

Osteoporoz Tedavisinde Alendronat ve Risedronatın Etkinliklerinin Karşılaştırılması

The Comparison of Effectiveness of Alendronate and Risedronate in Osteoporosis Treatment

Yeşim AKYOL, Berna TANDER, Gamze ALAYLI, Dilek DURMUŞ, Yüksel BEK*, Ferhan CANTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve *Biyostatistik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal osteoporotik kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine, haftalık alendronat sodyum ve haftalık risedronat sodyum tedavisinin etkilerini araştırmak ve karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 112 hasta alındı ve rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. Grup I (n=60) alendronat sodyum (70 mg/hafta) ve Grup II (n=52) risedronat sodyum (35 mg/hafta) aldı. Tüm hastalar bu tedavilere ek olarak 1 g/gün kalsiyum aldı. Çalışma süresi 12 ay ile sınırlandı. Yaş, vücut kütle indeksi, menopoz süresi ve menarş yaşları kaydedildi. Lomber omurga ve proksimal femur KMY ölçümleri başlangıçta ve 12 aylık tedavi sonrasında yapılarak, tedavinin etkinliği değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak Shapiro-Wilk Testi, ANCOVA analizi ve Spearman testi kullanıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması Grup I'de 56,65±8,25, Grup II'de 56,69±7,75 idi. Demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Grupların kendi içinde lomber omurga ve proksimal femur KMY'sinde, tedavi sonunda önemli düzeyde iyileşme saptandı (Grup I: p<0,05, Grup II: p<0,05). İki grup arasında, lomber omurga ve proksimal femur KMY artışı açısından önemli fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: Her iki tedavi protokolü postmenopozal osteoporoz tedavisinde benzer etkinlik sağlar ve KMY değişimine etkisi benzerdir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52:110-4*

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, tedavi, alendronat, risedronat

Summary

Objective: This study was performed to compare the effects of once weekly alendronate sodium and once weekly risedronate sodium treatment on bone mineral density (BMD) in postmenopausal osteoporotic women.

Materials and Methods: One hundred and twelve patients were included in this study and randomly classified into two groups. Group I (n=60) received alendronate Na (70 mg/week) and group II (n=52) received risedronate Na (35 mg/week). All patients received 1 g calcium per day in addition to these therapies. The study duration was limited to 12 months. Age, body mass index, duration of menopause and age at menarche were recorded. The efficacy of the treatment was evaluated by BMD measurements at lumbar spine and proximal femur at the beginning and 12th months of the treatment. The statistical analyses were done by Shapiro-Wilk test, ANCOVA and Spearman test.

Results: The mean age was 56.65±8.25 years in group I and 56.69±7.75 years in the group II. There was no significant difference in baseline characteristics between the two groups (p>0.05). Significant improvement was found at the end of the treatment in groups itself by lumbar spine and proximal femur BMD (Group I: p<0.05, Group II: p<0.05). There was no significant difference between two groups by lumbar spine and proximal femur BMD (p>0.05).

Conclusion: Our results suggest that both treatment protocols provide similar efficacy in treatment of postmenopausal osteoporosis and almost have similar effects in enhancing the BMD. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52:110-4*

Key Words: Osteoporosis, treatment, alendronate, risedronate

Giriş

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulmasına bağlı olarak kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1,2). Oluşan kırıklar nedeniyle tedavi maliyetinin ve ölüm oranlarının

artması, ekonomik ve iş gücü kayıplarına yol açması, hastanın fonksiyonel durumunu bozması ve yaşam kalitesini azaltması OP'yi toplumsal açıdan önemli kılmaktadır (3).

OP'yi önleme, teşhis ve tedavisindeki uygulamalar kırıkları ve sekellerini engelleyebilir (4). Fakat günümüzde OP tedavisinde tamamen güvenilir, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi

henüz tanımlanmamıştır. Tedavide kemik rezorpsiyonunu engelleyen veya kemik formasyonunu arttıran ilaçlar tek başına ya da kombine olarak kullanılmaktadır (5,6).

