

E-ISSN: 2147-2653

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

Cilt / Vol.: 26 Sayı / Issue: 3 Aralık / December 2020

www.turkosteoporozdergisi.org

TÜRKİYE
OSTEOPOROZ
DERNEĞİ
1998

www.osteoporoz.org.tr

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

■ **Türkiye Osteoporoz Derneği Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**
Owner President - On behalf of Turkish Osteoporosis Society
Yeşim Kırızlı, Ankara, Türkiye

■ **Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager**

Yeşim Kırızlı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

■ **Baş Editör/Editor in Chief**

Yeşim Kırızlı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0002-9059-3211

■ **Editörler Kurulu/Editorial Board**

Berrin Durmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: berrin.durmaz@ege.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0002-4318-4212

Nurten Eskiuyurt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: eskiuyurt@istanbul.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0003-1328-8026

Yeşim Gökçe Kutsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: ykutsal@hacettepe.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0003-3853-6452

■ **Teknik Editörler/Technical Editors**

Funda Çalış

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta: funda.calis@ege.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0001-8917-3941

Özlem El

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik
Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ozlem.el@deu.edu.tr

■ **İstatistik Danışmanı/Statistical Advisor**

Kazım Çapacı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7560-8625

Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

Manju Chandran, Singapur

Serge Ferrari, İsviçre

John Kanis, İngiltere

Kassim Javaid, Birleşik Krallık

Ego Seeman, Avustralya

Radmila Matijevic, Sırbistan

Jan Stepan, Çek Cumhuriyeti

Erik Fink Eriksen, Norveç

Sekib Sokolovich, Bosna-Hersek

Dimitra Micha, Hollanda

Ulusal Danışma Kurulu / National Advisory Board

Serap Alper

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Kenan Akgün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Semih Akı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülseren Akyüz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Tansu Arasil

Pınar Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi, Ankara, Türkiye

Fatma Atalay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Nil Çağlar

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Funda Çalış

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Gülay Dinçer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berrin Durmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özlem El

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik Tedavi
ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Belgin Erhan

İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nurten Eskiuyurt

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

Rengin Güzel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Sami Hizmetli

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Jale İrdesel

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Jale Meray

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Belgin Karaođlan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Banu Kuran

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yeşim Gökçe Kutsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sema Öncel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özlen Peker

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Merih Eryavuz Sarıdoğan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Selda Sarıkaya

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Vesile Sepici

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Faruk Şendur

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Refik Tanakol

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tiraje Tuncer

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Şansın Tüzün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hatice Uğurlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Türkiye Osteoporoz Derneği "International Osteoporosis Foundation" Üyesidir.

"Web tabanlı danışma kurulu ve hakem listesi www.turkosteoporozdergisi.com adresinde yer almaktadır"
Derginin eski adı 'Osteoporoz Dünyasından Dergisi'dir.

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Osteoporoz Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal Of Osteoporosis. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşay Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazođlu

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Mert Can Köse
Özlem Akgüney Küççük

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital
Marketing Specialist
Seher Altundemir

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye
Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25
Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr
Web: www.galenos.com.tr
Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521
Online Yayınlanma Tarihi/Online Publishing Date:
Aralık 2020/December 2020
E-ISSN: 2147-2653
Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.

AMAÇ VE KAPSAM

Türk Osteoporoz Dergisi, Türkiye Osteoporoz Derneği'nin süreli yayın organı olup, osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik bir dergidir. Türk Osteoporoz Dergisi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.

Türk Osteoporoz Dergisi'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve osteoporoz konusunda özgün bir periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöryel kısa yazılar, olgu sunumları, orijinal görüntüler ve geniş fiziksel tıp, romatoloji, rehabilitasyon ve jinekoloji kesimlerinin konular hakkındaki deneyimlerini ve eleştirilerini içeren mektuplar ve sosyal konulu yazılar yayınlamaktır.

Osteoporoz ve kemik hastalıklarına ilgi duyan birinci basamak tıp hizmeti veren pratisyen hekim, iç hastalıkları, jinekoloji, romatoloji ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarının "bilmesi gerekli olanları" iyice saptayarak; bunları Türk Osteoporoz Dergisi'nde bulmaları için gerekli düzenlemeler yapılacaktır.

Türk Osteoporoz Dergisi, Emerging Sources Citation Index (ESCI), DOAJ, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, Embase, Scopus, Proquest, J-Gate Academic Keys, TÜBİTAK/ULAKBİM, Hinari, Oare, Ardi, Goali, Türk Medline Ulusal Atf İndeksi ve CABI tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Derginin açık erişim politikası 'Budapest Open Access Initiative(BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Abone İşlemleri

Türk Osteoporoz Dergisi, ülkemizde görev yapan fiziksel tıp ve rehabilitasyon

uzmanlarına, akademisyenlerine ve osteoporoz'a ilgi duyan diğer tüm tıp branşlarına mensup uzmanlara ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.turkosteoporozdergisi.org adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Türkiye Osteoporoz Derneği'ne başvurmalıdır.

Adres: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Faks: +90 212 560 40 79

Web Sayfası: www.turkosteoporozdergisi.org

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

İzinler

Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Yeşim Kirazlı

Adres: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Faks: +90 212 560 40 79

Web Sayfası: www.turkosteoporozdergisi.org

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.turkosteoporozdergisi.org web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Osteoporoz Dergisi yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editöryel kurul ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editöryel kurul ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular Yayınevi'ne yapılmalıdır.

Yayınevi: Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

Web Sayfası: www.galenos.com.tr

E-posta: info@galenos.com.tr

AIMS AND SCOPE

Turkish Journal Of Osteoporosis is the regular publishing organ of the Turkish Osteoporosis Society. This periodical journal covers osteoporosis and metabolic bone diseases subjects. It is a periodic international journal, published in Turkish and English languages and is independent, being based on peer-review principles. The journal is published 3 times per year (April, August and December).

The aim of the journal "Turkish Journal Of Osteoporosis" is to continuously publish original research papers of the highest scientific and clinical values specifically on osteoporosis, on an international level. Additionally, reviews on basic developments in education, editorial short notes, case reports, original views, letters from the fields of physical medicine, rheumatology, rehabilitation, gynaecology containing experiences and comments as well as social subjects are published.

Things that must be known' subjects for general practitioners giving first line medical service who are interested in osteoporosis and metabolic bone diseases, specialists in internal medicine, gynecology, rheumatology and physiotherapy will be determined. It will then be possible to make the necessary adjustments to the journal "Turkish Journal Of Osteoporosis" according to their needs.

Turkish Journal Of Osteoporosis is indexed by the Emerging Sources Citation Index (ESCI), DOAJ, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, Proquest, J-Gate Academic Keys, TÜBİTAK/ ULAKBİM, Hinari, Oare, Ardi, Goali, Turkish Medline-National Citation Index and CABI.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative(BOAI). <http://www.budapestopenaccessinitiative.org> By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscription Issues

Turkish Journal Of Osteoporosis is sent free to physiotherapy specialists, academicians in our country as well as other specialists in all branches of medicine interested in osteoporosis. All published volumes can be reached full text without fee through the web site www.turkosteoporozdergisi.org. Those who wish to subscribe to the journal should apply to the Turkish Osteoporosis Association.

Address: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Fax: +90 212 560 40 79

Web Page: www.turkosteoporozdergisi.org

E-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

Permissions

Applications for permission to publish should be made through the editorial office.

Editor: Prof. Dr. Yeşim Kirazlı

Address: Ataköy 4. Kısım O/121 Blokları Kat: 3 Daire: 6 Bakırköy-İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 560 40 69 / +90 232 412 39 51

Fax: +90 212 560 40 79

Web Page: www.turkosteoporozdergisi.org

E-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and on the web pages www.turkosteoporozdergisi.org

Denial of Responsibility

The author/s is responsible for all opinions in all articles published in the Journal From the Osteoporosis World. They are not the opinions of the editor, editorial board or the publisher. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the publisher.

Publisher: Galenos Yayınevi Ltd. Tic. Şti

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Web Page: www.galenos.com.tr

E-mail: info@galenos.com.tr

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

YAZARLARA BİLGİ

Türk Osteoporoz Dergisi, Türkiye Osteoporoz Derneği'nin resmi yayın organıdır.

Dergi, osteoporoz, metabolik kemik hastalıkları ve rehabilitasyon alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editör mektupları, bilimsel mektuplar, eğitim yazıları, yeni literatür özetleri ve gelecek kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayımlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otoriteler arasından seçilir. Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Makalelerin formatı 'Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Editör tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. İnsan üzerinde yapılan deneysel araştırmaların bildirildiği yazıların metnin içerisinde, yazarların bu araştırmanın prosedürünün sorumlu olan etik kurulun insan üzerine deney yapma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklarasyonuna uyulduğunu ve hastaların onaylarının alındığını belirtmelidir. Hayvan üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda, yazarlar yapılan prosedürlerin hayvanlar haklarına uygun olduğunu belirtip (Guide for the care and use of laboratory animals. www.nap.edu/catalog/5140.html) ayrıca etik kurulu onayı'nı almalıdır.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermektedir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımları, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir.

Tüm yazarların çıkar çatışma olmadığını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcılar ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Genel Kurallar

Yazılar sadece "online" olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (www.journalagent.com/osteoporoz) kayıt olup şifre almalıdırlar. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Makale gönderimi yapılan sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturulabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeden yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz.

Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1)

Yazı başlığının, yazar(lar)ın bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır. Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dillede yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi belirtilmelidir. Buna ek olarak telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2)

İkinci sayfa yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet bölümü; Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, vaka takdimi ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde ana başlıklar şunlardır: Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma.

Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Gereç ve yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir. Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir.

Çalışmanın kısıtlılıkları başlığı altında çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.

Sonuç başlığı altında çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Metinde fazla kısaltma kullanılmamalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetinde ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isim(ler), yayınlanmamış veri, 19..).

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altından fazla yazının yer aldığı kaynaklarda 6. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sistemine göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart makale:

Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap:

Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü:

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda sunulan makale:
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik formatta makale:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez:

Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-grafikler-şekiller-resimler

Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özet Bölümler

1) Derlemeler:

Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları:

Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editör Mektupları:

Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirme yazılarıdır. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

4) Bilimsel Mektuplar:

Bu yazılar orijinal araştırma yapısında olmayan bilimsel ilgi uyandırabilen yeni fikir, buluş ve verilerin sunulduğu ön bildirilerdir. Bu konuyla ilgili gelecekteki yayınlara merak uyandırmayı amaçlar. Metnin bölümleri yoktur.

5) Eğitim Yazıları:

Bu kategoride otörler osteoporoz, metabolik kemik hastalıkları ve rehabilitasyon konularındaki güncel bilgileri özetlerler.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Adres:

Türkiye Osteoporoz Derneği

Ataköy 4. Kısım O-121 Blokları, K: 3, D: 6 Bakırköy-İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 560 40 69 - +90 232 412 39 51 Faks: +90 212 560 40 79

E-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The 'Turkish Journal of Osteoporosis' is an official journal of the Turkish Society of Osteoporosis. An additional supplement is also published on the occasion of the National Osteoporosis Congress. The Journal publishes papers on all aspects of osteoporosis, metabolic bone diseases and its rehabilitation. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor, scientific letters, educational articles, abstracts from new literature and announcements of future congresses and meetings are also published.

The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal is consisted of the elected experts of the journal and from national and international authorities.

Turkish Language Institution dictionary and orthography guide should be taken as basis for literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals available at <http://www.icmje.org/>.

Ethical committee approval may be requested by the editors for publication of clinical research studies. Authors should indicate in the manuscript that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, revised 2013 and that the informed consent of patients was taken. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. www.nap.edu/catalog/5140.html) and obtain approval of the ethics committee.

Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. The authors have to certify that their manuscript has not been published and/ or is under consideration for publication in any other periodical. Only those data presented at scientific meetings in form of abstracts could be accepted for consideration if notification of the scientific conference is made. The signed statement on absence of conflict of interests, scientific contributions and responsibilities of all authors is required.

All manuscripts are reviewed by editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted manuscript for publication have to accept that the editor and the associate editors are authorized to make corrections without changing the main text of the paper.

General Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the web site www.JournalAgent.com/osteoporoz after creating an account. This system allows online submission and review. The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can be done at <http://orcid.org>.

The manuscripts are archived according to ICMJE- www.icmje.org, Index Medicus (Medline/ PubMed) and Ulakbim- Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artwork are not returned. Manuscript should not exceed 5000 words. All pages of manuscript should be numbered at right top corner except the title page. In order to be comprehensible, papers should include a sufficient number of tables and figures.

The style for title page, references, figures and tables should be unique for all kind of articles published in this journal.

Original Articles

1) Title Page (Page 1)

This page should include the Turkish and English titles of the manuscript, affiliation of author(s), key words and running titles.

The English title should take place in the title page. Likely, Turkish title should be mentioned for articles in foreign language. Turkish and English key words and running titles should also be included in the title page.

The names and full postal addresses of authors and the corresponding author should be indicated separately. Especially as e-mail addresses will be used for communication, e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, the date and place of the conference should be denoted.

If there are any grants and other financial supports by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2)

In the second page, Turkish and English summaries of the manuscript (maximum 200 words for each), and the key words should take place.

The summary consists of the following sections separately: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries for the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and briefly present the scope and aims of the study, describe the salient findings and give the conclusions. The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. If any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (According to the length of the summaries Page 3 or 4 and etc.)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The typical main headings of the text are as follows: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion.

The introduction part should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the present study should not be discussed in this part.

Materials and methods section should be presented in sufficient detail to permit the repetition of the work. The statistical tests used should be stated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study. Discussion section should provide a thorough interpretation of the results. It is recommended that citations should be restricted to those which relate to the findings of the authors.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any grant that requires acknowledgement should be mentioned.

Study Limitations should be detailed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

Conclusion of the study should be highlighted.

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and text are separately taken into consideration. Abbreviations of the full terms that are made in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References

Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated by parenthesis in the text.

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript and if there are more than 6 authors, the rest should be written as 'et al'. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard journal article:

Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25(6):1189-92.

b) Book:

Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a book:

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor: editors.

d) Conference Papers:

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www/cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis

Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, graphics, figures, and pictures

All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively and a brief descriptive caption should be given. Used abbreviations should be explained further in the figure's legend. Especially, the text of tables should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations that already published are only acceptable if supplied by permission of authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper.

Special Contributions

1) Reviews:

The reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any authorized person in the field.

2) Case reports:

Case reports should present important and unique clinical experience or have educational value. It has to consist of the following parts: Introduction, case, discussion.

3) Letters to the editor:

Views about articles published in this journal. The editor invites responses to letters as appropriate. Letters may be shortened or edited. There are no separate sections in the text.

4) Scientific letters:

These are preliminary reports presenting new ideas, inventions or findings of scientific interest that do not constitute original research. They aim to determine possible interest to future articles related to this topic. There are no separate sections in the text.

5) Educational articles:

In this category, authors summarize the present state of knowledge regarding physical medicine, rheumatology and rehabilitation.

Correspondence

For correspondence with the editorial board, mail or E-mail addresses given below should be used.

Address:

Turkish Osteoporosis Society

Ataköy 4. Kısım O-121 Blokları, K: 3, D: 6 Bakırköy-İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 560 40 69 - +90 232 412 39 51 Fax: +90 212 560 40 79

E-mail: yesim.kirazli@ege.edu.tr

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Orijinal Araştırmalar / Original Investigations

- 151 **The Effect of Kinesiotaping on Pain, Functionality and Ultrasound Parameters in Patients with Shoulder Impingement Syndrome: A Randomised Sham-controlled Study**
Omuz Sıkışma Sendromlu Hastalarda Kinezyobantlamanın Ağrı, Fonksiyonellik ve Ultrason Parametreleri Üzerine Etkisi: Randomize Sham-kontrollü Bir Çalışma
Fatih Bağcıer, Duygu Geler Külcü, Nilgün Mesci, Mustafa Hüseyin Temel; İstanbul, Turkey
- 160 **Changes in Vitamin D Levels According to Age, Gender and Season in the Siirt Province**
Siirt Bölgesinde D Vitamini Seviyesinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değişimi
Naci Ömer Alayunt, Osman Özüdoğru; Siirt, Turkey
- 165 **Spina Bifidalı Çocuklarda Kırık Gelişimi**
Fractures in Children with Spina Bifida
Ahmet Hamdi Akgülle, Feyza Nur Yücel, Evrim Karadağ Saygı; İstanbul, Sinop, Türkiye
- 169 **Morphology of Proximal Cortical Epiphysis Bone of Ovariectomized Rattus Norvegicus**
Ovariectomize Rattus Norvegicus'un Proksimal Kortikal Epifiz Kemisinin Morfolojisi
Neng Nenden Mulyaningsih, Ariadne Lakshmedevi Juwono, Djarwani Soeharso Soejoko, Dewi Apri Astuti; Depok, Bogor Indonesia,
- 175 **The Effect of Training Through the Telegram Social Network on Osteoporosis-preventive Behaviour of Women**
Telegram Sosyal Ağı Aracılığıyla Eğitimin Kadınların Osteoporoz Önleyici Davranışları Üzerine Etkisi
Zohreh Karimiankakilaki, Maryam Khadibi, Seyed Hossein Mousavi, Fatemeh Heidari; Shahrekord, Isfahan, Gerash, Iran
- 180 **Sekonder Osteoporoz Nedenleri ve Kırık İlişkisinin Literatür ile Gözden Geçirilmesi**
Review of Causes of Secondary Osteoporosis and Its Relationship with Fracture
Elif Umay Altaş, Şule Şahin Onat, İbrahim Bilir, Bengi Öz; İzmir, Ankara, Türkiye
- 186 **Postmenopozal Kadınlarda Toplam Emzirme Süresinin Kemik Mineral Yoğunluğu ve D Vitamini Düzeyi Üzerine Etkileri**
Influence of Total Duration of Breastfeeding on Bone Mineral Density and Vitamin D Levels in Postmenopausal Women
Esra Sümer, İlgin Sade, Nigar Dursun; Sakarya, Kocaeli, Turkey
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 193 **Bilateral Femoral Head Insufficiency Fractures and Multiple Vertebral Fractures: A Case Report on Rare Presentations of Pregnancy and Lactation-associated Osteoporosis and Their Outcomes**
Gebelik ve Emzirme İlişkili Osteoporoz Sekonder Gelişen ve Nadir Görülen Bilateral Femur Başı Yetmezlik Kırığı ve Çoklu Vertebra Kırıkları: Olgu Sunumu
Selin Özen, Oya Ümit Yemişçi, Seyhan Sözü; Ankara, Turkey
- 197 **Ankilozan Spondilit, Crohn Hastalığı ve Anti-tümör Nekroz Faktör-alfa Tedavi ile İndüklenen Psoriasis olan Hastada Ustekinumab Tedavisine Dramatik Yanıt**
Dramatic Response to Ustekinumab Treatment in a Patient with Ankylosing Spondylitis and Crohn's Disease and Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Drug Induced Psoriasis
Sevilay Kılıç, Hatice Reşorlu, Alper Ekinci, Ayşe Selcen Bulut Keskin; Çanakkale, Türkiye

İndeks / Index

2020 Hakem Dizini - 2020 Referee Index
2020 Yazar Dizini - 2020 Author Index
2020 Konu Dizini - 2020 Subject Index

Editörden / Editorial

Sevgili Meslektaşlarımız,

Ülkemizi ve dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığı nedeniyle tüm sağlık personelinin üstün sorumluluk bilinci ve büyük özveriyle çalıştığı bu çok zor günlerin en kısa sürede bitmesini gönülden diliyoruz. Pandemi sürecinde de meslektaşlarımızın akademik faaliyetlere yönelik çabalarının devam ederek, dergimize basım için yayın akışı sürmesinden büyük mutluluk duyuyoruz.

Bu salgın nedeniyle tüm dünyada yapılması planlanan birçok bilimsel kongre iptal edilmiştir veya yüz yüze yapılan kongrelerin yerini online kongreler almıştır. Türkiye Osteoporoz Derneği ev sahipliğinde ve International Osteoporosis Foundation bilimsel desteği ile 08-11 Ekim 2020 tarihlerinde Sheraton Otel Çeşme, İzmir’de yapılması planlanmış olan 7. Ulusal Osteoporoz Kongresi (OSTEO2020) de aynı yerde 07-10 Ekim 2021’e ertelenmiştir. Bu sene kongre gerçekleşemeyince 10-11 Ekim 2020 tarihlerinde bilgi güncellemeye yönelik olarak online “Osteoakademi” eğitim etkinliği başarıyla yapılmıştır. Gene derneğimiz tarafından 1-2 Nisan 2021 tarihlerinde online olarak Osteoporoz Halk Kongresi yapılacaktır.

Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas İskelet Sistemi Hastalıkları Dünya Kongresi’nin (WCO-IOF-ESCEO) 26-29 Ağustos 2021 tarihlerinde Londra’da yapılacağı bildirilmiştir.

Siz değerli meslektaşlarımıza bu zor pandemi günlerinde kolaylıklar diler; güzel günlerde görüşmek arzusuyla, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Editör

Prof. Dr. Yeşim Kirazlı



The Effect of Kinesiotaping on Pain, Functionality and Ultrasound Parameters in Patients with Shoulder Impingement Syndrome: A Randomised Sham-controlled Study

Omuz Sıkışma Sendromlu Hastalarda Kinezyobantlamanın Ağrı, Fonksiyonellik ve Ultrason Parametreleri Üzerine Etkisi: Randomize Sham-kontrollü Bir Çalışma

© Fatih Bağcier, © Duygu Geler Külcü*, © Nilgün Mesci*, © Mustafa Hüseyin Temel*

Biruni University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences Turkey, İstanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul, Turkey

Abstract

Objective: We investigated the effect of kinesiotaping on pain, functionality and ultrasound parameters in patients with shoulder impingement syndrome (SIS).

Materials and Methods: Seventy-five patients with SIS were randomly classified into the following three groups: Kinesiotaping (KT), conventional exercise (CE) and sham-kinesiotaping (sham-KT). Each group underwent a two-week treatment programme. The patients were then evaluated in terms of pain analysed using the visual analogue scale (VAS), joint range of motion and disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) questionnaire, before and after treatment. In addition, the supraspinatus tendon (SsT) thickness and acromioclavicular distance (AHD) parameters were measured using ultrasonography (US).

Results: There was a statistically significant difference between the groups in terms of post-treatment VAS scores obtained at night and during activity. According to the post-hoc analysis, these differences were observed in the CE group ($p<0.016$). Because there was a difference in the pre-treatment DASH scores between the groups, the groups were examined for changes in the DASH score before and after treatment; a significant difference between sham-KT and KT groups and between sham-KT and CE groups favouring KT and CE groups was observed. US revealed that the CE group was superior to the sham-KT group in terms of both reduction in SsT thickness and increase in AHD ($p<0.016$). Furthermore, KT was effective in increasing AHD.

Conclusion: KT was superior to sham-KT in terms of all parameters except pain. KT was also found to be as effective as CE in all parameters. In addition, US objectively revealed that the supraspinatus tendinitis can be reduced and AHD can be increased. KT is an alternative treatment option in patients with SIS and can be used alone or in combination with CE in patients who do not comply with CE.

Keywords: Kinesiotaping, shoulder impingement syndrome, ultrasound

Öz

Amaç: Omuz impingement (sıkışma) sendromu (OİS) olan hastalarda kinezyobantlamanın (KT) ağrı, fonksiyonellik ve ultrason parametreleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Toplam 75 OİS hastası randomize olarak üç grupta sınıflandırıldı: KT, konvansiyonel egzersiz (KE) ve sham-kinezyobantlama (sham-KT). Her gruba iki haftalık tedavi programı uygulandı. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası görsel analog skala (GAS), eklem hareket açıklığı, kol, omuz ve el sorunları (DASH) anketi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca supraspinatus tendonu (SsT) kalınlığı ve akromioclavicular mesafe (AHM) parametreleri ultrasonografi (US) kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında tedavi sonrası gece ve aktivite-GAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Post-hoc analize göre, bu farklılıklar KE grubu lehine gözlenmiştir ($p<0,016$). Gruplar arasında tedavi öncesi DASH skorlarında bir fark olduğu için, gruplar tedavi öncesi ve sonrası DASH skorundaki değişiklikler açısından incelendi; sham-KT ve KT ile sham-KT ve KE grupları arasında KT ve KE grupları lehine anlamlı bir fark tespit edilmiştir. US, KE grubunun hem SsT kalınlığındaki azalma hem de AHD'deki artış açısından sham-KT grubundan daha üstün olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,016$). Ayrıca, KT AHD'nin artmasında etkili olmuştur.

Sonuç: KT, ağrı dışındaki tüm parametrelerde sham-KT'den üstün görülmüştür. KT'nin tüm parametrelerde KE kadar etkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, US nesnel olarak supraspinatus tendinitinin azaltılabileceğini ve AHD'nin artırılabilirliğini ortaya koymuştur. KT, OİS'li hastalarda alternatif bir tedavi seçeneğidir ve KE ile uyumlu olmayan hastalarda tek başına veya KE ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Kinezyobantlama, omuz sıkışma sendromu, ultrason

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatih Bağcier MD, Biruni University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul, Turkey

Phone: +90 544 242 90 42 **E-mail:** bagcier_42@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6103-7873

Received/Geliş Tarihi: 02.01.2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.04.2020

Introduction

Shoulder impingement syndrome (SIS) is one of the most common causes of shoulder pain (1). Shoulder pain associated with SIS ranges from simple pathologies such as subacromial bursitis to rotator cuff tendinopathy and full fold tear (2). Conservative treatment methods include non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroid injections to the subacromial region, physical therapy modalities, and conventional exercise (CE) (3-5). Kinesiotaping (KT) has recently become more widespread and has been used to treat various musculoskeletal pathologies (6,7). Studies have shown that KT reduces pain and increases the range of motion (ROM) in SIS, particularly in the early period (8). Kinesiotape is an advantageous method as it is non-invasive and can be applied easily and in a short time (8). Clinical parameters have been used for evaluation in previous studies comparing the effectiveness of KT (8). The aim of the current study, was to compare the efficacy of KT with both sham application and exercise therapy using ultrasonographic measurements as objective data in addition to clinical parameters.

Materials and Methods

Participants

The study included patients aged 45-70 years who were admitted to our outpatient clinic with complaints of shoulder pain, were diagnosed with SIS based on physical examination and magnetic resonance imaging results, and were eligible

based on the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were as follows: (1) at least three positive results in the Hawkins-Kennedy, Neer, empty can, drop-arm, and lift-off tests, (2) magnetic resonance imaging findings, and (3) age between 45 and 70 years. Patients were excluded from the study if they had received physical therapy for the shoulder region within the past three months, had a history of injections to the shoulder joint, had any cervical pathologies, clinical conditions accompanied by neuromotor or sensory dysfunction, a history of malignancy, were pregnant, had a partial or total rupture in the supraspinatus tendon (SsT), adhesive capsulitis, diabetes, chronic liver disease, or kidney failure. Demographic data (age, gender, dominant side, disease duration, and occupational status) were recorded at the beginning of the study.

All patients provided written consent prior to study initiation. The details of the numbers of included and excluded patients through to the final data analysis are shown in Figure 1 as a flowchart. Approval for the study was granted by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (decision no: HNEAH-KAEK 2016/98).

Design

This prospective, randomized, single-blind trial was conducted at a single center between April 2017 and October 2017. A total of 75 patients were included in the study and were randomly assigned to one of the following three groups using a table of random numbers: KT, CE, and sham-KT groups. The study was completed with no drop-outs.

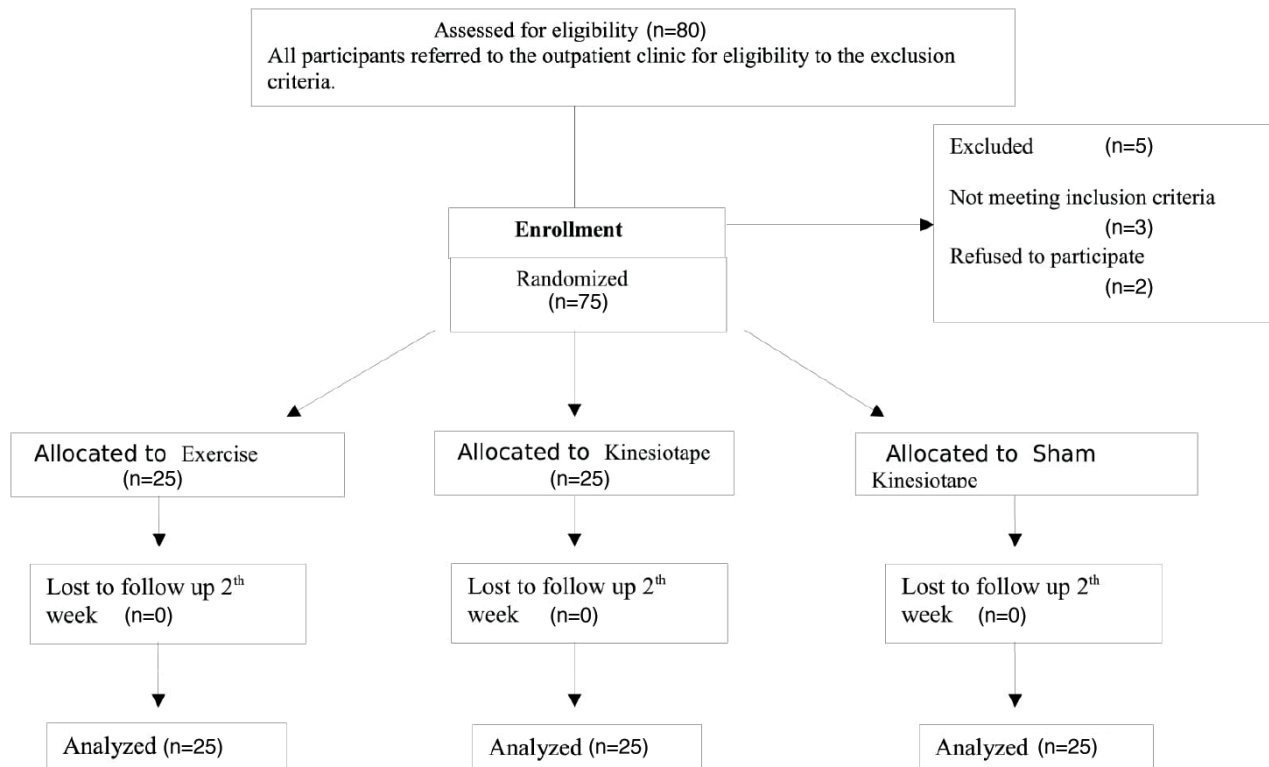


Figure 1. Flow diagram for study participants

All participants were assessed by the same clinician (F.B.) at baseline and at 2 weeks after completing the interventions using a visual analog scale (VAS), ROM and disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) questionnaire. All the KT and sham-KT applications were made by a single clinician who was blinded to the group allocation (N.M.). The ultrasonographic (US) measurements were taken by a single clinician (D.G.K.), who was blinded to the group allocation.

In the power analysis, based on the VAS score determined during activity and considering a dropout rate of 20%, 25 patients in each group were expected to result in a 5% type 1 error rate. The power of the test was expected to be 80%. MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software Bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) was used for these measurements.

Interventions

Group 1: Cold application, KT treatment (2 sessions with a 5-day interval)

Group 2: Cold application, CE treatment (3 sessions per day for 2 weeks)

Group 3: Cold application, sham-KT treatment (2 sessions with a 5-day interval)

Treatments Applied to the Patients

Cold application: At the beginning of each treatment session, gel ice packs were wrapped in a damp towel and applied to the affected shoulder joint for 20 minutes.

Group 1: KT was applied to the deltoid muscle using the inhibition and mechanical correction technique and to the supraspinatus muscle using the inhibition technique (Two sessions with a 5-day interval) (9).

