

Alendronat Tedavisinin Senil Osteoporozlu Hastalarda İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Elçin Yörükoğlu, Betül Okuyan, Mesut Sancar, Fikret Vehbi İzzettin

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Fikret Vehbi İzzettin
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Bilim Dalı, Tıbbiye Cad. No: 49 34668, İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90-216-346-4060 Faks / Fax: +90-216-345-2952 Elektronik posta adresi / E-mail address: fvizzettin@hotmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 27 Mayıs 2011 / May 27, 2011

ÖZET:

Alendronat tedavisinin senil osteoporozlu hastalarda idrar kalsiyum/kreatinin oranı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, alendronat kullanan senil osteoporozlu kadınlarda alendronat tedavisinin idrar kalsiyum/kreatinin oranları üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu amaçla, tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında hastaların idrar kalsiyum/kreatinin oranları ölçülmüş ve ayrıca serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH) değerlerinin sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: 3 aylık tedaviden sonra idrar kalsiyum/kreatinin oranında ve serum ALP, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve serum PTH düzeyinde de bu değişikliklere cevap olarak anlamlı yükselme görülmüştür ($p<0.05$).

Sonuç: Tedavi başlangıcında osteoporoz hastalarının tedavi etkinliğinin ve uyuncunun değerlendirilmesi için idrar kalsiyum/kreatinin oranının izlem parametresi olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Alendronat, osteoporoz, idrar kalsiyum/kreatinin oranı

ABSTRACT:

Assesment of the effect of alendronate therapy on urine calcium/creatinine ratio in patients with senil osteoporosis

Objective: In this study, it is aimed to assess the effects of alendronate treatment on urinary calcium/creatinine ratio in female patients newly diagnosed as senile osteoporosis and prescribed alendronate treatment.

Method: According to this aim, urinary calcium/creatinine ratio were measured at baseline and after 3 months alendronate therapy and also the levels of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH) were evaluated.

Results: Statistically significant decreases in serum ALP, calcium and phosphorus levels and urinary calcium/creatinine ratio were observed and as a response to these alterations, serum PTH levels were increased significantly after three months therapy ($p<0.05$).

Conclusion: It was found that urinary calcium/creatinine ratio can be used in evaluation of treatment efficacy and adherence of patients with osteoporosis at the beginning of the therapy.

Key words: Alendronate, osteoporosis, urinary calcium/creatinine ratio

GİRİŞ

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığı olup, artan kemik kaybı ve kırık riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (1). Osteoporoz tedavisinde hedef, kemik kütlelerini koruyarak ve arttırarak osteoporozdan korunmak, ilerlemiş kemik kaybını önlemek ve kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nu arttırarak kırık riskini azaltmaktır (2).

Osteoporoz tanısında DEXA ölçümünün yanı sıra hastaların kan ve idrarında ölçülebilen kemik yapım ve yıkım belirteçleri de kullanılmaktadır. Bu belirteçler osteoporoz

tanısına yardımcı olarak kullanılmalarının yanı sıra tedavi izleminde de kullanılmaktadırlar (3). Osteokalsin ve alkalen fosfataz (ALP) kemik yapım belirteçleriyken, kemik yıkım belirteçleri olarak pridinolin, hidroksipirolin ve idrar kalsiyumu kullanılmaktadır (4).

Günümüzde osteoporoz tedavisinin önemli bir yapı taşı olan bifosfonatlar her iki cinsten, tüm yaşlarda ve nedeni ne olursa olsun, osteoporozun her şeklinde ve her koşulda, osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (5). Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterirler (6). Bir bifosfanat üyesi

olan alendronat (10 mg/gün) ile yapılan çalışmalarda KMY'nda artış gözleendiği bildirilmektedir (7). Alendronat (70 mg/hafta) ile diğeri bir bifosfanat olan risedronatın (35 mg/hafta) karşılaştırıldığı bir çalışmada 24 ay sonunda KMY'unda gözlenen yükselmenin alendronat grubunda anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür (7).

Bu bilgilerden yola çıkarak, bu çalışmada alendronat kullanması uygun görülen senil osteoporozlu kadınlarda alendronat tedavisinin etkinliğinin idrar kalsiyum/kreatinin oranı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yeni senil osteoporoz tanısı alarak tek başına alendronat tedavisi (70 mg/hafta) reçetelenen 33 hastada yürütülmüştür. Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edip yazılı onam formu vermişlerdir.

Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, kortikosteroid kullanmakta olan hastalar, renal hastalığı olanlar, hipertiroidizm tanısı olan hastalar, diğeri metabolik kemik hastalığı olanlar ve gastrointestinal sistem absorpsiyon bozukluğu olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Daha önce herhangi bir osteoporoz tedavisi almamış, senil osteoporoz tanısıyla alendronat tedavisi alması uygun görülen 33 kadın hastanın sosyodemografik özelliklerine ait bilgiler (yaş, eğitim durumu, kilo, boy, eşlik eden hastalıkları, menopoz yaşı gibi) ve DEXA değerleri çalışmanın başlangıcında kaydedilmiştir.

Kalsiyum/kreatinin oranını ölçmek için aynı gün hastaların sabah ilk idrarları alınmıştır. Hastanın ilk gün ölçülen serum kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerleri ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı tedaviye başladıktan 3 ay sonra tekrar ölçülmüştür.

İdrar Örneklerinin Toplanması ve İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı Analizi

Aynı dozda ilaç kullanan hastalardan ilk gün ve tedavi başlangıcından 3 ay sonra sabah spot idrar örnekleri toplanmıştır. Kalsiyum değeri, Cobas Integra 400 cihazında o-krezolftalein (o-CPC) Schwarzenbach metodu ile ölçülmüştür. Kreatinin değeri, yine Cobas Integra 400 cihazında

deproteinizasyon olmayan tamponlanmış kinetik Jaffé reaksiyonu ile ölçülmüştür. Örnekler cihazla aynı ismi taşıyan kit ile analiz edilmiştir. Kalsiyum/kreatinin oranı için referans değeri 0.01 – 0.30 mg/mg olarak kabul edilmiştir.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum, fosfor ve PTH değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi, ALP ve kalsiyum/kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımlı gruplarda T Testi kullanılmıştır. Hastaların DEXA skorları, KMY ve kemik mineral içeriği değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Otuzüç kadın hastanın yaş ortalaması 72.36 ± 4.90 (65-82) yıl, menopoz yaş ortalaması ise 44.60 ± 6.16 (30-55) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %27.3'ü okur-yazar, %15.2'si ilköğretim mezunu iken; %57.6'sının okur yazar olmadığı görülmüştür. Vücut kütle indekslerine göre hastaların %36'sının fazla kilolu, %46'sının ise obez olduğu saptanmıştır.

Hastaların 6'sında (%18.2) herhangi bir komorbid hastalık bulunmazken, en çok görülen komorbid hastalığın hipertansiyon (%69.7) olduğu tespit edilmiş, bunu astım (%27.3), diyabet (%24.2) ve hiperlipidemi (%6.1) takip etmiştir.

Hastalarda alendronat tedavisi öncesinde yapılan DEXA ölçümüne göre t-skoru değerleri ortalaması -2.94 ± 0.40 (-2.50 - -4.00), kemik mineral yoğunluğu (KMY) (mg/cm^2) ortalaması 707.54 ± 102.54 (298.00 - 902.40) ve kemik mineral içeriği (KMI) (mg) ortalaması 24815.94 ± 7364.88 (1581 - 46118) bulunmuştur.

Hastaların DEXA ölçümü t – skorlarının kemik mineral yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ($\rho = 0.497$; $p < 0.01$); ancak kemik mineral içeriği ile korelasyon göstermediği ($\rho = 0.276$; $p > 0.05$) görülmüştür. Ayrıca kemik mineral yoğunluğu ile kemik mineral içeriği arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($\rho = 0.677$; $p < 0.05$).

Hastaların alendronat tedavisinin başlangıcında ve tedaviden 3 ay sonra sabah açlık kan örneklerinden ölçülen kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH Tablo 1'de gösterilmektedir. 3 aylık alendronat tedavisi sonunda serum kalsiyum, fosfor ve ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken; PTH değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış kaydedilmiştir.

Tablo 1: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart hata (Ort. \pm SH) olarak verilmiştir ve * $p < 0.05$ olarak ifade edilmiştir.

	Tedavi öncesi (n=33) Ort. \pm SH	Tedavi sonrası (n=31) Ort. \pm SH	% Değişim	P<
Kalsiyum (mg/dL)	9.54 \pm 0.072	9.24 \pm 0.075	3.14	0.001*
Fosfor (mg/dL)	3.66 \pm 0.077	3.33 \pm 0.105	9.02	0.01*
ALP (U/L)	81.23 \pm 4.655	64.48 \pm 3.816	20.62	0.001*
PTH (pg/mL)	72.5 \pm 5.588	91.07 \pm 8.811	25.61	0.01*

Tablo 2: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum/kreatinin oranlarının karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart hata (Ort. \pm SH) olarak verilmiştir ve * $p < 0.05$ olarak ifade edilmiştir.