Son zamanlarda, kullanımı oldukça yaygın hale gelen antirezortif ilaçlar arasında bifosfonatlar önemli bir yere sahiptir. Bifosfonatlar kemikte hidroksiapatite bağlanıp pirofosfatazların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltırlar (7). Ayrıca osteoklast aktivasyonundan sorumlu olan kemik matriksinin özelliklerini değiştirerek, progenitör hücrelerden osteoklast oluşumunu etkileyerek ve matür osteoklastların fonksiyonunu engelleyerek etki gösterirler (7,8).

Bu çalışmada, postmenopozal OP'li kadınlarda bir yıl sonunda, alendronat sodyum ve risedronat sodyum tedavisinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkisini araştırmak, ayrıca iki tedavinin etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Osteoporoz Polikliniği'ne başvuran, menopoz süresi en az bir yıl olan, postmenopozal OP tanısı alan 112 kadın hasta alındı. Hastalara yaş, boy, kilo, öğrenim durumu, meslek, menopoz süresi, gebelik sayısı, sigara ve alkol kullanımı, yaklaşık günlük kalsiyum alım miktarları, fraktür öyküsü, egzersiz alışkanlığı, immobilizasyon öyküsü, ilaç kullanım öyküsü (steroid, diüretik, heparin, antikonvülzan, antiasit, tiroksin) ve başka bir hastalığı (hipertiroidi, hiperparatiroidi, malabsorpsiyon, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, inflamatuvar romatizmal hastalık) olup olmadığını içeren sorgulama formu dolduruldu. OP tanısı klinik değerlendirme, lateral spinal grafiler, lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu değerlerine ve laboratuvar bulgularına dayanarak konuldu. Hastalara KMY ölçümü, DEXA (Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri) yöntemi ile (Norland Excell, USA) lomber vertebra (L2-L4) antero-posterior ve sol kalçadan (total femur) tedavi öncesi ve bir yıllık tedavi sonrası olmak üzere iki kez yaptırıldı. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri (9) esas alınarak T-skoru -2,5 ve altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kemik ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek hastalıkları veya ilaç kullanımı olan ve daha önce osteoporoz tedavisine yönelik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 112 hasta rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba alendronat sodyum 70 mg/hafta (n=60), ikinci gruba risedronat sodyum 35 mg/hafta (n=52) ve her iki tedavi grubuna ek olarak 1 g/gün iyonize kalsiyum verildi. Hastalar ilaçları nasıl kullanacakları konusunda bilgilendirildi.

İstatistik

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lomber ve femur T-skorlarına ait verilerin normallik kontrolleri Shapiro-Wilk testine göre yapıldı. Normal dağılım gösterdikleri belirlendi. Tedavi öncesi T-skorları eşitlemek deneme başlangıcında mümkün olmadığı için tedavi sonrası skorların tedavi uygulamaları açısından karşılaştırılması yapılırken, başlangıç skorlarına göre düzeltilmiş analizi sağlayan ANCOVA (Kovaryans Analizi) analizi yapıldı. Düzeltilmemiş ortalamalarla birlikte standart sapmaları, kovaryansa göre düzeltilmiş ortalamaları ile birlikte ise standart hatalar verilmiştir. Öğrenim durumu ve meslek ile KMY ölçümleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi, p<0,05 değeri istatistik anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma gruplarını oluşturan 112 hastanın demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması birinci grupta 56,65±8,25 yıl, ikinci grupta 56,69±7,75 yıl, menopoz süresi birinci grupta 12,58±8,42 yıl, ikinci grupta 13,35±9,41 yıl idi. Yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), menarş yaşı, menopoz süresi açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0,05). Tedavi gruplarının öğrenim durumu ve mesleki verileri Tablo 2 ve Tablo 3'de yer almaktadır. Hastaların öğrenim durumu ve meslekleri ile lomber KMY ve femur KMY ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4).

Lomber KMY ölçümü açısından grupların kendi içinde; tedavi sonrası öncesiyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (Grup I: p<0,05, Grup II: p<0,05). Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 5). Grafik 1'de lomber bölgede gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası KMY değişimi görülmektedir.

