler sırasıyla 0.78(%95 CI, 0.55-1.09) ve 0.87(%95 CI,0.29-2.59) olarak tespit edilmiştir. Tüm vücut BMD' sindeki artış ise standart form için %0.40(%95 CI, -0.25-1.05), ve hidroksile için %2.06'dır(60) . Çalışmalara genel olarak baktığımızda toplumlar arası farklılıklar göze çarpmaktadır. Bu nedenle kesin sonuçlara varmak bugün için zor olmakla beraber vertebral kırıkları azalttığı, ancak nonvertebral kırıklar için etkisinin tartışmalı olduğu görülmektedir. BMD artışı yönünde hidroksile form önemli bir avantaja sahiptir.

BİFOSFANATLAR

Bifosfanatlar stabil bir pirofosfat analogu olup oksijen bağı bir karbon atomu ile yer değiştirdiğinden alkalik fosfataz ile hidrolize karşı rezistans hale gelmiştir. Kemikte hidroksiapatite bağlanarak osteoklastların sayısını ve aktivitesini azaltarak rezorpsiyonu inhibe ederler(61). İki mekanizma yolu ile etkilerini gösterirler. Etidronat gibi ilk jenerasyon ilaçlar ATP gibi yüksek enerjili fosfat bağına tutunarak metabolizmayı direkt olarak inhibe ederler. Daha etkili nitrojen içeren alendronat ve risendronat gibi ajanlar osteoklast hücre yaşamı için önemli olan mevalonik asit yolunu inhibe ederek etki gösterirler. Bifosfanatların oral biyoyararlanımı %1-3 kadardır, yiyecek, kalsiyum, demir, kahve ve çay gibi gıdalardan etkilenirler. Plazmadan hızla temizlenirler, %50 'si kemikte depolanırken diğer bir %50 'si idrarla atılır. Kemikteki yarı ömrü çok uzundur. Gastrointestinal etkileri dışında güvenli bir ilaç grubudur. Haftalık dozlarında bu etkileri oldukça azdır ve bir gece önce proton pompa inhibitörü kullanılarak giderilebilmektedir. Ancak yine de hastaların bir kısmı bu ilaçları tolere edememekte ve tedaviyi bırakmaktadır.

1.Etidronat

Geliştirilen ilk bifosfanat olup her 3 ayda bir 400 mg dozunda ve 2 hafta boyunca kullanılır. BMD'yi artırıcı etkisi genelde ilk 2 yılda anlamlı olmakla beraber 3 yıldan sonra bu etkisini kaybetmiştir(62-64). On üç çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde vertebral kırık için RR 0.63(%95 CI, 0.44-0.92), nonvertebral için RR 0.99(%95 CI, 0.69-1.42), ve lumbar BMD'deki artış %4.06(%95 CI, 3.12-5.00) olarak tespit edilmiştir(65). Görüldüğü gibi vertebral kırıklarda anlamlı azaltıcı bir etki olmakla beraber diğerlerinde bu etki gözlenmemektedir. Diğer bifosfanatlardan farklı olarak uzun dönem kullanıldığında kemikte mineralizasyon defektine neden olabilmektedir (62-64).

2.Alendronat

Gerek vertebral gerek nonvertebral kırıkları önlemek amacıyla geliştirilmiş oldukça potent bir bifosfanattır. Kemik rezorpsiyonunu maksimum düzeyde inhibe etmesine rağmen kemik mineralizasyonunu bozmamaktadır(66-71). Literatürde oldukça fazla sayıda ve önemli hasta sayısı içeren çalışmalar mevcut olup bunlardan bilimsel

değeri yüksek olanlarının dahil edilerek yapılmış olan ORAG meta analizinin sonuçlarını öncelikli olarak değerlendireceğiz. Vertebra kırık riski 5 mg ve üzeri dozlar için hesaplandığında 9360 hasta dahil edilerek yapılan analizde RR 0.52(%95 CI, 0.43-0.65) olarak bulunmuştur(72). Dozlar arasında alt grup analizi yapılmamıştır. Tüm nonvertebral kırıklar içinse 5 mg dozunda RR 0.87(%95 CI, 0.73-1.02) ve 10-40 mg dozunda ise RR 0.51(%95 CI, 0.38-0.69) olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi 10 mg ve üzerindeki dozlar hem nonvertebral hem de vertebral kırık insidansında ciddi azalma sağlamaktadır. BMD ' ye etkisi incelendiğinde benzer tabloyla karşılaşmaktayız. 5 mg dozunda lumbal vertebrada %5.81'lık artış sağlarken, 10-40 mg dozunda %7.48'lik bir artış oluşturmuştur. Kalça için bu değerler sırasıyla iki yıllık kullanım için %3.37 ve %4.24; 3-4 yıllık kullanım içinse %4.64 ve %5.60'dır. Bu oranlar kullanılarak bir değerlendirme yapıldığında bir morfometrik vertebral kırığı önlemek için düşük risk grubunda 1790 hasta tedavi etmek gerekirken yüksek risk grubunda bu rakam 72' dir. Nonvertebral kırıklar içinse bir kırığı önlemek için yüksek riskli grupta 24 hastayı tedavi etmek gerekmektedir.

Bone ve ark.'nın 10 yıllık alendronate datası önemli sonuçlar ihtiva etmektedir(73). Bu çalışmada 10 yıl boyunca bir kol 5 mg diğeri 10 mg alendronate kullanmıştır. Bir grup başlangıçta 5 yıl tedavi aldıktan sonra sonraki 5 yıl plasebo kullanmıştır. Başlangıçta plasebo kolu olan hastalar ise 5. yıldan sonra çalışmanın değerlendirme kapsamından çıkarılmıştır. Bu sürede tedavi özelliği devam etmiş olup kullanımın kesilmesi ile etkisinde yavaşta olsa bir azalma saptanmıştır. Beşinci yıldan sonra ortaya çıkan yeni morfometrik vertebral kırık oranı ilaçsız grupta %6.6, 5 mg grubunda %13.9 ve 10 mg grubunda %5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gerek total boy kaybı gerekse nonvertebral kırık oranı 10 mg grubunda ilk 3 yıldaki tedavi grubuyla benzer olarak ortaya çıkmıştır, bu da etkisinin bir süre boyunca korunduğunu göstermektedir. Gastrointestinal yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. BMD' deki değişiklikler incelendiğinde 10 mg dozunda 5 mg göre daha yüksek olduğu, 5 yıl sonunda kesilen grupta hafif düşme ve tedavi gruplarında son 4 ve 2 yıl süresince de artış olduğu tespit edilmiştir.

Tıraş ve ark.'nın yapmış olduğu prospektive randomize bir çalışmada sadece alendronate, sadece HRT ve alendronate+HRT tedavileri karşılaştırılmıştır(74). Çalışmanın sonunda alendronate HRT' ye göre anlamlı oranlarda BMD artışı

sağlamıştır. HRT+alendronate ise hafif bir artış sağlanmıştır. Çalışma sonucunda şiddetli olgularda HRT'in doğru bir seçenek olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada kemik turnover markır'ları değerlendirilmiş olup tüm gruplarda kemik rezorpsiyonunda azalma sağlanmıştır. Haftalık dozun değerlendirildiği bir çalışmada 10 mg 'lık günlük doz ile 70 mg ve haftada iki kez 35 mg dozu karşılaştırılmıştır. Vertebral BMD 'de 2 yıl sonunda değişim sırasıyla %7.4, %6.8 ve %7.2; femur boynunda ise %4.3, %4.1 ve %4.3 olarak gözlenmiştir. Bu farklılıklar arasında anlamlı bir varyans saptanmamıştır(75). Bu çalışmada üst gastrointestinal semptomlar arasında da fark bulunmamıştır. Bir diğer çalışmada ise biyokimyasal markır'ların aynı olduğu ancak midede yanma bulantının haftalık dozda daha olduğu gözlenmiştir(76).