Deltoid muscle inhibition technique: The Y-shaped kinesiotape was applied 3 cm below the deltoid tuberosity of the humerus without tension. The Y-band was applied to the forearm with 15%-25% light stretching along the outer edge of the anterior deltoid up to the acromioclavicular joint and with 15%-25% light stretching along the outer edge of the posterior deltoid up to lateral aspect of the acromion. The last 3-5 cm of the tails was applied to the adhesion sites without any tension. When performing the procedure, the shoulder was maintained in transverse extension and external rotation (ER) for the forearm of the Y-strip and 45° of transverse flexion (FLX) and horizontal adduction for the posterior arm of the Y-strip (Figure 2a).

Supraspinatus muscle inhibition technique: The Y-shaped kinesiotape was applied 3 cm below the greater tubercle of the humerus without tension. The patient was instructed to adduct the shoulders simultaneously bringing the neck to lateral FLX on the opposite side. The initial section of the tape was adhered to the greater tubercle below the acromion with submaximal (75%) tension. The lower arm of the Y-strip was applied to the medial edge of the scapula along the spina scapula without tension. The upper arm was applied to the spina scapula superior between the upper and lower trapezoidal muscles along the medial edge of the scapula in the supraspinatus fossa without stretching. The

shoulder was in protraction and internal rotation (IR) during the application (Figure 2b).

Mechanical correction technique: The Y-shaped kinesiotape was applied with the arm in the neutral position along the torso. The application was started from the coracoid process without stretching. The upper arm of the Y-strip was applied over the acromioclavicular joint to the outer edge of the posterior deltoid with maximal stretching, with the last 3-5 cm applied without any stretching; the lower arm of the Y-strip was applied several centimeters below the upper arm with the same technique (Figure 2c).

Group 2: CE treatment was administered for 10 days with 3 sessions/day. A triphasic exercise program was administered to the patients. Before starting the exercise program, the patients were instructed not to perform overhead movements exceeding 90°. The exercise program was initiated using Codman pendulum, passive joint motion range (with a 1-m stick), and posterior capsule stretching exercises. Shoulder wheel, finger ladder, and shoulder strengthening exercises using a theraband were added to the exercise programs of patients with full or near total ROM and pain relief. Exercise was administered twice a week under supervision and the patients were advised to exercise at home on the other days with 20 repetitions of each exercise. The patients were followed up via telephone to make sure they were adhering to the exercise program (10).

Group 3: Sham-KT was applied in 10 cm I-shaped strips on the sagittal plane over the acromioclavicular joint without stretching and on the transverse plane distal to the deltoid area. The kinesiotape was applied twice with a 5-day interval (Figure 2d).

Evaluation Parameters

All patients were evaluated before and after treatment.

1. Pain level: The severity of shoulder pain (resting, activity, and night pain) of the patients was evaluated using the VAS score. The patients were asked to mark the average severity of the pain they felt during the past week on a 10 cm ruler, where 0: no pain and 10: the most severe pain. The marked points were recorded.

2. Functional status: DASH questionnaire comprises three sections. The first section includes 30 items: 21 items assess the patient's difficulties in performing daily activities, 5 assess symptoms (pain, activity-related pain, tingling, stiffness, and weakness), and each of the remaining 4 items assesses social function, work, sleep, and self-confidence. All items are rated on a 5-point Likert-type scale (1: no difficulty, 2: mild difficulty, 3: moderate difficulty, 4: extreme difficulty, 5: cannot perform at all). The total score ranges from 0 to 100 (0: no disability, 100: maximum disability). Turkish reliability and validity studies have been performed for this questionnaire (11).

3. Joint range of motion measurements: FLX, abduction (ABD), IR and ER were measured using a goniometer (Saehan goniometer - plastic).

4. Ultrasonography: US was performed using a 7.5-mHz linear probe in the B mode (Mindray-China). SsT thickness was

measured at three different points (10, 15, and 20 mm) lateral to the tendon after identifying the biceps tendon in the transverse section and the average of measurements was recorded (Figure 3a). Acromiohumeral distance (AHD) was assessed by measuring the linear distance between the inferior of the acromion from the anterior of the shoulder and the superior of the humeral head (Figure 3b) (12).

Statistical Analysis

All analyses were performed using the MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013). Descriptive statistics were used to describe continuous variables (average, standard deviation, minimum, median, and maximum values). Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. As the data were not normally distributed, the relationship between two dependent continuous variables was investigated using the Wilcoxon Signed Rank test, and the Kruskal-Wallis test was used to compare continuous variables among many groups. In cases where the Kruskal-

Wallis test revealed a significant difference, post-hoc analysis was conducted using the Mann-Whitney U test with Bonferroni correction. A value of $p < 0.016$ was considered statistically significant.

The correlation between dependent and categorical variables was examined using the McNemar test. The chi-square or Fisher's Exact test, as appropriate, was used to examine the correlation between independent categorical variables. The comparison of two independent variables was performed using the Mann-Whitney U test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

1. Demographic data: No significant difference was determined between the groups in terms of demographic characteristics (Table 1).

2. Pain parameters: VAS: No difference was determined between the groups in respect of the resting, activity and night-VAS scores before treatment. In the post-treatment night- and



Figure 2. Application of kinesiotaping. (a) Deltoid muscle inhibition technique; (b) supraspinatus muscle inhibition technique; (c) deltoid muscle mechanical correction technique; (d) sham application technique

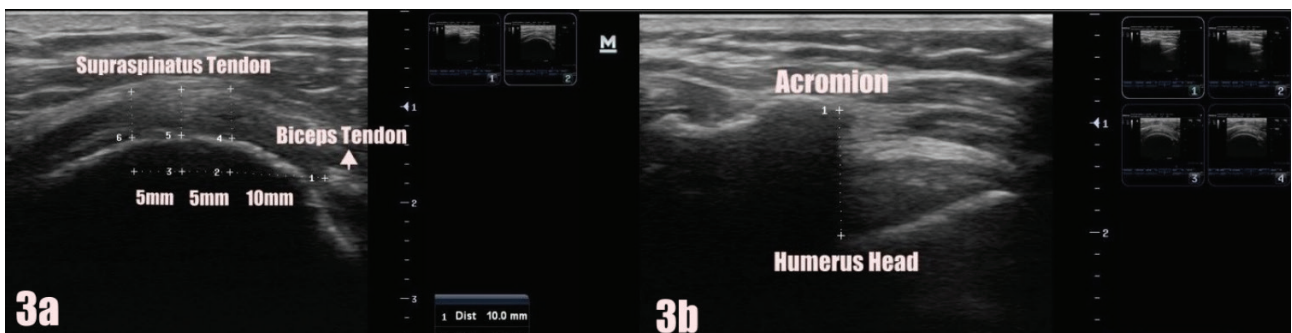


Figure 3. (a) Ultrasonographic measurement of supraspinatus tendon thickness. (b) Ultrasonographic measurement of acromiohumeral distance

activity-VAS scores, a statistically significant difference was determined between the groups. According to the post-hoc analysis, these differences were found between the sham-KT and CE groups and in favor of the CE group ($p < 0.016$) (Table 2).

3. Functional status: As there was a difference between the groups in the pre-treatment DASH scores, the changes in DASH scores after treatment were examined in terms of differences between the groups. A significant difference was found between the sham-KT and KT groups and between the sham-KT and CE groups in favor of the KT and CE groups, respectively (Table 2).

4. Joint range of motion measurements: Pre-treatment, there was no difference between the groups in terms of joint ROM in all directions. Following treatment, a statistically significant difference

was determined between the groups in respect of the FLX angles. According to the post-hoc analysis, this difference was found between the sham-KT and KT groups and between the sham-KT and CE groups in favor of the KT and CE groups, respectively ($p < 0.016$) (Table 3). There were statistically significant differences between the groups in terms of the post-treatment ABD and ER angles. According to the post-hoc analysis, this difference was found between the sham-KT and CE groups in favor of the CE group ($p < 0.016$). There was no difference between the groups in terms of the post-treatment IR angles.

5. Ultrasonographic measurements: As there was a difference between the groups in terms of the pre-treatment SsT thickness and AHD measurements, it was analyzed

Table 1. Demographic features of the groups

Parameters		KT group (n=25)	CE group (n=25)	Sham-KT group (n=25)	^a p
Dominant side, n (%)	Right	24 (96%)	25 (100%)	23 (92%)	0.769
	Left	1 (4%)	0 (0.0)	2 (8%)	-
Patient side, n (%)	Right	17 (68%)	17 (68%)	14 (56%)	0.717
	Left	8 (32%)	8 (32%)	11 (44%)	-
Gender, n (%)	Woman	16 (64%)	15 (60%)	19 (76%)	0.555
	Man	9 (36%)	10 (40%)	6 (24%)	-
Occupation, n (%)	Housewife	10 (40%)	11 (44%)	15 (60%)	0.104
	Retired	5 (20%)	9 (36%)	6 (24%)	-
	Civil servant	5 (20%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	Worker	5 (20%)	5 (20%)	4 (16%)	-
Age, years, range		50 (46-70)	58 (52-70)	56 (54-70)	^b 0.571
BMI, (kg/m ²), range		27 (17-35)	26 (21-36)	27 (15-37)	0.952

BMI: Body mass index, KT: Kinesiotaping, CE: Conventional exercise, ^aKi-kare test, ^bMann-Whitney U test

Table 2. Visual analogue scale and the disabilities of the arm, shoulder and hand scores at pre- post-treatment visit

Parameters	KT group (n=25)	CE group (n=25)	Sham-KT group (n=25)	^a p
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
VAS rest, mm (baseline)	6 (0-10)	7 (0-8)	5 (0-10)	0.794
VAS rest, mm (2 nd week)	4 (0-8)	2 (0-5)	5 (0-10)	0.110
^b p	0.001	<0.001	0.011	-
VAS night, mm (baseline)	8 (0-10)	8 (5-10)	8 (0-10)	0.945
VAS night, mm (2 nd week)	4 (0-10)	3 (0-7)	7 (0-10)	0.017
^c p	<0.001	<0.001	0.005	-
VAS activity, mm (baseline)	8 (1-10)	8 (0-10)	7 (3-10)	0.947
VAS activity, mm (2 nd week)	5 (0-9)	3 (0-8)	6 (3-10)	0.001
^c p	<0.001	<0.001	0.005	-
Q-DASH (baseline)	60 (29-90)	67 (38-80)	55 (28-75)	0.023
Q-DASH (2 nd week)	30 (0-65)	25 (0-80)	48 (23-71)	0.001
^c p	<0.001	<0.001	0.001	-
^c Q-DASH pre-post (difference)	30 (0-53)	38 (0-59)	2 (0-52)	<0.001

VAS: Visual analogue scale, Q-DASH: The disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire, KT: Kinesiotaping, CE: Conventional exercise, min: Minimum, max: Maximum, ^aKruskal-Wallis test, ^bWilcoxon Signed Rank test, ^cPost-hoc analysis-Bonferroni test

whether the post-treatment changes in these measurements differed between the groups. A significant difference was found between the groups for both parameters. According to post-hoc analyses, there was a statistically significant difference between the sham-KT and CE groups and between the KT and CE groups in favor of the CE group in terms of SsT thickness decrease ($p < 0.016$). In terms of AHD increase, there was a significant difference between the sham-KT and KT groups and the sham-KT and CE groups in favor of the KT and CE groups ($p < 0.016$) in Table 4.

Discussion

Assessments were made of pain, functionality, ROM, physical examination findings, SsT thickness and AHD in patients with SIS and it was observed that the application of KT resulted in significant improvements in all parameters. CE is reportedly effective as a treatment for pain, ROM, and functionality in patients with SIS (13,14). Therefore, the aim of this study was

to investigate the efficacy of KT application in comparison with not only sham-KT application but also with CE, which is known to be effective in patients with SIS. KT is frequently used as a component of rehabilitation programs for SIS and rotator cuff tendinitis (15). In these pathologies, the primary aim is to reduce edema and pain and increase the ROM and muscle activity.

Studies have shown that KT reduces pain in patients with SIS and increases the joint ROM, particularly in the early period (16-19). Thelen et al. (18) assessed the efficacy of KT application on pain, disability, and painless active joint ROM in patients with SIS or rotator cuff tendinitis. KT showed a similar effect to that of sham-KT in all parameters except for painless shoulder ABD. In contrast, Şimşek et al. (19) compared the efficacy of KT and sham-KT in patients with SIS and found that KT was superior to the sham-KT group in terms of pain and functionality. In this study, CE treatment was applied to both groups. Kaya et al. (20) compared KT and manual therapy in patients with SIS in terms of disability and pain and reported that compared with manual

Table 3. Comparison of joint range of motion measurements at pre- post-treatment visit

Parameters	KT group (n=25)	EX group (n=25)	Sham-KT group (n=25)	ap
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
FLX, degree (baseline)	180 (90-180)	180 (90-180)	150 (120-180)	0.680
FLX, degree (2 nd week)	180 (140-180)	180 (120-180)	160 (120-180)	0.001
bp	0.003	0.003	0.011	-
ABD, degree (baseline)	150 (80-180)	130 (90-180)	150 (80-180)	0.484
ABD, degree (2 nd week)	170 (90-180)	180 (140-180)	150 (90-180)	0.007
p	0.003	<0.001	0.017	-
IR, degree (baseline)	70 (20-90)	70 (20-70)	70 (40-70)	0.600
IR, degree (2 nd week)	70 (40-90)	70 (40-70)	70 (40-70)	0.556
p	0.041	0.007	0.317	-
ER, degree (baseline)	90 (30-90)	90 (30-90)	90 (40-90)	0.140
ER, degree (2 nd week)	90 (60-90)	90 (40-90)	90 (40-90)	0.008
p	0.018	0.066	0.317	-

FLX: Flexion, ABD: Abduction, IR: Internal rotation, KT: Kinesiotaping, ER: External rotation, min: Minimum, max: Maximum, ^aKruskal-Wallis test, ^bWilcoxon Signed Rank test

Table 4. Comparison of ultrasonographic measurements at pre- post-treatment visit

Ultrasound measurements	KT group (n=25)	CE group (n=25)	Sham-KT group (n=25)	p
SsT thickness, mm median (min-max) (baseline)	6.6 (5.3-8.8)	7.6 (4.2-13)	7.3 (5-12)	0.043
SsT thickness, mm median (min-max) (2 nd week)	6.6 (5-8.8)	7.5 (4.2-13)	7 (5-12)	0.099
p	0.024	<0.001	0.017	-
AHD, mm median (min-max) (baseline)	11.7 (9.8-16.7)	13.5 (9.9-16.3)	13 (11.1-16.4)	0.020
AHD, mm median (min-max) (2 nd week)	12 (10-16.7)	13.8 (10.5-16.6)	13 (11.1-16.4)	0.022
p	0.002	<0.001	0.577	-
^c SsT Thickness, mm (baseline -2 nd week difference)	-0.2 (0-0.5)	0 (0-0.4)	0 (0-0.3)	0.002
AHD, mm (baseline -2 nd week difference)	0.2 (-1-0.2)	0 (-0.4-0.4)	0 (0-0.9)	<0.001

SsT: Supraspinatus tendon, AHD: Acromiohumeral distance, KT: Kinesiotaping, CE: Conventional exercise, min: Minimum, max: Maximum, ^aKruskal-Wallis test, ^bWilcoxon Signed Rank test, ^cPost-hoc analysis - Bonferroni test

therapy, KT had a considerable effect on pain reduction after the first week of treatment initiation, although both groups showed similar improvements in the pain and functionality parameters after the second week. In the current study, both groups received CE treatment. Kaya et al. (20) considered this early pain reduction effect observed with KT to be a positive advantage because it would also increase the performance of CE application. In the current study, considerable improvements were observed in the pain and disability scores of all three groups. When the groups were compared in terms of pain scores, it was observed that the CE group but not the KT group was superior to the sham-KT group. A significant improvement was also observed in the functionality scores in all three groups, and the improvements in both the KT and CE groups were determined to be superior to those of the sham-KT group.

There are certain theories explaining the role of KT in pain relief. The first theory is the reduction of subcutaneous nociceptor pressure in the skin. KT also provides afferent stimulation on soft tissue. Thus, the gate control mechanism is activated with afferent feedback. By regulating superficial and deep fascia functions, it reduces edema and inflammation, thereby producing analgesic effects (17,21). In the current study, the pain parameters in the sham-KT group also showed improvement. Sham-KT applied to the same muscle can produce analgesic effects because of the appropriate sensory feedback during the movement of the muscle. This in turn reduces mechanical irritation in soft tissues (22,23). Furthermore, this sensory feedback simultaneously increases patient awareness and compliance with ergonomic principles (17,21). Therefore, sham-KT application is recommended using a different band or to a different area. However, application to a different area may disrupt the blinding process of a study. Using tapes with different characteristics would be more suitable in prospective studies. Of the aforementioned studies related to SIS, only the study conducted by Thelen et al. (18) directly compared isolated KT and sham-KT applications. In other studies, the patients were also administered CE treatment, which eliminates the chance of observing the isolated effect of KT application on pain and functionality. The limitation of the study by Thelen et al. (18) was that it did not compare KT application with another treatment method with proven efficacy in terms of evidence-based medicine. In the current study, this limitation was considered and a third group was treated with CE therapy alone, as it has proven efficacy on SIS. The results of this study, which directly compared KT application with CE treatment, concluded that KT is as effective as CE in terms of improving the pain scores and shoulder disability index.

The current study results showed an increase in all joint ROM parameters in the KT group. In terms of the joint ROM, the ABD angles were found to be significantly higher in the CE group than in the sham-KT group. In the sham-KT group, the FLX and ABD angles showed improvement. The strengthening of the motor unit caused by an increased proprioceptive stimulus by the tape

and a subsequent increase in motion may lead to an increase in the ABD angle (17,24). The improvements in the joint ROM can be considered to have occurred through the restoration of damaged and irregular fascia by KT application and pain relief. Fascial correction with KT allows the fascia movements to be guided to the desired direction and alignment (25). From the results of the current study, it was thought that the shoulder was guided to the glenohumeral motion arch with the applied KT method, and that there was a simultaneous reduction in mechanical irritation in the affected soft tissue structures, leading to increased joint ROM (26,27).

The AHD and SsT thickness measurements were also evaluated using US. Michener et al. (12) also used US to evaluate SsT thickness and AHD in patients with SIS and reported SsT thickness as 6.6 mm and AHD as 10.8 mm. In the control group, SsT thickness and AHD were measured as 6 and 11.4 mm, respectively. In previous studies investigating patients with SIS, SsT thickness has been observed to be between 5.6 and 8.1 mm. In the current study, the pre-treatment SsT thickness measured using US was 7.1 mm, which is consistent with values reported in literature. Pre-treatment AHD was measured as 12.7 mm, which was slightly higher than the value reported by Michener et al (12). In two previous studies, SsT thickness was found to be 1.1-1.5 mm thicker than in the control group (28,29). Kaya et al. (20) compared KT and manual therapy in patients diagnosed with SIS, evaluated SsT thickness with pre-treatment and post-treatment US, and found no significant changes. In the current study, a decrease in SsT thickness was detected in all three groups. When the groups were compared, the reduction was found to be considerably higher in the KT group than in the sham-KT group. Pre-treatment AHD measurements were 13, 11.7, and 13.5 mm (mean, 12.7 mm), whereas post-treatment AHD measurements were 13, 12, and 13.8 mm (mean, 12.9 mm). AHD was significantly increased in the CE and KT groups. To the best of our knowledge, no other study has yet evaluated AHD using US before and after treatment in patients with SIS. Therefore, this study, in which SsT thickness and AHD were evaluated using US before and after treatment in patients with SIS, can be considered to contribute to the literature. The decrease in SsT thickness and the increase in AHD were considerably higher in the CE group than in the other groups, which was thought to be due to the effect of the CE program administered to patients at the time of SIS diagnosis. Strengthening of the muscles providing glenohumeral stabilization eliminated the strain on the supraspinatus muscle, thereby decreasing tendinitis symptoms, and this was observed as a decrease in the tendon thickness in the US measurements. The increase in AHD observed in the KT group was attributed to the effect of the inhibition technique applied to the deltoid muscle, which elevated the humerus, and the mechanical correction technique, which restored the protracted position of the shoulder.

Study Limitations

Limitations of the study; patients were evaluated at baseline and at 2 weeks after treatment only and there was no follow-up evaluation.

Conclusion

The results of this study demonstrated that with the exception of the pain parameter, KT was superior to sham-KT in patients with SIS in all the other parameters. It was also found to be as effective as CE in terms of all parameters. In addition, the US measurements performed in this study objectively revealed that tendinitis in the supraspinatus could be relieved and that AHD could be increased. KT is an alternative treatment option in patients with SIS and can be used alone as well as safely in combination with CE.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval for the study was granted by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (decision no: HNEAH-KAEK 2016/98).

Informed Consent: All patients provided written consent prior to study initiation.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: F.B., D.G.K., N.M., M.H.T., Concept: F.B., D.G.K., N.M., M.H.T., Design: F.B., D.G.K., N.M., M.H.T., Data Collection or Processing: F.B., M.H.T., Analysis or Interpretation: F.B., D.G.K., N.M., M.H.T., Literature Search: F.B., D.G.K., Writing: F.B., D.G.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Bağcıer F, Külcü Geler D, Yorulmaz E, Altınok EÇ. Intra-and inter-rater reliability of ultrasound measurements of supraspinatus tendon thickness, acromiohumeral distance, and occupation ratio in patients with shoulder impingement syndrome. *Arch Rheumatol* 2020;35:385-93.
2. Özsoy MH, Fakioğlu O, Aydoğan NH. Subacromial impingement syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;340-52.
3. Clausen MB, Bandholm T, Rathleff MS, Christensen KB, Zebis MK, Graven-Nielsen T, et al. The Strengthening Exercises in Shoulder Impingement trial (The SExSI-trial) investigating the effectiveness of a simple add-on shoulder strengthening exercise programme in patients with long-lasting subacromial impingement syndrome: Study protocol for a pragmatic, assessor blinded, parallel-group, randomised, controlled trial. *Trials* 2018;19:154.
4. Petri M, Hufman SL, Waser G, Cui H, Snabes MC, Verburg KM. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol* 2004;31:1614-20.
5. Dong W, Goost H, Lin XB, Burger C, Paul C, Wang ZL, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network metaanalysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e510. doi: 10.1097/MD.0000000000000510.
6. Mostafavifar M, Wertz, J, Borchers J. A systematic review of the effectiveness of kinesio taping for musculoskeletal injury. *Phys Sports Med* 2012;40:33-40.
7. Reneker JC, Latham L, McGlawn R, Reneker MR. Effectiveness of kinesiology tape on sports performance abilities in athletes: a systematic review. *Phys Ther Sport* 2018;31:83-98.
8. Kul A, Ugur M. Comparison of the Efficacy of conventional physical therapy modalities and kinesio taping treatments in Shoulder Impingement syndrome. *Eurasian J Med* 2019;51:139-44.
9. Kinesiotaping method. KinesioTaping Association International Website 2015. Available from: <http://www.kinesiotaping.com/about/kinesio-taping-method>. Accessed February 25.
10. Çelik D, Akyüz G, Yeldan İ. Comparison of the effects of two different exercise programs on pain in subacromial impingement syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2019;43:504-9.
11. Düger T, Yakut E, Öksüz Ç, Yörükan S, Bilgütay BS, Ayhan Ç, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire. *Turk J Phys Med Rehab* 2006;17:99-107.
12. Michener LA, Subasi Yesilyaprak SS, Seitz AL, Timmons MK, Walsworth MK. Supraspinatus tendon and subacromial space parameters measured on ultrasonographic imaging in subacromial impingement syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:363-9.
13. Ozsahin M, Akgün K, Aktaş İ, Kurttaş Y. Adaptation of the Shoulder Disability Questionnaire to the Turkish population, its reliability and validity. *Int J Rehabil Res* 2008;31:241-5.
14. Michener LA, Walsworth MK, Burnet EN. Effectiveness of rehabilitation for patients with subacromial impingement syndrome: a systematic review. *J Hand Ther* 2004;17:152-64.
15. Kocycigit F, Acar M, Turkmen MB, Kose T, Guldane N, Kuyucu E. Kinesio taping or just taping in shoulder subacromial impingement syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Physiother Theory Pract* 2016;32:501-8.
16. Celik D, Akyuz G, Yeldan İ. Comparison of the effects of two different exercise programs on pain in subacromial impingement syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43:504-9.
17. Kaya E, Zinnuroglu M, Tugcu İ. Kinesio taping compared to physical therapy modalities for the treatment of shoulder impingement syndrome. *Clin Rheumatol* 2011;30:201-7.
18. Thelen MD, James AD, Paul DS. The clinical efficacy of kinesio tape for shoulder pain: a randomized, double-blinded, clinical trial. *J Orthop Sports phys Ther* 2008;3389-395.
19. Şimşek HH, Balki S, Keklik SS, Öztürk H, Elden H. Does Kinesio taping in addition to exercise therapy improve the outcomes in subacromial impingement syndrome? A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47:104-10.
20. Kaya DO, Baltacı G, Toprak U, Atay AO. The clinical and sonographic effects of kinesiotaping and exercise in comparison with manual therapy and exercise for patients with subacromial impingement syndrome: a preliminary trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2014;37:422-32.
21. Williams S, Whatman C, Hume PA, Sheerin K. Kinesio taping in treatment and prevention of sports injuries. *Sports Med* 2012;42:153-64.
22. Saavedra-Hernández M, Arroyo-Morales M, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Castro-Sánchez AM, Puentedura EJ, et al. Short-term effects of spinal thrust joint manipulation in patients with chronic neck pain: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil* 2013;27:504-12.
23. Shakeri H, Keshavarz R, Arab AM, Ebrahimi I. Clinical effectiveness of kinesiological taping on pain and pain-free shoulder range of motion in patients with shoulder impingement syndrome: a randomized, double blinded, placebo-controlled trial. *Int J Sports Phys Ther* 2013;8:800-10.
24. Pekyavas, NO, Baltaci G. Short-term effects of high-intensity laser therapy, manual therapy, and Kinesio taping in patients with subacromial impingement syndrome. *Lasers Med Sci* 2016;31:1133-41.

25. Lyman KJ, Keister K, Gange K, Mellinger CD, Hanson TA. Investigating the effectiveness of kinesio® taping space correction method in healthy adults on patellofemoral joint and subcutaneous space. *Int J Sports Phys Ther* 2017;12:250-7.
26. Kase K, Wallis J, Kase T. *Clinical therapeutic applications of the kinesio taping method*. 3rd ed. Tokyo: Ken Ikai Co. Ltd; 2003.
27. Dias EM, Portella G, Lemos TV. Bandagens e imobilizadores. *profisio esportiva Traumatolo-Ortopedica* 2012;1:89-155.
28. Cholewinski JJ, Kusz DJ, Wojciechowski P, Cielinski LS, Zoladz MP. Ultrasound measurement of rotator cuff thickness and acromio-humeral distance in the diagnosis of subacromial impingement syndrome of the shoulder. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16:408-14.
29. Leong HT, Tsui S, Ying M, Leung VY, Fu SN. Ultrasound measurements on acromio-humeral distance and supraspinatus tendon thickness: test-retest reliability and correlations with shoulder rotational strengths. *J Sci Med Sport* 2012;15:284-91.



Changes in Vitamin D Levels According to Age, Gender and Season in the Siirt Province

Siirt Bölgesinde D Vitamini Seviyesinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değişimi

✉ **Naci Ömer Alayunt**, ✉ **Osman Özudođru***

Siirt University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Siirt, Turkey

*Siirt Training and Research Hospital, Clinic of Internal Diseases, Siirt, Turkey

Abstract

Objective: This study aims to determine the 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] profile of the region based on season, age and gender by examining the vitamin D levels of patients who applied to the Siirt Training and Research Hospital from Siirt and neighbouring provinces.

Materials and Methods: [25(OH)D] levels were analysed retrospectively in patients who applied to Siirt Training and Research Hospital. The study included 31,151 patients who were admitted to the hospital. Were included in the study. [25(OH)D] levels were determined according to the age and gender of patients and the seasons of the year. A serum [25(OH)D] level <12 ng/mL was considered as serious deficiency, 12-20 ng/mL mild-to-moderate deficiency, 21-30 ng/mL insufficiency, >30 ng/mL sufficiency.

Results: The average [25(OH)D] level in patients aged 0-15 years (n=6,166) was 20.59±0.14 ng/mL, in patients aged 16-30 years (n=10,791) it was 15.65±0.10 ng/mL, in patients aged 31-45 years (n=6,649) it was 16.28±0.14 ng/mL, in patients aged 46-60 years (n=4,120) it was 16.83±0.23 ng/mL and in patients ages 61-75 years (n=2,597) it was 16.03±0.15 ng/mL.

Conclusion: It has been observed that [25(OH)D] level, which is low in winter and spring, is high in summer and autumn when it is exposed to the intense rays of the sun. However, this level is lower than the desired levels in all four seasons. This low level of vitamin D may be related to the absence of almost any vitamin D synthesis in winter and inadequate vitamin D intake associated with foods.

Keywords: Age, gender, seasons, osteoporosis, UV exposure, vitamin D

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Siirt ve çevre illerden başvuran hastaların D vitamini düzeyleri incelenerek bölgenin the 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] profilinin mevsim, yaş ve cinsiyet bazlı değişimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran [25(OH)D] düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaneye başvuran 31.151 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre [25(OH)D] düzeyleri tespit edilmiştir. Serum [25(OH)D] düzeyinin <12 ng/mL olması ciddi eksiklik, 12-20 ng/mL hafif-orta derecede eksiklik, 21-30 ng/mL arası yetersizlik, >30 ng/mL yeterlilik olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Yaşları 0-15 olan hastalarda (n=6.166) ortalama [25(OH)D] düzeyi 20,59±0,14 ng/mL, yaşları 16-30 olan hastalarda (n=10.791) ortalama [25(OH)D] düzeyi 15,65±0,10 ng/mL, yaşları 31-45 olan hastalarda (n=6.649) ortalama [25(OH)D] düzeyi 16,28±0,14 ng/mL, yaşları 46-60 olan hastalarda (n=4.120) ortalama [25(OH)D] düzeyi 16,83±0,23 ng/mL, yaşları 61-75 olan hastalarda (n=2.597) ortalama [25(OH)D] düzeyi 16,03±0,15 ng/mL seviyelerinde bulunmuştur.

Sonuç: Kış ve ilkbaharda düşük seyreden [25(OH)D] güneşin yoğun ışınlarına maruz kalınan yaz ve sonbaharda da yüksek olduğu ancak her dört mevsimde de istenilen düzeylerden düşük olduğu gözlemlenmiştir. D vitamini düzeyindeki bu düşüklük kış mevsiminde hemen hiç vitamin D sentezinin olmaması ve gıdalarla yetersiz D vitamini alımı ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Yaş, cinsiyet, mevsimler, osteoporoz, UV maruziyeti, D vitamini

Introduction

Vitamin D is a complex food that is difficult to get used to; it is literally not a vitamin, but a pro-hormone. Even if some of the vitamin D is taken on a diet, its main source is ultraviolet (UV) exposure. Vitamin D is also defined as a steroid-structured vitamin synthesized in the skin along with sunlight (1). Vitamin D has versatile functions beyond calcium homeostasis as well as its traditional role in bone and muscle function (2). Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels are considered to be the main circulating forms of vitamin D and represent the body vitamin D status. Vitamin D is a fundamentally critical molecule necessary for the proper functioning of the human body. It plays an important role in musculoskeletal health, as it plays a role in the regulation of calcium and phosphorus. Obesity and chronic non-infectious disease are often clustered, including having a low vitamin D level in the body, osteoporotic stress fractures, and the risk of certain types of cancer and lowering the capacity of the immune system (3-6). In addition to making the sun feel great with its warm effect on the skin, it activates the versatile vitamin D formation that plays a role mainly in our bones, muscles and immune system. It is not always easy to renew vitamin D stores, especially in the winter season. Vitamin D reduces vitamin D stores for various reasons such as tropospheric ozone decreasing vitamin D synthesis in the skin after malnutrition and environmental pollution (7). Today, [25(OH)D] levels lower than 50 nmol/L (<20 ng/mL) are defined as deficiency, and 50-75 nmol/L (20-30 ng/mL) as deficiency (subclinical deficiency) (8). The preference of [25(OH)D] in serum can be explained by its long half-life, showing the storage status of vitamin D in the body, which is taken by diet and synthesized in the skin (9). Interestingly, between the two forms, vitamin D₂ and vitamin D₃ are metabolized as [25(OH)D] in the liver, both of which are biomarkers of vitamin D status (7). Vitamin D deficiency is an important global public health problem, especially among the elderly and closed communities, which contributes significantly to modern health costs, morbidity and mortality.