Femur KMY açısından grupların kendi içinde; tedavi sonrası öncesiyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (Grup I: p<0,05, Grup II: p<0,05). Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada ise yine istatistiksel olarak anlam-

Tablo 1. Tedavi gruplarına ait demografik özellikler.

	Grup I (alendronat)	Grup II (risedronat)	p
	Ortalama±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	56,65±8,25	56,69±7,75	>0,05
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	25,63±2,42	26,61±2,93	>0,05
Menarş yaşı (yıl)	13,92±1,59	13,40±1,33	>0,05
Menopoz süresi (yıl)	12,58±8,42	13,35±9,41	>0,05

Tablo 2. Tedavi gruplarına ait öğrenim durumu verileri.

	Grup I (n=60) N (%)	Grup II (n=52) N (%)
Okur-yazar değil	15 (25)	8 (15)
İlkokul mezunu	30 (50)	23 (45)
Ortaokul mezunu	4 (6,6)	-
Lise mezunu	6 (10)	5 (10)
Üniversite mezunu	5 (8,4)	16 (30)

Tablo 3. Tedavi gruplarına ait meslek verileri.

Meslek	Grup I (n=60) N (%)	Grup II (n=52) N (%)
Ev hanımı	51 (85)	30 (58)
Emekli	6 (10)	19 (37)
Memur	3 (5)	3 (5)

Tablo 4. Öğrenim durumu ve meslek ile kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması.

N=112	Öğrenim durumu	Meslek
Lomber T-skoru	0,982	0,668
Femur T-skoru	0,660	0,182

li bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6). Grafik 2'de femur bölgesinde gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası KMY değişimi yer almaktadır.

Tartışma

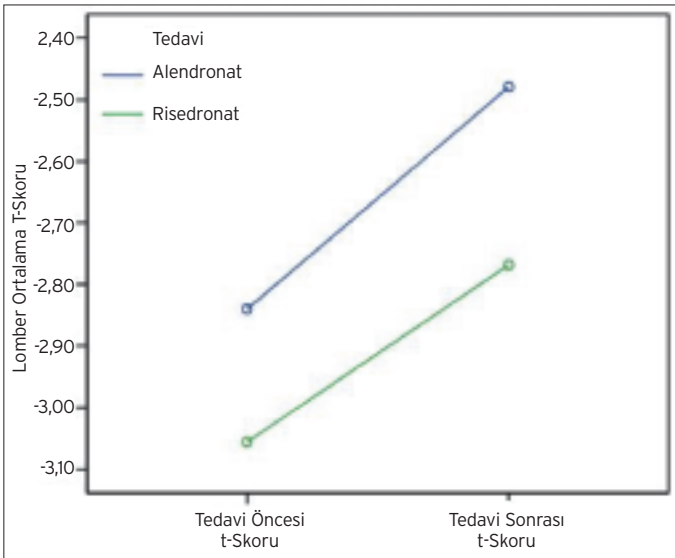
Osteoporoz, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasıdır (10). Etiyopatogenezi tam olarak tanımlanamamış olsa da bir çok faktörün patogenezi de rol oynadığı bilinmektedir (11). Kemik dokusu, yaşam boyu oluşum ve yıkılım olaylarının (turnover) sürdüğü yüksek derecede aktif bir dokudur (12). İskelet sisteminin gelişme döneminde normal yeniden yapılanma (remodeling) sürecinde oluşan yeni kemik miktarı rezorbe olan kemik miktarından fazladır (13). Dördüncü dekattan itibaren kemiğin yeniden yapılanması her iki cinste yaşa bağlı olarak yıkım lehine hızlanmaktadır (14). Kadınlarda postmenopozal dönemde görülen hızlı kemik kaybı östrojen düzeyindeki azalmayla ilişkilidir (15). Biz de en az bir yıldır postmenopozal dönemde olan, 45-72 yaş aralığında ve osteoporoz tanısı almış 112 kadın hastayı çalışmamıza dahil ettik.

Bifosfonatların KMY'de %7-8 artış, kemik yıkım göstergelerinde %60-70 azalma sağlaması ve yeni vertebra fraktür insidansında %50-52 azalma sağlayabilmesi ile günümüzde osteoporoz tedavisinde önemli bir seçenek olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda kullandığımız alendronat sodyum ve risedronat sodyum, osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve kullanılması onaylanmış bifosfonatlardandır (17-19).

