

Postmenopozal Osteoporoz Kadınlarda Alendronat ve Kalsitonin Tedavilerinin Kemik Mineral Yoğunluğu ve Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkileri

The Effect of Alendronate and Calcitonin Treatments on Bone Mineral Density and Quality of Life in Women With Postmenopausal Osteoporosis

Taşcıoğlu F*, Öner C*, Armağan O*, Dalkıran İ*, Sırmagül E*

ÖZET

Bu çalışmanın amacı postmenopozal osteoporozu olan hastalarda kalsitonin ve alendronat tedavilerinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Çalışmaya alınan 191 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Doksan üç hastadan oluşan 1. gruba 2 yıl süreyle 10 mg/gün dozda alendronat ve 1000 mg/gün kalsiyum verildi. Doksan sekiz hastadan oluşan 2. gruba ise yine 2 yıl süreyle 200 IU/gün dozda intranasal salmon kalsitonini (sCt) ve 1000 mg/gün dozda kalsiyum uygulandı. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda DXA yöntemi ile hastaların lomber bölge, femur boynu, trokanterik bölge ve Ward üçgeni KMY ölçümleri gerçekleştirildi. Yaşam kalitesinde meydana gelen değişiklikleri değerlendirmek amacıyla da tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrasında SF-36 ölçeği uygulandı. Tedavi sonrasında, alendronat kullanan hastaların lomber bölge, femur boynu, trokanterik ve Ward üçgeni bölgelerinde önemli KMY artışları oldu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$). Kalsitonin uygulanan hastala-

SUMMARY

The aim of this study was to compare the effect of alendronate and calcitonin treatments on bone mineral density (BMD) and quality of life of women with postmenopausal osteoporosis. One hundred ninety-three patients were randomly assigned to two groups: 93 patients received daily doses of 10 mg alendronate and calcium 1000 mg, and 98 patients used intranasal salmon calcitonin (sCt) at a dosage of 200 IU/day and they also received daily doses of 1000 mg calcium supplements. DXA was used for the measurement of BMD of the lumbar spine and proximal femur before and after the study period. SF-36 was used as a measure of health-related quality of life. At the end of the treatment, ALN produced significant increases in BMD at the lumbar spine ($p<0.001$), femur neck ($p<0.05$), trochanteric region ($p<0.001$) and at the Ward triangle ($p<0.05$). In contrast, intranasal sCt treatment resulted in a significant bone loss in the femur neck ($p<0.01$) and Ward

(*) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir

rin ise sadece lomber bölge KMY' da artış görüldü ($p<0.05$), buna karşın femur boynu ($p<0.01$) ve Ward üçgeni KMY'da ($p<0.05$) azalma saptandı, trokanterik bölge KMY' da ise istatistiksel anlamı olan bir değişiklik gözlenmedi. SF-36 skorları açısından her iki grupta da mental sağlık dışındaki parametrelerde iyileşme saptandı ($p<0.05$). Elde ettiğimiz bu sonuçlar KMY' unu arttırmak açısından alendronat tedavisinin daha etkili olduğunu gösterdi. Yaşam kalitesinin düzelmesi açısından ise iki tedavi protokolü de etkili olarak düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, alendronat, kalsitonin, yaşam kalitesi, SF-36

triangle ($p<0.05$), and only a significant increase in BMD of the lumbar spine was observed with calcitonin treatment ($p<0.05$). Quality of life as assessed by SF-36 improved significantly in both groups ($p<0.05$). In conclusion, alendronate seemed to be more effective than calcitonin, increasing both spinal and femoral BMD, for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Both treatments were found to be effective for the improvement of quality of life.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, alendronate, calcitonin, quality of life, SF-36

GİRİŞ

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma sonucu frajilitesinde artma ve kırıklara yatkınlıkla karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (1). Özellikle, postmenopozal dönemde ortaya çıkan östrojen eksikliğine bağlı artmış kemik döngüsü ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu yaygın ve hızlı bir kemik kaybına ve osteoporotik kırıklara yol açar (2). Osteoporozla bağlı kırıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve bu kırıkların ekonomik ve fonksiyonel kayıplara yol açması osteoporozun önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine neden olmuştur. Ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak yaşlı nüfusun ve osteoporoz prevalansının artması bu hastalığın önemini giderek arttırmaktadır (3, 4).