	Tedavi öncesi (n=33) Ort. \pm SH	Tedavi sonrası (n=30) Ort. \pm SH	Referans aralığı	% Değişim	P<
Kalsiyum/Kreatinin (mg/mg)	0.12 \pm 0.018	0.08 \pm 0.010	0.01–0.30	33.33	0.05*

Senil osteoporoz tanısıyla alendronat tedavisine başlaması uygun görülen hastaların tedavi öncesi (n=33) ve tedavi sonrası (n=30) sabah ilk idrar örneklerinden ölçülen kalsiyum/kreatinin oranı Tablo 2’de gösterilmektedir. İdrar kalsiyum/kreatinin oranlarının tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, 70 mg/hafta dozunda alendronat kullanması uygun görülen senil osteoporoz hastalarında tedavi öncesinde ve tedaviden 3 ay sonra serum ALP, kalsiyum, fosfor ve PTH ile idrar kalsiyum/kreatinin oranı değerlendirilmiştir. Buna göre, 3 aylık 70 mg/hafta dozundaki alendronat tedavisinden sonra idrar kalsiyum/kreatinin oranında ve serum ALP, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ve serum PTH düzeyinde de bu değişikliklere cevap olarak anlamlı yükselme görülmüştür.

Yüksek oranda morbidite ve mortalite nedeni olan osteoporoz, ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu durum, tedavi etkinliğinin izleniminde ve osteoporotik kırık riskinin belirlenmesinde kemik döngüsü belirteçlerinin kullanılmasını daha önemli hale getirmiştir. Kemik döngüsü belirteçleri osteoblastlar ve osteoklastlardan salınan veya kollajen yıkımı sonucu oluşan ürünlerdir (8). Kemik döngüsü belirteçlerinin tedaviye sağladığı esas yarar; tedavi süresince birkaç ay içinde önemli değişiklikler göstererek tedaviye cevabı gösterebilmeleridir. KMY ölçümü ile bu cevap 1 yıldan önce gözlenememektedir (9). Klinik uygulamada kemik döngüsü belirteçleri izle-

minin tedaviye cevap alınamayan veya uyumsuz olan hastaları belirlemeye yardımcı olduğu gözlenmiştir (10). Bu belirteçlerin tedavi başlangıcından sonra 3-6 ay içinde %30-60 oranında azalma ile premenopozal düzeye düşmesi beklenmektedir (11). Buna ilaveten kemik döngüsü belirteçlerinde erken dönemde gözlenen değişiklikler, KMY’nin ve kırık riskinin belirleyicisi olabilmektedir (9).

Bifosfonatlar grubundan alendronat ile yapılan birçok çalışmada kısa dönemde kemik döngüsü belirteçlerinde düşme saptanmış ve uzun süreli KMY’de görülen artış ile korelasyon saptanmıştır (12-14).

Shiraki ve ark. (15), değişik dozlarda alendronat tedavisi alan 101 postmenopozal osteoporozlu kadında yaptıkları çalışmada serum ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyinde anlamlı düşme ve serum PTH düzeyinde geçici olarak anlamlı yükselme görmüşlerdir. McClung ve ark.’nın (16) yaptıkları çalışmada değişik dozlarda günlük alendronat tedavisi alan 447 postmenopozal kadında serum kemik spesifik ALP düzeylerinde 3-6 ayda belirgin düşüş gözlenmiştir. Aynı çalışmada tedavinin ilk birkaç ayında serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiş ve bu değişiklikler 12-24 ayda başlangıç düzeyine dönmüştür. Bu değişikliklere cevap olarak 1. ayda serum PTH ve 1,25-dihidroksitamin D düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve 12. ayda başlangıç düzeylerine döndüğü gösterilmiştir. Alendronatın kalsiyum ve fosfor metabolizmasına etkisinin incelendiği bir başka çalışmada, kemik resorpsiyonunun erken inhibisyonuna bağlı olarak serum kalsiyum düzeyinde anlamlı düşme, buna cevap olarak serum PTH düzeyinde ve renal tubuler kalsiyumun reabsorpsiyonunda artma ve idrar kalsiyum atılımında azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (17). Bu

sonuçlar çalışmanın bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Bir başka çalışmada günlük 2,5 mg alendronat tedavisinden 3 ay sonra ALP düzeyinde %10'luk bir düşme gözlenmiştir (18). Bu çalışmaya atıfta bulunan Choi ve ark. (18) ise yaptıkları çalışmalarında 63 postmenopozal kadında 20 mg/hafta dozunda alendronat tedavisinden 12 hafta sonra ALP seviyelerinde %1.6 artış görürken; plasebo alan grupta %25.9 artış saptamışlardır. Çalışmamızda da 3 aylık alendronat tedavisi sonunda serum ALP düzeylerinin yaklaşık %21 oranında azaldığı görülmektedir.

Postmenopozal kadınlarda alendronatın osteoklast oluşumu, sitokin ve kemik rezorpsiyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada; hastalarda tedaviden üç ay sonra osteoklast prekürsör, osteoklast oluşumu ve canlılığı ve sitokin düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmezken; kemik rezorpsiyon belirteçlerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (19).

