

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Hormon Replasman Tedavisi ve Alendronate: Kombine Edelim mi?

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND ALENDRONATE IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: SHOULD WE COMBINE?

Tayfun BAĞIŞ*, Selda BAĞIŞ**, Adnan GÖKÇEL***, Esra KILLICADAĞ****, Ebru TARIM****, Esra SAYGILI YILMAZ****

* Yrd.Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

** Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, MERSİN

*** Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD,

**** Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Osteoporoz morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek ciddi bir sağlık problemidir. Postmenopozal osteoporoz, kadın doğum hekimlerinin günlük pratiklerinde giderek artan sıklıkta yer almaktadır. Tedavi seçimlerinde kemik dansitesinde daha fazla artışlar sağlamak, dansitometre değerlendirilirken yapılan hatalar ve östrojenin osteoporoz tedavisinde değil, önlenmesinde etkili olduğu gibi kaygılar nedeniyle, özellikle Alendronate ve hormon replasman tedavisinin kombine edilmesi görüşü de giderek yaygınlaşmaktadır. Osteoporozu önlemek ve tedavi etmek için ikinci bir ajanla maliyetlerin 2-2.5 katına çıkarılması, elde edilen yanıtın iki katına çıkmasını sağlamamaktadır. Uzun dönemde kemik "turnover"ının aşırı baskılanmasına bağlı kemik kalitesinde bozulmalar olabileceği endişesi de düşünüldüğünde kombine tedaviler verilirken dikkatli olunmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın kısa dönem kırık riski ve osteoporoz dışındaki sağlık problemleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Alendronate, Östrojen

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:504-508

Summary

Osteoporosis is a serious health problem with high morbidity and mortality rates. Postmenopausal osteoporosis has become more common in gynaecologists daily practice. Alendronate combination with hormone replacement therapy to increase bone density more, or, for some wrong interpretations in bone density measurements and for the believe that "estrogens is only for prevention, not treating osteoporosis" has been very popular recently. The added cost of second agent (2-2.5 fold) in the prevention and treatment of osteoporosis does not result in twice the benefit. As there are some concerns about the bone quality by excessive suppression of bone turnover in the long-term treatment, health care providers must be very careful when prescribing combined treatments. Short-term fracture risk and health problems other than osteoporosis must be appreciated during the drug selection.

Key Words: Osteoporosis, Alendronate, Estrogen

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:504-508

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroçevresel yapısının bozulmasına bağlı olarak artmış fragilité ve artmış kırık riskiyle karakterize bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kemik yoğunluğu düşük olan 15 milyon, osteoporozu olan 8 milyon kadın olduğu sanılmaktadır (1). Osteoporoz her yıl 1.3 ile 1.5 milyon kırıkta sorumlu tutulmaktadır (2). Bu kırıkların akut tedavi maliyetlerinin yaklaşık olarak yıllık 14 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır (3).

Kadınların yaşam sürelerinin giderek artması morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek olan osteoporoz ve buna bağlı kırıkların önlenmesini oldukça önemli hale getirmiştir. "Koruyucu hekimlik" misyonunu üstlenmiş olan kadın doğum hekimleri günlük pratiklerinde yoğun olarak yaşadıkları bu klinik antiteyi iyi bilmek ve tedavi seçeneklerini iyi değerlendirmek zorundadırlar.

Kemik "Remodeling" Siklusları

"Remodeling" siklusları, kemiğin osteoklast denilen hücreler tarafından rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından yeniden yapımını (formasyon) içeren sikluslardır. Bu sikluslar tipik olarak pik kemik kütlelerinin olduğu 25-35 yaşlarına kadar devam eder. Bu yaştan sonra kemik kütlesi her yıl yaklaşık olarak %0,4 hızında yavaş bir şekilde azalmaya başlar. Perimenopozal yıllarda kemik kaybı hızlanmaya başlarken, menopozdan sonraki ilk 5-10 yılda bu oran %2-5 olacak şekilde dramatik bir şekilde artar (4).

Günümüzde Kullanılan Tedavi Ajanları Nasıl Etki Ediyor?

