

# BÖLÜM 25

## OSTEOPOROZA GENEL BAKIŞ

Nilüfer Aygün BİLECİK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Osteoporoz (OP) en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. OP' un İlk defa kesin tarifi 1820 yılında Jean Georges Lobstein isimli bir Fransız patolog tarafından “porous bone” (gözenekli kemik) olarak, daha sonra 1947'de Albright tarafından “too little bone in bone” (kemik içinde çok az kemik) olarak yapılmıştır. OP, delikli kemik olup, basitçe birim hacim başına düşen kemik kütleindeki azalma olarak tanımlanmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) OP'u “düşük kemik kütleli ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırıklarda artma ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır” şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanımlama 1990 Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Konferansı'nda belirlenen uluslararası bir konsensus niteliğindedir (2). DSÖ'nün 1994 yılında yaptığı konsensus ile OP tanımlaması gözden geçirilmiş, böylece OP tanımlamasının DXA (dual x-ray absorpsiyometri) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılması benimsenmiştir (WHO Study Group 1994). Aslında bu tanımlamada amaç hem kavram karmaşasını önlemek hem de belli sayısal değerler üzerinden OP'nin prevalansını netleştirmektir (3).

Buna göre;

Normal: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ve kemik mineral içeriğinin 1 standart sapmanın (SS) altında olması,

Osteopeni: KMY'nin genç erişkine göre -1 ile -2,5 SS arasında olması,

Osteoporoz: KMY'nin genç erişkine göre -2,5 SS'den fazla olması,

Yerleşmiş OP: KMY'nin genç erişkine göre -2,5 SS'den fazla olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunmasıdır.

Bu son tanımlamaya göre osteoporoz tanımım için kırık şart değildir. DEXA kullanılmadığı takdirde eski tanım geçerli olacaktır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma, Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, drnilaygun@gmail.com

## SINIFLANDIRMA

OP değişik açılardan sınıflandırılmıştır. (Tablo 1) Yaşa, lokalizasyona, kemik tutulumuna, etiyolojiye ve histolojik görünümüne göre OP değişik gruplara ayrılır. Bu sınıflamalar içerisinde etiyolojiye göre sınıflama klinik hayatta en sık kullanılan sınıflama tipidir (3).

**Tablo 1. Farklı açılardan yapılan osteoporoz sınıflamaları (3)**

Sınıflama Tipi	Sınıflama Kriterleri
Cinsiyet ve yaşa göre	Tip I (postmenapozal) Tip II (senil)
Lokalizasyona göre	Sistemik Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Kortikal kemik Trabeküler kemik
Etyolojisine göre	Primer Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı kemik döngülü Yavaş kemik döngülü
Hastalığın şiddetine göre	Klinik evreleme

## ETYOLOJİYE GÖRE SINIFLANDIRMA

Primer osteoporoz da hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık yoktur. Primer osteoporoz; postmenopozal OP (Tip I OP), senil OP (Tip II OP), ve idiyopatik (Jüvenil, Erişkin) OP olarak sınıflandırılır.

1. Postmenopozal Osteoporoz (Tip I OP): Postmenopozal kadınlarda görülen OP alt tipi olarak tanımlanmaktadır. Burada gelişen OP başlıca gonadal fonksiyonların kaybı ile ilişkilidir.
2. Senil Osteoporoz (Tip II OP): 70 yaş üstü kadın ve erkekleri etkileyen bu formun patogeneğinde osteoblast aktivitesinde azalma ve renal endokrin yetmezlik şeklindeki yaşa bağlı değişiklikler rol almaktadır. D vitamini sentezinin bozulması ile kalsiyum absorpsiyonunda azalma olmakta ve sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Kadınlarda östrojenin, erkeklerde ise hem östrojen hem de testosteronun azalmasına bağlı olarak ilerleyen yaşlarda kalsiyum dengesi bozulmakta, bu durum kalsiyum gereksinimi artırmaktadır. Aynı zamanda yaşla birlikte kalsitonin düzeyi de azalmaktadır. Senil OP kalça ve vertebra kırıkları başta olmak üzere tüm iskelet sisteminde kırık nedeni olabilmektedir. Vertebra kırıkları nedeniyle yavaş gelişen vertebral

deformiteler ve dorsal kifoz artışı söz konusudur. Tip I ve II OP'ler arasında çakışmalar olmakla birlikte farklı patogenezi ve klinikleri nedeniyle ayrı ayrı ele alınmaktadır (1).

3. İdiopatik Osteoporoz (Juvenil, Erişkin): Bu OP da yaşlanma ve menopoz gibi bir neden yoktur. Juvenil idiyopatik OP oldukça nadir görülmektedir. Genellikle puberte öncesi büyümesi daha hızlı olan çocuklarda rastlanmakla birlikte, daha küçük yaş gruplarında da görülebilmektedir. Bilinen bir nedeni bulunmamakta ancak kalsiyum dengesi ile ilişkili görünmektedir. Erişkin idiyopatik OP oldukça az görülen bir tablodur. Premenapozal kadınlar ve genç erkeklerde görülmektedir. Klinik bulgu kifoz olmaksızın yükseklik kaybı şeklinde olabilmektedir (1).

