

E-ISSN: 2147-2653

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

Cilt / Vol.: 28 Sayı / Issue: 1 Nisan / April 2022

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 Kırazlı, İzmir, Türkiye

■ Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Yeşim Kırazlı

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

■ Baş Editör/Editor in Chief

Yeşim Kırazlı

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 Karaoğlan

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
Emre Kurtulmuş

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Aysel Balta
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşay Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu
Sümeyye Karadağ

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı

Dijital Pazarlama Uzmanı/
Digital Marketing Specialist
Ümit Topluoğlu

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:

Mart 2022/March 2022

E-ISSN: 2147-2653

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

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 yayınlamaktadır.

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**, **CABI**, **Index Copernicus**, **Embase**, **Scopus**, **ProQuest**, **J-Gate**, **IdealOnline**, **TÜBİTAK/ULAKBİM**, **Hinari**, **GOALI**, **ARDI**, **OARE**, **AGORA**, **Türk Medline**, **Türkiye Atf Dizini** 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

Türk Osteoporoz Dergisi

TURKISH JOURNAL OF OSTEOPOROSIS

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, CABI, Index Copernicus, Embase, Scopus, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, TÜBİTAK/ULAKBİM, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Turkish Medline, Turkish Citation Index.

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 yapılarken 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 kelimeden 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 kullanılmaktan kaçınılmalıdır. 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 yazarın 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.

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

Derleme / Review

- 1 **Osteoporosis: An Underdiagnosed Problem in Patients with Ankylosing Spondylitis**
Osteoporoz: Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yeterince Tanı Konmamış Bir Problem
Yeşim Kirazlı, Ece Çınar; İzmir, Turkey

Orijinal Araştırmalar / Original Investigations

- 6 **The Relation Between Vitamin D, Severity of Knee Osteoarthritis and Inflammatory Parameters**
D Vitamini, Diz Osteoartriti Şiddeti ve Enflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki
Fulya Bakılan, Burcu Ortanca; Eskişehir, Turkey
- 11 **D Vitamini Eksikliği Olan Bireylerin Yaşam Tarzlarının Belirlenmesi**
Determination of Life Styles of Individuals with Vitamin D Deficiency
Mediha Çetin, Emine Kıyak; Ankara, Erzurum, Türkiye
- 19 **Fibromiyalji Sendromu ile İlgili Türkiye'deki Bilgi Sunan Web Sitelerinin Okunabilirlik, İçerik ve Kalite Açısından İncelenmesi**
Investigating the Websites in Turkey that Providing Information on Fibromyalgia Syndrome by Readability, Content and Quality
Meryem Otu, Şerife Karagözoğlu; Sivas, Türkiye
- 26 **Do Vitamin D Levels Affect Bone Mineral Density in Reproductive Women with Low Ferritin Levels?**
Düşük Ferritin Düzeyine Sahip Reprodüktif Kadınlarda D Vitamini Düzeyleri Kemik Mineral Dansitesini Etkiler mi?
Hatice Hamarat, Göknur Yorulmaz, Ayşe Ekim Aydemir, Emel Örgü Gönüllü, Ahmet Musmul, Sinem Gürcü; Eskişehir, Sakarya, Turkey
- 32 **Evaluation of Balance Exercises on Balance, Fall Risk, and Quality of Life in Postmenopausal Women**
Postmenopozal Kadınlarda Denge Egzersizlerinin Denge, Düşme Riski ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi
Samed Solak, Hilal Yeşil, Ümit Dünder, Hasan Toktaş, Murat Yeşil, Murat Korkmaz; Afyon, Turkey
- 41 **How Surgery Affects Patients with Jaw Osteonecrosis? A Quality of Life Analysis Study**
Çene kemiği Osteonekrozlu Hastalarda Cerrahinin Yeri Nedir? Bir Yaşam Kalitesi Analizi Çalışması
Ahmet Biçer, Nargiz İbrahimli, Ozan Can Canbolat, Tahir Gürler; İzmir, Turkey
- 48 **Postmenopozal Osteoporoz Tanılı Hastalarda Abdominal Kas Aktivitelerinin Postural Kontrol Etkisi**
The Effect of Abdominal Muscle Activity on Postural Control in Patients with Postmenopausal Osteoporosis
Musa Polat, Belgin Karoğlu; Sivas, Ankara, Türkiye
- 55 **Quality of Life in Osteoarthritis: Relationship with Demographic and Clinical Variables**
Osteoartritte Yaşam Kalitesi: Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi
Seçilay Güneş, Beyza Doğanay Erdoğan, Şehim Kutlay, Ayşe Adile Küçükdeveci; Ankara, Turkey
- 61 **Evaluation of Osteoporosis and Osteoporotic Fracture Risk in Men: A Retrospective Study**
Erkeklerde Osteoporoz ve Osteoporotik Kırık Riskinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma
Uğur Ertem, Fatma Jale İrdesel; Bursa, Turkey

Olgu Sunumları / Case Reports

- 66 **Joint Restriction Caused by Traconia Fish Poison: A Case Report**
Trakonya Balık Zehrinin Neden Olduğu Eklem Kısıtlılığı: Olgu Sunumu
Ezgi Yıldız Güvercin, Ece Çınar, Simin Hepgüler; İzmir, Turkey

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 69** **Teriparatid Kullanımı Sırasında Gelişen Multipl Miyelom Olgusu**
Multiple Myeloma Case Developed During the Use of the Teriparatide
Zehra Erdemir, Ayşe İyiyapıcı Ünübol, Mustafa Ünübol, Esra Ercan Aktekin, İrfan Yavaşoğlu, Engin Güney; Aydın, Türkiye
- 74** **Bilateral Bisphosphonate-related Atypical Femoral Neck Fracture in a Patient with Familial Mediterranean Fever: A Case Report**
Ailevi Akdeniz Ateşi Hastasında Bilateral Bifosfonat-ilişkili Atipik Femur Boyun Kırığı: Olgu Sunumu
Sibel Balıkçı, Bilinç Doğruöz Karatekin; İstanbul, Turkey

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 zor günlerin sonuna yaklaşmış olmayı gönülden diliyoruz. Bu salgın nedeniyle tüm dünyada yapılması planlanan birçok bilimsel kongre iptal edilmiştir veya yüz yüze yapılan kongrelerin yerini online kongreler almıştır. Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas İskelet Sistemi Hastalıkları Dünya Kongresi (WCO-IOF-ESCEO) Berlin 2022 tümüyle online kongreye dönüştürülmüş olup, 24-26 Mart tarihlerinde gerçekleştirilecektir. Bu kongrede Türkiye Osteoporoz Derneği aktiviteleri Ulusal Dernekler Köyü'nde poster sunumu olarak yerini alacaktır. Aynı zamanda derneğimiz adına "COVID-19 ve Kas-İskelet Sistemi" başlıklı bir sempozyum düzenlenmiş olup, konuyla ilgili üç konferans sunumu yapılacaktır.

Türkiye Osteoporoz Derneği tarafından gerçekleştirilecek olan; **OSTEOAKADEMİ 2022** Sempozyumu'nun ana teması "**OSTEOAKADEMİ 2022 Sorularınızı Yanıtlıyor**" olarak belirlenmiştir. **OSTEOAKADEMİ 2022, 13-15 Mayıs 2022** tarihlerinde **Ilıca Otel Çeşme, İzmir**'de gerçekleşecektir.

Osteoporoz, osteoartrit ve kas iskelet sistemi ağrıları konularındaki bilgilerimizi güncellemek amacı ile **3 günlük fiziki katılımlı** bir akademi ile sizlerle bilgi paylaşımında bulunmayı planladığımız OSTEOAKADEMİ 2022'de osteoporoz ve osteoartrit hakkındaki tedavi algoritmalarına, osteoporozdan korunmaya, ikincil osteoporoz, steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar hakkındaki son dönem tartışmalara yer verilecektir.

Akademi programının bilimsel açıdan siz değerli meslektaşlarımızın katılım ve katkıları ile zenginleşeceğine inanıyoruz.

Siz değerli meslektaşlarımıza çalışmalarınızda kolaylıklar diler; OSTEOAKADEMİ 2022 Çeşme, İzmir'de hep birlikte olmak dileğiyle sevgi ve saygılarımı sunarım.

Editör

Prof. Dr. Yeşim Kirazlı



Osteoporosis: An Underdiagnosed Problem in Patients with Ankylosing Spondylitis

Osteoporoz: Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yeterince Tanı Konmamış Bir Problem

© Yeşim Kirazlı, © Ece Çınar

Ege University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey

Abstract

Patients with ankylosing spondylitis (AS) are at an increased risk of osteoporosis (OP) and subsequent osteoporotic fractures due to bone fragility. Although AS is a risk factor for developing new-onset OP, there are no existing guidelines to routinely assess patients with AS for OP, and young men are less likely to be screened. Given that the underestimation of OP in patients with AS can have serious health consequences, a greater emphasis should be placed on this association. Major risk factors for vertebral fractures in AS include low bone mineral density (BMD) at the femoral neck and total hip (but not lumbar spine), male sex, longer disease duration, higher disease symptom scores, inflammatory bowel disease, and structural severity of the disease. The major pathophysiological mechanisms for osteoporosis appear to be systemic inflammation and low BMD resulting from decreased daily physical activity caused by pain, stiffness, and ankyloses. The weight of evidence is strongly in favor of the interleukin (IL)-17–IL-23 axis, tumor necrosis factor- α and gut immunopathobiology as central components affecting bone in AS.

Keywords: Ankylosing spondylitis, osteoporosis, fracture, systemic inflammation

Öz

Ankilozan spondilitli (AS) hastalar, kemik frajilitesi nedeni ile osteoporoz (OP) ve kırık gelişimi açısından artmış risk altındadırlar. AS varlığı, OP gelişimi açısından risk oluşturmakla birlikte, AS hastalarında OP taramasına yönelik bir kılavuz bulunmamaktadır ve genç erkek hastalar daha da nadir taranmaktadır. AS hastalarında OP tanısının gözden kaçırılmasının ciddi sonuçları olabileceği gözönüne alındığında, bu ilişkinin önemi daha da belirginleşmektedir. AS hastalarında vertebral fraktür gelişimi açısından risk faktörleri femur total ve femur boynunda saptanan düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY), erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, yüksek hastalık semptom skorları, enflamatuvar barsak hastalığı varlığı ve hastalığa bağlı deformitelerin fazla olmasıdır. Lomber KMY ile ilişki yoktur. OP gelişimi açısından ana patofizyolojik mekanizma, sistemik enflamasyonun yanı sıra, ağrı, ankiloz ve tutukluğa bağlı azalmış fiziksel aktivite ve buna bağlı düşük KMY'dir. AS hastalarında kemik ve KMY üzerine interleukin (IL)-17, IL-23 aksı, tümör nekrozis faktör- α ve barsak immünopatobiyolojisinin etkilerine dair de kanıtlar mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, osteoporoz, kırık, sistemik enflamasyon

Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease involving the sacroiliac joints and spine; in some cases, the peripheral joints, entheses, and/or extraarticular structures may also be involved (1). Osteoporosis is considered to be a musculoskeletal disease identified by a decreased bone mineral density (BMD); the disease has also been shown to correlate with subsequent fragility fractures (2). Studies have indicated

that patients with AS are at increased risk of osteoporosis and subsequent osteoporotic fractures due to bone fragility (3). The likelihood of a vertebral fracture occurring in AS is up to four times the risk compared with control groups (3,4). However, evidence on the risk of hip fractures in patients with AS is inconsistent and fragility fracture incidence at other sites is not well known (3). It has been demonstrated that, in AS patients, a low BMD and bone loss are observed within the first 10 years of disease (5). Quantitative computed tomography

(QCT) measurements of AS patients showed that osteopenia/osteoporosis in the cortex of proximal femur is general in early stage of the disease (6). QCT can also estimate BMD in vertebral bodies avoiding bone-adjacent osteoproliferative changes. QCT can detect early vertebral bone loss in AS and shows deterioration of vertebral body bone loss with progressive spinal disease, where AP lumbar spine BMD, assessed by DXA, shows increased bone mass.

Several studies have demonstrated that the prevalence of osteoporosis among AS patients varies widely, from 9% to 40.7% (6,7). The difference in the follow-up period, as well as differences in geographical region [Netherlands (9%), China (9.7%), Morocco (25%), and Germany (40.7%)], different BMD measurements and sex disparity may contribute to this variability. In addition, studies describing the association between AS and osteoporosis are relatively small-scale [504 cases (7) and 17 cases (8)].

But, a nationwide retrospective cohort study to investigate this epidemiologic evidence was conducted in Taiwan and data were obtained from the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) (9). Of 10,290 participants, 2,058 patients with AS and 8,232 patients without AS were enrolled from the NHIRD between 2000 to 2013. Cumulative incidences of osteoporosis were compared between 2 groups and the study explored the incidence of newly diagnosed osteoporosis in patients with and without AS. The incidence rate ratio of osteoporosis in AS patients was 2.17 times higher than that non-AS group (95% confidence interval, 1.83-2.57). This is much lower than has been previously shown in the small-scale studies. This may be due to the younger population in this study (38 years old), the male/female ratio, genetic heterogeneity, and the duration of disease. Old age (>65 years old), female sex, and dyslipidemia may be considered as potential risk factors for developing subsequent osteoporosis in this study (9). According to other studies, major risk factors for vertebral fractures in AS include low BMD at the femoral neck and total hip (but not lumbar spine), male sex, longer disease duration, higher disease symptoms scores, inflammatory bowel disease, and the duration and structural severity of the disease (3,10). Two notable issues arise from these data. Firstly, there is a need to understand the relative effects of vertebral body bone loss and of disease-specific-related changes in spinal structure in contributing risk to fracture; and secondly it is important to understand that dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) derived lumbar spine BMD does not predict vertebral fractures (11).

Why Osteoporosis in AS is Underdiagnosed and Underestimated?

Many studies have highlighted the possibility of underdiagnosis of osteoporosis among the AS population (9,12). There are several potential reasons for this underestimation (9,13). First, AS-related syndesmophytes falsely increase the BMD measured by DXA. Second, patients with AS usually don't seek medical treatment unless severe symptoms occur; this, in turn, may result

in low DXA or X-ray utilization and thus fewer opportunities for a diagnosis of osteoporosis. One study supports this speculation, reporting that only patients with the most severe vertebral fracture will seek medical advice. Third, clinicians may overlook osteoporosis due to the aim of the initial treatment frequently being directed at the control of symptoms. Fourth, osteoporosis is not usually suspected in a young-male dominant patient group and young men are less likely to be screened according to practice guidelines.

Consequences of Vertebral Body and Spinal Fractures in AS

The surgical literature is rich with case reports highlighting the consequences of sustaining spinal, not just vertebral body, fragility fractures in AS (11,14). Serious complication risk is high, and effects can be catastrophic (67% of patients with neurological complications; 3% mortality within 3 months). Such consequences probably relate to the mechanical effects of fracture through a rigid, or semi-rigid, spine where extra-skeletal new bone formation (e.g. syndesmophytes, posterior vertebral element ankylosis) results in reduced dissipation of loading forces at the time of fracture and displacement of large, rather than small, segments of bone tissue. A large number of the 345 patients with AS in the literature have had cervical spine fractures, not an area in the spine typically associated with vertebral osteoporosis in the general population. This suggests that cervical spine fractures, and by logical extension all spinal fractures in AS, may relate critically to skeletal fragility from compromised vertebral structure and strength as well as low vertebral body bone mass (14).

Predicting Osteoporosis and Fracture Risk in AS

Osteoporosis and fracture risk will be a function of both nonspecific and AS disease-specific factors. There are some data showing that general fracture risk assessment tools (e.g. FRAX® or Q-Fracture) can be legitimately applied for AS patients. FRAX® predicts a higher 10-year risk of fracture in axSpA compared with controls (15) but FRAX® fracture prediction has not been widely examined across different SpA populations. Hip BMD measurement assessed by DXA predicts vertebral fracture in AS but anteroposterior lumbar spine BMD measurement does not; a likely result of syndesmophytes and calcification of ligaments. Another study (which has a 5-years of long follow-up, many measuring sites) suggested that the best site to assess bone loss in AS patients is the femoral neck and that inflammation has an adverse effect, and the use of bisphosphonates and tumour necrosis factor (TNF) inhibitors has a positive effect, on BMD in AS patients (16).

Trabecular bone score (TBS) is a bone texture measurement derived from the spine DXA image that indicates bone quality and fracture risk independent of BMD. Using the Manitoba Bone Density Program database, it was shown that TBS was lower in AS patients with incident major osteoporotic fractures compared to AS patients without fractures (1.278 ± 0.126 , compared to 1.178 ± 0.136 , $p < 0.001$) (17). It is the first analysis of TBS for

fracture prediction as an incident event in AS. TBS independently predicted major osteoporotic and clinical spine fracture in AS independent of FRAX (17).

In addition to that, trabecular bone loss assessed using TBS is longitudinally associated with spinal progression of axSpA. The more severe the trabecular bone loss, the stronger the effect on the progression of the spine (18).

TBS is not influenced by syndesmophyte formation, negatively correlates with systemic inflammatory markers, and is a promising technique for monitoring vertebral body osteoporosis, specifically in axSpA (17).

Pathophysiological Mechanisms

The major pathophysiological mechanisms for osteoporosis appear to be systemic inflammation and low BMD resulting from decreased daily physical activities caused by pain, stiffness, and/or ankyloses (9).

Over the past several years, a pathophysiological role for the interleukin (IL)-23-IL-17 pathway in human disease has been defined. AS, is now acknowledged to be triggered by dysregulated IL-23-IL-17 pathway activation. The unique bone phenotype that occurs in AS is a surprising coexistence of both systemic bone loss and periosteal and enthesal bone formation and is likely to be the result of the actions of IL-23 and/or IL-17 on bone. However, the effects of these cytokines on bone cells are complex, and controversy remains regarding their exact roles in the specific bone microenvironments relevant to AS (19). According to a study that investigated the effect of miR-214, the production of which is stimulated by IL-17A, on bone loss in AS showed that the levels of IL-17A and miR-214 were much higher in the serum of patients with AS than in that of healthy controls (20). The level of miR-214 in the serum of AS patients has potential diagnostic value. The production of miR-214 in osteoblasts is stimulated by IL-17A. It is an important inhibitor of bone formation in AS, and the serum level of miR-214 might be of potential diagnostic value for AS (20).

There is extensive experimental and clinical evidence linking tumor necrosis factor- α to osteoclast development however a direct role on osteoblast formation has remained somewhat controversial; on balance most studies report that TNF- α inhibits osteoblast differentiation (11). The TNF superfamily includes the osteoclast differentiation factor, receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL), and its decoy receptor, osteoprotegerin (OPG). General inflammatory cell infiltration makes a significant contribution to osteoclast formation and bone turnover. The RANKL: OPG ratio determines the extent of osteoclastogenesis (11).

Alterations in the human microbiome are associated with various disease states; but it is not known whether there are direct roles on bone loss and/or formation. Osteomicrobiology refers to the role of microbiota in bone health and how the microbiota regulate postnatal skeletal development, bone ageing, and pathologic bone loss (21). In patients with SpA, it is unclear whether enteral dysbiosis and gut immunopathobiology

are direct contributors to bone changes but a growing body of literature shows that there are links between the gut and bone that may go beyond inflammation alone (22,23). Addressing dysbiosis may be fruitful: the probiotic *Lactobacillus reuteri* reduces intestinal dysbiosis, prevents intestinal barrier dysfunction and suppresses osteoclast differentiation; and the results of how the SpA inflammasome and AS pathogenesis might be influenced by faecal microbiota transplantation, are awaited with interest.

Therapeutic Measures to Address Osteoporosis in SpA

Therapeutically addressing bone pathophysiology in SpA is a challenge. Therapies will need scrutiny for their success at reducing and not worsening the fracture risk.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the initial treatment in SpA, and clearly work well in reducing symptoms; however, whether NSAIDs reduce fracture risk, is unknown. Accordingly, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) have not been studied for their effect on vertebral fracture risk or osteoproliferation otherwise (24).

Directly inhibiting osteoclast function with intravenous bisphosphonate increases lumbar spine bone mass in the short term in AS patients (25). However, the effect of bisphosphonates on spinal fracture risk, is unknown. Bisphosphonates might promote osteoproliferation. It is not known if the structural integrity of ossified spinal entheses and syndesmophytes have incorporated bisphosphonate into their structure. Would bisphosphonate incorporation lead to even less strength than might be present otherwise in the spinal structure overall? It is not known at all (11).

In another study, the efficacy, safety, and persistence on the treatment of the combination of biologic DMARDs (bDMARDs)/denosumab versus bDMARD in patients with rheumatic musculoskeletal diseases were tested (26). The combination of bDMARD and denosumab did not alter the efficacy and the safety profile of the bDMARD in patients. Future studies verifying the radiological disease inhibition could support denosumab use in rheumatic musculoskeletal diseases other than rheumatoid arthritis, when complicated by OP.

TNF inhibitors: Inhibiting TNF- α is associated with increases in spinal bone mass of the AS patients in the short term. One-year anti-TNF therapy halted generalized bone loss in association with clinical improvement in AS (27). It will be important to know where exactly and how bone is gained with anti-TNF therapy at a tissue level and how that affects fracture risk. The first longitudinal HRpQCT study in patients with AS strengthen the importance of controlling disease activity to maintain bone density in the peripheral skeleton. Treatment with TNF inhibitor ≥ 4 years during follow-up of AS patients was associated with increases in cortical vBMD and cortical area at tibia, whereas exposure to bisphosphonates was associated with increases in cortical measurements at radius. No disease-related variables or

treatments were associated with changes in trabecular vBMD. This study strengthens the importance of controlling disease activity to maintain bone density in the peripheral skeleton (28). Also, an increase of BMD in the lumbar spine after 2 years of secukinumab treatment in patients with AS was found that was probably unrelated to radiographic progression. No relevant effects of secukinumab on bone turnover biomarkers were documented (29).

Calcium: Calcium is involved in many physiopathological processes, including inflammation, bone loss and bone formation, all of which occur in AS. Many AS patients suffer from concomitant osteopenia or osteoporosis, which represent indications for calcium supplementation. Conversely, there are still concerns about the use of calcium salts for the prevention of bone fragility generally. In these cases, biologic agents may indirectly normalize calcium dysmetabolism by rebalancing the cytokine milieu, in turn associated with bone remodeling. Calcium supplements may be disadvantageous for enthesal calcifications, but so far there are no clear data confirming that such an association exists (30).

Vitamin D: According to a study, the mean serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] levels in AS patients were significantly lower compared to healthy controls (27.73 ± 14.27 vs. 38.46 ± 8.11 ng/mL, $p < 0.001$) (25). Among the AS patients, 60% exhibited hypovitaminosis D. AS patients scores. Additionally, BMD and Z scores at lumbar and femoral sites were significantly reduced in patients with hypovitaminosis D ($p < 0.05$). Serum 25-(OH)D was positively correlated with lumbar and femoral BMD and lumbar and femoral Z scores, whereas, negatively correlated with AS disease activity score with C-reactive protein (ASDAS-CRP), bath ankylosing spondylitis functional index, and modified stoke ankylosing spondylitis spine score. ASDAS-CRP was the only significant predictor of hypovitaminosis D in AS patients (31).

Hypovitaminosis D is prevalent among AS patients and is associated with increased risk of active disease, impaired function, radiographic severity and bone mineral loss. Future studies with a larger sample size are recommended to assess the impact of vitamin D deficiency on radiological progression in AS and to address whether or not vitamin D supplementation will help control the active disease (31).

Treatment of vitamin D deficiency was proposed as an effective way to improve bone strength in AS patients with hip involvement. In this study, it was shown that AS patients have lower bone strength once the disease progresses to include radiologic hip involvement. The stiffness index (SI) calculated by quantitative ultrasound (QUS) was used to compare the bone strength between patients with AS with radiographic hip involvement and those without radiographic hip involvement (32).

Conclusion

Patients with AS have a higher risk of developing osteoporosis. Although AS is a risk factor for the development of new-onset

osteoporosis, there are no existing guidelines to routinely assess patients with AS for osteoporosis, and young men are less likely to be screened. Given that the underestimation of osteoporosis in AS patients can have serious health consequences, a greater emphasis should be placed on this association.

The major pathophysiological mechanisms for osteoporosis appear to be systemic inflammation and low BMD resulting from decreased daily physical activities caused by pain, stiffness, and ankyloses. The weight of evidence is strongly in favour of the IL-17–IL-23 axis, TNF- α and gut immunopathobiology as central components affecting bone in AS.

Ethics

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Y.K., E.Ç., Design: Y.K., E.Ç., Data Collection or Processing: Y.K., Analysis or Interpretation: Y.K., Literature Search: Y.K., Writing: Y.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

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
- Kirazlı Y, Atamaz Çalış F, El Ö, Gökçe Kutsal Y, Peker Ö, Sindel D, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos* 2020;15:137.
- Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone mineral density and fracture risk in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2017;101:182-92.
- Zhang M, Li XM, Wang GS, Tao JH, Chen Z, Ma Y, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8458
- van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2012;31:1529-35.
- Cai PL, Yan YY, Wei W, Chen XS, Zhao J, Zhang ZK, et al. The bone mineral density of hip joint was reduced in the initial stage of ankylosing spondylitis? *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19132.
- Wang DM, Zeng QY, Chen SB, Gong Y, Hou ZD, Xiao ZY. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:465-70.
- Emohare O, Cagan A, Polly DW Jr, Gertner E. Opportunistic computed tomography screening shows a high incidence of osteoporosis in ankylosing spondylitis patients with acute vertebral fractures. *J Clin Densitom* 2015;18:17-21.
- Hu LY, Lu T, Chen PM, Shen CC, Hung YM, Hsu CL. Should clinicians pay more attention to the potential underdiagnosis of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? A national population-based study in Taiwan. *PLoS One* 2019;14:e0211835.
- Ghazliani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and

- vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772-6.
11. Clunie G, Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther Adv Musculoskel Dis* 2020;12: 1759720X20969260
 12. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther* 2012;14:108.
 13. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:509-16.
 14. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:44-52.
 15. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Hong YS, Park SH. Assessment of fracture risk in patients with axial spondyloarthritis: a case-control study using the fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *Scand J Rheumatol* 2016;45:23-31.
 16. Deminger A, Klingberg E, Lorentzon M, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, et al. Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:273.
 17. Richards C, Hans D, Leslie WD. Trabecular Bone Score (TBS) Predicts Fracture in Ankylosing Spondylitis: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom* 2020;23:543-8.
 18. Jung JY, Kim MY, Hong YS, Park SH, Kang KY. Trabecular bone loss contributes to radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:827-33.
 19. Gravallesse E, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:631-40.
 20. Liu Z, Huang F, Luo G, Wang Y, Du R, Sun W, et al. miR-214 stimulated by IL-17A regulates bone loss in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1159-69.
 21. Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, Drennan MB, Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:398-411.
 22. Jones RM, Mülle JG, Pacifici R. Osteomicrobiology: the influence of gut microbiota on bone in health and disease. *Bone* 2018;115:59-67.
 23. Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:69-74.
 24. Noureldin B, Barkham N. The current standard of care and the unmet needs for axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(Suppl 6):vi10-vi17.
 25. Clunie GP, Ginawi A, O'Conner P, Bearcroft PW, Garber SJ, Bhagat S, et al. An open-label study of zoledronic acid (Aclasta 5 mg iv) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1273-4.
 26. Bruni C, Cigolini C, Tesei G, Cometi L, Bartoli F, Fiori G, et al. Combination of denosumab and biologic DMARDs in inflammatory muscle-skeletal diseases and connective tissue diseases. *Eur J Rheumatol* 2021;8:190-5.
 27. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Szentpétery Á, Pethő Z. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2020;39:167-75.
 28. Deminger A, Klingberg E, Lorentzon M, Hedberg M, Carlsten H, Jacobsson LTH, et al. Factors associated with changes in volumetric bone mineral density and cortical area in men with ankylosing spondylitis: a 5-year prospective study using HRpQCT. *Osteoporos Int* 2022;33:205-16.
 29. Braun J, Buehring B, Baraliakos X, Gensler LS, Porter B, Quebe-Fehling E, et al. Effects of secukinumab on bone mineral density and bone turnover biomarkers in patients with ankylosing spondylitis: 2-year data from a phase 3 study, MEASURE 1. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22:1037.
 30. Talotta R, Rucci F, Scaglione F. Calcium physiology, metabolism and supplementation: a glance at patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia* 2020;58:297-311.
 31. Elolimy G, Hassan W, Nasr M, Baraka E. Hypovitaminosis D in Patients with Ankylosing Spondylitis: Frequency and Consequences. *Curr Rheumatol Rev* 2021;17:365-72.
 32. Liu W, Song H, Man S, Li H, Zhang L. Analysis of Bone Strength and Bone Turnover Markers in Ankylosing Spondylitis with Radiological Hip Involvement. *Med Sci Monit* 2021;27:e932992.



