

Prof.Dr.Alper GÜRLEK/Dr.Ayla HARMANCI

**PROF.DR.ALPER GÜRLEK**

1965 yılında Ankara'da doğdu. 1983 yılında Ankara Atatürk Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. Ve aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladı. 1989 yılında Tıp Doktoru olarak mezun oldu ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokronoloji Ana Bilim Dalı'nda çalışmaya başladı. 1994 yılında İç Hastalıkları uzmanı, 1998 yılında Doçent, 2004 yılında Profesör oldu. Halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji bölümünde görev yapmaktadır.

**DR.AYLA HARMANCI**

1975 yılında Ankara'da doğdu. Ankara Başkent Lisesi'nden mezun oldu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokronoloji Ana Bilim Dalı'nda çalışmaya başladı. 2004 yılında İç Hastalıkları uzmanı oldu. Halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji bölümünde görev yapmaktadır.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

ÖZET

Osteoporoz neden olduğu morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde yaşam süresinin artmasına paralel olarak hastalığın yaygınlığı da önemli bir artış göstermiştir. Osteoporoz tedavisi ile ilgili olarak yakın zamanda yeni ilaçlar kullanıma sunulmuştur. Bununla birlikte araştırmalar hala sürdürülmekte ve yeni ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kalsiyum, vitamin D, bisfosfonatlar, östrojen, SERM, paratiroid hormon, stronsiyum, kalsitonin

GENEL BİLGİLER

Osteoporoz günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada 60-70 yaş arasındaki kadınların üçte biri ve 80 yaş ve üzeri kadınların ise üçte ikisi osteoporotiktir (**International Osteoporosis Foundation. The Facts About Osteoporosis and its Impact. Lyon, France: International Osteoporosis Foundation, 2004**). Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyondaki artış ile orantılı olarak osteoporoz ve osteoporozla ilişkili kırık sıklığı da artmaktadır.

Postmenopozal kadınların yarısında ve 50 yaş üzeri beyaz erkeklerin %15'inde osteoporoz ile ilişkili kırık ortaya çıkmakta ve bu kırıkların %15'ini kalça kırıkları oluşturmaktadır. Osteoporozla ilişkili kırıklar mortaliteyi arttırmalarının yanı sıra (**National Osteoporosis Foundation; 1998: Sı-**



88, Ensrud KE; 2000: 241-9) kırıklar nedeniyle ağrı, başkalarına bağımlı hale gelme, yürüyememe, depresyon ve bakım evlerinde yaşama zorunluluğuna da sıkça neden olmaktadırlar (**Kramer AM; 1997: 396-404, Lyles K; 1993: 595-601, Magaziner J; 1990: M101-7, Randell A; 2000: 460-6, Ray N; 1997: 24-35, Jette A; 1987: 735-740**).

Osteoporoz 1993 yılında "düşük kemik kütlesi ve artmış frajilite ve kırık riski ile sonuçlanan, kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize, sistemik iskelet hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Kısa süre önce bu tanım yeniden gözden geçirilmiş ve "Kemik kuvvetinde kişiyi artmış kırık riskine yatkın hale getiren tehlikeli kayıp ile karakterize iskelet bozukluğudur. Kemik kuvvetini oluşturan temel iki özellik ise kemik dansitesi ve kemik kalitesidir" olarak değiştirilmiştir (**NIH consensus statements; 2000: 1-45**).

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Osteoporoz tanısı konulmuş olan tüm kadınlar risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik bilgilendirilmeli (düzenli egzersiz, düşmenin önlenmesi, sigara ve aşırı alkol alımından uzak durulması) ve genel önerilere uygun olarak kalsiyum (1200 mg/gün) ve vitamin D (400-800 IU/gün) almaları sağlanmalıdır.