Osteoporozun en sık karşılaşılan semptomu sırt ve bel ağrısıdır. Bu ağrı hastanın günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmesine engel olabilir. Kronik ağrı, tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi osteoporozda da fiziksel

fonksiyonlarda azalmaya, immobiliteye, sosyal izolasyon ve depresyona yol açmakta, kısaca yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (5).

Bu nedenlere bağlı olarak osteoporoz tedavisinde etkili ve güvenilir tedavi yaklaşımlarına olan gereksinim giderek önem kazanmakta ve bu bağlamda östrojen, bifosfonatlar ve kalsitonin gibi antiresorptif ajanlara duyulan ilgi artmaktadır. Fakat günümüzde tamamen güvenilir olan, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi henüz tanımlanmamıştır (6). Östrojen replasman tedavisi kemik kaybında durma, kemik mineral yoğunluğunda düzelleme ve osteoporotik kırık riskinde azalma sağlar (7, 8). Ancak uzun süreli östrojen kullanımının meme kanseri gibi bazı potansiyel riskleri de söz konusudur (9).

Kalsitonin direkt osteoklastlar üzerine etki eden peptid yapıda bir hormondur Osteoklast inhibisyonu ile kemik üzerinde güçlü bir antiresorptif etki gösterir (10). Pek çok klinik çalışmada, özellikle trabeküler kemik kaybının önlenmesinde etkili olduğu göste-

rilmiştir (11-15), fakat kortikal kemik üzerindeki etkisi tartışmalıdır(16). Kalsitoninin kemik kütlesi üzerindeki bu pozitif etkisinin yanı sıra önemli bir analjezik etkisi de söz konusudur (17).

Alendronat osteoklastik kemik rezorpsiyonunu selektif olarak inhibe eden potent bir amino-bifosfonattır. Ayrıca osteoblastik kemik formasyonu üzerine direkt etkileri olduğu ve normal terapötik dozlarda kemik mineralizasyonunu bozmadığı da bilinmektedir (18). Postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu artırdığını ve kırık riskini azalttığını gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (15, 19-23).

Bu çalışmadaki amacımız postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda intranasal salmon kalsitonini (sCt) ve alendronat tedavisinin kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya postmenopozal osteoporozu olan 191 hasta alındı. En az 2 yıldır menopozda olan hastaların yaşları 44-76 arasında değişmekteydi. Osteoporoz tanısı, bel ve sırt ağrısı yakınmaları olan hastalarda fizik muayene, anteroposterior ve lateral spinal grafiler, lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri ve laboratuvar bulgularına dayanılarak kondu ve DXA ile KMY değerleri genç erişkin değerine göre 2.5 standart sapmadan düşük olduğu saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar, en az 6 ay öncesine kadar osteoporozu yönelik herhangi bir medikal tedavi almamıştı. Hastalar sekonder osteoporozu yol açabilecek nedenler açısından değerlendirildi. Ayrı-

ca osteoporozu yol açtığı bilinen ilaçların kullanımı yönünden hastalar sorgulandı ve öyküsünde bu ilaçları uzun süre kullandığı belirlenen hastalar ve aktif peptik ülseri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya alınan 191 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Doksan üç hastadan oluşan 1. gruba 2 yıl süre ile 10 mg/gün dozda alendronate ve 1000 mg/gün oral kalsiyum uygulandı. Doksan sekiz hastadan oluşan 2. gruba ise 2 yıl süreyle 200 İU/gün dozda sCt ve 1000 mg/gün kalsiyum verildi. Hastalar ilaçları nasıl kullanmaları konusunda bilgilendirildiler.

Tedavi öncesinde ESH, tam kan sayımı, serum ALP, Ca, P, SGOT, SGPT, GGT, BUN, kreatinin, glikoz, ürik asit, albumin, total protein, Na, K, Cl, direkt ve total bilirubin tetkikleri ve 24 saatlik idrarda Ca atılımı düzeyleri saptandı. Bu tetkikler 6 aylık periodlarda tekrarlandı. Ayrıca tedavi öncesinde sekonder osteoporozu neden olan bazı patolojileri ekarte etmek amacıyla tiroid hormonları, growth hormon, kortizol, parathormon düzeyleri ve serum protein elektroforezi tetkikleri yapıldı.

