



Uzun süre bifosfonat tedavisi alan hastalarda görülen bilateral düşük-enerjili ardışık femur cisim kırıkları

Selami ÇAKMAK¹, Mahir MAHİROĞULLARI², Kenan KEKLİKÇİ¹, Enes SARI¹, Baran ERDİK³, Osman RODOP¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul;

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Bu makale ile bilateral, bifosfonatla ilişkili, düşük enerjili femur cisim kırığı olan hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma planı: Ocak 2008 ila Ocak 2012 tarihleri arasında düşük enerjili femur cisim kırığı olan hastaların kayıtları incelenerek bifosfonatla ilişkili olabilecek olgular saptandı. Postmenopozal osteoporoz tanısı olan, en az 5 yıl süreyle bifosfonat kullanan ve kırıkları öncesinde prodromal ağrısı olan hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 5 kadın hasta saptandı. Hastaların hepsinde bilateral, düşük enerjili, ardışık femur cisim kırığı vardı. Kırık yapıları benzerdi ve atipik (lateral kortekste kalınlaşmanın olduğu transvers-kısa oblik kırıklar) idi. Ortalama bifosfonat tedavi süresi 8.6 yıl idi. Ortalama hasta yaşı 76.2 olarak saptandı. Üç hastanın ortalama kırık kaynama süresi 20-28 hafta idi. Diğer iki hastada gecikmiş kaynama veya kaynamama nedeniyle revizyon yapıldı.

Çıkarımlar: Uzun süre (5 yıldan daha uzun) bifosfonat kullanılması, kemik remodelizasyonunun basılanması ile yakın ilişkili olan artmış kırılabilirlik nedeniyle yetmezlik kırıklarına yol açabilir. Bifosfonatlar ile atipik düşük enerjili femur cisim kırıkları arasında nedensel bir ilişki henüz gösterilememiş olmakla birlikte bifosfonatların optimal kullanım süresi ve uzun dönem güvenilirliği konusunda endişelerimiz bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Atipik femur cisim kırığı; bifosfonat; subtrokanterik kırık.

Osteoporoz kemik dokuda düşük yoğunluğun görül-
düğü ve mikro mimaride eksikliklerin mevcut olduğu ve bu sebeple de kırığa yatkınlığın arttığı bir iskelet sistemi hastalığıdır.^[1] Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde osteoporoz tanısı konulmuş 10 milyondan fazla hasta olduğu tahmin edilmektedir.^[2] Beyaz kadınlardaki %40'lık yaşam boyu kırık riski ile birlikte, her yıl yaklaşık 9 milyon yeni osteoporotik kırık görülmektedir.^[3] Daha fazla kemik rezorpsiyonu oluşmasını ve kırıkları önlemek tedavinin temelini oluşturmaktadır. Güncel kanıta dayalı kılavuzlarda bifosfonatlar tedavide ilk sırada tercih edilirler.^[4]

Bu ilaç sınıfı bazı ülkelerde osteoporoz nedeniyle yazılan reçetelerin %80'inden fazlasında yer almakta, menopoz sonrası osteoporozun tedavisindeki etkinlikleri vertebral kırıklarda %50'ye yakın ve kalça kırıklarında %20 ila 50 oranında düşüş görülmesi ile gösterilmektedir.^[5] Bifosfonatların büyük ölçekli klinik çalışmalar esnasında, oldukça iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır.^[6] İlacın kullanılmaya başlanmasından sonraki raporlarda ve epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre bifosfonat kulla-

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Selami Çakmak, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Üsküdar, 34668, İstanbul.

Tel: 0216 - 542 20 20 e-posta: selamicakmak@gmail.com

Başvuru tarihi: 06.06.2012 **Kabul tarihi:** 30.03.2013

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.2934
Karekod (Quick Response Code):





Şekil 1. Beş numaralı hastanın radyografileri. **(a)** Hastada herhangi belirgin bir travma olmaksızın oluşan sol femur cisim kırığı mevcuttu ve hasta kilitli kanal içi çivileme ile tedavi edildi. **(b)** Beş ay sonra, hasta sağ taraf uyluk ağrısı ile kliniğimize başvurdu. **(c)** Sağ femur shaftında kırılmak üzere olan kemiğe özgü bir görünüm vardı: transvers, unikortikal ve anterolateral kortekste gagaşma ve kortikal kalınlaşma görülmekte.

nılması ile ilişkilendirilen birkaç nadir ve ciddi olabilecek durum bildirilmiştir. Bunlar dispepsi, bulantı, kas ağrısı, çene kemiği osteonekrozu ve atriyal fibrilasyondur.^[7] Bununla birlikte, son zamanlarda bifosfonat tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilen atipik subtrokanterik veya femur cisim kırığı vakaları da giderek artmaktadır.^[8-19]

Bu çalışmada, bifosfonat tedavisi ile ilişkili düşük enerjili travma ile oluşmuş bilateral femur cisim kırığı bulunan hastaların demografik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

