



Bifosfonat kullanımına bağlı femur cisim kırıkları

Jove GRAHAM¹, Kaan IRGIT², Wade R. SMITH³, Thomas R. BOWEN²

¹Geisinger Sağlık Araştırmaları Merkezi, Danville, PA, ABD;

²Geisinger Tıp Merkezi, Ortopedi Kliniği, Danville, PA, ABD;

³Mountain Orthopedic Trauma Surgeons at Swedish (MOTUS), Ortopedi Kliniği, Englewood, CO, ABD

Amaç: Bu çalışmanın amacı, düşük enerjili eklem dışı femur kırığı ile bifosfonata maruz kalma durumu arasındaki ilişkiyi araştırmak idi.

Çalışma planı: Düşük enerjili eklem dışı femur kırığı olan ve entegre bir sağlık sistemi içinde tedavi edilen 55 yaşın üzerinde 106 hastanın elektronik kayıtları incelendi. Hastalar prospektif bir veritabanı üzerinden saptandı ve tüm kırıklar anatomik olarak sınıflandırıldı. Olgular kırığı olmayan kontrol grubu ile eşleştirilerek, reçeteler ilaca maruz kalma durumunu değerlendirmek için incelendi. Koşullu lojistik regresyon analizi ile bifosfonata maruz kalma ile kırık arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Yüz altı olgunun 13'ü (%12) ve 804 kontrolün 76'sı (%9) kırık öncesinde en az bir yıl boyunca bisfosfonat kullanmıştı. Bir risk faktörü olarak bifosfonata maruz kalma olasılık oranının 1.52 (%95 güven aralığı: 0.76-3.05) olarak belirlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını düşündürdü (p=0.24). Dört yıllık maruz kalma durumu ya da sadece alendronatlar incelendiği zaman benzer bulgular elde edildi.

Çıkarımlar: Bu olgu-kontrol çalışmasında, bifosfonata maruz kalmanın eklem dışı femur kırığı ile ilişkisi saptanmadı. Biz düşük enerjili, geriatrik femur kırıklarının çoğunluğunun bifosfonata maruz kalma ile ilişkili olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Alendronat; bifosfonat; femur cisim; osteoporoz; yetersizlik kırığı.

Subtrokanterik veya femur cisim kırıkları son derece nadir görülen kırıklardır. Danimarka nüfus veritabanının kullanıldığı yeni bir çalışmada, 60 yaşın üzerindeki tedavi edilmemiş kadınlarda 1000 hasta-yıl başına 0.27 ila 2.75 arasında bir insidans saptanmış ve bunların sadece %40'ı düşük enerjili travmayla ilişkilendirilmiştir. Düşük enerjili femur cismi stres kırıkları ile uzun süreli bifosfonat tedavisine maruz kalan hastaları belgeleyen raporlar ve çeşitli olgu çalışmaları ise 2005 yılında başlatılmıştır.^[1-12] Bu çalışmalar, osteoklast fonksiyonunun uzun

süreli baskılanmasının düşük kemik hacmi ve bunu takip eden karakteristik özellikli yorgunluk kırıklarına yol açacağını varsayarak, iki olgu arasında nedensel bir ilişki önermiştir.

2010 yılında, Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Derneği'ne (*American Society for Bone and Mineral Research*, ASBMR) bağlı bir görev gücü toplam 310 kadını kapsayan benzer çalışmaları incelemiş ve olguların %96'sının bifosfonatlara uzun süreli maruz kaldığını keşfetmiştir.^[13] Bu görev gücü raporu gelecekteki çalışmalar-

Yazışma adresi: Dr. Kaan Irgit, Reşit Galip Cad. Han Sok. 15/1, Gaziosmanpaşa, Ankara 06700, Turkey