Tedavinin başlangıcında, 1. yıl ve 2. yıl sonunda DEXA yöntemi kullanılarak (Hologic QDR 4500 W) lomber vertebra ve femur (femur boynu, trokanter ve Ward üçgeni) KMY ölçümleri gerçekleştirildi.

Postmenopozal osteoporozun yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla 36 soru ve 8 konudan oluşan (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, mental sağlık) SF-36 ölçeği kullanıldı (24).

Bu ölçek tedavi öncesinde ve 2. yıl sonunda uygulandı. İstatistiksel analizler için student t testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmanın başlangıcında oluşturulan 2 grupta yer alan 191 hastaya ait yaş, menopoza süresi, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilgili karşılaştırmalı sonuçlar tablo 1' de gösterilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0.05$).

Hasta gruplarının lomber bölge KMY değerleri tablo 2' de gösterilmiştir. Alendronat kullanan grupta istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.001$). Kalsitonin kullanan grupta ise bu artış sadece

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	ALN (n= 93)	SCT (n= 98)	p
Yaş (yıl)	61.35±8.83	59.31±9.55	>0.05
Menopoz süresi (yıl)	14.00±10.10	13.03±12.32	>0.05
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	26.55±4.25	28.18±3.9	>0.05

Tablo 2: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası lomber bölge KMY değerleri (gr/cm²)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ALN (n=93)	0.69±0.01	0.72±0.01	<0.001
SCT (n= 98)	0.69±0.008	0.71±0.008	<0.05
p	NS	0.046	

Tablo 3: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası femur boynu KMY değerleri (gr/cm²)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ALN (n=93)	0.63±0.01	0.64±0.01	<0.05
SCT (n= 98)	0.65±0.008	0.63±0.008	<0.01
p	NS	NS	

anlamlı boyutta idi ($p < 0.05$). Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında alendronat kullanan grup lehine olmak üzere anlamlılık saptandı ($p < 0.05$).

Femur boynu KMY değerleri açısından ele alındığında, alendronat kullanan grupta anlamlı bir artış saptanırken ($p < 0.05$), kalsitonin grubunda 2. yıl sonunda belirgin bir düşüş görüldü ($p < 0.01$). Bu açıdan gruplar arasında bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Trokanterik bölge KMY' da yine alendronat kullanan grupta ileri derecede anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.001$). Kalsitonin grubunda ise bir değişiklik olmadı. Gruplar arasında da farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 5' te görüldüğü gibi alendronat kullanan gruptaki hastaların Ward üçgeni KMY' da artış oldu ($p < 0.05$). Kalsitonin kullanan grupta ise tam tersine bir düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.05$).

Alendronat kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası SF-36 skorları karşılaştırıldığında, mental sağlık dışındaki tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme sap-

Tablo 4: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası trokanterik bölge KMY değerleri (gr/cm²)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ALN (n=93)	0.53±0.01	0.55±0.01	<0.001
SCT (n= 98)	0.55±0.008	0.54±0.008	>0.05
p	NS	NS	

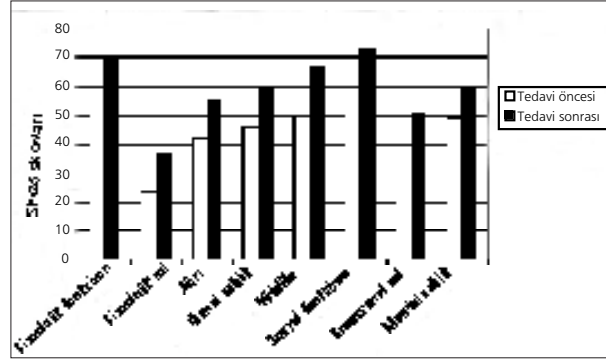
Tablo 5: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Ward üçgeni KMY değerleri (gr/cm²)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ALN (n=93)	0.48±0.01	0.49±0.01	<0.05
SCT (n= 98)	0.52±0.01	0.51±0.01	<0.05
p	NS	0.046	

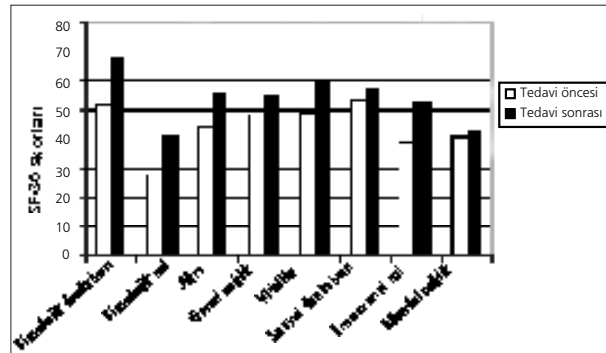
tandı ($p<0.05$). Mental sağlık açısından tedavi sonrasında herhangi bir anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 1). Benzer şekilde kalsitonin grubunda da mental sağlık dışında tüm parametrelerde gelişme oldu ($p<0.05$) (Şekil 2). Gruplar arasında istatistiksel anlamı olan bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Menopoz sürecinde, östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisinin kaybına bağlı olarak kemik rezorpsiyon oranı kemik formasyon oranını aşar ve sonuçta kemik döngüsü artar. Bu artmış kemik döngüsü pek çok kadında kemik kaybının patogeneğinde etkili bir faktördür (25). Postmenopozal os-



Şekil 1: Grup 1'de yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası SF-36 skorları



Şekil 2: Grup 2'de yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası SF-36 skorları

teoporoz etkin bir biçimde tedavi edilmediği takdirde önemli mortalite ve morbiditeye neden olabilen önemli bir hastalıktır. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenlere bağlı olarak osteoporozla yönelik medikal tedaviler ön plana çıkarılmış ve kemik kaybını önlemeye yönelik olarak özellikle antirezorptif ilaçlar gündeme gelmiştir. Buradan yola çıkarak, osteoporoz tedavisinde kullanılan iki antirezorptif ajanın kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmamız günlük 10 mg alendronat dozunun 2 yıl sonunda lomber omurga ve proksimal femurda kemik mineral yoğunluğunu belirgin biçimde arttırdığını gösterdi. Alendronate tedavisi ile sağlanan bu artış klinik olarak önemliydi ve diğer pek çok çalışmanın verileri ile uyumluydu (18, 26-28). Postmenopozal osteoporozda alendronatın etkinliğini araştıran pek çok geniş kapsamlı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir bölümünde alendronate tedavisi 1 yıl ve daha uzun süreli uygulanmış ve KMY üzerindeki pozitif etkileri gösterilmiştir. Cummings ve arkadaşlarının yaptığı randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada alendronat tedavisinin gerek lomber bölge, gerekse femur KMY'nu arttırdığı gösterilmiştir (29). Üç yıl süreli bir diğer çalışma sonucunda da, alendronat tedavisinin en belirgin lomber omurga olmak üzere tüm bölgelerde KMY'nu arttırdığı ortaya konmuştur (20). Bu çalışmada uyguladığımız tedavi süresi KMY'da meydana gelebilecek değişiklikleri değerlendirmek açısından yeterliydi ve bu sürenin sonunda elde ettiğimiz sonuçlar ALN

tedavisinin oldukça etkili olduğunu ortaya koydu.

Diğer yanda sCt tedavisi ile sadece lomber omurga KMY' nda artış sağlandı, proksimal femur KMY' da ise anlamlı bir artış elde edilemedi, hatta femur boynu ve Ward üçgeni bölgelerinde anlamlı düşüşler saptandı. Literatürde intranasal sCt tedavisinden elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde 200 IU/gün dozunu uygulayan pek çok araştırmacı lomber kemik mineral yoğunluğunda artış tanımlamıştır (13, 30, 31). Ancak sayısı az da olsa bunun tam tersini savunan araştırmacılar da vardır. Downs 2000 yılında gerçekleştirdiği çalışmasında postmenopozal osteoporozu olan hastalara 1 yıl süre ile 200 IU/gün dozda kalsitonin uygulamış ve bu tedavinin sonunda lomber omurga KMY' da önemli bir artışın olmadığını belirtmiştir (15). Buna karşın randomize çalışmaların pek çoğunda kalsitoninin proksimal femur KMY' u üzerine çok az bir etkisi olduğu gösterilmiştir (10, 13, 16). Aslında bu konuda pek çok çalışma olmasına rağmen, osteoporoz tedavisinde kalsitoninlerle ilgili olarak optimal doz konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Kortikal kemik kaybının önlenmesinde 400 IU/gün gibi daha yüksek dozların uygulanması gerektiğini ileri süren araştırmacılar da vardır (10). Ancak literatürde pek çok yayınlı uyum içinde olan sonuçlarımız, kalsitonin tedavisinin vertebral osteoporozda daha etkili olduğunu düşündürdü.