Östrojenler, bifosfonatlar, kalsitonin ve raloksifen osteoporoz tedavisinde FDA (Food And Drug Administration) onayını almış ajanlardır. Bu ajanların hepsinin etki mekanizmaları benzerdir ve osteoklastların

etkilerini engelleyerek kemik rezorpsiyonunu önlerler. Kemik yıkımındaki bu değişiklikleri çeşitli biokimyasal belirteçlerle göstermek mümkündür. Bunlar içerisinde en popüler olanları serum ostokalsin ve idrarda kollojen yıkım ürünlerinin (N-telopeptide, C-telopeptide) atılımının değerlendirilmesidir. Tedaviye başladıktan bir kaç ay sonra kemik yıkımının %40-50 azaldığı, premenopozal seviyelere geldiği tespit edilebilir. Bununla birlikte yeni kemik yapımının oluşabilmesi için 1-2 yıl geçmesi gerekir. Rezorpsiyon ve formasyon dengesinin formasyon lehine olduğu, tedavinin bu fazı, kemikteki rezorpsiyon alanlarının doldurulmasına olanak sağlar. Tedaviye başladıktan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde kemik mineral dansitesinde (KMD) artışlar meydana gelir. Başlangıçtaki bu “hızlı yakalama fazından” sonra kemik rezorpsiyon ve formasyon hızları dengeli bir şekilde azalır. Kemik kütlesi yaklaşık 1 yıl kadar plato yaptıktan sonra düşük oranlarda azalmalar başlar. Bu azalmalar tedavi öncesi kayıplardan oldukça azdır.

Kemik kırık riskindeki düşüşlerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kemik dansitesindeki hafif artışlar, daha fazla kemik mineralizasyonu ve daha düşük kemik “turnover”ı gibi faktörlerin kombine bir şekilde etkili olduğu kabul edilmektedir.

Osteoporoz ve Hrt

Östrojen tedavisi kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır ve osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde ilk seçenek ilaçlardan birisidir. KMD de meydana gelen değişiklikleri bize gösteren en iyi çalışmalardan birisi olan PEPI çalışmasında (5) (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) 3 yıllık tedavi ile lomber vertebralarda %4 ve kalçada %2’lik artışlar olduğu gösterilmiştir. Kırık riskini değerlendiren çalışmaların hemen hemen hepsi gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda uzun süreli HRT nin kalça ve distal ön kol kırıklarını %30 ve vertebral kırıkları %50 azalttığı tespit edilmiştir (6,7).

Osteoporoz ve Bifosfonatlar

Bifosfonatlar içerisinde en sık kullanılan Alendronate osteoporoz tedavisinde etkinliği ispatlanmış antirezorptif ajanlardan biridir. 10 mgr/gün verilerek yapılan 3 yıllık bir çalışmada KMD değerleri lomber vertebralarda %8, femur boynunda %5.9 ve trokanterde %7.8 artış göstermiştir (8). Alendronate’ın kırık riskiyle ilişkisini inceleyen bugüne kadar yapılmış çok merkezli, çift körleme, plasebo kontrolü 3 çalışma vardır. Liberman ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada vertebral kırık insidansında %87, vertebra dışı kırıklarda ise %29 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir.

Başlangıçta bir ya da daha fazla vertebral kırığı olan 2027 postmenopozal osteoporozlu hastada, Alendronate’ın

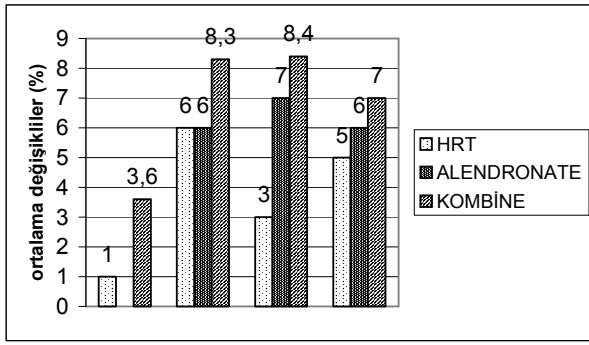
kırık riski üzerine etkilerini araştıran FİT çalışmasında (Fracture Intervention Trial) (10) vertebralarda yeni kırık oluşma riskinin plaseboya göre %47 azaldığı gösterilmiştir.

Vertebral kırığı olmayan kadınların incelendiği bir başka çalışmada ise tüm hasta grubunda kırık riskinin %44 azaldığı, özellikle T skoru -2.5 un altında KMD si olanlarda riskin daha fazla azaldığı (%46) sonucuna varılmıştır (11). Bu çalışmalar Alendronate’ın vertebral ve nonvertebral kırık riskini belirgin ölçüde azalttığını ispat etmektedir.

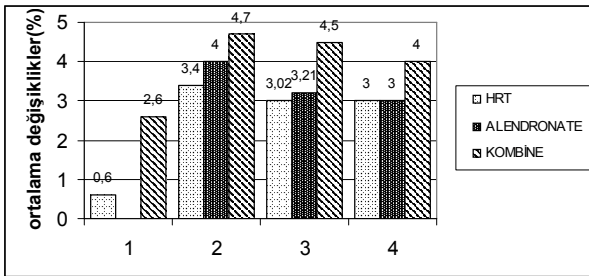
Kombine Tedaviler Neden Reçete Edilmektedir ?