National Osteoporosis Foundation'un 2004 yılı önerilerine göre osteoporoz tanısı almış olan kadınlardan,

- Kalça KMD T skoru -2'nin altında olan ve risk faktörü olmayan,
- Kalça KMD T skoru -1.5'un altında olan ve bir ya da daha fazla risk faktörü olan,
- Daha önce vertebra ya da kalça kırığı olanlara farmakolojik tedavi önerilmektedir.

Tedaviye başlanmadan önce tüm hastaların ikincil nedenlere yönelik değerlendirilmeleri ve eğer imkan varsa santral DXA ölçümlerinin yapılması gereklidir.

Menopoz ile birlikte kemik kaybının hızlandığı bilinmekle birlikte, KMD'i normal sınırlarda olan postmenopozal kadınlarda tedaviye başlanması tartışmalı bir konudur. Bu kabul edilebilir bir teori olmakla birlikte günümüzde kullanılmakta olan tedavilerin pek çoğunun kırık önleme açısından etkinlikleri ve uzun dönem güvenlilikleri ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Günümüzde FDA tarafından onaylanmış, farmakolojik tedavi amacıyla kullanılmakta olan ilaçlar; bisfosfonatlar (Alendronate, Risedronate), kalsitonin, östrojen hormon tedavisi, SERM'ler (Raloxifene) ve paratiroid hormondur.

FDA onayı olmayan ancak osteoporoz tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlar arasında alendronate ve risedronate dışındaki bisfosfonatlar (Etidronate, Ibandronate, Pamidronate, Tiludronate, Zoledronic acid), sodyum florid, kalsitriol ve tibolone yer almaktadır.

Henüz kullanımda olmayan ancak çalışmaları sürdürülen yeni tedavi yöntemleri arasında anti-resorptif etkili olan 9v B3 integrin (vitronectin receptor) antagonistleri, c-src inhibitörleri, katepsin K inhibitörleri, vakuolar H⁺ATPase inhibitörleri, sitokin aktivite inhibitörleri; anabolik etkileri olan kalsiyum reseptor antagonistleri ve HMG-CoA reductase inhibitörleri yer almaktadırlar.



Tedavinin takibi için pek çok klinisyen santral DXA ölçümleri kullanarak kemik dansitesindeki değişimi izlemektedir. Ancak burada önemli olan nokta, ilaçların KMD'de artış olmadan da hastanın kırık riskini azaltabileceğidir. Bir çok testte olduğu gibi KMD de kesinlik hatasına sahiptir. Bu nedenle iki ölçüm arasında vertebrada %2-4, kalçada ise %3-6 arasında farklılık olabilmektedir. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi için KMD takiplerinin her bir ya da iki yılda bir tekrarlanması önerilmektedir.

Yaygın olarak kullanılan osteoporoz tedavisi hakkında daha ayrıntılı bilgi aşağıda sunulmuştur.

I. GENEL ÖNLEMLER

Kalsiyum ve Vitamin D Alımı: Hayat boyu kemik bütünlüğünün korunması için yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. Kalsiyum kemik dönüşümünü ve kemik yıkımını azaltabildiği için osteoporozisden korunmada kritik öneme sahiptir (**Kanis JA; (1999):279-90**). Erişkin yaşlarda kalsiyum emilimi yaklaşık %50 oranında azalmaktadır (**Akesson K; (1997):100-5**). Vitamin D gastrointestinal kanalda kalsiyum emi-

limini arttırmakta ve kemik rezorpsiyonunu etkilemektedir.

Kalsiyum alımı her yaşta kadınların KMD'leri üzerinde olumlu etkilere sahip olmakla birlikte en belirgin etki postmenopozal dönemde görülmektedir (**Dawson-Hughes B; (1990):878-83**). Vitamin D ise tek başına kırık oranı üzerinde etkisiz görünmekte fakat kalsiyum ile birlikte alındığında additif etki göstermektedir (**Lips P; (1996):400-6**).