### **Sekonder Osteoporoz**

Sekonder OP için pek çok olası neden olmakla birlikte, en sık görülen nedenler arasında bazı genetik ve endokrin hastalıklar, emilim bozuklukları, hematolojik sorunlar ve romatizmal hastalıklar, kronik metabolik asidoz, konjestif kalp yetmezliği, depresyon, amfizem, terminal böbrek hastalığı, epilepsi, sarkoidoz, immobilizasyon ve alkolizm, sayılabilir. OP'de pek çok faktörün etkili olması sebebiyle primer ve sekonder ayırımını yapmak kimi zaman zor olabilmektedir. Birçok hastada ilaç kullanımı, ek hastalıklar gibi sekonder OP nedenleri ile primer osteoporoz bir arada bulunmakta, sınıflamada zorluklar yaşanabilmektedir (1).

### **Osteoporoz Patogenezi**

OP un patogenezinde birden fazla faktör etkindir. Patogenezin iyi bilinmesi tedavinin etkili olmasını sağlar. Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir;

1. Doruk kemik kitlesi
2. Kemik yapım - yıkım hızı
3. Kemiğin organik matriksindeki değişiklikler

Yaşam sürecince kemikte sürekli bir yapım ve yıkım döngüsü vardır. Osteoporoz yeni kemik yapımında azalma veya kemik yıkımında artış sonucu ortaya çıkar. Hayat boyu kemik kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise %40-50'dir. Kemik kaybı kadınlarda daha erken başlar ve daha hızlı seyreder. Menopoz döneminin ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir. Bundan sonra kemik mineral yoğunluğu kaybı kısmen yavaşlamakla birlikte tüm yaşam süresince devam eder (4). Doruk kemik kütlesi (DKK), genellikle normal büyümenin sonucunda elde edilen ve kemik kaybı başlamadan önce, sahip olunan en yüksek kemik kütlesi olarak tanımlanır. DKK büyüme ve gelişme sırasında artarak erken erişkinlik döneminde en yüksek seviyeye ulaşır ve yaşam boyu osteoporoz ve kırık riskinin

en önemli belirleyicisidir (4). Aksiyel ve apendiküler iskelette ya da trabeküler ve kortikal kemikte farklılık göstermekle birlikte, en erken 17-18 yaş ve en geç 35 yaşa kadar DKK'ya ulaşmaktadır. 30 lı yaşların sonuna doğru kemik kütlelerinde azalma başlamaktadır.

DKK'yı etkileyen faktörler arasında genetik faktörler, beslenme, D vitamini, kalsiyum ve protein düzeyleri, hormonal faktörler, mekanik faktörler (fiziksel aktivite, vücut ağırlığı) sayılabilir (5).

Ebeveyn-çocuklar ve monozigotik, dizigotik ikizler karşılaştırıldığı çalışmalarda doruk kemik kütlelerinde güçlü genetik etkinin olduğu gösterilmiştir. Doruk kemik kütlelerinin varyasyonlarının %60-80 genetik kökenli olduğu ve yaşam tarzı, mekanik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (6).

### **Osteoporoz Epidemiyolojisi**

Türkiye'de toplumun %60'ı 35 yaşın altındadır(7). Ancak Türkiye giderek yaşlanan ve gelişmekte olan bir ülkedir. Ortalama yaşam süresinin giderek artmasına bağlı olarak osteoporozla bağlı kırıklar çok önemli bir sağlık sorunu durumuna gelmiştir. Osteoporozla bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir ancak kemik mineral yoğunluğunun çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler risk altındadır. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken, %15-20 oranında ölümlerle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı hastalarda mortalite açısından çok önemlidir.

Türkiye halen Avrupa'daki düşük kalça kırık oranı olan ülkelerden biri olmakla birlikte, FRAKTÜRK çalışmasına göre kalça kırıklarının insidansı 20 yıl önce bulunan oranlardan çok daha yüksek gibi görünmektedir. Osteoporoz Derneği'nin Türkiye İstatistik Kurumu işbirliği yaparak katmanlı araştırma örnekleme yöntemi ile 12 farklı bölgede 50 yaş ve üzerindeki 26,424 kişide ve 2 hastane araştırmasında yapılan FRAKTÜRK çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de 50 yaş ve üzeri femur boynundan ölçüm sonuçlarına göre erkeklerde %7,5, kadınlarda %12,9'ünde osteoporoz tespit edilmiştir (8,9).

### **Osteoporoz Risk Faktörleri**

OP ve osteoporotik kırıklar için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır.