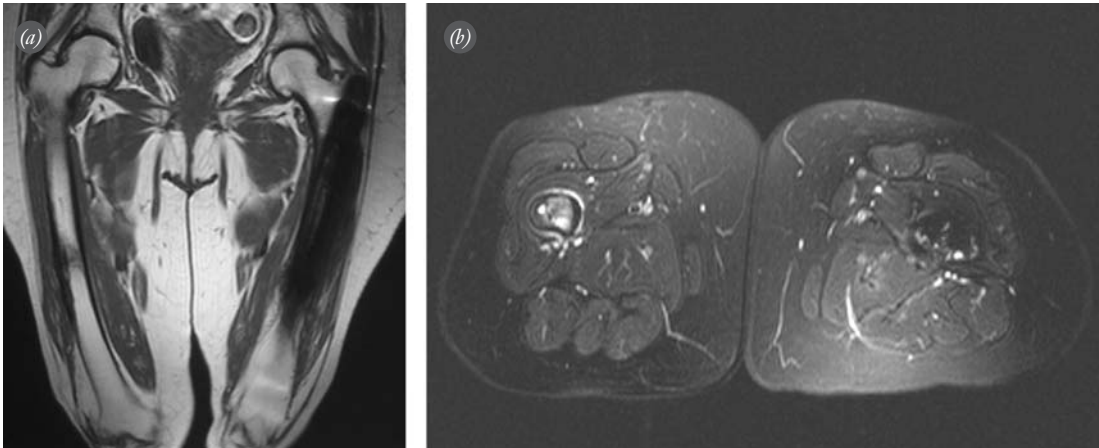
Hastalar ve Yöntem

Bu retrospektif, gözlemsel çalışmada GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin klinik kayıtları taranarak Ocak 2008 ila Ocak 2012 tarihleri arasında bilateral fe-

mur cisim kırığı olan hastalar belirlendi. Bu hastalar arasından kırığı düşük enerji ile oluşan hastalar ayrıldı ve bu hastaların radyolojik görünümleri ve demografik özellikleri kaydedildi. Belirgin bir travma olmaksızın, ayakta durma yüksekliğinden düşme ile meydana gelen kırıklar 'düşük enerjili kırık' olarak değerlendirildi. Bu veriler ile osteoporoz tanısı konulmuş, en az 5 yıl bifosfonat tedavisi görmüş ve kırık oluşmadan önce prodromal ağrı tarif eden hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların kırıkları 'bifosfonatla ilişkili düşük enerjili kırık' olarak adlandırıldı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı.

Bulgular

Verilerimizin değerlendirilmesi sonucu, femur cisim kırığı olan 52 hasta saptandı. Bu hastalarda osteoporoz ve



Şekil 2. Beş numaralı hastanın MR görüntüleri. Sağ femur cisiminde bulunan kırılmak üzere olan lezyonun MRG kesitleri. **(a, b)** Femur cismi lateral korteksinde unikortikal kırık hattı, kırık sahəsi çevresinde medulla ve yumuşak doku ödemi ve kortikal kalınlaşma ile birlikte periost reaksiyonu görülmekte.

düşük enerjili kırık hikayesi varlığı değerlendirildi. Hastaların tamamı alendronat kullanmaktaydı. Bilateral atipik femur cisim kırığı olup cerrahi olarak tedavi edilmiş olan 5 hasta çalışmaya alındı. Atipik femur cisim kırığının radyografik bulguları şunlardan oluşmaktaydı: kısa-oblik-transvers kırık, medial bir sivriliği olan transvers kırık, kortikal kalınlaşma veya lateral kortekste hipertrofi ve stres kırığı çizgisi. Hastaların ortalama yaşı 76.2 (dağılım: 70-87) idi. Ortalama bifosfonat tedavi süresi 8.6 (dağılım: 5-14) yıl olarak belirlendi. Beş hasta da kadındı. Hastaların hepsinde oluşacak kırıktan günler ile haftalar önce etkilenen uylukta prodromal ağrı ve genel bir rahatsızlık şikayeti mevcuttu. Kırık kaynama süresi üç hastada 20-28 hafta arasında idi. İki numaralı hastada ilk ameliyatından 5 ay sonra kaynama gecikmesi görüldü ve tedavisi çivi değişimi ve kilitli kanal içi çivileme ile tekrar düzenlendi. Dört numaralı hastada kanal içi çivileme tedavisinden 8 ay sonra kaynama görülmedi ve tedavisi açık redüksiyon, plakla sabitleme ve kemik otogreftleme ile yeniden düzenlendi. Her iki hastada da kırık kaynaması 26 haftada görüldü. Beş numaralı hastanın oluşmakta olan kırığına ait radyografiler ve manyetik rezonans görüntüleri Şekil 1-3'te gösterilmektedir. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Osteoporoz yaşlı toplumda önde gelen halk sağlığı sorunlarından birisidir. Kırık riskinin artması sakatlık,



Şekil 3. Sağ femur diyafizinde kırılmak üzere olan kemikteki lezyon da kilitli kanal içi çivileme ile tedavi edildi.

morbidite, yaşam kalitesinin azalması, yüksek sağlık harcamaları ve mortalite ile birliktelik gösterir. Menopoz sonrası dönemdeki osteoporoz hastalarında bifosfonatların vertebra kırıkları ile femur boyun kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir.^[20-23] Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunun güçlü bir inhibitörüdür; osteoklastların fonksiyonu-

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.