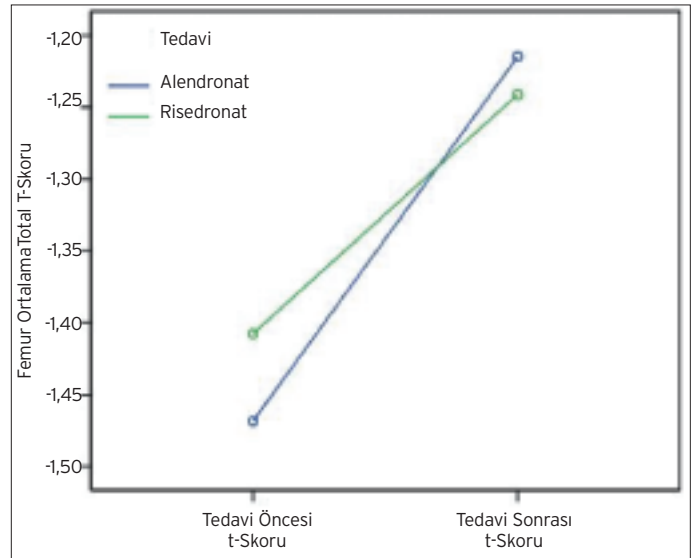
Liberman ve ark. (20) tarafından 994 postmenopozal osteoporozlu hastada yapılan randomize, plasebo-kontrollü çalışmada günlük 5 ve 10 mg dozlarda alendronat sodyum tedavisi ile vertebra, kalça ve diğer KMY değerlerinde doza bağımlı olarak artışlar gösterilmiştir. Schnitzer ve ark. (21) tarafından yapılan alendronatın haftalık 70 mg ve günlük 10 mg'lık dozlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada ise, etkinlik ve tolerabilitesinde farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda, günlük doz rejimi ile terapötik açıdan eşdeğer olduğu, uygulanması daha kolay bir tedavi sağlayabileceği ve tedavi uyumu ile uzun süre tedavide kalımı artırma potansiyeli gösterildiği için alendronatın haftalık 70 mg formunu kullanmayı tercih ettik (22,23).

Tablo 5. Lomber bölgede grup içinde ve gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.

Lomber 1-4	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası (Düzeltilmemiş)	Tedavi Sonrası (Düzeltilmiş)	p
T-skoru	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Grup I	-2,84±0,82	-2,48±0,84	-2,57±0,05	<0,05
Grup II	-3,06±0,80	-2,76±8,81	-2,67±0,06	<0,05
p	p=0,164	-	p=0,213	



Grafik 1. Lomber bölgede gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası KMY değişimi.



Grafik 2. Femurda gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası KMY değişimi.

Tablo 6. Femurda grup içinde ve gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.

Femur total T-skoru	Tedavi Öncesi Ort±SS	Tedavi Sonrası (Düzeltilmemiş) Ort±SS	Tedavi Sonrası (Düzeltilmiş) Ort±SS	p
Grup I	-1,47±0,87	-1,21±0,89	-1,19±0,06	<0,05
Grup II	-1,41±0,92	-1,24±0,87	-1,27±0,07	<0,05
p	0,72	-	0,38	

P<0,05 istatistik anlamlılığı göstermektedir

Mc Clung ve ark. (24) tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü üç yıllık çalışmada, erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda alendronat sodyumun omurga, kalça ve diğer bölge KMY'lerindeki kaybı önlediği gösterilmiştir. Pols ve ark. (25) tarafından düşük KMY'li postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan bir başka çalışmada ise alendronat tedavisi ile aynı bölgelerin KMY'lerinde artışlar gösterilmiştir. Çalışmamızda alendronatla bir yıllık tedavi sonunda, postmenopozal osteoporozlu kadın hastaların lomber ve kalça KMY değerlerinde literatürle uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı (20,24,25).