In this study, it was aimed to determine the [25(OH)D] profile of the region based on seasonal, age and gender by examining the vitamin D levels of patients who applied to Siirt Training and Research Hospital from Siirt and neighboring provinces.

Materials and Methods

The study protocol was approved by the Siirt University Faculty of Medicine Ethics Committee (decision no: 2019/09.03, date: 26.12.2019). In the study, [25(OH)D] levels requested in patients who applied to Siirt Training and Research Hospital between January 2019-January 2020 were retrospectively analyzed. The data of the patients were evaluated retrospectively from the electronic health records in the hospital database. Therefore, informed consent form could not be obtained from the patients. 31,151 individuals who applied to the hospital were included in the study. [25(OH)D] levels were determined according to the age, gender and seasons of the patients. While

analyzing the data, patient names were kept confidential and ethical rules were followed. Patients over 75 years old were disabled in age group comparisons. Plasma [25(OH)D] levels were analyzed with ADVIA Centaur XP Immunoassay system using chemiluminescence method based on optimum sample processing and high efficiency. Serum [25(OH)D] level <12 ng/mL has been considered as serious deficiency, 12-20 ng/mL mild to moderate deficiency, 21-30 ng/mL insufficiency, >30 ng/mL proficiency (8,10).

Statistical Analysis

One-Way ANOVA, Kruskal-Wallis analyzes were performed using the SPSS 15.0 package program to determine the relationship between vitamin D and age, gender and seasons. Average and standard error values are given in descriptive statistics. P<0.05 value was considered significant.

Results

Age and gender status of patients coming from Siirt and neighboring provinces to Siirt Training and Research Hospital are divided into groups according to months and seasons, and descriptive statistics, mean and standard deviation values are given in tables. Demographic information and mean [25(OH)D] levels of the patients are given in Table 1. Considering the sex of the patients; it is seen that this study consists of 21,555 women and 9,596 men. When the average of [25(OH)D] level of the patients was evaluated as total, it was found to be 15.96±0.08 ng/mL in women and 19.20±0.11 ng/mL in men. [25(OH)D] levels were statistically lower in females compared to males at p<0.01 significance level (Table 1). [25(OH)D] levels according to the age of the patients are given in Table 2. Average [25(OH)D] level in patients aged 0-15 (n=6,166) 20.59±0.14 ng/mL, average [25(OH)D] level in patients aged 16-30 (n=10,791) 15.65±0.10 Average of [25(OH)D] level in patients with age 31-45 (n=6,649) 16.28±0.14 ng/mL, average 25 in patients aged 46-60 (n=4,120) [25(OH)D] level was found to be 16.03±0.15 ng/mL, and in patients aged 61-75 (n=2,597), the average level of [25(OH)D] was 16.83±0.23. As the age variable, as a result of the regression analysis, the p value is (p<0.05) statistically significant and it can be said that the vitamin D value changes as the age progresses, especially at the highest levels in the 0-15 age group (Table 2). Kruskal-Wallis test was applied between 4 groups for seasonal differences. As a result of the test, statistical differences were seen between the seasons (Table 3). One-Way ANOVA test was used to test whether there is a relationship between vitamin D and the moon. Post-hoc test was used to

Table 1. Demographic information of patients and average 25-hydroxyvitamin D levels

Gender	n	Average (ng/mL)	p
Woman	21,555	15.96±0.08	p<0.01
Man	9,596	19.20±0.11	
Data are given as mean and standard error			

determine in which months the difference was experienced. Since the assumption of homogeneity cannot be provided, the application of variance analysis was not considered appropriate. For this reason, Kruskal-Wallis test was applied and the average values of the months are given (Table 4). Although there is no significant difference between the months of the test, it is possible to say that the vitamin D is at the lowest levels in July

Table 2. 25-hydroxyvitamin D change according to the age of the patients

Age group	n	Average (ng/mL)	p
Group 1	6,166	20.59±0.14	Group 1-2, p<0.01 Group 1-3, p<0.01 Group 1-4, p<0.01 Group 1-5, p<0.01 Group 2-3, p<0.05 Group 2-4, p<0.05 Group 2-5, p<0.01 Group 3-4, NS Group 3-5, NS Group 4-5, NS
Group 2	10,791	15.65±0.10	
Group 3	6,649	16.28±0.14	
Group 4	4,120	16.03±0.15	
Group 5	2,597	16.83±0.23	

Data are given as mean and standard error, Group 1: 0-15 years, Group 2: 16-30 years, Group 3: 31-45 years, Group 4: 46-60 years, Group 5: 61-75 years

Table 3. Seasonal variation of patients' mean 25-hydroxyvitamin D levels

Season	n	Average (ng/mL)	p
Group 1	9,615	18.03±0.10	Group 1-2, p<0.01 Group 1-3, p<0.01 Group 1-4, p<0.05 Group 2-3, p<0.05 Group 2-4, p<0.01 Group 3-4, p<0.01
Group 2	7,937	13.32±0.13	
Group 3	6,722	15.76±0.14	
Group 4	6,877	19.68±0.13	

Data are given as mean and standard error, NS: Not significant, Group 1: Autumn, Group 2: Winter, Group 3: Spring, Group 4: Summer

Table 4. Average 25-hydroxyvitamin D levels by month

Months	n	Average (ng/mL)
January	2,530	12.63±0.27
February	2,487	12.52±0.22
March	2,120	13.78±0.25
April	2,539	15.73±0.22
May	2,063	17.32±0.23
June	2,014	18.76±0.22
July	2,938	20.86±0.19
August	1,925	18.88±0.23
September	3,436	19.78±0.17
October	3,288	20.12±0.16
November	2,891	13.36±0.18
December	2,920	12.13±0.19

Data are given as mean and standard error

and August compared to July, August, September and October when the descriptive statistics are examined (Figure 1).

Discussion

Vitamin D deficiency, which is a global public health problem, is the most common in Northern Europe with 92% of the world. In Turkey emerges with a ratio of between 57-64% (11,12). It directly affects the level of vitamin D in food and beverages, as well as external factors such as direct exposure to sunlight, clothing style, localization of the place of residence, air pollution, seasonal changes (13-17). In our study, vitamin D levels of patients who applied to Siirt Training and Research Hospital from Siirt and neighboring cities were analyzed retrospectively. It was found that vitamin D levels in women were statistically significantly lower compared to men (Table 1). Bolland et al. (18) examined vitamin D levels in 1,606 female healthy post-menopausal women living in New Zealand and 378 male patients of middle and advanced age. It is said that 73% of women and 39% of men are deficient in vitamin D (18). In their studies, Hekimsoy et al. (7) examined the vitamin D levels of 391 patients over 20 years of age living in the countryside and in the countryside. Overall, they found the mean of vitamin D levels to be 16.9±13.09 ng/mL. They found that the deficiency in women was 78.7%, 66.4% more than men (7). In their study in Ankara, the mean vitamin D levels of 3,242 patients were determined to be 22.80±13.27 ng/mL, and 47% of patients (50% in women, 38% in men) <20 ng/mL levels of vitamin D were detected (19). Studies have talked about the existence of vitamin D levels similar to our results, and according to the data obtained, women have lower levels of vitamin D than men. Similarly, in our study, vitamin D was found lower in women than men (p<0.01). In the Siirt region, a lower vitamin D profile was observed in women compared to the men we thought to be related to bone mineralization status due to the high number of women

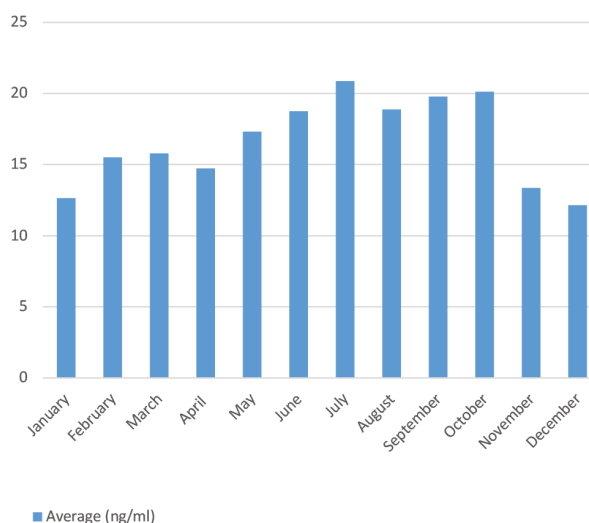


Figure 1. 25-hydroxyvitamin D levels by month

wearing traditional and closed clothes and high fertility. At the same time, it is not possible to see a significant difference between the months according to the seasonal condition, but it is possible to say that the vitamin D is lower in December and November compared to October and July when looking at the descriptive statistics.

Brustad et al. (13) measured the level of vitamin D in those living in the northern parts of the country in Norway. In those who spent the previous summer in the south of the country, they found vitamin D higher in winter measurements compared to those in the north of the country. In the study of Barger-Lux and Heaney (20), [25(OH)D] level was measured 122 nmol/L at the end of summer and 74 nmol/L at the end of the winter in men exposed to more sun in general such as construction, landscaping and farming. Whereas those with [25(OH)D] levels lower than 75 nmol/L at the end of winter were 104 nmol/L at the end of the summer, the average of those above 75 nmol/L was found as 154 nmol/L (21). The highest vitamin D levels are reached especially in the summer months, and as far as the parallels go up in northern sphere countries, very little vitamin D is synthesized in November-March periods (16,17). Ghannam et al. (22) they found 24.1 nmol/L in women between the ages of 30-40 in Saudi Arabia and 22.8 nmol/L (normal >20 nmol/L) in women between the ages of 20-30, Meddeb et al. (23) with a similar study, they found 35.07 nmol/L in closed clothing in January-March in Tunisia and 42.5 nmol/L in closed clothing (22,23). In Australia, vitamin D level was found below the normal value (22.5 nmol/L) in 80% of closed clothing (24). Güzel et al. (25) in Adana province, they measured [25(OH)D] level of extremity and uncovered women and women with closed clothing including hands and faces, 53.9 ng/mL and 33.1 ng/mL, respectively, in August-September (25). In the study in the young adult group in India, vitamin D was found to be 38.7 nmol/L in women with open arms and forearms, and 47.5 nmol/L in rural women with more body areas living in the villages (26). Considering the data obtained in this study, it is understood that [25(OH)D] levels are at low levels. It has been observed that [25(OH)D], which is low in winter and spring, is high in summer and autumn exposed to intense rays of the sun, but is lower than the desired levels in all four seasons. This low level of vitamin D may be associated with the absence of almost any vitamin D synthesis in the winter season and inadequate vitamin D intake with foods. In order to regulate the low vitamin D profile, vitamin supplements, various nutritional supplements, abundant sun and stay away from stress may be recommended. Oxidative stress, which underlies all metabolic diseases, also negatively affects vitamin levels. Therefore, combating oxidative damage can be an effective method over vitamin D. In a study conducted in rats, it is understood that the original new synthetic compounds are effective on oxidative stress pathways and regulate malondialdehyde and vitamins (27). Effective and continuous solutions should be sought with these and similar studies.

Study Limitations

There is a need for extensive studies in which the major limitation of this study has been determined the links between the vitamin D profile and metabolic bone diseases.

Conclusion

In this region where our study is conducted, vitamin D deficiency also occurs in the summer period, in this region where women wear clothes that cover the parts other than the face and hands, and that it is worn indoors according to relatively western provinces in men. The main reason for the difference in our study groups is that the highest vitamin D synthesis during the year is in the summer season, clothing differences affect this and the sun exposure continues in the autumn. In recent years, interest in the potential benefits of vitamin D has been increasing. This situation has arisen from the interpretation of the results obtained from osteoporotic fracture studies, vitamin D and calcium meta-analyses. Serum vitamin D levels include calcium, phosphorus, fibroblast growth factor-23, parathormone, etc. It is regulated by and kept in homeostatic balance. The data obtained in this study will require new and more comprehensive studies on the relationship of low vitamin D profile of the region and metabolic bone diseases such as osteomalacia and osteoporosis, as well as cancer, diabetes, multiple sclerosis and cardiovascular diseases.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was conducted in Siirt Training and Research Hospital with the approval of the Siirt University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (decision no: 2019/09.03, date: 26.12.2019).

Informed Consent: Informed consent form could not be obtained from the patients.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: N.Ö.A., Design: N.Ö.A., O.Ö., Data Collection or Processing: N.Ö.A., O.Ö., Analysis or Interpretation: N.Ö.A., O.Ö., Literature Search: N.Ö.A., Writing: N.Ö.A., O.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008;17:6-10.
2. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White J, Dawson-Hughes B. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *P Endocr Rev* 2019;1;40:1109-51.
3. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vase Pharmacol* 2009;7:414-22.
4. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:365-79.

5. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71-83.
6. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. Way of inflammation: Metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* 2012;249:218-38.
7. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782-8.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON); 2015.
9. Halıcıoğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak, I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:53-60.
10. Telo S, Kaman D, Akgöl G. Alteration of Vitamin D Levels According to Age, Gender and Seasons in Elazığ. *Firat Med J* 2017;22:29-33.
11. Gois P, Ferreira D, Olenski S, Seguro A. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor. *Nutrients* 2017;9:651.
12. Büyükdere Y, Ayaz A. Evaluation of the association between tuberculosis and vitamin d: current approaches. *Sakarya Med J* 2019;9:565-73.
13. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2003;7:327-35.
14. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalance of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
15. Kull M, Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health* 2009;9:22.
16. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR, et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and hormone, bone resorption, and fractures: The geelong osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2004;19:752-8.
17. Van der MIA, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW, et al. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect* 2007;115:1132-9.
18. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007;86:959-64.
19. Ögüş E, Süner H, Kılınc AŞ, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, et al. Evaluation of vitamin D levels by months, sex and age. *Ankara Med J* 2015;15:1-5.
20. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4952-6.
21. Şahin Z, Kumbasar F, Yiğit S, Yaman V, Turhan B, Kartal İ. The effect of dressing style on vitamin D level in winter. *Turk J Osteoporos* 2011;17:6-9.
22. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, Khan BA. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999;65:23-8.
23. Meddeb N, Sahlı H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005;16:180-3.
24. Grover SR, Morley R. Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. *Med J Aust* 2001;175:251-2.
25. Güzel R, Kozanoğlu E, Güler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2007;115:1132-9.
26. Harinarayan CV, Ramalakshmi T, Prasad UV, Sudhakar D. Vitamin D status in andhra pradesh: a population based study. *Indian J Med Res* 2008;127:211-8.
27. Alayunt NO, Karatepe M, Parlak AE, Ulas M, Turkoglu S, Daştan SD, et al. The effects of some bis-1, 2, 4-triazole containing aminomethyl derivatives on MDA levels and vitamins in tissues of rats. *J Chem Soc Pak* 2019;41:707-13.



Spina Bifidalı Çocuklarda Kırık Gelişimi

Fractures in Children with Spina Bifida

© Ahmet Hamdi Akgülle, © Feyza Nur Yücel*, © Evrim Karadağ Saygı**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Sinop Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Sinop, Türkiye

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde takipli spina bifidalı çocuklarda kırık sıklığı ve bu durumla ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2000-2018 yılları arasında takip edilen 450 spina bifidalı hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük incelenerek, hastalar kırık gelişme sıklığı, ilk kırık gelişme yaşı, lezyon seviyesi, ambulasyon kapasitesi, ilk fizik tedaviye başlama yaşı, kırığın geliştiği bölge, kırık mekanizması gibi faktörler açısından değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen 450 hastada kırık oranı %5,7 olarak saptandı. Ambulasyon kapasitesinin az olması ve yüksek seviye lezyonla kırık gelişme riski arasında ilişki varken, fizik tedaviye erken başlamanın kırık gelişimi açısından bir koruyuculuğu gözlenmedi.

Sonuç: Bu verilere göre spina bifidalı hasta grubunda kırıklar daha sık görülürken, mobilizasyonun süresinin değil, kalitesinin kırık gelişim riskinde daha önemli bir faktör olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Spina bifida, kırık, ambulasyon kapasitesi, immobilizasyon

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the frequency of fractures and related factors in children with spina bifida who were followed up in our hospital.

Materials and Methods: By retrospectively examination of the medical records of 450 patients with spina bifida, who were followed up by our clinic between 2000 and 2018, the patients were evaluated in terms of factors such as frequency of fracture, age of the first fracture, lesion level, ambulation capacity, physical therapy initiation age, fracture site and mechanism.

Results: In the 450 patients examined, the fracture rate was 5.7%. While there was a relationship between low ambulatory capacity and high-level lesions and fracture risk, the early initiation of physical therapy did not protect against fracture.

Conclusion: According to these data, fractures are more common in patients with spina bifida. It was concluded that the quality of mobilisation, not the duration, was the more important risk factor for fracture.

Keywords: Spina bifida, fracture, ambulation capacity, immobilisation

Giriş

Spina bifida (meningomyelose) embriyogenez sırasında nöral tüpün kaudal füzyonunun tamamlanamaması sonucu oluşan bir grup kompleks konjenital anomaliyi ifade eder (1). Çocukluk çağında serebral palsiden sonra en sık görülen engellilik sebebidir ve insidansı dünya çapında bölgesel değişiklik göstermekle birlikte ortalama 1/1.000 doğum olarak bilinmektedir (2). Ülkemiz verilerine bakıldığında ise bu oran yaklaşık 3/1.000 olup dünya ortalamasının üzerindedir (3). Tanı, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerindeki gelişmelerle birlikte spina bifida hastalarının yaşam sürelerinde uzamaya paralel şekilde bu hastalarda görülen komplikasyonlarda da artış izlenmektedir.

Kırık gelişimi bu komplikasyonlardan biri olup spina bifidalı çocuklarda görülme oranı %11-30 arasında değişmektedir (4). Bu hastalarda kırık gelişimi sekonder osteoporozla neden olan fiziksel inaktivite, alt ekstremitelerde azalmış yük aktarımı ile bozulmuş duyu ve motor kontrol başta olmak üzere pek çok faktör ile ilişkilendirilmektedir (4). Kırıklar sıklıkla alt ekstremitelerde en sık femur ve tibiada, çoğunlukla non-ambuluvar hastalarda meydana gelmektedir (5). Fraktür öyküsü olan hastaların çoğunda herhangi bir yakınma ya da majör travma öyküsü bulunmaması bu çocuklarda kırık sayısının gerçekte tahmin edilenden daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (6). Kırıkların hastaların bakımını ve rehabilitasyon sürecini olumsuz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Feyza Nur Yücel, Sinop Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Sinop, Türkiye

Tel.: +90 538 557 70 59 **E-posta:** dr.fny28@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7438-6047

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.09.2020

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

etkilemesi sık görülen bu komplikasyon için koruyucu önlemlerin alınmasını gerektirmektedir. Başta kırıkların önlenmesi olmak üzere mevcut kırıkların erken tanı ve tedavisi ile bu hastalarda kırık ilişkili morbiditede azalma sağlamak mümkündür. Bu çalışmada hastanemizde takipli spina bifidalı çocuk hastalarda kırık sıklığının ve eşlik eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde retrospektif ve kesitsel olarak gerçekleştirildi. Bu kapsamda pediatrik rehabilitasyon polikliniğine kayıtlı 0-18 yaş arası spina bifida tanılı 450 hastanın 2000-2018 yılları arasındaki medikal kayıtları incelenerek hastaların kırık öyküsü araştırıldı. Ek olarak 2018 yılı içerisinde hastanemiz çocuk acil servisinde kırık saptanan spina bifida hastaları incelenerek kaydedildi. Spina bifida okült ve izole kaudal regresyon sendromu tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı (6). Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak (protokol no: 09.2018.593, tarih: 07.09.2018) Helsinki Deklarasyonu İlkeleri uyarınca gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan sözel ve yazılı onam alındı. Çalışmada demografik veri olarak yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi; hastalık ilişkili parametrelerden motor seviye, eşlik eden hidrosefali, şant ve revizyon öyküsü, idrar ve gaita inkontinansı, temiz aralıklı kateterizasyon sayısı, rehabilitasyona başlama yaşı ve haftalık fizik tedavi seans sayısı ile hastanın ambulasyon durumu kaydedildi. Kırık yaşı, sayısı, lokalizasyonu, oluş mekanizması, tedavi yöntemi ve kırık sonrası immobilizasyon süresi de kaydedilerek veri toplama işlemi tamamlandı. Motor seviye hastanın poliklinik kabulünde Uluslararası Miyelodisplazi Çalışma Grubu kriterlerine göre belirlenen seviyeler torakal (T1-12), lomber [üst (L1-2) ve alt lomber (L3-5)] ile sakral şeklinde gruplandırılarak kaydedildi (7). Hidrosefali ve şant varlığı hastanın önceki kranial görüntülemeleri ve resmi radyoloji raporlarıyla teyit edildi. Hastaların ambulasyon durumu Hoffer Ambulasyon skalasına göre toplum içi, ev içi ve terapötik ambulasyon ile ambulator olmayan olarak sınıflandırıldı (8). Kırık özellikleri kapsamında kırığın meydana geldiği kemik (femur, tibia ve diğer) ve kemikteki lokalizasyonu (proksimal, shaft ve distal uç) kaydedilirken oluş mekanizması travmatik ve spontan olarak ikiye ayrıldı. Hastane sisteminde kayıtlı hasta grafileri ile kırık lokalizasyonu ve sayısı doğrulandı. Minör travma öyküsü olan hastalar spontan grubuna dahil edildi. Tedavi cerrahi veya konservatif olarak ayrılırken multipl kırık öyküsü olan hastalar için cerrahi ve konservatif tedaviyi birlikte kapsayan üçüncü bir grup oluşturuldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-16 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra korelasyon analizi Sperman testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Takip ve tedavisi devam eden 450 spina bifida hastasının tarandığı veri havuzunda 24 hastada toplamda 43 kırık tespit edildi. Fraktür sayısı ortalaması $1,8 \pm 0,9$ iken %54,2 hastada tekrarlayan kırık öyküsü mevcuttu. İlk kırık %79,2 femurda lokalize ve bunu tibia kırıkları takip ediyor (Şekil 1, 2). Kırıkların %70,8'i herhangi bir travma olmaksızın kendiliğinden gelişmişti. On üç hastada 1, 9 hastada 2, 3 hastada 3 ve 1 hastada 5 kırık tespit edildi. İlk kırık yaşı $5,3 \pm 3,6$ /yıl ve immobilizasyon süresi $2,3 \pm 1,1$ /ay şeklindeydi. Demografik ve klinik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Non-ambulator spina bifidalarda kırık sayısı daha çok ve ilk kırık görülme yaşı daha erkendir (sırasıyla $r=0,413$, $p=0,45$; $r=-0,394$, $p=0,56$). Hastaların erken fizik tedaviye başlanarak erken vertikalize edilmeleri kırık gelişimi açısından önleyici faktör oluşturmamaktadır. Yirmi dört hastanın 19'unda ilk kırık femurda gelişmiştir. İlk kırığın oluşum yaşı ile rekürren kırık sayısı arasında bir ilişki bulunmamıştır.



Şekil 1. Torakal seviyeli spina bifidalı hastada düzensiz kallus oluşumu ile birlikte deplase femur shaft fraktürü



Şekil 2. Üst lomber seviyeli spina bifidalı hastada iyileşmiş bilateral femur distal uç fraktürü ile birlikte sağ tibia proksimalde fraktür

Tartışma

Spina bifidalı hastalar patolojik kırıklar açısından risk grubundadırlar. Özellikle çocuklarda, lokal ve sistemik faktörlere bağlı olarak kemik kalitesi normal popülasyona göre daha kötüdür (4,9). Quan ve ark. (10) patolojik kırıkları olanlarda daha fazla olmak üzere spina bifidalı çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun azalmış olduğunu göstermişlerdir.

Çocukluk yaş döneminde ekstremitelerde kırıklar %11-30 oranlarında bildirilmektedir (4). Yüksek anatomik seviyede lezyon ve ambulasyon kapasitesinin az olması kırık için temel risk faktörleri olarak belirlenmiştir (7,11). Aynı şekilde, cerrahi sonrası ve kırık tedavisi için yapılan iatrojenik immobilizasyon da kırık için bağımsız bir risk faktörüdür (12). Epidemiyolojik çalışmalarda yaş gruplarına göre de kırık sıklığının değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (6,11).

Çalışmamızda 450 çocukta 26 kırık (%5,7) tespit ettik. Kırık görülme sıklığı; bağımsız ambulasyonu kısıtlı olan çocuklarda ve orta-alt torakal lezyonu olanlarda daha fazlaydı. Kırıklar daha çok distal femurda, spontan olarak meydana gelmiş ve çoğunlukla konservatif olarak tedavi edilmişlerdi. İlk kırığın görülmesi ortalama 5,3±3,6 yaş iken ilk kırığın oluşma yaşı ile tekrarlayan kırık arasında ilişki saptamadık. Çalışmamızda hastaların erken fizik tedavi ile vertikalize edilmiş olmasının da kırık gelişimini önleme açısından etkili bir faktör olmadığını saptadık.

Sunduğumuz hasta grubunda kırık görülme oranı literatürde daha önce bildirilmiş oranlardan belirgin olarak daha düşüktü. Lock ve Aronson'un (13) 1989'da bildirdiği %20'lik orandan sonra, daha yakın zamanlı çalışmalarda Trinh ve ark. (6), Aliatakis ve ark. (11), Akbar ve ark. (14) sırasıyla kırık görülme oranlarını %10,9, %13 ve %11 olarak yayınlamışlardı. İlerleyen yıllarla beraber artan fizyoterapi ve ortezleme imkanları ile birlikte çocukların daha iyi mobilize olması sayesinde artan kemik kalitesinin bu olumlu sonucu doğurabileceği düşünülmekle beraber literatürde bu çıkarımı destekleyecek yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır. Serimizdeki tespit edilen bu oranın önceki çalışmalardan daha düşük olmasını açıklayabilecek en mümkün durum; kliniğimizce takip edilen hastaların kırıklarına tanı koyulamamış olması veya kırık geçirdikleri dönemde hastanemiz ortopedi kliniği yerine, evlerine daha yakın başka bir kliniği

başvurması veya ailelerin kırığın farkına varmamaları şeklinde düşünülebilir. Çalışmamızın yapısı gereği sadece hastanemizdeki mevcut medikal kayıtlar incelenmiş, tüm hastalar çağılarak alt ekstremitelerde grafileri çekilerek bir tarama yapılmamıştır. Bahsedilen şekilde bir tarama yapıldığı takdirde tanı konulmamış kırıklara ait kallus görünümünün tespiti ile literatüre yakın kırık oranlarına ulaşabileceğimiz tahmin edilebilir.

Ağrı duyusu olmayan ekstremitelerde kırık, sıklıkla enfeksiyon tablosunu taklit etmektedir (15). Çalışmamızda bu konuda net bir veri olmamakla beraber, hastaların acil servise kırık şüphesi ağrı ve kemikte patolojik hareket yerine, ekstremitelerde ısı artışı ve kızarıklık ile başvurması sonrası patolojik kırık ayırıcı tanıda geri planda düşünülebilmekte ve ortopedi konsültasyonu gecikerek istenebilmektedir. Spina bifidalı bir çocuk için uzun kemik akut osteomyelit ön tanısı ile konsültasyon istendiğinde, patolojik kırık akla gelmeli ve aranmalıdır (16). Kronik idrar yolu enfeksiyonuna bağlı sedimantasyon yüksekliği ve kırık hematoma bağlı ateş varlığı yanıtıcı olmamalıdır (17).

Trinh ve ark. (6) 2 yaş üzeri spina bifidalı 146 çocuğu incelediği kohort çalışmasında bağımsız ambule olamayan hastalarda kırık riskini ambule olabilenlere oranla 9,6 kat daha yüksek olarak bildirmiştir. Çalışmamızda kırıkların %54,2'si bağımsız ambule olamayan çocuklarda görülmüştür. Kırıklar lezyonun seviyesine göre ayrıldıklarında torakal lezyonları olan hastalardaki kırıklar tüm kırıkların %64,5'ini oluşturmaktaydı. Benzer bir şekilde, Dosa ve ark. (5) 221 spina bifidalı hastayı inceledikleri çalışmalarında sadece lezyon seviyesinin kırık gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aliatakis ve ark. (11) aynı zamanda daha erken vertikalize edilmiş olmanın kırık gelişimi açısından koruyucu olmadığını göstermişken, biz de çalışmamızda fizik tedaviye erken başlamış olmanın kırık gelişimi açısından koruyucu olduğuna ait bir bulgu bulamadık. Bu bulgular ışığında ambulasyonun "kalitesi" kırık gelişimi açısından etkili iken, ambulasyonun süresinin benzer bir etkiye sahip olmadığı sonucunun çıkarılabileceğini düşündük. Çalışmamızda aynı zamanda şanti ve inkontinansı olan hastalarda da kırık daha fazlaydı. Bu bulgular lezyonun daha yüksek seviyeli olması ile paralel olarak değerlendirildi.

Hastalarımızda ilk kırık görülme yaşı 5,3±3,6 yıl olarak belirlendi ve ilk kırığın erken görülmesi ile tekrarlayan kırık gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Aliatakis ve ark. (11) 210 hastayı taradıkları çalışmalarında kırık için bilinen risk faktörlerini yaş gruplarına göre değerlendirmişlerdi. Bahsedilen çalışmada ilk kırık görülme yaşı ile ilgili bimodal bir dağılım görülmüş, ilk kırığı 6 yaş öncesi görülen hastalarda ilerleyen dönemde tekrarlayan kırık görülme sıklığı daha fazla olarak bildirilmişti. Serimizde taranan hasta sayısı daha fazla olsa dahi kırık gelişen hasta sayısının daha az olmasından dolayı iki çalışmayı bu açıdan karşılaştırmayı uygun görmedik. Dosa ve ark. (5) tüm yaş gruplarını inceleyerek ilk kırık yaşı ortalamasını 11 olarak bulmuşlar ve adolesan dönemde kırık sıklığını çocukluk çağından daha fazla olarak bildirmişlerdi; aynı şekilde erişkin yaş grubu hastalar çalışma grubumuzda olmadığından bu şekilde bir karşılaştırma yapmak için elimizde yeterli veri yoktu (5).

Tablo 1. Demografik ve klinik veriler

Yaş	9,1±4,6
Cinsiyet (kız/erkek)	16/8
Seviye	
Torakal	16 (%66,7)
Lomber	8 (%33,3)
Sakral	-
Ambulasyon düzeyi	
Toplum içi ambule	5 (%20,8)
Ev içi ambule	1 (%4,2)
Töropatik ambule	5 (%20,8)
Non-ambulatuar	13 (%54,2)
Ventriküloperitoneal şant varlığı (var/yok)	18/6
Şant revizyonu (var/yok)	9/15

Minör travma ve spontan gelişen kırıklar literatürle uyumlu şekilde çalışma grubumuzda da daha fazlaydı. Bu hasta grubunda, transport veya eklem manipülasyonu esnasında kırık gelişme riski akılda tutulmalı ve bu hususta daha fazla dikkatli olunması gerektiği gerçeği gözden kaçırılmamalıdır. Aynı şekilde immobilizasyon sonrası kırık riski arttığından, kırık-alçı-kırık-alçı zincirini kırmak için konservatif tedavide alçı süresi 4 haftadan uzun tutulmamaya gayret edilmelidir (12). Mümkünse kırık veya cerrahi sonrası yapılan alçı içinde de çocuk vertikalize edilerek kemik kalitesinde daha da kötüleşmenin önüne geçilmelidir (16). Parsch (12), 1.400 çocuğun tarandığı, 173 kırığın incelendiği çalışmasında alçı immobilizasyonu gerektiren cerrahiler sonrası kırık oluşumunun belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. Serimizdeki hastaların da tedavileri sıklıkla konservatif şekilde yapılmışken, ortalama immobilizasyon süremizin önerilenden daha uzun (2,2 ay) olması, muhtemelen klinik içi kararlaştırılmış bir algoritmanın olmaması ve kırık takiplerinin farklı ekipler tarafından yapılmasından kaynaklanabilir. Distal femur ve distal tibia literatürde en yüksek oranda kırık görüldüğü bildirilen kemik lokalizasyonlarıyken çalışmamızda da benzer şekilde distal femurda daha sık kırıkla karşılaştık (4,11,16).