The Relation Between Vitamin D, Severity of Knee Osteoarthritis and Inflammatory Parameters

D Vitamini, Diz Osteoartriti Şiddeti ve Enflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişki

© Fulya Bakılan, © Burcu Ortanca

Eskişehir City Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Eskişehir, Turkey

Abstract

Objective: The pathogenesis and progression of osteoarthritis (OA) are related to low-grade inflammation. Objectives were conducted; first to investigate whether neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte ratios are appropriate parameters to determine low-grade inflammation in knee OA. The second objective was to evaluate whether vitamin-D deficiency contributes to the severity of OA and these inflammatory parameters as well.

Materials and Methods: 623 patients with knee-pain were evaluated retrospectively, 136 patients with knee OA were included. 25-hydroxyvitamin D, complete-blood count, C-reactive protein, erythrocyte-sedimentation rate, knee radiographs (Kellgren-Lawrance scale) was recorded.

Results: "Vitamin-D deficiency" was detected in 52.2% of all patients (<20 ng/mL). Blood parameters and severity of knee OA was found similar between patients with "25-hydroxyvitamin D <20 nanogramme/milliliters" and "≥20 nanogramme/milliliters." 59.5% of patients had "mild OA," 40.4% of patients had "moderate-to-severe OA." All parameters were found similar between these two groups, only age was found significantly higher (p<0.001) in patients "moderate-to-severe OA."

Conclusion: Neutrophil to lymphocyte, platelet to lymphocyte ratios are not found as appropriate parameters in determining low-grade-inflammation in knee OA; moreover there were found no relation between vitamin-D deficiency and both radiological severity and inflammation parameters in knee OA.

Keywords: Inflammation, knee osteoarthritis, vitamin D

Öz

Amaç: Osteoartritin (OA) patogenezi ve progresyonunun düşük dereceli enflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı öncelikle nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranlarının OA'daki düşük düzey enflamasyonunu belirlemede uygun parametreler olup olmadığını araştırmaktır. İkincil amaç da D vitamini eksikliğinin, OA'nın radyolojik şiddetine ve enflamatuvar parametrelere katkıda bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Diz ağrısı ile başvuran toplam 623 hasta dosyası incelenerek, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, 136 diz osteoartriti hasta dosyası çalışmaya dahil edilmiştir. 25-hidroksivitamin D, tam-kan sayımı, eritrosit sedimentasyon-hızı, C-reaktif protein ve diz radyografilerindeki Kellgren-Lawrance evreleri kayıt edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza alınan hastaların %52,2'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır (<20 ng/mL). D vitamini değeri <20 ng/mL ve ≥20 ng/mL olan hastalar arasında ne OA şiddeti ne de enflamasyon parametreleri açısından fark saptanmamıştır. Radyografik osteoartrit hastalarının %59,5'inde hafif düzeyde, %40,4'ünde ise orta-şiddetli düzeyde saptanmıştır. Yaş açısından değerlendirildiğinde ise, orta-şiddetli OA olan hastaların yaşı, istatistiksel olarak hafif OA'sı mevcut olan hastalara göre fazla bulunmuştur (p<0,001). Yaş dışındaki parametreler açısından, hafif ve orta-şiddetli OA'sı olan hastalarda fark saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının, diz osteoartritindeki düşük dereceli enflamasyonu belirlemede yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca D vitamini eksikliğinin, radyolojik olarak OA şiddeti ve enflamatuvar parametreler üzerine etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Enflamasyon, diz osteoartriti, vitamin D

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fulya Bakılan MD, Eskişehir City Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Eskişehir, Turkey

Phone: +90 505 773 73 35 **E-mail:** fulyabakilan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2943-4833

Received/Geliş Tarihi: 25.12.2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.03.2021

Introduction

There is evidence that the progression, also the pathogenesis of osteoarthritis (OA) has a relationship with low-grade-inflammation (1). Inflammation in synovium; histologically, synovitis involved infiltration of inflammatory cells, such as mononuclear cells (2) inflammatory mediators and cytokines resulting with degenerative changes in cartilage and often contributing to radiographic damage (3) in knee OA (4-6).

It is important to prove the inflammation of patients with knee OA in routine clinical practice to know the progression. In recent studies, many inflammatory parameters were investigated in knee OA and there are conflicting results. C-reactive protein which a marker of inflammation, is predictive of the progression of OA (7). And also a simple ratio of neutrophil to lymphocyte (NLR) and platelet to lymphocyte ratios (PLR) are easily measured from complete blood count, are inexpensive systemic markers for subclinical low grade inflammation in many circumstances, In inflammation and stress responses, neutrophil counts increases and lymphocyte counts decreases. On the other hand many inflammatory mediators such as IL-6, decreases the level of platelet by stimulating platelet production (8). Furthermore platelet stimulation takes place giving way to neutrophil stimulation. In inflammation, both platelet and neutrophil levels increase, lymphocyte count decreases in peripheral blood. Higher blood NLR and PLR was reported to be related with many rheumatological diseases (9,10). Also in knee OA, some studies found their levels elevated (11,12) conversely in some studies they were not found elevated (13). On the other hand, a higher cartilage loss was reported with vitamin-D insufficiency as well [25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D)<20 nanogramme/milliliters], normal levels of vitamin D is important for both musculoskeletal system (14,15) also for other systems (16,17). However, some conflicting studies reported that vitamin D insufficiency is not associated with knee-OA (18-21). It is known that, vitamin D modulates inflammatory cytokines (22) which contribute to the pathological process of knee-OA. Besides that, vitamin D deficiency has a relationship with elevated C-reactive protein (CRP) concentrations (23) and NLR, PLR (24) in other diseases. Considering the effects of vitamin D on inflammation, it is expected that vitamin D deficiency may contribute to OA progression.

In the above studies, the effect of vitamin D on either OA severity or inflammatory parameters were investigated. This study was designed to determine the effect of vitamin D on both OA severity and inflammatory parameters, also to investigate whether NLR, PLR are appropriate parameters in routine clinical practise to determine low-grade inflammation in knee OA.

Materials and Methods

This is a retrospective investigation of our outpatient clinic patients with knee ache between January 2019 and May 2020 by searching their records. The datas of 623 patients with knee ache were reviewed for gender, age, 25-(OH)D levels, complete blood count and knee radiographs.

Inclusion criteria were as follows: aged between 40-80 years with records of 25-(OH)D levels, complete blood count and knee radiographs. Exclusion criteria were as follows: patients with knee surgery, total knee arthroplasty, rheumatoid-factor and antinuclear antibodies positivity and rheumatological diseases, hematological diseases, infectious diseases, bone/soft tissue tumors.

Knee radiographs were interpreted by two physical therapy and rehabilitation specialists for Kellgren-Lawrance (K-L) scale (25): grade 0- normal, grade 1- doubtful narrowing in the joint space, possible osteophyte, grade 2- definite osteophyte, possible narrowing in the joint space, grade 3- moderate osteophytes, definite narrowing in the joint space, some sclerosis, grade 4- marked narrowing in the joint space, severe sclerosis and definite bone ends deformity.

The level of 25-(OH)D, the count of platelet, neutrophil and lymphocyte, the NLR and PLR, mean platelet volume, erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP records were taken from blood tests. Serum 25-(OH)D values; 0-19.99 ng/mL (50 nmol/mL) was defined as vitamin D deficiency (26).

The study was carried out with the approval of the Council of Ethics of the Eskişehir Osmangazi University Non-Invasive Clinical Researches Ethics Committee (decision no: 23, date: 11.08.2020).

Statistical Analysis

The distribution of each continuous variable was tested with Shapiro-Wilk test and descriptive statistics were mean \pm standard deviation or median (25-75%). Normally distributed variables were performed with independent samples t-test and non-normally distributed variables were performed using the Mann-Whitney U test. The categorical variables (i.e. presence gender) were evaluated with chi-square tests and were presented as numbers and percentages. A p-value <0.05 was considered as statistical significant. All analyses were performed using the SPSS version 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

One hundred and thirty six (125 female, 11 male) met the criteria. Mean age was 60.85 ± 10.02 .

Eighty one (59.5%) patients had mild OA, 55 (40.4%) patients had moderate to severe OA. Only age was found significantly higher in patients with moderate to severe OA ($p < 0.001$). Other parameters were similar between patients with mild OA and moderate to severe OA (Table 1). 52.2% of all patients had vitamin D deficiency (<20 ng/mL). All parameters found similar between patients with 25-(OH)D<20 nanogramme/milliliters and ≥ 20 nanogramme/milliliters (Table 2).

Discussion

According to results of present study, inflammatory parameters; NLR, CRP and ESR values were found higher in moderate to severe OA patients than mild OA patients however the

Table 1. Demographic characteristics and laboratory findings of knee osteoarthritis patients according to knee osteoarthritis severity

	Mild osteoarthritis (K-L grade 1-2) (n=81)	Moderate to severe osteoarthritis (K-L grade 3-4) (n=55)	p-value
Age*	58.03±9.53	65.0±9.33	p<0.001
Female/male n (%)	74 (91.3%)/7 (7.6%)	51 (92.7%)/4 (7.2%)	0.775
Leucocyte count*	7.41±1.79	7.71±2.16	0.379
Platelet count**	261 (224-312)	244 (211-291)	0.232
NLR*	1.81±0.67	1.94±0.80	0.320
PLR**	111 (91-137)	109 (90-124)	0.373
MPV**	7.67 (6.69-8.77)	7.95 (7.03-8.96)	0.370
ESR**	13 (6-22)	14 (9-22)	0.259
CRP*	2.60±2.38	3.68±4.24	0.138
25-hydroxyvitamin D*	22.58±19.78	19.39±10.62	0.276

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, K-L: Kellgren Lawrance, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, MPV: Mean platelet volume, PLR: Platelet to lymphocyte ratio, *mean ± standard deviation **median (25-75%)

Table 2. Age and laboratory findings of knee osteoarthritis patients according to 25-hydroxyvitamin D levels

	25-hydroxyvitamin D <20 ng/mL (n=71)	25-hydroxyvitamin D ≥20 ng/mL (n=65)	p-value
Age*	59.87±9.70	61.92±10.32	0.235
Leucocyte count*	7.45±1.59	7.62±2.28	0.608
Platelet count**	244 (216-309)	266 (225-299)	0.226
NLR*	1.82±0.73	1.91±0.73	0.489
PLR**	105 (89-125)	112 (96-152)	0.139
MPV**	7.81 (6.73-8.93)	7.68 (6.82-8.73)	0.665
ESR**	14 (8-22)	15 (6-22)	0.664
CRP*	2.59±2.84	3.59±3.74	0.166

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, MPV: Mean platelet volume PLR: Platelet to lymphocyte ratio, *mean ± standard deviation, **median (25-75%)

difference was not significant. Hematologic parameters (NLR, PLR) are accepted as inflammation parameters in a lot systemic inflammatory diseases (9,27). There are conflicting results about these inflammatory parameters in knee OA. Different from our study, Shi et al. (11) found PLR in knee OA importantly upper than healthy people. In another study which compares patients with or without OA: CRP, ESH, PLR, NLR levels were reported as high in knee OA group (12). Methodologies are different due to the lack of healthy people in our research, osteoarthritis is an inflammatory disease, so inflammatory parameters are expected to be higher than healthy people. In addition, there are some studies in which patient groups were designed according to K-L Grades. Similar to our study results, Atar and Aşkın (13) compared patients K-L grade 2 and 3, and found no significant difference in CRP, ESH, NLR, PLR. Likewise, in other two studies, no relation was reported between PLR and K-L grades (11,28). Also in a review CRP was reported not to be associated with

radiological progression (29). Besides there are studies with different results from ours. Taşoğlu et al. (30) found blood NLR levels higher in K-L Grade 4 group when compared with K-L grade 1-3 group. Similar to Taşoğlu et al's. (30) study, Koca et al. (28) found the level of serum white blood cells and NLR to be higher in advanced OA (K-L grade 3-4) than mild OA (K-L grade 1-2). Considering the evidence of inflammation on OA progression (1), the absence of a significant difference in our study can be explained by the fact that inflammation is limited to local area and NLR, PLR are not appropriate parameters in determining low-grade inflammatory processes in knee OA. In our study, the vitamin-D deficiency ratio was found to be 52.2% in patients. Our rates were similar to previous studies with knee OA in Turkey. A study reported the vitamin-D deficiency ratio as 57.5% of 99 patients with knee OA (31), also another study reported as 59.09% (32). The rates of other countries were different from our study. In Tasmanian, it was found as

45% in knee OA (19). In Kuwait, the rate was reported as 92.9% (20). Majority of our patients were women, although Turkey and Kuwait are sunny countries, the traditional clothes may cause inadequate skin exposure to sunlight.

Vitamin D has many metabolic effects in musculoskeletal system such as calcium homeostasis, in addition, the immunomodulating properties were investigated in recent years (33). Active vitamin D in the body, reduces the production of proinflammatory cytokines and chemokines (34) which plays a great role in OA pathogenesis and progression. There are many investigations on immunomodulating result of vitamin-D, only a few studies were found which showed the relation between vitamin-D and inflammatory processes in knee OA. Zheng et al. (35) reported vitamin D intake over 2 years did not change serum levels of inflammation parameters such as CRP in knee OA with insufficient vitamin-D levels. Similar to our study result, a study found similar levels in CRP, interleukins, TNF- α in all deficient, insufficient and sufficient vitamin D groups in knee OA (36). Also similar to our study results, Altaş and Tosun (37) showed no relation between vitamin D and both NLR and PLR. There is a need for different measurement methods sensitive than CRP, NLR and PLR to show the consequences of vitamin D treatment on inflammatory processes in knee OA.

Immunomodulatory properties are affected with vitamin D insufficiency in knee OA, so OA is expected to progress severe. However in our investigation, no relation was found between vitamin-D deficiency and radiological severity. There are contradictory results about vitamin D insufficiency and severity of OA in literature. Different from our study, in the Framingham study (14), knees of patients with vitamin D insufficiency (<20 nanogramme/milliliters) showed a slightly increased risk of joint space loss than patients without insufficiency (14). Similar to our study, Al-Jarallah et al. (20) showed that one measurement of vitamin D in blood was not related with the radiological progression. Since the development of radiological severity of OA will take many years, the relation between one time measurement of 25-(OH)D and radiological severity may not be found. We believe, if severity of OA was evaluated with long period measurements instead of one measurement of 25-(OH) D, the relation could be found.

Not being a longitudinal follow-up study due to its retrospective design is one of the limitations. Our study investigated the severity and inflammation with the level of vitamin D at only that time, however there is need for studies evaluating inflammation and both radiological and clinical severity before and after vitamin D treatment with sensitive markers. The other limitation was the lack of healthy control group.

Conclusion

NLR, PLR are not found as appropriate parameters in determining low-grade inflammation in knee OA moreover there was found no effect of vitamin D on radiological severity and inflammation parameters in knee OA.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the approval of the Council of Ethics of the Eskişehir Osmangazi University Non-Invasive Clinical Researches Ethics Committee (decision no: 23, date: 11.08.2020).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: FB., B.O., Concept: FB., B.O., Design: FB., B.O., Data Collection or Processing: FB., B.O., Analysis or Interpretation: FB., B.O., Literature Search: FB., B.O., Writing: FB., B.O.

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. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:580-92.
2. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:647-57.
3. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:77-94.
4. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1263-7.
5. Furuzawa-Carballeda J, Macip-Rodríguez PM, Cabral AR. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis pannus have similar qualitative metabolic characteristics and pro-inflammatory cytokine response. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:554-60.
6. Farahat MN, Yanni G, Poston R, Panayi GS. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:870-5.
7. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44:1237-47.
8. Ertenli I, Haznedaroğlu IC, Kiraz S, Celik I, Calgüneri M, Kirazhi S. Cytokines affecting megakaryocytopoiesis in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *Rheumatol Int* 1996;16:5-8.
9. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015;18:731-5.
10. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab* 2015;61:269-73.
11. Shi J, Zhao W, Ying H, Du J, Chen J, Chen S, et al. The relationship of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to monocyte ratio to radiographic grades of knee osteoarthritis. *Z Rheumatol* 2018;77:533-7.
12. Hira S, Tamam C. Diagnostic value of hematological parameters in patients with osteoarthritis. *Cukurova Med J* 2017;42:120-5.

13. Atar E, Aşkın A. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with knee osteoarthritis. *Cukurova Med J* 2017;42:329-36.
14. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1996;125:353-9.
15. Atalay SG, Atalay R, Alkan BM, Fidan F, Bozkurt S, Aksekili H, et al. Vitamin D deficiency in adults with musculoskeletal pain. *Turk J Osteoporos Dergisi* 2015;21:101-4.
16. Yıldırım Dİ. Evaluation of the Relationship Between Vitamin D and Hba1c Levels in Diabetic Patients. *Selcuk Med J* 2019;35:37-42.
17. Öztürk P, Kirazlı Y. Alterations of Serum Parathormone, Calcium, and Vitamin D Levels in End-Stage Heart Failure Cases Performed with Left Ventricular Assist Device Implantation. *Turk J Osteoporos* 2018;24:5-10.
18. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1301-6.
19. Ding C, Cicutini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;60:1381-9.
20. Al-Jarallah KF, Shehab D, Al-Awadhi A, Nahar I, Haider MZ, Moussa MA. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? *Med Princ Pract* 2011;21:74-8.
21. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:129-36.
22. Santos ML, Gomes WF, Pereira DS, Oliveira DM, Dias JM, Ferrioli E, et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA). *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:322-6.
23. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2143-9.
24. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci* 2016;12:721-7.
25. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
26. İnce B, Yıldırım MEC, İsmayilzade M, Dadacı M. Vitamin D and systemic effects of vitamin D deficiency. *Selcuk Med J* 2018;34:84-9.
27. Özer İ, Balevi Ş, Ataseven A. Can Neutrophil/Lymphocyte Ratio Be Used As a Marker in the Diagnosis of Bullous Pemphigoid? *Selcuk Med J* 2018;34:65-9.
28. Koca TT, Baykara M, Koçyiğit BF. Relation of complete blood count parameters and derivatives with radiologic staging of knee osteoarthritis. *Cukurova Med J* 2019;44:1364-70.
29. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:703-10.
30. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol* 2016;35:1579-83.
31. Kaymaz S, Kaymaz Tİ, Aykan SA. The Association Between Serum Vitamin D Level and Knee Function, Muscle Strength, Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis. *J PMR Sci* 2018;21:57-63.
32. Guler T, Garip Y, Yıldırım P, Terzi R. Vitamin D status in symptomatic knee osteoarthritis: Association with clinical and radiographical parameters. *Medical Journal of Kocaeli* 2014;3:5-10.
33. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol* 2010;37: 491-5.
34. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood* 2005;106:4351-8.
35. Zheng S, Wang B, Han W, Zhu Z, Wang X, Jin X, et al. Vitamin D supplementation and inflammatory and metabolic biomarkers in patients with knee osteoarthritis: post hoc analysis of a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2018;120:41-8.
36. Barker T, Henriksen VT, Rogers VE, Aguirre D, Trawick RH, Lynn Rasmussen G, et al. Vitamin D deficiency associates with gamma-tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis. *Redox Biology* 2014;2: 466-74.
37. Altaş EU, Tosun A. Assessment of Vitamin D and Inflammatory Response Relationship Using Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume. *Turk J Osteoporos* 2018;24:11-4.



D Vitamini Eksikliği Olan Bireylerin Yaşam Tarzlarının Belirlenmesi

Determination of Life Styles of Individuals with Vitamin D Deficiency

Mediha Çetin, Emine Kıyak*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi, Ankara, Türkiye

*Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Öz

Amaç: Bu araştırma vitamin D eksikliği olan bireylerin yaşam tarzlarının belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı özellikteki bu araştırma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolik Hastalıklar Polikliniği'ne Nisan-Ekim 2015 tarihleri arasında gelen ve vitamin D eksikliği olan 250 birey ile yapıldı. Verilerin toplanmasında anket formu kullanıldı.

Bulgular: Bireylerin ortalama vitamin D düzeylerinin $11,82 \pm 5,73$ olduğu tespit edildi. Bireylerin %80,8'inin vitamin D takviyesi kullanmadığı, takviye kullanmayanların ve vitamin D damla kullananların vitamin D düzeylerinin önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi ($p=0,000$). Tanı süresi 6 aydan az olanların güneş kremi kullanmayanların koyu ve buğday tenlilerin, balık ve peynir hiç yemeyenlerin vitamin D düzeylerinin önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Güneşlenmeyenlerin (%21,2), 11.00-15.00 saatleri dışında (%97,6), kapalı kıyafetle güneşlenenlerin (%76,4) ve BKİ 30'un altında olanların (%58,4) vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Sonuç: Vitamin D takviyesi kullanmayan, takviye olarak vitamin D damla kullanan, tanı süresi 6 aydan az olan, güneş kremi kullanmayan, balık ve peynir hiç yemeyen, koyu ve buğday tenli bireylerin vitamin D düzeylerinin önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: D vitamini eksikliği, yaşam tarzı, giyim, güneşlenme, balık

Abstract

Objective: This study was conducted to find the lifestyles of individuals with vitamin D deficiency.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted on 250 individuals with vitamin D deficiency who referred to Erzurum Region Training and Research Hospital Endocrine and Metabolic Diseases Outpatient Clinic between April 2015 and October 2015. Questionnaires were used to collect the data.

Results: Average vitamin D levels of the individuals were found as 11.82 ± 5.73 . It was found that 80.8% of the individuals did not use the vitamin D supplement, while vitamin D levels of those who did not use the supplement and those who used vitamin D drops were found to have significantly low vitamin D levels ($p=0.000$). Vitamin D levels of the individuals who had a diagnosis period of less than 6 months, those who did not use sun cream, those who were dark and wheat-skinned, those who did not eat fish and those who did not eat cheese were found to be significantly low ($p<0.05$). Vitamin D levels of the individuals who did not sunbathe (21.2%), those who sunbathe at hours other than 11 and 15 (97.6%), those who sunbathe with covered clothes (76.4%) and those who BMI under 30 (58.4%), was found to be low, while no statistically significant difference was found between them ($p>0.05$).

Conclusion: Individuals who did not take vitamin D supplement, those who used vitamin D drops, those who had a diagnosis period of less than 6 months, those who did not use sun cream, those who did not eat fish and cheese and those who were dark and wheat-skinned had significantly low vitamin D levels.

Keywords: Vitamin D deficiency, lifestyle, clothing, sunbathing, fish

Giriş

Güneş ışığı vitamini olarak tanımlanan vitamin D kolesterolden meydana gelen steroid bir hormondur. Yiyeceklerde az bulunan vitamin D çoğunlukla insan derisinin güneşin ultraviyole B ışınlarına (UVB) maruz kalmasıyla sentezlenmektedir (1). Deri hücrelerinde bulunan 7-dehidrokolesterolden UVB ışınları katkısıyla previtamin D oluşmakta ve kolekalsiferole (provitamin D) dönüşmektedir. Provitamin D karaciğerde inaktif vitamin D₃ olan kalsidiol [25-(OH)D] ve böbrekte aktif vitamin D₃ olan kalsitriol [1,25-(OH)D] dönüşmektedir (2). Kas-iskelet sistemi sağlığı için vitamin D düzeyinin en az 30 ng/mL olması gerektiği, kalsidiol değerinin 20 ng/mL'nin altında olması vitamin D eksikliği ve 21-29 ng/mL arasında olması vitamin D yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (3).

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği bir milyardan fazla çocuk ve yetişkini etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Vitamin D eksikliğinin preeklampsi, ölümcül kanserler, tip 2 diyabet, otoimmün, bulaşıcı, kalp-damar ve nörolojik hastalıklar başta olmak üzere çok sayıda akut ve kronik hastalıkla ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Özellikle doğrudan güneş ışığına maruz kalmayan, deri rengi koyu, hamile, obez, çocuk ve yetişkinlerin yüksek riskli gruplar olduğu belirtilmektedir (3). Ege bölgesinde yapılan araştırmada, bireylerin %74,9'unda vitamin D yetersizliği, %13,8'inde ise vitamin D eksikliği olduğu tespit edilmiştir (4). Ülkemizde yaz aylarında yürütülen bir araştırmaya göre 14-44 yaş arasındaki kadınlarda vitamin D yetersizliği oranının %44-100 arasında olduğu bulunmuştur (5). İzmir ve Erzurum'daki hamile kadınların vitamin D düzeylerinin incelendiği çalışmada, İzmir'deki kadınların %62,4'ünde, Erzurum'dakilerin ise %93,2'sinde vitamin D eksikliği ya da yetersizliği olduğu bulunmuştur (6).

D vitamini kaynakları deriden sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferoldur (vitamin D₂). Besinlerde genel olarak az oranda bulunan vitamin D yağlı balıklarda fazla miktarda bulunurken, süt ve süt ürünlerinde ise az miktarda bulunmaktadır. Normal koşullarda vitamin D'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride yapılmaktadır (7,8). UVB'nin yeryüzüne ulaşmasını veya insan derisine geçmesini engelleyen durumlar vitamin D eksikliğine neden olmaktadır. Yeryüzüne ulaşan UVB ışın miktarı, mevsim, günün saati, dönence, rakım ve atmosfer koşullarına bağlı olarak değişmektedir. Deride vitamin D sentezi için güneş ışığının zirve açısı önemli olup zirve açısı arttıkça UVB ışınlarının kat edeceği mesafe artar ve daha az miktarda ışın deriye ulaşır. Bu durum özellikle kış aylarında 35. kuzey paralelinin üstünde ve 35. güney paralelin altında kalan bölgelerde görülen vitamin D yetersizliğinin nedenini açıklamaktadır (6,8,9). Özellikle kış mevsiminde ve kadınlarda daha fazla D vitamini eksikliği görüldüğü belirtilmiştir (10). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada kış aylarında D vitamini yetersizliği sıklığı %57,11 iken, yaz aylarında bu oranın %42,89 olduğu bulunmuştur (11).

Güneşlenme ile deriden yeterli miktarda vitamin D sentezinin yapılabilmesi için güneşlenme süresi ve güneş ışınlarına maruz bırakılan derinin yüzey alanının önemli olduğu belirtilmiştir (12). Hemşirenin giyim tarzı, güneşlenirken nasıl giyileceği,

güneşlenme zamanı, vitamin D içeren besinler, vitamin D takviyesi kullanımı ve vitamin D'nin önemi konusunda topluma bilgi vererek D vitamini farkındalığını artırmada önemli rolü olduğu belirtilmektedir (13). Bölgemiz coğrafi konumu ve geleneksel giyim tarzına sahip olması nedeniyle vitamin D eksikliği açısından ciddi risk taşımaktadır.

