

Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Alendronat ve Kalsitriol Kombine Tedavisinin Alendronat ve Kalsitriolün Monoterapisi İle Kıyaslanması

Dr.Levent ÖZGÖNENEL (1), Dr.Ebru ÖZGÖNENEL (2), Dr.Şule TÛTÛN (3), Dr.Ali YAKŞI (4)

ÖZET

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde çok çeşitli yönlerden etkili ilaçların varlığı, kombinasyon tedavisinin etkili olacağını düşündürmektedir. Bu çalışmadaki amacımız alendronat ve kalsitriol ayrı ayrı alan hastalarla alendronat+kalsitriol kombinasyonu uygulanan hastalardaki kemik mineral yoğunluğundaki değişimleri karşılaştırmaktır. Yaşları 45-65 arasında olan 40 osteopenik postmenopozal dönemdeki bayan hasta 6 ay boyunca bu amaçla takip edildi. Hastalar dört ayrı gruba ayrıldı: ilk grup 10mg/gün alendronatla, ikinci grup sadece 500mg/gün kalsiyumla, üçüncü grup 0.5µg/gün kalsitriol ve 10mg/gün alendronat kombinasyonu ile, dördüncü grupta 0.5µg/gün kalsitriol uygulanarak takip edildi. 6 aylık tedavi dönemin başlangıcında ve sonunda lomber bölge ve femur boynu seviyelerinde kemik mineral yoğunluğu ve kemik metabolizmasının biokimyasal analizleri elde edildi.

2.ve 4.gruba kıyasla, 1.ve 3.grupta alkalin fosfatase seviyelerinde belirgin düşüş dikkati çekmekteydi. Lomber bölgenin kemik mineral yoğunluğu ölçümleri 1.ve 3.grupta belirgin seviyede yükselmiştir. Femur boynu kemik mineral yoğunluğunda hiçbir grupta anlamlı bir artış saptanmadı. Sonuç olarak kombinasyon tedavisinin kemik mineral yoğunluğundaki olumlu etkilerine rağmen tedavide ilk 6 ay içinde monoterapiye üstünlüğü olmadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler:Osteoporoz, alendronat, kalsitriol, kombine tedavi.

SUMMARY

“Comparison of alendronate + calcitriol combination treatment with monotherapy of alendronate and calcitriol in postmenopausal osteoporosis”

Purpose: Osteoporosis is a silent epidemic illness of our modern world. It is characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. With the availability of several classes of drugs to treat or prevent osteoporosis, the possibility exists that combination therapy might have a favorable effect on bone mineral density.

Methods: To evaluate the effect of a combined treatment with alendronate and calcitriol on bone mineral density in 6 months; 40 osteopenic postmenopausal women, aged 45-65 years were randomised into four groups. The first group was treated with alendronate (10mg/day). The second group received only with calcium (500mg/day). The third group received calcitriol (mg/day) plus alendronate (10mg/day). The fourth group received calcitriol (0.5mg/day). Bone mineral density measurements at the level of lumbar spine and femoral neck and analyses of bone metabolism were made at the beginning and end of the therapy period (6 months).

Results: In comparison with either second (calcium) and fourth (calcitriol) group, decrease in alkali phosphatase (ALP) values was more significant in the first (alendronate) and third (alendronate+calcitriol) group. Significant increases in lumbar spine bone mineral density were found in the first and third group. No significant increase in femoral neck bone mineral density were found in any group.

Key Words: Osteoporosis, alendronate, calcitriol, combination treatment

GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikromarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artma ile seyreden, morbiditesi ve mortalitesi yüksek metabolik ve sistemik bir iskelet doku hastalığıdır.

Osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıklar yaşlılarda ve özellikle kadınlarda önemli bir problemdir. Osteoporoz tedavisinde ana amaç özellikle vertebra, kalça ve ön kol kırıklarının önlenmesidir. Günümüzde osteoporoz tedavisi için çok sayıda yöntem önerilmiştir. Güçlü anti-rezortif etkiye sahip ilaçlar olan bifosfonatlar ve aktif D vitamini kalsitriolün osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde önemli roller aldığını kanıtlayan pek çok çalışma olmasına karşın, bu ilaçlar üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir. Birçok çalışmada kalsitriolün bağırsaktan kalsiyum emilimini arttırmada ve kemik kitlesinin kaybını azaltmada etkili olduğu saptanmıştır. Alendronat da bifosfonatlar arasında güçlü ve selektif osteoklastik aktive inhibitörü olan bir ilaçtır. Alendronatla yapılan bir çok çalışmada kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve kırık riskini azalttığı saptanmıştır (1-3).

Bu çalışmanın amacı 45-65 yaş arası postmenopozal dönemde bulunan sağlıklı bayanlarda kalsitriol ve alendronat kombine tedavisinin; kalsiyum, alendronat, kalsitriol monoterapisi ile kıyaslayıp kombine tedavinin ve monoterapilerin etkinliklerini karşılaştırmak ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, en az iki yıldır postmenopozal dönemde bulunan 40 hasta dahil edildi.

Böbrek, karaciğer fonksiyonları normal, gastrointestinal şikayeti olmayan, sekonder osteoporozu olmayan ve kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç almayan, dual energy x-ray absorptiometri (DEXA) Lunar DPX-L dansitometri cihazıyla kemik yoğunluk ölçümleri femoral ve lomber bölgede en az -2 T- skoru ve daha düşük skorlu olan hastalar randomize olarak çalışmaya alındı.

Hastalardan 10 postmenopozal dönemdeki hastaya 10mg/gün alendronat sabah kahvaltıdan en az yarım saat önce aç karına verildi. 10 postmenopozal dönemdeki hastaya kalsitriol 0.5µg/gün verildi. Diğer 10 hastaya alendronat 10mg/gün + kalsitriol 0.5µg/gün verildi. Kontrol grubu olarak alınan 10 hastaya da 500mg/gün elementer kalsiyum verildi. Hastaların ilk başvurularında dermografik özellikleri belirlendi. Başlangıç, 3. ay ve 6. ayda serum kalsiyum, kreatin, fosfor, alkalin fosfat, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor düzeylerine bakıldı. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü başlangıçta ve 6. ayda lomber ve femoral bölgelerinden dual energy X-Ray ab-

sorbtiometri (DEXA) lunar DPX-L dansitometri cihazı kullanılarak yapıldı.

2 hasta kontrol takiplerine gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda kruskal wallis, mann withney ve wilcoxon testleri kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında boy, kilo, menapoz yaşı ve süresi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Sadece kalsitriol grubunun yaş ortalaması kalsiyum grubunun yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksekti (Tablo 1).

	ALENDRONAT		KALSIYUM		KOMBİNE		KALSİTRİOL		P
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
Yaş	57,20	3,99	52,67	6,44	58,60	5,04	60,67	4,44	,013*
Boy	155,80	6,91	156,33	6,18	152,20	6,83	153,00	8,19	,450
Kilo	71,10	12,79	66,44	9,07	66,60	7,90	68,00	10,20	,734
Menopoz yaşı	47,40	4,67	44,67	4,80	48,00	6,86	48,33	4,36	,530
Menopoz süresi	9,80	4,29	8,00	4,87	11,40	5,42	13,00	4,64	,242

Tablo 1: Gruplar arasında boy, kilo, menopoz yaşı ve süresi bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. p>0.05

Çalışmaya alınan 40 hastadan 2'si yan etki belirtmeden takiplere gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar.

Kemik Kitlesindeki Değişiklikler: Gruplar arasında tedavi öncesinde L1-4 kemik mineral yoğunluğu ve L1-4 T skoru ile Femur Boyu Kemik Mineral Yoğunluğu ve T skoru bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo 2).