3.Risedronate

Üçüncü jenerasyon bir bifosfanattır. Yapılan çeşitli çalışmalarla etkinliği gösterilmiştir. Çok uluslu ve 3 yıl süren Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy(VERT) çalışmasında bilinen vertebral kırığı olan hastalarda yeni kırık oluşumunu önlemedeki etkisi araştırılmış ve sonuçta yeni morfometrik vertebral kırık oluşma riskini 1.yılda %60, 3 yılda ise %45 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada yapılan eleştirilerde takipten kaçan hasta sayısının %42 gibi yüksek bir oranda olmasının sonuçlara ciddi bir etki yapacağı öne sürülmüştür(77,78).

Önemli bir diğer çalışmada 70-79 yaş aralığındaki 5445 hasta plasebo ve risedronate kollarına ayrılmış ve kalça kırık oranı plasebo grubunda %3.2 iken tedavi grubunda %1.9 olarak saptanmıştır (RR 0.6; %95 CI, 0.4-0.9). Aynı çalışmada 80 yaş üzerinde olup BMD'sine bakılmaksızın kalça kırığı yönünden en az bir riski olan 3886 hasta plasebo ve tedavi kollarına randomize edilmiş ve 3 yıllık takip sonunda iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Buna dayanarak yazarlar BMD'si düşük olmayan olgularda risedronatın kırık riskini önlemede etkili olmadığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada plasebo ve tedavi kollarında gastrointestinal yan etkiler yönünden bir fark saptanmamıştır(79).

ORAG tarafından yapılan meta analizde vertebral kırıklara etkisi 5 çalışma ve 2604 hasta üzerinden değerlendirilmiş ve sonuçta RR 0.64(%95 CI, 0.54-0.77) olarak bulunmuştur(80). Nonvertebral kırıklar içinse 7 çalışma ve 12958 hasta üzerinde

yapılan analizde RR 0.73(%95 CI, 0.61-0.87) olarak tespit edilmiştir. BMD'yi artırma oranları değerlendirildiğinde 5 mg dozunda lumbal vertebrada 2138 hastada %4.54'lük (%95 CI, 4.12-4.97), ve femur boynunda 2337 hastada %2.75'lik (%95 CI, 2.32-3.17) bir artış sağladığı saptanmıştır. Bu değerler 2.5 mg dozu için yine anlamlı olmakla beraber 5 mg dozun oldukça altında kalmıştır.

Haftalık dozun değerlendirildiği prospektif randomize bir çalışmada 1127 hasta 5 mg günlük doz ile 35 mg ve 50 mg haftalık dozlar randomize edilmiştir. İki yıl sonunda gerek etkinlik, gerek yan etkinin aynı olduğu belirtilmiştir(81). Bir diğer çalışmada 5 mg günlük tedavi alan 480 hasta ile 35 mg haftalık doz kullanan 485 hasta vertebral kırık yönünden karşılaştırılmış olup 1 yılın sonunda anlamlı bir fark gösterilememiştir(82).

4. İbandronate

İbandronate FDA tarafından yeni onaylanmıştır. Yapılan çift kör bir çalışmada 2946 osteoporotik kadına iki değişik şekilde verilerek vertebral kırıklar üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Birinci gruba günlük 2.5 mg, ikinci gruba ise 24 gün boyunca birer gün aralıklarla 20 mg siklik rejim uygulanmıştır. Üçüncü grup hastalara ise plasebo verilmiştir. İlk grupta %62, ikinci grupta % 50 oranında vertebral kırık riskinde azalma saptanmıştır(83).

Emkey R. ve ark'nın yaptıkları randomize 1760 hastayı kapsayan bir çalışmada ibandronate 150 mg aylık ve alendronate 70 mg haftalık dozlarının 12 aylık tedavi sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır (84).

5. Zoledronik Asit

Bifosfonat grubunun en son üyesidir, diğer bifosfanatlar gibi etki göstermektedir. Eastell R ve ark. Yaptıkları 233 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada, zoledronik asit (iv. 5 mg/yıl) kullanan hastalarda, BMD artışını lumbal vertebrada %7.0, femur boynunda %8,6 bulmuşlar(85).

Eastell R ve ark. çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü 7765 postmenopozal osteoporoz hastası kapsayan çalışmada zoledronik asitin kemik fraktür riskini azalttığı ve femur boynu BMD artışında efektif olduğunu tespit etmişler(86).

SELEKTİF ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM'LER)

Raloksifen bir benzodiazepine olup östrojen reseptörüne kemikte agonist, uterus ve memede antagonist etki göstermektedir. Genel olarak literatürde yapılan çalışmalarda hatsala sayılarının fazla olmadığı görülmektedir. Ancak The Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation (MORE) çalışmasında oldukça ciddi bir rakama ulaştığı görülmektedir(87). Bu çalışmada 7705 hasta dahil edilmiş olup plasebo, 60 mg ve 120 mg raloksifen gruplarına randomize edilmiştir. Tüm hastalar günlük 500 mg kalsiyum ve 400-600 IU D vitamini desteği sağlanmıştır. Vertebral kırık oranında 1 yıl sonunda %68(RR 0.32, %95 CI, 0.13-0.79), 3 yılda %55 (RR 0.45, %95 CI, 0.29-0.71) azalma saptanmıştır. Daha önceden kırığı olan grupta ise %30 azalma saptanmıştır. Üç yıl sonunda daha önce kırığı olmayanlarda 2 ve üstü kırık görülme oranı %93 azalma saptanmıştır. Orta-yüksek şiddette(>%25) vertebral yükseklik kaybı ile giden kırık oranında %61 azalma saptanmıştır. 4 yıl sonunda lumbal vertebra BMD'sinde %2.6'lık ve femur boynunda %2.1'lik bir artış izlenmiştir. Osteoporoz olgularının dışında osteopenili grup incelendiğinde yine vertebral kırık oluşma oranının %70 azaldığı gözlenmiştir. Bu da bu grupta özellikle değerleri osteoporoz sınırlarına yakın veya risk faktörü içeren hastalarda önlemedeki önemine işaret etmektedir. Nonvertebral kırıklarda istatistiki açıdan anlamlı bir azaltıcı etki gösterememiştir.

KALSİTONİN

Kalsitonin tiroid C hücrelerinden üretilen peptid yapıda bir hormondur. Osteoklastik kemik remodelling prosesini inhibe ederek etki göstermektedir. Salmon kalsitonin oldukça potent olup Paget hastalığının tedavisinde ve malign hiperkalsemiye kullanılır. Önceleri enjektabil olarak kullanılmakta iken günümüzde nazal formu geliştirilmiş olup daha kolay bir farmasötik form olarak kullanıma girmiştir. Önemli etkilerinden biriside akut vertebral kırıklarda olan analjezik etkisidir(88,89). National Osteoporosis Foundation tarafından HRT kullanmayan ve bifosfanatları tolere edemeyen hastalarda kullanımını uygun görülmüştür(90).