HRT ve bifosfonatların kombine edilmesinin en önemli amaçlarından bir tanesi additif etki sağlamaktır. “Daha fazlası daha etkilidir” mantığı bu durumda pratik olarak mümkün görünmektedir. Ancak Alendronate HRT kombinasyonu ile ilgili çalışmalar henüz bu yargıya varmak için yeterli değildir (12). Elimizde kombine tedavileri karşılaştıran 4 çalışma mevcuttur. Bu konuyla ilgili ilk çalışma olan Lindsay’in çalışmasında (13) HRT kullanmakta olan hastalar (ort 10 yıl) randomize edilmiş ve bir gruba plasebo, diğer gruba Alendronate ilave edilmiştir. 1 yılın sonunda HRT+plasebo alanlar ile HRT+Alendronate alanlar arasında kemik dansitesinde ikinci grup lehine lomber vertebralarda %2.6, femur boynunda %0,9 artış olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise östrojen ve Alendronat’a birlikte başlanmış ve 1 yılın sonunda vertebralarda dansite, 0.625 mgr/gün konjuge östrojen alan grupta %6, sadece Alendronate (10 mgr/gün) alan grupta %6, kombine tedavi verilen grupta ise %8 artış göstermiştir (14). Kalça dansitesindeki artışlarda sırasıyla %3, %4 ve %5 olmuştur. Bone ve arkadaşlarının (15) yaptığı ve hastaları 2 yıl izledikleri çalışmada da kombine tedavide elde edilen artışlar lomber vertebralarda %2 kalçada %1 daha fazla olmuştur. Tıraş ve arkadaşları (16) HRT rejimi olarak 17-β-Östradiol ve Norethisteronasetat kullanmışlar ve hastalarını HRT, Alendronate ve HRT+Alendronate olacak şekilde 3 gruba randomize etmişlerdir. Lomber vertebralarda 3 grupta sırasıyla yaklaşık olarak %3, %7 ve %8.4, femur boynunda ise yine sırasıyla yaklaşık %3, %3 ve %4.5 şeklindeki artışlar tespit etmişlerdir. (Şekil 1 ve Şekil 2) Bu çalışmalarda kemik “turnover” belirteçlerindeki azalmalar birbirine benzerdir ve HRT grubunda yaklaşık %50, Alendronate grubunda %50-60, HRT+Alendronate grubunda %70 civarındadır. Tıraş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Osteoporoz tedavisiyle uğraşan hekimlerin bu çalışmalardan çıkaracağı sonuçları dikkatli bir şekilde değerlendirmesi oldukça önemlidir. Kombine tedavilerde elde edilen dansite artışları gerçekten istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ancak dikkati çeken, bu artışların lomber



Şekil 1. Lindsay (13), Greenspan (14), Bone (15) ve Tıraş'ın (16) HRT+Alendronat ile HRT tedavilerini karşılaştırdıkları 4 çalışmada lomber spinlerde meydana gelen % değişiklikler gösterilmiştir. İlk çalışmada HRT+Plasebo, HRT+Alendronate ile diğer çalışmalarda HRT, Alendronate, HRT+Alendronate 3 grup halinde karşılaştırılmıştır.



Şekil 2. Lindsay (13), Greenspan (14), Bone (15) ve Tıraş'ın (16) HRT+Alendronat ile HRT tedavilerini karşılaştırdıkları 4 çalışmada femurda meydana gelen % değişiklikler gösterilmiştir. İlk çalışmada HRT+Plasebo, HRT+Alendronate ile diğer çalışmalarda HRT, Alendronate, HRT+Alendronate 3 grup halinde karşılaştırılmıştır.

vertebralarda %2-3, kalçada ise yaklaşık %1 olmasıdır. Kemik "turnover" belirteçlerinde ise kombine tedaviler ancak %10 luk bir avantaj sağlayabilmektedir. Antirezorptif ajanlardan biriyle iyi bir yanıt alındığında ikinci bir ajanın ilavesi çok az kazanç sağlamaktadır. Bir ilaçla potansiyel rezorpsiyon alanlarını doldurduktan sonra ikinci bir ilacın doldurabileceği çok az alan kalmasıyla bunu açıklamak mümkündür.