Hooper ve ark. (26) tarafından postmenopozal OP'li 383 kadında yapılan, risedronatın etkinliğinin değerlendirildiği iki yıllık bir çalışmada, günlük 5 mg risedronat tedavisi ile omurga ve kalça KMY'sinde belirgin düzeyde artış olduğu raporlanmıştır. Risedronatın haftalık formülasyonunun terapötik açıdan günlük formülasyona eşdeğer olduğu bulunmuş ve eşdeğerlilik KMY ve kemik döngüsü üzerindeki etkilerle belirlenmiştir (27). Terapötik eşdeğerlilik ve kullanım kolaylığını gösteren çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda risedronatın haftalık 35 mg olan formunu kullanmayı tercih ettik (22,28). Risedronatla 1 yıllık tedavi sonunda postmenopozal OP'lu kadın hastaların lomber ve kalça KMY değerlerinde literatürle uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı (26).

Çalışmamızda bir yıllık takip sırasında hastalarımızda osteoporotik kırık gözlemedik. Bifosfonatların vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (29,30). Postmenopozal kadınlardan oluşan iki büyük popülasyonda alendronatın kırıklara karşı etkinliği açık biçimde gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ilki Black ve ark.'nın (31) vertebra fraktürü olan kadın hastalarda yaptığı çalışma olup, iki yıllık alendronat sodyum tedavisi sonrasında vertebra, el bileği ve kalça fraktürlerinde plasebo ile kıyaslandığında %50 azalma sağlanmıştır. Diğer Cummings ve ark.'nın (32) vertebra fraktürü olmayan düşük KMY'li kadın hastalarda yaptığı çalışmadır ve 4 yıllık alendronat tedavisi sonrasında vertebra fraktür insidansında %44 oranında azalma olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde günde 5 mg risedronat ile 3 yıl süreli tedavisinin yerleşmiş osteoporoz hastalarında (en az 1 vertebra kırığı olan hastalarda) yeni vertebra kırık riskinde %41, vertebra dışı kırık riskinde %39 azalma sağladığı gösterilmiştir (33). Risedronatın kırıklara karşı etkinliği güncel meta-analizlerle de doğrulanmıştır (34,35). Çalışmamızda kırık riskinde azalma primer sonlanım noktası olarak kullanılmamıştır. Bifosfonat tedavisinde, takip KMY ölçümleri yardımcı bir gösterge olsa da, kırığa karşı etkinliğin yalnızca bir bölümünü açıklar. KMY'deki artışın boyutunun tedaviyle gözlenen kırık riski azalmasının doğrusal bir yansıması olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (36,37). Dolayısıyla alendronat veya risedronat tedavisi ile KMY'de oluşan anlamlı düzeyde artışın, hastalarımızdaki kırık risklerini nasıl etkilediği konusunda yorum yapılamamaktadır. Diğer yandan bifosfonatların kemik döngüsü ve kemik yoğunluğundaki değişikliklerin yanı sıra kemiğin kalitesi, yapısı ve direncinde değişiklikler oluşturarak kırık riski üzerindeki olumlu etkiler yapabileceği de unutulmamalıdır (38,39). Şimdiye kadar alendronat ve risedronatın kırıklarla ilişkili son noktalar kullanılarak doğrudan karşılaştırıldıkları bir çalışma düzenlenmemiştir (40).

Randomize, çift kör, çok merkezli FACT (Fosamax-Actonel Comparison Trial) çalışması alendronat ve risedronat tedavisinin KMY üzerine yapmış olduğu değişikliğin karşılaştırıldığı bir çalış-

madır. Çalışmada düşük KMY'si olan kadın hastalar, haftalık 70 mg alendronat ve haftalık 35 mg risedronat ile 2 yıl tedavi edilmişlerdir. Çalışma sonucunda, alendronat tedavisi alanlarda risedronat tedavisi alanlara kıyasla, omurga ve kalça KMY'lerinde başlangıca göre artışın daha fazla olduğu ve kemik döngü göstergelerindeki azalmanın daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (41). Bizim çalışmamızda, alendronat ve risedronatla 1 yıllık tedavi sonunda postmenopozal OP'li kadınların lomber ve kalça KMY'sinde istatistiksel olarak anlamlı artış olmuştur. Fakat her iki tedavi karşılaştırıldığında FACT çalışmasından farklı olarak, lomber ve kalça bölgesinde başlangıca göre KMY artışı açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Hasta sayısının az olması, sonuçların biyokimyasal parametrelerle desteklenmemiş olması, hasta takip süresinin kısa oluşu, kırık riskinde azalmanın son nokta olarak kullanılmamasını çalışmamızdaki eksiklikler olarak belirtebiliriz.