Tel: 0532 - 446 67 68 e-posta: kaanirgit@yahoo.com

Başvuru tarihi: 18.09.2012 **Kabul tarihi:** 20.02.2013

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.3047
Karekod (Quick Response Code):



da kullanılmak üzere 'atipik femur kırığı' (yani, küçük trokanter ve suprakondiler flare arasında yer alan düşük enerjili, tek parça enine ya da kısa oblik kırıklar) için geçici bir vaka tanımı önermiştir. Görev gücü, bifosfonatlar ve atipik kırık arasında nedensel bir ilişki olmamasına rağmen, doktorların ilaç etiketlemede yapılacak bir değişiklik yoluyla bu potansiyelin farkına varmalarının sağlanması gerektiği sonucuna varmıştır. Bu önerileri temel alan ABD Gıda ve İlaç Dairesi (*U.S. Food and Drug Administration, FDA*) etiketleme şartlarını değiştirmiş ve Eylül 2010'da bir ilaç rehberi yayımlayarak, hastalar ve hekimleri olası bifosfonatlara bağlı femur cisim kırığı riski hakkında uyarmıştır.^[14]

Bugüne kadar, prospektif veya kontrollü çalışmalara dayalı bifosfonat kullanımı ve diyafizer kırıklar arasında nedensel bir ilişkiyi destekleyen kanıt sayısı oldukça sınırlıdır. Olgun yetişkin nüfus arasında düşük enerjili cisim femur kırıklarının göreceli nadirliği ve osteoporoz ile ilişkili olarak artan kırık riski, sorunu tamamen anlamaya yönelik girişimlerde kafa karışıklığına neden olmaktadır.

Çalışmamızın amacı, birinci basamak sağlık hizmeti alan büyük bir kitle içinde femur cisim kırığı ile bifosfonata maruz kalma durumu arasındaki ilişkiyi, konuyu bifosfonat kullanıcıları ile sınırlandırmadan araştırmaktır.

Hastalar ve yöntem

1 Ocak 2004 - 31 Ekim 2010 tarihleri arasında Geisinger Sağlık Sistemi'nden (*Geisinger Health System, GHS*), tıbbi bakım hizmeti alan 55 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alındı. Geisinger Sağlık Sistemi kuzeydoğu ve merkezi Pennsylvania'da yaklaşık 2.5 milyon kişilik 41 eyalet alanında hizmet veren ve 38 poliklinik ve üç hastanede yılda yaklaşık 600.000 hastaya bakım hizmeti sağlayan büyük bir entegre sağlık sistemidir. Sistemde hastalar için ortalama bakım süresi on yılı aşmaktadır. Geisinger Sağlık Sistemi, 1996 yılında, 2001 yılından bu yana tüm ayakta hastalar için tek kaynaklı kayıt veritabanı haline gelen elektronik sağlık kayıtları (EHR, EpicCare) uygulamasını başlatmıştır. Tüm ayakta tedavi kayıtları ve ilgili reçeteler EHR'de saklanır ve her iki unsur da Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması (*International Classification of Diseases, ICD-9*) tanı koduna bağlanmıştır. Kurumun Ortopedi Kliniği aynı zamanda tüm tedavi edilmiş kırıkların AO/Ortopedik Travma Derneği (AO/OTA) radyografik sistemine göre, ilaca maruz kalma gibi tedavi ayrıntıları hakkında bilgilendirilmemiş bir ortopedist tarafından sınıflandırıldığı, IRB onaylı ve prospektif bir travma kayıt veritabanı tutar.

Entegre sağlık sistemi içinde iki hastanede 2005 ila 2010 yılları arasında akut, düşük enerjili intertrokanterik

veya femur cisim kırığı (AO/OTA 31A-3, 32A, 32B veya 33A-1) tedavisi gören tüm hastalar kayıtlardan tespit edildi. Son evre böbrek yetmezliği olan diyaliz hastaları, yüksek enerjili kırık ve neoplastik ya da bulaşıcı kemik hastalığı olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Her olgunun cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında sağlık sistemi içinde ek ayakta tedavi görmüş olması şart koşuldu.