Kalsiyum için önerilen günlük doz 1000-1500 mg arasında ve vitamin D için önerilen günlük doz 400-800 IU arasında değişmektedir. Besinlerle birlikte alınan kalsiyum günlük ihtiyacın önemli kısmını karşılamaktadır (ör; süt, peynir ve yoğurt gibi). Ancak ilerleyen yaş ile birlikte ortaya çıkan laktoz intoleransı gibi nedenlerle kalsiyum alımı yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda kalsiyum desteği sağlayacak ilaçlara ihtiyaç duyulabilir. Günümüzde tek başına kalsiyum içeren preparatların yanı sıra D vitamini ile kombine edilmiş kalsiyum preparatları da bulunmaktadır. Vitamin D'nin en çok bulunduğu doğal kaynaklar süt ve yeşil sebzelerdir ve tek başına, kalsiyum ya da diğer vitaminler ile kombine edilmiş preparatları da vardır. Senil osteoporoz ve glukokortikoid ilişkili osteoporoz tedavisinde ise aktif D vitamini önerilmektedir (**Rinde JD; (2004):189-197**).

Kalsiyum alımı ile ilgili olarak günlük alım 2500 mg'ı geçmemelidir. Aksi takdirde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riski ortaya çıkacaktır. Önerilen dozlarda en sık görülen yan etkileri ise kabızlık, gaz ve kramplardır.

Vitamin D alımı ise 2000 IU/gün'den fazla olmamalıdır. Yüksek dozlar hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye yol açabilir.

B. İLAÇ TEDAVİSİ

YIKIMI ÖNLEYİCİ İLAÇLAR:

Bu ilaçlar osteoklastik aktiviteyi baskılayarak

kemik kaybını azaltmaktadırlar. Osteoblastik aktivite üzerine doğrudan etkileri olmamasına ve yeni kemik yapımını stimüle etmemelerine rağmen KMD'yi arttırdıkları gözlenmiştir. Yıkımı önleyen ilaçlar yeniden yapılanmayı yavaşlatmakta ve yıkım alanlarının derinliğini ve sayısını azaltmaktadırlar. Bu bölgelerde yapım yıkıma oranla artmakta ve bu da yeniden yapılanma bölgelerinin yeniden doldurulmasına, daha yoğun kemik mineralizasyonuna ve tüm KMD'de artışa yol açmaktadır.

1. BİSFOSFONATLAR:

Bisfosfonatlar doğal olarak kemik yıkım inhibitörleri olan pirofosfatın yapısal analoglarıdır. Kemikte hidroksiapatit kristallerine yüksek affinite gösterirler. İlaç sistemik dolaşıma girdikten sonra %50'si kemik yıkım bölgelerine dağılırken %50'si böbrekler aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılır (**Dunn JC; (2001):605-712**). Kemikteki yarı ömürleri çok uzundur. Kemikteki yeniden yapılanma bölgesinde yıkım bir kez inhibe edildikten sonra ya tekrar dolaşıma salınarak vücuttan uzaklaştırılır ya da yeni kemik yapısına dahil olur ve bu bölgede yeni bir yeniden yapılanma döngüsü başlayıp serbestleşene dek inaktif olarak kalır.

Etidronate birinci jenerasyon bisfosfonattır. Her üç ayda bir iki hafta boyunca günde 400 mg verilmesi önerilmektedir. Aralıksız, uzun süreli uygulandığında kemik mineralizasyonunu bozabilmekte ve osteomalaziye yol açabilmektedir (**Dunn JC; (2001):605-712**). Fosfat desteği ile birlikte kullanıldığında yeni kemik kırıklarını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte tek başına kullanımında belirgin kırılmayı önleyici etkinlik gösterilememiştir. Daha potent olan diğer bisfosfonatların kullanıma sunulmasıyla birlikte etidronate kullanımı büyük ölçüde azalmıştır. Tek önemli endikasyonu, nitrojen içeren diğer bisfosfonatların GI yan etkileri nedeniyle tolere edilememesidir.