Prevent Recurrence of Osteoporosis Fractures (PROOF) çalışmasında 1255 osteoporotik hasta plasebo, 100, 200, 400 IU'lık dört ayrı gruba randomize edilmiştir. Tüm hastalara günlük 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitaminine ek olarak verilmiştir. 200 IU dozu ile vertebral yani kırık oluşumunda %30 azalma tespit edilmiştir. Daha önce 1-5 adet kırığı olanlarda yeni kırık oluşumunda % 36 azalma saptanmıştır. Uzun dönem değerlendirilmesi yapıldığında 3-5 yıl arasında kırık oranındaki azalma miktarının sabit olduğu ve etkisini sürdürdüğü izlenmiştir. Kalça kırığı oranında azalma olmakla beraber bu oran istatistiki olarak anlamlı bulunamamıştır. Çalışmanın diğer ayağı olan 100 ve 400 IU dozunda hiçbir bölgedeki kırık için anlamlı bir etki bulunmamıştır (91). 30 çalışmanın değerlendirmeye alındığı meta analizde vertebral kırıklar için RR 0.46(%95 CI, 0.25-0.87), nonvertebral kırıklar içinse RR 0.52(%95 CI, 0.59-1.09) olarak saptanmıştır. Lumbar BMD 'de 2260 hasta %3.74'lük (%95 CI, 2.04-5.43) bir sağlamış olmakla beraber femur boynunda 513 hastada anlamlı olmayan %3.74'lük bir artış bulunmuştur(92).

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

Östrojen kemikte rezorpsiyonu önleyerek kemik kaybını azaltır ve BMD'de uzun dönemde %5-10'luk bir artış sağlar(93-95) beraberinde kalsiyum verilmesi etkisini artırmaktadır(96). Düşük doz kullanımlarda da benzer etki görülebilmektedir. Kullanım bırakıldığında kemik kaybı tekrar başlamaktadır(97-99). Yapılan bir meta analizde vertebral kırık oranında %33'lük, nonvertebral kırıklarda ise %27'lik bir azalma bulunmuştur. Sadece kalça ve bilek kırıklarında ise azalma oranının %40 olduğu belirtilmiştir(100). AROG analizinde ise bu oranlar yine azalmayı göstermekle beraber güvenlik aralığı 1 değerini içermektedir. Vertebral kırıklar için RR 0.66(%95 CI, 0.41-1.07), ve nonvertebral kırıklar için RR 0.87(%95 CI, 0.71-1.08) olarak bildirilmiştir. BMD'de lumbal vertebrada 2 yılda %6.76, femur boynu ve ön kolda ise %4.12'lik bir artış bulunmuştur(101). Geniş prospektif randomize çalışmalar değerlendirildiğinde HERS çalışmasında herhangi bir kırık için RR 0.96(%95 CI, 0.76-1.20), kalça kırığı için RR 1.16(%95 CI, 0.55-2.44) olarak bulunmuştur(102). Ancak bu çalışma kırık çalışması değildir ve hasta sayıları bu oranları tespit etmek için ayarlanmamıştır. Ayrıca hastalar genelde düşük risk grubunda olup başlangıçta sadece %15 hastada osteoporoz

olması sonuçların bu yönde kullanım değerini azaltmaktadır. WHI çalışmasında kırık oranlarını azaltıcı bir etkisi görülmüştür. Vertabral kırıklarda RR 0.66 (%95 CI, 0.44-0.98) ve kalça kırıklarında RR 0.66(%95 CI, 0.45-0.98) olarak tespit edilmiştir. Her on bin kadında kalça kırığı sayısının 15'ten 10'a indirilmiştir ve bu %34'lük azalma istatistiki olarak da anlamlıdır(103).

PARATİROİD HORMON(PTH)

Bu güne kadar kullanılmakta olan tedavi yöntemleri kemikteki yeniden oluşum oranının azaltarak etki etmektedir. Bu ilaçlarda BMD'de ortalama bir artış sağlamakta ve kırık oranını azaltmaktadır. Ancak BMD'deki kayıp tam anlamıyla yerine konmamakta ve mikromimari tam anlamıyla restore edilmemektedir. PTH ile yapılan çalışmalarda görüldü ki BMD 'de daha yüksek oranlarda artış sağlanabiliyor, vertebral-nonvertebral kırık oranları azaltılabiliyor ve trabeküler mikromimari düzeltilebiliyor(104-106). Kemiğin hem dış hem iç bölümünde yeni kemik oluşumu görülmekte, korteks ve trabeküler kalınlaşma olmakta ve trabeküllerin hem sayısı hem bağ dokusu artmaktadır. PTH fiziolojisi üzerine yapılan çalışmalarda devamlı yüksek dozlarda kemik rezorpsiyonunun arttığı, ancak günlük pulsatil yükselmelerinde anabolik etkilerinin ortaya çıktığı saptanmıştır(104). Genel olarak klinik çalışmalarda 2-3 yılda BMD'de %10-30 'luk bir artış sağladığı görülmüştür ve bu da antirezorptif ajanlara oldukça yüksek bir değer olarak dikkat çekmektedir(105,106). Neer ve ark. Tarafından osteoporotik kırığı olan 1637 hasta günlük subkutan teriparatid injeksiyonu ve plaseboya randomize edilmiş, çalışma sürerken hayvan deneylerinde yüksek oranda osteosarkom görülmesi üzerine ortalama kullanım 19 ay iken çalışma durdurulmuştur. Bu sürede 20 mikrogram dozunun vertebral kırıkları %65, nonvertebral kırıkları ise %50 oranında azalttığı saptanmıştır(106). 20 ve 40 mikrogram dozları ile BMD artışı sırasıyla vertebrada %9 ve 12, femur boynunda %3 ve 6 oranında olduğu görülmüştür. Toksikoloji çalışmalarında ratlarda osteosarkom oluşmasına rağmen, maymunlarda tespit edilmemiştir. Klinik çalışmalarda 3 yıl süresince tedavi alan 1000 hastada ne kemik ne de diğer dokulara ait tümörlerde bir artış görülmüştür ve bu bulgulara dayanarak kullanımı uygun bulunmuştur.

FLORİDLER

Floridler hidroksiapetilere tutunur ve osteoblastik aktiviteyi artırırlar. Vertebral BMD'yi lineer olarak yükseltirken kalça üzerindeki etkisi minimaldir. Plasebo kontrollü çalışmalarda kırık oranlarını azaltmadığı saptanmıştır(107,108). Bazı çalışmalarda ise kalça kırıkları üzerine kötü etkisi olabileceği öne sürülerek postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı uygun görülmemektedir. Yapılan bir meta analizde 646 hasta 5 çalışma beraber değerlendirildiğinde vertebral kırık için RR 0.67 (%95 CI, 0.38-1.19), nonvertebrallar içinse RR 1.46 (%95 CI, 0.92-2.32) olarak tespit edilmiştir(65)

STRONSIYUM RANELAT

Etkisini hem kemik yıkımını azaltarak hem de formasyonu artırarak gösterir. Preosteoklastların diferansiyasyonlarını inhibe eder, osteoklastik rezorpsiyonu azaltır, preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu artırır ve matür osteoblastlardan kollajen ve diğer proteinlerin sentezini indükler(109). Stronsiyum ranelat'ın etkinliği ve yan etkileri iki geniş katılımlı, çok merkezli, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir(110,111).