Elli beş yaşından büyük ve çalışma süresi sırasında entegre sağlık sistemi içinde ayakta tedavi gören 140.649 hasta ile bir kontrol grubu oluşturuldu. Femur kırığı veya son evre böbrek yetmezliği olan diyaliz hastaları ise çalışma dışı bırakıldı. Eşlik eden hastalıklar incelerken, hastaya ait bir sorun listesi girişi veya uygun ICD-9 kodları ile bağlantılı iki ayrı ayakta tedavi kaydının ilgili tarihten önce EHR'de ortaya çıkması durumunda, hasta ek hastalık sahibi olarak kabul edildi. Tablo 1 ilgili durumlar için kullanılan tanı kodlarını listelemektedir. Kontrol grubundaki her olgu aşağıda listelenen 8 kontrol konusuyla rastgele eşleştirilerek seçildi: (1) doğum tarihi son 1 yıl içinde; (2) aynı cinsiyet; (3) kırık öncesi gözlem süresi son 1 yıl içinde aynı; (4) osteoporoz öyküsü aynı (evet veya hayır); (5) böbrek hastalığı öyküsü aynı (evet veya hayır); (6) aşağıdaki listeden ± 1 olmak koşuluyla benzer sayıda ilgisiz eşlik eden hastalığa sahip: hipertansiyon, felç, akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, osteoartrit veya romatoid artrit, anemi ve Alzheimer hastalığı. Her eşleşen kümesinde olgunun femoral kırık tarihi, analiz için başlangıç tarihi olarak tanımlandı.

Yüz yirmi altı hastanın 2005 ila 2010 yılları arasında düşük enerjili femur cisim kırığı nedeniyle cerrahi tedavi gördüğü belirlendi. On üç hasta (%10) çalışma döne-

Tablo 1. Olgu ve kontrol hastalarında eşlik eden hastalıkları tanımlamak için kullanılan ICD-9 tanı kodları.

Hastalık	ICD-9 kodları
Akut miyokard infarktüsü (AMI)	410., 411, 411.1, 411.8, 411.81, 411.89, 413, 413.9, 414.01, 414.02, 414.03, 414.04, 414.05, 414.06, 414.07, V45.81, V45.82
Anemi	285.
Alzheimer hastalığı	331.
Konjestif kalp yetmezliği	425., 428.
Diyaliz	V45.1
Femur kırığı, proksimal veya shaft	820.-821.
Hipertansiyon	401.-405.
Osteoporoz	733.
Osteoartrit veya romatoid artrit	714.-716.
Periprostetik kırık	966.4, 966.43, 966.44
Böbrek hastalığı	403.-404., 593.9, 585.-586.
Felç	430.-434.

minde sağlık sisteminde yer alan herhangi bir poliklinik randevusu almamışken, altı hastada (%5) son evre böbrek yetmezliği vardı. Bu 19 hasta analiz dışı bırakıldı ve geriye 107 olgu kaldı. Bir olgu hiç bir kontrol grubuna eşleştiremediği için, eşleşme 106 kişilik bir olgu grubu ve 804 kişilik bir kontrol grubu ile sonuçlandı. Tablo 2 iki grubun temel özelliklerini göstermektedir. İki grubun yaş, cinsiyet, gözlem süresi ve osteoporoz ve böbrek hastalığı öyküsü çok benzerdi. Olgu grubunda, kontrol grubuna göre ortalama eşlik eden hastalık sayısı daha düşük olsa da, biz bu değişkeni eşleştirme için düşük öncelikli olarak değerlendirdik.

Bifosfonata maruz kalma hali EHR'deki reçete sipariş kayıtları temel alınarak belirlendi. Alendronat sodyum, ibandronat sodyum, pamidronat, risedronat sodyum veya zoledronik asit reçeteleri değerlendirildi. Kısa süreli maruz kalmayı, çalışmanın başlangıç tarihinden önce en az bir yıllık dönemi kapsayan zaman diliminde en az iki bifosfonat reçetesi yazılan bir hasta olarak tanımladık. Uzun süreli maruz kalma analizi için, başlangıç tarihinden 4 yıl öncesine kadar kayıtları bulunan hastaları dikkate aldık ve uzun süreli bifosfonata maruz kalma en az dört yıllık bir dönemi kapsayan çoklu reçete siparişi olarak tanımlandı. Her iki grupta bifosfonata maruz kalma yüzdeleri incelendi ve koşullu lojistik regresyon (SAS 9.2 yazılımı) daha önceki bifosfonata maruz kalmanın düşük enerjili cisim kırığı ile anlamlı ilişkili olup olmadığını test etmek için kullanılırken, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Önceki çalışmalara dayanarak, yukarıdaki analizi tüm bifosfonat reçete siparişleri yerine sadece alendronat reçete siparişlerini kullanarak tekrarladık.^[1-5,7-10] Sonuçlarımızın kortikosteroidler veya hormon replasman tedavisi