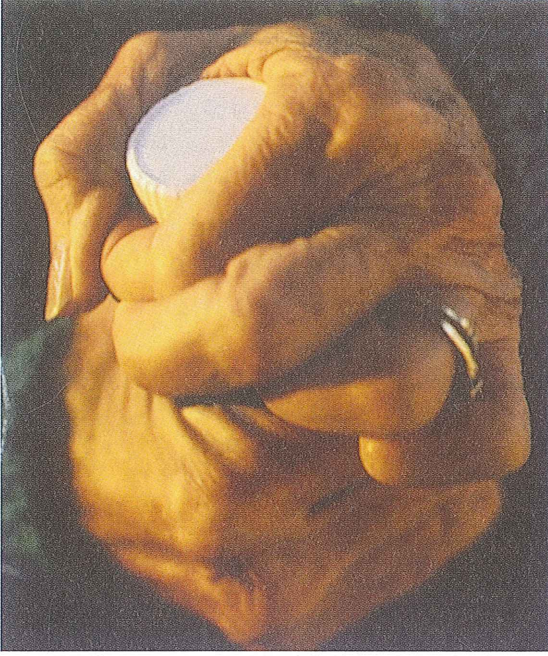
Alendronate, nitrojen içeren bisfosfonatlarıdır ve 1995 yılında kullanıma sunulmuştur. Risedronate piridinil bisfosfonattır ve 2000 yılından beri kullanılmaktadır. Her iki ilacın da osteoporoz tedavisinde kullanım için FDA onayı vardır.

Genel olarak her iki ilaç da iyi tolere edilmektedir. En sık yan etki ise üst gastrointestinal sistemle ilgili şikayetlerdir. Randomize klinik çalışmalar alendronate ve risedronate'ın GIS ile ilgili yan etkilerinin, non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı ya da üst GIS hastalık öyküsü olan hastalar hariç tutulmak üzere, benzer sıklıkta ve plaseboyla karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (**Dunn JC; (2001):605-712, Sharpe M; (2001):999-1039, Taggart H; (2002):262-70**).

Alendronate ile yapılan çalışmalarda, başta yanlış kullanıma bağlı olmak üzere özefajit, özefajial ülserler ya da erozyonlar gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle özefajial boşalma süresi uzamış olanlarda kullanımı kontrendikedir (**Fosamax (Alendronate sodium) package insert; 2001**). Risedronatin ise üst GIS hastalıkları ile ilgili bir kontrendikasyonu yoktur. Ancak klinisyenlerin çoğu eroziv özefajit ya da Barrett özefagus gibi ciddi üst GIS hastalığı olan hastalarda bisfosfonatların kullanımından kaçınmaktadırlar.

Osteoporoz tedavisinde Alendronate dozu 10 mg/gün ve Risedronate dozu ise 5 mg/gün'dür. Her iki ilaç için de haftalık doz uygulamasının günlük doz ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir ve dozlar sırasıyla 70 mg/hafta ve 35 mg/hafta'dır (**Schnitzer T; (2000):1-12, Watta NB; (2002): S17-8**). Tedaviye uyum açısından özellikle asemptomatik hastalarda haftalık kullanım önerilmektedir.

Bisfosfonatların üst GI yan etkilerinin en az olması için hastaların ilacı bol su ile almaları ve ilacı aldıktan sonra en az 30 dakika boyunca uzanmamaları önerilmektedir (**Actonel (risedronate sodium) package insert; 2002, Fosamax (Alendronate sodium) package insert; 2001**).