TEDAVİ	ALENDRONAT		KALSIYUM		KOMBİNE		KALSİTRİOL		P
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
ÖNCESİ									
L1-L4KMY	,82	0,09	,87	0,09	,77	,12	,85	0,07	,226
L1-L4 T skoru	-2,61	,79	-2,54	,77	-3,20	,84	-2,54	,36	,190
FemurKMY	,72	,11	,84	,13	,73	,11	,82	,12	,085
Femur T skoru	-2,09	,89	-1,24	,93	-2,00	,91	-1,67	,68	,240

Tablo 2: Gruplar arasında tedavi öncesinde L1-4 KMY ve T skoru ile Femur KMY ve T skoru bakımından anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Gruplar arasında tedavi sonrasında da L1-4 kemik mineral yoğunluğu ve L1-4 T skoru ile Femur Boyu Kemik Mineral Yoğunluğu ve T skoru bakımından anlamlı

bir fark bulunmamaktaydı (Tablo 3).

TEDAVİ SONRASI	ALENDRONAT		KALSİYUM		KOMBİNE		KALSİTRİOL		P
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
L1-L4 KMY	,84	0,09	,88	0,09	,80	,12	,90	0,09	,269
L1-L4 T skoru	-2,34	,83	-2,56	,82	-2,86	,77	-2,22	,58	,345
Femur KMY	,72	,12	,79	,10	,76	,12	,83	,12	,280
Femur T skoru	-2,00	,88	-1,56	,87	-1,63	,75	-1,57	,69	,532

Tablo 3: Gruplar arasında tedavi sonrasında L1-4 KMY ve T s-koru ile Femur KMY ve T skoru bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Kombine tedavi uygulanan grupta tedavi sonrasında L1-4 Kemik Mineral Yoğunluğu ve T skorunda anlamlı bir artış gözlemlendi (Tablo 4).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
L1-L4 KMY	,77	,12	,80	,12	,032*
L1-L4 T skoru	-3,20	,84	-2,86	,77	,008**
Femur KMY	,73	,11	,76	,12	,108
Femur T Skoru	-2,00	,91	-1,63	,75	,077

Tablo 4: Kombine tedavi uygulanan grupta tedavi sonrasında L1-L4 KMY ve T skoru değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede artmıştır. $p<0.05$ ve $p<0.01$

Alendronat grubunda tedavi sonrası L1-4 T skoru anlamlı derecede artmıştır (Tablo 5).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
L1-L4 KMY	,82	9,58E-02	,84	9,88E-02	,327
L1-L4 T skoru	-2,61	,79	-2,34	,83	,006**
Femur KMY	,72	,11	,72	,12	-
Femur T Skoru	-2,09	,89	-2,00	,88	,447

Tablo 5: Alendronat grubunda tedavi sonrasında L1-L4 T skoru anlamlı derecede artmıştır. $p<0.01$

Hiçbir grupta femur boynu kemik mineral yoğunluğu ve T skorunda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış olmamıştır. Kalsiyum alan grupta tedavi sonrasında femur boynu kemik mineral yoğunluğu ortalaması anlamlı derecede düşmüştür (Tablo 6).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
L1-L4 KMY	,87	9,05E-02	,88	9,66E-02	,909
L1-L4 T skoru	-2,54	,77	-2,56	,82	,947
Femur KMY	,84	,13	,79	,10	,029
Femur T Skoru	-1,24	,93	-1,56	,87	,060

Tablo 6: Kalsiyum grubunda tedavi sonrasında Femur KMY ortalaması anlamlı derecede düşmüştür. $p< 0.05$

Kalsitriol grubun L1-4 kemik mineral yoğunluğu ve T skoru, femur kemik mineral yoğunluğu ve T skorunda tedavi öncesine göre anlamlı derecede bir artış olmamıştır (Tablo 7).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
L1-L4 KMY	,85	7,12E-02	,90	9,89E-02	,126
L1-L4 T skoru	-2,54	,36	-2,22	,58	,179
Femur KMY	,82	,12	,83	,12	,772
Femur T Skoru	-1,67	,68	-1,57	,69	,184

Tablo 7: Kalsitriol grubunda L1-L4 KMY ve T skoru, Femur KMY ve T skorunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede bir farklılık olmamıştır. $p>0.05$

Sonuç olarak 6 ay tedavi sonunda kombine tedavi ve alendronat tedavi grubu kendi grupları içinde L1-4 kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken; gruplar arasında hiçbir grupta tedavi başlangıcına göre L1-4 femur kemik mineral yoğunluğunda ve T skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır.

BİOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Dört tedavi grubu arasında tedavi sonrasında serum kalsiyumu, fosforu ve 24 saatlik idrarda fosfor ve alkalin fosfataz değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede bir farklılık olmamıştır (Tablo 8).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Serum Ca	9,856	,292	9,68	,36	,231
Serum P	3,23	,41	3,63	,48	,105
İdrar Ca	128,44	71,52	345,11	359,54	,121
İdrar P	492,56	201,93	405,78	180,46	,489
ALP	200,44	75,25	83,22	34,56	,000***

Alendronat grubunda tedavi sonrası serum kalsiyum, idrarda 24 saatlik fosfor ve alkalin fosfataz değeri anlamlı derecede düşmüştür (Tablo 9).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Serum Ca	9,810	,348	9,50	,37	,026*
Serum P	3,44	,43	3,27	,69	,267
İdrar Ca	94,75	64,29	83,65	28,05	,608
İdrar P	635,20	413,32	322,10	182,63	,041*
ALP	268,00	60,23	106,70	82,08	,000***

Tablo 19b: Aleodronat grubunda tedavi sonrasında serum Ca, idrar P ve ALP değerleri anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$, $p<0.001$

Kombine tedavi uygulanan grupta tedavi sonrasında serum kalsiyum, 24 saatlik idrar fosforu ve alkalen fosfataz değeri anlamlı derecede düşmüştür (Tablo 10).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Serum Ca	9,930	,445	9,47	,24	,021
Serum P	3,32	,46	3,61	,49	,152
İdrar Ca	187,50	111,56	181,00	75,74	,693
İdrar P	620,30	155,24	413,60	202,23	,041
ALP	212,80	86,63	84,10	45,49	,001

Kalsitriol grubunda tedavi sonrasında 24 saatlik idrar kalsiyum değerlerinde anlamlı artış görülmüştür (Tablo 11). Kalsitriol tedavisi sonrasında serum kalsiyum düzeyinde anlamlı bir artış izlenmemiştir.

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Serum Ca	9,633	,245	9,72	,45	,664
Serum P	3,49	,45	3,44	,45	,784
İdrar Ca	98,06	54,59	226,11	106,78	,006**
İdrar P	555,00	251,27	321,11	160,95	,015
ALP	150,67	67,15	143,78	61,35	,779

Tablo 11: Kalsitriol grubunda tedavi sonrasında idrar Ca değerleri anlamlı derecede artmıştır. $p<0.001$

SONUÇ

Sonuç olarak kombine tedavinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkisi olmakla birlikte ilk 6 ayda monoterapiye bir üstünlüğü olmadığı söylenebilir. Bu verilerin daha geniş bir zaman aralığı ve popülasyonda doğrulanmaları gerekmektedir. Postmenopozal osteoporoz için çok sayıda medikal tedavi protokolü önerilmiştir. Ancak bu durum hiçbir tedavi protokolünün osteoporotik hastalar açısından tam olarak tatmin edici olmadığını ortaya koymaktadır. Hastalığın patogenezi aydınlandıkça yeni tedavi yöntemleri uygulamada yerini bulacaktır.

TARTIŞMA

Dünyada ortalama yaşam süresinin artması osteoporozun önemini arttırmaktadır. Osteoporozun 50 yaşın üstündeki beyaz kadınların %30'unu etkilediği ileri sürülmektedir (30). Osteoporoz tedavisinde farklı tedavi protokolleri önerilmektedir. Günümüzde kombine tedavi protokollerinin daha etkin olduğu görüşü desteklenmek-

tedir.