Bu çalışma vitamin D eksikliği olan bireylerin egzersiz yapma, güneşlenme, giyim tarzı, güneş kremi kullanma, süt içme, balık, peynir ve yoğurt yeme gibi yaşam tarzları ve vitamin D düzeyine etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı özellikteki araştırma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolik Hastalıklar Polikliniğine Nisan-Ekim 2015 tarihleri arasında gelen ve vitamin D eksikliği olan 250 birey ile yapıldı.

Araştırmanın evrenini endokrin ve metabolik hastalıklar Polikliniği'ne Nisan-Ekim 2015 tarihleri arasında gelen ve vitamin D eksikliği olan 262 birey oluşturdu. Herhangi bir örnekleme yöntemine gidilmeksizin evrenin tamamının alınması hedeflendi ancak 12 birey araştırmaya katılmayı kabul etmediği için araştırma dışı bırakıldı ve araştırma 250 birey ile tamamlandı. Araştırmanın 0,05 anlamlılık düzeyinde, %95 güven aralığında, etki büyüklüğünün 1,21 ve gücünün %99 olduğu belirlendi (14). Araştırmaya katılmayı kabul eden, 18 yaşından büyük, kalsidiol değeri 20 ng/mL'nin altında olan ve iletişim kurulabilen bireyler alındı. Kalsidiol değeri 20 ng/mL'nin üzerinde olan ve çalışmaya katılmak istemeyen bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Araştırma verilerinin toplanmasında anket formu kullanıldı. Anket formu araştırmacılar tarafından literatür bilgileri doğrultusunda hazırlandı (6,9). Anket formunda bireylerin sosyo-demografik özellikleri (yaş, eğitim, meslek, çalışma ve medeni durum), klinik özellikleri [kemik ağrısı, sabah yorgunluğu, deri rengi, beden kitle indeksi (BKİ), tanı süresi, vitamin D takviyesi kullanma ve vitamin D düzeyi] ve yaşam tarzlarını (egzersiz yapma, güneşlenme, giyim tarzı, güneş kremi kullanma, süt içme, balık, peynir ve yoğurt yeme) içeren toplam 28 soru bulunmaktadır. Anket formundaki veriler poliklinikte bulunan boş bir odada aynı araştırmacı tarafından tüm bireylerle yüz yüze görüşülerek toplandı. Yine aynı araştırmacı tarafından aynı mezura ile bireylerin bel ve kalça çevresi ve poliklinikte bulunan boy kilo ölçer baskül cihazı ile boy ve kilo ölçümleri yapıldı.

Araştırmaya katılan tüm bireylere bilgi verilerek onamları alındı. Araştırma için Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nden etik kurul izni (karar no: 04, tarih: 10.03.2015) ve Erzurum Kamu Hastaneler Birliği'nden kurum izni (no: 98003106-774/5631) alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS for Windows 17 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığını incelemek için Skewness ve

Kurtosis analizleri kullanıldı. İkili değişkenlerin vitamin D düzeyi ile karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi, ikiden fazla olan değişkenlerin karşılaştırılmasında varyans analizi ve bireylerin yaş, bel çevresi ve kalça çevresi ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson (yaş ve kalça çevresi) ve Spearman (bel çevresi) korelasyon analizleri kullanıldı. İleri analizde Dunnet C testi kullanıldı.

Bulgular

Bireylerin %28,4'ünün ilköğretim mezunu, %68,4'ünün ev hanımı, %82'sinin evli olduğu, %75,6'sının çalışmadığı ve %10'unun sigara içtiği tespit edildi. Bireylerin ortalama vitamin D düzeyinin 11,82±5,73 ng/mL olduğu tespit edildi. Kemik ağrısı olanlarda vitamin D düzeyi yüksek, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Sabah yorgunluğu ve solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Ten rengi ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,013). Yapılan ileri analizde (Dunnet C); koyu ve buğday tenlilerin vitamin D düzeyinin açık tenlilerden daha düşük olduğu belirlendi. BKİ 30'un altında olanlarda vitamin D düzeyi düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Tanı süresi ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001). Yapılan ileri analizde (Dunnet C); tanı süresi 6 aydan az olanların vitamin D düzeyinin 6 ayla 1 yıl olanlardan daha düşük olduğu belirlendi. Vitamin D takviyesi kullanma ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Bireylerin yaş, bel çevresi ve kalça çevresi ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 1).

Egzersiz yapma ve evin güneş alma durumu ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Güneşlenmeyende vitamin D düzeyi daha düşük, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Güneş kremi kullanma ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,002). On bir-on beş saatleri dışında güneşlenenlerde vitamin D düzeyi daha düşük, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Günlük giyim tarzı ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Mayoyla güneşlenende vitamin D düzeyi yüksek ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Balık yeme sıklığı ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,024). Yapılan ileri analizde (Dunnet C); hiç balık yemeyenlerin vitamin D düzeyinin, haftada bir ve ayda bir kez yiyenlerden düşük olduğu belirlendi. Peynir yeme sıklığı ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,015). Yapılan ileri analizde (Dunnet C); hiç peynir yemeyenlerin vitamin D düzeyi her sabah ve haftada birkaç kez yiyenlerden düşük olduğu belirlendi. Süt içme ve yoğurt yeme sıklığı ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 2).

Tartışma

Vitamin D eksikliği olan bireylerin egzersiz yapma, güneşlenme, giyim tarzı, güneş kremi kullanma, süt içme, balık, peynir ve yoğurt yeme gibi yaşam tarzları ve vitamin D düzeyine etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan araştırmadan elde edilen bulgular ilgili literatür ile tartışıldı.

Araştırmaya katılan bireylerin ortalama vitamin D düzeylerinin 11,82 ng/mL olduğu tespit edildi. Genellikle yıl boyunca güneş alan Ege Bölgesi'nde yaşayanların vitamin D düzeyinin 16,9±13,09 ng/mL olduğu bulunmuştur (4). Kanadalı sağlıklı kadınlarda vitamin D düzeyinin kış (22,90 ng/mL), ilkbahar (25,20 ng/mL) ve sonbaharda (21,10 ng/mL) düşük, yazın (28,60 ng/mL) ise yüksek olduğu bulunmuştur (15). ABD'de 4.495 kişinin katıldığı bir çalışmada, vitamin D düzeyinin ortalama 19,90 ng/mL, erkeklerde 20,10 ng/mL ve kadınlarda 19,80 ng/mL olduğu bulunmuştur (16). Dünya çapında birçok merkezden veri toplanarak yapılan çalışmada vitamin D eksikliğinin tüm dünyayı etkileyen bir sağlık sorunu olduğunu ve 1.210 kadının katıldığı bu çalışmada vitamin D düzeyinin 20,60 nmol/L (8,40 ng/mL) olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca; hamile kadınlar, çocuklar, siyahi kadınlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanların ve yaşlıların risk altında olduğu belirtilmiştir (17).

Çalışmaya katılan bireylerin %71,2'sinin açık, %22'sinin buğday ve %6,8'inin koyu tenli olduğu, koyu ve buğday tenlilerin vitamin D düzeylerinin önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi. Amerika'da yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği prevalansının beyaz ırkta (%30,9) düşük, siyah ırkta (%82,1) yüksek ve koyu ten rengine sahip İspanyol kökenli Güney Amerika'lılarda da (%62,90) yüksek olduğu bulunmuştur (18). Pigmentasyon arttıkça yani deri rengi koyulaştıkça deride previtamin D'nin provitamin D'ye dönüşümünü zorlaştırdığı ve koyu renkli ya da siyahi kişilerde yeterli vitamin D absorpsiyonu olabilmesi için daha fazla güneş ışığına maruz kalınması gerektiği belirtilmiştir (9,19). Çalışmaya katılan bireylerin ten rengi koyulaştıkça vitamin D düzeyinin düştüğü sonucu literatürü destekler niteliktedir.

Bireylerin çoğunun (%80) güneş kremi kullanmadığı ve güneş kremi kullanmayanların vitamin D düzeyinin önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi. Az oranda bireyin (%20) güneş kremi tatile gittiklerinde ve mayo giydiklerinde kullandıkları saptandı. Güneş kreminin deri üzerinde bariyer oluşturduğu, UVB ışınlarının deride absorbe olmasını engellediği ve derinin epidermis dokusundaki vitamin D sentezini azalttığı belirtilmektedir (7,9). Kore'de yapılan çalışmada ise güneş kremi kullanan ve kullanmayan bireylerin vitamin D düzeylerinin hemen hemen birbirine yakın olduğu bulunmuştur (20). İngiltere'de yapılan bir çalışmada kullanılan güneş kremi miktarı ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği araştırmada kullanılan güneş kreminin miktarının artmasıyla vitamin D düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (21). Güneş kremi kullanımının vitamin D üzerindeki etkisine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu, güneş koruyucu kullanmanın serum vitamin D konsantrasyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı ve güneş kremi kullanımına bağlı vitamin D eksikliği riskinin düşük olduğunu belirtilmiştir (22).

Tablo 1. Bireylerin demografik/ klinik özellikleri ve vitamin D düzeyleri (n=250)					
Bireylerin özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)	Vitamin D ort ± SS	Test değeri	p
Eğitim durumu					
Okuryazar değil	64	25,6	11,76±5,41	F: 1,696	0,152
Okuryazar	29	11,6	10,02±5,74		
İlköğretim	71	28,4	12,59±6,45		
Lise	22	8,8	10,15±6,29		
Yükseköğretim	64	25,6	12,42±4,79		
Meslek					
Ev hanımı	171	68,4	12,03±6,09	F: 2,270	0,081
Memur	48	19,2	12,59±5,17		
İşçi	13	5,2	10,33±4,43		
İşsiz	18	7,2	8,88±3,06		
Çalışma durumu					
Çalışıyor	61	24,4	12,10±5,07	t: 0,444	0,657
Çalışmıyor	189	75,6	11,73±5,94		
Medeni durum					
Evli	205	82	12,11±5,85	t: 1,896	0,062
Bekâr	45	18	10,51±4,94		
Sigara içme					
Evet	25	10	11,62±5,82	t: -0,164	0,870
Hayır	225	90	12,24±5,56		
Kemik ağrısı					
Var	204	81,6	13,23±6,50	t: 0,515	0,607
Yok	46	18,4	10,94±5,02		
Solunum yolu enfeksiyonu geçirme					
Çok sık	35	14	11,69±5,97	t: -0,147	0,883
Sadece kış aylarında	215	86	11,84±5,71		
Sabah yorgunluğu					
Var	213	85,2	11,91±6,09	t: -1,487	0,142
Yok	37	14,8	11,71±5,28		
Ten rengi					
Açık tenli	178	71,2	12,48±6,10	F: 4,435	0,013
Buğday tenli	55	22	10,45±4,55		
Koyu tenli	17	6,8	9,37±3,48		
BKİ (kg/m²)					
<30	146	58,4	11,43±5,13	t: -1,229	0,220
>30	104	41,6	12,37±6,47		
Tanı süresi					
6 aydan az	216	86,4	11,29±5,21	F: 7,806	0,001
6 ay-1 yıl	19	7,6	16,19±8,74		
1 yıldan fazla	15	6	13,88±5,85		
Vitamin D takviyesi					
Kullanmıyor	202	80,8	10,89±4,96	t: -4,53	0,000
Kullanıyor	48	19,2	15,74±7,01		
Takviye türü					
Vitamin D damla	3	6,3	8,47±0,06	t: -7,797	0,000
Vitamin D ampul	45	93,8	15,84±7,03		
	n	Min-maks	Ort ± SS		
Vitamin D düzeyi (ng/mL)	250	3-19	11,82±5,73	-	-
Yaş (yıl)	250	18-71	41,56±13,64	r=0,083	0,189
Bel çevresi (cm)	250	60-121	88,29±16,71	*r=0,057	0,368
Kalça çevresi (cm)	250	80-143	107,72±11,63	r=0,108	0,088

*r: Spearman korelasyon analizi, BKİ: Beden kitle indeksi, F: Varyans analizi, t: Bağımsız gruplarda t-testi, r: Pearson korelasyon analizi, min: Minimum, maks: Maksimum, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Tablo 2. Bireylerin yaşam tarzları ve vitamin D düzeyleri (n=250)					
Bireylerin yaşam tarzları	Sayı (n)	Yüzde (%)	Vitamin D ort ± SS	Test değeri	p
Egzersiz yapma					
Evet	168	67,2	11,81±5,56	t: 0,807	0,420
Hayır	82	32,8	11,87±6,37		
Evin güneş alması					
Alıyor	218	87,2	11,93±5,91	t: -1,040	0,303
Almıyor	32	12,8	11,05±4,27		
Güneşlenme durumu					
Güneşlenirim	197	78,8	14,07±5,25	t: 0,528	0,598
Güneşlenmem	53	21,2	11,26±5,72		
Güneş kremi kullanma					
Kullanırım	50	20	12,45±6,15	t: -3,161	0,002
Kullanmam	200	80	11,35±5,37		
Güneşlenme zamanı					
11-15 saatleri dışında	244	97,6	11,76±5,77	t: -1,102	0,272
11-15 saatleri arası	6	2,4	14,37±3,30		
Günlük giyim tarzı					
Tesettür (çarşaf, peçe, eldiven)	38	15,2	12,22±4,12	F: 1,596	0,191
Sadece el ve yüz açık	158	63,2	11,34±6,32		
Yüz, boyun ve kollar açık	23	9,2	11,91±3,98		
Güneşlenirken giyim tarzı					
Kapalı kıyafet	191	76,4	11,44±5,71	F: 1,826	0,163
Kol ve bacaklar kısmen açık	32	12,8	12,95±6,49		
Mayo	27	10,8	13,19±4,63		
Balık yeme					
Hiç	87	34,8	10,56±4,96	F: 2,851	0,024
2-3 ayda bir	69	27,6	11,49±6,40		
Ayda bir	56	22,4	13,11±6,07		
2-3 haftada bir kez	22	8,8	12,69±4,24		
Haftada bir kez	16	6,4	14,43±5,83		
Balık yağı tüketme					
Hayır	250	100	-	-	-
Süt içme					
Hiç	76	30,4	11,64±5,91	F: 0,921	0,431
Ayda birkaç bardak	40	16	13,18±7,01		
Haftada birkaç bardak	91	36,4	11,42±5,00		
Günde bir bardak	43	17,2	11,73±5,56		
Peynir yeme					
Hiç	14	5,6	7,61±2,11	F: 4,281	0,015
Haftada birkaç gün	20	8	11,35±4,50		
Her sabah	216	86,4	12,14±5,89		
Yoğurt yeme					
Hiç	9	3,6	9,16±1,62	F: 1,107	0,347
Her gün	113	45,2	12,37±6,59		
Haftada birkaç kase	111	44,4	11,54±4,89		
Ayda birkaç kase	17	6,8	11,43±5,88		

F: Varyans analizi, t: Bağımsız gruplarda t-testi, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Çalışmada bireylerin %34,8'inin hiç balık yemediği, hiç balık yemeyenlerin (10,56 ng/mL) vitamin D düzeylerinin ayda bir (13,18 ng/mL) ve haftada bir kez (14,43 ng/mL) yiyenlerden önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca çalışmaya katılan bireylerin hiçbirinin balık yağı takviyesi almadığı tespit edildi. Çalışmamızda balık yeme sıklığı arttıkça vitamin D düzeyinin arttığı belirlendi. Kore'de yapılan çalışmada genç yetişkin kadınların balık tüketme sıklığı arttıkça vitamin D düzeyinin arttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada ayda en az bir kez veya daha az tüketenlerin vitamin D düzeylerinin 10,4 ng/mL, ayda 2-3 kez tüketenlerin 11,04 ng/mL ve hafta da 2-3 kez tüketenlerin 11,95 ng/mL olduğu bulunmuştur (20). Balık tüketimi fazla olan Norveç'te yapılan çalışmada haftada 2 defadan fazla balık tüketen kişilerin vitamin D düzeylerinin normal olduğu bulunmuştur (23). Morina, somon ve sardalya gibi yağlı balıkların en iyi besinsel vitamin D kaynakları olduğu belirtilmektedir (24). Uluslararası bir çalışmada, Avrupa'da en yüksek vitamin D düzeyinin İsveç ve Norveç'te olduğu ve bu sonucun yağlı balık ve balık yağının fazla tüketilmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (17). Balık tüketiminin artırılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Bireylerin %86,4'ünün her sabah peynir yediği, hiç peynir yemeyenlerin (7,61 ng/mL) vitamin D düzeyinin haftada birkaç kez (11,35 ng/mL) ve her sabah (12,14 ng/mL) yiyenlerden önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi. Bireylerin peynir yeme sıklığı arttıkça vitamin D düzeyinin de arttığı belirlenmiştir. Vitamin D eksikliği olan adölesanların %90,3'ünün hiç süt, %28,3'ünün hiç peynir tüketmedikleri bulunmuştur (25). Çalışmamızdaki bireylerin %30,4'ünün hiç süt içmediği, süt içme ve yoğurt yeme sıklığı ile vitamin D düzeyleri arasında önemli bir fark olmadığı bulundu. Süt tüketimi ile vitamin D arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (26). Süt ve süt ürünlerinin normal tüketimiyle günlük vitamin D ihtiyacının karşılanamayacağı belirtilmiştir (24). Süt ve süt ürünlerine vitamin D takviyesi eklenerek tüketildiğinde D vitamini eksikliğinin azaltılmasında etkili olabileceği belirtilmiştir (27).

Çalışmaya katılan bireylerin sadece %12,4'ünün açık kıyafet giydiği, günlük giyim tarzı açık olan bireylerin vitamin D düzeyinin yüksek olduğu ancak önemli bir fark olmadığı tespit edildi. Bireylerin sadece %10,8'inin güneşlenirken mayo giydiği, güneşlenirken giyimleri açıktan kapalıya doğru gittikçe vitamin D düzeyinin düştüğü ancak aralarında önemli bir fark olmadığı bulundu. Vitamin D'nin deriye ulaşmasını etkileyen faktörlerden biri de giyim tarzıdır (9). Kadınların tamamen kapalı giyindiği Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada kadınların %63,5'inde vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olduğu tespit edilmiştir (28). Tunus'ta peçeli kadınların vitamin D düzeyinin 14 ng/mL, peçesizlerin ise 17,20 ng/mL olduğu tespit edilmiştir (29). İsveç'te yapılan bir çalışmada birinci grup sadece el ve yüzü, ikinci grup vücudun üst kısmı ve üçüncü grup tüm vücudu açık olacak şekilde UVB ışınlarına maruz bırakılmıştır. Güneşlenmeden önce ve 24 saat sonra vitamin D düzeyleri kontrol edilmiştir. Vücudunun üst kısmı ile tüm vücudu açık olanlar arasında önemli fark bulunmazken vücudunun üst kısmı açık olanların vitamin D

düzeylerinin sadece el ve yüzü açık olanlardan önemli bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (19). Giyim şekli, güneş kremi kullanma, güneşlenme, yerin lokalizasyonu ve mevsimin vitamin D düzeyini etkilediği belirtilmektedir (30). Vücudun mayoyla 1 minimal eritemal doza (derinin hafif kırmızı renk alması) maruz kalması ağızdan alınan 10.000-25.000 IU vitamin D dozuna eşit miktarda serum vitamin D düzeyinde artış sağlamaktadır (12). Kapalı giyim tarzı nedeniyle ülkemizdeki kadın nüfusun önemli bölümünün uygun, düzenli ve sürekli güneşten yararlanamamaları nedeniyle görülen D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğu belirtilmiştir (24). Çalışmanın yapıldığı bölgemizdeki kadınlarda vitamin D düzeyinin düşük olmasının en önemli nedenlerinden birisi de kapalı giyim tarzına sahip olmalarıdır.

Çalışmada ilginç bir şekilde BKİ 30'un altında olan bireylerin vitamin D düzeylerinin düşük ancak aralarındaki farkın önemli olmadığı bulundu. BKİ'nin 30'dan büyük olmasının vitamin D eksikliği riskini artırdığı belirtilmektedir (2,31). Obezlerde vitamin D'nin yağ dokusunda depolandığı, aktif olarak kullanılmadığı ve vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (32). Kore'de yapılan bir çalışmada BKİ normal olanlarda vitamin D düzeyinin (11,14 ng/mL) yüksek, obezlerde ise (10,33 ng/mL) düşük olduğu bulunmuştur (20). BKİ'nin vitamin D düzeyini etkilediği ve obezite ile düşük vitamin D düzeyi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (30).

Çalışmada bireylerin büyük çoğunluğunun (%80,8) vitamin D takviyesi kullanmadığı ve kullanmayanların (10,89 ng/mL) vitamin D düzeyinin önemli bir şekilde düşük olduğu bulundu. Büyük çoğunun (%93,8) vitamin D ampul kullandığı ve ampul kullananların vitamin D düzeylerinin (15,84 ng/mL) damla kullananlardan (8,47 ng/mL) önemli bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Bu çalışmada bireylerin çok azının vitamin D damla kullandığı (%6,3) bulundu.

D vitamini takviyesi için güvenli üst seviye konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur. Çok sayıda kurum ve bilimsel kuruluş optimum serum vitamin D konsantrasyonları hakkında D vitamini takviyesi ve rehberlik için öneriler geliştirmiştir. Hedef vitamin D düzeyi, yaş, vücut ağırlığı, kronik hastalık durumu ve etnik kökene bağlı olarak vitamin D dozlarını günlük 400 ile 2.000 international unit (IU) önerilmektedir. Vitamin D'nin doz ayarının kullanıma hazır kapsüller ve likit formuyla daha kontrollü yapılabileceği belirtilmiştir (33). Endocrine Society tarafından önerilen günlük üst limit 10.000 IU/gün iken, Institute of Medicine (IOM) 4.000 IU/gün altında kalmayı önermektedir (34). Heaney ve ark. (35) uzun süreler boyunca günlük 10.000 IU vitamin D takviyesinin sağlıklı erişkinlerde olumsuz etkilere neden olmadığını gösterdi, ancak bazı çalışmalar da günlük 10.000 IU vitamin D takviyesinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu belirtti (34). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise, tek bir yüksek doz vitamin D (yılda bir kez 500.000 IU) ile tedavi edilen yaşlı kadınlarda düşme ve kırık riskinde artışa neden olduğu gösterildi (36). Küresel D vitamini eksikliğinin olumsuz sağlık sonuçlarını önlemek için, makul güneşe maruz kalma önerilerinin yapılması, D vitamini gıda takviye programlarının artırılması ve

gerektiğinde D vitamini takviyesi alınmasının teşvik edilmesi gerektiği belirtilmiştir (37).

Bireylerin %81,6'sında kemik ağrısı, %85,2'sinde sabah yorgunluğu olduğu ancak kemik ağrısı ve sabah yorgunluğu ile vitamin D düzeyi arasında önemli bir fark olmadığı bulundu. Çalışmamızla benzer şekilde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan bireylerin %83,3'ünde kas ve derin kemik ağrısı, %100'ünde ise yorgunluk ve halsizlik olduğu tespit edilmiştir (38).

Katılımcı sayısının az olması, erkek katılımcı ve kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Bireylerin ortalama vitamin D düzeyinin 11,82±5,73 ng/mL olduğu tespit edildi. Vitamin D takviyesi kullanmayan, vitamin D damla kullanan, tanı süresi 6 aydan az olan, güneş kremi kullanmayan, hiç balık ve peynir yemeyen, koyu ve buğday tenli bireylerin vitamin D düzeylerinin önemli bir şekilde düşük olduğu tespit edildi. Güneşlenmeyen, BKİ'yi 30'un altında olan, 11-15 saatleri dışında ve kapalı kıyafetle güneşlenenlerin vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ancak aralarında önemli bir fark olmadığı bulundu. Bireylerin yaş, bel çevresi ve kalça çevresi ile vitamin D düzeyi arasında önemli bir ilişki olmadığı tespit edildi. Bu sonuçlar doğrultusunda vitamin D eksikliği olan bireylerin D vitamini takviyesi kullanmaları, balık ve peynir tüketimini arttırmaları, 11-15 saatleri arasında güneşlenmeleri, ten rengi koyu olanların daha uzun süre güneşlenmeleri ve güneşlenirken mayo giymeleri önerilmektedir. Toplumda D vitamini farkındalığını arttırmak için eğitimler yapılması, kamu spotlarının hazırlanması, televizyon reklamları, ilanlar, bilgilendirme kampanyaları ve web sayfalarının düzenlenmesi önerilmektedir. Ayrıca ülkemizde D vitamini gıda takviye programlarının geliştirilmesi önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nden etik kurul izni (karar no: 04, tarih: 10.03.2015) ve Erzurum Kamu Hastaneler Birliği'nden kurum izni (no: 98003106-774/5631) alındı.

Hasta Onayı: Araştırmaya katılan tüm bireylere bilgi verilerek onamları alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ç., E.K., Dizayn: M.Ç., E.K., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., Analiz veya Yorumlama: M.Ç., E.K., Literatür Arama: M.Ç., E.K., Yazan: M.Ç., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

Kaynaklar

1. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit. *Isr Med Assoc J* 2017;19:438-43.
2. Yamamoto E, Jørgensen TN. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J Autoimmun* 2019;100:7-16.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153-65.
4. 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.
5. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23:173-7.
6. Gür EB, Turan GA, Tatar S, Gökduman A, Karadeniz M, Celik G, et al. The effect of place of residence and lifestyle on vitamin D deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15:149-55.
7. Sözen T GYD. Metabolik Kemik Hastalıkları. 1. Baskı, Ankara: Ankara Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayınevi; 2013. ss. 141-53.
8. Çidem M, Karacan İ, Beytemur O, Kara S. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. *Turk J Med Sci* 2017;47:728-31.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
10. Çubukçu M, Acı R, Müderrisoğlu S. Evaluation of Vitamin D Levels According to Age, Sex and Seasonal Characteristics in Samsun. *Ankara Med J* 2019;19:769-75.
11. Türe E, Müderrisoğlu S, Acı R, Çubukçu M, Erdem MA. Evaluation of vitamin d levels in adolescents and children according to age, sex and seasonal characteristics. *Ankara Med J* 2020;20:380-6.
12. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10:94-111.
13. Collins A. Practice implications for preventing population vulnerability related to vitamin D status. *J Am Assoc Nurse Pract* 2013;25:109-18.
14. Çapık C. Use of confirmatory factor analysis in validity and reliability studie. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2014;17:196-205.
15. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
16. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United states, 2001-2006. *NCHS Data Brief* 2011;59:1-8.
17. Lips P, van Schoor N. Worldwide vitamin D status. *Vitamin D, 3rd ed. Elsevier*; 2011. p. 947-63.
18. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48-54.
19. Osmancevic A, Sandström K, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Wennberg Larkö AM, et al. Vitamin D production after UVB exposure-A comparison of exposed skin regions. *J Photochem Photobiol B* 2015;143:38-43.
20. Joh HK, Lim CS, Cho B. Lifestyle and dietary factors associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels in Korean young adults. *J Korean Med Sci* 2015;30:1110-20.
21. Faurischou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012;167:391-5.
22. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol* 2019;181:907-15.