Alendronate ve risedronate osteopenisi olan erken postmenopozal kadınlarda kemik kitlesini korumaktadır. Kullanımda olan kemik yıkımını önleyici ilaçlar arasında KMD'yi en fazla arttıran ilaç grubudur ve vertebral kırık riskini hızlıca azaltmaktadırlar. Ayrıca prospektif ve randomize kontrollü çalışmalarla kalça üzerinde kırık önleyici etkinlik sadece bu ilaçlarda gösterilmiştir. Bu iki ilacın doğrudan karşılaştırıldığı çok fazla klinik çalışma olmamakla birlikte yan etki ve etkinlik açısından benzer görünmektedirler. Bu ilaçlar daha etkin olmaları ve kullanım kolaylıkları nedeniyle özellikle daha önce kırık öyküsü olan hastalarda ilk seçenek ilaçlar olarak önerilmektedir.

2. SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR DÜZENLEYİCİLERİ (SERM'ler)

SERM'ler östrojen reseptörleri üzerinde hem agonist hem de antagonist etkilere sahiptirler. Kemik ve yağ metabolizması üzerinde östrojen benzeri etkiye sahip iken endometrium ve memede antagonist etki gösterirler. Raloxifene osteoporozdan korunma ve osteoporoz tedavisinde kullanımı onaylanmış tek SERM'dir.

Raloxifene östrojen gibi venöz tromboembolizm riskini üç kattan fazla arttırmaktadır ve venöz tromboembolizm öyküsü olan kadınlarda kullanımı kontrendikedir (**Ettinger B; (1999): 637-45, Evista (raloxifene hydrochloride) package insert; 2001**). En sık görülen yan etkileri sıcak basması ve bacaklarda kramplardır. Ayrıca sıcak basmalarından yakınan kadınlarda da bu şikayetleri kötüleştireceğinden kullanılmamalıdır.

Raloxifene için günlük doz 60 mg/gün'dür. Vertebra kırıkları üzerinde etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte kalça kırıkları üzerinde bu ajanın etkisi gösterilememiştir. Kemik dışı yararlı etkilerine (başta meme kanserinden koruyucu etkisi olmak üzere) karşılık VTE riskini artırması ve kalça kırığı üzerine etkisinin gösterilememiş olması nedeniyle ikinci seçenek ilaçlardır ve bisfosfonatların kontrendike olduğu ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda tercih edilmelidir.

3. KALSİTONİN

Kalsitonin somondan elde edilen bir polipeptid hormondur. FDA tarafından beş yıldan uzun süredir menopozda olan osteoporozlu kadınların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.

Nazal sprey ve enjeksiyon formları mevcuttur. İnjektale formların kullanımı ile ortaya çıkan lokal reaksiyonlar, fushing, döküntü ve nadiren sistemik alerjik tip reaksiyonlar gibi yan etkileri nedeniyle bu formun kullanımı sınırlıdır. Nazal spreyler ile yan etki daha nadir ortaya çıkmaktadır ve daha çok kuruluk, irritasyon, burun kanaması, kaşınma gibi nazal şikayetleri kapsamaktadır (**Miacalcin (calcitonine) package insert; 1998**). Burun muayenesi tedaviye başlamadan önce yapılabilmeli ve nazal şikayetler ortaya çıktığında tekrarlanmalıdır. Burun mukozasında ciddi ülser gelişimi halinde tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Kalsitonin ile etkinlik de sadece vertebra kırık

rıkları üzerinde gösterilmiştir. KMD üzerine olan etkisi yanı sıra analjezik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir ve akut kompresyon kırığı olan osteoporozlu hastalarda ağrının giderilmesinde kullanılmaktadır (**Lyritis CP; (1991):369-72, Rifat SF; (1992):93-96**). Analjezik etkinin mekanizması tam olarak açıklanabilmiş olmasa da O-endorfin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (**Rifat SF; (1992):93-96**). Ancak medikal literatür tarafından yeterince desteklenmemiş olduğu için ağrının giderilmesinde rutin intranasal kullanım önerilmemektedir. Eğer hasta geleneksel ağrı giderici önlemlere yanıt vermiyorsa kalsitonin önerilebilir.