1. Yapısal ve genetik faktörler: Yaşlanma, düşük kemik kitlesi, dişi olma, beyaz ırk, narin yapı, maternal geçmiş, erken menapoz
2. Yaşam biçimi ve/veya beslenme: İnaktif ve sedanter yaşam, kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet, alkol ve sigara kullanımı
3. Tıbbi koşullar: İlaç kullanımı( heparin, kortizon vs), immobilizasyon, amenore
4. Düşme için risk faktörleri: Denge ve normal yürümenin bozulması, kas zayıflığı, kognitif bozukluklar, sedatif kullanımı.

Yapısal ve genetik risk faktörlerinin çoğu değiştirilemeyen risk faktörleridir. Son yıllarda genetik faktörler önem kazanmıştır. Tip 1 kollojendeki yapısal anormallikler ve Vitamin D reseptörünü kodlayan genlerdeki varyasyonların primer OP da genetik belirleyiciler olabileceği düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan homosistein yüksekliği, çok faktörlü etyolojisi olan bir durumdur. Folik asit, vitamin B6, vitamin B12, yaşam tarzı ve genetik faktörlerden etkilenir. Randomize, plasebo kontrollü çalışmalardan oluşan bir meta-analizde, n-3 PUFA takviyesi alımının, plazma homosistein düzeyini azaltabildiği gösterilmiştir (2).

Son yıllarda sigara içimi ve düşük kemik mineral yoğunluğu ve osteoporotik kırıklar arasındaki ilişki üzerindeki araştırmalar yoğunlaşmaya başlamıştır. Bu durum yaş, cinsiyet, ağırlık ve menopozal durum gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sigara içimi osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Erkekler ile premenapozal ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile düşük KMY ve osteoporozla bağlı kırıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara içimi, kalsiyum alımı ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak femur boynunda ve kalçada düşük mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Norveç'te yapılan bir kohort çalışmasında 50 yaş ve üstü takipli 34856 yetişkin kişilerde 3 yıllık takipte kalça kırığı riski oranı bayan içiciler için 1,5 (risk ratio) ve erkek içiciler için 1,8 (risk ratio), hiç içmeyenlerle kıyaslandığında kalça kırığı risk oranı artmış bulunmuştur (6). Seksen altı çalışmadan 40753 bireyin dahil edildiği bir başka meta-analizde ise tüm kemik bölgeleri için sigaranın kırık riskini kadınlarda %5, erkeklerde %11 arttırdığı ortaya konmuştur. Tüm oluşan kırıklar içerisinde sigaraya bağlı olduğu kırıkların oranı lumbal vertebral ve kalça için sırasıyla kadınlarda %2,8 ve %6,4 iken erkeklerde %8,1 ve %9,9 olarak tahmin edilmiştir (6, 9,10). Osteoporoz için risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Osteoporoz için risk faktörleri (10)**

<b>Majör Risk Faktörleri</b>	<b>Minör Risk Faktörleri</b>
Yaş>65	Romatoid artrit
Vertebral kompresyon	Geçmişte hipertiroidi hikayesi kırığı
40 yaş sonrası frajilite kırığı	Uzun süre antikonvülsan tedavisi
Ailede kırık hikayesi olması	Fazla kafein (kahve) tüketimi
3 aydan uzun süre steroid kullanımı	Diyetle yetersiz kalsiyum alımı
Malabsorbsiyon sendromu	Sigara içmek
Düşmeye yatkınlık	Fazla alkol kullanmak
Hipogonadizm	Kronik heparin tedavisi
Erken menopoz (<45 Yaş)	
Primer hiperparatroidizm	

## Osteoporozda Klinik

Klinik belirtilerin komplikasyonların görülmesinden önce uzun süren asemptomatik bir dönem vardır. Bu dönem tesadüfen taramalar esnasında ortaya çıkarılabilir. En önemli klinik bulgular ağrı, boy kısalması, spinal deformiteler ve kırıklardır. Kırık riski osteoporozun derecesine, travma riskine ve en sık olarak da düşmeye (sıklık, şiddet) bağlıdır. En sık klinik risk faktörleri ileri yaş, önceki kırık öyküsü, düşük vücut ağırlığı, halen sigara içimi, aşırı alkol tüketimi ve ailede kırık öyküsüdür.

Ağrı sırt ağrısı tarzındadır. Genellikle ağrı postür bozuklukları, ligamanlarda gerilme ve kronik vertebra kırıkları nedeniyle oluşur. Akut vertebra kırıklarında ani şiddetli ağrı yanında kas spazmı da gelişir. Kompresyon kırıklarının neden olduğu boy kısalması ve kifoz intratorakal ve intraabdominal organlarda fonksiyon kaybına yol açarak nefes darlığı, konstipasyon gibi şikayetlere neden olur.

## Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporotik hastaya yaklaşım risk faktörlerinin sorgulanması ile başlamalıdır. Risk faktörleri belirlendikten sonra rutin laboratuvar tetkikleri, torakal ve lomber konvansiyonel grafiler, kemik yoğunluğu ölçümü yapılmalı ve biyokimyasal belirleyicilere bakılmalıdır.