23. Brustad M, Sandanger T, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status in a rural population of northern Norway with high fish liver consumption. *Public Health Nutr* 2004;7:783-9.
24. Baysal A. Vitamin D and Health. *Bes Diy Derg* 2014;42:89-90.
25. Al-Raddadi R, Bahijri S, Borai A, AlRaddadi Z. Prevalence of lifestyle practices that might affect bone health in relation to vitamin D status among female Saudi adolescents. *Nutrition* 2018;45:108-13.
26. AlQuaiz AM, Kazi A, Fouda M, Alyousefi N. Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency. *Arch Osteoporos* 2018;13:49.
27. Sadat-Ali M, Al Elq A, Al-Farhan M, Sadat NA. Fortification with vitamin D: Comparative study in the Saudi Arabian and US markets. *J Family Community Med* 2013;20:49-52.
28. Al-Alyani H, Al-Turki HA, Al-Essa ON, Alani FM, Sadat-Ali M. Vitamin D deficiency in Saudi Arabians: A reality or simply hype: A meta-analysis (2008-2015). *J Family Community Med* 2018;25:1-4.
29. Fuleihan GEH. Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences for children and adults. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009;7:77-93.
30. Romagnoli E, Carnevale V, Biondi P, Minisola S. Vitamin D supplementation: when and how? *J Endocrinol Invest* 2014;37:603-7.
31. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
32. Aypak C, Yıkılan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioğlu S. The Relationship of Vitamin D Status with Body Mass Index among Obese Adults. *Med Bull Haseki* 2013;51:95-8.
33. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas RM, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-35.
34. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:1498-513.
35. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
36. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
37. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013;5:51-108.
38. Karadavut KI, Başaran A, Çakıcı A. Vitamin D Deficiency in Turkish Women. *Turk J Osteoporos* 2003;9:74-9.



Fibromiyalji Sendromu ile İlgili Türkiye'deki Bilgi Sunan Web Sitelerinin Okunabilirlik, İçerik ve Kalite Açısından İncelenmesi

Investigating the Websites in Turkey that Providing Information on Fibromyalgia Syndrome by Readability, Content and Quality

© Meryem Otu, © Şerife Karagözoğlu*

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, Sivas, Türkiye

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Hemşirelik Bölümü, Sivas, Türkiye

Öz

Amaç: Fibromiyaljili hastalar için internette Türkçe olarak sunulan bilgi kaynaklarının kalitelerini, içeriğini, kullanılabilirliğini ve okunabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipteki çalışmada, fibromiyalji ile ilgili toplam 80 web sitesi dahil edilmiştir. Değerlendirmede Ateşman'ın Flech okunabilirlik formülü, DISCERN kılavuzu ve Web Sitesi Kullanılabilirlik Ölçeği'nden yararlanılmıştır.

Bulgular: Web sitelerinin %28,8'i (23) kurumsal, %2,5'i (2) derneğe ait, %53,8'i (43) kişisel, %3,8'i (3) ticari, %11,3'ü (9) medya organlarına aitti. En çok değinilen semptom %97,5 (78) ile ağrı ve en az değinilen semptom %2,5 (3) ile libido kaybı olmuştur. En çok değinilen tedavi %82,5 (66) ile medikal tedavi ve %76,3 (61) ile egzersiz olmuştur. Web sitelerinin genelinin Ateşman Flech okunabilirlik skorunun medyanı 55,55 [minimum (min): 21, maksimum (maks): 72,4], DISCERN puanı medyanı 30 (min: 20, maks: 56), Web Sitesi Kullanılabilirlik Ölçeği skor medyanı 100 (min: 88, maks: 119) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma, FM ile ilgili hastalara bilgi sunan Türkçe web sitelerinin içeriğinin zayıf, kalitesinin düşük, okunabilirliğinin zor, kullanılabilirlik düzeyinin ise yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, web sitesi, kalite, kullanılabilirlik

Abstract

Objective: To evaluate the websites in Turkey that provide information on fibromyalgia syndrome (FM) by readability, content and quality.

Materials and Methods: A total of 80 websites on fibromyalgia were included in the descriptive study. Ateşman's Flech readability formula, Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN) guide, website usability scale (WUS) was used in the evaluation.

Results: 28.8% (23) of the websites belong to corporate, 2.5% (2) to the association, 53.8% (43) to personal, 3.8% (3) to commercial, 11.3% (9) to media organs. The most cited symptom was pain at 97.5% (78) and the least mentioned symptom was loss of libido at 2.5% (3). The most cited treatment was medical treatment with 82.5% (66) and exercise with 76.3% (61). The median of the Ateşman Flech readability score of the websites in general was 55.55 [minimum (min): 21, maximum (max): 72.4], the median DISCERN score was 30 (min: 20, max: 56), the WUS score was 100 (min: 88, max: 119) found as.

Conclusion: This study revealed that Turkish websites that provide information to patients about FM have poor content, low site quality, difficult to read, and high usability.

Keywords: Fibromyalgia, website, quality, usability

Giriş

Fibromiyalji sendromu (FM), kronik yaygın ağrı ve ağrı duyarlılığında artış ile seyreden bir hastalıktır. FM'nin nedeni henüz belirlenememiş olmakla birlikte, hastalığın ortaya çıkmasında genetik, çevresel ve immünolojik faktörler ile periferik ve merkezi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

FM'de yaşanan yaygın ve kronik ağrının aynı zamanda fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalma durumu ile ilişkili olduğu da öne sürülmektedir (1). Kullanılan tanı kriterlerine göre genel popülasyonda FMS prevalansının %2-4 olduğu tahmin edilmektedir ve kadınlarda erkeklerden daha sıklıkla (2). Türkiye'deki FM prevalansı ise kadınlarda %3,6 olarak

bulunmuştur (3). FM'de sağlık hizmetlerinden yararlanma hastalığın şiddeti ile birlikte artmakta ve bu durum da, genel sağlık bakımı harcamalarına yansımaktadır. Dolaylı maliyetler toplam harcamaların çoğunluğunu oluşturmaktadır olup, hastalık süreci düşük üretkenlik, azalan çalışma saatleri, işe devamsızlık, engellilik, işsizlik, erken emekliliği beraberinde getirebilmektedir (4).

FM'nin çok faktörlü karmaşık doğası göz önüne alındığında, uzmanlar genellikle birden fazla faktörü ele alabilen tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır (5). FM'de tedavinin temel amacı semptomları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak, fiziksel fonksiyonu sürdürmek ve iyileşmeyi sağlamak olup, tedavide çoğunlukla farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar birlikte uygulanmaktadır (6). Tedavide multidisipliner yaklaşım, farmakolojik tedavi ile birlikte eğitim, egzersiz ve psikolojik (bilişsel-davranışsal) müdahaleler esastır. Hastalıkla baş etmede eğitim tek başına yeterli olmamakla birlikte, hastalık öz-yönetimini teşvik etmede ve diğer terapötik yaklaşımların etkilerini artırmada önemli bir role sahiptir. FM ile ilgili yanlış anlamaları gidermek, uygun beklentileri belirlemek, FM ve tedavisi hakkında doğru bilgi edinmek ancak nitelikli bir eğitim ile mümkün olabilmektedir (5).

Sağlık hizmetlerinin sunumunda yaşanan değişimler bireylerin sağlıklarıyla ilgili sorumluluklarını artırmıştır. Bu durum sağlık okuryazarlığının farklı bir hali olan e-sağlık okuryazarlığının önem kazanmasına neden olmuştur. E-sağlık okuryazarlığı elektronik kaynaklarda yer alan sağlık bilgilerine yönelik bir kavramdır. Bilgi ve iletişim teknolojilerinin gelişimi sağlık alanındaki bilgi kaynaklarının çeşitlenmesine ve bilgi hizmetlerinin boyut değiştirmesine katkı sağlamıştır. Günümüzde internet kullanımının artmasıyla birlikte bireyler sağlık sorunlarıyla ilgili araştırmalarını internet üzerinden yapmaya başlamıştır (7). İnternet ortamına profesyoneller tarafından sağlığa yönelik hazırlanmış birçok güncel bilgi bulunmaktadır. Ancak uluslararası düzeyde yapılan bazı çalışmalarda fibromiyalji ve kronik ağrı ile ilgili çevrimiçi bilginin kalitesinin genellikle zayıf olduğu ve içeriğin yanlış anlaşılma olasılığını artıracak şekillerde sunulduğu da iddia edilmektedir (8-10).

Bireyler fayda sağlamak amacı ile internette sağlık bilgilerini araştırırken, bu davranışları ile zarar görme olasılıklarını da artırabilmektedir. İnternette yer alan sağlık bilgilerinin çelişkili, belirsiz ve yanlış olması ya da bireylerin hiç bilmediği hastalık ve sağlık bilgilerine de erişebilmesi bireylerin sağlık konusundaki kaygı ve endişelerini artırabilmektedir (7). Buna karşın bireylerin kaliteli sağlık okuryazarlığının artması sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve yaşam kalitelerinin artmasına katkıda bulunabilmektedir (11). Literatürde uluslararası düzeyde sınırlı sayıda çalışmaya (9,10,12) ulaşılsa da, ülkemizde FM ile ilgili bilgi sağlayan internet sitelerinin kalite ve okunabilirliğine yönelik yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bağlamda çalışmamızın amacı FM'li hastalar için internette Türkçe olarak sunulan bilgi kaynaklarını belirlemek, kalitelerini, içeriğini, kullanılabilirliğini ve okunabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ülkemizde FM hakkında bilgi sağlayan web sitelerinin kalite, kullanılabilirlik, içerik ve okunabilirlik açısından analiz edildiği tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmada fibromiyalji kelimesi anahtar kelime olarak seçilmiş ve arama fibromiyalji/olarak yapılmıştır. Google (Google.com+Google.com.tr), Yandex (Yandex.com.tr), Bing (Bing.com) ve Yahoo! (Yahoo!tr.search.yahoo.com) Türkiye'de son bir yıl içerisinde "Statcounter"daki popülerliklerine göre kullanılan arama motorlarıdır (13). Bu arama motorlarındaki fibromiyalji ve kas romatizmasına yönelik bilgi kaynaklarındaki tüm aramalar Kasım 2020'de yapılmıştır.

Önbelleği ile geçmişte boşalttıktan ve bilgisayardaki konumu devre dışı bıraktıktan sonra, başka filtre uygulanmadan bağımsız olarak çevrimiçi bir arama yapılmıştır. Motorların yalnızca araştırmacıların bulunduğu yere yakın web sitelerini görüntülemesini önlemek için GPS devre dışı bırakılmıştır. Genel olarak kullanıcıların, ulaşılan ilk 20 web sitesinden sonra bilgi arayışını sürdürmedikleri öngörüsü ile her bir arama motorundan ulaşılabilen ilk 20 site incelenmek üzere seçilmiştir (9,12). Ek olarak, Türkiye de halihazırda varlık gösteren bir FM derneği olmaması gerekçesi ile diğer ilgili derneklerin (romatoloji, ağrı) web siteleri de taranmıştır.

Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya FM bilgilerinin içeren Türkçe web siteleri dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

- Sağlık profesyoneli için düzenlenmiş siteler,
- Bozuk bağlantılar,
- Yalnızca reklam sunan siteler,
- Sadece PDF, resim veya video biçiminde bilgi sunan web linkleri,
- Abonelik veya ödeme gerektiren siteler,
- İçeriğinde diğer linklerle başka sitelere bağlantı sağlayan siteler çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Ölçüm Araçları

Flesch Okunabilirlik Formülü

Web sitelerinin metinlerindeki ortalama kelime ve ortalama cümle uzunlukları belirlendikten sonra Ateşman'ın (14) Türkçe'ye uyarladığı Flesch okunabilirlik formülü kullanılarak her sitenin okunabilirlik sayısı ve okunabilirlik düzeyi belirlenmektedir. Elde edilen Flesch skoru, aşağıdaki sınıflamadan yararlanılarak okuma güçlüğü derecesine ve yaklaşık eğitim düzeyine dönüştürülebilmektedir (14,15) (formülün uygulanaşına araştırmamızın uygulanması bölümünde değinilmiştir) (Tablo 1).

Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN) Ölçeği

Web sitelerinin güvenilirlik ve bilgi kalitesinin değerlendirilmesinde; Charnock ve ark. (16) tarafından geliştirilmiş, ülkemizde ise Gökdoğan (17) tarafından Türkçeye çevrilmiş olan DISCERN ölçüm aracı kullanılmıştır. Ölçeğin kullanımı ile ilgili açıklama Gökdoğan (17) tarafından ölçek izni alınırken yapılmıştır. Ölçek sağlıklı ilgili eğitim materyallerinin güvenilirlik ve bilgi kalitesinin

Tablo 1. Ateşman Flesch skoruna göre okuma güçlüğü seviyesi ve eğitim düzeyleri

Skor	Okuma güçlüğü derecesi	Yaklaşık eğitim düzeyi
90-100	Çok kolay	4. sınıf
80-90	Kolay	5. sınıf
70-80	Hemen hemen kolay	6. sınıf
60-70	Standart	7-8. sınıf
50-60	Hemen hemen zor	Bazı liseler
30-50	Zor	Üniversite
0-30	Çok zor	Üniversite düzeyi ve üstü

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. On altı soruluk kılavuz aynı zamanda web sitelerinin kalitesini değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır. Kılavuzdaki ilk sekiz soru web sitesinde yer alan bilginin güvenilirliğini; sonraki yedi soru kalitesini ve son bir soru web sitesinin genel değerlendirmesini yapmaktadır. Sorulara 1-5 arası (1: Uygun değil, 5: Uygun) puan verilmektedir. Yanıtların toplanmasıyla kılavuzdan 15-75 aralığında bir puan elde edilmekte, 16. madde ayrı değerlendirilebilmektedir. Genel puan aralığı 16-80'dir ve ölçekten alınan puanların değerlendirilmesi, 16-29: Çok düşük; 30-42: Düşük; 43-55: Orta; 56-68: İyi ve 69-80: Mükemmel olacak şekildedir (12,16-18).

Web Sitesi Kullanılabilirlik Ölçeği (WSKÖ)

Web sitelerinin kullanılabilirliğinin ölçülmesi için Çakmak ve ark. (19) tarafından geliştirilen WSKÖ kullanılmıştır. Ölçek dört alt boyuta sahip (gezinme kolaylığı: 10 soru, tasarım: 7 soru, erişim kolaylığı: 4 soru, kullanım kolaylığı: 4 soru) toplam 25 sorudan oluşmaktadır. Ölçek, maddelerine verilecek cevaplar likert tipi beşli derecelendirme ölçeği ile toplanmaktadır. Ölçek, "Kesinlikle katılıyorum (5)", "Katılıyorum (4)", "Kararsızım (3)", "Katılmıyorum (2)" ve "Kesinlikle katılmıyorum (1)" seçeneklerinden oluşmaktadır. Ölçekteki maddelerin 21'i olumlu 4'ü ise olumsuz maddedir. Ölçekten alınacak en düşük puan 25, en yüksek puan ise 125'tir. Ölçekten alınacak yüksek puan, web sitesinin kullanılabilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. Web sitesinin genel kullanılabilirlik puanı 25-57 arası "Düşük", 58-92 arası "Orta", 93-125 arası ise "Yüksek" olarak değerlendirilmektedir (19).

Araştırmanın Uygulanması

Çalışmanın içerik incelemesinde ise FM ile ilgili çalışmalar dikkate alınarak, aşağıdaki veriler de her bir web sitesi için kaydedildi (10,12,20):

- Terminoloji (FM'yi tanımlamak için kullanılan terimler),
- Tanı konulurken yapılan işlemlere ilişkin bilgiler (hasta öyküsü, fizik muayene, hassas noktalara dayalı veya semptomatolojiye dayalı tanı, laboratuvar, görüntüleme vb.),
- Semptomlar (FM ile ilişkili semptomlar),
- Hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedaviler (tedavi türü) (ilaç tedavisi, hastanın eğitimi, psikoterapi ve egzersiz gibi),

- Tavsiyeler (uyku, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet vb.).

Flesch skorunu elde etmek için;

1. Sitedeki yazılı metindeki kelimeler sayıldı. Kısaltmalar ve semboller (örneğin; TV, 17, &, %7) tek hece olarak kabul edildi.
2. Metindeki heceler sayıldı. Kısaltmalar, figürler, semboller ve kombinasyonları tek heceli kelimeler olarak kabul edildi.
3. Metindeki cümleler sayıldı.
4. Her 100 kelimedeki hece sayısı belirlendi. Bunun için sitede yazılı metindeki toplam kelime sayısı ve hece sayısından yararlanıldı.
5. Ortalama cümle uzunluğu hesaplandı. Bunun için kelime sayısı cümle sayısına bölündü.
6. Aşağıdaki formüle göre skor saptandı:

Okunabilirlik sayısı=198,825- [40,175x(hece olarak ortalama sözcük uzunluğu)-2,610x(sözcük olarak ortalama cümle uzunluğu)] (14,15).

DISCERN kılavuzu ve WSKÖ her bir web sitesi için madde madde değerlendirilerek elde edilen toplam puan kayıt altına alınmıştır. Değerlendirme, araştırmacıdan araştırmacıya farklılık göstermemesi için tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin analizinde Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22.0 programından yararlanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen gruplarda üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test etmek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı olarak p<0,05 kabul edildi.

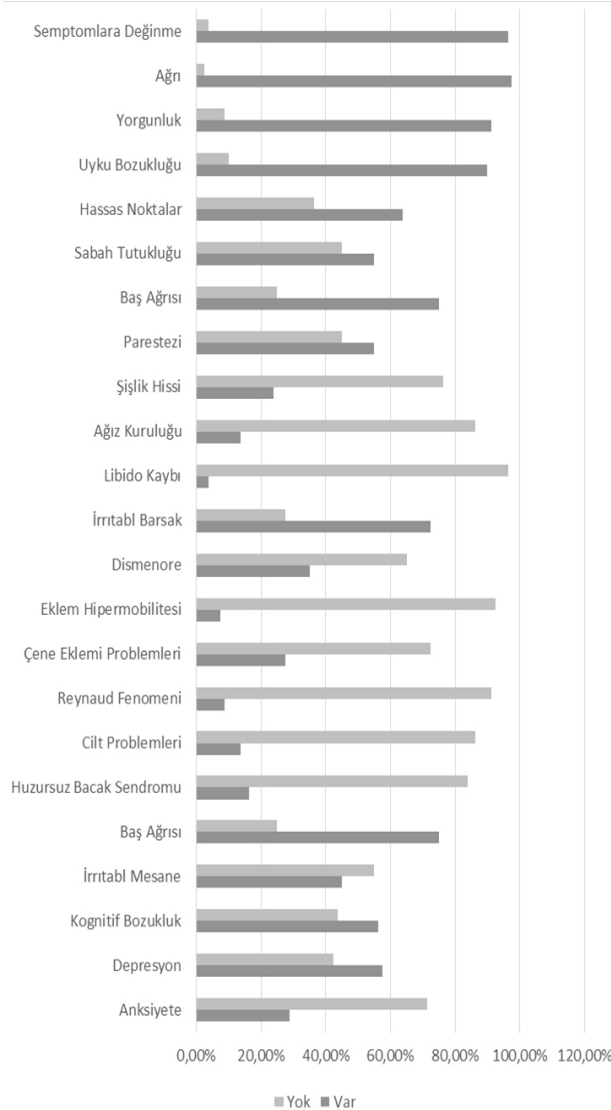
Bulgular

Arama motorları kullanılarak 148 web sitesi incelenmiştir. Çalışmanın dışlama kriterlerini uyguladıktan sonra (bir önceki arama motorundaki aynı site 54, bozuk link olan siteler 5, sadece videodan oluşan siteler 9), her bir arama motorundan birbirinden farklı 20, toplamda 80 web sitesi çalışma için incelemeye alınmıştır. Bu sitelerin %28,8'i (23) kurumsal, %2,5'i (2) derneğe ait, %53,8'i (43) kişisel, %3,8'i (3) ticari, %11,3'ü (9) medya organlarına ait web siteleridir.

Kullanılan içerik bakımından incelendiğinde, web siteleri FM'yi %46,3 (37) ile en çok kas romatizması olarak tanımlamışlardır. Diğer tanımlama ifadeleri ise %17,5 (14) ile kronik ağrı sendromu, %22,5'i (18) yumuşak doku romatizması, %13,8'i (11) diğer tanımlama ifadeleri (kas-iskelet sistemi hastalığı, kronik hastalık vb.) olacak şekildedir. İncelenen web sitelerinin tamamı FM'yi bir hastalık olarak tanımlamıştır.

Şekil 1'de web sitelerinde yer alan FM semptomlarının dağılımı bulunmaktadır. Buna göre %97,5 (78) ile ağrı, %91,3 (73) ile yorgunluk, %90 (72) ile uyku bozukluğu en çok değişilen semptomlar olmuştur. En az değişilen semptom ise %3,8 (3) ile libido kaybı olmuştur.

Web sitelerinin %53,8'inde (43) FM tanısının hasta öyküsü, fizik muayene ve benzer semptomlara neden olabilecek diğer hastalıklardan ayırt edici laboratuvar yada radyolojik incelemeler sonucu konulduğu belirtilmiştir. Şekil 2'de web sitelerin değindikleri tedaviler yer almaktadır. Sitelerin %91,3'ünde (73) çeşitli tedavi yaklaşımlarına değinilmiştir. Ayrıca %51,3 (41) ile de tedavide geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına yer verilmiştir. En çok değinilen tedavi %82,5 (66) ile medikal tedavi ve %76,3 (61) ile egzersiz olmuştur. En çok bahsedilen geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulaması %43,8 (35) ile masaj ve %36,3 (29) ile akupunktur olmuştur. Değinilen tedaviler arasında ise %2,5'er (2) oranla kineziyoterapi ve aromaterapide yer almaktadır (Şekil 2). Web sitelerinin %67,5'inde (54) FM hastaları için herhangi bir tavsiyeye rastlanmaz iken, en çok değinilen tavsiye %5 (4) ile egzersiz yaparken dikkat edilecek noktalar olmuştur. Web sitelerin sadece %3,8'inde (3) değinilen bilgilerin kaynakçasına yer verilmiştir.

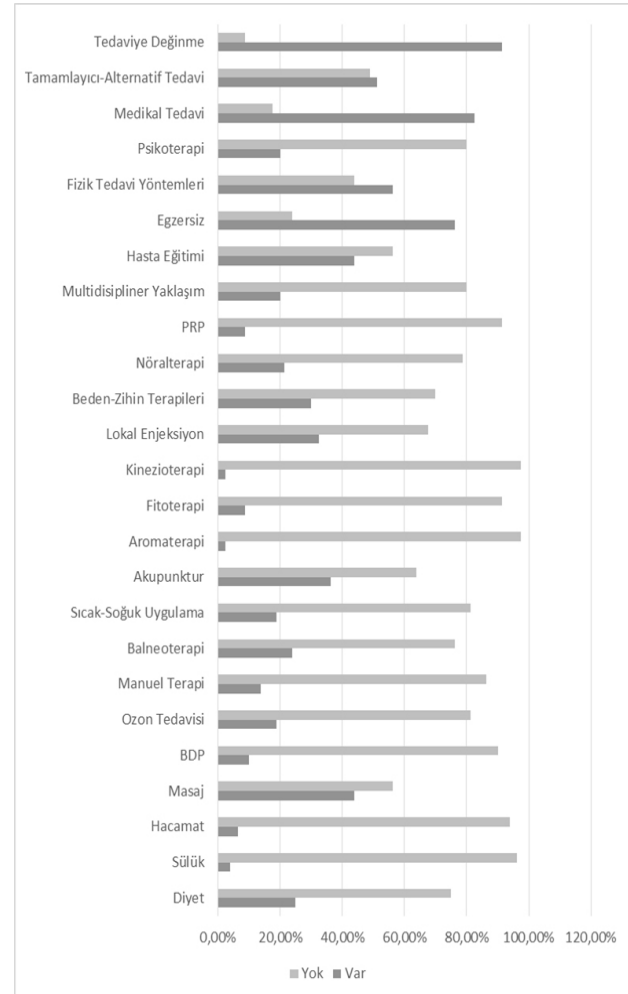


Şekil 1. Web sitelerinde değinilen FM semptomları oranları
FM: Fibromiyalji sendromu

Tablo 2'de web sitelerinin Ateşman okunabilirlik, DISCERN ve WSKÖ puanlarının site türlerine göre karşılaştırmaları yer almaktadır. Buna göre site türleri arasında Ateşman okunabilirlik ve DISCERN puanları açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,486$, $p=0,379$). Ancak site türleri arasında WSKÖ puanlarındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). İkili karşılaştırmalarda ise, bu farkın derneklere ait web sitesinin puan medyanlarından kaynaklandığı görülmüştür ($p<0,05$). Web sitelerinin genelinin Ateşman Flesch okunabilirlik skorunun medyanı 55,55 [minimum (min): 21, maksimum (maks): 72,4], DISCERN puanı medyanı 30 (min: 20, mak: 56), WSKÖ puan medyanı 100 (min: 88, maks: 119) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışma FM ile ilgili bilgi veren Türkçe web sitelerinin sağlık okuryazarlığı için kalite, içerik, okunabilirlik ve kullanılabilirlik açısından incelemek için yapılmıştır. İncelenen web sitelerinin okunabilirliği hemen hemen zor, kalite düzeyi düşük, kullanılabilirliği yüksek bulunmuştur.



Şekil 2. Web sitelerinde değinilen FM tedavi oranları
FM: Fibromiyalji sendromu, BDP: Bilişsel Davranışçı Psikoterapi

Tablo 2. Web sitelerinin Ateşman okunabilirlik, DISCERN ve WSKÖ puanlarının site türlerine göre karşılaştırmaları

	Ateşman Flesch okunabilirlik skoru	DISCERN	WSKÖ
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)
Kurumsal	56,1 (40,70-68,4)	30 (24-56)	103 (92-116)
Derneklere ait	50,1 (43,8-56,4)	40 (30-50)	117,5 (116-119)
Kişisel	53,3 (21-72)	30 (20-55)	96 (88-110)
Ticari	56,4 (55-57,1)	30 (30-33)	103 (100-105)
Medya organları	60,1 (45,1-72,4)	28 (24-40)	98 (88-105)
İstatistiksel sonuç	χ^2 : 3,447 p=0,486	χ^2 = 4,201 p= 0,379	χ^2 : 13,820 p=0,008
Genel	55,55 (21-72,4)	30 (20-56)	100 (88-119)
DISCERN: Quality Criteria for Consumer Health Information, WSKÖ: Web sitesi kullanılabilirlik ölçeği, min: Minimum, maks: Maksimum			

FM'de halen belirsiz birçok unsurun bulunması ciddi bir hastalık olarak görülmemesine ya da düşük prestijli bir hastalık olarak kabul edilmesine, hekimlerin FM tanısının meşruiyetini sorgulamasına, hasta deneyimlerinden şüphe duymasına yol açabilmektedir (21,22). Bu çalışmada incelenen web sitelerinin tamamı FM'yi bir hastalık olarak tanımlamıştır. Nitekim FM tanısının konulması ve bir hastalık olarak kabul edilmesi bu hastalarda hastalığıyla baş etmede ilk adım olması açısından önemlidir.