Kalsitonin post menopozal osteoporoz tedavisinde üçüncü seçenek ilaçlar olarak önerilmektedir.

4. ÖSTROJEN

Postmenopozal kadınlar östrojeni tek başına (östrojen replasman tedavisi) ya da progesteron ile birlikte (hormon replasman tedavisi) alabilmektedir. Progesteron komponenti uterusu olan kadınlarda endometriyum kanserlerinden korunma için gereklidir.

Östrojen FDA tarafından osteoporozdan korunma için önerilen bir tedavidir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda östrojen kullanımının kardiyovasküler hastalık, venöz tromboembolizm ve meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (**Women's Health Initiative Investigators; (2002):321-33**). Bu nedenle HRT tek başına osteoporozun önlenmesi amacıyla kullanılmamalıdır zira daha güvenli önleyici tedbirler bulunmaktadır.

ANABOLİK AJANLAR

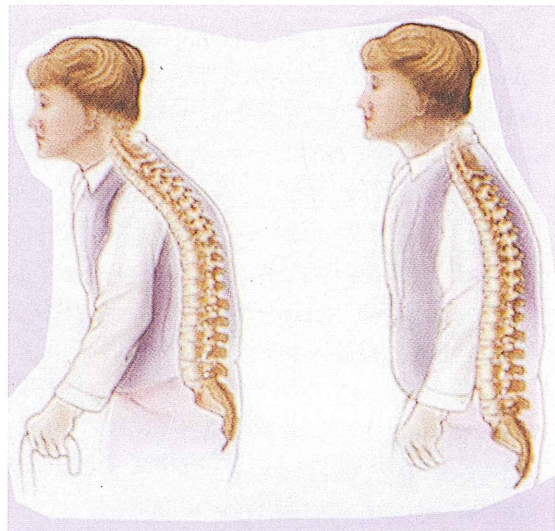
1. TERİPARATİDE:

Anabolik ajan olarak, rekombinant insan paratiroid hormonu (PTH) olan Teriparatide'in osteoporoz tedavisinde kullanımı kısa süre önce FDA tarafından onaylanmıştır. Aslında sürekli

olarak PTH'ya maruziyet, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, osteoklastların farklılaşmasını ve kemik yıkımını arttıran bir etkiye neden olmaktadır. Oysa PTH aralıklı olarak verildiğinde daha çok osteoblastlar uyarılmakta ve yeni kemik yapımı stimüle edilmektedir (**Whitfield JF; (2002): www.medscape.com**). PTH trabekülanın kalınlığını arttırarak KMD'yi arttırmasının yanı sıra kortikal kalınlığı da arttırarak kemiğin dayanıklılığını arttırıyor ve mikromimari yapıyı kuvvetlendiriyor görünmektedir (**Rubin MR; (2002): 267-77, Seeman E; (2001):281-3**).

Teriparatide günde bir kez karın ya da kalça bölgesine enjeksiyon yolu ile uygulanmaktadır ve önerilen doz 20 mcg/gün'dür.

Yapılan hayvan çalışmalarında, ratlarda teriparatide kullanımı ile artmış osteosarkom oranları bildirilmiştir. İnsan çalışmalarında osteosarkom gelişimi bildirilmemiştir ancak bu riskin artmadığı anlamına gelmemektedir. Özellikle kemik gelişiminin devam ettiği çocuk ve adolesanlar ile Paget hastalığı gibi osteosarkom gelişimi açısından yüksek risk taşıyanlarda kullanılmamaktadır. Bunun dışında en sık bildirilen yan etkiler bulantı, baş dönmesi ve bacak kramplarıdır. Hiperkalsemisi olanlarda, gebe ya da emziren kadınlarda ve kemik kanserleri ya da başka kansellere bağlı kemik metastazları olan-



larda kullanılmamalıdır. Uzun dönem veriler mevcut olmadığı için iki yıldan uzun süreli tedavi önerilmemektedir.