Çalışmamızda alendronat tedavisi başlangıcından 3 ay sonra idrar kalsiyum/kreatinin oranında %33'lük bir azalma gözlenmiştir. Benzer şekilde Küçük ve ark. (4), 400 mg/gün dozunda etidronat kullanan hastalarda 12 hafta sonra idrar kalsiyum/kreatinin düzeyinde anlamlı düşme görmüşlerdir. Kalsiyum/kreatinin düzeyinin tedavi etkinliğinin belirlenmesinde basit ve ucuz bir yöntem olduğu sonucuna varmış-

lardır. Smith ve arkadaşlarının (20) yaptıkları çalışmada ise hem serum kalsiyum hem de kalsiyum kreatinin düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. Bifosfanat tedavisiyle idrar kalsiyum/kreatinin oranının düştüğünü gösteren çok sayıda çalışmanın aksine, bu oranın değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (4-5,21-23). Bu çalışmada elde etmiş olduğumuz sonucun, literatürdeki bu tartışmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmada bakılan biyokimyasal parametrelerin 3 ay gibi kısa bir sürede dahi alendronat tedavisinin etkinliğini değerlendirmede uygun belirteç olduğu görülmüştür. DEXA yönteminden farklı olarak 1 yıl beklemek gibi bir zorunluluğun olmaması ve daha ucuz olması nedeniyle bu belirteçin osteoporoz hastalarında uyuncun değerlendirilmesi için izlem parametresi olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışma, Elçin Yörükoğlu'nun "Senil Osteoporozlu Kadınlarda Farmasötik Bakım İhtiyaçlarının Saptanması ve Alendronat Tedavisinde Hasta Eğitimi ve Tedavi İzleminin Önemi" başlıklı yüksek lisans tezi kaynaklıdır.

KAYNAKLAR

1. Yanık B, Atalar H, Külcü DG, Gökmen D. Postmenopozal Kadınlarda Vücut Kütle İndeksinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi. Osteoporoz Dünyasından. 2007; 13: 56-59.
2. O'Connell MB, Vondracek SF. Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. Pharmacotherapy APathophysiologic Approach. 7th ed. McGraw- Hill Companies; 2008, p.1483-1504.
3. Garnero P. Markers of Bone Turnover for Monitoring Antiresorptive Treatment of Osteoporosis. Journal für Menopause. 2000; 7 (Suppl 2): 49-51.
4. Küçük S, Gökdeniz R, Atmaca R, Uryan İ, Buhur A, Taşkın Ö. Effect of etidronate on urinary calcium/creatinin ratio in postmenopausal women: a prospective, randomized, placebo controlled study. Tr J of Medical Sciences. 1999; 29: 683-687.
5. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, Therapy. Çeviren (Ed): Tan AA Osteoporoz Teşhis, Korunma, Tedavi. Ankara: Orta Doğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayın; 2006, p.128-143.
6. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1068:367-401.
7. Bonnick S, Saag KG, Kiel PD. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2631-2637.
8. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. Clin Chim Acta. 2001; 313 (1-2): 95-105.
9. Eastell R., Hannon RA. Biochemical markers of bone turnover. In: Lobo RA, eds. Treatment of the Postmenopausal Women: Basic and Clinical Aspects. San Diego, California: Elsevier Academic Press; 2007, p.337-349.
10. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? Am J Med. 2006; 119 (Suppl 1): 25-31.
11. Garnero P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. Bone. 1999; 24 (6): 603-609.
12. Chesnut CH 3rd, Harris ST. Short-term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in postmenopausal women. Osteoporos Int. 1993; 3 (Suppl 3): 17-19.
13. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. J Bone Miner Res. 1998; 13 (9): 1431-1438.

14. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (5): 2762-2767.
15. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Kaneda K, Minaguchi H, Inoue T, Tomita A, Nagata Y, Nakashima M, Orimo H. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. *Endocr J.* 1998; 45 (2): 191-201.
16. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el-H, Reda C, Yates AJ, Ravn P. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128 (4): 253-261.
17. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38 (6): 608-623.
18. Choi HJ, Im JA, Kim SH. Changes in bone markers after once-weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss. *Maturitas.* 2008; 60 (2): 170-176.
19. D'Amelio P, Grimaldi A, Cristofaro MA, Ravazzoli M, Molinatti PA, Pescarmona GP, Isaia GC. Alendronate reduces osteoclast precursors in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 21(10): 1741-1750.
20. Smith ML, Fogelman I, Hart DM, Scott E, Bevan J, Leggate I. Effect of etidronate disodium on bone turnover following surgical menopause. *Calcif Tissue Int.* 1989; 44 (2): 74-79.
21. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1092: 385-396.
22. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999; 45 (8):1353-1358.
23. Haspolat K, Boşnak M. Çocuklarda osteoporoz. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2002; 2 (1): 40-51.