Osteoporoz tanısı ve tedavinin takibi için değişik parametreler kullanılmaktadır. OP tanısı 3 metot ile konulabilmektedir(11,12).

1. Görüntüleme yöntemleri
2. Biyokimyasal belirteçler
3. Kemik biyopsisi

**Direkt grafi:** Tanı koymak için yeterli değildir. Işın geçirgenliğinin artışı gözlemlendiğinde kemik kaybı % 30 civarındadır. Bu yöntem özellikle vertebral kırıkların saptanmasında önem kazanmaktadır. Vertebra yüksekliklerinin %15-25 azalması vertebral kırık olarak değerlendirilmektedir.

Bir diğer yöntem femur başı trabeküler kemikteki değişikliklerin incelenmesi esasına dayanan Singh indeksidir. Çekilen pelvis grafilerinde trabeküler yapı atlastaki femur başı ile karşılaştırılarak grade 0-6 arasında derecelendirilmektedir. Grade 6 normal kabul edilir. Grade 5 in altındaki herhangi bir değer osteopeni, grade 3 ve altı osteoporoz olarak değerlendirilir.

**Kemik sintigrafisi:** Kemik sintigrafisi ile vertebral fraktürler normal grafilerde görünmeden 2 hafta önce saptanabilmektedir. Senil ve postmenopozal osteoporozda kemik sintigraf sonuçları hipoaktivite şeklindedir.

**Transiliak biopsi:** Metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında önemlidir

**Absorbsiyometri yöntemleri** : Diğer bir tanı yöntemi kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel alan absorbsiyometri tekniğidir. 4 tipi vardır.

- 1. Single foton absorbsiyometri (SPA)** : Bu teknikle yumuşak doku miktarının a olduğu ön kol kalkaneus gibi bölgelerden ölçüm yapılır. Ölçülen kemik kortikaldir kemiktir.
- 2. Dual foton absorbsiyometri(DPA)** : Radyasyon kaynağı olarak gadalinium (GD 153) kullanılır. Omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir. Hem kortikal hem de trabeküler kemik ölçülür. Osteofitlere bağlı kemik yoğunluğu yüksek bulunabilir.
- 3. Single enerji X ray absorbsiyometri (SXA)** : SPA dan farkı radyoaktif madde yerine röntgen tüpü kullanılmasıdır. Kalkaneus ve ön koldan ölçüm yapılmaktadır.
- 4. Dual enerji X ray absorbsiyometri(DEXA):** Sıklıkla lomber kolon(L1-L4) ve kalçadan ( femur boynu, trokanter, Ward's üçgeni) ölçüm yapılmaktadır.

Kemik mineral içeriği gram, KMY ise gr/cm<sup>2</sup> (alan) veya gr/cm<sup>3</sup> (hacim) cinsinden ölçülür(12). DXA bugün için en gelişmiş, en güvenilir ve en sık kullanılan metoddur. 1980'lerde geliştirilmiş ve 1988'den itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İskelet bölgesi, değişik yoğunlukta iki X ışını demetine maruz bırakılır ve KMY alınan radyasyon miktarından, bilgisayar programları aracılığı ile hesaplanır. İki ayrı ölçüm yapılarak, yumuşak doku (değişen miktarlarda kas ve yağ dokusu) etkisi hesaplanır ve ölçülen değerden çıkarılır. DXA ile santral (kalça ve omurga), periferik (önkol) ve hatta tüm vücut taraması yapılabilmektedir.

Diğer KMY ölçümü yöntemleri single enerji X ışını absorpsiyometrisi, kantitatif bilgisayarlı tomografi, radyografik absorpsiyometre ve kantitatif ultrasondur (11).

**Biyokimyasal belirteçler:** Öncelikli ayırıcı tanı için rutin incelemeler yapılmalıdır. Tam kan sayımı, sedimantasyon hızı, serum protein elektroforezi, kan D vitamini,Parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeyi, alkalen fosfataz, 24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor ve tam idrar tahlili yapılmalıdır. Kemik döngüsünü (yıkım-yapım) doğru olarak tanımlayacak spesifik belirteçlerin bulunmasıyla, metabolik kemik hastalıklarının farklı formları daha kolay ayırt edilebilmektedir. Bu belirteçlerin birçoğuyla kemiğin yeniden düzenlenmesini (remodeling) takip etmek eskisinden çok daha kolay ve radyolojik tetkiklere göre çok daha önce olabilmektedir. Biyokimyasal belirteçlerin üstünlükleri ise, kemik dokusundaki çok küçük değişiklikleri en gelişmiş radyolojik tekniklerden ve diğer testlerden çok daha önce ortaya çıkarabilmesidir (14,15). Kemiğin yapımı ile ilgili biyokimyasal belirteçler osteokalsin, alkalen fosfataz, prokollajen tip-I'dir. Kemiğin yıkımı ile

İlgili belirteçler ise piridinolin ve deoksipiridinolin, Tip-I kollagen çapraz bağlı telopeptitleri hidroksiprolin, kemik sialoproteinidir.