Kemik kalitesinin monitörize edilmesi, genel olarak kabul edilmiş olsa dahi rutin kemik mineral dansitometresi [çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA)] çekiminin yapılması önerilmez. Kontraktürler ve önceki operasyonlara ait implantlar nedeni ile DEXA takibinin her hastada yapılması mümkün olmayabilir. Retrospektif olarak hasta dosyaları incelendiğinde biz de tüm hastaların DEXA sonuçlarına ulaşamadık. Bundan dolayı kırığı olan ve olmayan hastalar arası DEXA sonucu ile kırık arasında bir ilişkiyi kendi serimizde değerlendirmek mümkün olmadı. Szalay ve Cheema (18), Spina bifidalı hastalarda rutin DEXA yerine lateral distal femur taraması ile kemik yoğunluğu takibi yapılmasını önermekteydi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda retrospektif olarak hasta dosyaları incelendiğinden dolayı benzer çalışmalar gibi biz de tüm hastaların DEXA sonuçlarına ulaşamadık. Bundan dolayı kırığı olan ve olmayan hastaların DEXA sonuçları ile kırık ilişkisini kendi serimizde değerlendiremedik. Takipli hastaların tüm kırıklarda merkezimize başvurmamış olması ve spina bifida hastalarındaki duyu kaybı nedeniyle bu hastalardaki tüm kırıkların saptanması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Sonuç

Spina bifidalı çocuklarda kırık gelişimi için pek çok risk faktörü bulunmakta olup düşük ambulasyon kapasitesi ve duyu defisiti nedeniyle kırıklar kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. D vitamini değerleri de düşük olan spina bifidalı çocukların kemik kalitesi ve kırık gelişimi açısından yakın takibi ve gerektiğinde medikal tedavi desteği önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak (protokol no:

09.2018.593, tarih: 07.09.2018) Helsinki Deklarasyonu İlkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan sözel ve yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.K.S., A.H.A., F.N.Y., Konsept: E.K.S., Dizayn: E.K.S., Veri Toplama veya İşleme: F.N.Y., Analiz veya Yorumlama: E.K.S., Literatür Arama: E.K.S., A.H.A., F.N.Y., Yazan: E.K.S., A.H.A., F.N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma sırasında finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne JM, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004;364:1885-95.
2. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. *Birth Defects Res.* 2019 Nov 15;111:1455-67. doi: 10.1002/bdr2.1380.
3. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2004;79-84.
4. Marreiros H. Update on bone fragility in spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med* 2018;11:265-81.
5. Dosa NP, Eckrich M, Katz DA, Turk M, Liptak GS. Incidence, prevalence, and characteristics of fractures in children, adolescents, and adults with spina bifida. *J Spinal Cord Med* 2007;30 (Suppl 1):S5-9.
6. Trinh A, Wong P, Brown J, S Hennel S, Ebeling PR, Fuller PJ, et al. Fractures in spina bifida from childhood to young adulthood. *Osteoporos Int* 2017;28:399-406.
7. Marreiros H, Monteiro L, Loff C, Calado E. Fractures in children and adolescents with spina bifida: the experience of a Portuguese tertiary-care hospital. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:754-9.
8. Hoffer MM, Feiwel E, Perry R, Perry J, Bonnett C. Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:137-48.
9. Okurowska-Zawada B, Konstantynowicz J, Kułak W, Kaczmarski M, Piotrowska-Jastrzebska J, Sienkiewicz D, et al. Assessment of risk factors for osteoporosis and fractures in children with meningomyelocele. *Adv Med Sci* 2009;54:247-52.
10. Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Bone mineral density in children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1998;102:e34.
11. Aliatakis N, Schneider J, Spors B, Mohr N, Lebek S, Seidel U, et al. Age-specific occurrence of pathological fractures in patients with spina bifida. *Eur J Pediatr* 2020:1-7.
12. Parsch K. Origin and treatment of fractures in spina bifida. *Eur J pediatr Surg* 1991;1:298-306.
13. Lock T, Aronson D. Fractures in patients who have myelomeningocele. *J Bone Jt Surg* 1989;71:1153-7.
14. Akbar M, Bresch B, Ralss P, Fürstenberg CH, Bruckner T, Seyler T, et al. Fractures in myelomeningocele. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2010;11:175-82.
15. Townsend PF, Cowell HR, Steg NL. Lower extremity fractures simulating infection in myelomeningocele. *Clin Orthop Relat Res* 1979:255-9.
16. Swaroop VT, Dias L, Meningomyelocele. In Weinstein SL, Flynn JM, editors. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 7th ed. Philadelphia, LWW; 2014. p. 555-86.
17. Akgülle AH, Yalçın S. Spina Bifida. In: Çullu E, editör. *Çocuk Ortopedi*. Bayçınar Tıbbi Yayıncılık: İstanbul; 2012. p. 399-414.
18. Szalay EA, Cheema A. Children with spina bifida are at risk for low bone density. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1253-7.



Morphology of Proximal Cortical Epiphysis Bone of Ovariectomized *Rattus Norvegicus*

Ovariectomize Rattus Norvegicus'un Proksimal Kortikal Epifiz Kemiğinin Morfolojisi

✉ Neng Nenden Mulyaningsih, ✉ Ariadne Lakshmidewi Juwono, ✉ Djarwani Soeharso Soejoko, ✉ Dewi Apri Astuti*

Universitas Indonesia Faculty of Mathematics and Natural Sciences (FMIPA), Department of Physics, Depok 16424, Indonesia
*Bogor Agricultural University Faculty of Animal Sciences, Department of Nutrition and Feed Technology, Bogor 16680, Indonesia

Abstract

Objective: Osteoporosis could affect anyone, both men and women and young and old. This study aimed to analyse the morphology of ovariectomy (OVX) to the proximal cortical epiphysis bone using scanning electron microscope (SEM) and transmission electron microscope (TEM) on ovariectomised rat models.

Materials and Methods: The analysed bones were the cortical femur bones taken from ovariectomised female *Rattus norvegicus*. Characterisation was performed from the third week of OVX and continued at the fifth, seventh and ninth weeks. The analysis was focused on two levels of structure, including the microstructure level with a magnification of 100 µm, which was obtained from SEM images to analyse the shape and intensity of the bone cavity, and the nanostructure level with a magnification of 50 nm, which was obtained from TEM images to analyse the bone apatite crystals.

Results: At the microstructure level, the cavity that appeared in 9-week-old ovariectomised rats was found to increase by 68.9% compared to that of the control group (non-OVX). In addition, at the nanostructure level, the plate, tablet and overlapping apatite crystals were present in both the non-OVX and OVX rats. However, a tendency of the tablet size of apatite crystals to decline was observed in the ovariectomised rats group.

Conclusion: White female *Rattus norvegicus* showed osteoporosis conditions based on the morphology and percentage of cavities at 9 weeks of OVX. In addition, OVX lowered the size of apatite crystals.

Keywords: Osteoporosis, ovariectomy, morphology of bone, bone cavity, bone apatite crystals

Öz

Amaç: Osteoporoz tüm yaşlardaki kadın ve erkek bireyleri etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı ovariektomi (OVX) proksimal kortikal epifiz kemiğinin morfolojisini, ovariektomize edilmiş sıçan modellerinde taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanarak analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: Analiz edilen kemikler ovariektomize *Rattus norvegicus* dişi sıçanlardan alınan kortikal femur kemikleriydi. OVX'in beşinci, yedinci ve dokuzuncu haftada devam etmesinden bu yana üçüncü haftadan itibaren karakterizasyon yapıldı. Analiz, TEM yapısından elde edilen kemik çukurunun ve nanoyapı seviyesinin şeklini ve yoğunluğunu analiz etmek için SEM görüntülerinden elde edilen 100 µm büyütme mikroyapı seviyesi olan iki yapı seviyesine odaklanıyordu - TEM görüntülerinden elde edilen 50 nm'lik bir büyütme ile nanoyapı seviyesinin analiz edilmesi - kemik analizi apatit kristalleri.

Bulgular: Mikroyapı düzeyinde, OVX'ten bu yana 9 haftalık sıçanlarda ortaya çıkan boşluğun kontrol grubuna (OVX olmayan) kıyasla %68,9 arttığı tespit edildi. Nanoyapı düzeyinde, plaka, tablet ve örtüşen apatit kristallerinin hem OVX olmayan hem de OVX sıçanlarında mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, ovariektomize edilmiş sıçanlar grubunda, apatit kristallerinin tablet boyutunun düşme eğilimi vardı.

Sonuç: *Rattus norvegicus* beyaz sıçanlarının dişileri OVX'ten bu yana 9. haftada morfolojiye ve oyukların yüzdesine dayanan osteoporoz koşulları göstermiştir. OVX ayrıca apatit kristallerinin boyutunu da düşürdü.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, ovariektomi, kemik morfolojisi, kemik boşluğu, kemik apatit kristalleri

Introduction

The process of bone regeneration is influenced by many hormones, including the estrogen hormone (1,2). Changes in hormone levels can affect of bone density (3). In women, the estrogen hormone is needed to maintain bone health (4). After menopause, the estrogen levels in the body decrease which also results in a dramatic decrease in bone density (5). In women who are still fertile there can be also a decrease in estrogen levels, one of the contributing factors is the ovary removal [ovariectomy (OVX)] (6). Therefore, the interference with estrogen-producing organs can be at risk for osteoporosis, because estrogen helps to absorb calcium into the bone, so that bone density decreases and this condition causes bones to become porous and prone to cracking (7-10).

Osteoporosis can occur to everyone, but some people are more at risk and experience this condition more quickly than others. Osteoporosis is generally only known after a fracture is founded in the bone, after a person has experienced a mild fall (11-13). Fractures usually occur in the spine (14), wrist (15) or groin (16). People with osteoporosis rarely know early that they suffer from osteoporosis, because there are no special characteristics. Usually the people are aware when the osteoporosis at an advanced stage.

Hierarchically, bones were divided into five levels, namely nanostructures (ranging from few nanometers to several hundred nanometers), sub-microstructural level (spanning 1 to a few microns), microstructural level (tenths to hundreds microns), mesostructural level (several hundred microns to several millimeters), and macrostructural level (several millimeters to several centimeters, depending on the species) (17,18). Bone quality can be investigated visually based on its shape and structure using scanning electron microscope (SEM) and transmission electron microscope (TEM) observations. SEM is used to analyze the surface of the bone at the microstructure level, while TEM is used to analyze the crystal structure in the bone at the nanostructure level (19,20). There has been no advanced study about ovariectomized rats in certain times in their micro and nano structure levels. In this study, SEM and TEM were employed to analyze the morphology of the femur from ovariectomized rats.

Most previous studies have reported a result of characterization with SEM or TEM for normal bone and osteoporosis (21,22). In a microstructure level, osteoporosis has more cavities than normal bones. However, there were no studies that show the number of cavities that were owned by each normal bone and osteoporosis bone. Likewise on the nanostructure level, osteoporosis rats have a smaller apatite crystal size compared to normal rats, but no one has mentioned how fast the crystal size decreases. Furthermore, we aimed to determine the cavity intensity and crystal size of apatite from rats that were ovariectomized every two weeks until the ninth week since OVX.

Materials and Methods

Sample Preparation

Proximal cortical epiphysis bone material was extracted from a femur of female Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus* species) at 12 weeks of age and (235.0±5.2) g of weight. Samples were collected at National Agency of Drug and Food Control. The rats were fed with a control diet (AIN 93G), water, and fed ad libitum. The animals were divided into two groups: unoperated basal control rats (non-OVX rats) and ovariectomized rats (OVX rats). The non-OVX rats were sacrificed at 12 weeks of age, and their femur bones were dissected, which will be hereafter designated as control femur (FC). The rats ovariectomized at 12 weeks of age were sacrificed at 3 (FO3), 5 (FO5), 7 (FO7) and 9 (FO9) weeks after OVX and the femur bodies were harvested. Animal maintenance and OVX were carried out at the Laboratory of Experimental Surgery, Division of Surgery and Radiology, Department of Animal Husbandry, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University. Bone sample preparation and morphological characterization were carried out at the SEM and TEM Laboratory University of Indonesia.

Characterization

Bone microstructure and nanostructure can be identified based on the analysis of images from SEM and TEM respectively. One indicator of osteoporosis is enlargement of the cavities in the bone which results in bone loss. The femur bone was the proximal cortical epiphyseal part. This part is one of the parts that are often found in fractures of bones that have osteoporosis. SEM images were processed using the ImageJ application and the data were presented in the form of histograms and percentage of cavity intensity. TEM characterization was carried out to analyze the crystal structure of the bone and measured apatite crystal size.

Statistical Analysis

Numerical data were presented as the mean and standard deviation. The data were presented as the number and percentage. An unpaired two sample t-test was used to analyze the statistical significance of crystal size in normal and ovariectomized rats. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Microstructure

The SEM image of the control group (Figure 1a) shows that the surface was still flat and compact. In the group of rats which were ovariectomized starting from FO3 (Figure 1b), it is clear that the appearance of fine fibers and more holes, almost evenly on all the bone. The fibers in the FO5 (Figure 1c) group were rougher and the holes were deeper. In the FO7 (Figure 1d) and FO9 (Figure 1e) groups they are appeared to be mixed of flat and fibrous texture and visible holes unite, so that the hole becomes wide and the surface becomes coarser. The rough and enlarged

surface of the hole indicate the presence of minerals lost in the bone. One of the minerals lost in the bone that is calcium (23).

Percentage of Cavity Intensity

In addition to visual observations of SEM images, pixel analysis of SEM images were also carried out through histogram data with the ImageJ application as shown in Figure 1f-j. Based on that figure, the group of ovariectomized rats had histograms which increasingly shifted more black areas. Areas that were black or dark relate to cavities in the bone. In the control group, the histogram was more dominant in the white area, which means fewer cavities. The longer the time since OVX, the lower the average intensity. The average value of intensity was proportional to the white area.

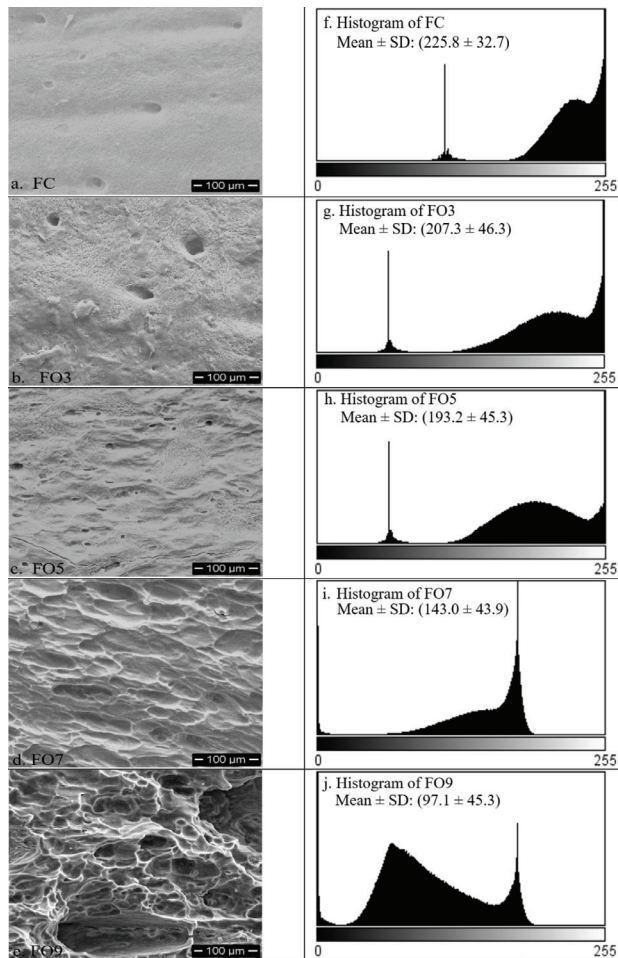


Figure 1. Electron microscopy and histogram of femur (1,000 times): (a) non-ovariectomy (OVX) rats; (b) rats were sacrificed at 3 weeks after OVX; (c) rats were sacrificed at 5 weeks after OVX; (d) rats were sacrificed at 7 weeks after OVX; (e) rats were sacrificed at 9 weeks after OVX; (f) histogram for non-OVX rats; (g) histogram for rats were sacrificed at 3 weeks after OVX; (h) histogram for rats were sacrificed at 5 weeks after OVX; (i) histogram for rats were sacrificed at 7 weeks after OVX; (j) histogram for rats were sacrificed at 9 weeks after OVX.

FC: Non-ovariectomy rats, FO3-FO9: Rats were sacrificed at 3-9 weeks after ovariectomy, SD: Standard deviation

The average cavity intensity from the histogram data of the SEM image of the femur bone is shown in Table 1. From that table, the average intensity for the control group/FC (225.8±32.7) pixel and for the FO9 group (97.1±45.3) pixel, with the percentage of cavity intensity respectively at 14.5% and 46.6%. Based on the percentage of cavity intensity, nine weeks after OVX, the cavity in the femur bone increased by 68.9%. The cavity that appears in FO9 group rats can lead bones to become brittle and easily broken if the bones are exposed to a hard object (24).

Nanostructure

The results of TEM characterization are shown in Figure 2. Based on the TEM images, the basic shapes in each image were visible, which were crystal structures that resemble plate, tablet (elongated oval) and overlapping apatite. The three forms are shown in different signs in the figure. The arrow signs are for plate-like parts, the dashed arrow signs are for apatites which form tablets, and the circle-marked signs are for the overlapping parts.

Apatite Crystal Size

Plate apatite crystals were scattered randomly, irregular shapes, and bumpy edges. These forms are similar to the research that was previously (25). Apatite crystals that resemble tablet form, in the control group have a longer size (Figure 2a), and for groups of ovariectomized rats there was a decrease in size both length and width (Figure 2b-e). The overlapping parts of apatite crystals were difficult to analyze, so the size of apatite crystals only measured in the tablet shaped part. The results were shown in Table 2.

The values listed in Table 2 show the average length and width of the apatite crystal with the standard deviation. Based on Table 2, the group of ovariectomized rats has a range of apatite crystal lengths ranging from (43.0±7.4) nm to (56.2±4.0) nm. This range of value was shorter than the length value of the crystal size of the control group (57.6±2.3) nm. Independent t-test of control (non-OVX) and OVX groups exhibited significant differences in apatite crystal length ($p < 0.05$). In a previous study, obtained a crystal length in the form of tablets from normal rats are (50.7±9.1) nm (26) and (63.9±23.5) nm (27). Some of the factors that lead to differences in the results obtained include

Table 1. Percentage of cavity intensity from histogram data of scanning electron microscope image (mean ± standard deviation)

Group	Total cavity intensity (pixel)	Cavity intensity (%)
FC	225.8±32.7	14.5
FO3	207.3±46.3	22.3
FO5	193.2±45.3	23.5
FO7	143.0±43.9	30.7
FO9	97.1±45.3	46.6

FC: Non-ovariectomy rats, FO3-FO9: Rats were sacrificed at 3-9 weeks after ovariectomy

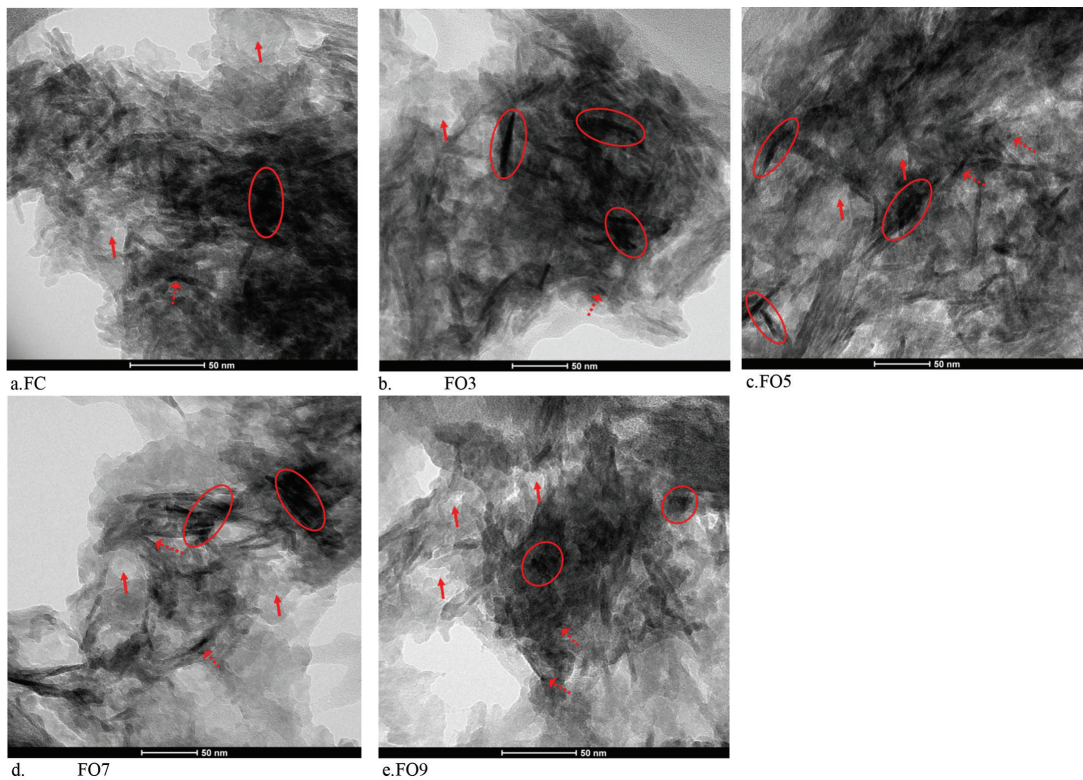


Figure 2. TEM image of rat femur (50 nm): (a) non- ovariectomy (OVX) rats; (b) rats were sacrificed at 3 weeks after OVX; (c) rats were sacrificed at 5 weeks after OVX; (d) rats were sacrificed at 7 weeks after OVX; (e) rats were sacrificed at 9 weeks after OVX.

FC: Non-ovariectomy rats, FO3-FO9: Rats were sacrificed at 3-9 weeks after ovariectomy, SD: Standard deviation

Table 2. Apatite crystal size that is shaped like a tablet (mean ± standard deviation, n=10)		
Group	Crystal size (nm)	
	Length	Width
FC	57.6±2.3	7.6±1.2
FO3	56.2±4.0	7.5±1.2
FO5	55.7±3.6	7.5±1.3
FO7	48.2±5.3	7.2±1.2
FO9	43.0±7.4	6.7±1.2

FC: Non-ovariectomy rats, FO3-FO9: Rats were sacrificed at 3-9 weeks after ovariectomy

different technique and sample preparation methods, sample grinding and sifting techniques, and light or dark quality in the image.

When viewed from the size of the width, the average was almost the same. The difference was not significant between the control group and the OVX group of rats at $p < 0.05$. In a previous study, also obtained results that were not significantly different for width measurements, both in normal bone apatite crystals and osteoporosis bone (28-31). The low size of the crystal, both its length and width, shows that in ovariectomized rats a decrease in bone density. Low bone density is more fragile. This condition is a feature of osteoporotic bone (32).

Discussion

SEM examination showed that OVX causes increased bone cavity and based on TEM observations showed that apatite crystal size decreased in rats which were ovariectomized. Healthy femur bone (FC) had cavity intensity of 14.5%. Cavities in healthy bones were needed to produce red blood cells. The research conducted previously showed that healthy bone cavities were 12% and 18% (33,34). This value confirms that the femur bone used as a control is a healthy bone standard. When the cavity widens and gets bigger, the bones will break easily (35,36). From the SEM images, it can be seen that starting 3 weeks after OVX (cavity intensity 22.3%), the cavities appear deeper than the SEM image of the control femur. This result supports of a research conducted previously (37). Likewise, at the fifth week (23.5%), the seventh (30.7%) to the ninth (46.6%), the cavities widen. Estrogen deficiency caused an increase in cortical vascular porosity and an increase in cortical vascular ductal diameter in the proximal tibia of rats (38).

Similar with most previous studies, researchers observed a morphology of bone with SEM and TEM (39). Maximum cavity in the normal bone was 24-28% (40), so the results of the study showed that the intensity of cavity was 46.6% in the ninth week after the OVX has crossed the normal bone cavity threshold. The TEM characterization results supported SEM results. Apatite crystals in ovariectomized rats were smaller in size compared to groups of rats which were non-OVX. For 9 weeks since OVX,

the length and width of apatite crystals decreased by 25.3% and 11.8% respectively. A decrease in crystal size indicates that there is a decrease in ions in the bone. This support with a previous study which reported that a decrease in apatite crystal size is 68.2% (41). However, these results contradict from the other research that osteoporosis rats had a larger crystal size. A previous study obtained that porosity was proportional to the crystal size (42). The difference of crystal size due to the diversity of individuals used and the method of research conducted.

Study Limitations

The present study has several strengths and limitations. A limitation is the qualitative data in the form of images that are subjective. There are also important limitations in taking pictures in the laboratory and adjusting the brightness level of the image. SEM and TEM images provide only information on bone structure and not on bone chemistry or its properties. Furthermore, they only give two-dimensional information on a partial structure of three-dimensional data are inferred. Further research is needed to evaluate the level of overlapping and distinct chemical data distribution pattern of apatite crystal.

Conclusion

In summary, SEM and TEM analyses of proximal cortical epiphysis bone of *Rattus norvegicus* showed that 9 weeks since OVX, rats were already in osteoporosis. This condition was characterized by the percentage of cavity intensity of 68.9% which exceeds the maximum limit of cavity intensity in normal bone. This condition was supported by a decrease in the size of the apatite crystal length by 25.4% and its width reduced by 11.8%.

Ethics

Ethics Committee Approval: This experiment was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia (protocol number 17-05-0421).

Informed Consent: This is an animal experiment.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.N.M., D.A.A., Concept: N.N.M., D.S.S., Design: N.N.M., D.A.A., Data Collection or Processing: N.N.M., Analysis or Interpretation: N.N.M., A.L.J., Literature Search: N.N.M., Writing: N.N.M., A.L.J.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The study was supported by a grant from the Universitas Indonesia for doctoral program No. 1331/UN2.R3.1/HKP.05.00/2018.

References

1. Ling-Ling E, Xu W, Feng L, Liu Y, Cai D, We N, et al. Estrogen enhances the bone regeneration potential of periodontal ligament stem cells derived from osteoporotic rats and seeded on nano-hydroxyapatite/collagen/poly(L-lactide). *Int J Mol Med* 2016;37:1475-86.

2. Sharma D, Larriera AI, Palacio-Mancheno PE, Gatti V, Fritton JC, Bromage TG, et al. The effects of estrogen deficiency on cortical bone microporosity and mineralization. *Bone* 2018;110:1-10.
3. Jiang L, Zhang W, Wei L, Zhou Q, Yang G, Qian N, et al. Early effects of parathyroid hormone on vascularized bone regeneration and implant osseointegration in aged rats. *Biomaterials* 2018;179:15-28.
4. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97:135-87.
5. Leticia SS, Rochette NF, Pedrosa DF, Magnago RPL, Filho TBF, Vieira FLH, et al. Role of *APOE* gene in bone mineral density and incidence of bone fractures in Brazilian postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2018;22:227-35.
6. Fang J, Yang L, Zhang R, Zhu X, Wang P. Are there differences between Sprague-Dawley and Wistar rats in long-term effects of ovariectomy as a model for postmenopausal osteoporosis?. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:1491-502.
7. Laurent MR. Role of estrogens and androgens in osteoporosis. *Ref Module in Biomed Sci* 2019;4:233-45.
8. Rossini M, Lello S, Sblendorio I, Viapiana O, Fracassi E, Adami S, et al. Profile of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of estrogen deficiency symptoms and osteoporosis in women at risk of fracture. *Drug Des Devel Ther* 2013;22:601-10.
9. Dasarathy JMD, Labrador H. Bone Health in Women. *Prim Care* 2018;45:643-57.
10. Balla B, Sarvari M, Kosa JP, Kocsis-Deák B, Tobiás B, Árvai K, et al. Long-term selective estrogen receptor-beta agonist treatment modulates gene expression in bone and bone marrow of ovariectomized rats. *The J of Ster Biochem and Mol Bio* 2019;188:185-94.
11. Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:151-6.
12. Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone* 2019;126:2-10.
13. Edwards BJ. Osteoporosis Risk Calculators. *J Clin Densitom* 2017;20:379-88.
14. Zammel N, Amri N, Chaabane R, Rebai T, Badraoui R. Proficiencies of Zingiber officinale against spine curve and vertebral damage induced by corticosteroid therapy associated with gonadal hormone deficiency in a rat model of osteoporosis. *Biomed Pharmacol* 2018;103:1429-35.
15. Wu JC, Strickland CD, Chambers JS. Wrist Fractures and Osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 2019;50:211-21.
16. Rastogi A, Cross S, Gademsetty C, Ramachandran M, Ahmad M, Jalan R. Imaging of the hip and groin. *Orthop Trauma* 2014;28:256-75.
17. Hamed E, Lee Y, Jasiuk I. Multiscale modeling of elastic properties of cortical bone. *Acta Mech* 2010;213:131-54.
18. Hamed E, Jasiuk I, Yoo A, Lee YH, Liszka T. Multi-scale modelling of elastic moduli of trabecular bone. *J R Soc Interface* 2012;9:1654-73.
19. Rubin MA, Jasiuk I. The TEM characterization of the lamellar structure of osteoporotic human trabecular bone. *Micron* 2005;36:653-64.
20. Mitić Ž, Stolić A, Stojanović S, Najman S, Ignjatović N, Nikolić G, et al. Instrumental methods and techniques for structural and physicochemical characterization of biomaterials and bone tissue: A review. *Mater Sci Eng C* 2017;79:930-49.
21. Rubin MA, Jasiuk I, Taylor J, Rubin J, Ganey T, Apkarian RP. TEM analysis of the nanostructure of normal and osteoporotic human trabecular bone. *Bone* 2003;33:270-82.
22. Kim JK, Kwon YE, Lee SG, Jeong JM, Kim JG, Kim YJ. Comparative SEM and TEM analyses of apatite phases prepared by a multi-sample loading device. *Mater Characteriz* 2018;135:1-7.
23. Mulyaningsih NN, Juwono AJ, Soejoko DS, Astuti DA. Analysis of nano $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ on bone's calcium deficiency at peak age. In: *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science, The 4th International Seminar on Sciences*. Baranangsiang, Bogor, Indonesia: Bogor Agricultural University 2018;187:1-7.

24. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury* 2016;47:11-20.
25. Eppell SJ, Tong W, Katz JL, Kuhn L, Glimcher MJ. Shape and size of isolated bone mineralites measured using atomic force microscopy. *J Orthop Res* 2001;19:1027-34.
26. Rubin MA, Rubin J, Jasiuk I. SEM and TEM study of the hierarchical structure of C57BL/6J and C3H/HeJ mice trabecular bone. *Bone* 2004;35:11-20.
27. Dumont M, Kostka A, Sander PM, Borbely A, Kaysser-Pyzalla A. Size and size distribution of apatite crystals in sauropod fossil bones. *Palaeo* 2011;310:108-16.
28. Turunen MJ, Kaspersen JD, Olsson U, Guizar-Sicairos M, Bech M, Schaff F, et al. Bone mineral crystal size and organization vary across mature rat bone cortex. *J Struct Biol* 2016;195:337-44.
29. Bohic S, Rey C, Legrand A, Sfihi H, Rohanizadeh R, Martel C, et al. Characterization of the trabecular rat bone mineral: effect of ovariectomy and biphosphonate treatment. *Bone* 2000;26:341-8.
30. Fratzl F, Vogl G, Eschberger J, Koller K, Groschner M, Plenk H, et al. Mineral crystals in calcified tissues: A comparative study by SAXS. *J Bone Miner Res* 2009;7:329-34.
31. Shunsuke Y, Mary CW, Suhaib B, Timothy CC, Cecilia MG. Loss of P_{1T}-2 results in abnormal bone development and decreased bone mineral density and length in mice. *Biochem. Biophys Res Commun* 2018;495:553-9.
32. Ferrari S, Reginster JY, Brandi ML, Kanis JA, Devogelaer JP, Kaufman JM, et al. Unmet needs and current and future approaches for osteoporotic patients at high risk of hip fracture. *Arch Osteoporos* 2016;11:37.
33. Keaveny TM, Hayes WC. A 20-year perspective on the mechanical properties of trabecular bone. *J Biomech Eng* 1993;115:534-42.
34. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010;375:1729-36.
35. Gong H, Zhang M, Yeung HY, Qin L. Regional variations in microstructural properties of vertebral trabeculae with aging. *J Bone Miner Metab* 2005;23:174-80.
36. Rajapakse CS, Bashoor-Zadeh M, Li C, Sun W, Wright AC, Wehrli FW. Volumetric cortical bone porosity assessment with MR imaging: validation and clinical feasibility. *Radiology* 2015;276:526-35.
37. Mbarki M, Sharrock P, Fiallo M, ElFeki H. Hydroxyapatite bioceramic with large porosity. *Materials Sci and Engineering C* 2017;76:985-90.
38. Sharma D, Ciani C, Marin PA, Levy JD, Doty SB, Fritton SP. Alterations in the osteocyte lacunar-canalicular microenvironment due to estrogen deficiency. *Bone* 2012;51:488-97.
39. Bagambisa FB, Joos U, Schilli W. A scanning electron microscope study of the ultrastructural organization of bone mineral. *Cell Mater* 1993;3:93-102.
40. Mansilla J, Moreno-Castilla C, Bosch P, Alemán I, Pijoan C, Botella M. On porosity of archeological bones II. textural characterization of mesoamerican human bones. *Palaeogeogr Palaeoclimatol Palaeoecol* 2014;414:493-9.
41. Rollo JMDA, Boffa RS, Cesar R, Schwab DC, Leivas TP. Assessment of trabecular bones microarchitectures and crystal structure of hydroxyapatite in bone osteoporosis with application of the rietveld method. *Procedia Eng* 2015;110:8-14.
42. Noor Z, Hidayat M, Taufik A, Sumitro S, Rahim AH. Assessment of microarchitecture and crystal structure of hydroxyapatite in osteoporosis. *Univ Med* 2011;30:29-35.



The Effect of Training Through the Telegram Social Network on Osteoporosis-preventive Behaviour of Women

Telegram Sosyal Ağı Aracılığıyla Eğitimin Kadınların Osteoporoz Önleyici Davranışları Üzerine Etkisi

© Zohreh Karimiankakolaki, © Maryam Khadibi*, © Seyed Hossein Mousavi**, © Fatemeh Heidari***

Department of Health, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

*Department of Nursing, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

**Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

***Gerash University of Medical Science, Faculty of Nursing, Gerash, Iran

Abstract

Objective: Osteoporosis is the most prevalent metabolic bone disease, and women are the most important group at risk. The present study was conducted to determine the effect of training through the Telegram social network on the osteoporosis-preventive behaviour (OPB) of women.

Materials and Methods: This educational intervention study had a pre- and post-test design with a randomised control group. It was conducted on 60 women who referred to the health centres in Yazd suburbs. The women were randomly selected and assigned to the intervention and control groups. After filling out the questionnaires, the training messages package was sent to the intervention group via the Telegram group. One month later, the questionnaires were completed again, and the data were analysed using SPSS 18.0 and a paired and independent t-test.

Results: The mean age of the participants was 30.20±5.34 years. The paired t-test was used to compare the mean scores of OPB in both groups before and after the training. The results showed that the difference in the mean scores in the intervention group ($p=0.00$) was significant compared with the control group, which was insignificant ($p=0.054$). Independent t-test results revealed that the mean behaviour score after training in the intervention group was higher than in the control group ($p=0.00$) and daily exercise behaviour had the highest mean increase.

Conclusion: Training through the virtual space of Telegram concerning osteoporosis is effective in preventing osteoporosis, and a daily exercise behavioural regimen has the highest increase compared with other preventive behaviours.

Keywords: Osteoporosis, preventive behaviour, training, Telegram

Öz

Amaç: Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır ve kadınlar risk altındaki en önemli gruptur. Bu çalışma, Telegram sosyal ağı aracılığıyla yapılan eğitimin osteoporoz önleyici davranış (OPB) kadınların üzerindeki etkisini belirlemek için yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Yazd banliyölerinde sağlık merkezlerine başvuran 60 kadın üzerinde randomize kontrol grubu ön test ve son test türüne ait bu eğitimsel müdahale çalışması yapılmıştır. Kadınlar rastgele seçilmiş ve müdahale ve kontrol gruplarına atanmıştır. Anketleri doldurduktan sonra, eğitim mesajları paketi Telegram grubu üzerinden müdahale grubuna gönderildi. Bir ay sonra, anketler tekrar dolduruldu ve veriler SPSS 18.0 ve eşleştirilmiş ve bağımsız t-testi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 30,20±5,34 idi. Eğitim öncesi ve sonrası her iki grupta da OPB puan ortalamalarını karşılaştırmak için eşleştirilmiş t-test kullanıldı. Sonuçlar, müdahale grubundaki ortalama puanlardaki farkın ($p=0,00$) kontrol grubuna göre anlamlı olmadığını ($p=0,054$) göstermiştir. Bağımsız t-testi sonuçları, müdahale grubundaki antrenman sonrası ortalama davranış puanının kontrol grubundan ($p=0,00$) daha yüksek olduğunu ve günlük egzersiz davranışının en yüksek ortalama artış gösterdiğini ortaya koydu.

Sonuç: Osteoporoz ile ilgili sanal Telegram alanı üzerinden eğitim almak, osteoporozun önlenmesinde etkilidir ve günlük egzersiz davranış alışkanlığı diğer koruyucu davranışlara göre en yüksek artışa sahiptir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, önleyici davranış, eğitim, Telegram

Introduction

Osteoporosis is the most prevalent metabolic bone disease. Today, it is known as a public health problem, whose importance increases with increase in the average age of the community, especially women (1). The World Health Organization (WHO) has considered it the fourth main human enemy and the most important reason for bone fracture in the world (2). According to statistics, the prevalence of osteoporosis in the thigh and spine of Iranian women is 18.9% (3). The Endocrinology and Metabolism Research Center of Tehran University of Medical Sciences has reported that 70% of women and 50% of men over 50 in Iran suffer from osteoporosis (4).

Gender (women 2 times more than men), skeletal size, race, inappropriate nutrition, consumption of substances such as cigarettes, caffeine, alcohol, and so on, decreased intake of calcium and vitamin D, low estrogen levels, premature menopause (before 49 years of age), and lack of physical mobility are the main risk factors for this disease. Moreover, family history of bone fractures, history of using corticosteroids for more than 6 months, hereditary diseases, Cushing's syndrome, hyperthyroidism and mal-absorption syndrome are the secondary causes of osteoporosis. Hence, having a healthy lifestyle, proper nutrition, enough calcium intake and exercise during the growth period are of particular importance in preventing osteoporosis in order ages, especially in women (5-7).

Osteoporosis is the silent epidemic of the present age, which usually has no symptoms, showing itself with bone fractures for the first time in case of lack of prevention and treatment (7). Primary prevention is usually for people under 50 and those who have still not been affected by osteoporosis. Since the greatest bone mass is formed in adolescents and young adults, prevention of this disease during this period is much more effective (8). Many investigations have introduced lifestyle changes, such as adequate intake of calcium and vitamin D, regular physical activity, exposure to sunlight, and avoidance of bad habits like use of cigarettes and hookahs, and following harsh weight loss diets effective in preventing osteoporosis (9-13).

A common cause of non-acceptance of osteoporosis-preventive behaviour (OPB) is the false belief that osteoporosis is not a serious disease (14). Babamohammadi et al. (15) examined the effect of training based on the health belief model (HBM) in empowering the volunteers to prevent osteoporosis through booklet education, and found it effective. Niazi et al. (16) tried a health-training program based on HBM in preventing osteoporosis by lecture methods. Edmonds et al. (17) (2012) conducted a study entitled "Knowledge and attitudes towards osteoporosis and calcium intake in students: based on the HBM". Hassan Al Seraty and Mohamed Ali (1) (2014) studied the effect of HBM-based intervention on prevention of osteoporosis among Saudi female students.

There is a huge burden of evidence showing that using information technology (IT) increases the efficiency of the learning process. Among the most important achievements

of IT are the increase of learning quality of the learners, the ease of access to a large amount of information, fast and timely access to information at a very short time, and reduction in some educational costs (18). Although several studies have examined the advantages of e-learning compared with traditional education (19-21), to our knowledge, there are no studies concerning the usefulness of training through the Telegram social network in prevention of osteoporosis in Iran so far. The attractiveness of these training methods and higher tendency of women to join to and spend time in virtual networks encouraged us to make a change in the type of training and use the Telegram social network to send training messages on prevention of osteoporosis in order to determine the effect of training through this network on women's OPBs.

Materials and Methods

The Study Sample

This study was training intervention along pre-test - post-test with a randomized control group. According to a similar study by Khani Jekhouni et al. (6) to determine the sample size, confidence level of 0.95 ($z(1-\frac{\alpha}{2})=1.94$), test power of 80% ($z(1-\beta)=0.84$), and the standard deviation of self-efficacy score $S=2$, and $d=1.6$, the sample size of each group in the present study was estimated to be 27 subjects. Considering a total loss coefficient of 10%, we included 30 people for each group, so overall, 60 people were included in the study. Cluster sampling was used for sampling, where two areas were randomly selected from the suburbs of Yazd city, and one health center was randomly selected from each region. Then, from among the clients of each health center, some were randomly assigned to participate in the study, who were randomly divided into the two groups of intervention and control based on the random numbers table.

Measures

The data were collected using a part of the questionnaire designed by Baghiani Moghadam et al. (22) including demographic questions, and OPBs (10 questions with Likert scale). This questionnaire was validated in Baghiani Moghadam et al. (22) study, by experts and health professionals for confirmation of the reliability, and its internal reliability was confirmed by calculating the Cronbach's alpha coefficient (behavior $\alpha=0.75$).

The Study Design

At first, an introduction session was held for all volunteers concerning the purpose of the study and the method of implementation of the project. After completing the questionnaires, training messages for promoting lifestyle of OPBs were sent to the participants in the intervention group through the Telegram social network, with the control group receiving no training. One month after the intervention, the participants in both groups completed the questionnaires again. At the end of the project, the training materials were provided to the control group too.

Educational Content

The educational content included an introduction to osteoporosis, its predisposing factors, the prevalence and age of conflict with this disease, and the recommendations for OPB lifestyle with appropriate images. The preventive recommendations provided by WHO include diet, vitamin D supplementation, physical activity, exposure to sunlight, and smoking avoidance, which were presented along with some pictures about complications of osteoporosis. The training material was sent in 40 messages via Telegram. The messages were images and documents.

Statistical Analysis

After collecting the questionnaires, the data were analyzed using SPSS 18.0, frequency distribution tables, and paired and independent t-tests.

Ethical Approval

The Institutional Review Board at Shahid Sadoughi University of Medical Sciences approved the study (Ethical no: IR.SSU.REC.1395.111). The study participants were informed of the importance, purposes, and methods of the study. They were informed that participation in the study was voluntary and that they could refuse to participate or withdraw from the study at any time without being penalized or losing any benefits. The participants were reassured of confidentiality and signed the informed consent form.

Results

The mean age of women participating in the study was 30.20±5.34 years. The majority of the subjects (65%) had bachelors or higher degrees. The majority of them (56.7%) were employed and the rest were housewives. Most of the subjects (50%) had 1-2 deliveries. In terms of living conditions, 54 subjects (90%) had moderate status.

The results of paired t-test to compare the mean scores of OPB in the intervention and control groups before and after training showed that the difference in the mean OPB score in the intervention group (p=0.00) was significant but insignificant in the control group (p=0.054). The independent t-test results revealed that the difference between the mean score of OPB before training was not significant between the two groups (p=0.77), but after training, it was significant between the two groups (p=0.00) (Table 1).

Based on the distribution frequency and paired t-test results, the mean of OPBs including weight loss behavior, daily intake of dairy products, replacement of beverages with juice and doogh (a savory yogurt-based beverage), consumption of proper levels of fruits and vegetables, intake of calcium and vitamin D supplements, daily exercise for half an hour (three days a week), exposure to sunlight, and not smoking showed no significant changes in the intervention group before and after training (p<0.05), while daily exercise had the greatest increase. Refusing to consume carbonated soft drinks and consuming fish and marine food did not change significantly (p>0.05). The details of other follow-up behaviors are given in Table 2.

Discussion

As women are the most vulnerable group against osteoporosis, the purpose of this study was to specify the effect of training through the Telegram social network on OPBs in women.

The results showed that OPB mean scores among women before training did not have significant differences between the two groups. After OPB training, it increased in the intervention group significantly as compared to the control group. Consistent with these results, a study by Khani Jeihooni et al. (6) regarding the effect of OPB program showed that the mean scores of OPB in the intervention group increased compared to the control group. In this regard, Hassan Al Seraty and Mohamed Ali (1) examined the effect of training on the osteoporosis prevention and showed that the training program based on HBM had a meaningful role in improving awareness and OPBs and promoting health beliefs in the participants. Ghaffari et al. (23) reported that training program based on HBM was effective in promoting nutritional behaviors and OPBs. The study by Edmonds et al. (17) revealed that the training program on osteoporosis increased the awareness about risk factors and OPBs and reduced risky behaviors. Accordingly, one can state that training and information on osteoporosis can be effective in promoting OPBs.

The results concerning the details of preventive behaviors showed that daily exercise behavior ranged from 15 to 30, and three days a week had the highest average. In line with these results, Khani Jeihooni et al. (6) suggested that women's education on osteoporosis is effective on improving their walking and diet. Consistent with this, Hassan Al Seraty and Mohamed Ali (1) found that training on prevention of

Table 1. The results of independent t-test and paired t-test for comparing the mean score of osteoporosis-preventive behaviour before and after training

Group OPB	Intervention		Control		Inter-group comparison (independent t-test)
	Mean	SD	Mean	SD	
Before training	35.46	5.45	35.90	6.40	0.771
After training	39.33	4.15	35.10	6.21	0.0005*
Intra-group comparison (paired t-test)	0.000*		0.054		-

*Significance level less than 0.05, SD: Standard deviation, OPB: Osteoporosis-preventive behaviour

Table 2. The results of frequency of distribution of osteoporosis-preventive behaviour questions before and after training in the intervention group

OPB questions	Mean ± SD		p
	Before training	After training	
1. Reduction in overweight	3.70±1.02	4.14±0.60	0.020*
2. Daily intake of 2-3 units of dairy products	3.93±0.90	4.07±0.87	0.031*
3. Refusing to drink carbonated drinks	4.20±0.76	4.22±0.75	0.574
4. Replacing soft drinks with juice and doogh (a savory yogurt-based beverage)	3.86±0.93	4.37±0.62	0.008*
5. Consumption of proper levels of fruits and vegetables	3.80±0.88	4.03±0.51	0.090*
6. Consumption of fish and marine food	3.23±0.97	3.55±0.84	0.161
7. Taking calcium and vitamin D supplements	3.26±1.20	3.77±0.93	0.016*
8. Daily exercise for half an hour three days a week	2.66±1.06	3.33±0.87	0.007*
9. Exposure to sunlight 15-30 minutes per day	2.66±1.04	3.18±0.96	0.003*
10. No smoking and avoidance of secondhand smoke	4.30±1.29	4.62±0.79	0.036*

*Significance level less than 0.05, OPB: Osteoporosis-preventive behaviour, SD: Standard deviation

osteoporosis was an effective in increasing the participants' exercise and calcium intake behaviors. According to the study by Solimani et al. (24), in designing interventions based on HBM to increase physical activity to prevent osteoporosis, in addition to modifying health beliefs, individual goals should also be considered too.

Our results showed that consumption of carbonated beverages and non-consumption of fish and marine food had no significant changes in the participant after the intervention. The study of Mahdavi et al. (25) indicated that considering cultural-social variables could improve the preventive nutritional measures of osteoporosis. The important point about this is that the misconception of using carbonated beverages by Iranian people with their food cannot be changed by education alone and needs acculturation. On the other hand, non-consumption of fish implies the necessity of making policies to empower people to buy fish and marine food and change their food basket.

Implementing a training program concerning OPB is essential for family members, especially for the breadwinner. However, training through cyberspace has managed to make significant changes, and several studies have examined the benefits of e-learning compared to traditional training (19-21). Nonetheless, there is now a dire need to consider educational programs for proper culture making through mass media. It is important that the future studies should take into account effective cultural and social factors in this regard.

Study Limitations

Despite interesting findings of this survey, it also has limitations such as the use of self-report questionnaires and the participation of only women in this study which may make the results not generalizable to another community.

Conclusion

The present research showed training through the Telegram social network concerning osteoporosis can be effective in increasing OPBs among the participants. The results further indicated that daily exercise behavior showed the highest increase compared to OPBs; however, consuming carbonated beverages and lack of consumption of fish and marine food were among the behaviors that did not change significantly, requiring culture making through mass media and change in socio-political factors in the society.

Acknowledgements: The authors would like to express their thanks and appreciation to the respected President of Health Faculty of the University, personnel of Yazd Health Centers, Islamic Azad University Shahrekord Branch and the women who participated in the study.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Institutional Review Board at Shahid Sadoughi University of Medical Sciences approved the study (Ethical code: IR.SSU.REC.1395.111).

Informed Consent: The participants were reassured of confidentiality and signed the informed consent form.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Z.K., Concept: Z.K., Design: F.H., Data Collection or Processing: M.K., Analysis or Interpretation: S.H.M., Literature Search: Z.K., Writing: F.H., Z.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This work was funded by School of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

References

1. Hassan Al Seraty WH, Mohamed Ali WG. The impacts of health belief model based intervention for osteoporosis prevention among female students in Al Dawadmi Applied Medical Science, Shaqraa University, Saudi Arabia. *J Biol Agric Health* 2014;4:125-31.
2. Khorsandi M, Shamsi M, Jahani F. The survey of practice about prevention of osteoporosis based on health belief model in pregnant women in Arak City. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2013;12:35-46.
3. Farrokhsersht R, Solati M, Azizi M, Sarafraz H. Bone mineral density evaluation of post menopausal women who referred to Shahid Mohammadi hospital BMD center. *Hormozgan Med J* 2014;7:515-20.
4. Ebadi Fard Azar F, Solhi M, Zohoor A, Ali Hosseini M. The effect of health belief model on promoting preventive behaviors of osteoporosis among rural women of Malayer. *J Qazvin Univ Med Sci* 2012;16:58-64.
5. Ben-Natan M, Heyman N, Israel B, Joshua M. Evaluation of Osteoporosis Educational Program on Elders who Sustained an Osteoporotic Fracture. *Int J* 2014;7:602.
6. Khani Jeihooni A, Hidarnia A, Kaveh MH, Hajizadeh E. The effect of a prevention program based on health belief model on osteoporosis. *J Res Health Sci* 2015;15:47-53.
7. Shojaezadeh D, Sadeghi R, Tarrahi M J, Asadi M, Lashgarara B. Application of health belief model in prevention of osteoporosis in volunteers of Khorramabad City Health Centers, Iran. *Health System Res* 2012;5:183-92.
8. Naghashpour M, Shakerinejad G, Lourizadeh MR, Hajinajaf S, Jarvandi F. Nutrition education based on health belief model improves dietary calcium intake among female students of junior high schools. *J Health Popul Nutr* 2014;32:420-9.
9. Ghaffari M, Niazi S, Ramezankhani A, and Soori H. Knowledge of Female Students of Kalaleh city about Osteoporosis, calcium intake and physical activity: An Unacceptable Status. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2013;7:319-27.
10. Kelley G, Kelley K. Exercise and bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women: A meta-analysis of controlled clinical trials with individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:760-7.
11. Sarah L, Morgan M. Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:101-30.
12. Borer K. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005;35:779-830.
13. Lesan S, Mirheydari Z, Sotoudeh G, Khajeh Nasiri F, Koohdani F. Osteoporosis Related Food Habits and Behaviors: a Cross-Sectional Study among Female Teachers. *Hayat* 2011;16:86-94.
14. Ghafari M, Nasirzadeh M, Aligol M, Davoodi F, Nejatifar M, Kabiri S. Determinants of physical activity for prevention of osteoporosis among female students of Shahid Beheshti University of Medical Sciences: Application of health belief model. *Pajoohandeh J* 2014;19:244-50.
15. Babamohammadi H, Asgari Majdabadi H, Kahooei M. Application of health belief model in prevention of osteoporosis in volunteers. *Daneshvar Med* 2005;13:11-8.
16. Niazi S, Ghafari M, Noori A, Khodadoost M. Impacts of a health belief model-based education program about osteoporosis prevention on junior high school students' physical activity, Kalaleh, Iran, 2012. *Jorjani Biomed J* 2013;1:1-9.
17. Edmonds E, Turner LW, Usdan SL. Osteoporosis knowledge, beliefs, and calcium intake of college students: utilization of the health belief model. *Open J Prev Med* 2012;2:27-34.
18. Mehrdad N, Yaghoobi N, Aalaa M, Zolfaghari M. Evaluation of perceived satisfaction, usefulness and efficiency of virtual workshops from the perspective of faculty members and postgraduate students of Tehran University of Medical Sciences. *J Med Educ Dev* 2015;8:125-36.
19. Heber E, Ebert D D, Lehr D, Nobis S, Berking M, Riper H. Efficacy and cost-effectiveness of a web-based and mobile stress-management intervention for employees: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2013;13:655.
20. Lim T, Fadzil M, and Mansor N. Mobile learning via SMS at Open University Malaysia: Equitable, effective, and sustainable. *IRRODL* 2011;12:122-37.
21. Rezaei Rad M, Mohammadi Atargaleh R. Assessing the role of applying e-learning in the training and learning process from faculty members' Point of View at Payam Noor University, Mazandaran. *MEDIA* 2012;3:1-2.
22. Baghiani Moghadam M, Khabiri F, Morovati Sharifabad M, Dehghan A, Falahzadeh H. Determination of social variables affected the health belief model in adopting preventive behaviors of osteoporosis. *Toloo Behdasht* 2016;15:45-57.
23. Ghaffari M, Tavassoli E, Esmailzadeh A, Hassanzadeh A. Effect of health belief model based intervention on promoting nutritional behaviors about osteoporosis prevention among students of female middle schools in Isfahan, Iran. *J Edu Health Promot* 2012;1:14.
24. Solimanian A, Niknami S, Hajizadeh I, Shojaezadeh D, Tavousi M. Predictors of physical activity to prevent osteoporosis based on extended health belief model. *Payesh (Health Monitor)* 2014;13:313-20.
25. Mahdavi S, Karimzadeh Shirazi K, Malekzadeh J, Fararoei M. Preventing of osteoporosis: applying the health belief model. *Adv Nurs Midwifery* 2015;24:8530.



Sekonder Osteoporoz Nedenleri ve Kırık İlişkisinin Literatür ile Gözden Geçirilmesi

Review of Causes of Secondary Osteoporosis and Its Relationship with Fracture

Elif Umay Altaş, Şule Şahin Onat**, İbrahim Bilir*, Bengi Öz*

Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Osteoporoz (OP), kırık riskinde artış yapan, primer ya da sekonder nedenlerle ortaya çıkabilen, düşük kemik kütlesi ile karakterize bir iskelet hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran hastaların ne sıklıkta ve hangi nedenlerle sekonder OP tanısı aldığını ve bunun kırıkla ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize gelerek OP tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Sekonder OP tanısı alan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve kırık öyküleri dosya bilgilerinden elde edildi.

Bulgular: OP tanısı alan 2.199 hasta dosyası incelendi ve sekonder OP olan 341 hasta çalışmaya dahil edildi. Sekonder OP için en sık 3 neden malignite (%38,4), ilaç kullanımı (%24,6) ve romatolojik hastalıklar (%17,3) idi. Doksan dört hastada kırık bulunurken, bu hastaların yaş ortalaması kırığı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Ayrıca kronik böbrek yetersizliği (KBY) ($p=0,034$) ve paratiroid adenomu ($p=0,031$) olan hastalarda kırık oranı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç: Osteoporoz tanılı hastalarda sıklığa göre sekonder OP nedenleri ve kırık oranları belirlenmiştir. Yaş, KBY ve paratiroid adenomu ile kırık oranları ilişkili bulunduğu hastalar sorgulanırken gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Sekonder osteoporoz, kırık, kanser

Abstract

Objective: Osteoporosis (OP) is a skeletal disease characterised by low bone mass, which may occur due to primary or secondary reasons, and is known to increase the risk of fracture. The present study aimed to investigate the frequency and reasons for the diagnosis of secondary OP in patients presenting to our clinic and its relationship with fracture.

Materials and Methods: Medical records of patients who came to our outpatient clinic with OP diagnosis were retrospectively reviewed. Demographic data (age, sex, etc.), comorbidities, drugs and fracture history of patients with secondary OP were obtained from the file information.

Results: A total of 2,199 patients with OP were reviewed and 341 patients with secondary OP were included in the study. The most common causes of secondary OP were malignancy (38.4%), drug use (24.6%), rheumatologic diseases (17.3%). In addition, 94 patients had fractures and the mean age of these patients was statistically higher than those without fractures ($p=0.008$). Furthermore, the fracture rate was significantly higher in patients with chronic renal failure (CRF) ($p=0.034$) and parathyroid adenoma ($p=0.031$) than those without these conditions.

Conclusion: Causes of secondary OP and fracture rates were determined in patients with OP. Age was associated with CRF and parathyroid adenoma fracture rates. These situations should not be ignored while evaluating patients.

Keywords: Secondary osteoporosis, fracture, cancer

Giriş

Osteoporoz (OP), kemik kitlesinde azalma ve mikro mimarinin bozulmasıyla kemik kırılabilirliği ve kırığa yatkınlığı artıran dünya çapında bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre kemik mineral yoğunluğunda T-skorum -2,5 ve altı olmasıdır (1). OP denilince, kadınların riskinin fazla olmasından dolayı akla ilk olarak postmenapozal OP gelmektedir. Oysa günümüzde artan yaşam süresine ve çeşitli hastalıklarda kullanılan ilaçlara bağlı olarak sekonder nedenlerle ortaya çıkan OP'li hasta sayısı giderek artmaktadır. Sekonder OP nedenleri hipertiroidizm, hipogonadizm gibi endokrin hastalıklar, çölyak hastalığı, malnutrisyon gibi gastrointestinal hastalıklar, romatoid artrit (RA), enflamatuvar barsak hastalığı (EBH) gibi romatolojik hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), maligniteler ve D vitamini eksikliğidir. Ayrıca glukokortikoidler (GK), proton pompa inhibitörleri, uzamış heparin kullanımı, lityum gibi çeşitli ilaçların kullanımı da sorumlu tutulmaktadır (2). Düzenli tedaviye rağmen yeterli cevap alınamayan olgulardaki başarısızlığın nedenlerinden birisi de sekonder OP sebepleri düşünülmeden hastaların primer kabul edilmesi olabilmektedir. OP tedavisindeki başarısızlık kırık ile birlikte yüksek morbidite, tedavi maliyet artışı ve mortalite sonuçlarını doğurmaktadır. Kırık rehabilitasyonu sırasında hastane ve evde geçen süre, hastanın ortaya çıkan bakım ihtiyaçları da düşünüldüğünde doğru OP teşhis ve tedavisinin sağlık ekonomisi üzerine olan büyük etkisi anlaşılacaktır. OP ile ilişkili komplikasyonlar etkilenen bireyleri, ailelerini ve sağlık sistemini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle, bu yükü azaltmak için ilgili sekonder OP nedenleri akılda tutulmalıdır (3). Biz de çalışmamızda sekonder OP tanısı alan hastaların nedenlerini inceleyip, bu durumun kırıkla ilişkisini belirleyerek, bu nedenleri literatür taramasıyla birlikte gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği polikliniklerine Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında başvurup OP tanısı almış hastaların dosyaları retrospektif şekilde incelendi. Hastanemiz girişimsel olmayan etik kurulundan onay alındı (karar no: 298, tarih: 20.12.2017). Tüm hastalara çekilen dual-enerji X-ışını absorpsiyometride (DEXA) total kalça, femur boynu ve lomber vertebradaki kemik mineral yoğunluğunun (KMY) T-skorumun $<-2,5$ standart sapma (SS) olması durumu OP tanısı olarak kabul edildi. Hasta dosyaları incelenerek cinsiyet ve kırık varlığı not edildi, ayrıca OP tanısı almasına rağmen dosyasında DEXA kaydı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sekonder OP edenleri olarak karaciğer hastalığı olanlar, KBY, ilaç kullanımı (GK, kumadin, diğer...), malignitesi olanlar, çölyak hastalığı, paratiroid adenomu, hipertiroidi, hipogonadizm, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) (+) hastalar, romatolojik hastalığı (RA, ankilozan spondilit, EBH) olanlar, immobil hastalar ve nakil hastaları kabul edildi.

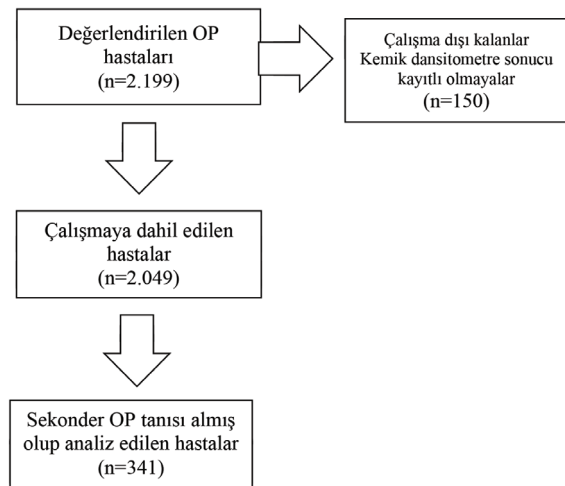
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım programı (version 22,0, SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için aritmetik ortalama \pm SS notasyonu kullanıldı. Kırığı olan ve olmayan hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında student t-testi kullanıldı. Kırık ile cinsiyetin ilişkisi ve kırık olma durumu ile sekonder OP nedenlerinin ilişkisi ki-kare ve Fisher Exact ki-kare testiyle değerlendirildi. $P<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

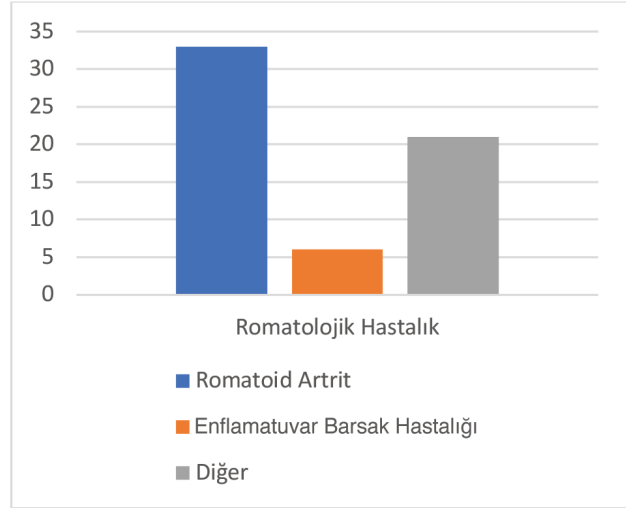
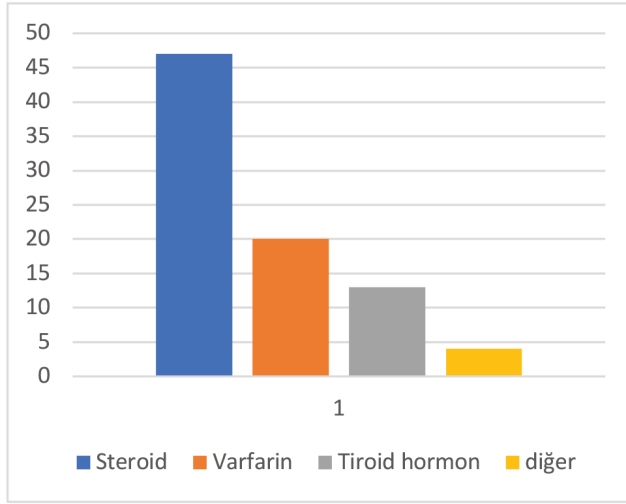
Çalışmaya aldığımız 2.199 kişiye OP tanısı konulmuştu. Dosyasında DEXA bilgileri eksik olan 150 hasta çalışmadan çıkarıldı, böylece 2.049 OP tanılı hasta üzerinden analizler gerçekleştirildi. OP hastalarından 341'inde (%16,6) sekonder OP tanısı bulunmaktaydı (Şekil 1). Sekonder OP'li hastaların yaş ortalaması $56,2\pm 10,2$ idi. Hastaların 269'u kadın (%78,9), 72'si erkek (%21,1) idi. Sekonder OP nedenleri açısından incelendiğinde hastaların 131'inde (%38,4) malignite, 84'ünde (%24,6) ilaç kullanımı, 59'unda (%17,3) romatolojik bir hastalık, 27'sinde (%7,9) çölyak hastalığı, 21'inde (%6,2) KBY, 19'unda (%5,6) immobilizasyon, 19'unda (%5,6) hipogonadizm, 13'ünde (%3,8), paratiroid adenom, 11'inde (%3,2) kronik karaciğer hastalığı, 1'inde (%0,3) geçirilmiş böbrek nakli ve 1'inde (%0,3) HIV tespit edilmişti. İlaç kullanımı sıklık sırasına göre GK kullanımı, varfarin kullanımı, tiroid hormonu ve diğer ilaçlar olmak üzere Grafik 1'de gösterildi.