Web sitelerine göre FM'nin en çok değinilen semptomları ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğudur. Ağrı FM tanısının konulmasında olmazsa olmaz bir belirti olmakla birlikte, yorgunluk ve uyku bozukluğu da oldukça sık yaşanan semptomlar arasındadır (5,10,23). Ancak diğer görülen FM belirtileri hakkında verilen bilgilerin web sitelerinde yer alması değişkenlik göstermektedir. Ayrıca diğer farklı sağlık problemlerinde de görülebilecek benzer semptomların tanı sırasındaki tetkiklerle dışlanması, hastalar için yeterince açık bir biçimde değinilmemiştir. Bu durum FM hakkında bilgi arayan bireyin herhangi bir semptomu hastalığına bağlamasına ya da tam tersi farklı sorunlarının bulunduğunu düşünmesine neden olabilir. Günümüzde fibromiyaljinin kesin tedavisi bulunmamakla birlikte tedavide hastanın semptomlarının hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Bu nedenle, hasta eğitimi ile fibromiyaljinin yönetimine hasta katılımının sağlanması, uygulanan tedavi yöntemlerinin başarısı için özellikle önerilmektedir (6,20,24). Bununla birlikte ilgili web sitelerinde tüm potansiyel semptomların hassasiyetle raporlanması, hastaların semptom kontrolü ve yaşam kalitesi için önemli bir yere sahiptir. Nitekim web sitelerinde libido kaybı en az değinilen bir semptom olmasına rağmen, FM'de yaygın olarak görülebilmekte ve ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete gibi diğer semptomlardan oldukça fazla etkilenebilmektedir (25,26). Çoğunlukla hastaların konuşmaktan çekindiği bir semptom olan libido kaybının FM ile ilişkisine web sitelerinde gereken ağırlıkta yer verilmesinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Web sitelerinde FM'ye yönelik güncel geçerli olan medikal tedavi ve egzersizlerden yüksek oranda bahsedilirken, hasta eğitimi, sağlıklı beslenme ve multidisipliner yaklaşımdan

daha az bahsedilmektedir. Ayrıca henüz bilimsel olarak tam kanıtlanmamış olduğu belirtilmeden, birçok tedavi yönteminden de web sitelerinde bahsedildiği görülmektedir. Halbuki güncel kılavuzlarda, FM hastalarında henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiş olan tamamlayıcı veya yenilikçi tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmemektedir (6,20,27).

Web sitelerinin %43,8'inde tedavide hasta eğitimi vurgulanmışken, sitelerin çoğunluğunda (%67,5) tedavi, uyku hijyeni, yaşam tarzı değişikliği vb. ile ilgili önerilere rastlanmamıştır. Oysa FM'de hasta eğitimi tedavinin ilk basamağı olarak kabul edilmekte olup, hasta eğitiminin ağrı (28-30), anksiyete (29,30), yaşam kalitesi (28,29) üzerine olumlu etkileri çalışmalarla da gösterilmiştir. Bu bağlamda bireyselleştirilme ihtiyacı olmayan sağlıklı beslenme, uyku hijyeni, doğal yollardan D vitamini alımı, enerji koruma gibi konuların web sitelerinde daha çok yer almasının hastaların tedaviye uyum oranlarını artırarak, yaşam tarzı değişikliğine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Web sitelerinin genelinin Ateşman Flesch okunabilirlik skorunun medyanı 55,55 ile (50-60 hemen hemen zor) sadece bazı liselerin anlayabileceği düzeyde kalmıştır. Türkiye'de 2018-2019 dönemi ortalama eğitim süresi 8,2 yıl olarak açıklanmıştır (31). 8,2 yıl bile lise seviyesinin altında kalırken, web sitelerinin okunabilirlik seviyesinin sadece bazı lise düzeyinde olması, okunabilirliğin FM hastaları için uygun olmadığını göstermektedir.

Web sitelerinin güvenilirlik ve bilgi kalitesi DISCERN ile ölçülmüştür. Web sitelerinin genelinin 30 DISCERN skoru ile düşük kategoride değerlendirilmiştir. Bu çalışmada web sitelerinin %45'i (36) çok düşük, %51,3'ü (41) düşük, %2,5'i (2) orta ve %1,ü (1) iyi kalitede değerlendirilmiştir. Cheneguın ve ark. (12) İspanyolca web sitelerinde yaptıkları çalışmada fibromiyalji ile ilgili web sitelerinin çoğunluğunun kalitesini çok düşük olarak belirlemişlerdir (12). Basavakumar ve ark. (10) tarafından İngiltere'de FM ile ilgili çevrimiçi bilgi sunan web sitelerinin doğru, eksiksiz ve erişilebilir bilgi sunması açısından incelendiği başka bir çalışmada ise web sitelerinin kalitesi farklı bir ölçüm aracı ile değerlendirilmiş ve yine sitelerin genelinin bilgi kalitesi düşük bulunmuştur (10). Daraz ve ark. (9) ise çalışmaları ile çevrimiçi fibromiyalji bilgi kaynaklarının, düşük kaliteye ve zayıf

okunabilirliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Farklı ülkelerde yapılmış olsalar da bu çalışmaların sonuçları bizim çalışma sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda web sitelerinin 100 WSKÖ skoru ile kullanılabilirlik düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Literatürdeki FM web siteleri ile yapılan diğer çalışmalarda, sitelerin kullanılabilirlik açısından değerlendirilmesi sadece bir ölçeğin alt parametresi olarak erişim kolaylığına değinilmiştir (12). O yüzden kullanılabilirlik açısından bulgularımız diğer çalışmalarla karşılaştırılmamıştır. Kendi içinde değerlendirildiğinde ise, incelenen web sitelerinin tamamında, site sadece FM ile ilgili değildir. FM ile ilgili bilgi, site içerisinde tek bir sayfada sunulmuştur. Bu durum genel itibarı ile web sitelerinin kullanılabilirlik açısından gezinme ve kullanım kolaylığının değerlendirilmesini etkilemiştir.

Bu çalışmaya ait sonuçlar web sitelerinin incelendiği tarih aralığı ile sınırlıdır. Gelecekte başka tarihlerde sitelerin güncellenmesi ile elde edilen sonuçlar farklılık gösterebilir. Bu çalışmada tedavilere yönelik belirtilen yüzdeler tedavilerin geçerliliği ile ilgili değildir. Çalışmada yer alan tedavilerin kanıt düzeyleri farklılık gösterebilmektedir. İncelenen web sitelerinin tamamında sitenin sadece FM ile ilgili olmaması ve bilginin site içerisinde tek bir sayfada sunulması da çalışmanın sınırlılıkları arasındadır. Bu durum genel itibarı ile web sitelerinin kullanılabilirlik açısından değerlendirilmesini etkilemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışma, FM ile ilgili hastalara bilgi sunan Türkçe web sitelerinin içeriğinin zayıf, site kalitesinin düşük, okunabilirliğinin zor, kullanılabilirlik düzeyinin ise yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda ülkemizde FM ile çevrimiçi bilgi hazırlık süreçlerinde bu çalışmanın ortaya koyduğu sonuçlardan yararlanılması önerilmektedir. Bulgularımız doğrultusunda Türkçe web sitelerinde yer alan FM bilgi içeriğinin görsel ayrıntılarla zenginleştirilmesi, güncel FM bilgilerine daha ayrıntılı yer verilmesi, okunabilirlik ve kullanılabilirlik açısından FM hastalarının seviyelerinin dikkate alınması ve güncel tavsiyelere daha ayrıntılı yer verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Böylelikle bilgi edinmek için bu web sitelerini kullanan bireylerde hastalık algılarının değişebileceği, hastalıkla baş etme ve karar verme süreçlerine destek olunabileceği öngörülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma insan ya da hayvanlar üzerinde yapılmadığı için onay alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışma hasta onamı gerektirmemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.O., Ş.K., Konsept: M.O., Dizayn: M.O., Ş.K., Veri Toplama veya İşleme: M.O., Analiz veya Yorumlama: M.O., Ş.K., Literatür Arama: M.O. Yazan: M.O., Ş.K.,
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

Kaynaklar

1. Kocak I, Hizmetli S, Tas A, Karadağ A, Zontul C, Silig Y. High levels of cathepsin S and cystatin C in patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Rheum Dis* 2020;23:966-9.
2. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med* 2020;9:1219.
3. On A. The role of fibromyalgia in rheumatic diseases. *Ege Journal of Medicine* 2019;58((Suppl 1):38-42.
4. Skaer TL. Fibromyalgia: Disease Synopsis, Medication Cost Effectiveness and Economic Burden. *Pharmacoeconomics* 2014;32:457-66.
5. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare B. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain Manag* 2016;6:383-400.
6. Evci D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil* 2019;65:111-23.
7. Deniz S. Bireylerin E-Sağlık Okuryazarlığı ve Siberkondri Düzeylerinin İncelenmesi. *İnsan & İnsan* 2020;7:84-96.
8. Washington TA, Fanciullo GJ, Sorensen JA, Baird JC. Quality of chronic pain websites. *Pain Med* 2008;9:994-1000.
9. Daraz L, Macdermid JC, Wilkins S, Gibson J, Shaw L. The quality of websites addressing fibromyalgia: an assessment of quality and readability using standardised tools. *BMJ Open* 2011;1:e000152.
10. Basavakumar D, Flegg M, Eccles J, Ghezzi P. Accuracy, completeness and accessibility of online information on fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2019;39:735-42.
11. Öztürk YE, Kıracı R, Kavuncu B. Sağlık Okuryazarlığı ve Öz Yeterlilik Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. 2nd International Social and Educational Sciences Symposium; 2018 October 22-24; Konya, TURKEY; 2018. p.195-207.
12. Alioshkin Cheneguina A, Salvat Salvat I, Romay Barrero H, Torres Lacomba M. How good is online information on fibromyalgia? An analysis of quality and readability of websites on fibromyalgia in Spanish. *BMJ Open* 2020;10:e037065.
13. Search Engine Host Market Share in Turkey. URL: <https://gs.statcounter.com/search-engine-host-market-share/all/turkey> Accessed November 02, 2020.
14. Ateşman E. Türkçede okunabilirliğin ölçülmesi. *Dil Dergisi* 1997;58:171-4.
15. Kaya N, Kaya H. Hemşireler tarafından geliştirilen yazılı hasta eğitim materyallerinin okunabilirliğinin saptanması. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008;11:1-6.
16. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: An instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:105-11.
17. Gökdöğün F. Yazılı materyallerin kalitesinin gözden geçirilmesi. *Onkoloji Hemşireliği Derneği Bülteni* 2003;8-16.
18. Uğurlu Z, Akgün HS. Sağlık kurumlarına başvuran hastaların sağlık okuryazarlığının ve kullanılan eğitim materyallerinin sağlık okuryazarlığına uygunluğunun değerlendirilmesi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2019;12:96-106.
19. Çakmak EK, Güneş E, Tahsin M. Web sitesi kullanılabilirlik ölçeğinin geliştirilmesi: Geçerlik, güvenilirlik analizi ve uygulama sonuçları. *Pagem Journal of Education and Instruction* 2011;1:31-40.
20. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği. *Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri*. İstanbul: Yelken Basım; 2018.
21. Briones-Vozmediano E, Öhman A, Goicolea I, Vives-Cases C. "The complaining women": health professionals' perceptions on

- patients with fibromyalgia in Spain. *Disabil Rehabil* 2018;40:1679-85.
22. Homma M, Ishikawa H, Kiuchi T. Illness perceptions and negative responses from medical professionals in patients with fibromyalgia: Association with patient satisfaction and number of hospital visits. *Patient Educ Couns* 2018;101:532-40.
 23. İnanıcı F. Fibroyalji Sendromu. İçinde: Beyazova M, Kutsal YG, editörler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2011. ss. 2365-91.
 24. Martins MR, Gritti CC, dos Santos Junior R, de Araújo MC, Dias LC, Foss MH, et al. Randomized controlled trial of a therapeutic intervention group in patients with fibromyalgia syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2014;54:179-84.
 25. Amasyali AS, Taştaban E, Amasyali SY, Turan Y, Kazan E, Sari E, et al. Effects of low sleep quality on sexual function, in women with fibromyalgia. *Int J Impot Res* 2016;28:46-9.
 26. Hayta E, Mert DG. Potential Risk Factors Increasing the Severity of Sexual Dysfunction in Women with Fibromyalgia. *Sex Disabil* 2017;35:147-55.
 27. Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *J Pain* 2017;18:747-56.
 28. Elizagaray-Garcia I, Muriente-Gonzalez J, Gil-Martinez A. Education for patients with fibromyalgia. A systematic review of randomised clinical trials. *Rev Neurol* 2016;62:49-60.
 29. Conversano C, Poli A, Ciacchini R, Hitchcott P, Bazzichi L, Gemignani A. A psychoeducational intervention is a treatment for fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl 116):98-104.
 30. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, Toledano-Moreno S, Casas-Barragán A, Correa-Rodríguez M, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55:301-13.
 31. EĞİTİM-SEN. 2018-2019 Eğitim Öğretim Yılında Eğitimin Durumu Raporu. Available from URL: <https://egitimsen.org.tr/2018-2019-egitim-ogretim-yilinda-egitimin-durumu-raporu/> Accessed November 02, 2020.



Do Vitamin D Levels Affect Bone Mineral Density in Reproductive Women with Low Ferritin Levels?

Düşük Ferritin Düzeyine Sahip Reprodüktif Kadınlarda D Vitamini Düzeyleri Kemik Mineral Dansitesini Etkiler mi?

© Hatice Hamarat, © Göknur Yorulmaz*, © Ayşe Ekim Aydemir**, © Emel Öрге Gönüllü***, © Ahmet Musmul****, © Sinem Gürcü*****

Eskişehir City Hospital, Clinic of Internal Medicine, Eskişehir, Turkey

*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Eskişehir, Turkey

**Eskişehir City Hospital, Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Eskişehir, Turkey

***Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Sakarya, Turkey

****Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Statistics, Eskişehir, Turkey

*****Eskişehir City Hospital, Clinic of Pharmacy, Eskişehir, Turkey

Abstract

Objective: Iron deficiency anemia (IDA) is common in reproductive women. 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] deficiency is common in those with IDA. The study evaluated the effect of low ferritin on 25-(OH)D levels and bone mineral density (BMD).

Materials and Methods: One hundred forty women (15-25 years, 25-35 years, 35-45 years, 3 groups) with ferritin level <15 ng/mL and a control group of 50 healthy women were included in the study. A vitamin D level of 25-(OH)D>30.0 ng/mL was sufficient, vitamin D deficiency was defined as 25-(OH)D≥20.0, <30.0 ng/mL. Vitamin D deficiency as 25-(OH)D<20 ng/mL. Severe vitamin D deficiency 25-(OH)D<10 ng/mL. Femoral neck and lumbar spine BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry. For the diagnosis of BMD, a Z-score of <-2 was evaluated with "lower bone mineral density than expected" and "expected bone density for >2 years of age."

Results: The mean ages of the patients and healthy controls were 34±10 and 29±9 years. Serum 25-(OH)D level was found to be low in the patient group (p<0.01). Low-intensity BMD was present in the low ferritin groups (p>0.05).

Conclusion: Low vitamin D levels detected in reproductive women with anemia cause low BMD.

Keywords: Anemia, bone formation, nutrition, metabolism, vitamins

Öz

Amaç: Reprodüktif kadınlarda demir eksikliği anemisi (DEA) sık gözlenir. 25-hidroksivitamin D [25-(OH)D] eksikliği DEA olanlarda yaygındır. Ferritin düşüklüğüne bağlı oluşan 25-(OH)D eksikliğinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bu çalışma, reprodüktif kadınlarda serum ferritin düşüklüğünün 25-(OH)D seviyelerine etkisi ve KMY arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ferritin seviyeleri <15 ng/mL olan 140 üreme dönemindeki kadın (15-25 yaş, 25-35 yaş, 35-45 yaş olmak üzere 3 grup) ve 50 sağlıklı kadından oluşan bir kontrol grubu dahil edildi. Vitamin D düzeyi 25-(OH)D>30,0 ng/mL ise yeterli, 25-(OH)D≥20,0, <30,0 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, 25-(OH)D <20 ng/mL ise D vitamini eksikliği ve <10 ng/mL ise şiddetli D vitamini eksikliği olarak tanımlandı. Femur boynu ve lomber omurga KMY'si çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile ölçüldü. KMY tanısı için Z-skoru kullanıldı. Z-skoru <-2 ise "beklenenden daha düşük KMY'ye sahip" ve >-2 ise "yaş için beklenen kemik yoğunluğu" olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ve sağlıklı kontrollerin ortalama yaşı 34±10 ve 29±9 yıldır. Serum 25-(OH)D düzeyi hasta grubunda anlamlı farklılık oluşturacak kadar düşüktü (p<0,01). Düşük ferritin gruplarında, düşük yoğunluklu KMY vardı (p>0,05).

Sonuç: Anemisi olan reprodüktif kadınlarda saptanan düşük D vitamini seviyeleri düşük KMY'ye neden olur.

Anahtar kelimeler: Anemi, kemik oluşumu, beslenme, metabolizma, vitamin

Introduction

Iron deficiency anemia (IDA) is a major health problem worldwide and accounts for half of all anemia cases. IDA is more common in young women and children of reproductive age. It causes many health problems such as maternal and infant mortality and poor physical performance (1,2). One of these problems is bone development. For bone health, some vitamins and minerals in the body must be at sufficient levels, the most important of which are vitamin D and iron levels. Iron is an essential component for all living cells. It takes part in great important metabolic processes which are vital to the cell (eg oxygen transport, DNA synthesis) (3). The amount of iron storage in the body is best shown by hemosiderin in the insoluble form found in the bone marrow (4). The most accurate method for iron fixation is to stain the bone marrow sample with Prussian blue. This is an invasive and impractical method (5). For this reason, ferritin measurement is preferred to evaluate serum iron in daily use (6,7). Iron is an essential factor for enzymes associated with bone structure. Hydrolases in the collagen structure contain iron (8). Also, iron is used as a cofactor in transforming vitamin D into its active form (9). In rats with iron deficiency, it was shown that bone mineral content, bone mineral density (BMD) which is associated with bone strength, were reduced (10,11). Therefore, it was thought that the decrease in iron affects bone structure. Katsumata et al. (12) in his study, the rate of bone formation decreased in rats due to serum vitamin D [25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D)]. Many researchers studied the relation between iron in the dietary content and bone structure. In human studies, it was determined to ferritin has a positive contribution to BMD in postmenopausal women (13,14). Red meat is a source of both iron and vitamin D. Ferritin was found to be quite low in vegetarians (15). Similarly, in another study, plasma 25-(OH)D was found to be high in those who consume meat and sea products a lot, while it was found to be low in vegetarians and vegans (16). In a systematic review, it is shown that bone density and fracture risk are investigated in those fed fish, seafood, other meat products. And it has been reported that protein obtained from fish or other meat species contributes significantly to bone structure (17). Disorders in the bone structure and development process cause serious irreversible loss of work power, impairment of quality of life, disabilities at older ages. IDA is a preventable and treatable health problem. In the bone development process, its negative effects on the bone and other organs can be prevented with adequate and effective treatment. In this study, it is aimed to elucidate the effect of low ferritin levels on vitamin D metabolism and bone formation.

Materials and Methods

Participants

In this study, 140 female patients (aged 15-45) in reproductive period diagnosed with IDA and 50 healthy female (aged 15-

45) subjects as a control group were assessed in the internal medicine department. IDA patients were selected from those who were diagnosed at least one year ago but did not receive regular treatment. Infectious, inflammatory diseases, malignancy patients, liver diseases, chronic kidney patients and blood transfusion, patients who took parenteral or oral iron supplements a month ago were not included in the study. Also, those with a chronic disease, drug use, previously diagnosed with osteopenia or osteoporosis, receiving a vitamin D supplement, whose 25-(OH)D levels were 30 ng/mL and higher were excluded. All participants were selected from women with regular menstruation. Patients in the study were divided into 3 groups: group 1 (15-25 age years), group 2 (26-35 age years), group 3 (36-45 age years) to evaluate vitamin D and BMD more accurately. A written acceptance certificate was requested from the patients included in the study. The research protocol was authorized by the Institutional Ethics Committee. Research permission was obtained from Eskişehir Osmangazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (decision no: 30, date: 18.02.2020).

Laboratory Evaluation

In whole blood, blood samples containing hematocrit (HCT), hemoglobin (Hb) concentration (Hb), ferritin, 25-(OH)D levels tested in the laboratory (fasting for at least six hours and in the morning between 08:00-09:00). Samples were collected in EDTA tubes for whole blood count and tested with the automatic hematology analyzer. Ferritin concentration was measured with the latex-enhanced immunoturbidimetric method. Serum vitamin D levels were measured using a Chromosystem assay [Abbott Architect i2000SR analyzer and Architect 25-OH Vitamin D kit (Abbott laboratories, USA, Spain)] using the high performance liquid chromatography method. Vitamin D levels were measured in the November-January period. Vitamin D level was defined as 25-(OH)D >30.0 ng/mL adequate, vitamin D insufficiency as 25-(OH)D \geq 20.0, <30.0 ng/mL, vitamin D deficiency as 25-(OH)D <20 ng/mL. and <10 ng/mL. Severe vitamin D deficiency (3) Hb, HCT, ferritin were studied for iron deficiency. The World Health Organization (WHO), has reported a Hb level of <12 ng/dL in woman with anemia (18). IDA is also determined with a mean corpuscular volume of <80 and a serum ferritin level of <15-30 μ g/L. A ferritin threshold value for the diagnosis of iron deficiency was accepted as 15 μ g/L (19,20). Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) device was used to evaluate the BMD of the lumbar spine and femoral neck. The BMD of the patients was measured on anteroposterior and lateral lumbar vertebrae (L1-L4) and left femur neck. Measurements were made with DXA (FDX Visionary-DR, H105 138-SN:E18 7H 0487) in the radiology department. Filming was completed in 5-15 minutes and BMD results were expressed as g/cm², as Z-score. Z-score is the standard deviation (SD) of BMD for the individual's age group. BMD results were evaluated according to the Z-score according to the criteria recommended by the WHO. Those with a Z-score <-2 were evaluated as "having low BMD" and those

with a Z-score of > -2 as "having expected bone density for age" (21).

Statistical Analysis

Research data analyzed with SPSS version 22.0. Nominal variables were expressed as mean \pm SD. The data consisting of independent measurements that did not show normal distribution were evaluated with the Mann-Whitney U test. Datasets in the categorical structure were evaluated with chi-square tests. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

One hundred forty women with low ferritin levels and 50 healthy women as a control group participated in the study. Demographic and laboratory data of patients and control groups are presented in Table 1. In the laboratory evaluation of patients, calcium, phosphorus, parathyroid hormone, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, creatinine, follicle-stimulating hormone values were within normal limits. Serious vitamin D deficiency was detected in all age groups of the low ferritin group and there was a significant statistical difference was found between the control group ($p < 0.01$). Vitamin D deficiency was more common in group 2, group 3 and in the control group ($p < 0.01$). Femoral neck Z-score measurement was normal in all groups included in the study. Therefore, lumbar vertebra Z-score measurements were used in the study. BMD value was normal in 50.7% of the low ferritin group, 49.2% had lower BMD than expected for age. BMD was lower than expected in 38% of the

control group. BMD was lower in all age groups in the patient group and did not make a statistical difference between this control group ($p > 0.05$). In group 2 (26-35 age), the frequency of low BMD was higher in the patient group and made a statistical difference ($p < 0.01$). In the control group, only in group 2, there was a decrease in BMD ($p < 0.01$). Vitamin D levels and BMD ratios for all age groups and the relationship between them are shown in Table 2 and 3.

Discussion

We investigated serum ferritin and vitamin D levels and BMD measurements in women of reproductive age with low ferritin and normal ferritin. After adjusting for variables, some important findings were obtained. Low levels of 25-(OH)D were detected at low ferritin levels. The relationship between ferritin and 25-(OH)D has been the subject of research in many studies. Jeong et al. (22) and Andiran et al. (23) found 25-(OH)D levels were associated with ferritin levels in their study in the USA and Korea. Studies conducted in the USA and Portugal have reported that there is no relationship between serum ferritin and 25-(OH)D levels in adults (24,25). These different findings in studies may be depending on many factors such as studies in different races and ethnic societies, personal nutrition habits, geography, and work environment. Lee et al. (26) found serum ferritin value as < 12 in healthy Korean women with vitamin D < 15 ng/mL. Suh et al. (27) found in their study in the Korea that the level of vitamin D was lower in women with low serum ferritin (< 15 $\mu\text{g/L}$) than those with a normal serum ferritin level (≥ 15 $\mu\text{g/L}$) ($p < 0.001$). In this study, we found vitamin D deficiency in all groups. Serious

Table 1. Demographic and laboratory data of patients

Variable*	Patients Mean \pm SD			Control Mean \pm SD			p-value
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
	(15-25) n=32	(26-35) n=50	(36-45) n=58	(15-25) n=14	(26-35) n=24	(36-45) n=12	
Age (years)	33.56 \pm 9.7			28.92 \pm 8.8			=0.088
All years	24 \pm 9.8	34 \pm 9.9	43 \pm 8.8	20 \pm 8.5	30 \pm 8.1	37 \pm 8.1	
Hb (g/dL)	9.84 \pm 1.9			12.38 \pm 1.1			
HCT (%)	31.66 \pm 4.6			36.20 \pm 3.9			<0.001
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	3.92 \pm 3.1			34.72 \pm 15.9			<0.001
25-(OH)D (ng/mL)							
<10.0	7.42 \pm 6.4			10.35 \pm 3.3			<0.001
≥ 10.0 , <20.0	11.14 \pm 1.2			15.32 \pm 4.1			<0.001
≥ 20.0 , <30.0	22.12 \pm 2.4			23.52 \pm 2.5			>0.05
BMD lumbal Z-score							
<-2	-2.42 \pm 2.1			-2.12 \pm 1.1			>0.05
>-2	1.72 \pm 1.4			2.01 \pm 1.2			>0.05

*Variable: Group 1-2-3 abbreviated as G1, G2, G3, SD: Standard deviation, Hb: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, BMD: Bone mineral density, 25-(OH)D: 25-hydroxyvitamin D, Mann-Whitney U test and chi-square tests applied.

Table 2. Classification by age groups BMD and D vitamin levels

Variable*	Patients			Control			p-value		
	G1 (15-25) (%)	G2 (26-35) (%)	G3 (36-45) (%)	G1 (15-25) (%)	G2 (26-35) (%)	G3 (36-45) (%)	G1	G2	G3
25-(OH)D (ng/mL)									
<10.0**	81.0	84.0	75.0	57.0	54.0	50.0	<0.01	<0.01	<0.01
≥10.0, <20.0**	19.0	16.0	23.0	43.0	46.0	48.0	<0.01	<0.01	<0.01
≥20.0, <30.0	0.0	02.0	0.0	0.0	0.0	02.0	>0.05		
BMD lumbal Z-score									
<-2**	53.0	52.0	45.0	42.0	33.0	42.0	>0.05	<0.01	>0.05
>-2**	47.0	48.0	55.0	58.0	68.0	58.0	>0.05	<0.01	>0.05

*Variable: Group 1-2-3 abbreviated as G1, G2, G3, **The p-value shows the statistical significance between the same age group, Mann-Whitney U test and chi-square tests applied, BMD: Bone mineral density, 25-(OH)D: 25-hydroxyvitamin D

Table 3. Comparison between vitamin D levels and bone mineral densitometry

Variable	BMD lumbal Z-score				p-value	
	Patients Mean ± SD		Control Mean ± SD			
	<-2	>-2	<-2	>-2	<-2	>-2
25-(OH)D (ng/mL)						
<10.0	-2.51±1.1	-1.45±2.3	-2.23±2.1	1.83±1.4	>0.05	<0.01
p-value	<0.001		<0.001			
≥10.0, <20.0	-2.33±1.1	2.12±2.4	-2.01±1.4	2.07±1.6	>0.05	>0.05
p-value	<0.001		<0.001			
≥20.0, <30.0	-	2.59±1.3	-	2.24±1.3	>0.05	

SD: Standard deviation, BMD: Bone mineral density, 25-(OH)D: 25-hydroxyvitamin D, Mann-Whitney U test and chi-square tests applied

vitamin D deficiency and low-density BMD values were found in the low ferritin group. Studies are showing that low iron levels can cause low BMD. Hematopoietic growth factors are secreted by with blood loss, and osteoclasts increase. Thus, progenitor cell proliferation begins in the bone marrow. Osteoclasts initiate bone destruction. One of the cells that increase due to blood loss is osteoblasts. Osteoblasts increase bone formation while osteoclasts increase destruction. Therefore, conditions that cause recurrent blood loss, such as female menstrual bleeding, can reduce BMD by increasing osteoblast and osteoclast production (26). In this study, low-intensity BMD measurement was more common in all age groups of the low ferritin group, but this did not make a significant difference with the control group (p>0.05). Low BMD frequency in group 2 (26-35 age), patient group, and normal BMD frequency in the control group were statistically different (p<0.01). Based on all these, the low level of BMD is associated with peak bone mass formation. 90% of the peak bone mass is reached until the age of 18. They are all reached around the age of 30. In most women, bone mass remains constant until menopause. BMD starts to decrease with loss of estrogen with menopause and aging (28). BMD normality was highest in the low ferritin group between the ages of 36-

45. This showed an improvement in BMD measurement due to an increase in peak bone mass as age increased, regardless of vitamin D deficiency. Despite the small group of people in this study, it can be said that low ferritin levels can cause low vitamin D levels and this negatively affects bone density. However, we believe that variables such as genetic factors, body mass index (BMI), and diet should be taken into account, these may be the shortcomings of our study. In both groups, the lack of D vitamin level can be attributed to reasons such as poor diet in the process from the beginning of the reproductive period to the end, lack of direct contact with the sun, and increased alcohol and cigarette use (29,30). The limitations of these studies are the inability to inquire about the factors affecting vitamin D and ferritin levels, such as nutritional diversity, smoking and alcohol use, weight and height measurement, BMI, working in a closed environment. The relationship between ferritin, vitamin D and bone mass will become clear with multicenter studies with more patient participation. We believe that our study will raise awareness about the decrease in bone mass in early ages and will lead to more extensive research on this subject.