**Tablo 3. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonları (13)**

1. >65 yaş bütün kadınlar ve >70 yaş bütün erkekler
2. Risk faktörü taşıyan genç postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler  
Frajilite kırığı  
En az 3 ay >5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı  
Sigara tüketimi  
Artmış alkol tüketimi  
Düşük beden kitle indeksi (20 kg/m<sup>2</sup>) veya majör kilo kaybı  
Romatoid artrit  
Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü  
Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü  
Direkt grafilerde kırık varlığı
3. 50 yaş altı kadın ve erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinin birinin varlığı  
Hipogonadizm veya prematür menopoz  
Frajilite kırığı  
En az 3 ay >5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı  
Sigara tüketimi  
Artmış alkol tüketimi  
Düşük beden kitle indeksi (20 kg/m<sup>2</sup>) veya majör kilo kaybı  
Romatoid artrit  
Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü  
Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü  
Direkt grafilerde kırık varlığı
4. Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı 3 aydan uzun süredir günde 5 mg'ı geçen kortikosteroid tedavisindeki kişiler.

Kemik biyopsisi: İliak kemik biyopsisi tanı yöntemi olarak sadece atipik ve komplike vakalarda kullanılır. Primer olarak osteomalazi ve diğer metabolik kemik hastalıklarının ve kemik iliğini etkileyen patolojilerin dışlanmasını sağlar. Kemik biyopsisi yüksek ve düşük kemik turnoverını tanımlamak için kullanılabilmesine rağmen tipik OP vakaları için klinik pratikte kullanılan bir yöntem değildir (11,12).



## **Osteoporozda Tedavi ve Takibi**

Osteoporozda tedavi yaklaşımları ile kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması, hastalığa bağlı belirtilerin iyileştirilmesi, hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir.

Osteoporoz tedavisi düşünülen tüm hastalara öncelikle osteoporoz risk faktörü azaltımına ilişkin bilgi verilmeli, osteoporoz tedavi programının bir parçası olarak kalsiyum, D vitamini ve egzersizin önemi anlatılmalı ve sekonder osteoporoz açısından değerlendirilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) bu nedenle geniş kohort çalışmalarından edinilen bilgilere dayanarak klinik risk faktörleri ve femur boynu KMY'yi içeren, kırık riskini belirleyen Kırık Risk Değerlendirme Ölçeği (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) ismi ile tanımlanan bir algoritma oluşturmuştur. FRAX, bu risk faktörlerini kullanarak 10 yıl içinde kalça kırığı veya majör osteoporotik kırık olasılığını hesaplar, kısıtlılıklarına rağmen tedavi kararı vermede yararlanılmaktadır.

**Kalsiyum ve D Vitamini:** Kalsiyumun kas iskelet sisteminin işleyişinde, membran fonksiyonlarında, enzim aktivitelerinde ve kemik mineralizasyonunda önemli role sahiptir. Osteoporozun gerek önlenmesinde gerekse tedavisinde önemli bir mineral olan kalsiyumun oral alımı ile serum kalsiyumu artmakta ve parathormon salınımı azalarak kemik rezorpsiyonu azalmaktadır. D vitamini ise kalsiyum dengesinden sorumlu primer biyolojik düzenleyicilerden biridir. İlerleyen yaşla birlikte bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimi ve böbreklerde aktif D vitamini oluşumu azalır. Bu nedenle kalsiyum seviyesinin azalması PTH seviyesini artırır, kemik rezorpsiyonunu dolayısıyla kırık riskini artırır. Bu nedenle yeterli kalsiyum desteği kemik kaybını önleyebilir. Ancak kalsiyum zayıf antirezorptif etkiye sahip olup, tek başına kırık riskini azaltmaya olan etkisi güçlü değildir. Osteoporozlu hastalarda kalsiyum tek başına değil, D vitamini ve diğer ilaçlarla kombine verilmelidir (2). Vitamin D eksikliği olan hastalarda haftada oral yoldan 50,000 IU ergokalsiferol (vitamin D2) tedavisinin 8 hafta boyunca kullanılması efektif tedavi olarak görülmektedir. Bu tedaviyi 2 ya da 4 haftada bir oral yoldan 50.000 IU ergokalsiferol veya günlük oral 1.000 IU kolekalsiferol (vitamin D3) tedavisi devam edebilir. Serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng per mL olması hedef tedavi değeridir(2).

Günlük en az 1,200 mg kalsiyum alımı osteoporozdan korunmak için tüm kadınlara önerilmektedir (16).

**Kalsitonin:** Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından salınan bir peptittir. Kalsiyum seviyesi düştüğünde kalsitonin salınımı azalırken, yüksek kal-

siyum seviyesi kalsitonin seviyesini artırmaktadır. Kalsitonin osteoklastları spesifik reseptörleri aracılığı ile etkilemektedir (17).