	Hasta No: 1	Hasta No: 2	Hasta No: 3	Hasta No: 4	Hasta No:5
Yaş	74	72	70	78	87
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
Kırığın lokalizasyonu	Femur cisim (Bilateral)	Femur distal shaft (Sol) Femur cisim (Sağ)	Femur cisim (Bilateral)	Femur cisim (Sağ) Femur proksimal shaft (Sol)	Femur cisim (Bilateral)
Alendronat tedavi süresi (yıl)	7 yıl	10 yıl	14 yıl	5 yıl	7 yıl
Alendronat dozu	10 mg/gün	10 mg/gün	8 yıl-10 mg/gün ve 6 yıl-70 mg/hafta	10 mg/gün	10 mg/gün
Kırığın yapısı	Kısa oblik-transvers kırık (Sağ ve Sol)	Medial sivrileşmenin olduğu transvers kırık, lateralde kortikal kalınlaşma (Sol)	Lateral kortekste kalınlaşma ile birlikte transvers kısa oblik kırık (Sağ) ve medial sivrileşme ile birlikte kısa oblik kırık (Sol)	Medial sivrileşme ile birlikte transvers kırık (Sağ ve Sol)	Lateral kortekste transvers stres kırığı çizgisi ve hafif kortikal hipertrofi (Sağ) ve transvers kırık (Sol)
Prodromal ağrı	+	+	+	+	+
Tedavi	Kilitli kanal içi çivileme (Her iki taraf)	Kilitli kanal içi çivileme (Sağ) ve şişebilen kanal içi çivileme (kilitli kanal içi çivileme ile revizyon yapıldı) (Sol)	Şişebilen kanal içi çivileme (Her iki taraf)	Şişebilen kanal içi çivileme (plak ile sabitleme ve otogreftleme ile revizyon yapıldı) (Sağ) ve plak ile sabitleme (Sol)	Kilitli kanal içi çivileme (Her iki taraf)
Kaynama süresi (hafta)	Sağ (24) Sol (22)	Sağ (24) Sol (26) (revizyondan sonra)	Sağ (28) Sol (26)	Sağ (26) (revizyondan sonra) Sol (27)	Sağ (20) (kırılmak üzere olan) Sol (26)

nu inhibe eder ve yine osteoklast apoptozisini uyarır- lar.^[13,24] Alendronatin osteoporoz tedavisinde kullanımı 1995 yılında Amerikan İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır. Bifosfonat- larla ilişkili bir kırığın patofizyolojisini açıklayabilecek olası bir mekanizma, ilacın kemik döngüsünü ve mikros- kobik travmaların onarım sürecini inhibe etmesidir. Son dekatlarda bazı insan biyopsi çalışmaları ve hayvan de- neysel çalışmalarında bifosfonat kullanılması ile kemik döngüsünün baskılandığı bildirilmiştir.^[17,25-28] Sonuç ola- rak, onarım sürecinin bozuk olması ve devam etmekte olan mikro travmaların giderek birikmesi şeklindeki bir döngü, kademeli olarak kemiği zayıflatmakta ve daha mi- neralize, daha kırılabilir bir kemik oluşturarak kemiği transvers veya yetmezlik kırığı oluşacak biçimde mimari bir yola sokmaktadır.^[13,29-31] Mikro hasarın onarılmasında ve yeniden şekillenme döneminin devam etmesinde bir miktar osteoklast aktivitesinin gerekli olduğu savunul- maktadır.^[17,32] Bala ve ark.'nın bir çalışmasında uzun dö- nem (6-10 yıl) alendronat kullanılması kemik mikro mekanik özelliklerini bozduğu ve problemlerin elastik modülüs ve temas sertliği ile ilişkili olan daha düşük kris- talinite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^[33] Bizim vaka- larımızda da en az 5 (dağılım: 5-14) yıllık alendronat kul- lanımı söz konusu idi. Alendronatin uzun süre kullanılması kemiğin mekanik özelliklerini bozabilir ve daha kırılabilir bir kemik oluşturarak, kemiği yetmezlik kırıklarına aday bir duruma getirebilir. Detaylı bir derleme ma- kalesinde Ott,^[34] hastanın bifosfonat hapını almasından sonra neler olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Yazar, ilk olarak bifosfonatların kemik metabolizmasındaki rolü ile ilgili oldukça yaygın olan 'bifosfonatların kemik yaptığı- na dair' yanlış bir kaniye vurgu yapmıştır. İkinci olarak ise osteoporoz tedavisi amacıyla kullanılan florür tedavi- sini anlatan bir makaleye atıf yapmış ve kemiğin giderek daha yoğun hale gelmesine karşın, aynı zamanda giderek daha kırılabilir hale geldiğinin altını çizmiştir. Bu, bifosfo- natların ne yaptığının klinik bir resminin örneği olabilir. Çalışmada, tümüyle kırık riski açısından bakıldığında, 5 yıldan sonra halen bifosfonat kullanmakta olan kişiler ile 5 yıldan sonra tedaviyi kesmiş olanlar arasında bir fark olmadığı da rapor edilmektedir.