Conclusion

Low ferritin levels in women of reproductive age can lead to low BMD measurements and may be considered to affect bone adversely with different mechanisms. Recurrent iron loss increases bone loss in patients and may cause osteoporosis and fracture risk, but more comprehensive studies are needed. This situation should also be evaluated in terms of genetics. If reproductive patients with recurrent IDA experience muscle and joint pain, BMD measurement should be performed. Patients with low BMD should be followed to prevent known complications. Women aged 18-50 may be advised to take calcium and vitamin D daily. Other lifestyle suggestions, regular load-bearing exercises (such as walking), avoiding smoking alcohol consumption, and limiting caffeine consumption should be recommended.

Ethics

Ethics Committee Approval: Research permission was obtained from Eskişehir Osmangazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (decision no: 30, date: 18.02.2020).

Informed Consent: A written acceptance certificate was requested from the patients included in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.H., A.E.A., E.Ö.G., Concept: H.H., G.Y., E.Ö.G., Design: H.H., G.Y., A.E.A., Data Collection or Processing: H.H., A.E.A., A.M., S.G., Analysis or Interpretation: H.H., A.M., Literature Search: H.H., G.Y., E.Ö.G., Writing: H.H., G.Y., S.G.

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

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

References

- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907-16.
- Cohen A, Shane E. Treatment of premenopausal women with low bone mineral density. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:39-46.
- Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci* 1999; 318:213-29.
- Anand T, Rahi M, Sharma P, Ingle GK. Issues in prevention of iron deficiency anemia in India. *Nutrition* 2014;30:764-70.
- Phiri KS, Calis JC, Kachala D, Borgstein E, Waluze J, Bates E, et al. Improved method for assessing iron stores in the bone marrow. *J Clin Pathol* 2009;62:685-9.
- Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, Dominguez-Cabrera C, Hortal-Casc n L, Perez-Borges P, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:508-13.
- KDOQI;National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):11-145.
- Tuderman L, Myllyla R, Kivirikko KI. Mechanism of the prolyl hydroxylase reaction. 1. Role of co-substrates. *Eur J Biochem* 1977;80:341-8.
- DeLuca HF. Metabolism of vitamin D: current status. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1258-70.
- Medeiros DM, Plattner A, Jennings D, Stoecker B. Bone morphology, strength and density are compromised in iron-deficient rats and exacerbated by calcium restriction. *J Nutr* 2002;132:3135-41.
- Medeiros DM, Stoecker B, Plattner A, Jennings D, Haub M. Iron deficiency negatively affects vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weight. *J Nutr* 2004;134:3061-7.
- Katsumata S, Katsumata-Tsuboi R, Uehara M, Suzuki K. Severe iron deficiency decreases both bone formation and bone resorption in rats. *J Nutr* 2009;139:238-43.
- Harris MM, Houtkooper LB, Stanford VA, Parkhill C, Weber JL, Flint-Wagner H, et al. Dietary iron is associated with bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 2003;133:3598-602.
- Maurer J, Harris MM, Stanford VA, Lohman TG, Cussler E, Going SB, et al. Dietary iron positively influences bone mineral density in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *J Nutr* 2005;135:863-9.
- Śliwińska A, Luty J, Aleksandrowicz-Wrona E, Małgorzewicz S. Iron status and dietary iron intake in vegetarians. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:1383-9.
- Crowe FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. *Public Health Nutr* 2011;14:340-6.
- Perna S, Avanzato I, Nichetti M, D'Antona G, Negro M, Rondanelli M. Association between Dietary Patterns of Meat and Fish Consumption with Bone Mineral Density or Fracture Risk: A Systematic Literature. *Nutrients* 2017;9:1029.
- World Health Organization. Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser Geneva, Switzerland; 1968;405:5-37.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
- Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: A clinical update. *Med J Aust* 2010;193:525-32.
- Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-5.
- Jeong DW, Lee HW, Cho YH, Yi DW, Lee SY, Son SM, et al. Comparison of serum ferritin and vitamin D in association with the severity of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:479-88.
- Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-9.
- Monlezun DJ, Camargo CA Jr, Mullen JT, Quraishi SA. Vitamin D status and the risk of anemia in community-dwelling adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1799.
- Castro FD, Magalhães J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2015;52:260-5.
- Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, Kim DH, Seo JH, Lim JS. Low vitamin D levels are associated with both iron deficiency and anemia in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32:99-108.
- Suh YJ, Lee JE, Lee DH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al. Prevalence and relationships of iron deficiency anemia with blood cadmium and vitamin D levels in Korean women. *J Korean Med Sci* 2016;31:25-32.

28. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
29. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington(DC):National Academies Press(US); 2011. <https://doi.org/10.17226/13050>
30. McLendon AN, Woodis CB. A Review of Osteoporosis Management in Younger Premenopausal Women. *Women's Health (Lond)* 2014;10:59-77.



Evaluation of Balance Exercises on Balance, Fall Risk, and Quality of Life in Postmenopausal Women

Postmenopozal Kadınlarda Denge Egzersizlerinin Denge, Düşme Riski ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

© Samed Solak, © Hilal Yeşil, © Ümit Dünder, © Hasan Toktaş, © Murat Yeşil*, © Murat Korkmaz

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Afyon, Turkey

*Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Afyon, Turkey

Abstract

Objective: This study, it was investigated the effectiveness of proprioceptive neuromuscular facilitation and Frenkel exercises on balance, fall risk and quality of life in postmenopausal women.

Materials and Methods: Forty-eight postmenopausal women were randomized to proprioceptive neuromuscular facilitation (n=24) and Frenkel (n=24) exercise groups (in the form of a home exercise program). Before the study and at the fourth week after the study, all participants were evaluated for handgrip- strength, quality of life, risk of falling, and balance (functional reach test, one leg stand test, timed up and go test, and Berg balance scale).

Results: Significant improvement was achieved in all evaluation parameters in the proprioceptive neuromuscular facilitation group ($p<0.05$). In the Frenkel group, significant improvement was observed in all evaluation parameters ($p<0.05$), except for the one-leg stand test ($p=0.064$) and the short form-36 mental health score ($p=0.057$). It was observed that there was no significant difference between the two groups in the scores of handgrip strength, functional reach test and timed up and go test ($p>0.05$).

Conclusion: Proprioceptive neuromuscular facilitation and Frenkel exercises had significant effects on balance parameters, fall risk and quality of life in postmenopausal women. Frenkel exercise program is cheaper and requires less labor, therefore, we think that it may be preferable in terms of improving balance and reducing the risk of falling in postmenopausal women.

Keywords: Balance, exercise, postmenopausal, quality of life

Öz

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal kadınlarda proprioseptif nöromusküler fasilitasyon ve Frenkel egzersizlerinin denge, düşme riski ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kırk sekiz postmenopozal kadın proprioseptif nöromusküler fasilitasyon (n=24) ve Frenkel (n=24) (ev egzersiz programı şeklinde) egzersiz gruplarına randomize edildiler. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve çalışma sonrası 4. haftada el sıkma kas gücü, yaşam kalitesi, düşme riski ve denge (fonksiyonel uzanma testi, tek ayak üzerinde durma testi, timed up and go testi ve Berg denge testi) değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Proprioseptif nöromusküler fasilitasyon grubunda tüm değerlendirme parametrelerinde anlamlı şekilde gelişme elde edildi ($p<0,05$). Frenkel grubunda, tek ayak üzerinde durma testi ($p=0,064$) ve kısa form-36 mental sağlık skoru ($p=0,057$) dışında tüm değerlendirme parametrelerinde anlamlı bir gelişme elde edildi ($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda ise el sıkma kas gücü, fonksiyonel uzanma testi ve timed up and go testi skorlarında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç: Proprioseptif nöromusküler fasilitasyon ve Frenkel egzersizlerinin postmenopozal kadınlarda denge parametreleri, düşme riski ve yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri olmuştur. Frenkel egzersiz programı daha ucuzdur ve daha az insan gücü gerektirir, bu nedenle postmenopozal kadınlarda dengenin iyileştirilmesi ve düşme riskinin azaltılması açısından daha tercih edilebilir olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Denge, egzersiz, postmenopozal, yaşam kalitesi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hilal Yeşil Assoc. Prof., Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Afyon, Turkey

Phone: +90 505 442 31 41 **E-mail:** dradanur@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8291-1515

Received/Geliş Tarihi: 16.03.2021 **Accepted/Kabul Tarihi:** 13.07.2021

Introduction

Balance is the ability to maintain the gravitational line that supports body weight (1). Various factors may affect balance, such as age, gender, cognitive functions, musculoskeletal disorders, sensory disorders, and muscle tone (2,3). The decrease in balance ability limits the area of daily activity patients can do and increases the risk of falls (1).

As women age, their postural balance deteriorates due to decreased functional capacity and decreased movements. In postmenopausal women, the problem of balance is manifested by walking disorders, instability and falls (4). Estrogen has been shown to increase brain blood flow, act as an anti-inflammatory agent, increase activity in neuronal synapses, and exhibit direct neuroprotective and neurotrophic effects on brain tissue (5). Estrogen also has a positive effect on muscle strength by quantitatively increasing muscle quality (6). Estrogen loss in menopause is thought to affect postural stability and balance due to the reasons mentioned above (5,7).

Proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) is a type of neuromuscular retraining that involves stimulation of sensory receptors to provide information about the body position and movement to facilitate the intended movement (8). While PNF exercises improve body stability and proprioceptive senses of the extremities, it can improve static balance when applied to people with normal health (1). Frenkel exercises consist of a series of slow, repetitive movements performed in different positions while lying, sitting and standing (9). Here, it is aimed to compensate the disturbed balance by using sensorial mechanisms like visual, auditory and tactile to control voluntary movement (10).

There have been very few studies in the literature comparing the effectiveness of different types of exercise on balance functions and fall risk in postmenopausal women (11-13). In addition, information on which balance exercise type is the best and most useful is still insufficient and controversial. There are many studies in which the effects of PNF exercises on balance in different patient populations are evaluated and successful (1,8). However, the relatively few studies on Frenkel exercises led us to the idea of comparing the two exercises in this patient population. Therefore, we aimed to investigate whether or not there was a significant difference between the groups who received PNF and Frenkel exercises in postmenopausal women in terms of balance functions, fall risk, and quality of life.

Materials and Methods

Participants and Study Design

In this prospective, randomized study, postmenopausal women aged 50-80 years who applied to the physical medicine and rehabilitation department of our university hospital between April 2018-August 2019 were voluntarily included in this study. Before the study, permission was obtained from the Afyon Kocatepe University Clinical Research Ethics Committee (protocol

no: 2011-KAEK-2, date: 02.03.2018). All patients gave written informed consent.

The study included postmenopausal women aged 50-80 years who can walk independently. Criteria for exclusion from the study; "1. The presence of diabetic retinopathy and nephropathy, 2. Presence of plantar ulcers, 3. Presence of coronary artery disease, 4. Presence of peripheral vascular disease, 5. Presence of visual impairment, 6. Having a history of using devices that help walk, 7. Presence of severe neurological, muscular or rheumatologic disease, 8. History of alcohol use, 9. Having a lower limb amputation, 10. The presence of dementia, 11. Having a history of malignancy, 12. Don't have hearing problems, 13. Using drugs that affect balance, 14. Patients enrolled in a regular exercise program, 15. The presence of neurological diseases that affect balance (stroke, multiple sclerosis, Parkinson's disease, epilepsy, etc.), and 16. Patients with fragility fracture."

Interventions

The patients were randomized by block randomization method and divided into PNF exercise (n=24) and Frenkel home exercise (n=24) groups (Figure 1).

In the PNF exercise group; exercises accompanied by a physiotherapist were performed 5 days a week (30 minutes) for 4 weeks. Five specific techniques were applied to the patients: dynamic stabilization, rhythmic stabilization, combined isotonic contractions, and hold-relax active motion. These techniques were applied in four hip patterns: hip extension-abduction-internal rotation, hip flexion-adduction-external rotation, hip extension-adduction-external rotation-hip flexion-abduction-internal rotation and also cross-variable knee flexion and extension. In lateral decubitus position, scapular and pelvic belt exercises in the anterior-elevation-posterior-depression diagonal were applied symmetrically and reciprocally to the patients in combined way. In addition, backbend and pull-up exercises were also given to the patients.

In the Frenkel exercise group, Frenkel coordination exercises were given in home exercise program 5 days a week for 4 weeks. Frenkel home exercises, consisting of ipsilateral shoulder flexion- hip and knee flexion, contralateral shoulder flexion- hip and knee flexion, ipsilateral shoulder abduction- hip abduction, contralateral shoulder abduction-hip abduction, ipsilateral hip extension-shoulder extension, contralateral hip extension-shoulder extension, shoulder flexion-hip and knee flexion, contralateral shoulder flexion-hip and knee flexion, ipsilateral shoulder abduction- hip abduction, contralateral shoulder abduction-hip abduction, ipsilateral hip extension-shoulder extension, contralateral hip extension-shoulder extension, backbend exercise in bed, heel-toe walking, and touching to certain points with one leg while fixing the other while standing, were given to the patients. The physiotherapist demonstrated Frenkel exercises to them once. Then, an informative brochure showing exercises like a home brochure were given. Exercises were performed in standing, open eyes and closed positions.

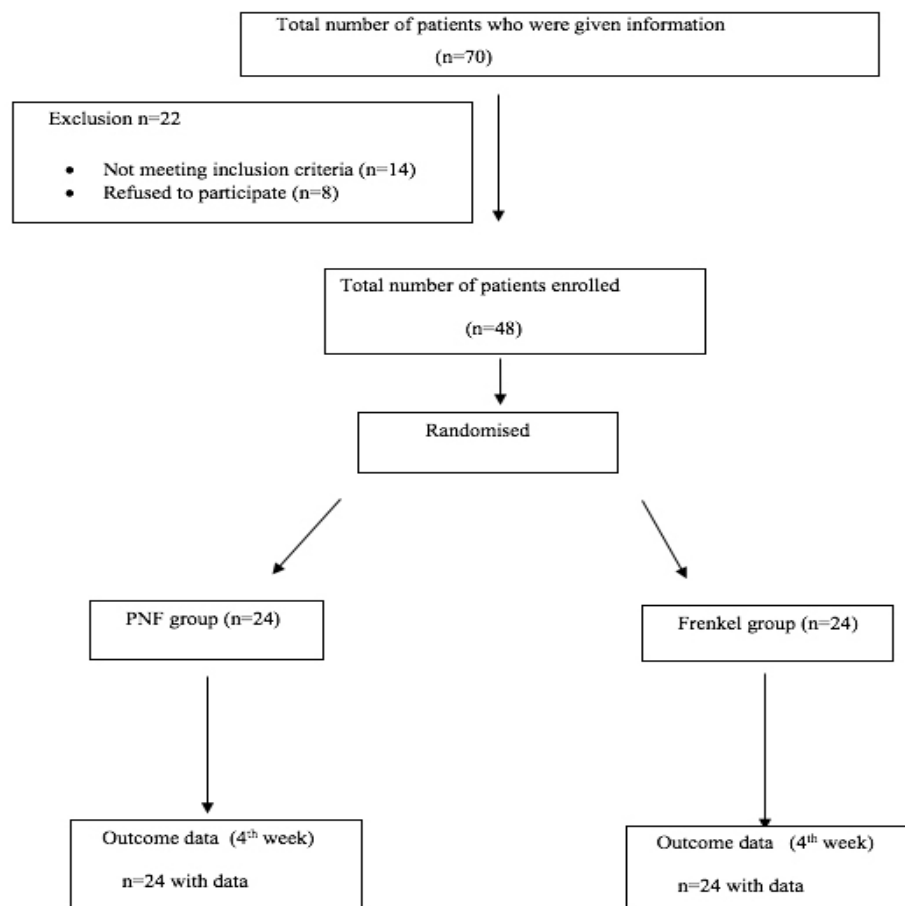


Figure 1. Flow diagram of the study
PNF: Proprioceptive neuromuscular facilitation

At the end of the study, the participant patients stated that they were satisfied with the application and had no difficulty in following the exercise program. No side effects were also seen.

Outcomes

Treatment responses were evaluated before and after the study (4th week). The demographic and clinical characteristics of the patients were recorded at the beginning of the treatment. The fall risk of the patients was evaluated by Falls Risk for Older People-community Setting (FROP-COM) parameter (primary outcome), their balance status were assessed with functional reach test (FRT), stand on one leg test, timed up and go (TUG) test and Berg balance scale (BBS), and hand gripping strength was evaluated with Jamar hand dynamometry and quality of life evaluated with short form (SF)-36 (secondary outcomes). FROP-COM; questionnaire was used to assess participants' detailed fall risk. In the questionnaire, which evaluates thirteen risk factors with a total of 28 questions, 25 of the questions determine the total score with ordinal number (0-3) or double scoring. A score of 0-20 indicates a low-moderate fall risk, and 21-60 points a high risk of falling (14,15).

The FRT is a test developed to examine forward stability. During the test, participants were asked to lie as far forward as they could without breaking the contact of their feet with the ground. The distance between the start and end positions was measured and recorded. Three trials were made and the average of the last two was noted (16).

One leg stand test; standing times are recorded by reducing the support surface of individuals and maintaining their balance on one leg with their eyes open and closed. The test was terminated after 30 seconds or when the patient's foot touched the floor. Later, the time was recorded (17).

TUG test; used to assess balance and fall risk. Using a standard chair for the test, the patient is asked to sit on the basis of the chair and stand up and walk with regular steps a predetermined distance of 3 meters in length, then, was asked to walk at walking speed, turn around and sit on the chair again. The passing time recorded in seconds with a stopwatch (18).

BBS is a scale that includes 14 instructions and is scored between 0-4 by observing the patient's performance for each instruction. Zero point is given in cases where the patient has never been

able to do the activity, while 4 point is given when the patient has completed the activity independently (19).

Hand grip strength test; was evaluated with JAMAR dynamometer (BASELINE hydraulic hand dynamometer FEI White Plains, NY 10602 USA). The patients were asked to sit flat, hold their upper arm in a neutral position and keep their elbows at 90° flexion. The forearm was held in a neutral position and they were asked to hold their elbow in extension between 0 and 30°. Then the patient was asked to grip the device with all of his/her strength. The test was repeated only three times, their averages were taken and recorded (20). Studies have shown that hand grip muscle strength and isometric knee extensor strength are well correlated.

SF-36; is a generic scale that is often used to assess the quality of life. The scale consists of 36 items and provides measurement of 8 dimensions. The scores range from 0 to 100, separately for each subscale. As the scores increase, the quality of life also increases (21).

Randomization

The patients who met the inclusion and exclusion criteria of the present study were randomized by block randomization method and divided into two groups as PNF exercise group with 24 patients and Frenkel home exercise group with 24 patients. Randomization process was conducted by a medical doctor who is not a contributor of the study. Besides, researchers and analysts were blinded, with the exception of patients.

Power Analysis

The strength of the work calculated using the "G Power-3.1.9.2" program. As a result of the analysis applied to 48 people, the first group PNF exercise (n=24) and the second group Frenkel exercise (n=24), the effect size was found to be $\alpha=0.05$, the effect size was 0.7667, and the power of the post-hoc study was calculated as 0.74.

Statistical Analysis

The data was analyzed in SPSS for Windows version 22.00 packaged program. Normality test of numerical variables was checked by using Kolmogorov-Smirnow test. In the comparison of differences between categorical variables, chi-square test was used. In the comparison of pre-treatment baseline data and percentage variation scores of both groups (post-treatment value- pre-treatment value/100), Independent t-test in the analysis of numerical data showing normal distribution and Mann-Whitney U test in the analysis of numerical data not showing normal distribution were used. Paired samples t-test was used in the comparison of pre- and post-treatment values of normally distributed numerical data. Wilcoxon signed rank test was used to compare pre- and post-treatment values of non-numerical data that did not show normal distribution. The results were analyzed at confidence interval of 95% and the significance level was accepted as $p<0.05$.

Results

Table 1 shows baseline clinical and demographic characteristics of patients with a mean age of 57.1 ± 6.2 years. A total of 13 patients (27.1%) had a history of falls in the last 6 months and 12 months. Among the groups; no significant difference was found except for SF-36 pain sub-group score ($p=0.005$) (Table 1). When examining the within-group evaluations, significant improvement was detected in all parameters in PNF group (Table 2). In the Frenkel group; significant improvement was detected to be achieved except for the one leg stand test ($p=0.064$) and SF-36 mental health subgroup ($p=0.057$) scores (Table 3). Among the groups; no statistically significant difference was determined in terms of percentage change amounts in hand gripping muscle strength, FROP-COM, FRT, and TUG test scores ($p=0.085$, $p=0.167$, $p=0.143$, and $p=0.361$, respectively) (Table 4). When the patients were compared in terms of percentage change amounts in one leg stand test and BBS scores, there was a statistically significant difference between groups ($p=0.022$ and $p=0.002$, respectively) (Table 4). In the PNF group, percentage change amounts in the one leg stand test and BBS scores were higher.

When the patients were compared in terms of percentage change amounts in SF-36 sub-groups; there was a statistically significant difference in physical function and pain sub-group scores of the groups ($p=0.000$ and $p=0.002$, respectively) (Table 4). Percentage change amount in physical function and pain scores was higher in the PNF group. No significant difference was found between the groups in terms of the other sub-groups.

Discussion

In the present study we determined that there were significant improvements in all parameters after treatment in PNF group compared to before treatment, and in Frenkel group, there were significant improvements in all parameters except the one-leg stand test and SF-36 mental health subgroup score. However, there was no significant difference between the groups, except for the BBS, one-leg stand test, and SF-36 physical function and pain subgroup scores.

Postmenopausal women at increased risk of falling (5). Since osteoporosis is also a common condition in postmenopausal women, negative conditions such as hip and vertebral fractures can lead to a higher risk of falling (12). Therefore, early detection of balance problems and assessment of the fall risk is extremely important in this group. As a result of various approaches, it will be possible to reduce the risk of developing osteoporotic fractures by giving patients balance rehabilitation.

It is important to assess the risk of falling, as falls can lead to adverse conditions such as fractures, disability and restricted daily activities (22). In this study, it was determined that there was a significant improvement in the FROP-COM evaluation parameter after the treatment in both exercise groups compared

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients

Variables	PNF exercise n=24	Frenkel exercise n=24	p-value
Age, years (mean ± SD)	55.6±4.8	58.7±7.1	0.085
Education (n)			
Illiterate	12	13	0.385
Primary school	10	10	
Middle-high school	2	0	
University	0	1	
Body mass index, kg/cm² (n)			
<18.5	0	0	0.122
18.5-24.9	4	1	
25-29.9	10	6	
30-39.9	8	16	
>40	2	1	
Smoking (n)			
Yes	1	2	0.551
No	23	22	
Falling in the last 6 months (n)			
Yes	2	1	0.551
No	22	23	
Falling in the last 12 months (n)			
Yes	7	3	0.286
No	17	21	
Short form-36 (mean ± SD)			
Physical functioning	61.3±18.9	70.6±15.1	0.072
Physical role	42.7±37.9	56.5±28.9	0.172
Pain	38.2±24.9	57.9±21.2	0.005*
General health	46.3±14.1	53.9±12.8	0.053
Vitality	45.2±16.6	47.7±17.1	0.609
Social functioning	52.6±21.2	60.4±21.4	0.177
Emotional role	43.1±36.1	51.4±31.1	0.321
Mental health	48.2±14.5	50.7±15.6	0.568
Hand grip strenght (kg) (mean ± SD)	38.8±9.6	43.3±9.5	0.103
FROP-COM (mean ± SD)	10.9±4.2	10.0±2.7	0.319
Functional reach test (mean ± SD)	29.5± 4.9	28.2±4.7	0.341
Timed up and go test (mean ± SD)	12.2±2.1	12.3±1.7	0.843
One leg stand test (mean ± SD)	15.2±9.1	15.8±9.4	0.725
Berg balance scale (mean ± SD)	48.7±3.6	50.5±3.7	0.054

FROP-COM: Falls risk of older people-community setting, PNF: Proprioceptive neuromuscular facilitation, SD: Standard deviation, *means p<0.05

to the pre-treatment. In our study, 13 (27.1%) of patients with had a history of falling within the last 6 months and the last 12 months. In this respect, the improvement in fall risk measured with FROP-COM was seen to be clinically important. However, in the evaluation between the groups, the difference between the pre-treatment and post-treatment measurements was not

significant. These results showed that both PNF and Frenkel exercises were effective in reducing the fall risk.

In their study, Cilento et al. (23) reported that when the elderly female patients were randomized into strengthening, functional exercise, PNF exercises and control groups, there was significant improvement in all groups compared to the control group and

Table 2. Comparison of evaluation parameters of PNF group before and after treatment

	PNF		p-value
	Pre-treatment	Post-treatment	
Hand grip strenght	38.8±9.6	46.7±10.4	0.001*
FROP-COM	10.9±4.2	9.6±4.1	0.047*
Functional reach test	29.5±4.9	34.5±4.9	0.000*
Timed up and go test	12.2±2.1	11.4±1.6	0.034*
One leg stand test	15.2±9.1	22.7±9.3	0.000*
Berg balance scale	48.7±3.6	54.0±2.4	0.000*
Short form-36			
Physical functioning	61.3±18.9	71.0±22.9	0.005*
Physical role	42.7±37.9	73.9±33.4	0.001*
Pain	38.2±24.9	70.6±22.6	0.000*
General health	46.3±14.1	54.6±15.9	0.003*
Vitality	45.2±16.6	53.1±18.4	0.002*
Social functioning	52.6±21.2	77.6±19.8	0.000*
Emotional role	43.1±36.1	69.5±39.2	0.012*
Mental health	48.2±14.5	58.0±16.2	0.007*

FROP-COM: Falls risk of older people-community setting, PNF: Proprioceptive neuromuscular facilitation, *means p<0.05

Table 3. Comparison of evaluation parameters of Frenkel group before and after treatment

	Frenkel		p-value
	Pre-treatment	Post-treatment	
Hand grip strenght	43.3±9.5	46.9±8.2	0.006*
FROP-COM	10.0±2.7	9.3±2.3	0.048*
Functional reach test	28.2±4.7	30.8±4.2	0.022*
Timed up and go test	12.3±1.7	11.1±1.6	0.002*
One leg stand test	15.8±9.4	19.1±8.5	0.064
Berg balance scale	50.5±3.7	53.5±2.3	0.000*
Short form-36			
Physical functioning	70.6±15.1	77.3±15.3	0.009*
Physical role	56.5±28.9	75.0±24.5	0.016*
Pain	57.9±21.2	67.7±25.7	0.024*
General health	53.9± 12.8	59.4±10.0	0.016*
Vitality	47.7±17.1	56.0±18.4	0.004*
Social functioning	60.4±21.4	70.3±16.4	0.019*
Emotional role	51.4±31.1	77.8±21.2	0.002*
Mental health	50.7±15.6	55.3±14.3	0.057

FROP-COM: Falls risk of older people-community setting, *means p<0.05

functional exercise and PNF protocols were the most efficient exercises reinforcing new motor learning and control theories. In a study conducted to investigate the effect of trunk stabilization exercises made with PNF on muscle activation and FRT in hemiplegic patients, 40 patients were randomized to the PNF and control groups. The study determined that PNF exercises significantly improved both the dynamic balance scores and the FRT scores (24).