**Bifosfanatlar:** Bifosfanatlar, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış ilk basamak ilaçlardır (18). Kemik inorganik bileşenlerine bağlanarak osteoklastları hedef alırlar, osteoklast apoptozunu tetikleyerek kemik döngüsünü ve rezorpsiyonunu azaltırlar. Etki mekanizmalarına göre; nitrojen içermeyen bifosfanatlar (etidronat, klodronat, tiludronat), adenosin trifosfat üzerinden etki ederler, nitrojen içeren alkilamino bifosfanatlar (pamidronat, alendronat, neridronat, olpandronat, ibandronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimi üzerinden etki ederler, nitrojen içeren heterosiklik bifosfanatlar (risedronat, zoledronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe etmenin yanı sıra yapısal değişiklikleri dengede tutarak inhibitör etkilerini artırır (19-20). FDA tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılması onaylanan bifosfanatlar; alendronat, D vitamini ile beraber alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit'dir. Etidronat, pamidronat, tiludronat gibi diğer bisfosfanatların osteoporozda kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır (21). Bifosfanatlarla yapılmış çalışma sonuçlarına göre, osteoporozlu postmenopozal kadınlar ve erkekler ile glukokortikoid tedavisi alan hastalarda KMY'yi artırdığı, kemik döngü belirteçlerini azalttığı ve kırıkları önlediği gösterilmiştir. Ancak, uzun süreli kullanımda kemik metabolizması üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (18,22,23). Klinik pratikte hastaların milyonlarca bisfosfanat kullanımından sonra bazı beklenmedik olası yan etkiler; çene osteonekrozu, atrial fibrilasyon, atipik femur kırıkları ve özofagus kanseri olarak bildirilmiştir.

### **Denosumab :**

Denosumab, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlıca arabulucu bir sitokin olan nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikoru olup, altı ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Osteoklast öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Osteoporotik kırık riski yüksek ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş olan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kullanımı onaylanmıştır (24-27). Denosumab'ın osteoporozlu kadınlarda vertebra kırığı, vertebra dışı kırıklar ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı Faz III FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskini azalttığı, 36 ay sonunda tüm vücut KMY değerini anlamlı düzeyde artırdığı belirlenmiştir (26). Bone ve ark. (28) tarafından yapılan FREEDOM uzatma çalışmasında, denosumabın 10 yıla kadar uzun dönem etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek üzere 4550 kadın çalışmaya alınmıştır. FREEDOM çalışmasında üç yıl denosumab alan grubun üç yıl daha almış, üç yıl plasebo alan grubun çapraz geçiş ile üç yıl denosumab almıştır. Altı yıl

denosumab alan grupta lomber omurga KMY'de %15.2, total kalça KMY'de %7.5 artış, plasebodan geçen üç yıl denosumab alan grupta lomber omurga KMY'de %9.4, total kalça KMY'de %4.8 artış bulunmuştur. Altı olguda çene osteonekrozu, bir olguda atipik femur kırığı görülmüş, denosumab altı yıl süre ile iyi tolere edilmiştir. Bifosfonatlarla karşılaştırıldığında kemik mineraline bağlanmaması, etkisinin geridönüşümlü olması, yılda iki enjeksiyonla tedavi uyumunun iyi olması ve böbrekten elimine olmaması avantajlarıdır. Renal bozuklukta hipokalsemi riski gözönünde bulundurulmalıdır (26,27).

**Hormon Replasman Tedavisi:** Hormon replasman tedavisi postmenapozal dönemde östrojen yetersizliğine bağlı semptomların tedavisinde ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Hormon replasman tedavisi için ilk endikasyon erken postmenopozal dönemde klimakterik yakınmaların kontrolü olmalıdır. Kemik koruyucu etkisi sadece ek bir fayda olarak görülmelidir.

**Parathormon:** Osteoporozlu hastalarda parathormonun aralıklı enjeksiyonu ile kemik yüzeylerinde yeni kemik oluşumunu stimüle ettiği görülmüştür. Trabeküller kemiği kalınlaştırarak ve trabekül sayısını arttırarak kemiğin gücünü arttırmaktadır (29,30).

**Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM):** Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanan ilk SERM raloksifen olup, diğerleri üzerine çalışmalar devam etmektedir (Lazofoksifene, Arzoksifene vb.). Raloksifen kemik kaybını, meme ve uterus dokusunu stimüle etmeden durdurmaktadır.

**Growth Hormon ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri:** Growth hormon (GH) çocuk ve erişkinlerde kemiğin yeniden yapılanmasında etkilidir. OP tedavisinin takibinde DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü altın standart kabul edilmektedir ve klinikte en yaygın kullanılan yöntemdir (11).