Sonuç olarak; postmenopozal osteoporozda, bir yılın sonunda, bu konuda yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak, alendronat ve risedronat tedavilerini etkili bulduk. Her iki tedavi protokolünün etkinliklerini kıyasladığımızda ise, anlamlı bir farklılık yoktu. Bulgularımızın, randomize, daha geniş sayıda, daha uzun süreli, biyokimyasal parametrelerle kemik döngüsünün de değerlendirilebildiği, yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dawson-Hughes B. Prevention. In: Riggs BL, Melton III LJ, editor. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p. 335-50.
2. Sarıdoğan M. Osteoporozun Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojik Çalışmalar. Türkiye Klinikleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Özel Sayısı 2002;1:1-10.
3. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. JAMA 2001;286:2815-22.
4. Gallagher TC, Gelling O, Comite F. Missed opportunities for prevention of osteoporotic fracture. Arch Intern Med 2002;162:450-5.
5. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill TT, Ventura JV, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. J Clin Endoc Met 1993;76:1339-406.
6. Raisz LG. The osteoporosis revolution. Ann Int Med 1997;126:458-62.
7. Kanis JA. Treatment of generalized osteoporosis with inhibitors of bone resorption. In: Osteoporosis (Revised Ed.). Oxford: Blackwell Healthcare Communications Ltd; 1998. p. 168-96.
8. Watts NB. Treatments of osteoporosis with bisphosphonates. Rheum Dis Clin North Am 2001;27:197-214.
9. Marcus R. The Nature of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editor. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 647-59.
10. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev 1985;7:178-208.
11. Lone EN, Genant HK. Osteoporosis and bone mineral assessment. In: McCarty DJ, editor. Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 133-49.
12. Tanakol R. Fizyopatolojik etmenler. In: Kutsal YG, editör. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2004. s. 3-70.
13. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:255-65.
14. Caplan GA, Scane AC, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in women. JR Soc Med 1994;87:200-2.
15. Sambrook PN, Dequeker J, Rasp HH. Osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA, editor. Rheumatology. 2nd edition. London: Mosby; 1998. p. 8.36.1-10.

16. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006;28:151-73.
17. Recker RR. Alendronate for the prevention and Treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. Clinical update reprinted from the osteoporosis report Winter 1996. Revised 2002.
18. Crandall C. Risedronate: A Clinical review. *Arch Intern Med* 2001;28:524-31.
19. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2006;22:919-28.
20. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
21. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, Mc Clung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging* 2000;12:1-12.
22. Emkey R. Alendronate and risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical profiles of the once-weekly and once-daily dosing formulations. *Med Gen Med* 2004;6:6.
23. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: A multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002;24:1871-86.
24. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:253-61.
25. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-8.
26. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, Graham JJ, Nicholson GC, Emden M, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2005;8:251-62.
27. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.
28. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC, Batur O. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2006;9:129-34.
29. Reginster JY, Sarlet N. The treatment of severe postmenopausal osteoporosis : a review of current and emerging therapeutic options. *Treat Endocrinol* 2006;5:15-23.
30. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006;21:340-9.
31. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Newitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
32. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-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;280:2077-82.
33. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
34. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.
35. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res* 2005;17(2):150-6.
36. Boonen S, Haentjens P, Vandendriessche L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: Implications of microarchitectural changes. *J Intern Med* 2004;255:1-12.
37. Watts N, Cooper C, Lindsay B, Eastell R, Manhart M, Barton I, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: Greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004;7:255-61.
38. McClung MR. Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1:225-38.
39. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:462-6.
40. Öncel S. Bifosfonatlar. In: Kutsal YG, editör. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;16:331-54.
41. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SA, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2631-7.