Son zamanlarda uzun süre bifosfonat kullanan hasta- larda femur cisminde veya subtrokanterik bölgede atrav- matik, düşük enerjili veya yetmezlik kırıkları bildirilmiştir.^[8-19] Bu çalışmalar Tablo 2'de detaylı biçimde incelen- mektedir. Bildirilen bu vakaların bazıları bizim vakaları- mıza benzer şekilde bilateral ve ardışık olarak ortaya çıkmış femur cisim kırıklarıdır.^[10,11] Literatürde bildirilen alendronatla ilişkili kırıkların çoğunda, olağan osteopo- rotik kırıklar, yüksek enerjili ve periprostetik kırıklardan farklı noktalar mevcuttur. Bunlardan bazıları şunlardır:

1. Kırığın minör bir travma veya travma olmaksızın oluşması
2. Menopoz sonrasındaki dönemde alendronat kul- lanım öyküsü
3. Kırık oluşmadan önce prodromal (uylukta) ağrı
4. Osteoporotik kırıkların yaygın olarak görüldüğü lo- kalizasyonlardan (omurga, kalça, el bileği vb.) farklı lokalizasyon
5. Bilateralite (ardışık, kendiliğinden veya kırılmak üzere)
6. Radyografide kırık hattında görülen kortikal hiper- trofi veya kalınlaşma
7. Tipik nadir görülen kırık yapısı (transvers veya kısa oblik; medialde gagalaşma veya sivrilik)
8. Kırık kaynama süresinde uzama

Olgularımızın tamamında yukarıda sayılan özellikler- in tümü mevcuttu. Bu özellikler 'alendronat ile ilişkili düşük enerjili kırık' tanısı için yararlı olabilir.

Femur subtrokanterik bölgesi maksimum eğme kuvvetlerine maruz kalan bölge olmakla birlikte en kuv- vetli bölgesi olarak da bilinir.^[13,18,35] Düşük enerjili stres kırıkları genellikle sporcularda ve askerlerde görülür.^[36] Bilateral femur kırıkları ise genellikle motorlu taşıt kaza- ları gibi yüksek enerjili travmalardan sonra veya patolo- jik kırıklarda oluşur. Düşük enerjili travmalardan sonra subtrokanterik bölgede kırık görülmesi (özellikle bilate- ral olarak) oldukça nadirdir ve eğer görülürse altında ke- miği zayıflatacak bir neden olmalıdır. Osteoklastların in- hibe edilmesi ve yeniden şekillenme döngüsünün bozul- ması ile birlikte kemiğin en fazla strese maruz kalan böl- gesinde mikro mimari yapıda bir hasar oluşabilir. Gaeta ve ark., tibia stres kırıklarının bilgisayarlı tomografi gö- rüntülerini incelemişler ve tipik kortikal kalınlaşmanın olduğu bölgelerin içinde bazı rezorpsiyon alanları saptamışlardır.^[37] Kontralateral tarafta kırılmak üzere olan bölgedeki radyolojik bulgularımızın, uzun dönem bifos- fonat kullanımına bağlı eski, mineralizasyonu fazla os- teonların birikmesi ve (özellikle artmış Young modülü- sünden kaynaklanan) kemiğin artmış kırılabilirliği ile bir- likte kemiğin yeniden şekillenmesinin kronik olarak bas- kılanmasından kaynaklandığı sonucuna varılabilir.^[38,39]

Bifosfonatlar kemiğe sıkıca bağlanmakta ve alendro- natın kemikteki yarı ömrünün 5 veya 10 yıldan fazla ol- duğu tahmin edilmektedir.^[4,20,24,40-43] Dolayısıyla, bifosfo- nat kullanımının sonlandırılması halinde bile, burada- ki gibi yetmezlik kırıklarında kaynamama oranları daha yüksek olabilir, kaynama daha yavaş olabilir veya tam kaynama olmayabilir. Weil ve ark., bifosfonatla ilişkili kırıkların cerrahi sonuçlarını araştırmış ve kanal içi çivi- leme ile revizyon gerektiren başarısızlığın daha fazla ol- duğunu bildirmiştir.^[44] Bizim vakalarımızda da cerrahi tedavi sonrasındaki kaynama süresi olağandan daha uzundu ve bir hastaya 8 ay sonraki kaynamama nedeniy-

Tablo 2. Bifosfonat tedavisi ile ilişkili atipik kırıkların bildirildiği çalışmalar.

No	Çalışma, yıl, dergi	Hasta sayısı	Yaş yet	Cinsiyet	ilaç kullanımı süresi (yıl)	Kullanılan ilaç	Ek ilaçlar	Prodromal ağrı	Kırık bölge	Bilateral vaka	Radyografik kırık yapısı	Biyokimyasal belirteçler	Kemik biyopsisi	Kemik mineral yoğunluğu	Kanamama süresi (ay)	
1	Olivina CV, 2005, J Clin Endocrinol Metab	9	60	K	3-8	Alendronat	Östrojen (3), prednizon (2)	RE	ST (4), sakrum, kosta, iskium, pubik rami, lomber omurga	2/9	RE	N-terminal telopeptid seviyesi düşük (7/9)	+	RE	Gecikmiş (6)	
2	Schneider JP, 2006, Geriatrics	1	59	K	7	Alendronat	Östrojen	+	ST	-	Kortikal kalınlıkla sivrilik ile transvers	RE	RE	RE	-	
3	Cheung RK, 2007, Hong Kong Med J	1	82	K	10	RE	RE	RE	FC	+	RE	Yüksek OH-prolin düzeyi	+	RE	RE	
4	Demiralp B, 2007, Arch Orthop Trauma Surg	1	65	K	7	Alendronat	Steroid, tiroksin	+	FC	+	Kırık çizgisi, kortikal kalınlıkla, eğilme deformitesi	RE	RE	RE	RE	
5	Goh SK, 2007, JBJS-Br	9	66.9	K	4.2 (2.5-5)	Alendronat	RE	+	ST	-	Basit, transvers kısa oblik; lateralde kortikal kalınlıkla	RE	RE	Normal	Gecikmiş	
6	Lee P, 2007, J Endocrinol Invest	1	73	K	1.5	Alendronat	RE	+	FC	+	RE	RE	RE	T skoru: (-2.8)	RE	
7	Kwek EB, 2008, Injury	17 (9*)	66	K	4.4 (2-8)	Alendronat	Kalsiyum	+ 13/17	ST, FC	+	Kortikal kalınlıkla; transvers veya kısa oblik; medial kortikal sivrilik	RE	RE	RE	RE	
8	Lenart BA, 2008, NEJM	15	RE	RE	5,4	Alendronat	RE	RE	ST, FC	RE	Kortekte gagalaşma ile basit transvers veya kırık yaygın kortikal kalınlıkla	RE	RE	RE	RE	
9	Neviasser AS, 2008, JOT	19	69.4	K	6.9 (min. 4)	Alendronat	Yok	RE	ST, FC	RE	Basit transvers kırık, kortikal hipertrofi alanında unikortikal gagalaşma	RE	RE	RE	RE	
10	Sayed-Noor AS, 2008, Acta Orthop	1	72	K	7	Alendronat	Kalsiyum	+	ST	+	Lateral kortekte kalınlıkla, transvers kırık, kırık sahasında medial sivrileşme	RE	RE	RE	RE	6

DŞ: Distal şaft; FC: Femur cisim; ST: Subtrokanterik; RE: Rapor edilmemiş. * Hastaların 9'undan Goh ve ark.'nin 5 no'lu makalesinde de bahsedilmektedir.

Tablo 2. [Devamı] Bifosfonat tedavisi ile ilişkili atipik kırıkların bildirildiği çalışmalar.

No	Çalışma, yıl, dergi	Hasta sayısı	Yaş yet	Cinsiyet	ilaç kullanım süresi (yıl)	Kullanılan ilaç	Ek ilaçlar	Prodromal ağrı	Kırık bölge	Bilateral vaka	Radyografik kırık yapısı	Biyokimyasal belirteçler	Kemik biyopsisi	Kemik mineral yoğunluğu	Kanamalı süre (ay)
11	Viseruna M, 2008, J Clin Endocrin Metab	3	51-75	RE	5-10	RE	Östrojen (2), prednizon (3)	RE	RE	2/3	RE	RE	+	+	22
12	Ali T, 2009, Age Aging	1	82	RE	8	RE	RE	-	FC	-	Belirgin kortikal kırık kalınlaşma ile transvers	C-terminal telopeptid hafif yükselmiş	-	+	3
13	Armamento-Villareal R, 2009, Calcif Tissue Int	15	43-75	K (12) E (3)	4-10	Alendronat	RE	RE	FC (7)	2/15	RE	RE	RE	RE	RE
14	Bush LA, 2009, Radiol Case Rep	1	85	K	6	Risedronat	Steroid	+	ST	-	Hafif yaygın kortikal kırık kalınlaşma ve lateral kortekste lokal konik yapıda uzanım	RE	RE	RE	RE
15	Capeci CM, 2009, JBJS Am	7	61	K	8.6 (5-13)	Alendronat	Yok	+ 4/7	ST (6); FC (1)	+	Kortikal kalınlaşma, transvers, kortikal sivrillik veya gagalaşma	RE	RE	RE	RE
16	Glennon DA, 2009, Bone	6	60-87	K	1.5-16	Alendronat (5), risedronat (1)	RE	RE	ST	+(1)	Transvers, unikortikal gagalaşma, kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	RE
17	Sayed-Noor AS, 2009, CORR	2	78; 55	K	9, 8	Alendronat	Vit D	+	ST (Periprostetik)	1/2	Lateral kortikal reaksiyon, transvers kırık	RE	RE	RE	5, 9
18	Goodard MS, 2009, Orthopedics	1	67	K	16	Alendronat	RE	RE	FC	+	Kortikal kalınlaşma, unikortikal gagalaşma, transvers	RE	RE	RE	RE
19	Grasko JM, 2009, J Oral Maxillofac Surg	1	RE	RE	RE	RE	Steroid	RE	ST	RE	RE	RE	RE	RE	RE
20	Ing-Lorenzini K, 2009, Drug Safety	8	67	K	16 ay - 8	Alendronat	Proton pompa inhibitörü (7), prednizon (4)	+ (2)	ST	4/8	Lateral kortekste horizontal kırık çizgisi ile kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	Geçikmiş (2/8)
21	Lee JK, 2009, Int J Rheum Dis	1	82	K	8	Alendronat	RE	RE	RE	+	Kısa oblik kırık ile kalın lateral korteks	RE	RE	RE	RE
22	Leung F, 2009, BMJ Case Rep	10	55-92	K	0.5-10	Alendronat	RE	RE	ST, FC	RE	Femur kortikal kalınlaşma ve lateral korteks gagalaşma	RE	RE	RE	RE
23	Schlicher J, 2009, Acta Orthop	5	>75	K	5.8	RE	RE	RE	RE	1/5	RE	RE	RE	RE	RE

DŞ: Distal şaft; FC: Femur cisimi; ST: Subtrokanterik; RE: Rapor edilmiş; *Hastaların 9'undan Goh ve ark.'nin 5 no'lu makalesinde de bahsedilmektedir.