Kombine tedaviler yazılırken en sık yapılan hatalardan bir tanesi de östrojenin osteoporozun tedavisinde değil, osteoporozdan korunmak için verildiğine dair yanlış inanıştır. Belki de bu inanış kırık riskinde azalmaya ait prospektif, randomize çalışmaların olmamasına dayanmaktadır. Elimizdeki prospektif randomize, plasebo kontrollü tek çalışmada transdermal östrojen tedavisi verilen 75 postmenopozal osteoporozlu hastada 1 yılın sonunda vertebral fraktür riski 0.39 olarak hesaplanmıştır (17). PEPI

çalışmasındaki veriler de umut vericidir. Kırık riski ve östrojenlerle ilgili diğer kanıtları prospektif kohort çalışmalardan alabiliyoruz (18-20). "Study of Osteoporotic Fractures" çalışmasında östrojen kullanan kadınlarda, kullanmayanlara göre nonvertebral kırık için rölatif risk 0.66 olarak hesaplanmıştır (21).

Kombine tedaviler verilmesi kararını etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesi de kemik mineral dansitometre değerlendirilmesinde yapılan hatalardır. Antirezorptif tek ajana rağmen yapılan ölçümlerde dansitede, yaşa göre düşük değerlerin saptanması hekimleri ikinci bir ajan arayışına sokmaktadır. Oysa hastanın kemik yoğunluğunun premenopozal dönemde de hiç bir zaman pik seviyelere ulaşamamış olma ihtimali düşünülmektedir. Bu durumda hastanın sürekli kemik kayıpları olduğu varsayılmakta ve gereksiz yere ikinci bir ajan tedaviye eklenmektedir. Bu tip hastaların değerlendirilmesinde kemik "turnover" belirteçlerine bakmak problemin çözümünde yardımcı olacaktır. Çoğu hastada bu belirteçlerin düşmüş olduğunun tespiti antirezorptif ajandan yeterli yanıt alındığının göstergesi olacaktır. Bu hastaların uzun süreli takibinde dansitometrede de olumlu sonuçlar alınacaktır (22). Kemik "turnover" belirteçleri tedaviye rağmen yüksek bulunan hastalar, ilgili diğer bölümlere refere edilmeli ve bu hastalarda sekonder osteoporoz nedenleri mutlaka araştırılmalıdır.

Kombine Tedaviler ve Kırık Riski

Osteoporoz tedavisinde amaç kırık oluşumunun engellenmesidir. Antirezorptif ajanların etkinliğinin değerlendirilmesinde en önemli kriter, kırık riskinde azalmaların ne derece olduğunun gösterilmesidir. Kemik mineral dansitesindeki artışların kırık riskini ne oranda azalttığı konusu oldukça tartışmalıdır. Kemik "turnover"ı sırasında süregelen rezorpsiyon ve formasyon olayları birbirleriyle yakından ilişkilidir. Aslında antirezorptif ajanlar osteoklastik aktiviteyi azaltırlarken, buna bağımlı osteoblastik aktiviteyi de baskırlar. Bu ilaçlar yeni başlayan "remodeling" sikluslarının sayısını ve "remodeling" alanlarını azaltırlar. Kemik "turnover"ının aşırı süpresyonu potansiyel olarak mikrohasar (microdamage) bölgelerinin birikimine ve kemiğin frajilitesinin artmasına yol açabilir. Gerçekten köpekler üzerinde yüksek doz (klinik dozun 5 katı) alendronate ve risedronate verilerek yapılan oldukça yeni bir çalışmada, kemikte mikrohasar bölgelerinin birikiminin arttığı gösterilmiştir (23). Her iki tedaviyle de köpek modellerinde, kemik gerginliği (strength) ve sertliğinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen Alendronate tedavisiyle kemik dayanıklılığında (kemiğin kırılmadan önce absorbe edebileceği enerji miktarı) önemli oranda azalma saptanmıştır.

Riggs ve arkadaşlarının (24) postmenopozal osteoporoz tedavisinde flor etkinliğini araştırdıkları prospektif, randomize çalışmada 4 yıllık gözlem sonucunda kemik dansitesinde, lomber vertebralarda plasebo grubuna göre %35, femur boynunda %12, trokanterde %10 artış, radius korpusunda ise %4'lük bir azalma saptanmıştır. Çalışmada vertebral kırık oranları plasebo ile benzer bulunurken, vertebra dışı kırıklarda ilginç olarak tedavi grubunda yüksek oranda artışlar olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmalar göstermiştir ki kemik mineral dansitesindeki artışlar her zaman kırık riskindeki azalmalarla korele olmamaktadır. O halde kombine tedavilerle uzun dönemde kemik "turnover"ında meydana gelebilecek aşırı baskılanmaların, kemik sağlığı açısından bazı endişeleri doğuracağını düşünmek teorik açıdan mümkündür. Ne yazık ki kombine tedavilerle yapılmış uzun süreli çalışmalar olmadığından bu endişelerin ortadan kaldırılabilmesi günümüz için olası değildir.