Hastaların 94'ünde (%27,6) kırık mevcuttu. Hastaların kırık geçirme durumuna göre sekonder OP nedenleri Grafik 2'de gösterilmiştir. Kırığı olan hastaların yaş ortalamaları ($58,5\pm 9$) kırığı olmayan hastaların yaş ortalamalarından ($55,1\pm 10,3$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,008$). Diğer taraftan kırığı olan hastaların 71'i (%75,5), kırığı olmayan hastaların 198'i (%80,2) kadındı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,349$).

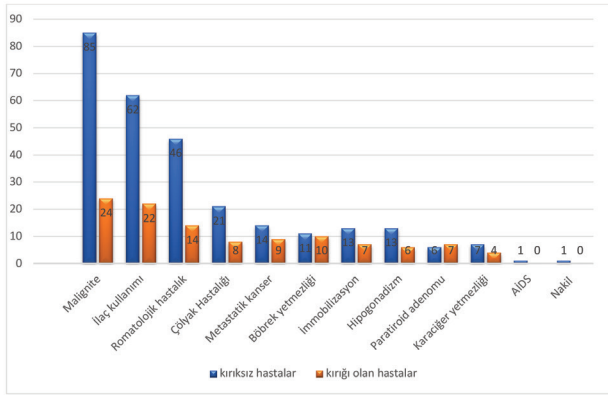


Şekil 1. Çalışma akış şeması

OP: Osteoporoz



Grafik 1. İlaç kullanımı ve romatolojik hastalıkların kendi içinde dağılımı



Grafik 2. Sekonder osteoporoz nedenleri ve kırık oranlarının dağılımı

KBY olan hastaların %47,6'sında (10), KBY olmayan hastaların %26,3'ünde (84) kırık vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,034$). Paratiroid adenomu olan hastaların %53,8'inde (7), paratiroid adenomu olmayanların %26,6'sında (87) kırık vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). Diğ er sekonder OP nedenlerinde kırık görülme oranları, nedeni olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre kliniğimize sekonder OP nedenleri sıklık sırasına göre malignite, ilaç kullanımı, romatolojik hastalık, çölyak hastalığı, KBY, immobilizasyon, hipogonadizm, paratiroid adenomu, kronik karaciğ er hastalığı ve geçirilmiş böbrek nakli ile HIV idi. Kırığı olan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ve KBY ile paratiroid adenomuyla kırık riskiyle ilişkili olduğu bulundu.

Günümüzde kanser insidansının son dekada artmasının yanında, hem kanserin erken tespiti hem de kemoterapötik seçeneklerde devam eden iyileşmeler nedeniyle, hastaların hayatta kalma süreleri uzamaktadır (4). Sekonder OP, kanser

hücrelerinin iskelet sistemine direk etkilerinden, artmış lokal veya sistemik enflamasyonla ilişkisinden, kansere özgü tedavilerin kemik hücre düzeyindeki zararlı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Kronik enflamasyon artmış kemik rezorpsiyonu, bozulmuş kemik formasyonu ve kemik döngüsündeki artışla OP'ye zemin hazırlamaktadır. Bu durum enflamatuvar mediatörlerin osteoklast ve osteoblastların farklılaşması ve aktivitesi üzerine etkisinin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Kanser tedavisi ile ortaya çıkan OP, kadınlarda postmenapozal OP'den veya erkeklerde senil OP'den daha hızlı ve şiddetli olarak seyretmektedir. Kanser tedavisi ile ortaya çıkan kemik kaybı oranları normal yaşlanmanın yedi katından fazla olduğu bildirilmiştir (6). Kanserli hastalarda verilen endokrin tedavisi ile kemik kaybı arasındaki ilişkinin, fizyolojik kemik dönüşümünü ve osteoblastik aktiviteyi değiştirebilen östrojen ve/veya testosteronun indirgenmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (7). Postmenapozal meme kanserli kadınların adjuvan tedavisinde tercih edilen aromataz inhibitörleri, vücuttaki östrojen miktarını düşürmektedir. Bilindiği gibi östrojen ise osteoklast aktivitesini azaltıp, apoptozunu artırmakta ve osteoblast farklılaşmasını artırmaktadır. Böylece aromataz inhibitörleri, östrojen üzerinden etkileyerek kemik kaybı ve kırık riskini artırmaktadır (8). Literatürde, postmenapozal erken dönemde ilaç almaya başlayan kadınlarda OP'nin daha fazla olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca, menopoz sonrası aromataz inhibitörü alan meme kanser tanılı kadınların, menopoz sonrası sağlıklı kadınlardan iki kat daha yüksek kırık riskleri bulunmaktadır (10). Yine kanser tedavisinde kullanılan radyoterapinin kemik atrofisine yol açması yanında ışın verilen alandaki kemik üzerinde doğrudan etkiye sahip olabilir ve kemiği vasküleritede değişiklik yaparak etkileyebileceği bilinmektedir (5). Bulantı, kilo kaybı ve kansere bağlı yorgunluk, metabolik ve psikososyal değişikliklerden kaynaklanan beslenme bozuklukları da sekonder OP'ye katkıda bulunmaktadır (11). Yaşam süresi ve kronik hastalıkların artışı ile uzun süreli ilaç kullanımının iskelet sistemi üzerine olacak zararlı etkileri dikkat çekmektedir (12). OP'yle ilgili çeşitli risk faktörleri ayrıntılı şekilde bilinmekle birlikte, son zamanlardaki ilaç çeşitliliğinin de OP'yle

ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda en sık ikinci sekonder OP nedeni olarak ilaç kullanımını bulmuştuk. Yine sıklık sırasına göre GK, varfarin sodyum ve tiroid hormonu kullanımı sekonder OP yapan ilaçlar olarak karşımıza çıkmıştı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde de, ilaca bağlı OP nedenleri arasında en sık olan steroide bağlı OP izlenmektedir. Uzun dönem GK kullanımından sonra %30-50 hastada kırık gözlenebilmektedir (13). GK'ler, kemik rezorpsiyonunu artırılmakta, kemik yapımını azaltmaktadır. Uzun süreli kullanımda baskılanan kemik yapımı daha belirgin rol oynarken, yıkımın oranı azalmaktadır (14). En az üç ay 7,5 mg ve üstündeki dozlarda GK alımı OP'yi artırmakta, tedavinin ilk altı ayında kemik kaybı en fazla iken, bu oran senede ortalama %2 azalmaktadır (15). GK kullanım dozu yükseldikçe, kırık riskindeki artış da literatürde belirtilmiştir (16). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda GK'ye bağlı OP olan hastalarımızın %21,27'sinde kırık bulunmaktaydı. Varfarin sodyum, kanda pasif form olan karboksillenmemiş osteokalsin seviyesini yükseltip, kemik yapım ve yoğunluğunda düşmeye sebep olmaktadır (17). Literatürde varfarin sodyumun uzun vadeli kullanımının lomber bölgede kemik kalitesini düşürdüğü bildirilmekle birlikte, varfarin sodyum osteoporotik kırık riski arasında bağlantı olmadığını belirten retrospektif çalışmalar bulunmaktadır (18).

Tiroid hormon seviyeleri yükseldikçe kemik döngüsü yıkım yönünde artmakta, kemik yapım süresi kısalmakta ve gelişen OP'ye bağlı hastalarda kırık meydana gelmektedir (19). Tiroid hormon replasman tedavisi, ötiroidizm varlığında dahi kırık riskini artırmaktadır ve KMY ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (20). Tiroid stimulan hormonun (TSH) kemik rezorpsiyonunu doğrudan inhibe ettiği, TSH'nin tiroid hormon replasmanı ile baskılanmasının kemik kaybına neden olabileceği düşünülmektedir (21). Hastanın yaşı, cinsiyeti, tiroid hormonu ile tedavi süresi ve ek predispozan faktörlerin olması hormonun iskelet üzerindeki etkisini etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda sekonder OP'nin en sık üçüncü nedeni olarak romatolojik hastalıklar bulunmuştu. Bunlar içinde en sık neden olarak gösterdiğimiz RA ile ilişkili OP riski multifaktöriyeldir ve etken olarak hastalık süresi ile şiddeti, düşük vücut kitle indeksi, enflamasyon, immobilité, yüksek doz GK kullanımı ve sarkopeni gösterilmektedir (22). Enflamasyonlu sinoviyumdan salınan proenflamatuvar sitokinler ve subkondral erozyonlar periartiküler kemik kaybı ile ilişkilidir. Menopoz sonrası RA'lı hastalarda kırık riski 2 katına çıkmaktadır (23). RA'ya bağlı gelişen sekonder OP hastaların %15-20 kadarında omurga ya da kalçayı etkilemektedir (24). Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda OP'den etkilenen bölgedeki kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikleri göstermek için farklı belirteçler kullanılabileceği de gösterilmiştir. Lomber omurgadaki değişim için serum homosistein düzeyi, proksimal femur için serum C-reaktif protein ve anti-siklik peptid antikor, ön kol için serum tartarozestizan asitfosfataz-5b düzeyine bakılabilmektedir (25). EBH tanısı olan hastalar genel popülasyona oranla düşük KMY için %17 ile %41 arasında bir prevalansla daha yüksek riske sahip olarak bildirilmiştir (26). Multifaktöriyel olan patogeneizde artmış enflamatuvar sitokin

üretimini, D vitamini ve kalsiyumun emilim bozukluğunun ve sık steroid kullanımının en sık nedenler olduğu bilinmektedir (27). İsviçre'de yapılan bir EBH kohort çalışması sonucunda EBH bakımından uzmanlaşmış merkezlerin dahil edilmesine rağmen, KMY tarama oranlarındaki saptanan büyük farklılık EBH hastalarında OP konusunda zayıf bir farkındalığa işaret etmektedir (28).

OP'nin en yıkıcı sonuçlarından biri olan kırık dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmektedir (29). Yaş, OP'ye kalça kırığı olan hastalarda mortalite için ana risk faktörüdür (30). Cui ve ark. (31) ileri yaşı hem femoral intertrokanterik kırık için hem de mortalite oranı için en önemli risk faktörü olarak saptamıştır. Geriatrik sendromlar arasında da yer alan OP, sarkopeni, kırılabilirlik, malnutrisyon, uyku bozukluğu, immobilité, denge bozukluğu ve artan düşme oranları ile kırık oranlarının yaş ile birlikte artmasını açıklayabiliriz (32). Çalışmamızda da kırığı olanların yaş ortalamasının daha yüksek olması bu sonuçlarla uyumluydu. Hastanın yaşı ve morbiditesine uygun planlanacak olan yaşam boyu egzersiz programı hastaları kırığa karşı korumada yardımcı olmaktadır. Primer OP'ye bağlı gelişen kırıklar ele alınacak olursa kadınlara oranla erkeklerde daha az görülmektedir. Primer OP ile ilişkili kalça kırığı oranları 50-64 yaş arasında her iki cinsiyette benzer iken, 64 yaş üzerinde kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (33). Bu durum trabeküler kaybın az olup kortikal kemik kalınlığı ile kemik kütlelerinin fazla olmasına bağlanabilir (34). Bizim de çalışmamızda kadın ve erkekler kırık açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmaması bu sonuçlarla uyumluydu.

KBY'de kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler, mineralizasyon kusurları, kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşum hızındaki artış, sekonder hiperparatiroidizm, yani yüksek kemik dönüşümü sonucunda genellikle kortikal kemik kaybı oluşmaktadır (35). Genel popülasyondaki kırıklar için bilinen risk faktörlerinden olan hormonal eksiklik, düşmeler ve sarkopeni KBY ile daha da kötüleşebilmektedir. Aynı yaş bireylerle karşılaştırıldığında kırıkların, KBY'de 2-100 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (36). Literatürü destekler şekilde bizim çalışmamızda da KBY ve paratiroid adenomu olması ile kırık arasında anlamlı ilişki saptanmıştı. Yapılan yine başka bir çalışmada glomeruler filtrasyon hızı <60 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda ileri yaş ile parathormon (PTH) yüksekliğinin diğer nedenlerden bağımsız olarak OP ve kırık riskini artırdığını göstermiştir (37).

PTH yüksekliği, artmış osteoklast aktivitesi ile zamanla KMY'nin azalmasına neden olur ayrıca nükleer faktör k-B ligandının reseptör aktivatörünün osteoblast yüzey ekspresyonunu artırarak osteoklastogenezi uyarmaktadır (38). PTH yüksekliğinde yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografide mikromimaride bozulma ve hem kortikal hem de trabeküler bölgelerin hacimsel yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (39). Çalışmamızı destekler şekilde serum PTH düzeyinin kırık oranını artırıcı etkisi literatürde bildirilmiştir (40-43). Dhanwal ve ark. (40) kalça kırığı olan hastaların üçte ikisinde sekonder hiperparatiroidizm olduğunu göstermiştir. Yine Rejnmark ve ark. (41) ayrıca, yüksek PTH seviyelerinin, vitamin D düzeyi düşük

olan hastalarda yüksek kırık riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. P'nin osteoklastojenik etkisine ek olarak, yüksek serum PTH ile ilişkili bozulmuş kas fonksiyonlarından kaynaklanan düşme riski de artmış kırık düzeyine katkıda bulunmaktadır (42). Byun ve ark. (43) yaptığı çalışma sonrasında düşük PTH seviyesinin kırığa karşı koruyucu olduğunu göstermiş, yüksek PTH'nin kırık riskini artırdığını vurgulamıştır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif planlandığından sekonder OP için zemin hazırlayacak tüm risk faktörleri değerlendirmeye alınamamıştır. Ayrıca tek merkezli bir çalışma olup hasta sayısı sınırlı olduğundan, sonuçlarımız tüm topluluğu yansıtmayabilir.

Sonuç

Kliniğimizde karşılaştığımız sekonder OP nedenlerini literatür bilgileriyle uyumlu bulduk. Yine sekonder OP'li olan hastaların kırık olma durumlarının yaş, KBY, paratiroid adenomuyla ilişkili bulunmasıyla bu hastaların daha ciddi tedavi ve takibine dikkat çektik. Bu bilgiler ışığında oluşturulacak sekonder OP hastalarının tanı, tedavi ve takip kılavuzları biz klinisyenler için çok gereklidir. Daha çok hasta sayısının olduğu, prospektif çalışmalarla daha geniş veri tabanlarının oluşturulmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 298, tarih: 20.12.2017).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.U.A., Dizayn: E.U.A., Veri Toplama veya İşleme: E.U.A., İ.B., Analiz veya Yorumlama: E.U.A., İ.B., B.Ö., Ş.Ş.O., Literatür Arama: E.U.A., Ş.Ş.O., B.Ö., Yazan: E.U.A., Ş.Ş.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Technical Report Series 921. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med 2008;358:1474-82.
3. Liao CY, Chung CH, Chu P, Wei KY, Feng TM, Lin FH, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. PLoS One 2018;13:e0194418.
4. Drake MT. Osteoporosis and cancer. Curr Osteoporos Rep 2013;11:163-70.
5. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers

with nonmetastatic disease: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2019;37:2916-46.

6. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. Oncologist 2006;11:1121-31.
7. Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R, Brown J. Cancer treatment and bone health. Calcif Tissue Int 2018;102:251-64.
8. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. Breast Cancer Res 2011;13:205.
9. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. Mayo Clin Proc 2011;86:338-43.
10. Hong AR, Kim JH, Lee KH, Kim TY, Im SA, Kim TY, et al. Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. Osteoporos Int 2017;28:1413-22.
11. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Bhuchalla EN, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. Proc Nutr Soc 2016;75:199-211.
12. Çağlayan A, Gümüsel BK, Başaran N. Secondary osteoporosis induced by hormonal therapy and treatment approaches: Review. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2013;2:74-84.
13. Berkit IK, Turan Y, Şendur OF. Steroid Induced Osteoporosis. Turk J Osteoporos 2009;15:83-8.
14. Uygur MM, Yavuz DG. Glukokortikoid Osteoporozu. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2017;10:111-6.
15. Benlidayı IC. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatol Int 2018;38:1975-84.
16. Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. Clin Orthop Relat Res 2006;443:39-47.
17. Kim SM, Kim KM, Kim BT, Joo NS, Kim KN, Lee DJ. Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration and bone density with age in healthy Korean women. J Korean Med Sci 2010;25:1171-5.
18. Misra D, Zhang Y, Peloquin C, Choi HK, Kiel DP, Neogi T. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: Propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. Osteoporos Int 2014;25:1677-84.
19. Gielen E, Vanderschueren D, Callewaert F, Boonen S. Osteoporosis in men. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:321-35.
20. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003;115:151-62.
21. van Rijn LE, Pop VJ, Williams GR. Low bone mineral density is related to high physiological levels of free thyroxine in perimenopausal women. Eur J Endocrinol 2014;170:461-8.
22. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. Expert Opin Pharmacother 2015;16:559-71.
23. Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link. Bone 2017;103:102-15.
24. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. Ther Clin Risk Manag 2018;15:15-22.
25. Tomizawa T, Ito H, Murata K, Hashimoto M, Tanaka M, Murakami K, et al. Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2019;21:174.
26. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Am J Med 2009;122:599-604.
27. Shah-Khan SM, Cumberledge J, Shah-Khan SM, Gannon K, Kupec JT. Improving bone mineral density screening in patients with inflammatory bowel disease: a quality improvement report. BMJ Open Qual 2019;19;8:e000624.
28. Schüle S, Rossel J-B, Frey D, Biedermann L, Scharl M, Zeitz J, et al. Widely differing screening and treatment practice for osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in the Swiss IBD cohort study. Medicine 2017;96:e6788

29. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-56.
30. Liu Y, Wang Z, Xiao W. Risk factors for mortality in elderly patients with hip fractures: a meta-analysis of 18 studies. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:323-30.
31. Cui Z, Feng H, Meng X, Zhuang S, Liu Z, Ye K, et al. Age-specific 1-year mortality rates after hip fracture based on the populations in mainland China between the years 2000 and 2018: a systematic analysis. *Arch Osteoporos* 2019;14:55.
32. Ulusoylar N, Günay FS, Dokuzlar Ö, Okudur SK. The frequency of fall in Geriatric Syndromes. *J Geriatr Sci* 2019;2:8-13.
33. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23:949-55.
34. Akgün K. Erkek osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5:66-72.
35. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017;30:671-5.
36. Khairallah P, Nickolas TL. Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:962-9.
37. Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V Moysés RMA, Elias RM. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int* 2019;30:1015-23.
38. Zanolco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on bone health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:87-104.
39. Vu TD, Wang XF, Wang Q, Cusano NE, Irani D, Silva BC, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone* 2013;55:57-63.
40. Dhanwal DK, Sahoo S, Gautam VK, Saha R. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2013;24:553-57.
41. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int* 2011;88:238-45.
42. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH (1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2014;25:1717-26.
43. Byun SE, Lee S, Kim JW, Ha YC, Kim CH, Ha C, et al. Preventive effects of low parathyroid hormone levels on hip fracture in patients with vitamin D deficiency. *J Bone Metab* 2019;26:89-95.



Postmenopozal Kadınlarda Toplam Emzirme Süresinin Kemik Mineral Yoğunluğu ve D Vitamini Düzeyi Üzerine Etkileri

Influence of Total Duration of Breastfeeding on Bone Mineral Density and Vitamin D Levels in Postmenopausal Women

Esra Sümer, Ilgın Sade*, Nigar Dursun*

Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi Kliniği, Sakarya, Türkiye

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız emzirme süresinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve D vitamini üzerine olan etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif bu çalışmaya yaş ortalaması 59,59±9,64 yıl olan 1.218 postmenopozal kadın dahil edildi. Demografik veriler, D vitamini düzeyi ile lomber vertebra ve femur boynu KMY ölçüm sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hastaların %41,3'ü osteoporotik, %42'si osteopenik, %16,7'si normal olarak saptandı. Ortalama emzirme süresi 40,57±40,11 (emzirme süresi aralığı 0-216) ay idi. Lomber vertebra KMY'nin en önemli belirteçlerinin kilo (r=0,307, p<0,001), menopoz süresi (r=0,389, p<0,001), emzirme süresi (r=0,414, p<0,001), giyim şekli (r=0,421, p<0,001) olduğu; femur boynu KMY'si için yaş (r=0,194, p<0,001), kilo (r=0,479, p<0,001), giyim şekli (r=0,486, p<0,001), menopoz süresi (r=0,491, p<0,001), fiziksel aktivite düzeyi (r=0,494, p<0,001) olduğu ve D vitamini için ise emzirme süresi (r=0,224, p<0,001), giyim şekli (r=0,242, p<0,001) ve kilo (r=0,257, p<0,001) olduğu saptandı. Spinal vertebra osteoporotik fraktür sıklığının uzun süre emziren hastalarda daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,021).

Sonuç: Toplam emzirme süresi postmenopozal osteoporoz ve D vitamini düzeyi açısından bir risk faktörü olabilir.

Anahtar kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, emzirme, D vitamini

Abstract

Objective: To determine the influence of total duration of breastfeeding on bone mineral density (BMD) and vitamin D levels.

Materials and Methods: A total of 1,218 postmenopausal women of mean age 59.59±9.64 years were included in this retrospective analysis. The demographic data, vitamin D levels and BMD measurements of the lumbar spine and femur neck were recorded.

Results: According to the World Health Organization criteria, 41.3% of the women were identified to be osteoporotic, 42% as osteopenic and 16.7% as normal. The mean duration of total breastfeeding was 40.57±40.11 (breastfeeding duration range: 0-216) months. Weight (r=0.307, p<0.001), years since menopause (r=0.389, p<0.001), duration of total breast-feeding (r=0.414, p<0.001) and clothing style (r=0.421, p<0.001) were found to be most the important predictors for lumbar spine BMD; age (r=0.194, p<0.001), weight (r=0.479, p<0.001), clothing style (r=0.486, p<0.001), years since menopause (r=0.491, p<0.001) and physical activity level (r=0.494, p<0.001) for femoral neck BMD. For vitamin D status, duration of total breastfeeding (r=0.224, p<0.001), clothing style (r=0.242, p<0.001) and weight (r=0.257, p<0.001) were important predictors. Frequencies of spinal osteoporotic fractures were higher among patients with longer duration of breastfeeding (p=0.002, p=0.021, respectively).

Conclusion: The duration of total breastfeeding can be a risk factor for postmenopausal osteoporosis and vitamin D status.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, breastfeeding, vitamin D

Giriş

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu, kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile karakterizedir (1). Postmenopozal dönem kadınların üçte birinde görülmekle birlikte dünya üzerinde yaklaşık 200 milyon insanı etkilediği tahmin edilen osteoporoz, bu epidemik özelliği nedeni ile bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir (2-4). Östrojen düzeyi kadınlarda kemik sağlığı üzerinde etkili önemli faktörlerden birisidir. Bu nedenle menopoz süreci ve postmenopozal dönemle birlikte osteoporozdan daha çok etkilenen kadın popülasyonunun kırk beş yaşından sonra görülen kırıklarının da %70'i osteoporoz ile ilişkilendirilmektedir (5,6). Kadınların hayatı boyunca kalça kırığı olma olasılığının meme, endometriyum ve over kanserine yakalanma riskinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (5,7).

Osteoporozla ilgili kırık oluşma riski kişinin doruk kemik kütlesine, yaşam boyunca kazanılan kemik gücüne ve daha sonraki kemik yıkım hızına bağlı olmakla birlikte, osteoporozla ve düşük kemik kütlesine yol açan tanımlanmış risk faktörleri vardır. Postmenopozal dönemde çok sayıda etiyolojik faktör bağımsız olarak veya kombinasyon halinde etki göstererek kişinin kemik kütlesini azaltabilir. İleri yaşta bu faktörlerin bir veya daha fazlasının varlığı hızlanmış kemik kaybını ve bunu izleyen kırık riskini artırır. Östrojen eksikliği, kalsiyum ve D vitamini yetersizliği, sigara öyküsü, alkol kullanımı, anti-epileptik tedavi, kortikosteroid kullanımı, uygun olmayan tiroksin replasmanı, ileri yaş, aile öyküsü, düşük doruk kemik kütlesi, azalmış fiziksel aktivite, geçirilmiş kırık öyküsü önemli risk faktörleridir. Ancak bu faktörlerin her birinin etiyolojik etken olarak rölatif önem konusundaki ağırlığı net değildir.

Gebelik süresince fetal kemik gelişimi, emzirme süresince anne sütü sentezi ve emzirme dönemi sona erdikten sonra da anne iskeletinin yenilenmesi için gerekli olan kalsiyum ve D vitamini sağlamak amacıyla anne metabolizmasında önemli değişiklikler oluşmaktadır. Reprodüktif hormonlar ile kalsiyumun, D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir (8).

Maternal dolaşımdaki 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonlarının gebelik sırasında artmış, laktasyon sırasında ise azalmış olduğu saptanmıştır (9-11). Ayrıca laktasyon döneminde artan kalsiyum ihtiyacına rağmen, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda artış olmadığı ve gerekli kalsiyumun anne rezervlerinden karşılandığı bildirilmiştir (12-15). Laktasyon sırasında, günlük yaklaşık 200-240 mg kalsiyum anne sütüne salgılanır (16). Altı aylık laktasyon sonrası kaybedilen kalsiyum miktarı, toplam iskelet kalsiyum rezervinin yaklaşık %6'sına eşdeğerdir. Laktasyon, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın baskılanmasına bağlı uzamış amenore ve hipoöstrojenemi ile sonuçlanır. Hipoöstrojeneminin klinik ve deneysel çalışmalarda kemik resorpsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (13-16).

Emzirme ve postmenopozal osteoporoz ilişkisi toplumdan topluma değişiklik göstermektedir. Literatürde emzirme süresinin KMY üzerine etkilerini araştıran farklı toplumlarda

yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, emzirme süresinin artmasıyla KMY'nin azaldığını (17-23), bazıları ise değişmediğini (24-27) bildirmişlerdir. Dursun ve ark. (21) 2006 yılında 1.486 postmenopozal Türk hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, emzirme süresi uzun olan hastalarda osteoporoz sıklığının daha fazla olduğu ve emzirme süresinin lomber vertebra KMY için üçüncü, femur boynu için dördüncü sırada önemli belirteç olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada Türk popülasyonunda sık görülen ve eksikliği osteoporoz için önemli bir risk faktörü olan D vitamini düzeyinin incelenmemiş olması çalışmanın eksikliği olarak belirtilmiştir (21).

Osteoporozun risk faktörlerini tanımlamak amacıyla yapılan birçok çalışmaya rağmen emzirme süresinin, KMY ne ölçüde etkilediği konusundaki bilgiler halen çelişkilidir. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, postmenopozal Türk kadınlarında emzirme süresi ile birlikte D vitamini düzeyi ve diğer risk faktörlerinin osteoporoz gelişimi ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Osteoporoz polikliniğine başvurmuş olan 1.380 postmenopozal hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun 1.218 hasta araştırmaya alındı. Araştırmaya dahil edilen hastalar emzirme sürelerine göre; hiç emzirmeyenler, 1-12 ay, 12-24 ay, 24-60 ay ve >60 ay emzirenler olmak üzere 5 gruba ayrıldı (Şekil 1).

Hasta Seçimi

Araştırmamıza 40 yaşın üzerinde, postmenopozal dönemde olan, osteoporoz polikliniğine ilk defa başvurmuş olan hastalar dahil edildi. Kronik enflamatuvar hastalığı, aktif gastrointestinal sistem hastalığı, tiroid ve/veya paratiroid bezi hastalığı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve malignite öyküsü olan hastalar ile prednizolon, fenitoin, tiroksin, heparin gibi kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırma protokolü Kocaeli Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (proje no: 2011/4, KAEK1/4).

Değerlendirme ve Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, postmenopozal osteoporoz için risk faktörleri ile laboratuvar ve KMY ölçüm sonuçları osteoporoz poliklinik dosyalarından kaydedildi.

Hastaların demografik veri olarak yaş, kilo, boy, menopoz tipi, menopoz süresi, doğum sayısı, toplam emzirme süresi, giyim şekli, sigara kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi, kafeinli içecek tüketimi ve osteoporotik kırık öyküsü kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), antropometrik ölçümlerden vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile (ağırlık/boy², kg/m²) formülünden elde edildi. Toplam emzirme süresi, bütün çocukların emzirme sürelerinin toplamının ay olarak hesaplanmasıyla elde edildi.

Giyim şekli, kollar, bacaklar ve baş dahil vücudun büyük kısmının örtüldüğü; kollar ve bacakların uygun mevsim koşullarında güneş ışınlarından faydalanabileceği şekilde açıkta kaldığı şekilde sırasıyla kapalı ve açık giyim olarak sınıflandırıldı.

Sigara kullanımı, hiç, günde 10 adetten az ve günde 10 adetten çok; kafeinli içecek tüketimleri, hiç, günde 3 fincandan az ve günde 3 fincandan çok olmak üzere üç grupta kategorize edildi. Fiziksel aktivite düzeyi sedanter, haftada 4 saat veya daha fazla süreyle hafif aktivite, haftada 3 saat veya daha fazla süreyle sportif aktivite ve yarışma yapılan spor aktiviteleri olmak üzere sırasıyla sedanter, hafif, orta, ağır olmak üzere dört grupta kategorize edildi.

İyon Selektif Elektrod yöntemiyle ölçülen serum kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL) değerleri, kolorimetrik yöntem ile ölçülen total protein (g/dL), albümin (g/dL), alkalen fosfat (U/L) değerleri ve enzime bağlı immünosorbent testi yöntemiyle ölçülen 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] (ng/mL), NTX (nm BCE/L) değerleri kaydedildi.

Lomber vertebra ve femur boynu KMY ölçüm sonuçları, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi tekniği, Norland XA-26 yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edildi.