Tablo 2. [Devamı] Bifosfonat tedavisi ile ilişkili atipik kırıkların bildirildiği çalışmalar.

No	Çalışma, yıl, dergi	Hasta sayısı	Yaş yet	Cinsiyet	ilaç kullanım süresi (yıl)	Kullanılan ilaç	Ek ilaçlar	Prodromal ağrı	Kırık bölge	Bilateral vaka	Radyografik kırık yapısı	Biyokimyasal belirteçler	Kemik biyopsisi	Kemik mineral yoğunluğu	Kanamama süresi (ay)
24	Schneider JP, 2009, Geriatrics	3	59-66	K	5-9	RE	RE	1/3	RE	2/3	RE	RE	RE	RE	RE
25	Somford MP, 2009, J Bone Miner Res	1	76	K	8	Alendronat	Prednizon	+	ST/FC	-	RE	+	+	+	RE
26	Atik S, 2010, Eklem Hastalik Cerrahisi	1	76	K	10	RE	RE	RE	FC	RE	Transvers; kortikal kalınlaşma alanında medial sivrilik	RE	RE	Kalça T skoru 3.55	RE
27	Black DM, 2010, NEJM	7	69-83	RE	>2	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE
28	Bunning RD, 2010, PM&R	4	49-59	K (3), E (1)	4.5-6	Alendronat (2), pamidronat (1)	RE	+	ST/FC	1/4	Medial kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	RE
29	Cermak K, 2010, CORR	4	59-77	K	>5	Alendronat	RE	-	ST	1/4	Dış kortekte reaksiyon ve medial sivrilikle birlikte transvers kırık	RE	RE	RE	RE
30	Chan SS, 2010, Am J Roentgenol	15	50-81	K	4-14	Alendronat	RE	RE	ST	RE	Medial gagalaşma	RE	RE	RE	RE
31	Das De S, 2010, JBJS Br	12	51-75	K	4.6	Alendronat	RE	RE	ST	6/12	Lateral femoral kortekte kalınlaşma, transvers veya hafif oblik kırık	RE	RE	RE	Kaynamama 3/12
32	Edwards MH, 2010, Osteoporos Int	1	60	K	8	Alendronat	Prednizon	+	FC	+	Minör kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	RE
33	Girgis CM, 2010, Med J Aus	17			5	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE
34	Giusti A, 2010, Bone	8	67.8	K	3-192 ay	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE
35	Ha YC, 2010, CORR	11		K	4.5 (3-10)	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	RE	5
36	Isaacs JD, 2010, CORR	41	73.7	K	7.1	Alendronat (40) risedronat (1)	RE	29/41	ST/FC	18/41	Transvers kırık ve lateral kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	RE
37	Koh JSB, 2010, JOT	16	68	K	4.5	RE	RE	7/16	ST/FC	RE	Lateral ve ön-arka görüntülerde kortikal stres reaksiyonu ile birlikte "siyah çizgi"	RE	RE	RE	RE
38	Napoli N, 2010, Osteoporos Int	1	56	K	6	RE	Prednizon	-	FC	-	RE	RE	RE	RE	RE

DŞ: Distal şaft; FC: Femur cismi; ST: Subtrokanterik; RE: Rapor edilmiş; * Hastaların 9'undan Goh ve ark.'nın 5 no'lu makalesinde de bahsedilmektedir.

Tablo 2. [Devamı] Bifosfonat tedavisi ile ilişkili atipik kırıkların bildirildiği çalışmalar.

No	Çalışma, yıl, dergi	Hasta sayısı	Yaş	Cinsiyet	ilaç kullanım süresi (yıl)	Kullanılan ilaç	Ek ilaçlar	Prodromal ağrı	Kırık bölge	Bilateral vaka	Radyografik kırık yapısı	Biyokimyasal belirteçler	Kemik biyopsisi	Kemik mineral yoğunluğu	Kanamama süresi (ay)
39	Osugi K, 2010, Acta Orthop	3	74	K	RE	Alendronat (2) risedronat (1)	RE	RE	FC	2/3	Lateralde sivri yapıda kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	RE
40	Patel VC, 2010, Orthopedics	1	65	K	2	Ibandronat	RE	+	FC	+	RE	RE	RE	RE	RE
41	Porrino JA, 2010, Am J Roentgenol	4	66.5	K	>3	Alendronat	RE	3/+	ST/FC	2/4	Lokalize lateral kortikal kalınlaşma ve kırıkta radyolüsenzi	NM	NM	NM	NM
42	Venkatarasimha N, 2010	2	69.5	K	7.4	Alendronat	Prednizolon	+	ST/FC	1/2	Lateral kortekste gagalaşma ve belirgin kortikal hipertrofi	RE	RE	RE	RE
43	Banffy MB, 2011, CORR	34	68.5	K	6	RE	RE	RE	ST	6/34	RE	RE	RE	RE	RE
44	Gomberg SJ, 2011, J Clin Endocrin Metab	1	63	K	13	Alendronat	RE	+	ST	+	RE	RE	RE	RE	RE
45	Gudena R, 2011, J Osteop	1	74	K	10	Alendronat	Yok	+	FC	+	Orta diyafizde lateral kortikal kalınlaşma	RE	RE	RE	4
46	Gunawardena I, 2011, Am J Geriatr Pharma	1	67	K	2	Alendronat	Glukokortikoidler	+	ST	+	Korteksin lateral yarınsında transvers kırık	RE	RE	Kalça T skoru: -2	RE
47	Weil YA, 2011, JOT	15	73	K	7.8 (4-13)	Alendronat	RE	RE	FC (9), ST(4), DŞ (4)	2/15	RE	+	RE	Lomber omurga T skoru: -3	RE