Çalışmamızda kemik yıkım inhibitörlerinden alendronat ile yıkım inhibitörü ve yapım stimülatörü olan kalsitriolün kombinasyonlarının sinerjik etkilerini araştırdık. Uyguladığımız dozlar literatür ile uyumluydu.

Kalsiyum alan grupta lomber bölgede kemik mineral dansitesinde artış olmamıştır. Kalsiyum grubu dışında kalan tüm gruplarda lomber bölgede kemik yoğunluğunda rakamsal artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düzelleme sadece tekli alendronat, alendronat+kalsitriol (kombine kullanan gruplarda belirlendi.)

Alendronat ile kalsitriolün kombine kullanılmasındaki mantık her iki ilacın farklı etki mekanizmasından yararlanmaktır. Kalsitriolün, barsak kalsiyum emilimini arttırdığı ve dolaylı olarak osteoporozda kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (21,22). Ek olarak osteoblast aktivitesini de uyardığı yönünde çalışmalar vardır (22). Diğer taraftan, kombine tedavinin amaçları her bir ajanın kemik kütlesi üzerindeki etkisini arttırmak ve yan etki insidansını azaltmaktır.

Bu çalışmada kalsitriol kemik yoğunluğunda anlamlı bir artış sağlamadı. Bununla beraber literatürde kalsitriol ile ilgili birçok çalışma vardır ve sonuçları çelişmektedir (18-24).

Büyük bir bölüm etkinliğinden söz ederken; bir kısım ise etkisinin olmadığını ileri sürmektedir. Nuti ve arkadaşları; 30 postmenopozal dönemdeki hastaya yalnız kalsitriol tedavisine cevap vermede başarısız olan kadınlarda kalsitriol ve alendronat kombinasyonunun kemik kütlesi üzerine etkilerini değerlendirmişler. Tek başına kalsitriol tedavisine cevap vermeyen hastalara bir anti-rezortif ajan eklenmesi ile kemik kütlesinde daha hızlı bir kazanç sağladığını göstermişlerdir (31). Çalışmalarında ilaca bağlı yan etki görülmemesi, kombine tedaviyle kemik kütlesindeki artış bizim çalışmamızla da uyumlu idi. Kalsitriol kullanan grupta 24 saatlik idrarla Ca artışı dışında hiperkalsemiye rastlanmadı.

6 aylık alendronat monoterapisi, kalsiyum ve kalsitriol tedavileri ile kıyaslandığında lomber kemik kütlesinde anlamlı artış sağladı. Alendronatın ilk 6 aylık tedavi periyodunda kemik döngüsünde pozitif bir denge sağladığını gösteren bir çok çalışma vardır (4-11). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu idi. Bir kemik yapım göstergesi olan alkalen fosfatazın kalsitriol grubu hariç tüm gruplarda azalmakla birlikte özellikle kombine tedavi ve alendronat monoterapisi ile anlamlı düşüşü çalışmamızı desteklemektedir.

Frediani ve arkadaşları alendronat ve kalsitriol tedavisini araştırdılar. 120 bayan hasta üzerinde iki yıl boyunca süren çalışmanın sonucunda, alendronat+kalsitriol (kombine) tedavi alan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda, tek başına alendronat ya da kalsitriol kullananlara göre daha fazla artış olduğu ortaya çıktı. Alendronatla tedavi edilen grupta, 24 saatlik idrar

kalsiyum ve hidroksiprolin düzeyleriyle, alkalen fosfatda düşüş saptanırken, kombine tedavi alan grupta bu parametrelerde bir değişiklik olmadı. Sonuçta kalsitriol+alendronat şeklinde bir kombine tedavinin, özellikle tedavinin ikinci yılında tekli tedaviye göre daha etkili olduğu görüldü (33).