Her iki çalışmada da plasebo koluna D vitamini ve kalsiyum verilmiştir. Meunier ve ark. Tarafından yayınlanan 'Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention'(SOTI) çalışmasında 1649 postmenopozal kadın araştırmaya dahil edilmiş, bir gruba günde 2 g oral stronsiyum ranelat diğer gruba ise plasebo verilerek yıllık radyografide vertebral kırık yönünden ve 6 ay ara ile BMD ölçülerek 3 yıl boyunca takip edilmiştir(110). İlk yıl sonunda tedavi grubunda vertebral kırık riskinde %49 ve 3 yıl sonunda %41'lik azalma saptanmıştır. BMD yönünden 3 yıl sonunda lumbal vertebrada %14.4 ve femur boynunda %8.3 'lük bir artış saptanmıştır. Yan etkiler açısından plasebo grubu ile fark saptanmamış olup daire oranları başlangıçta bir miktar fazla olmakla beraber daha sonra istatistiki olarak anlamsız değerlerde olduğu gösterilmiştir. Sırt ağrılarını da azalttığı saptanmıştır. Reginster ve ark. Tarafından yayınlanan 'Treatment of Peripheral Osteoporosis'(TROPOS) çalışmasında 5091 hasta günde 2 g ve plasebo gruplarını randomize ederek 3 yıl sonunda karşılaştırmışlardır. Tüm nonvertebral kırıklarda rölatif riskte %16(P=0.04), yüksek riskli grupta kalça kırığında %36 ve vertebral kırıklarda %

39 'lük bir azalma saptanmıştır. Üç yıl sonunda BMD'de femur boynunda %8.2 ve total kalçada %9.8'lik bir artış olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler yönünden her iki grup arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir(111).



MATERYAL METOD

Çalışmaya, Ocak 2008 - Eylül 2008 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz polikliniğine başvuran hastalar içerisinde, kemik dansitometri sonucu osteoporoz tanısı konulup tedavi başlanan 74 olgu dahil edildi.

Çalışmaya; osteoporozu olan, sağlıklı, 39-75 yaş arası, kemik metabolizması etkileyecek sistemik hastalık ve kemik metabolizmasını değiştirme potansiyeline sahip ilaç kullanmayan ve BMD' de T-skor < -2.5 olan olgular alındı.

Tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayında kemik dansitometrisi tekrarlandı. Kemik mineral dansitesi (BMD) , lumbal omurga ve proksimal femurdan Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) yöntemiyle (Hologic QDR-4500W cihazı ile) ölçüldü. Tüm hastalar osteoporoz riskleri açısından sorgulandı (beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, özgeçmiş, soygeçmiş, jinekolojik ve obstetrik öykü).

Hastalar aldıkları tedavi protokolüne göre iki gruba ayrıldı. 1.grup (42 hasta) haftalık 70 mg alendronat (Fosamax/MSD) + günlük 1000 mg kalsiyum -880 İÜ Vitamin D3 (CALCİMAX-D3/BASEL) , 2.grup (32 hasta): haftalık 70 mg alendronat+2800 iu vitamin D (focavance/MSD) tedavileri planlanan toplam 74 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t-testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Servisinde toplam 74 olgu katılmıştır. Olgular “Grup I” (n=42), “Grup II” (n=32) hastadan oluşmaktadır. Olguların yaşları 39 ile 79 arasında değişmekte olup; ortalama yaşları 54.95 ± 7.44 'tür. Olguların 9'unda (%12.2) ek hastalık görülürken, 4 (%5.4) olguda ilaç kullanımı vardır.

Tablo 1: Demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Grup I (n=42)	Grup II (n=32)	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
⁺ Yaş	55,28±7,93	54,50±6,84	0,656
⁺⁺ Menapoz süresi(SAT)	9,21±7,31 (6)	8,00±5,03 (7)	0,771
⁺⁺ Parite	3,26±1,70 (3)	3,22±1,62 (3)	0,896
⁺ BMI	27,04±4,53	27,29±3,63	0,795

⁺Student t test ⁺⁺ Mann Whitney U test

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplara göre olguların sat süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplara göre olguların parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplara göre olguların BMI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 2: Lumbal vertebra T skorları

Lumbal vertebra total	Grup I (n=42)	Grup II (n=32)	⁺ p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tedavi Öncesi	0,72±0,05	0,75±0,06	0,018*
Tedavi Sonrası	0,75±0,06	0,80±0,08	0,012*
T.Ö-T.S ⁺⁺p	0,001**	0,001**	
•TÖ-TS % değişim	4,95±6,28 (4,39)	6,00±6,99 (4,84)	0,520

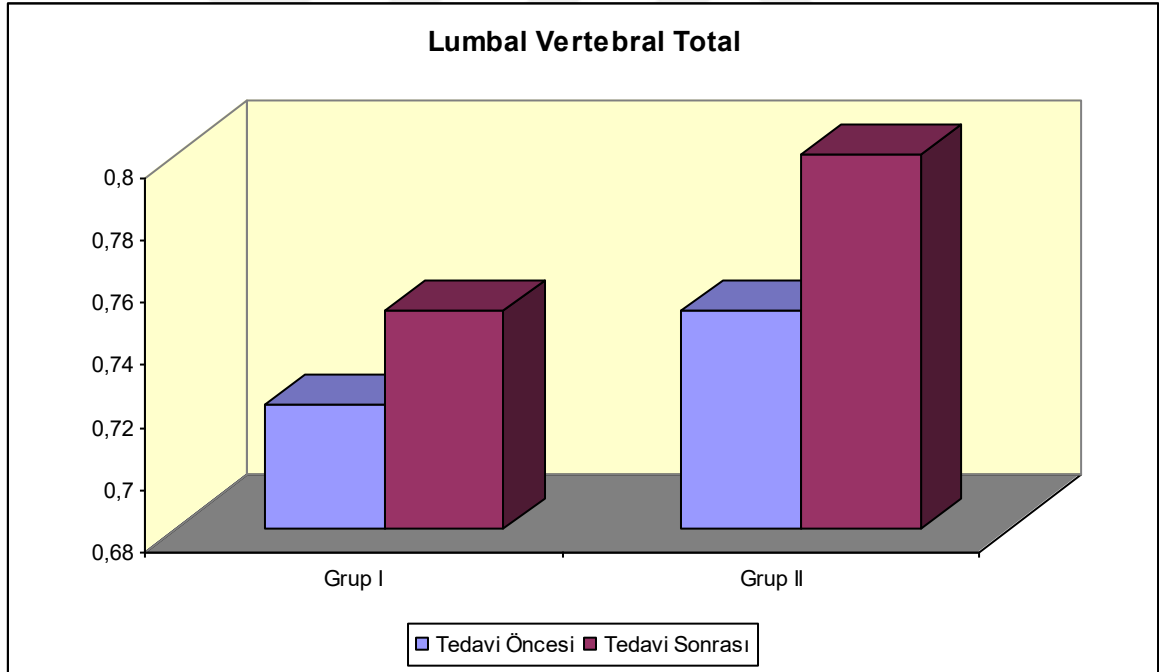
⁺Student t test

⁺⁺ Paired sample t test

• Mann Whitney U test

* p<0.05

** p<0.01



Şekil 1: Gruplara göre lumbal vertebral total düzeylerinin dağılımı

Grup I'in tedavi öncesi lumbal vertebra total düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0.05).