Tablo 2. Olgu ve kontrol gruplarının temel demografik bilgileri ve eşleştirme sonrası oranları. P değerini elde etmek için Wilcoxon çift örnek testleri, Student t-testi veya ki-kare testi kullanılarak iki grup arasındaki değişkenler karşılaştırıldı.

	Olgular (n=106)	Kontroller (n=804)	P değeri
Yaş, ortanca (çeyrekler arası aralık)	78 (71-84)	78 (71-84)	0.87
Kırık öncesi gözlem yılı sayısı, ortanca (çeyrekler arası aralık)	2.1 (0.8-4.9)	2.2 (0.8-4.9)	0.89
Erkek %	27	26	0.74
Osteoporozlu hasta %	42	40	0.65
Böbrek hastalığı %	12	10	0.54
İlgisiz eşlik eden hastalık sayısı, ortalama (standart sapma)	2.5 (1.4)	2.8 (2.2)	<.001

(HRT) kullanımı ile karıştırılabileceği ile ilgili endişeler yüzünden, yukarıda bisfosfonatlar için tarif edilenlere benzer tanımlar kullanarak hem kontrol hem de olgu gruplarının bu iki ilaca daha önce maruz kalma durumlarını inceledik. Son olarak, ASBMR tarafından önerilen hem büyük hem küçük özellikli kırıklara sahip olan alt grupları tanımlayabilmek için, tüm olguların grafilerini geriye dönük olarak gözden geçirdik ve bu alt gruptaki bifosfonata maruz kalma durumunu inceledik. Radyografik gözlem, yazarlardan ilaca maruz kalma durumu hakkında bilgilendirilmeyen bir tanesi (KI) tarafından yapıldı.

Bulgular

Tablo 3 her gruptaki bifosfonata maruz kalmış hastaları ve istatistiksel verileri özetlemektedir. Yüz altı vaka hastası içinde 13 hastada (%12) ve 804 eşleştirilmiş kontrol hastası içinde 76 hastada (%9) bifosfonata maruz

Tablo 3. Her bir gruptaki bifosfonat, alendronat veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılan bifosfonata maruz kalan hastaların yüzdesi ve sayısı. Olasılık oranları, birden fazla tanım kullanarak, kontrol olgularına karşı, ilaca maruz kalması sonrası olgu grubunda artan kırık riskini ifade etmektedir.

Risk faktörü	Kontroller		Olgular		Olasılık oranı [95% CI]	P değeri
	N hastalar	N hastalar (%), maruz kalan	N hastalar	N hastalar (%), maruz kalan		
Herhangi bir bifosfonat						
Kısa süreli (>1 yıl) maruz kalma	804	76 (9%)	106	13 (12%)	1.52 [0.76-3.05]	0.24
Uzun süreli (>4 yıl) maruz kalma	225	25 (11%)	26	3 (12%)	0.92 [0.24-3.51]	0.91
Yalnızca alendronat						
Kısa süreli (>1 yıl) maruz kalma	804	46 (6%)	106	8 (8%)	1.47 [0.65-3.34]	0.36
Uzun süreli (>4 yıl) maruz kalma	225	16 (7%)	26	3 (12%)	1.57 [0.41-6.11]	0.51
Birleşik maruz kalma						
Bifosfonat ve kortikosteroidler maruz kalma (>1 year)	804	16 (2%)	106	3 (3%)	1.52 [0.43-5.34]	0.51
Bifosfonat ve hormon replasman tedavisine (HRT) maruz kalma	804	2 (<1%)	106	0 (0%)	--	--