**Stronsiyum ranelat** Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar. Stronsiyum ranelat KMY'yi artırır, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltır (31,32). Stronsiyum ranelat ile uzun süreli tedavide iyi tolere edilir, yan etkileri düşüktür ve kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ilk basamak tedavide yer alır. SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) ve TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, stronsiyum ranelatın menopoz sonrası osteoporozun uzun süreli, kronik tedavisi için etkili bir bileşik olduğu teyit edilmiştir (33,34). Stronsiyum ranelat, 2 gr/gün dozda akşam yemekinden sonra tek doz olarak kullanılır. Kalsiyum ile birlikte kullanılmamalı, araya en az iki saat süre koyulmalıdır. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, diyare ve daha

nadir olarak deride aşırı duyarlılık reaksiyonu ve derin ven trombozu bildirilmiştir (35). Derin ven trombozu öyküsü olan, uzun süre immobil, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Stronsiyum ranelat postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisi için Avrupa'da onay almıştır (36).

### **Osteoporoz Yönetiminde Yeni Kuşak Terapötikler**

Wnt-inhibitör antagonistleri, Katepsin K inhibitörler, Glukagon benzeri peptid 2 (GLP-2), Kök hücre terapisi yeni kuşak tedavi seçenekleridir.

### **Osteoporoz Tedavisi Ne Kadar Sürmelidir?**

İnsan ömrü giderek uzadığı için, daha fazla sayıda birey uzun süreler boyunca primer veya sekonder osteoporoz tedavisi almaktadır. Bunun gerekli olup olmadığı veya osteoporozun uzun yıllar tedavisinin klinik olarak isabetli olup olmadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu soru özellikle ilk seçenek tedavi olan bifosfonatlarla ilgilidir. Bifosfonatların kemik yüzeyine seçici bağlılıkları nedeniyle 10 yıldan fazla olan belirgin yarı ömürleri olduğu için başarılı tedavinin yıllar içerisinde yalnızca kümülatif etkisi olmakla kalmayıp, normal kemik yapısı için gerekli olan sıklık değişiklikleri engellemek suretiyle gerçekte kemik sağlığı için zararlı olabilir (31). FDA'nın yeni yayınladığı bir raporda, 6-10 yıl arasında süren üç uzun süreli "the Fosamax Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX)", "the Reclast Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZONPFT) Extension" ve "the Actonel Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy- Multinational Trial (VERT-MN) extension" çalışmalarına dayanarak, hastaların 3-5 yıldan uzun süreli bifosfonat tedavisinden yarar görmedikleri ve tedavinin kesilmesinden sonra bifosfonatların yararlı etkilerinin ne kadar süre ile devam ettiğinin öngörülmesinin zor olduğu ileri sürülmüştür (37). Diab ve Watts (38)'a göre kırık riski düşük olan hastalarda tedavi verilmemesi, hafif riskli hastalarda tedaviye 3-5 yıl devam edilip daha sonra KMY'de ciddi kayıp veya yeni kırık oluşana kadar "ilaç tatili" verilmesi, orta riskli hastalarda tedaviye 5-10 yıl devam edilip sonra 3-5 yıl tatil verilmesi, yüksek riskli hastalarda ise tedaviye 10 yıl devam edilmesi, sonra KMY'de ciddi kayıp veya yeni kırık oluşana kadar 1-2 yıl ara verilmesidir. Bifosfonatların kesildiği dönemde diğer osteoporoz ilaçları teriparatid veya raloksifen verilebilir.

### **Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Yöntemleri**

Osteoporozda medikal tedavi yanında fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerinin uygulanması önemli bir yer tutmaktadır. Bu yöntemler kemik kütlelerini artırır-