Grup I'in tedavi sonrası lumbal vertebra total düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0.05).

Grup I'in; tedavi öncesi lumbal vertebra total düzeylerine göre tedavi sonrasında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Grup II'nin; tedavi öncesi lumbal vertebra total düzeylerine göre tedavi sonrasında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası Lumbal vertebra total ölçümlerinin yüzde değişimleri açısından değerlendirme yapıldığında, Grup I'in %4,95 Grup II'nin %6,00 düzeyinde değişim göstermiş ve gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 3: Femur boynu T skorlar

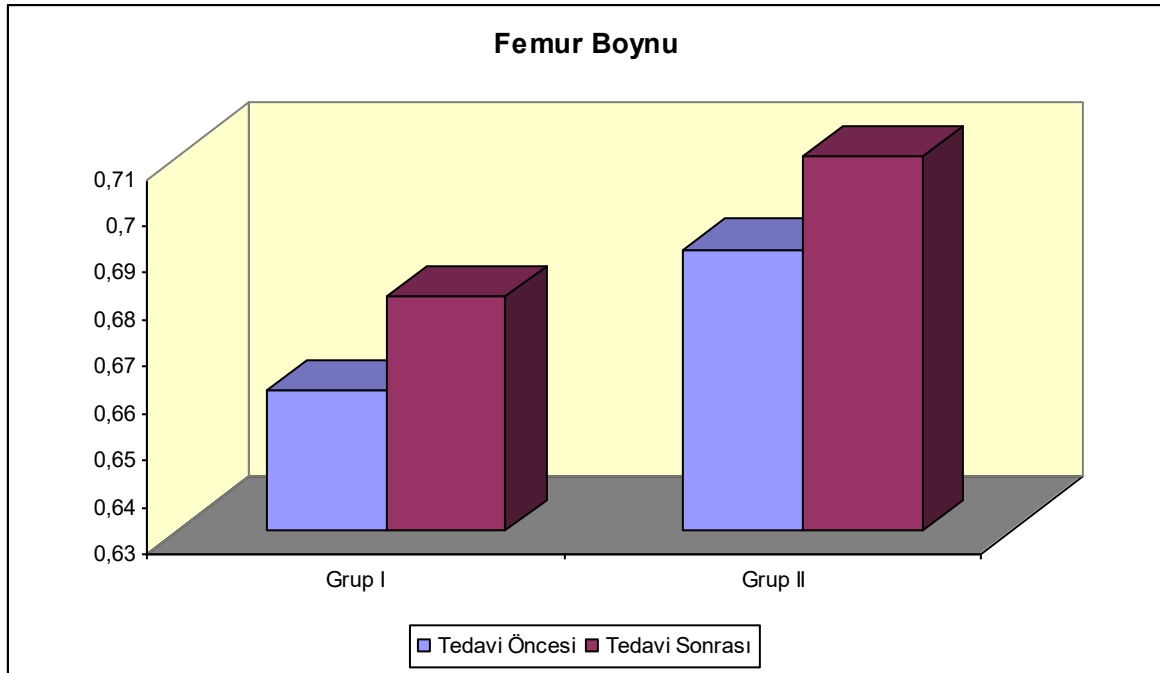
Femur Boynu	Grup I (n=42)	Grup II (n=32)	⁺ p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tedavi Öncesi	0,66±0,11	0,69±0,09	0,208
Tedavi Sonrası	0,68±0,11	0,71±0,08	0,180
T.Ö-T.S ⁺⁺ p	0,003**	0,024*	
•TÖ-TS % değişim	3,23±6,08 (2,39)	3,36±10,56 (3,92)	0,570

⁺Student t test

⁺⁺ Paired sample t test

• Mann Whitney U test

** $p<0.01$



Şekil 2: Gruplara göre femur boynu düzeylerinin dağılımı

Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası femur boynu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup I'in; tedavi öncesi femur boynu düzeylerine göre tedavi sonrasında görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası Femur boynu ölçümlerinin yüzde değişimleri açısından değerlendirme yapıldığında, Grup I'in %3,23 Grup II'nin %3,36 düzeyinde değişim gösterdiği ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmediği saptanmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda iki farklı kombinasyon tedavisi kullanan yaş ortalamaları 54.95 olan toplam 74 hasta üzerinde yapıldı. Gruplar arasında yaş, parite, menopoz süresi (SAT) ve BMI açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Yapılan çalışmalarda alendronate tedavisi ile lumbal vertebra BMD'de bir yıllık tedaviden sonra %4-5, femur boynunda %2.4 artış saptanmıştır(118-119). 9360 hastayı kapsayan ORAG meta analizinde alendronatın BMD'ye etkisi incelendiğinde 5 mg dozunda lumbal vertebrada %5.81 'lik artış sağlarken, 10-40 mg dozunda %7.48'lik bir artış oluşturmuştur. Kalça için bu değerler sırasıyla iki yıllık kullanım için %3.37 ve %4.24; 3-4 yıllık kullanım içinse %4.64 ve %5.60'dır(72).

Haftalık dozun değerlendirildiği bir çalışmada 10 mg 'lık günlük doz ile 70 mg ve haftada iki kez 35 mg dozu karşılaştırılmıştır. Vertebral BMD'de 2 yıl sonunda değişim sırasıyla %7.4, %6.8 ve %7.2; femur boynunda ise %4.3, %4.1 ve %4.3 olarak gözlenmiştir. Bu farklılıklar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(75).

Osteoporosis Research Advisory Group(ORAG) tarafından yapılan literatürdeki en kapsamlı meta analize 15 çalışma dahil edilmiş ve toplam 953 kalsiyum kullanan 1806 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada total vücut BMD 'sinde %2.05'lik bir artış (%95 CI, 0.24-3.86), lumbal vertebraldaki BMD artışını değerlendiren 9 çalışmada ortalama 1.66'lık bir artış(%95 CI, 0.92-2.39) saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde tek başına kalsiyumun BMD üzerinde hafif artırıcı bir etkisi olduğu saptanmıştır(56).

Tucci tarafından yapılan 478 postmenopozal hastayı kapsayan plasebo kontrollü bir çalışmada günlük 10 mg alendronate+1000 mg kalsiyum ile günlük sadece 1000 mg kalsiyum alan gruplar karşılaştırılmıştır. 3 yıl sonunda tedavi grubunda BMD'de omurgada %9.6 artış saptanırken, plaseboda %0.8-1.6 azalma saptanmıştır(112).

Yan Y ve ark. Postmenopozal osteoporozu olan 560 hasta üzerinde yaptıkları 12 aylık plasebo kontrollü çalışmada haftalık 70 mg alendronate alan hastalarda BMD

artışı lumbal vertebrada %4.87, femur boynunda %2.47, placebo grubunda ise lumbal vertebrada %0.4, femur boynunda %0.31 olmuştur(113).

Schnitzer T ve ark. Postmenapozal osteoporozu olan 1258 hasta üzerinde yaptıkları 12 aylık çalışmada lumbal vertebra BMD artışı; haftalık 70 mg alendronate alan hastalarda %5.1, haftada iki kez 35 mg alendronate alan hastalarda %5.2 ve günlük 10 mg alendronate alan hastalarda ise %5.4 saptamışlardır. Aynı zamanda femur boynunda da anlamlı BMD artışı saptamışlardır. Dozlar arasında istatistiki açıdan bir fark saptamışlardır(114).