kalma süresi (>1) yılı. Koşullu lojistik regresyon analizi kırık için bir risk faktörü olarak bifosfonat maruziyet oranını 1.52 (%95 güven aralığı [GA]: 0.76-3.05) olarak hesaplarken, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin söz konusu olmadığını önermektedir ($p=0.24$). Bu güven aralığından yola çıkılarak, güç analizi bu çalışmanın 2.0 veya daha önemli bir olasılık oranını saptamak için yeterince güçlü olduğunu göstermekte ve gerçek olasılık oranının <2.0 olduğunu ima etmektedir. Bu kırıkların çok seyrek görüldüğü göz önüne alındığında,^[15] böyle bir oran mutlak kırık riskine çok küçük bir artış olarak yansiyacaktır ($\leq\%0.5$).

Uzun süreli bifosfonata maruz kalmış olgu ve kontrol gruplarının yüzdeleri de çok benzerdi (sırasıyla, %12 ve %11) ve bir risk faktörü olarak uzun süreli maruz kalma oranı 0.92'dir ki, (95% GA: 0.24-3.51), bu da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını düşündürmektedir ($p=0.91$). Analizi sadece alendronatlarla sınırlamak yalnızca düşük enerjili femur cisim kırığı için bir risk faktörü olarak kısa ya da uzun süreli bifosfonata maruz kalma durumum için bir miktar farklı oran tahminleri ortaya çıkarmıştı (1.47-1.57). Yine de, her iki değer de önemli bir istatiki değere ulaşmamıştı ($p=0.36-0.51$).

Tüm olguların retrospektif olarak incelenmesi, 106 olgu örneğinden 4 tanesinin (%4) ASBMR raporu artı prodromal ağrısında belirtilen atipik femur kırıklarının tüm üç minör özelliğın tamamını gösterdiğini saptamıştır (Şekil 1 ve 2). Bu alt grubun örnek büyüklüğü istatistiksel analiz sağlamak için çok küçük olmasına rağmen, 4 hastadan 2 tanesinin (kırık öncesinde beş yıllık EHR kayıtları olmasına rağmen) daha önce bifosfonat reçete siparişleri olmadığını, bir hastanın bir adet reçete siparişi olduğunu ve sadece bir hastanın çoklu siparişleri olduğunu not ettik.

Tartışma

Bu retrospektif ve düşük enerjili femur cisim kırığı olan 100'den fazla hastanın bulunduğu olgu kontrollü çalışmada, nispeten küçük bir yüzdenin (%12) daha önce bifosfonatlara maruz kaldığına dair kanıtlar olduğunu keşfettik ve istatiki analiz, ilaca maruz kalma ve bu yaygın olmayan kırık riskleri arasında bir ilişki olduğunu göstermekte başarısız oldu. Uzun süreli (>4 yıl) ilaca maruz kalma ya da alendronat kullanımına odaklanan ikincil analizlerin sonuçları tutarlı olmakla birlikte, diğer ilgili ilaçlar (kortikosteroidler veya estrogen) ile birlikte bifosfonat kullanımı hakkında yapılan analizler, bu ilaçların kullanımının ana sonucu etkilemediğini gösterdi.

Sonuçlar anlamlı olmamasına rağmen, kırığı olan ve olmayan, büyük ve birinci basamak sağlık hizmeti alan bir hasta nüfusundan oluşturulan olgu-kontrol tasarımı



Şekil 1. Osteoporoz ve çoklu kalıtsal osteokondromatozis öyküsü olan 67 yaşında bir kadının çift taraflı, enine subtrokanterik femur kırığını gösteren ön-arka pelvis grafisi.



Şekil 2. Osteoporoz ve bifosfonata maruz kalma öyküsü olan 69 yaşındaki bir kadında kortikal 'spike' ve 'beaking' ile oblik femur cisim kırığını gösteren lateral femur grafisi.