Sonuç: Kime, Nasıl Tedavi?

Tüm bu bilgileri günlük pratiğimizde nasıl kullanabiliriz? Herşeyden önce menopozun erken yıllarında osteoporozdan korunmak için en iyi seçim östrojendir. Tedavi seçiminde östrojenin kemik dışı faydaları da olduğu hiçbir zaman unutulmamalıdır. Kırık riski düşük olan hastalarda maliyeti yüksek osteoporoz tedavileri vermek kesinlikle doğru değildir. Bu hastalarda da östrojen oldukça iyi bir seçenektir. Hormon tedavisi almak istemeyen veya verilmesi için kontrendikasyon olan durumlarda Alendronate iyi bir alternatiftir. Özellikle yaşlı veya osteoporotik kırığı olan hastalarda yeni kırık riski oldukça yüksektir. (yılıda yaklaşık %7) Bu hastalarda kombine tedavi yerine daha hızlı kemik alımını sağlayan ve daha kısa sürede riski azaltan bifosfonatları ilk bir kaç yıl için kullanmak, daha sonra hastanın isteği göz önüne alınarak Alendronate ile veya hormon tedavisiyle devam etmek oldukça mantıklıdır.

İlaç seçiminde hastanın kısa dönem kırık riski ve kemik dışı sağlık konuları mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır. İki ilaç alma zorluğu, artmış ciddi maliyet kombine tedavilerin kullanım alanını oldukça kısıtlamaktadır. Kombine tedavilerle kemik dansitesinde tek ajana göre biraz daha fazla artışlar olmasına rağmen maalesef yarar oranları iki katına çıkmamaktadır.

HRT ye yanıt alınamayan, kırık riski yüksek olan, menopozal semptomları devam eden veya kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalar kombine tedavi için aday hastalar olabilirler. Böyle durumlarda dahi eldeki veriler ışığında tedavilerin birkaç yılla sınırlandırılması doğru olacaktır.

KAYNAKLAR

1. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis prevalence figures: state-by-state report. Washington, DC, National Osteoporosis Foundation, 1997.
2. Kelsey JL. Osteoporosis: Prevalence and incidence. In Osteoporosis, Proceedings of the NIH Consensus Development Conference, Washington DC. April 2-4, 1984: 25-8.
3. Ray NF, Chan JK, Thaemer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1994. J Bone Miner Res 1997;12:24.
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.
5. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1996;276:1389-96.
6. Ettinger B, Genant HK, Cann CE, et al. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985;102:319.
7. Grady D, Rubin SM, Petiti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1992;117:1016-37.
8. Chesnut C, McClung M, Ensrud K, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodelling. Am J Med. 1995;99:144-52.
9. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. Nejm. 1995;333:1437.
10. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at high risk: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077.
11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial JAMA 1998;280:2077.
12. Recker RR, Heaney RP. Editorial: The role of combination treatment for osteoporosis. J Clin Endoc Metab, 2001;86:1888-9.
13. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of Alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Endoc Metab. 1999;84:3076-81.
14. Greenspan S, Bankhurst A, Bell N, et al. Effects of alendronate and estrogen, alone or in combination, on bone mass and turnover in postmenopausal osteoporosis. Bone. 1998 ;23 (suppl); 174(abstract).
15. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. J Clin Endoc Metab. 2000;85:720-6.
16. Tıraş MB, Noyan V, Yıldız A, 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. Hum Reprod 2000; 15:2087-92.
17. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992;117:1-9.
18. Kiel DB, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: Framingham Study. N Engl J Med 1987 ;317:1169-74.
19. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long term estrogen treatment. Osteoporos Int 1995;5:23-9.
20. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann Int Med 1981;95:28-31.

21. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1995;122:9-16.
22. Cummings SR, Palermo L, Browner A, et al. Regression to the mean in clinical practice: women who seem to lose bone density during treatment for osteoporosis usually gain if treatment continued. JAMA (in press).
23. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some by chemical properties in dog rib. J Bone Miner Res 2000;15:613-20.
24. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl J Med 1990;322:802-9.

Geliş Tarihi: 25.06.2001

Yazışma Adresi: Dr.Tayfun BAĞIŞ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA