

Postmenopozal Osteoporozda Farklı Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması⁽¹⁾

Comparison of Different Treatment Protocols in Postmenopausal Osteoporosis

Mehmet Portakal*, Zühal E. Altay**, Özlem Baysal**, Gülsen Aykol**, Tülay Öner**

ÖZET

Bu çalışma, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kalsitonin, kalsiyum ve D vitamininden oluşturulan üç farklı tedavi protokolünün kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkilerini karşılaştırmak amacı ile planlandı. Çalışmaya klinik ve laboratuvar tanı yöntemleri ile osteoporoz tanısı konmuş 90 olgu alındı. Olgular randomize olarak 3 gruba ayrıldı ve 3 farklı tedavi seçeneği (Grup 1: Kalsitonin 200 IU + Kalsiyum 1000 mg/gün, Grup 2: Kalsitonin 200 IU + Kalsitriol 0.50 mcg + Kalsiyum 1000 mg/gün, Grup 3: Kalsitriol 0.50 mcg + Kalsiyum 1000 mg/gün) 1 yıl süreyle uygulandı. KMY tedavinin başlangıcında, 6. ve 12. aylarda dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda 12. ay sonunda, DEXA değerlerinde rakamsal bir artış olmasına rağmen, sadece 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Çalışmamızda postmenopozal osteoporozlu hastalarda kalsitonin, kalsitriol ve kalsiyumdan oluşan tedavi protokolünün istatistiksel olarak KMY'yi arttırdığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, kalsitonin, kalsitriol, kalsiyum

SUMMARY

This study was planned to compare the effects of three different treatment protocols including calcitonin, calcium and Vit D on bone mineral density (BMD) of postmenopausal women. 90 subjects who were diagnosed as osteoporosis with clinical and laboratory methods were included into the study. The patients were divided into three groups, randomly. Three different treatment protocols (group 1: Calcitonin 200 IU + calcium 1000 mg /day, group 2: Calcitonin 200 IU + calcium 1000 mg/day + calcitriol 0.50 mcg + 1000 mg/day) were administered for a period of 1 year.

BMD was measured by the Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at the beginning, 6th and 12th months of the study. At the end of 12 months, although, we observed increase in DEXA values of all groups, the only statistically significant increase was observed in group 2 ($p<0.05$). It is concluded that the treatment protocol including calcitonin, calcitriol and calcium statistically increases BMD.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, calcitonin, calcitriol, calcium

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır (1). Yaşam kalitesinin giderek önem kazanan bir kavram haline geldiği günümüzde osteoporoz sonucu olan kırık ve etkilerini gözard etmek olası değildir. Osteoporozun 2000'li yıllar-

da toplumun her kesimini ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu dünya tıbbi tarafından kabul edilmiş bulunmaktadır. Çünkü son yıllarda yaşam süresi giderek artmaktadır. Ayrıca osteoporoz nedeniyle oluşan kırıklar iş gücü kaybına, hastane yataklarının işgal edilmesine, çok uzun süreli ve pahalı ilaçların kullanılmasına neden olmakta ve ekonomik boyutları itibarıyla kronik hastalıklar içerisinde ön sıralarda yer almaktadır (2-4).

(*) Konya Kızılay Tıp Merkezi Fizik Tedavi Kliniği

(**) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(1) 28 Nisan-2 Mayıs 2004 tarihlerinde Antalya'da yapılan 1. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

İşte tüm bu nedenlerle ostoporoz tedavisinde etkili ve güvenilir tedavi yaklaşımlarına olan gereksinim giderek önem kazanmaktadır. Günümüzde ostoporozun medikal tedavisi kalsiyum, D vitamini, bifosfonatlar, kalsitonin, HRT ve SERM'ler gibi farklı ilaç gruplarıyla yapılmaktadır. Fakat tamamen güvenilir, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi protokolü henüz tanımlanmamıştır (1).

Kalsiyum, kemik döngüsünü baskılaması, kemiğin mineralizasyonunda gerekli olması ve pozitif kalsiyum dengesinin sürdürülmesi açısından ostoporoz tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Postmenopozal dönemde kalsiyum ihtiyacının artması ve besinlerle alınan kalsiyumun biyoyararlanımının %30 olması sebebiyle ostoporozda uygulanan kombinasyon tedavilerinde ek kalsiyum verilmesi önerilmektedir (5, 6).