TUG was found to be useful in assessing balance and postural control and quite sensitive and specific for assessing fall risk (25). In another study, women were randomized into PNF, pilates, and control groups. PNF and pilates groups were treated for 4 weeks (3 sessions per week). At the end of the study, significant improvements were determined in TUG test and FRT scores in both exercise groups compared to the control group (26). In this study, it was suggested that a better balance between

Table 4. Comparison of percentage change scores of evaluation parameters between groups

	Group		p-value
	PNF	Frenkel	
Hand grip strenght	0.24±0.27	0.11±0.16	0.085
FROP-COM	-0.08±0.4	-0.06±0.16	0.167
Functional reach test	0.19±0.21	0.12±0.23	0.143
Timed up and go test	-0.06±0.14	-0.09±0.13	0.361
One leg stand test	0.80±0.79	0.51±1.04	0.022*
Berg balance scale	0.11±0.06	0.07±0.07	0.002*
Short form-36			
Physical functioning	0.30±0.39	0.16±0.51	0.000*
Physical role	0.37±0.75	0.51±0.74	0.507
Pain	0.95±0.76	0.26±0.60	0.002*
General health	0.24±0.34	0.15±0.30	0.298
Vitality	0.22±0.32	0.45±1.43	0.446
Social functioning	0.68±0.75	0.32±0.54	0.051
Emotional role	0.47±0.90	0.62±0.74	0.549
Mental health	0.29±0.47	0.14±0.30	0.244
FROP-COM: Falls risk of older people-community setting, PNF: Proprioceptive neuromuscular facilitation, *means p<0.05			

agonist and antagonist muscle activation was achieved after PNF exercises, and PNF reduced coactivation. With this mechanism, it was announced that PNF exercise improved static and dynamic balance, stabilometric parameters, and TUG test performance (26). Similar to the aforementioned studies, in our study, we also found significant improvements in FRT and TUG test parameters in both PNF and Frenkel groups after treatment compared to before treatment.

In a study whose average age was greater than us, the effects of ramp walking exercise with PNF on the dynamic balance of stroke patients were examined (27). BBS and FRTs were significantly increased in the PNF group after treatment, however, no significant difference was observed in the parameters evaluated in the control group (27). In a study by Rajhani-Shirazi et al. (28), the effects of two exercise protocols on clinical balance measurements were investigated in 60 patients with diabetic neuropathy. For this purpose, patients were randomized to Frenkel exercise, Swiss ball exercise and control group. After the treatment, a significant improvement was found in BBS in both groups. However, in the comparison between the groups, the improvement in the Swiss ball exercise group was found to be significantly higher. As a result of the study, it was stated that Swiss ball exercise can be preferred compared to Frenkel exercise in order to increase balance functions in diabetic neuropathy patients (28).

Similarly, in the present study, a significant improvement was determined in BBS and one leg stand test after the treatment in the PNF group. While there was a significant improvement in Frenkel group in BBS evaluation after treatment compared to the pre-treatment, there was no significant improvement

in stand on one leg test. Besides, when we compare both groups, the improvement found in BBS and stand on one leg test in PNF group was determined to be significantly higher. It is thought that these improvements can be explained with manual resistance mechanism leading to maximum motor stimulation through stretching reflex, manual contact, verbal stimulation, and audiovisual biofeedback by PNF exercises.

Grip strength is thought to be a reliable determinant for whole body strength in older adult (29). In a study by Teixeira de Carvalho et al. (30), the effect of pilates and PNF methods on muscle strength increase was investigated. At the end of the study, both pilates and PNF methods were indicated to provide significant improvement of muscle strength in knee flexors and extensors (30). Excitability of spinal alpha motor neurons increases through peripheral receptors and peripheral nerves during PNF exercises. In their study conducted to evaluate the effectiveness of Frenkel exercises on improving lower extremity motor function in patients with subacute stroke, Ko et al. (31), randomized fourteen patients into Frenkel group and control group (traditional rehabilitation program) and no significant improvement was obtained in both groups in terms of muscle strength with Motricity index after treatment.

In this study, we found significant improvement in both exercise groups. However, we couldn't find a significant difference between the groups. Based on the previous literature, it is thought that the muscle strength increase we obtained in the Frenkel group may be due to the postural stability increase provided with the same exercise and secondarily increased motor unit stimulability and the increased muscle fatigue resistance. With Frenkel exercises, body core muscles and waist

and leg muscles also work and thus coordination and muscle strength also increase.

Among the quality of life tools used to evaluate general patient results, the most widely used one is SF-36. There are studies in the literature indicating that both PNF and Frenkel exercises enhance the quality of life (31,32). In our study, there was significant improvement in SF-36 subgroups after treatment in PNF group compared to before treatment. On the other hand, in Frenkel group, significant improvement was found in all SF-36 sub-groups except for mental health after treatment compared to the pre-treatment. In the comparison of the two groups, a significant improvement in favor of PNF was determined in SF-36 physical function and pain sub-groups. No significant results were found in the comparison of the other subgroups. Based on these results, it was concluded that both Frenkel and PNF exercises had a positive effect on quality of life.

There were some limitations of the present study. First, we evaluated patients immediately after treatment. The control time could be kept longer to assess the long-term effects of PNF and Frenkel exercises. Another limitation is that the Frenkel exercises were given as a home exercise program. It's not known how properly these exercises which were not performed under the supervision of a physiotherapist or physician were performed by the patients. It would be good to encourage patients by phone to do the exercises. However, as far as we know, there are no randomized studies comparing the efficacy of PNF and Frenkel exercises, which have previously proven efficacy on balance in postmenopausal, in this regard, it is thought that the results of the present study would provide an important contribution to the literature.

Conclusion

To conclude, it was determined that PNF and Frenkel exercise programs had significant effects on balance parameters, fall risk and SF-36 quality of life scale in postmenopausal women. However, we could not find a significant difference between the two groups. Frenkel home exercise program is cheaper, easier, and requires less manpower, so we think it may be more preferable in terms of improving balance and reducing the risk of falls in postmenopausal women.

Ethics

Ethics Committee Approval: Before the study, permission was obtained from the Afyon Kocatepe University Clinical Research Ethics Committee (protocol no: 2011-KAEK-2, date: 02.03.2018).

Informed Consent: All patients gave written informed consent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.Y., M.K., Concept: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.K., Design: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.Y., M.K., Data Collection or Processing: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.Y., M.K., Analysis or Interpretation: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.Y.,

M.K., Literature Search: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.Y., M.K., Writing: S.S., H.Y., Ü.D., H.T., M.Y., M.K.

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

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

References

1. Young KJ, Je CW, Hwa ST. Effect of proprioceptive neuromuscular facilitation integration pattern and swiss ball training on pain and balance in elderly patients with chronic back pain. *J Phys Ther Sci* 2015;27:3237-40.
2. Rogers ME, Page P, Takeshima N. Balance training for the older athlete. *Int J Sports Phys Ther* 2013;8:517-30.
3. Wolfson L, Whipple R, Derby CA, Amerman P, Murphy T, Tobin JN, et al. A dynamic posturography study of balance in healthy elderly. *Neurology* 1992;42:2069-75.
4. Rodrigues Barral AB, Nahas EA, Nahas-Neto J, Cangussu LM, Buttros Dde A. Effect of hormone therapy on postural balance in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:768-75.
5. Shepherd JE. Effects of estrogen on cognition, mood, and degenerative brain diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:221-8.
6. Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev* 2010;38:61-7.
7. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Petri Nahas EA, Rodrigues Barral AB, Buttros Dde A, Uemura G, et al. Evaluation of postural balance in postmenopausal women and its relationship with bone mineral density—a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;16:13:2.
8. Seo K, Park SH, Park K. The effects of stair gait training using proprioceptive neuromuscular facilitation on stroke patient's dynamic balance ability. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1459-62.
9. Afrasiabifar A, Karami F, Najafi Doulatabad S. Comparing the effect of Cawthorne-Cooksey and Frenkel exercises on balance in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018;32:57-65.
10. Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil* 2011;25:195-216.
11. Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Pérez-López FR. Fall prevention in postmenopausal women: the role of Pilates exercise training. *Climacteric* 2016;19:229-33.
12. Sucuoglu H, Tuzun S, Akbaba YA, Uludag M, Gokpınar HH. Effect of Whole-Body Vibration on Balance Using Posturography and Balance Tests in Postmenopausal Women. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:499-507.
13. von Stengel S, Kemmler W, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011;22:317-25.
14. Pluchino A, Lee SY, Asfour S, Roos BA, Signorile JF. Pilot study comparing changes in postural control after training using a video game balance board program and 2 standard activity-based balance intervention programs. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1138-46.
15. Russell MA, Hill KD, Blackberry I, Day LM, Dharmage SC. The reliability and predictive accuracy of the falls risk for older people in the community assessment (FROP-Com) tool. *Age Ageing* 2008;37:634-9.
16. Kılınc M, Avcu F, Onursal O, Ayvat E, Savcun Demirci C, Aksu Yildirim S. The effects of Bobath-based trunk exercises on trunk control, functional capacity, balance, and gait: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil* 2016;23:50-8.

17. Jonsson E, Seiger Å, Hirschfeld H. One-leg stance in healthy young and elderly adults: A measure of postural steadiness? *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004;19:688-94.
18. Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2014;14:14.
19. Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Phys Ther* 2008;88:559-66.
20. Neumann S, Kwisda S, Krettek C, Gaulke R. Comparison of the grip strength using the martin-vigorimeter and the JAMAR-dynamometer: Establishment of normal values. *In Vivo* 2017;31:917-24.
21. Strand CV, Russell AS. WHO/ILAR Taskforce on quality of life. *J Rheumatol* 1997;24:1630-2.
22. Lord SR, Sambrook PN, Gilbert C, Kelly PJ, Nguyen T, Webster IW, et al. Postural stability, falls and fractures in the elderly: results from Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Med J Aust* 1994;160:684-91.
23. Cilento MBR, Nóbrega ACL, Araújo AQC. Evaluation of the efficacy of training protocols of the sit-to stand activity in elderly women. *Fisioter Bras* 2005;6:412-8.
24. Kim Y, Kim E, Gong W. The effects of trunk stability exercise using PNF on the functional reach test and muscle activities of stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2011;23:699-702.
25. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80:896-903.
26. Mesquita LS, de Carvalho FT, Freire LS, Neto OP, Zângaro RA. Effects of two exercise protocols on postural balance of elderly women: A randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2015;15:1-9.
27. Seo KC, Kim HA. The effects of ramp gait exercise with PNF on stroke patients' dynamic balance. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1747-9.
28. Rohhani-Shirazi Z, Barzintaj F, Salimifard MR. Comparison the effects of two types of therapeutic exercises Frenkele vs. Swiss ball on the clinical balance measures in patients with type II diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:29-32.
29. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC. Grip and Knee Extension Muscle Strength Reflect a Common Construct among Adults. *Muscle Nerve* 2012;46:555-8.
30. Teixeira de Carvalho F, de Andrade Mesquita LS, Pereira R, Neto OP, Amaro Zangaro R. Pilates and Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Methods Induce Similar Strength Gains but Different Neuromuscular Adaptations in Elderly Women. *Exp Aging Res* 2017;43:440-52.
31. Ko EJ, Chun MH, Kim DY, Kang Y, Lee SK, Yi JH, et al. Frenkel's exercise on lower limb sensation and balance in subacute ischemic stroke patients with impaired proprioception. *Neurology Asia* 2018;23:217-24.
32. Park KY, Seo KC. The effects on the pain index and lumbar flexibility of obese patients with low back pain after PNF scapular and PNF pelvic patterns. *J Phys Ther Sci* 2014;26:1571-4.



How Surgery Affects Patients with Jaw Osteonecrosis? A Quality of Life Analysis Study

Çene Kemiği Osteonekrozlu Hastalarda Cerrahinin Yeri Nedir? Bir Yaşam Kalitesi Analizi Çalışması

Ahmet Biçer, Nargız İbrahimli, Ozan Can Canbolat, Tahir Gürler

Ege University Faculty of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, İzmir, Turkey

Abstract

Objective: Osteonecrosis of the jawbone, especially when associated with osteomyelitis, is a debilitating condition predominantly affecting patients treated for osteoporosis, cancer with bone metastases, and rheumatoid arthritis. Oral pathologies may significantly alter the patients' quality of life and sense of health. Surgery including complete debridement of the necrotic bone followed by packing the dead space with antiseptic agents and meticulous repair of the overlying mucosa is gaining popularity on conservative treatment options.

Materials and Methods: In this before and after study 11 patients referred to our clinic between 2018 and 2020 with a diagnosis of maxillary or mandibular osteonecrosis with complete preoperative and postoperative analyses available were included. The patients were assessed with General Oral Health Assessment (GOHA) index preoperatively and postoperatively. These scores were compared with each other to exhibit the effect of our surgical strategy, which also outlined. The effects of patients' demographic and medical backgrounds on the quality of life were also investigated.

Results: Neither demographic, nor medical backgrounds of the patients were not found to significantly alter the GOHA index scores of the patients ($p>0.05$). However, surgical treatment was found to significantly improve the scores (preoperative mean: 38.87, +/- 6.44; postoperative mean: 31.0, +/- 8.28; $p<0.05$).

Conclusion: To obtain optimal results in the management of the patients with jawbone osteonecrosis, the treatment strategy should be based on the patient characteristics and careful radiographical examinations. Alterations of predisposing medications and introduction of proper antibiotics in the setting of associated osteomyelitis should be made before surgery. Oral/dental rehabilitation should be started immediately after mucosal healing is assured.

Keywords: Osteonecrosis, jawbone osteonecrosis, osteomyelitis, bisphosphonates

Öz

Amaç: Çene kemiklerinin osteonekrozu, özellikle kanser, romatoid artrit ve osteoporoz hastalarının tedavileriyle ilişkili olarak da ortaya çıkabilen, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen bir hastalıktır. Son yıllarda nekrotik kemiğin total rezeksiyonu, ölü boşluğun antiseptik malzemelerle doldurulması ve mukozanın dikkatlice onarılmasını içeren cerrahi tedavi seçeneği konservatif tedavilere göre daha tercih edilirdir.

Gereç ve Yöntem: Bu öncesi ve sonrası çalışmasında kliniğimize 2018 ve 2020 yılları arasında başvuran ve preoperatif ve postoperatif değerlendirmeleri tamamlanmış 11 hasta dahil edilmiştir. Hastalar ameliyat öncesi ve sonrasında Genel Oral Sağlık Değerlendirme (GOHA) indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası skorlar cerrahi tedavinin etkinliğinin ortaya konması için karşılaştırılmıştır. Bunun yanında hastaların demografik ve medikal arka planlarının bu skorlara etkisi de araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların demografik ve medikal arka planlarının preoperatif ve postoperatif GOHA indeksi skorlarına istatistik olarak anlamlı etkilerinin olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte, cerrahi tedavi sonrası hastaların GOHA indeksi skorlarında istatistik olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (preoperatif ortalama: 38,87,+/- 6,44; postoperatif ortalama: 31,0, +/- 8,28; $p<0,05$).

Sonuç: Çene kemiklerinde osteonekroz ile başvuran hastaların tedavisinde optimum bir sonuç elde edebilmek için hastaların bireysel özellikleri ve radyografik görüntüleri göz önüne alınarak bireysel bir tedavi stratejisi geliştirmek gerekir. Cerrahi öncesinde varsa etiyolojide yer alan medikasyonların düzenlenmesi ve osteomyelit eşliği durumunda ise uygun antibiyotiklerin başlanması gerekir. Postoperatif dönemde ise mukozal iyileşmenin sağlanabildiği anda erken dönemde oral ve dental rehabilitasyonun başlanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Osteonekroz, çene osteonekrozu, osteomyelit, bisfosfonatlar

Introduction

Spontaneous osteonecrosis of the maxilla and mandible is a painful and debilitating condition regarded as a rare phenomenon before the turn of the 21st century. However, a huge rise in incidence is observed since the early 2000s (1). This phenomenon is mostly associated with intravenous bisphosphonate use in oncologic patients with bone metastases (2). Intravenous powerful bisphosphonates are used to retain bone mineral quantity and prevent subsequent hypercalcemia associated with bone resorption. They also exert some antiangiogenetic effects which may play a suppressor role in metastatic cancer (3,4).

This phenomenal peak in incidence, however, is now regarded as the second peak. Late 19th to early 20th century reports of hundreds of men working in the white phosphorus mines, and several hundreds of women working in matchstick making industry in which matchsticks were hand made by dipping sticks to flammable white phosphorus (P⁴) without proper protection. A painful jaw infection resulting in loss of bone was the result (5). Though the original name given was "phosphorimus chronicus", the name "phossy jaw" gained popularity to describe this painful and disfiguring condition (6). The mechanism of reactant phosphorus fume causing toxic effects is related to formation of bisphosphonate species in the presence of oxygen, water, and amino acids like lysine (5). Osteonecrosis resulting from medical use of the bisphosphonates is sometimes called "bisphossy jaw" to relate these infamous victims of phosphorus industry (6,7).

Besides bisphosphonates, other proponents of jaw osteonecrosis include radiotherapy, anti-angiogenic agents, or novel drugs addressing osteoclastic activity such as denosumab (8). As per the current American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' perspective a diagnosis of "medication-related osteonecrosis of the jaw" can be established provided that these three criteria are met: i) patient currently under treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents, ii) bony exposure either through an open wound or a sinus, and iii) no history of previous radiotherapy or metastasis to the affected bone (9).

Spontaneous jaw osteonecrosis without previously mentioned culprits, however, is rarely documented in the literature. It is associated with osteomyelitis and almost always require some degree of local or generalized immunodeficiency (10). It is best to keep in mind that medication-related osteonecrosis is also associated with osteomyelitis and antibiotics are still among the first line treatments in reverting the condition (11,12).

Treatment aims to control pain, improve quality of life, control the progression of bone loss, and revert infection (13). Medical treatment options include local and systemic antimicrobials as infection, either as a concomitant or as a causative point of view, is closely intertwined with the disease (14-17).

Pentoxifylline, an oral xanthin derivative used in patients with peripheral vascular disease for its hemorheological, anti-aggregation, and blood viscosity reducing effects is found to be successful in both palliation of the claudication and in halting

the disease progression. It is often combined with vitamin E, antimicrobials, and clodronate (the so-called PENTOCLO protocol) (18-20). Human recombinant parathormone, teriparatide is also used with variable reported outcomes from complete resolution to refractoriness (21,22). Hyperbaric oxygen therapy is also used mostly in adjunct to other treatment modalities (12).

Surgical treatment options include complete resection or curettage of the necrotic bone, and covering the wound with mucosa of excellent viability (23-25).

In this "before and after" study, patients with spontaneous osteonecrosis of the jaw were assessed. The authors sought for level three evidence for the effectivity of surgical treatment in patients with the condition, albeit with different etiologic and demographic backgrounds.

Materials and Methods

This study is approved by the Ege University Ethics Committee with the date 08.11.2021 and approval number 21-11T/26. Eleven patients who were referred to our clinic between 2019 and 2020 with a diagnosis of osteonecrosis of the jaw were enrolled in this study. Written consent forms have been obtained from each of the patients for both surgery and anticipation in the study protocols. Three of these patients were lost to follow up (two of them died of unrelated causes, and we were not able to contact with one of them). Remaining eight patients were included in the study.

Surgical techniques used to treat the patients were selected based on preoperative assessments including history/etiology, clinical examination, radiological examination, scintigraphy, and blood tests. The surgical treatment was carried out under general anesthesia with nasotracheal intubation, in combination with infiltration of the lower gingivobuccal sulcus near the affected site with lidocaine/adrenaline solution. Complete debridement of the necrotic bone and soft tissue, complete curettage of cysts, and extirpation of involved teeth and roots was sought. Whenever necessary, a segmentary resection followed by reconstruction or osteosynthesis and intermaxillary fixation were done. Remaining healthy bone tissue was soaked with either hydrogen peroxide (5%) or iodoform powder. This step was followed by jet lavage with normal saline solution and packing with absorbable sponge packs. The incisions were then closed with interrupted 4/0 poliglecaprone sutures. A chin-to-vertex bandage was applied to limit edema formation and hemorrhage. The bandages were discontinued one week after the operation. Figure 1 summarizes the decision-making process involving jawbone osteonecrosis in our institution (Figure 1).

Age, sex, educational background, presence of previous dental treatment, prosthetic denture use, etiologic factors, general health status, affected anatomical location, presence of osteomyelitis and type of surgery were recorded. In order to assess the oral functions, the General Oral Health Assessment (GOHA) index was used before, and at least three weeks after surgery (26,27).

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS v 25 program. Parametric tests were used as recorded index scores marginally passed diagnostic tests for normality. For independent sample comparisons of mean preoperative/postoperative indices when samples were grouped according to sex, presence of a known etiology, or coexistence of osteomyelitis; independent samples Student t-test (ANOVA in cases where more than two groups were compared) was used. Matched pair comparisons of the patients' mean preoperative and postoperative indices were made using the paired samples t-test. Correlation of the age with the index scores were assessed using Pearson correlation test. Statistical significance level was set at 0.05.

Results

Demographic overview of the operated patients is presented in Table 1. Mean age of the patients was 54.5 (+/- 19.8). Mean

follow-up was 15.7 weeks (+/- 19.4). Female to male ratio was 1/1. Educational level of the patients was comparable to the general population (Table 1).

Etiological factors included previous radiotherapy to head and neck (one patient) and bisphosphonate use (four patients). In three patients no etiological factor could be identified. Etiological factors, preoperative prosthetic use, anatomical location of the lesion, presence of concurrent osteomyelitis, and surgical approach selected were not significantly affected preoperative or postoperative GOHA index scores ($p>0.05$) (Table 2).

On the other hand, surgical therapy significantly alleviated the oral functions of the patients as per measured by the GOHA index. Preoperative mean GOHA index score was 38.9 (+/- 6.4), and postoperative mean score was 31.0 (+/- 8.3). The difference between the mean scores were statistically significant ($p<0.05$; the GOHA index scores and medical background of the patients were given in Table 2).

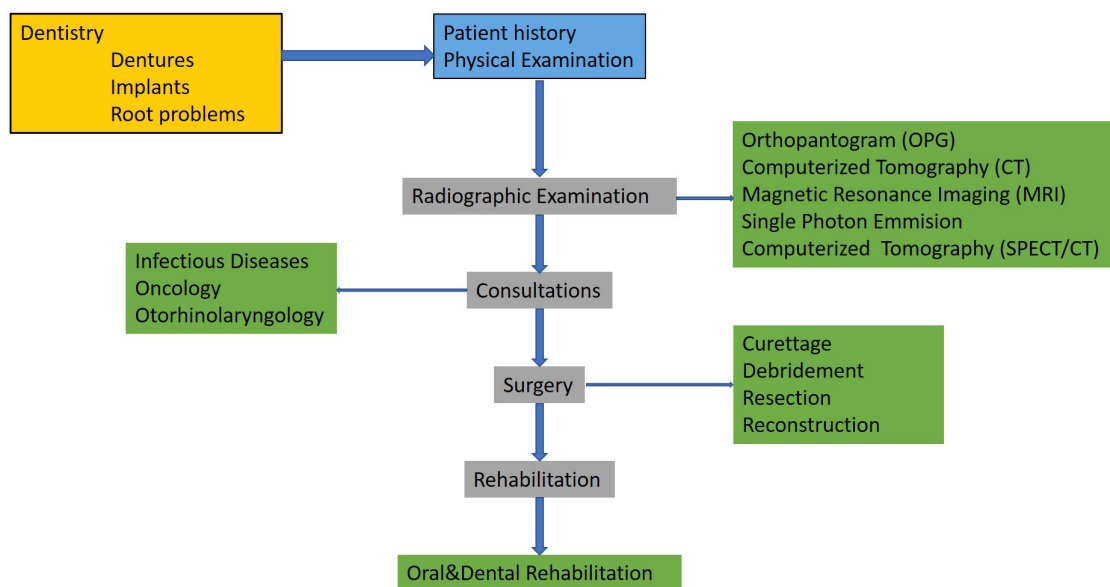


Figure 1. Decision making process of our institution when a patient is referred with a preliminary diagnosis of jawbone osteonecrosis. If a patient admits to our clinic before any consultation from dentistry, they are assured to have one before moving on with the flow chart

Table 1. Demographic overview of the patients			
Demographic data	Descriptive; mean, standard deviation, frequencies		Comparison of GOHA scores
Age	54.5 (+/- 19.8)		$p>0.05^a$, $r=-0.590$ $p>0.05^a$, $r=0.082$
Sex	Female	4	$p>0.05^b$ $p>0.05^b$
	Male	4	
Education	Primary education	2	$p>0.05^c$ $p>0.05^c$
	Secondary education	4	
	Tertiary education	2	

GOHA: General Oral Health Assessment, statistical tests used: ^aPearson correlation test, ^bIndependent samples Student t-test, ^cANOVA test

Table 2. Medical and surgical characteristics of the patients. GOHA index scores obtained preoperatively and postoperatively

Disease characteristics	Descriptive; mean, standard deviation, frequencies		Comparison of GOHA scores
Etiology	Radiotherapy	1	p>0.05 ^c p>0.05 ^c
	Bisphosphonate use	4	
	Idiopathic	3	
Prosthetic use	Yes	3	p>0.05 ^d p>0.05 ^d
	No	5	
Anatomical location	Alveolar process	2	p>0.05 ^c p>0.05 ^c
	Symphysis	1	
	Corpus	3	
	Angulus	2	
Operative approach	Curettage	4	p>0.05 ^c p>0.05 ^c
	Debridement	3	
	Resection/osteosynthesis	1	
Osteomyelitis	Yes	6	p>0.05 ^d p>0.05 ^d
	No	2	
Histopathology*	Osteomyelitis	6	p>0.05 ^c p>0.05 ^c
	Osteonecrosis	5	
	Osteosclerosis	1	
GOHA index		Descriptive	Statistical significance
	Preoperative	38.9 (+/-6.4)	p=0.018 ^e
	Postoperative	31.0 (+/-8.3)	

GOHA: General Oral Health Assessment, statistical tests used: ^aANOVA test, ^dIndependent samples Student t-test, ^epaired samples t-test.
*Some patients presented with more than one pathology

Discussion

This study confirms that the primary treatment of osteonecrosis of the jawbones is surgical. Conservative treatment with systemic antibiotics should be reserved for patients with symptomatic acute infection, or acute exacerbation of a chronic infection. Nevertheless, antibiotherapy should be followed by complete surgical extirpation of the affected bone if complete remission is aimed.