çalışmamızın güçlü yönü olmuştur. Çalışmamız, başta Black ve ark.'nın^[16] 14.194 kadının kayıtlarını incelediği ve 12 diyafiz kırığı saptamış olduğu, randomize ve plasebo kontrollü 3 büyük çalışmada olduğu üzere, %95 güven aralığında 0.06-16.46 olarak bildirilen mevcut risk tahminlerini geliştirmiştir. Yazarlar ilaca atfedilebilecek

hiçbir önemli riski saptamamakla birlikte çalışmanın kesin sonuçlar için yeterince güçlü olmadığını kabul etmektedirler. Abrahamsen ve ark. ise büyük bir nüfus tabanını inceleyerek yaptıkları çalışmalarında, kayıt dışı kullanıcılar ile alendronat kullananlarda diyafiz kırığı insidansını karşılaştırmış ve herhangi bir bisfosfonatın kısa veya uzun süreli kullanımına bağlı subtrokanterek veya femur cisim kırığı riskine dair hiçbir kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır.^[15] Ancak, bu yazarlar sınırlı kırık sınıflandırma detaylarına sahipken, bizim çalışmamızda her kırık AO/OTA sistemine göre sınıflandırılmıştı. Yine AO/OTA sistemini kullanan Fowler ve Craig, diyafiz kırıklı 77 hastalı serilerinde bifosfonat kullananlar ve kullanmayanlar arasında, kırık türlerinde (basit veya parçalı/spiral) farklılıklar gözlemlemiş ise de istatistiksel sonuçlara ulaşmamışlardır.^[17]

Bizden çok farklı kitleler üzerinde çalışan sadece iki olgu-kontrol çalışması olduğunu biliyoruz. Lenart ve ark.,^[18] Birinci Seviye travma merkezi hastaları üzerinde çalışmış ve 41 subtrokanterek/femur cisim kırıklı vaka ile 82 intertrokanterek/femur boyun kırığı olan kontrol grubu arasında bifosfonat kullanımını karşılaştırmıştır. Yazarlar ilk gruptaki hastaların diğer gruba göre çok daha fazla oranda bifosfonat kullandığını gözlemlemişlerdir (Odds oranı [OO]: 4.44, %95 GA: 1.77-11.35). Bizim çalışmamızda olduğu gibi, tüm kırıklar radyografi ile onaylanmış ve sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, bifosfonat kullanımı kesin bir şekilde tanımlanmamış ve çalışma, kırıklı ve kıriksiz hastalar yerine değişik tipte kırıkları olan iki hasta grubunu karşılaştırmıştır. Daha yakın zamanlarda, Park-Wyllie ve ark.,^[19] ulusal sicil kayıtlarındaki 68 yaş ve üzeri olan ve yeni bifosfonat kullanmaya başlayan kadınları incelemiş ve femur kırıkları olan ve olmayanlar arasındaki maruz kalma sürelerini karşılaştırmıştır. Beş yıldan fazla tedavi gören kadınların (OO: 0.76, GA: 0.63-0.93), 100 günden az süredir ilaca maruz kalmış kadınlara göre artış gösteren bir diyafiz kırığı riski (OO: 2.74, GA: 1.25-6.02) olduğu sonucuna varmışlardır. Bu geniş, birinci basamak sağlık hizmeti alan nüfus çalışması, bifosfonat kullanıcıları arasındaki en iyi güncel kırık riski incelemesini sunmaktaysa da, bifosfonat kullanıcısı olmayan kadınlar ya da erkekler arasındaki kırıkları dikkate almamış ve kırık sınıflandırması için ICD-10 kodlarını temel almıştır. Biz, çalışmamızın, kanıtlardaki güncel bir boşluğu doldurduğuna ve geniş bir nüfus içindeki bifosfonat kullanıcıları ve kullanıcı olmayanlar arasındaki diyafiz kırık riskini karşılaştırarak, var olan her iki olgu-kontrol çalışmasına değerli bir katkı sağladığına inanıyoruz. Bulgularımız, herhangi bir bifosfonata maruz kalma yerine uzun süreli maruz kalmanın önemli bir risk faktörü olabileceği ve diyafiz kırıklarının

hiç bifosfonata maruz kalmamış hastalarda oluşabileceği kanıtlarını da desteklemektedir.