D vitamini kemik rezorpsiyonunu baskılaması yanı sıra intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırması nedeniyle ostoporoz ve osteopeni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Bununla birlikte kalsitriol ve onun analogu $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün kemik kitlesi üzerine etkisiyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir (8-11). Kalsitonin, osteoklastik aktiviteyi durdurarak kemik rezorpsiyonunu azaltıcı etkilerinin gösterilmesiyle, ostoporoz tedavisindeki yerini almıştır. Fakat ostoporoz tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (12-14).

Bu çalışma, postmenopozal ostoporozlu kadınlarda kalsitonin, kalsiyum ve D vitamininin sinerjik etkilerini ve bu üç ilahtan oluşturulmuş üç farklı tedavi protokolünün kemik yoğunluğu üzerine etkilerini karşılaştırmak amacı ile planlandı.

MATERYAL VE METOD

Haziran 2001 - Ağustos 2002 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Osteoporoz Polikliniğine başvuran 90 postmenopozal kadın olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, kilosu ve boyu kaydedildi. Jinekolojik sorgulamada menarş yaşı, doğum sayısı, menopoz yaşı ve süresi, oofektomi ve histerektomi geçirip geçirmediği öğrenildi. Ayrıca hastalar günlük süt ve süt ürünleri tüketimi, yaşam şekli, fiziksel aktivite düzeyi, sigara ve alkol alışkanlıkları ve özgeçmişte böbrek ve karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, tiroid ve paratiroid hastalıkları ve romatolojik hastalıkların varlığı yönünden sorgulandı.

Çalışmaya alınan toplam 90 hasta randomize olarak, 3 farklı gruba ayrıldı ve aşağıdaki antiosteoprotik tedavi protokollerinden birine dahil edildi. Bu 3 grup;

Grup 1 (30 hasta): Kalsitonin 200 IU nasal sprey + Kalsiyum 1000 mg/gün

Grup 2 (30 hasta): Kalsitonin 200 IU nasal sprey + Kalsitriol 0.50 mcg + Kalsiyum 1000 mg/gün

Grup 3 (30 hasta): Kalsitriol 0.50 mcg + Kalsiyum 1000 mg/gün

Hastaların üç ayda bir sistemik iskelet ve kas sistemi muayenesi yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalarda hemogram, sedimentasyon tetkikleri, serum kreatinin, glukoz, BUN, SGOT, SGPT, GGT, alkalin fosfat (ALP), kalsiyum ve fosfor düzeyleri tedavi öncesi, tedavinin 6. ve 12. aylarında ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu, Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre [Hologic QDR 4500 W (SIN 49584), Waltham, MA, USA] ile ölçüldü. Ölçümler tedavi öncesi, tedavinin 6. ve 12. aylarında lomber omurga (L1-L4) ve sol kalçadan; femur boynu (Neck), trokanterik (Troch), intertrokanterik (inter) ve Ward's üçgeni bölgesinden yapıldı. Değerlendirmelerde lomber vertebra ve femura ait total T-Skorları gözönüne alınmıştır.

Verilerin istatistiklerin analizi Windows 98 uyumlu SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçların analizi ve karşılaştırılmasında ANOVA, Chi Square ve Friedman testleri kullanıldı. Ortalamalar "Mean \pm SD" şeklinde verildi. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya postmenopozal ostoporoz tanısı almış 90 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, menopoz yaşı ve süresi, menarş yaşı ve doğum sayısı yönünden anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların lomber vertebra ve femura ait tedavi öncesi KMY ölçüm sonuçları Tablo 2'de, tedavinin 6. ve 12. aylarındaki KMY ölçüm sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Her üç grubun tedavi öncesi KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi değerlere göre lomber vertebra ve femur KMY'nda 6. ve 12. aylardaki artış oranı Tablo 4'de verilmiştir.

Grup 1'de lomber vertebra kemik mineral yoğun-

luğunda tedavi öncesine göre 6. ayda artış görülmedi. 12. ayda ise %1 oranında artış görüldü. Ancak bu artış tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Grup 2'de lomber vertebra KMY'de tedavi öncesine göre 6. ayda %1, 12. ayda ise %3 oranında artış görüldü. Bu artış tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Grup 3'te ise lomber vertebra KMY'nde tedavi öncesi değerlere göre artış saptanmadı ($p>0.05$).