Cecilia D ve ark. Postmenapozal osteoporozu olan 239 hasta üzerinde yaptıkları 12 aylık çalışmada, 500 mg kalsiyum-400 IU vitamin D3/günlük+70 mg alendronate/haftalık alan hastalarda femur boynu BMD artışı %2.57 saptamışlardır(115).

Luckey M ve ark. Postmenopozal osteoporozu olan 223 hasta üzerinde yaptıkları 12 aylık çalışmada; haftalık 70 mg alandronate alan hastalarda lumbal vertebrada %4.4 BMD artışı saptamışlardır(116).

Rosen CJ ve ark. Postmenopozal osteoporozu olan 520 hasta üzerinde yaptıkları 12 aylık çalışmada; haftalık 70 mg alandronate alan hastalarda femur boynu BMD artışını %3.4 olarak saptamışlardır(117).

Benzer şekilde çalışmamızda da Grup 1 de 1 yıllık tedavi sonunda lumbal vertebra BMD %4,95 femur boynuda %3.23'lük bir artış saptanmış olup bu artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ve çıkan sonuçlar literatürle uyumludur. Ayrıca lumbar omurgadaki BMD artışı femurdaki BMD'ye oranla daha fazla olduğu saptandı. Bu durum daha önce bahsedildiği gibi trabeküler kemikteki döngünün kortikal kemiğe göre daha fazla olması ile açıklanmaktadır.

Haftalık tek preparat halinde kullanılan 70 mg alendronate+2800 İU Vitamin D3 alan Grup 2'deki hastalarda 1 yıllık tedavi sonunda lumbal vertebrada total BMD 'de %6.00, femur boynunda %3.36'lık bir artış saptanmıştır ve bu artışlar istatistiksel

anlamda ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Grup 1 ile yapılan karşılaştırmada tedavi başarısı açısından istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır. Lumbal vertebradaki artışın femur boynuna kıyasla daha fazla olması daha önce bahsedildiği gibi kortikal kemikteki kemik turnover'ının daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Bu tedavi kombinasyonu açısından literatüre baktığımızda sadece iki çalışma mevcuttur. Binkey N. ve arkadaşları çalışmasında, 24 hafta boyunca tek doz alınan 70 alendronat ve 2800 IU kolekalsiferol içeren tablete ilave olarak 2800 IU D3 vitamini alımının, D vitamini toksisitesi oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Bu kombinasyonun, gerekli olan minimum D vitamini karşıladığı belirtilmiş ve kemik kaybının tedavisinde etkin bir seçenek olduğu vurgulanmıştır (118).

Rocker R. ve arkadaşların yaptıkları çalışma Binkley ile paralel sonuçlar içermektedir (119). Her iki çalışmada bu tedavi kombinasyonunun tolabilitesi ve toksisitesi üzerinde durulmuştur. Görüldüğü gibi her iki çalışmada kullanılan kombinasyonun BMD üzerindeki etkisine değinilmemiştir. Bizim yaptığımız çalışma bu açıdan bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak her iki grupta da uygulanan bir yıllık tedavi kombinasyonları osteoporozlu hastalarda BMD de istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladığını gördük. Haftalık 70 mg alendronate ve günlük 880 IU vitamin D3 ile 1000 mg kalsiyum alan grupta (Grup 1), kemik BMD'ki artış oranları istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle uyumlu bulundu. Haftalık 70 mg alendronate ile 2800 IU vitamin D3 alan grupta (Grup 2), kemik BMD'ki artış oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu tedavi kombinasyonunun kemik BMD üzerine olan etkisi açısından literatürde yayın bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışma bu açıdan bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Grupları karşılaştırdığımızda tedavi sonuçları açısından istatistiksel bir fark saptamadık. Her iki grupta da lumbal vertebradaki BMD artışı, femur boynundaki BMD artışına kıyasla daha fazla bulundu. Buda daha önce bahsettiğimiz gibi trabeküler kemikteki turnover hızının kortikal kemikten daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Grup 2'de hastaların haftalık tek preparat alması hasta uyumu açısından daha kullanışlı bir tedavi planı oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz tedavisinde alendronate 70 mg+2800 IU D vitamini/haftalık ve alendronate 70 mg/haftalık+1000 mg kalsiyum-880 IU D vitamini/günlük kullanan hastaların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmada osteoporoz tanısı konulup tedavi başlanan 74 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar, Grup 1 (42 hasta)haftalık 70 mg alendronat+günlük 1000 mg kalsiyum -880 ıu Vitamin D3 , Grup 2 (32 hasta): haftalık 70 mg alendronat+2800 ıu vitamin D tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayında kemik dansitometri tekrarlandı.

BULGULAR: Tedavi öncesine göre tedavi sonrası Lumbal vertebra BMD total ölçümlerinin yüzde değişimleri açısından değerlendirme yapıldığında, Grup I'in %4,95 Grup II'nin %6,00 düzeyinde artış gösterdiği saptandı . Femur boynu ölçümlerinin yüzde değişimleri açısından değerlendirme yapıldığında, Grup I'in %3,23 Grup II'nin %3,36 düzeyinde artış gösterdiği saptandı . Her iki grupta da tedavi ile femur ve lumbal vertebra BMD artışları istatistiksel olarak anlamlı bulundu, gruplar arasında ise fark saptanmadı.

SONUÇ: Sonuç olarak her iki grupta da uygulanan bir yıllık tedavi kombinasyonları osteoporozlu hastalarda kemik BMD 'de istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sağladığını gördük. Her iki grupta da lumbal vertebradaki BMD artışı, femur boynundaki BMD artışına kıyasla daha fazla bulundu. Grupları karşılaştırdığımızda tedavi sonuçları açısından istatistiksel bir fark saptamadık.

SUMMARY

OBJECTIVE: To compare the efficacy of alendronate 70 mg +2800 IU vitamin D/week and alendronate 70 mg/week +1000 mg calcium +880 IU Vitamin D3 daily for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

DESIGN AND INTERVENTION: This was an 12-month, randomized trial of alendronate +2800 IU vitamin D/week and alendronate/week +1000 mg calcium +880 IU Vitamin D3 daily for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Inclusion criteria was lumbar spine or total hip BMD of ≤ -2.5 SD or ≤ -1 SD in the presence of fragility fracture. Exclusion criteria included skeletal disease other than induced osteoporosis, history of cancer, gastrointestinal disorders, renal impairment, previous bisphosphonate therapy, or previous treatment with other osteoporosis medications. Eligible participants were randomly allocated to alendronate/week +1000 mg calcium +880 IU Vitamin D3 daily (group I, n:42) and receive alendronate +2800 IU vitamin D/week (group II, n:32). Study visits were at baseline and after 12 months' intervention.

OUTCOME MEASURES: The primary outcome measure was the change in lumbar spine and total hip BMD.

RESULTS: After treatment, lumbar spine BMD increased 4.95% in group I and 6% in Group II respectively. Total hip BMD was also increased 3.23% in group I and 3.36% in Group II respectively. No significant difference were detected between two groups in Lumbar spine BMD and total hip BMD respectively ($P > 0.05$)

CONCLUSION: Lumbar spine BMD and total hip BMD significantly increase in the treatment of alendronate 2800 IU vitamin D/week and alendronate/week +1000 mg calcium +880 IU Vitamin D3 daily for the treatment of postmenopausal osteoporosis. No significant difference was detected in BMD parameters between two treatments groups.

KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
ATP	Adenozin Trifosfat
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BRUs	Bone Remodeling Units
Ca	Kalsiyum
DEXA	Dual Enerji X-Ray Dansitometri
DPA	Dual Foton Absorbsiyometri
EVOS	The European Vertebral Osteoporosis Study
FDA	Food and Drug Administration
HERS	Heart and estrogen/progestin replacement study
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
MR	Magnetik Rezonans
MSD	Merck & CO.INC.(USA)
NCSS	Number Cruncher Statistical System
ORAG	Osteoporosis Research Advisory Group
PROOF	Prevent Recurrence of Osteoporosis Fractures
PTH	Paratiroid Hormon
QMR	Kantitatif Magnetik Rezonans
SAT	Son Adet Tarihi
SERM	Selektif Estrojen Reseptör Modölatörleri
SEXA	Single Enerji X-Ray Dansitometri
SOTI	Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention
SPA	Single Foton Absorbsiyometri
TROPOS	Treatment of Peripheral Osteoporosis
VERT	Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy
WHI	Women's Health Initiative
USA	United States of America

KAYNAKLAR

- 1.Akyüz G, Ofluoğlu D: Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi: Y Gökçe Kutsal(Ed); Osteoporoz, Modern tıp seminerleri,19, Ed, Güneş Kitapevi, Ankara,2001 s:204-11
- 2.Eskiyurt N,Akyüz G; Osteoporoz: Genel bir değerlendirme. Y Karaaslan, G Akyüz(Ed) Osteoporoz Top 40 . MD Yayıncılık, Ankara,2002, s:1-22
- 3.Eryavuz Sarıdoğan M.Osteoporoz epidemiyolojisi. Y Gökçe Kutsal(Ed); Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri,19,Ed.,Güneş Kitapevi,Ankara,2001,s:6-21
- 4.Cauley JA. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int 2000;11:556-61.
- 5.Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR Vertabrel Fractures and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 1999, 159:1215-20
- 6,Osteoporosis Prevention, diagnosis and therapy'national institutes of health consensus development conference statement,2000, 27-29 vol 17,no 1,pp1-36
- 7.Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int 2,1992:285-9.
- 8.Diagnosis and prophylaxis, and treatment of osteoporosis Consensus Development Conference Am J Med, 1993;94:646-50
- 9.Frost HM: The mechanostat: A proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. Bone Min 1987;2:73-85
- 10.Christian CA: General principles of fracture treatment . In: Canale ST (ED) Campbell's Operative Orthopaedics.9 th ed. St Louis: Mosby,1998:1993-2041

11. Price P, Pathermore J, Deftos J: New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 1980;66:878
12. Walker K, Walter G, Cooper C. Recent developments in epidemiology of osteoporosis. *Curr Opin Rheum* 2002;14(4):411-5
13. Faciszewski T, McKiernan F. Calling all vertebral fractures classification of vertebral compression fractures: A consensus for comparison of treatment and outcome. *J Bone Miner Res* 2002;17(2):185-91
14. O'Keefe D. Morphometry. *Radiologic clinics of North America* 1991;29(1):165-74
15. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8
16. Parfitt A.M, The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis'' *Metabol. Bone Dis Relat Res* 1984; (4): pp1-6
17. Parfitt A.M, Bone remodeling: Relationship to the amount and structure of bone, and pathogenesis and prevention of fractures, in osteoporosis, 1988; Raven Pres.:45-94.
18. Boskey A.L, 1990'' Bone Mineral and Matrix'' The orthopedic clinics of North America vol 21, no 1, pp19-29
19. Mundy G.R . Bone remodelling and its Disorders .1999, Second Edition, S:1-12
20. Cummings RC: Calcium intake and bone mass: A quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 194-201

- 21.Dawson-Hughes B, Dalla GE, Kral EA, et al: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323:878-83
- 22.Teegarden D, Lyle RM, McCabe GP, et al: Dietary calcium, protein, and phosphorus are related to bone mineral density and content in young women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:749-54.
- 23.Holbrook TL, Baret-Connor E: Calcium intake: Covariates and confounders. *Am J Clin Nutr* 1991;53:741-4
- 24.Tüzün F, Akırmak Ü, Dinç A: Osteoporoz risk faktörleri. Tüzün F, Akırmak Ü (eds). *Kemik ve eklem dekadında osteoporoz*, Aventis, İstanbul, 2002,S:37-43
- 25.Alaimo K, McDowell MA, Brief RR, et al: Dietary intakes of vitamins, minerals and fiber of persons ages 20 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase I, 1988-91. National Center of Health Statistics. Hyattsville, MD. Advance data from vital and health statistics 1994; no. 258.
- 26.Cohen AJ, Roe FJ: Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol* 2000;38(2-3):237-53
- 27.Mizushima S, Tsuchida K, Yamori Y: Preventive nutritional factors in epidemiology: Interaction between sodium and calcium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;26(7):273-5
- 28.Ho SC, Chen YM, Woo JLF, et al: Sodium is the leading factor associated with urinary calcium excretion in Hong-Kong Chinese adults. *Osteoporos Int* 2001;12(9):723-41
- 29.Evans Ce, Chungtai AY, Blumsohn A, et al: The effect of dietary sodium on calcium metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(6):394-9

30. Dawson-Hughes B, Harris SS: Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:773-9
31. Barzel US, Massey LK: Excess dietary protein can adversely affect bone. *J Nutr* 1998;128:1051-3.
32. Rizzoli R, Bonjour JP: Osteoporosis in the frail elderly: A special case. 9th Advanced Training Course on Osteoporosis 2000;pp41-7
33. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R: Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996; 18:139-44
34. Ilich JZ, Kerstetter JE: Nutrition and bone health revisited: a story beyond calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19(6):715-37
35. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM: Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1831-9
36. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA: Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 1988;4(3):265-77
37. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, et al: Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:727-36
38. Slemenda CW: Cigarettes and the skeleton. *N Engl J Med* 1994; 330:430-1
39. Holbrook TL, Brett-Connor E: A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *Br Med J* 1993; 306: 1509-10

40. Chow R, Homison J.E Effect of 2 randomised exercise programs on bone mass Br. Med. J 1987;295:1441
41. Nelson ME, Fiatarone MA: Effect of high intensity strength, training on multiple risk factors for osteoporosis Jam. Med Ass 1994;272: 1909
42. Hallaç M. Kemikte mineral yoğunluğu değerlendirmesinde görüntüleme yöntemleri. Osteoporoz sempozyum kitabı 2005;S:63-86
43. Lundeen GA, Kneet SL, et al. The contribution of cortical and cancellous bone to Dual-energy X-ray absorbsiometry measurments in the proximal femur. Osteoporos Int 2001;12:192-8.
44. Genant H, Czerwinski E. Current development of imaging of osteoporosis . Osteoporos Int 2001;12(suppl I). S.4(abstr).
45. Kanis JA, Black D,V et al. A new approach to the development of assessment for osteoporosis. Osteoporos Int 2002;13(7):527-36.
46. Bernarden M, Pereria S, et al. Comparison between dual X-Ray absorbsiometry and quantitative ultrasound parameters in different population. Osteoporos Int 2002;13(suppl 1).S.213(abstr)
47. Ott SM. When bone mass fails to predict bone failure. Calcif Tissue Int 1993;53:7-13
48. Hans D, Wu C, Njeh CF, Zhao S, Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. Calcif Tissue Int 1999;64:18-23
49. Glüer CC.(The International Quantitative Ultrasound Consensus Group) Quantitative ultrasound technique for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. J Bone Miner Res 1997;12:1280-8

50. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Kral EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83
51. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Longterm effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5
52. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6
53. Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet: not justified by present evidence. *BMJ* 1989; 298:137-40
54. Nordin BEC, Heaney RP Calcium supplementation of the diet: justified by evidence . *BMJ* 1990;300:1056-60
55. Cumming R, Cumming S, Nevitt M, Scott J, Ensrud K, Vogt T, Fox K. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997;145:927-35
56. Beverley Shea, GEORGE Wells, Ann Cranney, The Osteoporosis Methodology Group, and The Osteoporosis Research Advisory Group. VII Meta-Analysis of Calcium Supplementation for Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23(4):522-9
57. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women . *N Engl J Med* 1992;327:1637-42
58. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.

59. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6
60. Emmanuel Papadimitropoulos, George Wells, Beverley Shea. The Osteoporosis Methodology Group, And The Osteoporosis Research Advisory Group VIII: Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women *Endocrine Reviews* 2002;23(4):560-9
61. Fleisch H, Biphosphonates . In Marcus R, Friedman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*, San Diego, Academic Press, 2001, 2nd edn. pp 449-67
62. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronat therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71
63. Watts NB, Haris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronat treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9
64. Haris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronat treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95:557-67
65. Ann Cranney, Gordon Guyatt, Lauren Griffith, George Wells, Peter Tugwell, Clifford Rosen. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. IX: Summary of Meta-Analysis of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23(4):570-8
66. Karpf DB, Shapiro DR, Seman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, Haris ST, Santora AC II, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention of non vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis . Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997;277:1159-64

67. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Tomer JA, Quandt SA, Reis TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group *Lancet* 1996;348:1535-41
68. Rodan GA, Sedor JG, Balena R. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporosis Int* 1993;3(Suppl 3):S7-12
69. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475-80
70. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates AJ, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporosis women. *Bone* 2000;27:687-90
71. Boivin GY, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002;43:535-7
72. Ann Cranney, George Wells, Andrew Willan. The Osteoporosis Methodology Group, and The Osteoporosis Research Advisory Group. II Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23(4):508-16
73. Henry G. Bone, David Hosking, Jean-Pierre Devogelaer. for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99
74. Tıraş MB, Noyan V, Yıldırım M, Daya S. Effects of alendronate and hormone replacement therapy alone or in combination on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective randomized study. *Human Reprod.* 2000;15:2087-92

75. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Rouz C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ; Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1988-96

76. Blumel JE, Castelo-Branco C, Cuadra G, Maciver L, Moreno M, Haya J, et al. Alendronate daily, weekly in conventional tablets and weekly in enteric tablets: preliminary study on the effects in bone turnover markers and incidence of side effects. *Obstet Gynaecol.* 2003;23(3):278-81

77. Haris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282:1344-52

78. Reginster J, Mine HW, Sorensen OH. Randomized trial of the effects of the risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteopor. Int.* 2000;11:83-91

79. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *NEJM.* 2001;344:333-40

80. Ann Cranney, Peter Tugwell, Jonathan Adachi. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. III Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23(4):517-23

81. Haris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):757-76

82. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteopor. Int.* 2003;14(5):437-41

83.Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd,Schimmer RC, Mahoney P, Hughes c,et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteopor. Int.* 2004;15:231-37

84. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, Borges JL, Cosman F, Ragi-Eis S, Recknor C, Zerbini CA, Neate C, Sedarati F, Epstein S. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clin Ther.* 2009 Apr;31(4):751-61.

85.Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, Horowitz Z, Kerzberg E, Bianchi G, Kendler D, Leung P, Man Z, Mesenbrink P, Eriksen EF, Black DM; for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;9:1077-9

86.Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, Cummings SR, Delmas PD, Palermo L, Mesenbrink P, Cauley JA; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3215-25.

87.Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. For the multiple outcomes of roloxifene evaluation investigators(MORE).*JAMA*,1999;282:637-45

88.Carstens JH Future horizons for calcitonin: a US perspective. *Calcif Tissue Int* 1991;49(Suppl 2):S2-6

89.Plosker GL, McTavish D Intranasal salcatonin: a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996;8:378-400.

90. Eddy DM Osteoporosis: a review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998;8:S1-5
91. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. For the PROOF Study Group. *American Journal of Medicine* 2000;109:267-76
92. Ann Cranney, Peter Tugwell, Nicole Zytaruk, the osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. VI. Meta-Analysis of Calcitonin for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23(4):540-51
93. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980;2:1151-4
94. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96
95. Pors Nielsen S, Barenholdt O, Hermansen F, Munk-Jensen N. Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential oestrogen/progestin treatment. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;101:319-24
96. Nieves JW, Komar L, Comsan F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of oestrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;67:18-24
97. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-61
98. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1141-6

99. Lindsay R, Hart DM, Fogelman I. Bone mass after withdrawal of oestrogen replacement. *Lancet* 1981;1:729
100. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7.
101. George Wells, PETER Tugwell, Beverley Shea. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group V. Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women *Endocrine Reviews* 2002;23(4):529-39
102. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. For the Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA*, 1998;280:605-13
103. Writing Group for the Women's Health Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002;288:321-33
104. Dempster DW, Comans F, Parisien M. Anabolic actions of parathyroid hormones on bone. *Endoc. Rew*, 1993;14:690-709
105. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet*, 1997;350:550-5
106. Neer RM, Amaund C, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM*, 2001;344:1434-41.
107. Meunier PJ, Serbert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOS study. *Osteoporos Int* 1998;8:4-12

108. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-9
109. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9
110. Meunier PJ, Roux C, Seman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68
111. Reginster JY, Seman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-28
112. Tucci JR, Tonino RP, Embey RD, et al. Effects of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501
113. Yan Y, Wang W, Zhu H, Li M, Liu J, Luo B, Xie H, Zhang G, Li F; The efficacy and tolerability of once-weekly alendronate 70 mg on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):471-8. Epub 2009 Apr 3.
114. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)*. 2000 Feb;12(1):1-12.

- 115.Cecilia D, Jódar E, Fernández C, Resines C, Hawkins F. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. *Osteoporos Int.* 2009 Jun;20(6):903-10. Epub 2008 Oct 28.
- 116.Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RD, Simon J, Sackarowitz J, Palmisano J, Chen E, Petruschke RA, de Papp AE. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause.* 2004 Jul-Aug;11(4):405-15.
- 117.Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE; Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1261-4
- 118.Binkey N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren Ö, Holick MF, Mine HW, Liu M, Lamotta A, West JA, Santora AC. Alendronate/vitamin D3 70 MG/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: Results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone* 2009;44:639-47
- 119.Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L, Hawkins F, Delmas PD, Rosen C, Emkey R, Salzmann G, He W, Santora AC. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: Results of a 15-week randomized controlled trial. *Current Med Reserch and Opinion.* Vol.22,NO.9,2006,1745-55