Çalışmamız, ASBMR görev raporunun en önemli gereksinimlerini dikkate almıştır: düşük enerjili, küçük trokanter ve suprakondiler flare arasında, tek parçalı, enine ya da kısa oblik kırıklar. Analizimizi düşük enerjili diyafiz kırıklarının nadir olduğu gerekçesi ile rapor tarafından belirlenen “küçük özellikler”e (kortikal beaking, bilateralite ve kortikal kalınlaşma) sahip kırıklarla sınırlamadık; velhasıl kemik metabolizmasının bifosfonat aracılığı ile baskılanmasının sadece bu küçük özelliklere sahip kırıklara neden olduğunu açıklayan bir mekanizma da bulunmamaktadır. Bununla birlikte, 106 olgu içinde tüm bu küçük özellikleri taşıyan 4 vakayı inceledik. Bu alt grupta bifosfonata maruz kalma oranı (%50) tüm olgu grubuna (%12) göre daha yüksek, ancak, 2010 ASBMR raporu tarafından belirtilen %96 veya Lenart ve ark. tarafından belirtilen 77% oranından çok daha azdı. Çalışmamız, bu nedenle, bu tür benzersiz kırıkların varlığını teyit etmekteyse de, bunların oluşumunun uzun süreli bifosfonat tedavisi ile sınırlı olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın başlıca sınırlaması, sonuç ile maruz kalma arasında bir ilişki tanımlayabilen ancak nedensellik kuramayan, gözlemsel fakat randomize olmayan çalışma olmasıydı. Çalışmamızın veri kaynakları, kırık öncesi yedi yıl reçete siparişleri de dahil olmak üzere ileriye dönük kırık kayıtları ve geriye dönük elektronik sağlık kayıtlarıydı. Çalışma süresince tüm düşük enerjili diyafiz kırıklarının gözden geçirildiğine ilişkin inancımız tamdır, ancak tüm ilaca maruz kalma durumlarını incelemiş olma ihtimalimiz düşüktür. Dahil edilme kriterini düzenli sağlık sisteminde kayıtlı hastalarla sınırlamış olmamıza rağmen, potansiyel olarak gözden kaçırılmış reçete siparişleri olabilir (örneğin, hasta başka bir yerden sağlık hizmetini almış olabilir). Ayrıca, önceki çalışmalarda tartışılan 2004 öncesi ya da 10 yıldan uzun süreli bifosfonat kullanımlarını incelememiz de söz konusu olmadı. Kısa ve uzun vadeli dönemler boyunca birden fazla talimat gerektiren şüpheli reçeteler hakkındaki kaygıları ele aldık ve bu analizlerin benzer sonuçlar verdiğini gördük. Bu alanda yapılacak gelecekteki çalışmaların, büyük olasılıkla, hastanın gerçek ilaca maruz kalma durumunu ölçebilmek ve bir çalışma grubundaki atipik kırıkların çok düşük insidansını saptayabilmek adına yeteri kadar güçlü olması gerekecektir.

Sonuç olarak, bifosfonata maruz kalma bu olgu-kontrol çalışmasında femur cisim kırığı ile ilişkilendirilmemiştir. Düşük enerjili, geriatrik, femur cisim kırıklarının çoğunluğunun bifosfonata maruz kalma ile ilişkili olmadığı görüşündeyiz.

Teşekkür

Çalışmadaki lojistik desteğinden dolayı Bay Kent Strohecker ve çalışmanın taslak aşamalarındaki desteklerinden dolayı Dr. Eric Newman ve Dr. Androniki Bili'ye teşekkürlerimizi sunarız.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-50.
3. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948-52.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:2048-50.
9. 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.
10. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224-31.
11. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775-85.
12. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3384-92.
13. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25: 2267-94.
14. Possible increased risk of thigh bone fracture with bisphosphonates [Internet]. Food and Drug Administration (FDA) [cited 2010 Jan 26]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229171.htm>.
15. 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.
16. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al; Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362:1761-71.
17. Fowler JR, Craig MR. Association of low-energy femoral shaft fractures and bisphosphonate use. *Orthopedics* 2012;35:e38-40.
18. 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.
19. 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.