İstatistiksel Analiz

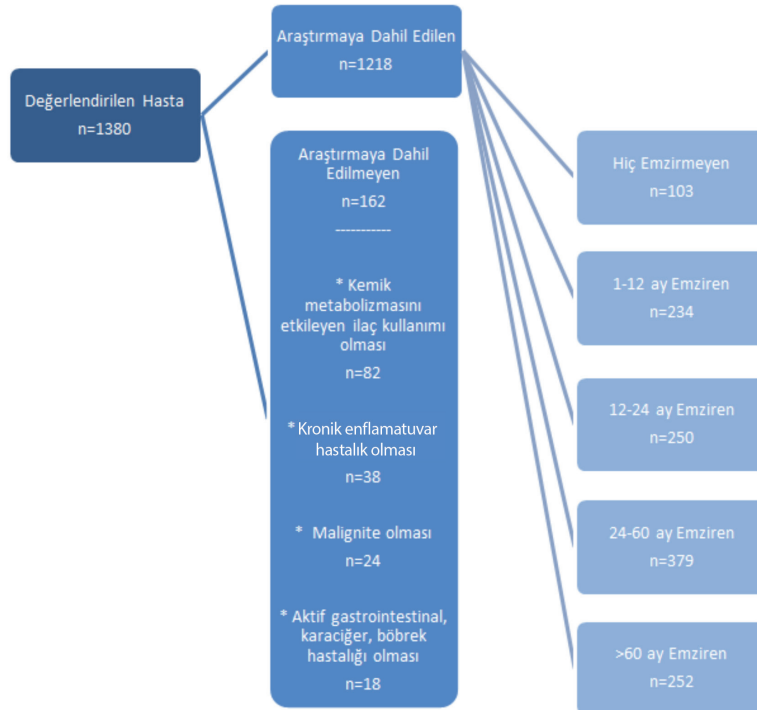
16,0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart hata, yüzde dağılım, frekans analizi testleri) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların normal dağılıma uyduğu tespit edilerek, verilerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldı. Hastaların veri ortalamalarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), kategorik veri karşılaştırmalarında ise

ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare testi ve Tek Yönlü ANOVA testi için anlamlılık %95 güven aralığında $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi. Post-hoc ikili grup karşılaştırmalarında ise Tek Yönlü ANOVA testi Bonferroni düzeltmesi ile kullanıldı (bu test için anlamlılık $p \leq 0,01$ ($0,5/5=0,01$ olarak kabul edildi). Lomber vertebra KMY, femur boynu KMY'yi etkileyen bağımsız risk faktörlerini tanımlamak için parsiyel korelasyon testi ve çoklu regresyon analiz yöntemi (doğrusal-basamaklı) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya hasta seçim kriterlerine uyan 1.218 postmenopozal hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının $59,59 \pm 9,64$ (40-82 yıl) yıl, toplam emzirme süresi ortalamasının $40,57 \pm 40,11$ (0-216) ay olduğu kaydedildi. Hastaların sadece %16,7'sinde KMY'nin normal sınırlarda olduğu saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunun en az 1 yıl emzirmiş olduğu, hiç emzirmemiş olanların oranının ise %8,5 olduğu tespit edildi. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastalar emzirme sürelerine göre gruplandırıldıktan sonra osteoporotik kırık varlığı açısından karşılaştırıldığında spinal kırık açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,001$). Kırık öyküsündeki farklılığın >60 ay emziren hastalardan kaynaklandığı tespit edildi. Emzirme sürelerine göre normal, osteopenik ve osteoporozlu hasta dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ($p=0,021$); bu farklılığın da >60 ay emziren gruptan kaynaklandığı tespit edildi (Tablo 2). Benzer şekilde hastaların lomber vertebra ve femur boynu KMY ortalamalarının da emzirme sürelerine gruplar



Şekil 1. Değerlendirilen hastaların dağılımı

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Hastaların emzirme sürelerine göre laboratuvar sonuçları incelendiğinde sadece [25(OH)D] düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$). Emzirme süresi arttıkça vitamin D düzeyinin düştüğü gözlemlendi (Tablo 3).

KMY'nin emzirme süresi, [25(OH)D] düzeyi ve diğer risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla lomber vertebra KMY ve femur boynu KMY değerleri bağımlı değişken olmak kaydıyla iki ayrı çoklu regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenler; yaş, kilo, VKİ, emzirme süresi, menopoza süresi, sigara kullanımı, kafeinli içecek tüketimi, fiziksel aktivite düzeyi, giyim şekli ve [25(OH)D] düzeyleri olarak belirlendi. Lomber vertebra KMY'nin en önemli belirteçlerinin sırasıyla kilo ($r=0,307$, $p<0,001$), menopoza süresi ($r=0,389$, $p<0,001$), emzirme süresi ($r=0,414$, $p<0,001$) ve giyim şekli ($r=0,421$, $p<0,001$) olduğu belirlendi (Tablo 4). Femur boynu KMY'nin en önemli belirteçlerinin ise sırasıyla yaş ($r=0,194$, $p<0,001$), kilo ($r=0,479$, $p<0,001$), giyim şekli ($r=0,486$,

$p<0,001$), menopoza süresi ($r=0,491$, $p<0,001$) ve fiziksel aktivite düzeyi ($r=0,494$, $p<0,001$) olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Çoklu regresyon analizi, [25(OH)D] bağımlı değişken; yaş, kilo, VKİ, emzirme süresi, menopoza süresi, sigara kullanımı, kafeinli içecek tüketimi, fiziksel aktivite düzeyi ve giyim şekli bağımsız değişken olmak kaydıyla uygulandı. [25(OH)D] düzeyinin en önemli belirteçlerinin sırasıyla emzirme süresi ($r=0,224$, $p<0,001$), giyim şekli ($r=0,242$, $p<0,001$) ve kilo ($r=0,257$, $p<0,001$) olduğu tespit edildi (Tablo 6).

Tartışma

Çalışmamızda, osteoporoz polikliniğine başvuran ve en az 40 yaşında olan postmenopozal hastalarda toplam emzirme süresinin, KMY ve [25(OH)D] düzeyi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 1.218 hastada KMY'yi belirleyen bağımsız belirteçlerin lomber vertebra için sırasıyla kilo, menopoza süresi, emzirme süresi ve giyim şekli olduğu; femur boynu için ise sırasıyla yaş, kilo, giyim şekli, menopoza süresi ve fiziksel aktivite düzeyi olduğu belirlenmiştir. Emzirme süresi ile hem lomber vertebra hem de femur boynu KMY arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Emzirme sürelerine göre KMY ortalamaları incelendiğinde ise hem lomber vertebra hem de femur boynu KMY ortalamalarının uzun süre emziren kadınlarda daha düşük olduğu ve osteoporoz görülme sıklığının emzirme süresinin uzamasıyla arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca emzirme süresi ile D vitamini düzeyi arasında da korelasyon olduğu belirlenmiş ve D vitamini düzeyini belirleyen bağımsız belirteçlerin sırasıyla emzirme süresi, giyim şekli, ve kilo olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde emzirme süresinin KMY üzerine olan etkileri araştıran çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir (17-21,24-26).

Hadji ve ark. (25), 2.080 postmenopozal kadını inceledikleri ve reproduktif faktörlerin KMY üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladıkları çalışmada; emzirme süresi ile KMY arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Yan ve ark. (27), 2019 yılında 202 Çinli kadın ile yaptıkları çalışmada da emzirme süresi ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu konuda farklı sonuçlar bildirmektedir. Aksakal ve ark. (24) 87 premenopozal ve 18 postmenopozal Türk kadınları üzerinde yaptıkları araştırmada; emzirme süresinin KMY'yi belirleyici bir faktör olmadığını bildirmişlerdir. Bu durumun olasılıkla yaşamın farklı dönemlerinde kemik metabolizmasını etkileyen birçok faktörün, emzirme süresinin KMY üzerindeki negatif etkisini maskeleyebileceğine bağlanmıştır (24). Yılmaz ve ark. (18), 1.196 postmenopozal hastada yaptıkları çalışma sonucunda günlük emzirme sayısının lomber vertebra ve femur boynu KMY için bağımsız belirteç olduğunu, emzirme süresinin ise lomber vertebra KMY için bağımsız belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Yun ve ark. (22) yakın tarihte, 1.231 kadın ile yaptıkları çalışmada da emzirme süresinin KMY ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Kliniğimizde 2006 yılında 1.486 postmenopozal kadın ile yapılan çalışmada ise emzirme süresinin lomber vertebra için üçüncü, femur boynu KMY için dördüncü sırada önemli belirteç olduğu

Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri

Sayısal değişkenler (ortalama ± standart sapma)	
Yaş (yıl)	59,59±9,64
Kilo (kg)	69,50±11,46
VKİ (kg/m ²)	27,8±4,63
Menopoza süresi (yıl)	13,5±19,89
Doğum sayısı	3,34±2,23
Toplam emzirme süresi (ay)	40,57±40,11
Kategorik değişkenler n (%)	
Menapoza tipi	Spontan 980 (%80,4) Cerrahi 238 (%19,6)
Giyim şekli	Açık 407 (%34,3) Kapalı 811 (%65,7)
Sigara kullanımı	Hiç 1.013 (%83,2) <10 adet 131 (%10,7) >10 adet 74 (%6,1)
Kafein tüketimi	Hiç 63 (%5,2) <3 fincan 747 (%61,3) >3 fincan 408 (%33,5)
Fiziksel aktivite	Sedanter 738 (%60,6) Hafif aktivite 459 (%37,7) Orta aktivite 21 (%1,7)
Toplam emzirme süresi	Hiç 103 (%8,5) 1-12 ay 234 (%19,2) 12-24 ay 250 (%20,5) 24-60 ay 379 (%31,1) >60 ay 252 (%20,7)
D vitamini düzeyi	Normal 0 (%0) Yetersizlik 1001 (%82,1) Yetmezlik 217 (%17,9)
KMY	Normal 203 (%16,7) Osteopeni 512 (42,0) Osteoporoz 503 (%41,3)
KMY: Kemik mineral yoğunluğu, VKİ: Vücut kitle indeksi	

Tablo 2. Hastaların emzirme sürelerine göre osteoporotik kırık ve kemik mineral yoğunluğu oranları						
	Emzirme süresi					p**
	Hiç n=103	1-12 ay n=234	12-24 ay n=250	24-60 ay n=379	>60 ay n=252	
Spinal kırık						
Yok	98 (95,1)	221 (98,7)	236 (94,4)	356 (93,9)	217 (86,1)	0,001**
Var	5 (4,9)	13 (1,3)	14 (5,6)	23 (6,1)	35 (13,9)	
Ön kol kırığı						
Yok	100 (97,1)	232 (99,1)	249 (99,6)	376 (99,2)	250 (99,2)	0,244**
Var	3 (2,9)	2 (0,9)	1 (0,4)	3 (0,8)	2 (0,8)	
Kalça kırığı						
Yok	103 (100)	233 (99,6)	249 (99,6)	374 (98,7)	248 (98,4)	0,368**
Var	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (1,3)	4 (1,6)	
Kemik mineral yoğunluğu						
Normal	19 (18,4)	49 (20,9)	44 (17,6)	65 (18,4)	26 (10,3)	0,021
Osteopeni	50 (48,5)	105 (44,9)	113 (45,2)	153 (40,3)	91 (36,2)	
Osteoporoz	34 (33,1)	80 (34,2)	93 (37,2)	161 (42,3)	135 (53,5)	

**Ki-kare testi

Tablo 3. Hastaların emzirme sürelerine göre kemik mineral yoğunluğu ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması (ortalama ± standart sapma)

	Emzirme süresi					p*
	Hiç	1-12 ay	12-24 ay	24-60 ay	>60 ay	
Kalsiyum	9,5±0,41	9,4±0,32	9,4±0,50	9,5±0,42	9,4±0,26	0,067
Fosfor	3,3±0,51	3,4±0,47	3,4±0,51	3,3±0,48	3,3±0,51	0,084
Total protein	6,8±0,24	7,2±0,32	7,1±0,44	6,9±0,28	6,8±0,61	0,432
Albumin	3,7±0,42	3,9±0,61	3,9±0,82	3,8±0,38	3,7±0,81	0,053
Alkalin fosfataz	68,6±0,62	71,7±0,80	73,4±0,44	75,3±0,86	77,2±0,29	0,054
25-hidroksivitamin D	23,6±1,34	22,2±1,22	20,4±1,21	18,4±1,10	15,1±9,92	<0,001
Ntx	9,9±1,61	10,1±2,32	11,6±1,24	10,9±3,41	11,2±0,90	0,335
Lomber vertebra KMY (g/cm ²)	0,8467±0,181	0,8763±0,143	0,8524±0,161	0,8459±0,132	0,7974±0,138	<0,001
Femur boynu KMY (g/cm ²)	0,7240±0,136	0,7717±0,126	0,7569±0,118	0,7358±0,116	0,7007±0,110	<0,001

*Tek yönlü ANOVA testi, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

tespit edilmiştir (21). D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin de incelendiği bu çalışmada ise emzirme süresi ile öncelikle lomber vertebra KMY arasında ilişki olduğu tespit edilmiş olup yapılan regresyon analizinde toplam emzirme süresinin femur boynu KMY belirteçleri arasında yer almadığı gözlenmiştir. Emzirme süresinin KMY ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardaki farklı sonuçlar, tasarımdaki farklılıklardan kaynaklanabilmekte ve sonuçların topluma genellenmesi mümkün olmamaktadır. Ayrıca kemiğin trabeküler ve kortikal bölümleri hormonal ve nutrisyonel faktörlere farklı şekillerde cevap verebilmektedir. Trabeküler kemiğin (lomber vertebra), kortikal kemiğe (femur boynu) oranla metabolik değişimlere daha hassas olduğu gösterilmiştir (28). Literatür ile uyumlu bir şekilde yaş, kilo, menopoz süresi, giyim şekli ve fiziksel aktivite düzeyi KMY'yi belirleyen diğer faktörler olarak saptanmıştır (20,27).

Bu çalışmada, hastaların %17,9'unda D vitamini yetmezliği, %82,1'inde ise D vitamini yetersizliği olduğu saptanmıştır. 2005

yılında kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada postmenopozal kadınların %23'ünde D vitamini yetmezliği, %59'unda ise D vitamini yetersizliği olduğu saptanmıştır (29). Andiran ve ark. (30), yaptıkları çalışmada emziren annelerin %46'sında [25(OH)D] düzeyinin 25 nmol/L'nin altında olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular ışığında ülkemizde D vitamini eksikliğinin önemli ve ciddi bir sağlık sorunu olabileceği düşünülmektedir. D vitamini %80'i güneş ışınlarının etkisiyle deri yoluyla, %20'si ise diyetten sağlanmaktadır. Büyük ölçüde deriden ultraviyole B yoluyla sentezlenen D vitamini düzeyinin sadece 217 (%17,9) hastada 20 ng/mL'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Allali ve ark. (31) tarafından, 178 postmenopozal Faslı kadın üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada kapalı giyim tarzının osteoporoz için bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Araştırmamızda da giyim şeklinin, hem lomber vertebra hem de femur boynu KMY'yi belirleyen bağımsız belirteç olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda D vitamini düzeyini etkileyebilecek belirteçlerin saptanması amacıyla çoklu regresyon

Tablo 4. Postmenopozal kadınlarda lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunun belirteçleri

	Standart regresyon katsayısı (B)	t	p***
Yaş	0,090	1,768	0,077
Kilo	0,330	12,148	0,000
VKI	-0,036	-0,621	0,535
Emzirme süresi	-0,129	-4,348	0,000
Menapoz süresi	-0,183	-6,465	0,000
Sigara kullanımı	-0,005	0,164	0,870
Kafein	-0,007	-0,240	0,810
Fiziksel aktivite	-0,029	-1,026	0,305
Giyim şekli	0,080	2,812	0,000
25-hidroksivitamin D	-0,026	-0,944	0,345

***Çoklu regresyon analizi (doğrusal-basamaklı), VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 5. Postmenopozal kadınlarda femur boynu kemik mineral yoğunluğunun belirteçleri

	Standart regresyon katsayısı (B)	t	p***
Yaş	-0,287	-5,915	0,000
Kilo	0,201	7,795	0,000
VKI	0,029	0,508	0,611
Emzirme süresi	-0,014	-0,478	0,633
Menapoz süresi	-0,138	-2,866	0,000
Sigara kullanımı	-0,043	-1,615	0,107
Kafein	-0,024	-0,924	0,356
Fiziksel aktivite	0,056	2,062	0,000
Giyim şekli	0,068	2,572	0,000
25-hidroksivitamin D	0,033	1,259	0,208

***Çoklu regresyon analizi (doğrusal-basamaklı), VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 6. Çoklu regresyon analizinde 25-hidroksivitamin D için tanımlanan bağımsız değişkenler

	Standart regresyon katsayısı (B)	t	p***
Yaş	-0,047	-5,915	0,121
Kilo	0,087	-3,085	0,000
VKI	0,083	-2,915	0,080
Emzirme süresi	-0,179	-6,004	0,000
Menapoz süresi	-0,042	-1,413	0,158
Sigara kullanımı	0,007	0,234	0,815
Kafein	-0,019	-0,675	0,500
Fiziksel aktivite	0,092	3,126	0,475
Giyim şekli	0,092	3,126	0,000

***Çoklu regresyon analizi (doğrusal-basamaklı), VKİ: Vücut kitle indeksi

analizi yapılmış olup emzirme süresinin D vitamini düzeyi ile ilişkili en önemli belirteç olduğu saptanmıştır.

Kemik metabolizması; ırk, etnisite, ailesel özellik, hormonal faktörler, menarş yaşı, menstrüel düzensizlik, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, emzirme, diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, sigara kullanımı, alkol kullanımı gibi birçok faktöre bağımlı olan ve yaşamın farklı dönemlerinde değişime uğrayabilen dinamik bir prosestir (32-35). Bu faktörlerin yaşamın farklı dönemlerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Emzirme süresinin KMY üzerine olan etkisi, yaşamın ileri dönemlerinde yaş, menopoz süresi, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, VKİ'deki değişimler ve azalmış fiziksel aktivite gibi ön plana çıkan faktörler ile maskelenebilmektedir. Ancak çalışmamızda da olduğu gibi tüm faktörlerin etkisi birlikte değerlendirildiğinde emzirme süresinin postmenopozal dönemdeki KMY üzerinde negatif etkisi olduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca emzirme süresinin artmasıyla düşük D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki olduğu da saptanmıştır. Emzirmenin D vitamini düzeyi üzerine etkilerini araştıran ise az sayıda çalışma bulunmaktadır (36,37).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Dünya Sağlık Örgütü, emzirmeyi; "baskın (predominant)" ve "tek anne sütü (exclusive)" terimleri ile tanımlamıştır. Exclusive, en az 4 ay boyunca anne sütünün yanında vitamin, mineral ve ilaçlar dışında su dahil herhangi bir içecek ve/veya gıda alınmaması olarak tanımlanmıştır. Predominant ise, anne sütü temel besin kaynağı olmakla birlikte, anne sütüne ek olarak su, meyve suyu ve su bazlı gıdaların alınması olarak tanımlanmıştır. Hastaların geçmişe ait bilgileri hatırlamakta yaşadıkları zorluklar nedeniyle emzirme süresinin bu şekilde standardize edilememesi ve hastaların çoğunun sedanter olması bu çalışmanın yetersizlikleri arasındadır.

Sonuç

Emzirme süresinin osteoporoz, spinal kırık ve D vitamini eksikliği için risk faktörü olabileceği görülmüştür. Farklı toplumlarda osteoporoz risk faktörlerinin değişebileceği göz önüne alınmalıdır. Türk toplumunda uzamış laktasyon dönemi, osteoporoz ve kemik metabolizması açısından önemli bir belirteç olarak ele alınmalıdır.

Emzirme süresinin, insan metabolizması üzerine etkileri konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamadığından, bu ve benzer çalışmaların, uzun dönem sonuçları ile daha fazla sayıda hastayı içeren ve daha özenli dizayn edilmiş, randomize-kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma protokolü Kocaeli Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (proje no: 2011/4, KAEK1/4).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.S., I.S., Konsept: N.D., I.S., E.S., Dizayn: E.S., N.D., Veri Toplama veya İşleme: E.S., I.S., Analiz veya Yorumlama: E.S., N.D., Literatür Arama: E.S., I.S., Yazan: E.S., I.S., N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. America's Bone Health. The state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2002.
2. Park H. The impact of osteoporosis on health-related quality of life in elderly women. *Biomed Res* 2018;29:3223-27.
3. Paolucci T, Saraceni VM, Piccinini G. Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions. *J Pain Res* 2016;1:177-86.
4. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston C, McCloskey EV, Jönsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6:59-155.
5. European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease and the NOF of USA. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment of osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997;7:1-6.
6. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-50.
7. Melton LJ III, Riggs BL. Epidemiology of age-related fractures. In: Avioli LV, editor. *The osteoporotic syndrome*. New York: Grune and Stratton; 1983. p. 45-72.
8. Thies NW, Kalkwarf HJ, Specker BL. Vitamin D Metabolism in Pregnancy and Lactation. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. Elsevier Inc; 2011. p. 679-94.
9. Kalkwarf HJ, Specker BL, Ho M. Effects of calcium supplementation on calcium homeostasis and bone turnover in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:464-70.
10. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Smith M, Allen JR, Bhagat BH, et al. Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Miner Res* 1990;5:361-9.
11. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. Bone mineral density changes during lactation: Maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1738-46.
12. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, et al. Longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998;67:693-701.
13. Moser-Veillon PB, Mangels AR, Vieira NE, Yergey AL, Patterson KY, Hill AD, et al. Calcium fractional absorption and metabolism assessed using stable isotopes differ between postpartum and never pregnant women. *J Nutr* 2001;131:2295-9.
14. Kalkwarf HJ, Specker BL, Heubi JE, Vieira NE, Yergey AL. Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning. *Am J Clin Nutr* 1996;63:526-31.
15. Fairweather-Tait S, Prentice A, Heumann KG, Jarjou LMA, Stirling DM, Wharf SG, et al. Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1188-92.
16. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LMA, Dibba B, Beavan SR, et al. Bone changes after 3 month of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 1998;67:685-92.
17. Sowers MF, Eyre D, Hollis BW, Randolph JF, Jannausch ML, Crutchfield M. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2210-6.
18. Yılmaz H, Erkin G, Polat HA, Küçükşen S. Effects of reproductive factors on bone mineral densitometry. *Turk J Osteoporos* 2012;18:8-12.
19. Baş E, Yazıcı S, Baki E. Postmenopozal kadınlarda doğum sayısının kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *AJCI* 2009;4:99-105.
20. Yazıcı S, Korkmaz U, Erkan M, Korkmaz N. The effect of breast-feeding duration on bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Arch Med Sci* 2011;7:486-92.
21. Dursun N, Akin S, Dursun E, Sade I, Korkusuz F. Influence of duration of total breast-feeding on bone mineral density in a Turkish population: does the priority of risk factors differ from society to society? *Osteoporos Int* 2006;17: 651-655.
22. Yun BH, Chon SJ, Choi YS, Cho S, Lee BS, Seo SK. The effect of prolonged breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis in population with insufficient calcium intake and vitamin D level. *Osteoporos Int* 2016;27:2745-53.
23. Hwang IR, Choi YK, Lee WK, Kim JG, Lee IK, Kim SW, et al. Association between prolonged breastfeeding and bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women: KHANES 2010-2011. *Osteoporos Int* 2016;27:257-65.
24. Aksakal O, Aytan H, Cavkaytar S, Tapısız L. Effect of lactation on bone mineral density later in life in Turkish women. *Turk J Med Sci* 2008;3:329-33.
25. Hadji P, Ziller V, Kalder M, Gottschalk M, Hellmeyer L, Hars O, et al. Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:277-85.
26. Lenora J, Lekamwasam S, Karlsson M. Effects of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study. *BMC Womens Health* 2009;9:19.
27. Yan G, Huang Y, Cao H, Wu J, Jiang N, Cao X. Association of breastfeeding and postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a community-based retrospective study. *BMC Womens Health* 2019;19:110.
28. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography. *Br J Radiol* 2000;73:14-22.
29. Dursun N, Dursun E, Kayıran S, Üçkardeş Z. Postmenopozal kadınlarda D vitamini eksikliğinin sıklığı. In: 20. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi Bildiri Özet Kitabı; 2005 Haz 22-26; Bodrum, Türkiye.
30. Andiran N, Yordam N, Ozun A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
31. Allali F, Aichai S, Saoud B, Maaroufi H. The impact of clothing style on bone mineral density among postmenopausal women in Morocco. *BMC Public Health* 2006;6:135.
32. Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, Beach ML, Baron JA. Heterogeneity of hip fracture: age, race, sex, and geographic patterns of femoral neck and trochanteric fractures among the US elderly. *Am J Epidemiol* 1996;143:677-82.
33. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706-10.
34. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Rexworthy C, Lentle BC. Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances. *Am J Med* 1994;96:521-30.
35. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1052-60.
36. Gellert S, Ströhle A, Hahn A. Breastfeeding women are at high risk of vitamin D deficiency than non-breastfeeding women-insights from the German VitaMinFemin study. *Int Breastfeed J* 2017;12:2-10.
37. Kruavit A, Chailurkit L, Thakkinstian A, Sriprahpradang C, Rajatanavin R. Prevalence of vitamin D insufficiency and low bone mineral density in elderly Thai nursing home residents. *BMC Geriatr* 2012;12:49.



Bilateral Femoral Head Insufficiency Fractures and Multiple Vertebral Fractures: A Case Report on Rare Presentations of Pregnancy and Lactation-associated Osteoporosis and Their Outcomes

Gebelik ve Emzirme İlişkili Osteoporozda Sekonder Gelişen ve Nadir Görülen Bilateral Femur Başı Yetmezlik Kırığı ve Çoklu Vertebra Kırıkları: Olgu Sunumu

© Selin Özen, © Oya Ümit Yemişçi, © Seyhan Sözyay

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Abstract

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) is a rare condition seen in the last trimester of pregnancy and early puerperal period which can result in vertebral and femoral fractures. In this case report, two cases of fractures secondary to PLO, their management and clinical outcomes are presented. Case one describes a patient with vertebral fractures secondary to PLO who was treated with bisphosphonates. Case two describes a rare case of bilateral femoral head stress fractures secondary to PLO, treated with bed rest, a home exercise programme and calcium and vitamin D supplementations. Pharmacological treatment of PLO includes teriparatide and strontium ranelate and crossover treatments-all of which require the cessation of breastfeeding. The optimal PLO treatment remains to be determined. Further studies comparing the clinical and biological outcomes of these drugs are necessary so that clinicians can accurately advise women on the risks and benefits of each, for both themselves and their child and guide patients in making a suitably informed decision regarding treatment.

Keywords: Osteoporosis, osteoporotic fractures, lactation, thoracic vertebrae, femur head

Öz

Gebelik ve emzirme ilişkili osteoporoz (GEİO), gebeliğin üçüncü trimesterinde ve erken puerperal dönemde görülen ve vertebra ve femur kırıklarına yol açabilen, nadir bir hastalıktır. Bu olgu raporunda, iki farklı vakada GEİO'ya sekonder gelişen kırıklar, uygulanan tedaviler ve klinik sonuçlar sunulmaktadır. Birinci olguda, GEİO'ya sekonder gelişen ve bifosfonat ile tedavi edilen vertebra kırıklı bir hasta sunulmaktadır. İkinci olguda ise GEİO'ya sekonder gelişen, nadir görülen bilateral femur başı yetmezlik kırığı olan bir hasta sunulmaktadır. Bu hasta yatak istirahati, ev egzersiz programı, kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile tedavi edildi. GEİO'nun farmakolojik tedavisinde teriparatid, stronsiyum ranelat ve çapraz geçiş tedavileri yer almaktadır. Bunların tümü, emzirmeyi sonlandırma gerektiren tedavilerdir. GEİO'nun optimal tedavisi halen bilinmemektedir. Bu nedenle, farmakolojik tedavilerin klinik ve biyolojik sonuçlarını araştıran ve karşılaştıran çalışmalar gereklidir. Bu bilgileri kullanarak, hekim, farklı tedavilerin faydalarını ve anne ve bebeğe potansiyel zararlarını hastaya aktarabilecektir. Böylece hekim-hasta iş birliği ile en uygun tedavi planının yapılması da mümkün olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, osteoporotik kırıklar, laktasyon, torasik vertebra, femur başı

Introduction

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) is a rare condition seen in the last trimester of pregnancy and in the early puerperal period. The incidence of PLO is approximately 0.4 in 100,000 women (1). It is believed that the number of undiagnosed cases are even more (2). PLO typically presents with back pain and fragility fractures of the vertebra, resulting in a change in posture, loss in height and disability (3). Due to the rarity of PLO, back and buttock pain occurring during this time may be misdiagnosed as ligamentous laxity induced by hormones of pregnancy.

Even though risk factors such as a positive family history, low body mass index (BMI), insufficient calcium intake, and smoking have been determined for the development of PLO (1,4), the etiology and pathophysiology remains unknown (5). Indeed, there are no clear criteria for its management and no consensus on the best treatment option. Here, we present two cases of PLO, their differing pharmacological treatments and outcomes.

Case Reports

Case 1

A previously healthy 29-year-old woman presented to the physical and rehabilitation medicine (PRM) outpatient clinic with a one month history of back pain. The patient had given birth to her second child via caesarean section, two and a half months previously. Her pregnancy had been uneventful. The back pain was mostly in the thoracic region and was exacerbated on movement and walking and when picking up and holding her child. The patient described her back pain as 10/10 on a visual analogue scale (VAS). There were no neurological symptoms in the extremities. There was no history of incontinence. She was not receiving any medical treatment. There was no history of smoking or alcohol consumption. The patient admitted to restricting her dietary intake, including cutting out dairy products, postpartum in order to lose weight.

On examination she was 1.64 cm in height and weighed 62 kg (BMI 23.05). She had a kyphotic posture with paravertebral spasm in the thoracolumbar region. On palpation there was diffuse tenderness of the lower thoracic spine. Thoracic vertebra range of motion was limited and painful. Full blood count, urea and electrolytes, liver function tests, serum calcium, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and thyroid function tests were within normal limits. The patient's vitamin D level was low at 9.8 ng/mL with a normal parathyroid hormone (PTH) level.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the thoracic spine revealed multiple fractures at the level of T10-T12 vertebrae with a loss in height of 20-30%. Edema was present at the proximal end plates of T10 and T11 vertebrae and in the corpus of T12 consistent with acute fractures. Bone mineral density (BMD) measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) showed osteoporosis with a L1-L4 total T-score of -3.9 (Table 1).

The patient was diagnosed with PLO related vertebral compression fractures. Breast feeding was terminated, the patient was advised on a suitable diet, the use of a thoracolumbar corset, given cholecalciferol supplements (800 u/day) and started on ibandronic acid 150 mg/month. Three months into the treatment the patient's back pain had markedly reduced, with a VAS for pain of 3. At the six month follow-up the patient's DEXA showed an improvement in BMD (Table 1). The patient continues to take her monthly dose of ibandronic acid as prescribed.

Case 2

A previously healthy 42-year-old woman presented in the thirty fourth week of pregnancy with bilateral hip pain. The pain was exacerbated by weight bearing and movement and relieved by rest. Her current pregnancy so far and previous pregnancy eight years earlier had been uneventful. She had been taking multivitamins since the first trimester. She was a non-smoker and non-drinker. No radiological investigations were initially planned due to the risks to the fetus. The pain worsened as the pregnancy continued and three weeks later, by the time of delivery by caesarean section, she was unable to weight bear. On the third day postpartum an MRI of the hips revealed bilateral stress fractures of the femoral heads (Figure 1). The patient was referred to a PRM specialist. A DEXA revealed osteoporosis of the femoral neck. Routine blood tests were normal. The patient's vitamin D level was 39.2 ng/mL with a normal PTH (17.33 picogram/mL) and serum calcium level. Beta-CrossLaps (beta-CTx) was increased at 1.04 ng/mL indicating an increase in osteoclastic activity. The patient's thyroid stimulating hormone was reduced at 0.08 with a normal thyroxine (T4) level. The patient was counselled and encouraged to stop breast feeding with a view to start anti resorptive treatment, however she declined. The patient was advised not to weight bear for a three month period post diagnosis, given a home exercise program of lower extremity range of motion and strengthening exercises and started on calcium and vitamin D supplements. Three months later the patient's hip pain had reduced. A repeat bilateral

Table 1. Changes in BMD values with treatment

BMD value	Pre-treatment	6 months post-treatment
L1-4 T-score	-3.9	-3.3
L1-4 Z-score	-4.0	-3.2
L1-4 BMD (g/cm ²)	0.706	0.786
L1-4 BMC (g)	33.42	35.47
Femur neck T-score	-2.2	-1.9
Femur neck Z-score	-2.1	-1.8
Femur neck BMD (g/cm ²)	0.739	0.772

BMD: Bone mineral density, L1-4: Lumbar vertebra 1-4, BMC: Bone mineral content

hip MRI revealed a reduction in bone marrow edema of the femoral heads. She was initially advised to commence partial weight bearing with the aid of a walking frame and gradually progressed to fully weight bearing over a further two months. The patient currently continues to breast feed and take calcium and vitamin D supplementations six months postpartum. The hip pain has markedly reduced and only occurs on prolonged standing. The patient has been advised against partaking in high energy sports such as basketball and running; swimming and floor exercises have been recommended. A repeat DEXA has been planned at the end of the first year postpartum.