Yaşam süresinin uzamasına paralel olarak kronik hastalıkların daha sık görülür hale gelmesi nedeniyle hastanın fonksiyonel, psikolojik ve sosyal sağlığını, yani yaşam kalitesini

göstermeye yönelik ölçümlere son yıllarda giderek daha fazla önem verilmektedir (32, 33). Bu ölçümler tedavi önceliklerinin saptanmasında, problemlerin belirlenmesinde, girişimlerin yönlendirilmesinde, prognozun izlenmesinde, tedavi programlarının değerlendirilmesinde, sağlık ekonomisti ve planlayıcıların bu konuda politika üretmelerinde kullanılır (32).

Osteoporozla ilgili yapılan çalışmalarda kırık riski kadar önemli bir diğer durum da kişinin fonksiyonel durumunu gösteren yaşam kalitesi ölçümleridir. Postmenopozal kadınlarda, yaşam kalitesini etkileyen başlıca faktörler ağrı ve fonksiyonel yetersizliktir. Osteoporotik olgularda yaşam kalitesini değerlendiren bazı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ettinger, Sickness Impact Profile ölçümünü kullanarak yaptığı araştırmasında vertebral kırıkların ağrı nedeniyle yaşamı kısıtladığını ortaya koymuştur (34). Dursun ve arkadaşları da alendronat, kalsitonin ya da kalsiyum verdikleri postmenopozal osteoporozlu hastalarında Nottingham Health Profile ölçeğini kullanarak yaşam kalitesini değerlendirmişler ve alendronat ya da kalsitonin kullanan hastalarda anlamlı iyileşmeler olduğunu vurgulamışlardır (35). Ülkemizde de bu konuda çalışmalar yapılmıştır (5, 36). Yaşam kalitesi testi olarak Nottingham Health Profile ölçeğinin kullanıldığı bir çalışmada, 1 yıl süreli alendronat tedavisinin yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği kanısına varılmıştır (37).

Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF-36 ölçeğini kullandık. SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form) ölçeği tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır ve güvenilirlik ve geçer-

liliği gösterilmiştir (38). Çeşitli sağlık durumu değerlendirme ölçeklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, SF-36 ölçeğinin klinik düzelmelere diğer testlere göre daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür (39). Çeşitli osteoporoz çalışmalarında da SF-36 ölçeği kullanılmıştır (33, 40). Çalışmamızda gerek alendronat, gerekse kalsitonin tedavileri ile hastalarımızın yaşam kalitelerinde belirgin bir gelişme saptadık, hastalarımızda sadece mental sağlık açısından anlamlı bir değişiklik olmadı. Osteoporozun en önemli ve sık görülen klinik bulgusu bel ve sırt ağrısıdır ve bu ağrı özellikle radyolojik olarak saptanan fraktürlerle ilişkilidir. Ancak osteoporozlu hastalarda makroskopik kırık olmasa bile, belirgin ağrı yakınması görülür ki bu durumun mikroskobik kırıkların varlığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir ve kronik nitelikte bir ağrıdır (5). Çalışmaya aldığımız hastalarımızda radyolojik olarak saptanan bir vertebral fraktür yoktu ancak ağrı tüm hastaların ortak yakınmasıydı. Ağrı nedeniyle hastaların yaşam kalitesi azalmıştı. Elde ettiğimiz sonuçlar iki yıl süreli alendronat ve kalsitonin tedavileri ile ağrının azaldığını ve buna bağlı olarak fonksiyonel ve emosyonel durumun düzelmesine yol açtığını düşündürdü.

Sonuç olarak, postmenopozal osteoporoz tedavisinde alendronat gerek lomber bölge, gerekse proksimal femur KMY açısından etkili bulundu. Kalsitonin tedavisi ise sadece lomber bölge KMY' da ve alendronat tedavisine göre daha az olmak üzere bir artış sağladı. Bu sonuçlar alendronat tedavisinin postmenopozal osteoporozda daha etkili olduğu kanaatine varıldı. Yaşam kalitesi aç-

sından her iki tedavi protokolü de eşit etkili bulundu.