DŞ: Distal şaft; FC: Femur cisim; ST: Subtrokanterik; RE: Rapor edilmemiş. *Hastaların 9'undan Goh ve ark.'nin 5 no'lu makalesinde de bahsedilmektedir.

le revizyon ameliyatı (ek olarak otogreftleme) yaptık. Şu anda, bifosfonatla ilişkili kırıkların etraflıca değerlendirilmesi, tedavinin farklı olması ve otogreftleme veya rekombinant kemik morfogenetik proteini ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Tedavi şekli bireysel olarak seçilmelidir.

Atipik femur kırıkları ile ilgili bu bildirimler bifosfonatların uzun dönem güvenliği hakkında bazı sorular ve endişeler ortaya çıkmakla birlikte, literatürde risk artışını destekleyen yayınlar olduğu kadar, riskin artmadığını savunan yayınlar da bulunmaktadır.^[15,45-52] Üç geniş randomize çalışmanın sonucuna dayanan bir meta analiz, kesin sonuca varmak için vaka sayısının yetersiz olmasına karşın subtrokanterek kırık veya femur diyafiz kırığının (yani femurun yetmezlik kırığı) oldukça nadir olduğunu bulmuştur.^[46] Bifosfonat kullanımı ile yetmezlik kırıklarının ilişkisini araştıran birkaç kontrollü epidemiyolojik çalışma vardır. Danimarka Taburcu Kayıtları ve Reçete Veritabanı'ndan oluşan bir kohort kullanan Abraham ve ark.'nın çalışmasında, tedaviye ne kadar fazla uyulursa yetmezlik kırığı riskinin o kadar az olacağı bulunmuş ve yetmezlik kırıklarının alendronat tedavisinden değil alta yatan yaygın osteoporozdan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.^[45] Literatürde atipik kırıkların artmadığını gösteren başka çalışmalar da vardır.^[47,49] Ancak, tam tersine, uzun dönem bifosfonat kullanımı ile yetmezlik kırıkları arasında kayda değer bir ilişkinin olduğunu gösteren kontrollü gözlemsel çalışmalar da bildirilmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışma, uzun dönem (5 yıl ve üzeri) kullanımın artmış femur yetmezlik kırığı riski ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (düzeltilmiş Odds oranı 2.74; %95 güven aralığı, 1.25-6.02).^[50] Bu ilişkiye kısa dönem kullanıcılarında rastlanmamıştır. Lenart ve ark. da, uzun dönem bifosfonat tedavisi alan hastalarda subtrokanterek veya femur cisim kırığı oranının intertrokanterek veya femur boyun kırığı oranından anlamlı şekilde daha fazla olduğunu bildirmiştir.^[16] Diğer bir vaka-kontrol çalışması uzamış alendronat kullanımının kemiğin yeniden şekillenmesinin baskılanmasına yol açabileceği ve femurun yetmezlik kırığı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.^[13] Biz de uzamış (>5 yıl) alendronat kullanımının ilişkilendirilen kırıklarla bağlantısı olduğunu düşünmekteyiz.

2010 yılının başlarında, FDA bifosfonatla ilişkili atipik kırıklar ile ilgili bir rapor yayınladı ve arada açık bir bağlantının olmadığını bildirdi. Bununla birlikte, FDA, doktorların bifosfonatları kılavuzlara uygun olarak reçete etmeye devam etmeleri ve hastaların yakından izlenmesi gerektiği yönünde tavsiyede bulunmaktadır.^[53] Diğer yandan, İngiltere ilaç kontrol kurumu olan İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) bifosfonatla ilişkili atipik kırık görülen hastalarda alendronat

tedavisinin kesilmesini ve bireysel olarak alendronat tedavisine devam edilmesinin sağlayacağı faydanın osteoporoz riskine üstün gelip gelmediğinin değerlendirilmesini önermektedir.^[54] Bifosfonat ile ilişkili atipik kırığı olan hastaların risk faktörleri açısından kemik mineral yoğunluğu ve biyokimyasal kemik döngüsü belirteçlerinin ölçümü ile tekrar değerlendirilmesi ve sonra bir ilaç molasına ihtiyaç olup olmadığına karar verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. İlaç molasının süresi yakın gözlem, kemik mineral yoğunluğu ve biyokimyasal kemik döngüsü belirteçlerinin (Tip 1 kollajenin idrar çaprazbağlı N-telopeptidleri, Tip 1 kollajenin çaprazbağlı C-telopeptidleri, kemiğe özel alkalin fosfataz, osteokalsin, Tip 1 kollajenin propeptidi) takip edilmesiyle belirlenmelidir.^[34,55] Değerlendirme esnasında hastanın bir endokrinolog ile konsülte edilmesi yararlı olabilir ve kırık riskinin değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün Kırık Riski Değerlendirme Gereci FRAX® ile yapılabilir.^[56] Tedavinin devam etmesine yönelik teriparatid düşünülebilir.^[19]