2. STRONTIUM RANELATE:

Strontium ranelate osteoblastları uyararak kemik yapımını arttırırken aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltmaktadır (**Neer RM; (2001):1434-41**).

Önerilen günlük doz 2 gram/gün olup oral süspansiyon granülleri olarak kullanıma sunulmuştur.

En sık yan etkileri arasında baş ağrısı, bulanıklı, diyare, dermatit ve egzema olarak bildirilmektedir. Bunun dışında renal yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. Faz III plasebo-kontrollü çalışmalarda pulmoner tromboemboli de dahil olmak üzere venöz tromboembolizm insidansında artış bildirilmiştir. Bu nedenle VTE açısından riskli grupta ilaç başlanırken dikkatli olunması ve çok yakın takip gereklidir. Ayrıca fenil ketonürlü hastalar için zararlı olabilecek bir fenilalanin kaynağı içermektedir.

DIĞER TEDAVİLER

1. PARENTERAL BİSFOSFONATLAR

Ibandronate: Çok potent, üçüncü kuşak nitrojen içeren bisfosfonattır (**Muhlbauer RC; (1991):1003-11**). Yüksek potensi nedeniyle klinik etkinlik çok daha düşük dozlarda gözlenmektedir (2.5 mg/gün). Haftalık uygulamada ilacın daha düşük dozlarda (20 mg/hafta) alendronate (70 mg/hafta) ve risedronate (35 mg/hafta) ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (**Cooper C; (2003):4609-15**).

Ibandronate'ın parenteral uygulanması ile ilgili çalışmalar da yürütülmektedir ve her üç ayda bir 0,5 mg, 1mg ve 2mg IV enjeksiyonların

etkinliği araştırılmaktadır (Stakkestad JA; (2003):969-75).

Zolendronate: Zolendronate bir diğer potent nitrojen içeren bisfosfonattır. Osteoporoz tedavisinde aralıklı, intravenöz uygulamaların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalara devam edilmektedir.

Her iki ilacın da rutin kullanıma girebilmeleri için etkinlik ve güvenilirlik açısından uzun dönem verilere ihtiyaç vardır.

2. TIAZİD DİÜRETİKLER

Tiazid diüretikler idrarla kalsiyum atılımını azaltma özellikleri nedeniyle osteoporozdan korunmada yardımcı olabilirler. Gözlemsel çalışmalar bu ilaçları kullanan hastaların daha büyük kemik kitlesine, daha düşük oranlarda kemik kaybına sahip olduklarını ve daha az kırık olduğunu göstermiştir (**LaCroix AZ; (1990):286-90, Cauley JA; (1993):666-73**). Ancak KMD ve kırık riski üzerine etkilerini gösterebilmek için çok daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

3. STATİNERLER

Statinlerin ve bisfosfonatların her ikisi de kolesterol yolağını farklı basamaklarda inhibe etmektedirler. Hayvan çalışmaları statinlerin kemik yapımını arttırdığını desteklemektedir (**Mundy G; (1999):1946-9**) ancak insanlardaki sonuçlar net değildir. Statinlerin osteoporoz tedavisinde önerilebilmeleri için prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ihtiyaç vardır.

4. DIĞER SERM'LER

Bazedoxifene ve lasofoxifene'i içeren diğer SERM'ler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Levormeloxifene ile ilgili çalışmalar ise jinekolojik ve diğer yan etkiler nedeniyle erken sonlandırılmıştır.