maya, düzgün postürü sağlamaya, kas gücünü, denge ve koordinasyonu geliştirmeye, düşmelerden ve kırıklardan korumaya, akut ve kronik ağrıyı kontrol altına almaya, ambulasyon ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazandırmaya ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik multidisipliner girişimlerden oluşmaktadır (39). Korunma ve tedavide ideal egzersiz tipinin, yoğunluğunun, sıklığının ve süresinin belirlenmesinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarının rolü önemlidir (40). Osteoporozda kemik yapımını uyaran ve kemik kaybını önleyen egzersiz yaklaşımları; vücut ağırlığı ile yapılan dinamik düşük ve yüksek güçlü egzersizler, vücut ağırlığı ile yapılmayan düşük ve yüksek güçlü egzersizler ve kombine egzersizlerden oluşur (41). Vibrasyon veren aletlerle yapılan tüm vücut titreşim egzersizlerinin kemik yoğunluğu, kas gücü ve denge üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (42,43). Omurga kırıklarının akut döneminden sonra, postür bozukluğu ya da kas ve ligaman gerilmeleri nedeniyle oluşan kronik ağrılara karşı yüzeysel ısı uygulamaları (infra ruj, sıcak su paketleri) yapılır. Günde 1-2 kez 15-20 dakika sıcak uygulama ile ağrı ve kas spazmlarının çözülmesi sağlanır. Sıcak su havuzları ya da kontrollü olarak uygulanan kaplıca tedavileri de tercih edilebilir. Bu şekilde suyun kaldırma gücünden ve suyun harekete karşı oluşturduğu dirençten yararlanır. Ağrı ve kas spazmları için yüzeysel masaj uygulanabilir. Derin ısıtma sağlayan ultrason dalgaları osteoporozda dikkatle uygulanmalı, kırıkları arttırabileceğinden doz ve süre düşük tutulmalıdır. Analjezik etkisinden yararlanmak amacıyla, paraspinal kaslara günde 1-2 kez 20-30 dakika arası, daha çok konvansiyonel tipte Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS) uygulaması tercih edilir. Akut vertebra kırıkları olan veya çoklu vertebra kırıklarından kronik ağrı yaşayan hastalarda gövde ortezlerinin (sırt korsesi, korse, postür eğitimi, destekleyici cihazlar) kullanımı önerilir. Ancak uzun süreli korse uygulanması kas atrofisine ve kas güçsüzlüğüne yol açabileceğinden, hastalar sırt desteklerini kullanırken izometrik egzersizlerini yapmaları için eğitilmelidirler. Yürümeye yardımcı cihazlar; konvansiyonel baston, geniş tabanlı destekleyici bastonlar ve yürüteçlerden oluşur. Kalça kırıklarının çoğu düşmelerin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yukarıdaki önlemlere ek olarak ileri yaştaki kadın ve erkeklerde düşme sırasında kalça eklemine dıştan koruma sağlamak amacıyla özel dizayn edilmiş trokanterik yastıkçıklar kullanılabilir (39,40). Osteoporozdan korunmada, kırıklara bağlı ağrılarda, düşmelerin önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde hem fizik tedavi ajanlarının hem de egzersiz ve fiziksel aktivitenin önemi bugün olduğu gibi artan yaşla birlikte daha da önem kazanacaktır (39,40,44).

## **KAYNAKLAR**

1. Melikoğlu M. Osteoporoz tanımlaması ve sınıflaması. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):1-5.
2. Sweet MG, Sweet J, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009;79(3):193-200.
3. Edwards MH, Jameson K, Denison H, Harvey NC, Sayer AA, Dennison EM, et al. Clinical risk factors, bone density and fall history in the prediction of incident fracture among men and women. *Bone* 2013;52(2):541-7.
4. Şen N, Tuncer T. Osteoporoz patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):11-6.
5. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51(Suppl 1):5-17.
6. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond.)* 2007;113(5): 233-41.
7. Türkiye İstatistik Kurumu [internet]. Küresel yetişkin tütün araştırması, 2012 [cited 2015 Jul 9]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142>.
8. Arasil T. Osteoporoz epidemiyolojisi ve Türkiye verileri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):6-10.
9. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3):949-55
10. Uğur M. Osteoporozda risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2012;5(3):17-22
11. Erdem HR. Osteoporozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):34-42.
12. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009;20(6):843-51.
13. National Osteoporosis Foundation [Internet]. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis 2010 [cited 2015 Oct 10]. Available from: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf>
14. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med* 2013;(11):201.
15. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-66.
16. Yamauchi H, Suzuki H, Orimo H. Calcitonin for the treatment of osteoporosis: dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab* 2003;21(4):198-204.
17. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):657-64.
18. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126:13-20.
19. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12:6222-30.
20. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med* 2013;11:303.
21. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.
22. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91:225-43.

23. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: A review. *World J Orthop* 2012;3:223-34.
24. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment - a research update. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13624.
25. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf* 2013.
26. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
27. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010;25:1886-94.
28. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4483-92.
29. Grey A, Bolland M. Web of industry, advocacy, and academia in the management of osteoporosis. *BMJ* 2015;(351):h3170. doi: 10.1136/bmj.h3170.
30. Eskiyurt N. Osteoporozdan korunma; genel önlemler (kalsiyum, d vitamini ve fiziksel aktivite). *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):98-103.
31. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:435-48
32. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem* 2009;284:575-84.
33. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:127-39.
34. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:1115-22.
35. Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:593-604.
36. <http://www.ema.europa.eu/ema/index>.
37. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048-51.
38. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:107-11.
39. Sindel D. Osteoporozda rehabilitasyon. *Osteoporoz Kitabı. İstanbul: Epsilon Matbaası; 2002. s.122-34.*
40. Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Ilieva EM, Valero R, Berteanu M, et al. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:565-77.
41. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD000333.
42. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Cheung AM. Effect of wholebody vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1969-80.
43. Lau RW, Liao LR, Yu F, Teo T, Chung RC, Pang MY. The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2011;25:975-88.
44. Sindel D, Dilşen G, Kubat A. Postmenopozal osteoporozda rehabilitasyon açısından yaşam kalitesi sonuçları. *Romatol Tıp Rehab* 1995;6:144-8.