KAYNAKLAR

1. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
2. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-86.
3. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 3-8.
4. Sankaran KS. Osteoporosis prevention and treatment. *Drugs Aging* 1996; 9: 472-477.
5. Ofluoğlu D, Akyüz G, Eskişiyurt E ve ark. Osteoporozu olan Türk kadınlarında yaşam kalitesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2001; 7:138-142.
6. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Int Med* 1997; 126: 458-462.
7. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorenson OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women-results of the Danish osteoporosis prevention study. *Maturitas* 2000; 36: 181-93.
8. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Int Med* 1992; 117: 1-9.
9. Santoro NF, Col NF, Ecmann MH, et al. Therapeutic controversy: hormone replacement therapy-where are we going? *J Endocrinol Metab* 1999; 84: 1798-1812.
10. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB et al. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992; 305: 556-61.
11. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP et al. A double-blind, placebo-controlled, dose finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal spine bone loss. *Am J Med* 1995; 98(5): 452-8.
12. Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: Evidence of maximal effect of continuous treat-

- ment. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 216-220.
13. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, et al. Effect of salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996; 18(2): 207-212.
 14. Grigoriou O, Papoulias I, Vitoratos N, et al. Effects of nasal administration of calcitonin in oophorectomized women: 2-year controlled double-blind study. *Maturitas* 1997; 28: 147-151.
 15. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1783-1788.
 16. Overgaard K Riis BJ. Nasal salmon calcitonin in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 79-81.
 17. Lyritis GP, Tsakalakos N, Magiasis B, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 369-372.
 18. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501.
 19. Adami S, Passeri S, Ortolani S, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995; 17: 383-390.
 20. Watts NB, Jenkins DK, Visor JM, et al. Comparison of bone and total alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Osteoporos Int* 2001; 12: 279-88.
 21. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *Alendronate osteoporosis prevention study group. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1492-7.
 22. Bal S, Gökçe-Kutsal Y, Gökmen O ve ark. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda oral alendronat tedavisinin kemik mineral dansitesine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2000; 7: 119-123.
 23. Akı S, Gülbaba RG, Eskiuyurt N. Postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisinin kemik yoğunluğu ve kemik belirteçleri üzerine olan etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2002; 8: 27-33.
 24. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-64.
 25. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-1700.
 26. Adami S, Baroni MC, Brogginini M, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 1993; 3 (Suppl): 21-27.
 27. Sahota FI, Blackwell PJ, Lawson N, et al. A comparison of continuous alendronate, cyclical alendronate, cyclical editronate with calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2000; 11: 959-66.
 28. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralisation of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687-94.
 29. Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA* 2000; 283: 1318-21.
 30. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SIJ, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 6-11.
 31. Chestnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109: 276-276.
 32. Dilşen G, Önen L. Osteoporozda yaşam kalitesi. In: Göksoy T, (ed.) *Osteoporozda tanı ve tedavi. İstanbul Merajans Ltd. Şti*, 2000: 445-461.
 33. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD. Development and validation of the mini-osteoporosis quality of life questionnaire (QQLQ) in osteoporotic women with back pain due to vertebral fractures. *Osteoporosis Quality of Life Study Group. Osteoporos Int* 1999; 10: 207-213.
 34. Ettinger B, Block JE, Smith R, Cummings SR, et al.

- An examination of the association between vertebral deformities, physical disabilities and psychosocial problems. Maturitas 1988; 10: 283-296.*
35. Dursun N, Dursun E, Yalcın S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 505-9.
36. Sindel D, Dilşen G, Kubat A. Postmenopozal osteoporozda yaşam kalitesi sonuçları. *Romatol Tıp Rehab* 1995; 6(3): 144-48).
37. Madenci E, Gürsoy S. Postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda alendronatın kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesine etkisi. *Osteoporoz Dönüşümünden 2001; 7: 85-90.*
38. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JFR, et al. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36): III: Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32: 40-66.
39. Essink-Bot ML, Krabbe PFM, Bonsel GJ, et al. An empirical comparison of four generic health status measures. *Med Care* 1997; 35: 522-37.
40. Hopman WM, Towheed T, Anastassiades T, et al. Canadian normative data for the SF-36 health survey. *CMAJ* 2000; 163: 265-271.