Grup 1'de tedavi süresince femur KMY'de artış görülmedi ($P>0.05$). Grup 2'de, femurda tedavi öncesine göre 6 ayda tespit edilen %1'lik artış, 12. ayda da aynen devam etti. Ancak bu artış tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.07$). Grup 3'te ise femur kemik

mineral yoğunluğunda 6. ayda artış tespit edilmezken 12. ayda % 1'lik artış saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.08$).

Her üç grubun tedavi öncesi ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grupların tedavi öncesi ve sonrası ALP düzeyleri tablo 5'te, tedavi öncesi değerlere göre 6. ve 12. aylardaki ALP düzeylerindeki ortalama değişim oranları tablo 6'da verilmiştir.

TARTIŞMA

Osteoporozda tedavi konusundaki çalışmalar büyük oranda daha ileri kemik kaybını önlemeye yönelik olmakla birlikte, bu alandaki tartışmalar sürmektedir (15, 16). Farklı tedavi programlarının etkinliğini

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri.

Parametreler	Grup 1 Ortalama± SS	Grup 2 Ortalama± SS	Grup 3 Ortalama± SS	p
Yaş (yıl)	61.7±6.5	59.1±8.4	60.2±6.3	0.360
Kilo (kg)	66.3±9.6	65.4±9.8	63.5±9.9	0.471
Boy (cm)	153.9±5.1	153.7±6.2	152.8±9.4	0.960
Menarş Yaşı (yıl)	13.5±1.2	13.9±1.1	13.7±1.4	0.420
Menopoz Yaşı (yıl)	44.9±5.3	45.1±4.9	45.4±5.6	0.830
Meponoz Süresi (yıl)	15.1±7.2	12.3±7.1	13.8±5.2	0.370
Doğum Sayısı	3.5±2.2	3.1±2.3	4.3±1.2	0.170

Tablo 2: Gruplara ait tedavi öncesi KMY ölçüm sonuçları.

	Grup 1 (Ort. ± SS)	Grup 2 (Ort. ± SS)	Grup 3 (Ort. ± SS)	p
Lomber vertebra (T-Skor)	- 2.95±0.76	- 3.19±0.72	- 2.66±0.81	0.25
Femur boynu (T-Skor)	- 1.58±0.44	- 1.90±0.85	- 1.39±0.58	0.07

Tablo 3: Gruplara ait 6. ve 12. aylardaki KMY ölçüm sonuçları.

	Grup 1 Ort ± SS		Grup 2 Ort ± SS		Grup 3 Ort ± SS	
	6 ay	12 ay	6 ay	12 ay	6 ay	12 ay
Lomber vertebra (T-Skor)	-2.91±0.80	-2.83±0.75	-3.10±0.49	-2.99±0.65	-2.67±0.49	-2.60±0.71
Femur boynu (T-Skor)	-1.58±0.44	-1.59±0.60	-1.81±0.72	-1.78±0.58	-1.36±0.54	-1.27±0.65

Tablo 3: Gruplara ait 6. ve 12. aylardaki KMY ölçüm sonuçları.

	Lomber vertebra			Lomber vertebra		
	6 ay	12 ay	p	6 ay	12 ay	p
Grup 1	% 0	% 1	0.07	% 0	% 0	0.09
Grup 2	% 1	% 3	0.0001	% 1	% 1	0.07
Grup 3	% 0	% 0	0.09	% 0	% 1	0.08

ve güvenilirliğini gösteren pek çok çalışma vardır (17, 18, 19, 20, 21). Bu çalışmalar, normal kalitede kemik mineral yoğunluğunu artırarak kırık riskini azaltacak daha etkin, daha ucuz ve daha kolay kullanımı olan metodları bulma arayışı yönündedir.

Postmenopozal osteoporoz, kemik döngüsü hızında artışın eşlik ettiği ve kemik formasyonuna göre kemik rezorpsiyonunda artışla karakterize olduğundan, osteoklastik aktiviteyi inhibe eden antirezortif ilaçlar, postmenopozal osteoporoz tedavisinde uygun ilaçlardır. Biz de mevcut çalışmamızda; kemik yıkım inhibitörlerinden kalsitonin ve kalsiyum ile hem yıkım inhibitörü hem yapım stimülatörü (intestinal kalsiyum emilimini artırıp, osteoblastlar üzerine direkt stimulan etkisinden dolayı) olan aktif D vitamininin postmenopozal osteoporozlu kadınlar üzerindeki etkilerini araştırdık. Uyguladığımız kalsitonin, kalsiyum ve kalsitriol dozları literatür ile uyumluydu (13, 22, 23).