Discussion

PLO, also known as transient osteoporosis of pregnancy, was first described by Nordin and Roper (6) in 1955 followed by Curtiss and Kincaid (7) in 1959. PLO is a rare condition with consequential compression fractures mostly occurring in the lower thoracic and lumbar spine (8). On the other hand, bilateral hip fractures or sacral fractures secondary to PLO are very rare (9-15).

During the final six weeks of pregnancy, fetal osteogenesis results in an increase in maternal calcium loss. This is further exacerbated by postpartum lactation (16). Many studies have reported loss of BMD in pregnancy, however this loss is variable. Although it has been suggested that PLO mostly occurs in those with an initial low BMD, it is impossible to know whether these women have a prior history of osteopenia or osteoporosis as in most cases the women have never had a DEXA (17). Furthermore, fracture recurrence secondary to PLO in subsequent pregnancies has been reported to be as high as 33% (1).

Primary prevention in the treatment of PLO is essential. The patient must be educated regarding a balanced diet and regular physical activity. An intake of calcium 600-1,500 mg/day and cholecalciferol 800 IU/day is recommended (18). Cessation of lactation is mostly recommended (19); studies have shown that these preventative measures alone have led to a 6% and 9.5% increase in lumbar BMD values at 8-18 and 24-48 months respectively (4,20).

Other pharmacological treatment includes bisphosphonates (BPs) (1), teriparatide (21,22) and strontium ranelate (23). Importantly, to date there is no consensus on the first line pharmacological treatment in PLO, nor any comparison of BMD values and clinical outcome in PLO patients according to the pharmacological treatment received. A case series of eleven women treated with BP for PLO whose follow up ranged from 1-19 years, revealed an increase in BMD up to 17% at one year and 23% at the end of two years (1). Concern about BPs use in women of childbearing age is related to the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of BPs that result in prolonged retention in the skeleton and suppression of bone turnover.

Another report of five cases of PLO with fractures found that the two patients treated with teriparatide showed more improvement in BMD than those treated with calcium and vitamin D alone. However, one of two patients was diagnosed with papillary thyroid cancer nine months after treatment with teriparatide was commenced (24). Another patient received six months of teriparatide followed by six months of denosumab in the belief that this sequential therapy may have benefits; it is known that antiresorptive medication after teriparatide therapy can prevent subsequent decline in BMD (25,26).

Vertebral and femoral fractures in PLO present a diagnostic challenge as the signs and symptoms can easily be confused with mechanical back, pelvic and ligamentous pain of pregnancy (27). Furthermore, safe investigative options during pregnancy are limited and so fractures secondary to PLO becomes a diagnosis of exclusion. A delay in diagnosis can result in a whole range of complications, some of the more serious ones including compression of the spinal cord and avascular necrosis.

There is still no clinical guideline on the pharmacological treatment of PLO; in the cases reported here both patients showed clinical improvement, which were confirmed by investigative findings, even though one was treated with BPs and the other with calcium and vitamin D. This may suggest that the more conservative approach to pharmacological treatment, in which cessation of breast feeding is not essential and side effects are few, may suffice in the treatment of a transient osteoporosis. Further studies comparing the clinical and

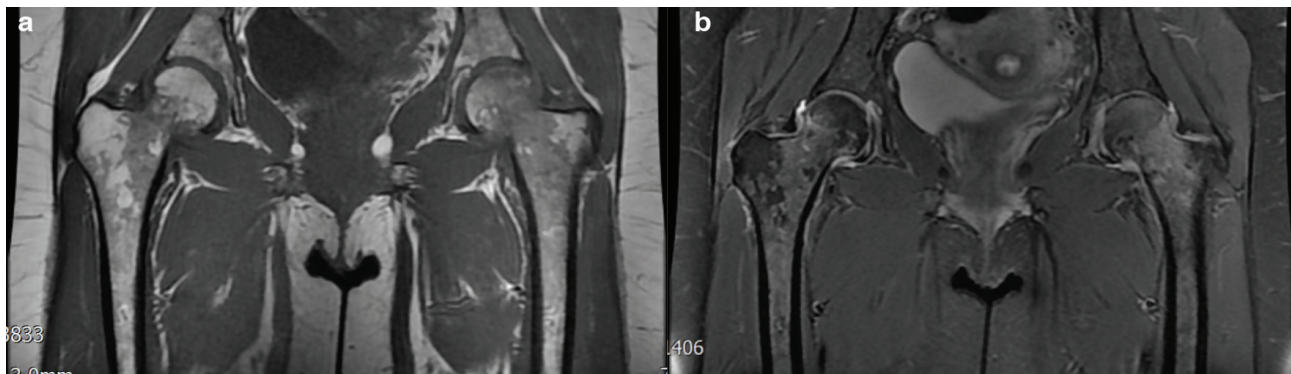


Figure 1. Coronal T1 fat spin echo (a) and proton density fat saturation imaging (b) showing widespread bone marrow edema from the level of the subchondral bone of the femoral heads proximally to the intertrochanteric region distally with bilateral synovitis consistent with subchondral stress fractures of the femoral heads

biological outcomes of the various drug regimens are necessary so that clinicians can accurately advise women on short and long term risks and benefits of each, for both themselves and their child, and guide the patient in making a suitably informed decision regarding treatment.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from both patients prior to the drafting of the manuscript.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.Ö., O.Ü.Y., S.S., Data Collection or Processing: S.S., S.Ö., Analysis or Interpretation: S.Ö., O.Ü.Y., S.S., Literature Search: S.Ö., O.Ü.Y., Writing: S.Ö., O.Ü.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1008-12.
2. Hellmeyer L, Hadji P, Ziller V, Wagner U, Schmidt S. Osteoporose in der schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2004;64:38-45.
3. Bhalla AK. Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:313-27.
4. Zhang MM, Chen P, Li Bin, Du J, Pan T, Chen J. Approach to the patient with pregnancy and lactation-associated osteoporosis A case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:46.
5. Polat SB, Evranos B, Aydin C, Cuhaci N, Ersoy R, Cakir B. Effective treatment of severe pregnancy and lactation-related osteoporosis with teriparatide: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:522-5.
6. Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet* 1955;268:431-4.
7. Curtiss PH, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy: a report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1959;41:1327-33.
8. Hadgaonkar S, Shah KC, Bhatt H, Shyam A, Sancheti P. Post pregnancy severe spinal osteoporosis with multiple vertebral fractures and kyphoscoliosis in a multigravida: A rare case with management. *Asian Spine J* 2015;9:625-8.
9. Csotye J, Sisak K, Bardocz L, Toth K. Bilateral spontaneous displaced femoral neck fractures during pregnancy. *J Trauma* 2010;68:115-6.
10. Kasahara K, Kita N, Kawasaki T, Morisaki S, Yomo H, Murakami T. Bilateral femoral neck fractures resulting from pregnancy associated osteoporosis showed bone marrow edema on magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1067-70.
11. Aynaci O, Kerimoglu S, Ozturk C, Saracoglu M. Bilateral non-traumatic acetabular and femoral neck fractures due to pregnancy-associated osteoporosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:313-6.
12. Lidder S, Lang K, Lee HJ, Masterson S, Kankate RK. Bilateral hip fractures associated with transient osteoporosis of pregnancy. *J Roy Army Med Corps* 2011;157:176-8.
13. Emami MJ, Abdollahpour HR, Kazemi AR, Vosoughi AR. Bilateral subcapital femoral neck fractures secondary to transient osteoporosis during pregnancy: A case report. *J Orthop Surg* 2012;20:260-2.
14. Willis-Owen CA, Daurka JS, Chen A, Lewis A. Bilateral femoral neck fractures due to transient osteoporosis of pregnancy: a case report. *Cases J* 2008;1:120.
15. Karatas M, Basaran C, Ozgul E, Tarhan C, Agildere M. Postpartum sacral stress fracture an unusual case of low-back and buttock pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:418-22.
16. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int* 2015;26:2223-41.
17. Akyuz G, Bayindir O. Pregnancy associated osteoporosis. *Turk J Phys Med Rehabil* 2013;59:145-50.
18. Terzi R, Terzi H, Ozer T, Kale A. A rare cause of postpartum low back pain: pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014;287832.
19. Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H, Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:288-92.
20. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000;11:449-54.
21. Lee SH, Hong MK, Park SW, Park HM, Kim J, Ahn J. A case of teriparatide on pregnancy induced osteoporosis. *J Bone Metab* 2013;20:111-4.
22. Winarno AS, Kyvernitakis I, Hadji P. Successful treatment of 1-34 parathyroid hormone (PTH) after failure of bisphosphonate therapy in a complex case of pregnancy associated osteoporosis and multiple fractures. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014;218:171-3.
23. Tanriover MD, Oz SG, Sozen T, Kilicarslan A, Guven GS. Pregnancy- and lactation associated osteoporosis with severe vertebral deformities: can strontium ranelate be a new alternative for the treatment? *Spine J* 2009;9:20-4.
24. Yun KY, Han SE, Kim SC, Joo JK, Lee KS. Pregnancy-related osteoporosis and spinal fractures. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60:133-7.
25. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R, Tsuburai T, Kikuchi R, Sakakibara H. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: A case study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017;56:863-6.
26. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density the CONFORS Study. *J Bone Min Res* 2014;29:1777-85.
27. Heckman JD, Sassard R. Musculoskeletal considerations in pregnancy. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1720-30.



Ankilozan Spondilit, Crohn Hastalığı ve Anti-tümör Nekroz Faktör-alfa Tedavi ile İndüklenen Psoriasis olan Hastada Ustekinumab Tedavisine Dramatik Yanıt

Dramatic Response to Ustekinumab Treatment in a Patient with Ankylosing Spondylitis and Crohn's Disease and Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Drug Induced Psoriasis

© Sevilay Kılıç, © Hatice Reşorlu*, © Alper Ekinci, © Ayşe Selcen Bulut Keskin*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Anti-tümör nekroz faktör-alfa (anti-TNF- α) ilaçlar ile tedavi, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit ve psoriasis dahil olmak üzere, ortak patogeneze sahip olan birçok kronik enflamatuvar hastalıkta önemli iyileşme sağlar. Ancak bu tedaviler esnasında, paradoksal olarak, psoriasis gibi kütanöz yan etkiler görülebilmektedir. Patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmasına rağmen, TNF- α blokajının yatkin kişilerde lokal olarak aşırı interferon- α üretimini tetiklediği ve psoriatik lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Bu olguda ankilozan spondilit ve Crohn hastalığı nedeniyle, önce adalimumab sonrasında infliximab kullanan ve bu ilaçlara bağlı psoriasiform lezyonları gelişen, 50 yaşında kadın hastamızı sunduk. Anti-TNF- α tedavisi kesilen ve ustekinumab başlanan hastada, tedaviye dramatik bir yanıt alınmıştır. Psoriasiform döküntüler düzelmiş, ankilozan spondilit ve Crohn hastalığına ait hastalık aktivitesi baskılanmıştır. Ustekinumab, anti-TNF- α ilaçlara bağlı psoriasiform döküntüler gelişen, ankilozan spondilit ve Crohn hastalarının yönetiminde iyi bir seçenek olabilir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit, ustekinumab

Abstract

Treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF- α) drugs provides significant improvements in many chronic inflammatory diseases with common pathogenesis, including Crohn's disease, ankylosing spondylitis and psoriasis. However, during these treatments, paradoxically, cutaneous side effects such as psoriasis can be seen. Although its pathophysiology is well understood, it is thought that TNF- α blockade triggers locally excessive interferon- α production in predisposed subjects and causes psoriatic lesions. In this case report, we present a 50-year-old female patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease who used adalimumab and then infliximab and developed psoriasiform lesions due to these drugs. Anti-TNF- α treatment was discontinued, and ustekinumab was started. Psoriasiform rashes improved; disease activity of ankylosing spondylitis and Crohn's disease was suppressed. Ustekinumab may be a good option to manage ankylosing spondylitis and patients with Crohn's disease who develop psoriasiform rashes due to anti-TNF- α drugs.

Keywords: Psoriasis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, ustekinumab

Giriş

Psoriasis, multipl komorbiditeleri olan multisistem, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasisin; obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, seronegatif spondiloartrit ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi ortak patogenetik mekanizmayı paylaşan birçok hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Psoriasis ve pek çok enflamatuvar romatizmal hastalığın tedavisinde anti-tümör nekroz faktör-alfa (anti-TNF- α) ilaçlar uzun süreden beri kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların, bazen beklenmedik şekilde psoriasiform döküntülere

yol açtığı görülmektedir. Son zamanlarda anti-TNF- α tedavisi ile indüklenen psoriasis olgularında, önemli sayıda olgu bildirilmiştir (1-3). Bununla birlikte, paradoksal görülen bu yan etkinin, patojenik mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bir biyolojik tedavi olan ustekinumab, IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini etkileyen bir Ig G1 rekombinant monoklonal antikordur. Orta-şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (4). Ayrıca ankilozan spondilit (AS) ve enflamatuvar barsak hastalığında da kullanımı söz konusudur (5,6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hatice Reşorlu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 505 454 87 21 E-posta: drresorlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/000-0001-9889-1064

Geliş Tarihi/Received: 24.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 16.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Bu olguda; AS ve Crohn hastalığı (CH) ile takip edilen hastamızda, anti TNF- α tedavisi sonrası gelişen psoriasis ve ustekinumab tedavisine verdiği dramatik yanıt sunulmuştur. Ustekinumab tedavisi ile hem psoriasis, hem de AS ve CH kontrol altına alınmıştır.

Olgu Sunumu

Elli yaşında, CH ve AS tanıları ile takip edilen kadın hasta polikliniğimize kol ve bacakta döküntüler ile başvurdu. Özgeçmişinde, diabetes mellitus, hipertansiyon ve tiroid nodülleri mevcuttu. Sigara ve alkol kullanımı yoktu. Soygeçmişinde, annesinde psoriasis ve çocuğunda CH olduğu öğrenildi. Daha önce, CH ve AS tedavisi için non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, sulfasalazin, prednizolon, metotreksat ve azatiopirin kullandığı öğrenildi. Ancak her iki hastalık için de etkisizlik nedeni ile adalimumab tedavisine geçilmişti. Bu tedavi sonrasında, kol ve bacak ekstansör bölgelerinde psoriatik lezyonlar gelişmişti. Muayenesinde, saçlı deri, gövde, alt ve üst ekstremitelerde yaygın psoriatik plaklar gözlemlendi. Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) skoru 17,5 olarak bulundu. Laboratuvar değerleri, hafif hiperglisemi (açlık kan şekeri 132 mg/dL) haricinde normaldi. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI): 7,2'ydi. Bunun üzerine infliksimab tedavisine geçildi. Ancak tedavinin 3. ayında ne psoriasis lezyonlarında (PASI skorları) ne eklem şikayetlerinde, (BASDAI skorları) ne de gastrointestinal sistem şikayetlerinde (karın ağrısı, ishal) iyileşme olmadı (Şekil 1). Tedavi devam ederken mevcut 3 hastalığında da kötüleşme olması üzerine, hasta gastroenteroloji ve dermatoloji ile konsülte edildi. Ustekinumab tedavisi başlanması uygun görüldü. Hastanın kilosuna uygun olarak 12 haftada bir 90 mg ustekinumab verildi (0,4 ve 12. haftalarda indüksiyon tedavisi yapıldı). Tedavinin 3. ayında PASI ve BASDAI skorlarının gerilediği, periferik artrit ve kanlı ishal şikayetlerinin de kaybolduğu görüldü (Şekil 2). Birinci yılın sonunda psoriasis lezyonları tamamen iyileşti (PASI=0) ve BASDAI skoru 2'nin altına indi. Hasta onamı alınmıştır.

Tartışma

Anti TNF- α ilaçlar, spondilartropatilerin tedavisinde sık tercih edilen, etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Bu tedaviler esnasında,



Şekil 1. Alt ekstremitelerde psoriatik plaklar

literatürde iyi tanımlanmış yan etkilerin yanı sıra; bazı paradoksal yan etkiler de görülebilir. Psoriasis bu paradoksal yan etkilerin en bilinenidir. Psoriasis dışı endikasyonlarla anti TNF- α kullanan hastalarda, yeni oluşan psoriatik lezyonlar şeklinde görülebileceği gibi; psoriasis tanılı hastalarda lezyonlarda alevlenme şeklinde de ortaya çıkabilir (7,8). Bu durumun patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamamakla birlikte, bazı hipotezler öne sürülmektedir. En sık kabul gören hipotez interferon (IFN)- α ile ilgilidir. IFN- α psoriasis indüksiyonunun erken evresi için önemli bir sitokindir. Dermal plazmositoid dendritik hücreler (DPDC), IFN- α üretiminde görev alır. TNF- α , DPDC etkileyerek, IFN- α üretimini inhibe edebilir. TNF- α blokajı ile, predispoze kişilerde lokal olarak aşırı IFN- α üretimi oluşur. Bu durumun IL15/bazı kemokin reseptörlerinde (CXCR3) artış yoluyla, T hücrelerini aktive ettiği ve sonuçta deriye migrasyonuna neden olarak psoriatik lezyonları oluşturduğu düşünülmektedir (9,10).

Bazı yazarlar; genetik faktörlerin psoriasis gelişiminde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. Genetik polimorfizmlerin, paradoksal psoriatik lezyonları oluşturduğu düşünülmektedir (11,12). Sherlock ve ark. (13) derlediği bir retrospektif çalışmada; infliksimab tedavisi sonrası psoriasis ve psoriasisform deri lezyonları gelişen hastalarda, IL23R'deki polimorfizmler ile CH arasında bir ilişki bulunmuştur.

Psoriasisform reaksiyonlar, kadınlarda ve kişisel/ailesel psoriasis öyküsü olmayan hastalarda daha sık görülmektedir (14). Olguların çoğunda, döküntülerin, anti TNF- α tedavinin 3. ve 4. enjeksiyonlarında geliştiği gözlenir. Ancak ilacın ilk



Şekil 2. Alt ekstremitelerde tamamen iyileşmiş psoriatik plaklar

uygulanmasından günler sonra ya da 7 yıl sonrasında görülen olgular da bildirilmiştir (15,16). Bilinen olguların yaklaşık yarısı infliksimab ile ilişkilidir (14-16). Harrison ve ark. (10), psoriasiform lezyonları en çok indükleyen anti-TNF- α ilacın, adalimumab olduğunu bildirmektedirler. Bizim hastamızda olduğu gibi, farklı anti-TNF- α ilaçlara karşı, aynı yan etkiye sahip olan hastalar da mevcuttur (16).

Psoriasis tedavisi sırasında gelişen yeni psoriasiform döküntüler, önceki lezyonlardan farklı lokalizasyonlarda (en sık palmoplantar lokalizasyonda) ve farklı morfolojide görülmektedir (en sık püstüler tip) (9,17). Bu veriler, anti-TNF- α ile tedavi sonrası gelişmiş psoriasiform lezyonların önceden var olan psoriasisin kötüleşmesi olmadığı aksine *de novo* psoriasis olduğunu desteklemektedir (17,18). Bizim hastamızda da ilk olarak adalimumab kullanımı ile gelişen, sonrasında infliksimab kullanımıyla devam eden ve artış gösteren psoriasiform lezyonlar vardı. Kişisel/ailesel psoriasis öyküsü yoktu. Literatürden farklı olarak; yeni gelişen psoriasis lezyonları plak tip psoriasis formundaydı ve lokalizasyonu plak tip psoriasisde görülen tipik lokalizasyonla uyumluuydu.

Paradoks olarak tetiklenen psoriasis olgularının yönetiminde, olağan psoriasis olgularından farklı bir öneri bulunmamaktadır. Vücut yüzeyinin %5'inden azını içeren psoriasiform lezyonları olan hastalarda topikal tedavilerin (glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri ve antibiyotikler) kullanılması ve anti-TNF- α ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Ancak vücut yüzey alanının %5'inden fazlasını içeren lezyonları olan şiddetli tutulum gösteren hastalarda, anti-TNF- α kullanımına ara verilmeli, sistemik tedaviler (fototerapi, asitretin, glukokortikoidler ve antibiyotikler) kullanılmalı, veya hastanın durumuna bağlı olarak başka bir biyolojik ajana geçilmesi düşünülmelidir (12,17). Bizim olgumuzda psoriasis lezyonlarının artış göstermesine ek olarak, mevcut diğer iki hastalığının da kötüleşmesi nedeniyle anti-TNF- α tedavisi kesilerek farklı bir biyolojik ajan olan ustekinumab tedavisi başlandı. Bu tedavi ile hem psoriasis hem de AS ve CH kontrol altına alınabildi. Hastanın CH için kullandığı mesalazin ve azotiopürin kesildi.

Literatürde, anti-TNF- α intoleransı olan ve psoriasiform döküntüleri gelişen hastaların yönetiminde, ustekinumab iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Gözlemimize göre; ustekinumab, anti-TNF- α ajanların tetiklediği psoriasis, CH ve AS bulunan hastamızda iyi bir tedavi seçeneği olmuştur. Bu anlamda her üç hastalığında etkin tedavi edildiği ilk olgudur. Bizim olumlu sonuçlarımıza rağmen, nadiren ustekinumab tedavisi ile de psoriasiform yan etkiler bildirilmiştir (19,20).

Psoriasis, AS ve CH gibi birçok kronik enflamatuvar hastalıkla ortak bir patogeneze sahiptir. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan anti-TNF- α tedaviler, paradoksal olarak psoriasis oluşumuna neden olabilirler. Böyle bir durumda, hastanın durumuna bağlı olarak, ilacın kullanımına ara vermek, başka bir biyolojik ajan ile tedaviye geçmek ya da psoriasis için ek bir hastalık modifiye edici ajan eklemek gibi tedaviler düşünülebilir. Bu anlamda ustekinumab etkin bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak; paradoksal olarak gelişen psoriasisin, klinik özelliklerinin ve patofizyolojisinin

daha iyi anlaşılabilmesi ve uygun bir şekilde tedavi edilebilmesi için benzer olgularla daha ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve medikal uygulamalar: S.K., A.E., Konsept: S.K., A.E., Dizayn: S.K., A.E., A.S.B.K., Veri toplama veya işleme: H.R., A.S.B.K., Analiz veya yorumlama: A.S.B.K., Literatür arama: H.R., A.S.B.K., Yazma: H.R., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmiştir.

Kaynaklar

1. Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF- α clinical challenge. Rev Med Suisse 2019;15:668-71.
2. Ciccarella F, De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature. Acta Dermatovenerol Croat 2016;24:169-74.
3. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2016;22:894-901.
4. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-84.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology 2008;135:1130-41.
6. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). Ann Rheum Dis 2016;75:1984-8.
7. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. Nat Rev Rheumatol 2014;10:612-27.
8. Barthel C, Biedermann L, Frei P, Vavricka SR, Kündig T, Fried M, et al. Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies. Digestion 2014;89:209-15.
9. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum 2010;40:233-40.
10. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2009;68:209-15.
11. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. Arthritis Rheum 2008;59:996-1001.
12. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. J Dermatol Treat 2009;20:100-8.

13. Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, Frost K, Zachos M, Muise A, et al. Infliximab-Induced Psoriasis and Psoriasiform Skin Lesions in Pediatric Crohn Disease and a Potential Association With IL-23 Receptor Polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:512-8.
14. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
15. Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM, Adler DJ, Thompson R. Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis* 2007;80:231-7.
16. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol* 2007;34:468-72.
17. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect. *J Crohn's Colitis* 2011;5:157-61.
18. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:700-6.
19. Lee HY, Woo CH, Haw S. Paradoxical flare of psoriasis after ustekinumab therapy. *Ann Dermatol* 2017;29:794-5.
20. Suh HY, Ahn JY, Park MY, Youn JI. Exacerbation of infliximab-induced paradoxical psoriasis after ustekinumab therapy. *J Dermatol* 2018;45:332-3.

2020 Hakem Dizini - 2020 Referee Index

Alev Alp

Arzu Yağız On

Ayşe Yalman

Banu Dilek

Banu Kuran

Belgin Karaođlan

Coşkun Zateri

Çiğdem Bircan

Derya Demirbağ Kabayel

Ebru Şahin

Erbil Dursun

Filiz Acar Sivas

Funda Çalış

Fusun Şahin

Göksel Tanıgör

Gülseren Akyüz

Hale Karapolat

Hatice Reşorlu

İlknur Albayrak

Kazım Çapacı

Kemal Nas

Melek Sezgin

Nalan Çapan

Nur Fatma Kesiktaş

Onur Armağın

Özlem El

Rengin Güzel

Tansu Arasil

Vesile Sepici

Yeşim Akkoç

Yeşim Gökçe Kutsal

Yeşim Kirazlı

Zafer Günendi

2020 Yazar Dizini - 2020 Author Index

Adem Aktürk.....	139	Mahmut Büyükmşek.....	121
Ali Aydeniz.....	127	Mehmet Göktuğ Kılınçarslan.....	70
Aslı Çalışkan Arıcan.....	115	Merih Sarıdoğan.....	47
Ayhan Bilgici.....	10	Nazire Pınar Acar.....	115
Ayhan Kul.....	45, 92, 98, 104	Nurdan Yılmaz.....	58
Ayhan Ulusoy.....	19	Nurinnisa Öztürk.....	92, 104
Ayşe Küçükdeveci.....	47	Okan Balcancı.....	45
Banu Ordahan.....	143	Osman Demir.....	58
Banu Sarıgül.....	70	Oya Özdemir.....	47
Coşkun Zateri.....	41	Ozan Soyer.....	81
Ebru Yılmaz.....	132	Ömer Kuru.....	10
Ejder Berk.....	30	Özge Barut.....	23
Elif Pala.....	127	Özlem Altındağ.....	127
Emin Kürşad Uygunol.....	37	Özlem Altuntaş Aydın.....	110
Emine Eda Kurt.....	23	Pınar Akpınar.....	6
Ender Erden.....	37	Rana Karabudak.....	115
Erkan Melih Şahin.....	70	Savaş Gürsoy.....	127
Fatih Baygutalp.....	92, 98, 104	Sema Baykara.....	30
Fatih Hakan Tufanoğlu.....	149	Senem Şaş.....	23
Fatmanur Aybala Koçak.....	23	Serdar Demiröz.....	19
Feyza Ünlü Özkan.....	6	Sevilay Karahan.....	115
Figen Tuncay.....	23	Sevilay Kılıç.....	41
Filiz Akbıyık.....	115	Sevtap Şenoğlu.....	110
Filiz Özbaş Gerçeker.....	127	Sinem Bilgen Kocaoğlu.....	70
Gonca Sağlam.....	136	Şule Şahin Onat.....	37
Halil İbrahim Bekdemir.....	45	Tuba Nazlıgül.....	6
Hamza Sucuoğlu.....	139	Tuğba Aydın.....	63
Hatice Rana Erdem.....	23	Türkan Turgay.....	127
Hatice Reşorlu.....	41	Yasemin Ulus.....	10
Hatice Uğurlu.....	143	Yaşar Arslan.....	104
Havva Öztürk Durmaz.....	23	Yeşim Akyol.....	10
İlknur Aktaş.....	6	Yeşim Gökçe Kutsal.....	1, 47, 115
İsmail Fikri Başlamışlı.....	121	Yeşim Kirazlı.....	47
Jale Meray.....	47	Zafer Günendi.....	47
Kaan Uslu.....	143	Zeynep Çetin.....	146
Kenan Özler.....	75	Zeynep Ülkü Akarırmak.....	81
Köksal Sarıhan.....	92		

2020 Konu Dizini - 2020 Subject Index

Ağrı/Pain	139	Mekanizma/Mechanism.....	19
Ailevi akdeniz ateşi/Familial Mediterranean fever.....	92	Melatonin/Melatonin	92, 104
Akne vulgaris/Acne vulgaris	41	Metil prednizolon/Methyl prednisolon	41
Alkalen fosfataz/Alkaline phosphatase.....	136	Multipl skleroz/Multiple sclerosis.....	115
Anemi/Anaemia.....	98	Neden/Cause	19
Anket/Questionnaire.....	1, 63	Obezite/Obezite.....	70
Anksiyete/Anxiety	30	Ortopedi/Orthopaedics	63
Artrit/Arthritis	92	Osteomalazi/Osteomalacia	143
Baş ağrısı/Headache	104	Osteopeni/Osteopenia	110
Behçet hastalığı/Behçet's disease	104	Osteoporoz/Osteoporosis	1, 10, 19, 23, 30, 47, 63, 70, 75, 110, 115, 121
Bel/Lumbar	139	Otoantikolarlar/Auto-antibodies.....	58
Bilgi/Knowledge	10	Otofaji/Autophagy	127
Boyun ağrısı/Neck pain.....	81	Paget hastalığı/Paget's disease.....	136
Cep telefonu/Cell phone	81	Paratiroidektomi/Parathyroidectomy	146
D vitamini eksikliği/D vitamini eksikliği.....	143	Postmenopozal osteoporoz/Postmenopausal osteoporosis.....	127
D vitamini/Vitamin D.....	23, 121	Primer hiperparatiroidizm/Primary hyperparathyroidism.....	146
Demir birikimi/Iron accumulation	121	Primer Sjögren sendromu/Primary Sjögren's syndrome	58
Depresyon/Depression	30	Psödofraktür/Psödofraktür.....	143
Egzersiz/Exercise	81	Sakral stres kırığı/Sacral stress fracture	139
Farkındalık/Awareness	10, 23	Sakroilit/Sacroiliitis.....	41
Fiziksel aktivite/Physical activity.....	70	Sarkopeni/Sarcopenia	47
Fiziksel performans/Physical performance	47	Sekonder Sjögren sendromu/Secondary Sjögren's syndrome.....	58
Fizyoterapi öğrencileri/Physiotherapy students	23	Sesamoid/Sesamoid.....	37
Gebelikte ilişkili osteoporoz/Pregnancy-related osteoporosis.....	139	Sıklık/Frequency	98
Gen polimorfizmi/Gene polymorphism	127	Sırt ağrısı/Back pain.....	6
Hemoglobinopatiler/Hemoglobinopathies.....	121	Sikka semptomları/Sicca symptoms	58
HIV/HIV.....	110	Sjögren sendromu/Sjögren's syndrome	58
İlişki/Relationship.....	92	Sternokleidomastoi/Sternocleidomastoideus.....	81
İnkontinans şiddeti/Incontinence severity.....	30	Şiddetli osteoporoz/Severe osteoporosis.....	6
İzotretinoin/Isotretinoin	41	Tanı/Diagnosis.....	132
K2 vitamini/Vitamin K2.....	132	Tedavi/Treatment	132
Kadın/Woman	10	Teriparatid/Teriparatide	6
Kahverengi tümör/Brown tumour.....	146	Tetik nokta/Trigger points	81
Kalça/Hip	19, 139	Tetik parmak/Trigger finger	37
Kalçanın geçici osteoporozu/Transient osteoporosis of hip.....	132	Text neck sendromu/Text neck syndrome	81
Kalsiyum/Calcium.....	23	Trapez/Trapezius	81
Kas kuvveti/Muscle strength	47	Ultrason/Ultrasound.....	37
Kas-iskelet sistemi hastalıkları/Musculoskeletal diseases	98	VAS ağrı skoru/VAS pain score	70
Kemik mineral yoğunluğu/Bone mineral density... 47, 70, 110, 115		Vücut kompozisyonu/Body composition	70
Kemik sintigrafisi/Bone scintigraphy	136	Yaşam kalitesi/Quality of life	1
Kemik/Bone	146	Yaşlı hastalar/Elderly patients	19
Kırık/Fracture	19	Yaşlı/Ageing.....	47
Laktasyon/Lactation	193		
Levator skapula/Levator scapulae.....	81		