Aralıklı etidronat (bifosfonat) tedavisiyle, aralıklı etidronat+kalsitriol tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Masud ve arkadaşları etidronat ve kalsitriol kombinasyonunun, vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu üzerinde daha etkili olduğu sonucuna vardılar (34).

Gürlek A ve arkadaşları 30 Türk postmenopozal dönemdeki osteoporoz hastasında kalsitriol ve anti-rezorbtif ajanlar (etidronat ve kalsitonin) ile 1 yıl boyunca kombine ve tekli tedavinin kıyaslandığı çalışmada kemik yoğunluğunda artış saptamadılar (35).

Malovolta N ve ark. 152 osteopenik postmenopozal hastada 9 ay boyunca alendronat + kalsitriol, alendronat +kalsiyum ve tek başına kalsiyum uygulayıp kemik yoğunluğu üzerine etkilerini kıyasladılar. Alendronat ve kalsiyum kombinasyonu hem lomber hem de femoral bölgede kemik yoğunluğunu artırırken, alendronat ve kalsitriol kombinasyonu sadece lomber bölgede kemik yoğunluğunda artış sağladı. Biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında belirgin farklılık yokken alendronat ve kombine tedavi uygulanan gruplarda alkalen fosfataz değerleri düşük saptanmıştır. Bu noktada bizim çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu (36).

KAYNAKLAR

- 1- **Prof.Dr.Yeşim Gökçe Kutsal:** Osteoporoz, 1998.
- 2- **J.C. Stevenson ve M.S.March:** Osteoporoz Atlası, 2.Baskı, 2000.
- 3- **Prof.Dr.Turgut Göksoy:** Osteoporozda tanı ve Tedavi, 2000.
- 4- **Rodan GA, Fleisch H:** Bisphosphonates Mechanism of action. J Clin Invest, 1996; 97: 2672-6.
- 5- **Gür A, Denli A:** Postmenopozal Osteoporoz'da sitokinlerin Rolü ve Alendronatın Sitokinler Üzerine Etkisi. Osteoporoz Dünyasından Cilt 7, Mart 2001, 25-35.
- 6- **Rizolli R:** Two year clinical trial results confirm therapeutic equivalence of once-weekly to daily alendronate. Advances in the treatment of osteoporosis symposium , Spain June 2001.
- 7- **Black DM, Thompson DE, Baver DC, et al:** Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis. The Fracture Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4118-24.
- 8- **Rasn P, SR, Rodriquez-Portales JA, et al:** Alendronate in early Postmenopausal women: Effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal.
- 9- **Siris E:** Alendronate in the treatment of osteoporosis: A review of the clinical trials. J Women's Health & GBM 200;9: 599-606.
- 10- **Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA et al.** A multinational, placebo-controlled study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. FOSIT study group Fosamax International Trial 1999, 9(5) 461-468.
- 11- **Öneş K, Gündüz B.** Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda alendronat Tedavisinin Etkisi. Osteoporoz Dünyasından Cilt 5 Sayı 3. 2000, 77-81.
- 12- **Akyüz, Eskiyurt N, Sönmez B.** D vitamini ve metabolitlerinin patofizyolojisi ve osteoporoz tedavisindeki yeri. Osteoporoz Dünyasından Özel Sayı 1999 Sayfa 3-8.
- 13- **Nurray W. Tilyard George F.S. Spears et al:** Postmenopozal Osteoporoz kalsitriol veya kalsiyum ile tedavisi. The New England Journal of Medicine. Volume 326. 2, 1992:6.
- 14- **Nuti R, Martini G, Valenti R ve Giovani S:** İnvolüsyonel Osteoporozda Kalsitriol'ün Metabolik ve Absorpsiyometrik Etkilerine İlişkin Açık Kontrolü Çalışma.
- 15- **Nordin BEC, Peacock N. Aaron J.** osteoporosis and Osteomolacia. Clinics in Endocrinology and Metabolism. London: Saunders, 1980; 177: 205.
- 16- **Lore F, Nuti R, Vattimo A.** Vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. Horm Metab Res 1984; 16: 56-7.
- 17- **Van Hoof HJL, Van der Mooren MJ, Swinkels LN JW, et al:** Hormone Replacement therapy Increases Serum 1,25- dihidroxy vitamin D: a 2 year prospective study. Calcif tissue INF. 1994; 55: 417-9.
- 18- **Gallagher J.C, Goldgar D.:** Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with High Doses of Syntnetic Calcitriol. Annals of Internal Medicine. 1990; 113: 649-655.
- 19- **Alois JF, Vaswani A et al:** Calcitriol treatment of Postmenopausal Osteoporosis The American Journal of Medicine. Am J Med 1998, 84: 401-408.
- 20- **Susan M. Ott, Charles H. Chestnut:** Calcitriol Treatment Is not Effective in Postmenopausal Osteoporosis: Annals of Internal Medicine. 1989; 110: 267-274.
- 21- **Caniggia A, Nuti R, Lore F, Vattimo A:** The hormonal form Vitamin D in the pathophysiology and therapy of Postmenopausal Osteoporosis. J. Endocrinol Invest. 1984; 7: 373-8.
- 22- **Lore F, Nuti R, Vattimo A, Caniggia A:** Vitamin D Metabolites in postmenopausal osteoporosis: Horm Met Res 1984; 16: 58.
- 23- **Recher RR. Gallagher JC, Heaney RP:** The me-