D vitamini aktif metaboliti olan kalsitriol ile yapılan çalışmalarda çeşitli bölgelerde KMY'da artış bildirilirken bazı çalışmalarda da KMY üzerine belirgin etki saptanamamıştır. Bu farklı etkinliğin temelinde vitamin D reseptör (VDR) genotiplerinin yattığı ve bu nedenle değişik toplumlarda VDR genotipinin saptanması gereği üzerinde de durulmaktadır (23, 24, 25). Kalsitonin özellikle yüksek döngülü osteoporozda aksiyel KMY'de net bir artış sağlarken, appendiküler iskelette kemik kaybının yavaşlamasına neden olmaktadır (26). Çalışmamızda kalsitonin+Ca alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte vertebra KMY'de bir artış gözlenirken, femur KMY değişmemiştir.

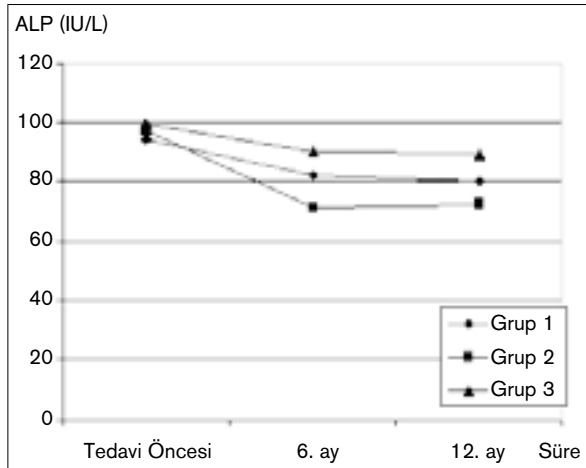
Tolino ve arkadaşları 21 hastaya 200 IU/gün nazal kalsitonin ve 1000 mg kalsiyum vermişler; 6 ay ve 1 yıl sonra KMY'de anlamlı artışlar bulmuşlardır (27). Overgaard ve arkadaşları postmenopozal osteoporozu olan 81 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışma

Tablo 6: Grupların tedavi öncesi ve sonrası ALP düzeyleri.

ALP düzeyi (IU/L)	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)
Tedaviden önce	94.3±45.4	97.1±38.6	99.5±41.8
6. ay	82.1±31.54	71.3±38.6	90.33±37.8
12. ay	80.3±35.27	72.5±24.3	89.24±19.6

Tablo 6: Grupların tedavi öncesi değerlere göre 6. ve 12. aylardaki ALP düzeylerindeki ortalama değişim oranı.

	ALP (IU/L)		
	6. Ay (%)	12. Ay (%)	P Değeri
Grup 1	- 18	- 10	0.026
Grup 2	- 21	- 19	0.001
Grup 3	- 6	- 5	0.115



Şekil 1: Grupların tedavi öncesi değerlere göre 6. ve 12. aylardaki ALP düzeylerindeki ortalama değişim oranı.

da; I. gruba 200 İÜ/gün nazal kalsitonin ve 500 mg kalsiyum, diğer gruba plasebo ve 500 mg kalsiyum tedavisi uygulamışlardır. Bir yıl sonra, 1. gruptaki 41 hastanın 31'inde KMY'de artış tespit edilirken plasebo grubundaki 40 hastanın 25'inin KMY'lerinde azalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir (28).

Alparslan ve arkadaşları, iki gruba ayırdığı postmenopozal osteoporozlu hastalarda, intranasal salmon kalsitonin (200 IU/gün) ve siklik etidronat tedavisini karşılaştırmış, kalsitonin verilen grupta lomber vertebra KMY'de %7.1 siklik etidronat grubunda ise % 4 oranında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir (29).

Çalışmamızda, postmenopozal osteoporozlu hastalarda kalsitonin tedavisinin, kalsitriol ve kalsiyumla beraber kullanıldığı zaman hem lomber vertebra hem femurda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı sadece kalsiyumla beraber kullanıldığında ise lomber vertebralarda etkili olduğu görülmüştür. Kalsitriol ve kalsiyum kullanılan grupta ise sadece femura ait kemik mineral yoğunluğunda artış tespit edilmiştir.