KAYNAKLAR

- Actonel (risedronate sodium) package insert. Cincinnati, OH: Procter & Gamble Pharmaceuticals; 2002 May.
- Akesson, K. (1997) "Rationale for active vitamin D analog therapy in senil osteoporosis" *Calcif Tissue Int*; 60:100-5.
- Cauley, J.A. (1993) "Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls" *Ann Intern Med*; 118: 666-73.
- Cooper, C. (2003) "Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis" *J Clin Endocrinol Metab*; 88:4609-15.
- Dawson-Hughes, B. (1990) "A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women" *N Engl J Med*; 323:878-83.
- Dunn, J.C. (2001) "Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorbive bone disease" *Drugs*; 61:605-712.
- Ensrud, K.E. (2000) "Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass", *J Am Geriatr Soc*; 48: 241-9.
- Ettinger, B. (1999) "Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial"; *JAMA*; 282:637-45.
- Evista (raloxifene hydrochloride) package insert. Indianapolis, IN: Eli Lilly; 2001 Mar.
- Fosamax (Alendronate sodium) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merc & Co.; 2001 Jan.
- International Osteoporosis Foundation (2004) "The Facts About Osteoporosis and its Impact", Lyon, France: International Osteoporosis Foundation.
- Jette, A. (1987) "Functional recovery after hip fracture" *Arch Phys Med Rehabil*; 68: 735-740.
- Kanis, J.A. (1999) "The use of calcium in the management of osteoporosis" *Bone*; 24:279-90.
- Kramer, A.M. (1997) "Outcome and costs after hip fracture and stroke" *JAMA*; 277: 396-404.
- LaCroix, A.Z. (1990) "Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture" *N Engl J Med*; 322: 286-90.
- Lips, P. (1996) "Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons" *Ann Intern Med*; 124:400-6.
- Lyles, K. (1993) "Osteoporotic vertebral compression fractures: their association with impaired functional status" *Am J Med*; 94: 595-601.
- Lyritys, C.P. (1991) "Analgesic effect of salmon-calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double blind, placebo-controlled clinical study" *Calcif Tissue Int*; 49:369-72.
- Magaziner, J. (1990) "Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study" *J Gerontol*; 45: M101-7.
- Miacalcin (calcitonine) package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 1998 Dec.
- Muhlbauer, R.C. (1991) "BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption" *J Bone Miner Res*; 6:1003-11.
- Mundy, G. (1999) "Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins" *Science*; 286: 1946-9.
- National Osteoporosis Foundation (1998) "Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis", *Osteoporos Int*; 8(Suppl. 4): S1-88.
- Neer, R.M. (2001) "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis" *N Engl J Med*; 344: 1434-41.
- Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17: 1-45.
- Randell, A. (2000) "Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study" *Osteoporosis Int*; 11: 460-6.
- Ray, N. (1997) "Medical expenditures for the treatment of osteoporosis in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation". *J Bone Miner Res*; 12: 24-35.
- Rifat, S.F. (1992) "Calcitonin in the treatment of osteoporotic bone pain" *J Fam Pract*; 35: 93-96.
- Ringe, J.D. (2004) "Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol" *Rheumatol Int*; 24(4):189-97.
- Rubin, M.R. (2002) "The anabolic effects of parathyroid hormone" *Osteoporos Int*; 13:267-77.
- Schnitzer, T. (2000) "Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis" *Aging Clin Exp Res*; 12:1-12.
- Seeman, E. (2001) "Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone" *Trends Endocrinol Metab*; 12: 281-3.
- Sharpe, M. (2001) "Alendronate: an update of its use in osteoporosis" *Drugs*; 61:999-1039.
- Stakkestad, J.A. (2003) "Intravenous ibandronate injections given every 3 months: a novel treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women" *Ann Rheum Dis*; 62: 969-75.
- Taggart, H. (2002) "Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials" *Mayo Clin Proc*; 77:262-70.
- Watta, N.B. (2002) "Efficacy of once-a-week risedronate in reducing vertebral fracture risk" *Osteoporos Int*; 13(suppl 1): S17-8.
- Whitfield, J.F. (2002) "The parathyroid hormones (PTHs): anabolic tools for mending fractures and treating osteoporosis"; www.medscape.com/viewprogram/604_pnt.
- Women's Health Initiative Investigators (2002) "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial" *JAMA*; 288: 321-33.