- tabolic effects of treatment with calcitriol in patients with postmenopausal osteoporosis. Clin Res 1984; 32: 406 A. Abstract.
- 24-Arasil Tansu.** Osteoporozda Medikal Tedavi, Yeni Tedavi Stratejileri, Kombine Tedaviler. Fosamax Osteoporoz Toplantısı.
- 25-Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K et al.** A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin postmenopausal women with established osteoporosis. The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Proof Study Group. Am J Med 2000 Sep ; 109(4): 267-76.
- 26-Reginster JY, Brayere O, Audran M, et al.** Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures Calcif Inf. 2000; 67: 191-194.
- 27-Cauled JA, Black DM, Barret-Connor E, et al:** Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss. The Heart and Estrogen/ Progestin. Replacement Study (HERS). Am J Med. 2001; 100: 442-450.
- 28-Ettinger B, Black DM et al:** Reduction of Vertebral Fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: A 3 year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Jama 1999 Aug 18; 282 (7): 637-45.
- 29-Goldstein SR, Sishantis, Ciaccia AV et al:** A Pharmacological Review of Selective Estrogen Receptor Modulators Hum. Reprod Update 2000 May-Jun, 6 (3): 212-24.
- 30-Chandler JM, Martin AR, Girman C et al.** Reliability of an osteoporosis-targeted quality of life survey instrument for use in the community. OPTQOL. Osteoporosis Int 1998; 8: 127-135.
- 31-Nuti R, Martini G.** Düşük doz Alendronat ile Kombine Kalsitriol Tedavisinin Osteoporozda ki Etkisi. Clin Drug Invest. 2000 Jan 19(1); 55-61.
- 32-Steven M. Petak:** Managing Osteoporosis. AN AMA CONTINUING MEDICAL EDUCATION PROGRAM FOR PRIMARY CARE PHYSICIANS.
- 33-Frediani B, Allegri A, Falsetto P, et al:** Combined treatment with alendronate and calcitriol in postmenopausal osteoporosis. Two years of a treatment. Osteoporosis Int. 1998; 8, Supply 3: 118.
- 34-Masud T, Mulcahy B, Thomson AV, et al.** Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. Ann Rheum Dis 1998; 57/6: 346-349.
- 35-Gürlek A, Bayraktar M, Gedik O.** Comparison of Calcitriol treatment with etidronate-calcitriol and calcitanin-calcitriol combinations in Turkish Women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1997 Jul: 61(1): 39-43.
- 36-Mala Volta N, Zanardi M, Veronesi M, Ripomon-**

ti C, Gnudi S. Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with low bone mass. Int J Tissue Reconst 1999; 21(2): 51-9.