Kalsitonin-D vitamini kombinasyon tedavisinin, kalsitonin veya D vitamininin tek başına kullanımına

üstünlüğü kesin olarak bilinmemektedir. Günümüizde yapılan farklı kombinasyon tedavileriyle ilgili çalışma sonuçları ise çelişkilidir (11, 14, 30).

Eriksson ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada 22 ileri osteoporozu olan vaka 2 gruba ayrılmış, 1. gruba 50 IU nasal kalsitonin, 500 mg elementer kalsiyum ve 0.5 mcg kalsitriol uygulanmış, diğer gruba ise sadece kalsiyum ve kalsitonin 2 yıl süreyle uygulanmış ve kombine tedavinin daha üstün olmadığı görülmüştür. Kalsitriolün parathormonu baskıladığı, kalsitonin etkisini arttırmak yerine ters etkileşimle, kemik rezorpsiyonunu arttırabileceği görüşü öne sürülmektedir (30).

Gürlek ve ark.'nın yaptığı çalışmada 30 kadın hasta 3 gruba ayrılmış. 1. gruba 14 gün 400 mg/gün etidronat, daha sonra 60 gün (5 siklüs/yıl), 0.25 mcg günde 2 kez kalsitriol, 2.gruba 0.25 mcg günde 2 kez kalsitriol, 3. gruba 0.25mcg/gün kalsitriol ve günaşırı 100 IU intranasal salmon kalsitonin 1 yıl süreyle uygulanmış. 6. ve 12. aylarda KMY ölçümleri yapılmış. Kemik rezorpsiyonunda azalma saptanmasına rağmen, KMY'de 3 grup arasında da anlamlı bir fark bulunmamış (11). Ushiroyama ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada postmenopozal osteoporozlu hastalarda uyguladıkları 1_ OH kolekalsiferol (0.25mcg günde 2 kez) ve kalsitonin (ayda iki kez im. 10 IU) kombinasyon tedavisiyle lomber vertebra KMY'de 12. ayda %3.44, 24. ayda %4.51 oranında artış gözlemişlerdir. Ushiroyama ve ark, çıkan sonuçların farklılığının, her iki çalışmada uygulanan kalsitonin ve D vitamini kombinasyon tedavilerinin uygulama şekli, doz ve süre açısından farklı olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14). Bizim çalışmamızda da kalsitonin+kalsitriol kombinasyonu uygulanan grupta, lomber vertebra KMY'de tedavi öncesine göre 6. ayda % 1, 12. ayda ise % 3 oranında artış görüldü.

Çalışmamızda kemik formasyonunun en güvenilir göstergesi olan osteokalsin ve kemik rezorpsiyonunun en duyarlı göstergesi olan idrar pridinolin ve deokspiridinolin gibi biyokimyasal testlere olanaklıklar nedeni ile bakılmadı. Yapılan rutin biyokimyasal tetkiklerde spesifite ve sensitivitesi düşük olmakla birlikte kemik formasyon belirleyicilerinden olan ALP değerlerine bakıldı. Kalsitonin tedavisinin uygulandığı grup 1'de ALP 6. ve 12. ayda hızlı bir düşme eğilimi gösterirken, kalsitonin+kalsitriol kombinasyon tedavisinin uygulandığı grup 2'de tedavinin 12. ayında ALP düzeyindeki düşüşün, 6. aydaki düşüşe göre nispeten sabit

düzeyde kalması, kalsitriolün osteoblastlar üzerinde uyarıcı etkide bulunarak, kalsitonin indüklediği inhibisyonu iptal etmesi ve böylece hastalığın seyirini olumlu etkilemesi ile açıklanabilir. Yine kalsitriol tedavisinin uygulandığı grup 3'de ALP düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1).