Çalışmamızda herhangi bir hayvan çalışması ve hastaların histomorfolojik değerlendirmesini yapmadık. Ayrıca biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri de saptanmadı. Bu hususlar çalışmamızı kısıtlayan unsurlardı. Vücutta devam etmekte olan kemik metabolizmasının anlık durumunu saptamak için, kemik döngüsü belirteçlerinin ve bunların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile ilişkisinin düzenli olarak değerlendirilmesi faydalı olabilir. Bu değerlendirme ayrıca bifosfonat tedavisine devam edip edilmeyeceği kararında da yararlı olabilir.

Sonuç olarak, uzun süre (5 yıldan daha uzun) bifosfonat kullanılması, kemik remodelizasyonunun baskılanması ile yakın ilişkili olan artmış kırılabilirlik nedeniyle yetmezlik kırıklarına yol açabilir. Bifosfonatlar ile atipik düşük enerjili femur cisim kırıkları arasında nedensel bir ilişki henüz gösterilememiş olmakla birlikte bifosfonatların optimal kullanım süresi ve uzun-dönem güvenilirliği konusunda endişelerimiz bulunmaktadır.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
2. Melton LJ. Report of the Surgeon General's Workshop on Osteoporosis and Bone Health: Prevalence and Burden of Illness [Internet]. Department of Health and Human Services. December 12-13, 2002 [cited 2012 Mar 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44687/pdf/TOC.pdf>.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006;17:1726-33.
4. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for

- the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16:1-37.
5. Devold HM, Doung GM, Tverdal A, Furu K, Meyer HE, Falch JA, et al. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004-2007 - a nationwide register study in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:299-306.
 6. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001155.
 7. Schubert M, Klatt I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The Saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 2012;48:349-54.
 8. Atik OS, Suluova F, Görmeli G, Yildirim A, Ali AKh. Insufficiency femoral fractures in patients undergoing prolonged alendronate therapy. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2010; 21:56-59.
 9. Aydoğan NH, Gul D, Oztürk A, Alemdaroglu KB, Kara T, Gultac E. Fractures of the lower limb following bisphosphonate use and their surgical treatment: five case reports. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;Suppl 1:12.
 10. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2556-61.
 11. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007;13:485-9.
 12. Demiralp B, İlhan S, Özgür Karacalioglu A, Cicek EI, Yildirim D, Erler K. Bilateral femoral insufficiency fractures treated with inflatable intramedullary nails: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127:597-601.
 13. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:349-53.
 14. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3384-92.
 15. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304-6.
 16. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1353-62.
 17. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
 18. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1921-6.
 19. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948-52.
 20. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
 21. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051-6.
 22. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 2009;122: S14-21.
 23. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
 24. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45.
 25. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15:613-20.
 26. Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001;69:281-6.
 27. Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002;17:2237-46.
 28. Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K, Watkins M, Civitelli R, Teitelbaum S, et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int* 2009;85:37-44.
 29. Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, Sipos A, Michalska D, Li J, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41:378-85.
 30. Sellmeyer DE. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *JAMA* 2010;304:1480-4.
 31. Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP, Martin RB, Schaffler MB, Turner CH. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:6-15.
 32. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Jacob DS, Johnston CC, et al. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 2001;29:271-8.
 33. Bala Y, Depalle B, Farlay D, Douillard T, Meille S, Follet H, et al. Bone micromechanical properties are compromised during long-term alendronate therapy independently of mineralization. *J Bone Miner Res* 2012;27:825-34.
 34. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med* 2011;78:619-30.
 35. Feldman F. Atypical diaphyseal femoral fractures - new aspects. *Skeletal Radiol* 2012;41:75-81.
 36. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:34-9.
 37. Gaeta M, Minutoli F, Vinci S, Salamone I, D'Andrea L, Bitto L, et al. High-resolution CT grading of tibial stress reactions in distance runners. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:789-93.

38. Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, et al. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab* 2005;23:36-42.
39. Currey JD. Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1984;304:509-18.
40. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
41. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
42. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S13-6.
43. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-9.
44. Weil YA, Rivkin G, Safran O, Liebergall M, Foldes AJ. The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use. *J Trauma* 2011;71:186-90.
45. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095-102.
46. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
47. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966-71.
48. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011;26:993-1001.
49. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010;21:399-408.
50. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.
51. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011;22:373-90.
52. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res* 2011;26:553-60.
53. No authors listed. FDA Drug Safety Communication: safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures, 2010 [cited 2011 June 27]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm229009.htm>.
54. Venkatanarasimha N, Miles G, Suresh P. Subtrochanteric femoral insufficiency fractures related to the use of long-term bisphosphonates: a pictorial review. *Emerg Radiol* 2010;17:511-5.
55. Iizuka T, Matsukawa M. Potential excessive suppression of bone turnover with long-term oral bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic patients. *Climacteric* 2008;11:287-95.
56. Kanis JA. FRAX: WHO Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. [Cited 2012 Feb 22] Available from: <http://www.shf.ac.uk/FRAX>