Sadece aktif D vitamini metabolitleri kalsitonin sekresyonunu modifiye etmez, kalsitonin de vitamin D aktivasyonunu stimüle eder. Başka bir deyişle kalsitonin ve 1,25 dihidroksi vitamin D birbirlerinin etkilerini sinerjistik olarak artırır ve bu da kemik metabolizmasını olumlu yönde etkiler (14). Sonuç olarak, 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. Çalışmamızda uyguladığımız kalsitonin+kalsitriol kombinasyon tedavisinin, postmenopozal osteoporozlu hastalarda vertebral KMY'yi arttırdığını ve uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini, ancak farklı dozlarda ve daha uzun takip süreli çalışmaların yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Eryavuz-Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı ve sınıflaması. Gökçe-Kutsal Y (ed) Modern Tıp Seminerleri: 19. Osteoporoz. Ankara, Güneş Kitabevi, 2001: 1-5.
2. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe - Kutsal Y (ed): Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt 2. Ankara, Güneş Kitabevi, 2000: 1872-1893.
3. Walker K, Dennison E, et al. Epidemiology of osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27: 1-18.
4. Sindel D. Osteoporozda tanı yöntemleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Osteoporoz özel sayısı 2002; 1: 17-29.
5. Reid IR. Osteoporosis: Non-HRT treatments. Reviews in Gynaecological Practice 2002; 2: 48-53
6. Riggs BL, O'Fallon WM, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res 1998; 13: 168-174.
7. Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohenb C. Role of Ca 2+ and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. Pharmacology & Therapeutics 2002; 93: 37-49.
8. Ushiroyama T, Okamura S, et al. Efficacy of ipriflavone and 1_ vitamin D therapy for the cessation of vertebral bone loss. Int J Gynecol Obstet 1995; 48: 283-8.
9. Orimo H, Shiraki M, et al. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1(OH) vitamin D3. Bone Miner 1987; 3: 47-52.

10. Ott SM, Chesnut III CH. Calcitriol treatment is not effective postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 267-74.
11. Gurlek A, Bayraktar M, et al. Comparison of calcitriol treatment with etidronate-calcitriol and calcitonin-calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective Study. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 39-43.
12. Silverman SL. Calcitonin. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (1): 187-196.
13. Chesnut CH, Silverman S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109 (4): 267-276.
14. Ushiroyama T, Ikeda A, et al. Effects of the combined use of calcitonin and 1 α -hydroxycholecalciferol on vertebral bone loss and bone turnover in women with postmenopausal osteopenia and osteoporosis: a prospective study of long-term and continuous administration with low dose calcitonin. *Maturitas* 2001; 40: 229-238.
15. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozda tedavi. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A (eds): *Kemik ve eklem dekadında osteoporoz*, Aventis, İstanbul, 2002: 99-121.
16. Work JD. Osteoporosis; Pathogenesis, diagnosis and management. *Baillere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 7: 151-181.
17. Azria M, Copp D, Zanelli JM. 25 years of Salmon Calcitonin from synthesis to therapeutic use. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 405-408.
18. Watts NB. Treatment of osteoporosis with biphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (1): 197-214.
19. Mc Clung MR, Geusens P. Effect of risedronate. Hip intervention program study group. *N Eng J Med* 2001; 344 (5): 333-340.
20. Gallagher JC. Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss. *Osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (1): 143-162.
21. Delmas PD. Effect of Raloxifene on mineral density. *N Eng Med*, 1997, 337: 1169-1174.
22. Hepgüler S. Postmenopozol osteoporozda tedavi prensipleri. 19. Ulusal FTR kongresi, konferans metinleri kitapçığı, 2003: 39-43.
23. Tilyard M, Spears G. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol. *N Eng J Med* 1992: 326-357.
24. Riggs BL. Vitamin D receptor genotypes and bone density. *N Eng J Med* 1997: 337: 267-274.
25. Ott S, Chesnut CH Calcitriol is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Am Intern Med* 1999: 110: 267-274.
26. Reginster JR Management of high turnover osteoporosis with calcitonin. *Bone*. 1998; 13: 37-40
27. Tolino A, Romono L. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitonin nasalsprey. *Int J Clin Pharmacol Toxicol* 1998; 31 (7): 358-360.
28. Overgaard K, Riis B. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and turnover in postmenopausal women: *Calcif Tissue Int* 1998; 55 (2): 82-86.
29. Alpaslan N, Aktaş İ, et al. Postmenopozal osteoporozun tedavisinde kalsitonin ve etidronat tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1997; 2: 25-28.
30. Eriksson SA, Lindgren JU. Combined treatment with calcitonin and 1,25-dihydroxyvitamin D3 for osteoporosis in women. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 26-28.