One of the critical aspects of complete treatment of patients with jawbone osteonecrosis is employing a harmonious teamwork. Preoperative and postoperative dental assessment is pivotal. If the patient is edentulous, proper use of prosthetics should be warranted (28). Niibe et al. (29) found that prosthetic use is a significant factor in development of jaw osteonecrosis in patients under bisphosphonate or denosumab therapy. Postoperative oral and dental rehabilitation, albeit commenced cautiously is of paramount importance to these patients' endeavors in regaining their life quality. However, it is recommended to wait until complete mucosal healing is achieved (Figure 2), especially if the exact region or neighboring bone is to be utilized for prosthetic support (30,31). Timely consultations with infectious diseases not only aids in overcoming painful acute exacerbations of oral infections, but also helps establishing a good clinical practice avoiding evolution of resistant strains, especially in the hospital



Figure 2. Dental rehabilitation is commenced after complete mucosal healing is achieved postoperatively

setting (Figure 3A, B). Haeffs et al. (32) found that jawbone region is a high risk region for resistant strains to breed. Although some authors found surgical therapy somewhat futile for patients especially with concomitant medical conditions and/or patients with old age as life expectancy is low (33), others

argued that the life expectancy may not be that low, if the patients are selected carefully (34). As we only lost two patients in the follow up, we believe that every effort should be made to effectively treat this patient group.

Proper selection of surgical technique and resection margins relies on proper preoperative radiological analyses (35). In the case of osteomyelitis setting, X-ray radiographs lack sensitivity (35). However, we find orthopantograms especially useful for assessing the necrotic bone/healthy bone transition with high definition in patients with osteonecrosis. Computed tomography (CT) scans add even more resolution and are especially invaluable in surgical planning (36) (Figure 4A, B). Single-photon emission CT, as well as magnetic resonance imaging have higher accuracy in diagnosing concurrent osteomyelitis (Figure 5), unless the disease is at its very early stages (37). For differential

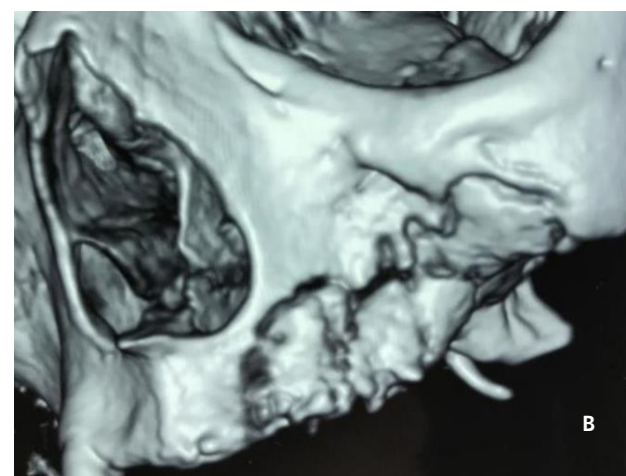
diagnosis of chronic osteomyelitis ongoing for over six months, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography can be indicated (35).

Use of GOHA as a self-reported questionnaire instead of more detailed methods had its advantages such as practicality, and repeatability. Lim et al. (38) found this aspect particularly helpful for the old age group. GOHA index is a validated tool in assessing the oral health status of a cross section of population (26). Impact of oral health on general well-being, either physical or psychological is irrefutable (39).

Major shortcomings of the study are small number of patients, lack of a control group, and single dimension assessment tool used. The reasons behind this can be as follows: as awareness of dental and other health professionals increase regarding the relationship of bisphosphonate use and dentoalveolar problems, the number of patients tend to decline. Another point is that most of the patients in this group is of old age. Even though



Figures 3A, B. Oral inspection of a patient with maxillary alveolar osteonecrosis (3A). Same patient concurrently has osteomyelitis accompanied with cheek skin fistulation (3B). Preoperative consultation with infectious diseases along with a microbiological culture is crucial to treat this combination



Figures 4A, B. Computerized tomography (CT) is a very useful tool in an effort to outline the level of resection preoperatively (4A). 3D rendering of the thin slice CT sections may also prove to be useful in this aspect (4B)

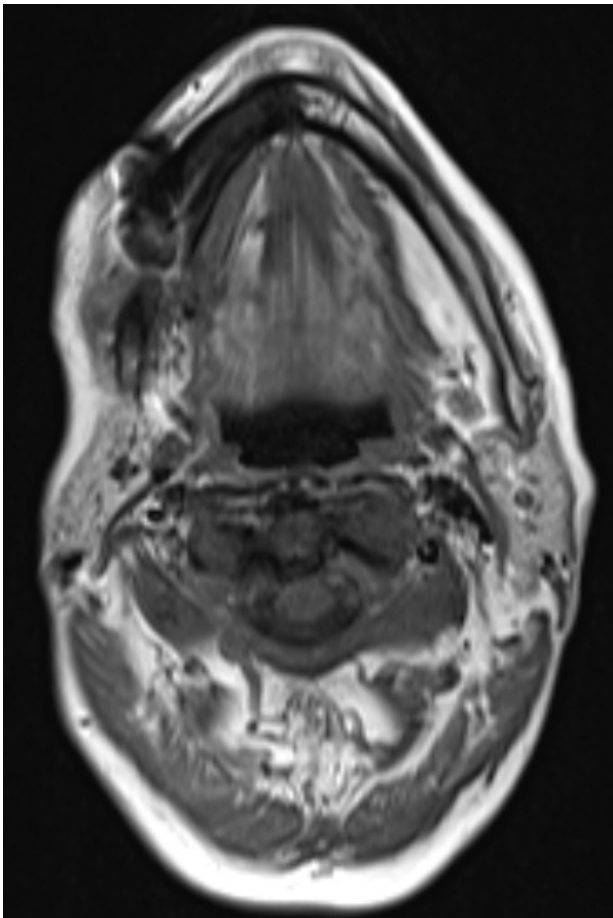


Figure 5. Magnetic resonance imaging can effectively differentiate osteomyelitis and bone metastasis in this patient. A linear contrast uptake in the periphery of the lesion with necrotic core suggested osteonecrosis accompanied with osteomyelitis. The lesion showed lower intensity in diffusion images unlike multiple metastatic lesions in the skull base and cervical vertebrae

mortality rate was not as high, mental condition of some of the patients precluded utilization of the questionnaire. This also clarifies the lack of motivation for using additional or more comprehensive assessment tools. Older patients in our study group were particularly evasive when it came to filling long questionnaire forms, too.

Conclusion

Our study confirms that jaw osteonecrosis can be effectively treated with a proper surgical approach. This approach includes identifying the correct etiologic factors, previous dental health and prosthetic history of the patients, concurrent medical and surgical pathologies such as osteomyelitis or malignancy. Next, extension of the pathological bone must be accurately established. Orthopantomograms, and CT scans are helpful tools for surgical planning in this context. This is followed by a definitive surgical plan including complete resection of the necrotic and/or pathological bone. A good and reliable soft tissue coverage

with mucosal flaps paves the way for early oral dental and/or prosthetic rehabilitation which is the goal of our treatment regimen.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study is approved by the Ege University Ethics Committee with the date 08.11.2021 and approval number 21-11T/26.

Informed Consent: Written consent forms have been obtained from each of the patients for both surgery and anticipation in the study protocols.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.B., O.C.C., N.İ., T.G., Concept: A.B., Design: A.B., T.G., Data Collection or Processing: O.C.C., N.İ., Analysis or Interpretation: A.B., Literature Search: A.B., Writing: A.B.

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

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

References

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
3. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
4. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61.
5. Marx RE. Uncovering the Cause of "Phossy Jaw" Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files-Case Closed. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2356-63.
6. Jacobsen C, Zemann W, Obwegeser JA, Grätz KW, Metzler P. The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: A comparison of "phossy" and "bisphossy" jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18:31-7.
7. Pollock RA, Brown TW Jr, Rubin DM. "Phossy Jaw" and "Bisphossy Jaw" of the 19th and the 21st Centuries: The Diuturnity of John Walker and the Friction Match. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2015;8:262-70.
8. Ogura I, Minami Y, Ono J, Kanri Y, Okada Y, Igarashi K, et al. CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Sci Dent* 2021;51:73-80.
9. Ruggiero SL, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. Definition of medication-related osteonecrosis of the jaw in 2014. *Cancer* 2021;1938-56. (doi.org/10.32388/520845).
10. Nezafati S, Ghavimi MA, Yavari AS. Localized osteomyelitis of the mandible secondary to dental treatment: report of a case. *J Dent Res Dent Clin Dent* 2009;3:67-9.
11. Senel FC, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. Severe Osteomyelitis of the Mandible Associated With the Use of Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate (Disodium Clodronate): Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:562-5.

12. Williams WB, O’Ryan F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:517-25.
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
14. Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack BC Jr. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *Int J Dent* 2014;2014:452737.
15. De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1873-80.
16. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:777-82.
17. Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:40-8.
18. Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:333-8.
19. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix J. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): A phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:832-9.
20. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:593-6.
21. Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:31-7.
22. Narváez J, Narváez JA, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2013;24:731-3.
23. Markose G, Mackenzie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:294-7.
24. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:429-35.
25. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:153-63.
26. Niesten D, Witter D, Bronkhorst E, Creugers N. Validation of a Dutch version of the Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI-NL) in care-dependent and care-independent older people. *BMC Geriatr* 2016;16:53.
27. Campos JADB, Zucoloto ML, Bonafé FSS, Maroco J. General Oral Health Assessment Index: A new evaluation proposal. *Gerodontology* 2017;34:334-42.
28. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology* 2012;29:177-87. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22486711/>). (Accessed September 18, 2021)
29. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res* 2015;59:3-5.
30. Rugani P, Kirnbauer B, Acham S, Truschnegg A, Jakse N. Implant placement adjacent to successfully treated Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaw (BRONJ) *J Oral Implantol* 2015;41:377-81.
31. Kim JW, Baik J, Jeon JH. Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;42:157-61.
32. Haefls TH, Scott CA, Campbell TH, Chen Y, August M. Acute and Chronic Suppurative Osteomyelitis of the Jaws: A 10-Year Review and Assessment of Treatment Outcome. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:2551-8.
33. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-5.
34. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011;47:420-4.
35. Tiwari P, Bera RN, Kanojia S, Chauhan N, Hirani MS. Assessing the optimal imaging modality in the diagnosis of jaw osteomyelitis. A meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021;59:982-92.
36. Gönen ZB, Yillmaz Asan C, Zararsiz G, Kiliç E, Alkan A. Osseous changes in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofacial Radiol* 2018;47: 20170172.
37. Reinert S, Widlitzek H, Venderink DJ. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of mandibular osteomyelitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:459-63.
38. Lim J, Park H, Lee H, Lee E, Lee D, Jung HW, et al. Longitudinal impact of oral health on geriatric syndromes and clinical outcomes in community-dwelling older adults. *BMC Geriatr* 2021;21:482.
39. Kandelman D, Petersen PE, Ueda H. Oral health, general health, and quality of life in older people. *Spec Care Dentist* 2008;28:224-36.



Postmenopozal Osteoporoz Tanılı Hastalarda Abdominal Kas Aktivitelerinin Postural Kontrole Etkisi

The Effect of Abdominal Muscle Activity on Postural Control in Patients with Postmenopausal Osteoporosis

© Musa Polat, © Belgin Karoğlan*

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

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

Öz

Amaç: Yeterli postural kontrol, bireylerin günlük yaşamda dengesini koruması için ön şarttır. Kinetik zincirin merkezinde yer alması nedeniyle gövde kasları postural kontrolün nöromusküler bileşenlerinden biridir. Bu çalışmada amaç, postmenopozal osteoporoz tanılı hastalarda abdominal kas aktivitesinin postural kontrole etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Düşme korkusu yaşayan 56 postmenopozal osteoporoz tanılı hastanın dahil edildiği bu çalışmada, katılımcıların postural stabilite test skorlarına göre katılımcılar yüksek düşme riskli ve düşük düşme riskli olarak alt gruplara ayrıldı. Abdominal kas aktiviteleri basınç biofeedback ünitesi kullanılarak posterior pelvik tilt hareketi ve abdominal iç çekme manevrası ile değerlendirildi. Postural stabilite test skorlarına göre katılımcılar yüksek düşme riskli ve düşük düşme riskli olarak alt gruplara ayrıldı.

Bulgular: ZAYT'ye göre 20 (%35,7), BDS'ye göre 24 (%42,8), SDI'ye göre 18 (%32,1) hasta yüksek düşme riskine sahipti. Tüm alt gruplarda düşme riski yüksek olan hastaların daha fazla düşme öyküsü (sırasıyla; $p=0,007$, $p<0,001$, $p<0,001$), daha az posterior pelvik tilt hareketi kas aktivitesi (her üçünde de $p<0,001$) ve abdominal iç çekme manevrası kas aktivitesi vardı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,009$, $p<0,001$).

Sonuç: Düşme korkusu yaşayan yüksek düşme riskli postmenopozal osteoporoz hastalarının abdominal kas aktiviteleri düşüktür. Bu hastalar rehabilite edilirken abdominal kasların aktivasyonunu artıracak kor stabilizasyon egzersizlerine yer vermek postural kontrolde önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: Abdominal kas aktivitesi, denge, postmenopozal osteoporoz, postural kontrol

Abstract

Objective: The trunk muscles are a component of the neuromuscular subsystem of postural control due to their location in the center of the kinetic chain. The aim of this study was to investigate the effect of abdominal muscle activity on postural control in patients with postmenopausal osteoporosis.

Materials and Methods: Fifty-six postmenopausal osteoporosis patients with a fear of falling were included. Postural stability of the participants was evaluated with timed up and go test (TUG), Berg balance scale (BBS), and static balance index (SBI). Abdominal muscle activities were evaluated using a pressure biofeedback unit involving the performance of an abdominal drawing-in maneuver and posterior pelvic tilt movement. According to the postural stability test scores, the participants were divided into subgroups as high fall risk and low fall risk.

Results: Twenty (35.7%) patients according to the TUG, 24 (42.8%) patients according to BBS, 18 (32.1%) patients according to SBI had a high risk of falling. In all subgroups analyzes, patients with a high risk of falling had more fall history ($p=0.007$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively), less pelvic tilt movement activity ($p<0.001$, both), and abdominal draw-in muscle activity ($p<0.001$, $p=0.009$, $p<0.001$, respectively).

Conclusion: Patients with postmenopausal osteoporosis who have a high risk of falling have low abdominal muscle activities. While rehabilitating these patients might be performed core stabilization exercises that can increase the activation of the abdominal muscle activities.

Keywords: Abdominal muscle activity, balance, postmenopausal osteoporosis, postural control

Giriş

İnsan ömrü uzamaktadır. Ne yazık ki ortalama yaşam süresinin uzamasına rağmen, yaşla sıklığı artan hastalıklar nedeniyle insanların yaşam kaliteleri aynı şekilde devam edememektedir (1). Bu hastalıklardan biri de osteoporozdur (1,2). En sık görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik mikromimarisinde bozulma ve kemik kırılma hızında artış ile karakterizedir (3). Osteoporoz her ne kadar sessiz bir hastalık olsa da osteoporozun en sık komplikasyonu olan kırığın hastalarda oluşması halinde ağrıya, fiziksel fonksiyonda bozulmaya, yaşam kalitesinde azalmaya, kinezyofobiye, hatta çeşitli komplikasyonlarla ölüme bile sebep olabilir. Ayrıca tedavi maliyeti yaklaşık 10 kat artar (4,5). Bu nedenle osteoporozun tedavisi kadar, osteoporozlu hastalarda kırık riskini artıran faktörlerin tespit edilip tedavi edilmesi da elzemdir.

Osteoporoz hastalarında non-vertebral fraktürlerin en önemli sebeplerinden biri, postural kontrolün bozulması sonucu meydana gelen düşmelerdir (6). Postural kontrol, nöromusküler yapıların, duyuşsal ve kognitif sistemlerin uyumlu halde çalışması sonucu, bireyin statik ve dinamik koşullara uyumunu sağlayan motor beceridir (7,8). Önceki çalışmalarda sıklıkla alt ekstremitelerde kas güçlerinin, propriosepsiyon duyuşunun, kifoz gibi omurga deformitelerinin, spinopelvik parametrelerin bu motor yeteneğe etkisi ve düşme ile ilişkisi araştırılmıştır (6,9-13). Az sayıdaki çalışmada ise gövde kaslarının özelliklerinin denge üzerindeki rolü incelenmiştir (14,15).

Ekstremitelerde hareketlerinden veya diğer dış faktörlerden kaynaklı travmalar karşısında, postural kontrolün sağlanmasında gövde stabilizatörlerinin fonksiyonu önemlidir (16). Nitekim, hareket aksının santral parçası olan gövdede, abdominal kaslar, pelvik taban kasları ve diyafram arasındaki ko-kontraksiyon, spinal stabilizasyonu sağlayarak postural kontrole katkıda bulunur (8,17). Gövde kaslarının, özellikle abdominal kasların postural kontrol üzerindeki etkisinin araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalar multipl skleroz, inme gibi nörolojik hastalıklarda, kronik bel ağrısında, sporcularda veya sağlıklı bireylerde yapılmış, postural kontrolün önemli olduğu bir diğer hastalık olan osteoporozda ise sadece abdominal kasların kuvveti üzerinde durulmuştur (16,18-23). Halbuki postural kontrolde kasların kuvvetinin yanında, endürans, fleksibilitesi, aktivitesi, kesit alanı gibi diğer klinik ve nörofizyolojik özellikleri de rol almaktadır (7).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, postmenopozal osteoporoz tanılı hastalarda abdominal kas aktivitesinin postural kontrol üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Katılımcılar

Üçüncü basamak üniversite hastanesinde yapılan bu kesitsel araştırmaya, düşme korkusu yaşayan (Tinetti düşme etkinliği ölçüğünde 70 üzeri puan alan) postmenopozal osteoporoz tanısıyla takipli 56 kadın hasta ardışık olarak dahil edildi. Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1 programı kullanarak, 0,7 etki büyüklüğü için alfa hata düzeyi 0,05 ve %80 güç ile hesaplandı.

Denge bozukluğuna neden olabilecek yaygın periferik nöropati, inme gibi nörolojik hastalığı ya da diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalığı bulunanlar, vestibüler hastalık öyküsü olanlar, bel ağrısı bulunanlar, gövde kas güçlerini etkileyebilecek statin, steroid gibi ilaç tedavisi alanlar, omurga veya alt ekstremitelerde cerrahisi geçirmiş olanlar, kifoz gibi postür bozukluğu olanlar, osteoporoz dışı non-inflamatuar veya inflammatuar romatizmal hastalığı bulunanlar, görme bozukluğu olanlar, kırık öyküsü olanlar, senil ya da sekonder osteoporozu olanlar, D vitamini düşüklüğü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma protokolü Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2021-06/34, tarih: 23.06.2021), katılımcıların yazılı ve sözlü onamları alındı, araştırma süresince Helsinki bildirgesi ve İy Klinik Uygulamalar kılavuzu kurallarına uyuldu.

Katılımcıların yaş, boy, kilo verileri içeren demografik bilgileri, komorbiditeleri, osteoporoz tanı süreleri, osteoporoz tedavisinde halen kullandıkları ilaçlar, son bir yıl içindeki düşme sayıları, son üç ay içinde dual-enerji X-ray absorpsiyometri yöntemi ile ölçülmüş femur boyun ve lomber total T skorları kaydedildi. Katılımcıların postural stabilite ve abdominal kas aktiviteleri değerlendirildi.

Abdominal Kas Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Abdominal kas aktivitelerinin ölçümü, basınç biofeedback ünitesi (BBÜ) (Stabilizer®, Chattanooga Group Inc; California, USA) kullanılarak yüzüstü pozisyonda abdominal iç çekme manevrası sırasında, sırtüstü pozisyonda posterior pelvik tilt hareketi sırasında yapıldı. Ucuz, güvenilir, invaziv olmayan, spesifik hareketler sırasındaki kas aktivitelerini uygun şekilde ölçebilen bir alet olan BBÜ; üç odacıklı manşon, kateter ve bir manometre içeren basit bir basınç dönüştürücüdür (24,25). Manşon 6,7-24 cm ebatlarında olup elastik olmayan malzemeden yapılmıştır. Manometre, 2 mmHg aralıklarla 0-200 mmHg aralığına sahip skala şeklinde oluşturulmuştur. Manometrenin basınç değeri, manşon üzerindeki hareket veya pozisyon farklılıklarıyla değişmektedir (26).

BBÜ kullanarak yüzüstü pozisyonda abdominal iç çekme manevrası ile transversus abdominis kası aktivitesi değerlendirilmektedir (27,28). Bu amaçla pron pozisyonunda yatırılan katılımcının her iki spina iliaka anterior superiorlarını birleştiren çizginin orta noktası ile umbilikulus arasına BBÜ'nün manşonu yerleştirdi. Katılımcının rahat şekilde abdominal solunum yapması istendi. Manometrenin valfi kapatılarak 70 mmHg basınca kadar manşon şişirildi. Tüm katılımcılara standart olarak "omurganı ve kalçanı hareket ettirmeden karnını içeri çek ve 10 saniye bekle" komutu verildi. Manometredeki basınç azalma miktarı kaydedildi. Ölçüm olası kas yorgunluğunun önüne geçmek amacıyla 2 dakika dinlenme periyotları ile 3 kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Bu ölçümün transversus abdominis yüzeysel elektromiyografi incelemesi ile eş zamanlı validasyonu ve tatmin edici tekrarlanabilirliği gösterilmiştir (29,30).

Sırtüstü pozisyonda posterior pelvik tilt (PPT) hareketi ile rektus abdominis, eksternal ve internal abdominal oblik kasların aktivitesi değerlendirildi (31,32). Bunun için supin pozisyonunda

yatırılan katılımcının her iki krista iliakalarını birleştiren çizginin orta noktasına BBÜ'nün manşonunun orta noktası gelecek şekilde yerleştirildi. Katılımcının rahat şekilde abdominal solunum yapması istendi. Manometrenin valfi kapatılarak 40 mmHg basınca kadar manşon şişirildi. Tüm katılımcılara standart olarak "başını, omuzunu ve dizlerini hareket ettirmeden belini aşığı doğru bastır ve nefesini tutmadan 10 saniye bekle" komutu verildi. Manometredeki basınç artış miktarı kaydedildi. Ölçüm 2 dakika dinlenme periyotları ile 3 kez tekrarlanarak ortalaması kaydedildi (31). Bu ölçümün yüzeyel elektromiyografi incelemesi ile eş zamanlı validasyonu gösterilmiştir (32).

Postural Stabilitenin Değerlendirilmesi

Katılımcıların postural stabilitelelerinin ölçümü, zamanlı ayağa kalkma ve yürüme testi (ZAYT), Berg denge skalası (BDS) ve statik denge indeksi (SDİ) ile yapıldı.

Dinamik ve fonksiyonel dengenin bir ölçümü olan ZAYT'de, katılımcılardan kolçakları olmayan sırt destekli bir sandalyeden kalkıp, önceden işaretlenmiş 3 m ilerideki çizgiden geri dönüp tekrar sandalyeye oturmaları istendi. Bu eylemi gerçekleştirdikleri süre saniye cinsinden kaydedildi. ZAYT'de 13,5 saniye üzeri sürenin yüksek düşme riski ile ilişkili olduğu önceden gösterilmiştir (33).

Statik denge değerlendirilmesi, Kinesthetic Ability Trainer 3000 (Med-Fit Systems Inc., ABD) cihazı ile yapıldı. Katılımcılar çıplak ayaklarla denge platformunun üzerine çıkarılıp, kolları göğüsleri üzerinde çaprazlandı. Ardından ekrandaki vücut ağırlık merkezini gösteren kırmızı renkli çarpı işaretini 30 saniye süresince sabit bir şekilde program arayüzünün orta noktasında tutmaları istendi. Katılımcıların testi öğrenmeleri için ölçüm öncesi 2 dakika çalıştırıldı. Ardından 1 dakika ara ile ardışık üç ölçüm yapıldı. Hastanın başarabildiği en düşük skor SDİ olarak kaydedildi (34). BDS otururken ayağa kalkma, ayaktaiken öne uzanma, arkaya dönerek bakma gibi bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yerine getirirken yaşadıkları zorluğu 14 maddede değerlendiren fonksiyonel bir denge ölçeğidir (35). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan bu ölçekte her bir madde 0-4 arasında skorlanır, 45 altı skorlar yüksek düşme riski ile ilişkilidir (35,36).

İstatistiksel Analiz

Hesaplanan örneklem büyüklüğüne ulaşıldıktan sonra veri analizi SPSS v22 yazılımı ile yapıldı. Verilerin dağılım türü analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) ve görsel yöntemler (histogramlar, olasılık grafikleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler yapılarak, nicel değişkenler normal dağılım göstermediği için ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler sayı (%) ile sunuldu. Katılımcılar, BDS ve ZAYT için önceki araştırmalarda düşme riski için belirlenmiş cut-off değerlere, SDİ için ise katılımcı skorunun total verilerin son çeyreğinde olup olmasına göre yüksek ve düşük düşme riski olarak iki gruba ayrıldı. Grupların karşılaştırılmasında nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise ki-kare veya Fisher Exact testi kullanıldı. Tip 1 hata düzeyi 0,05 kabul edildi.

Bulgular

Yüz üç osteoporoz hastasının değerlendirildiği, 47'sinin dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olmadığı, hesaplanan örneklem büyüklüğü olan 56 postmenopozal osteoporoz tanılı hastanın dahil edildiği bu kesitsel çalışmada, katılımcıların ortanca yaşı 63,2 (55-69) yıl, vücut kitle indeksi 26,4 (17,0-40,3) kg/m² bulundu. Ortanca osteoporoz tanı süresi 3 (1-8) yıl olan katılımcıların 23'ü (%41,1) alendronat kullanmaktaydı (Tablo 1). Katılımcıların denge test sonuçlarının ortanca değerleri ZAYT için 13,1 (8,8-14,9) sn, SDİ için 241,5 (201-337), BDS için 48 (39-56) bulundu (Tablo 1). Katılımcılar düşme risklerine göre subgruplara ayrıldığında ZAYT'ye göre 20 (%35,7), SDİ'ye göre 18 (%32,1), BDS'ye göre 24 (%42,8) katılımcı yüksek risk grubuna dahil edildi.

ZAYT sonucuna göre yüksek düşme riskine sahip subgrup, düşük düşme riskine sahip subgrupla benzer klinik ve demografik verilere sahipken, son bir yıldaki düşme sayısı daha fazla, PPT hareketi ve abdominal iç çekme manevraları kas aktiviteleri daha düşüktü (sırasıyla p=0,007, p<0,001, p<0,001) (Tablo 2, 3).

BDS'ye göre yüksek düşme riskine sahip subgrup, düşük düşme riskine sahip subgrupla benzer klinik ve demografik verilere sahipken, son bir yıldaki düşme sayısı daha fazla, PPT hareketi ve abdominal iç çekme manevraları kas aktiviteleri daha düşüktü (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p=0,009) (Tablo 2, 3).

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik verileri

Yaş, yıl	63.2 (55-69)
Boy, cm	165 (150-187)
Ağırlık, kg	74 (48-98)
VKI, kg/m ²	26,4 (17,0-40,3)
Komorbidite, var, n (%)	29 (51,8)
Osteoporoz tanı süresi, yıl	3 (1-8)
Lomber L1-4 T-skoru	-3,1 (-2,7- -3,8)
Femur boyun T-skoru	-1,5 (-0,8- -2,2)
İlaç	
Alendronik asit, n (%)	23 (41,1)
İbandronik asit, n (%)	9 (16,1)
Zolendronik asit, n (%)	7 (12,5)
Denosumab, n (%)	9 (16,1)
Düşme sayısı	2 (0-5)
Zamanlı ayağa kalkma ve yürüme testi skoru, sn	13,1 (8,8-14,9)
Statik denge indeksi	241,5 (201-337)
Berg denge skoru	48 (39-56)
Abdominal kas aktiviteleri, mm-Hg	
Posterior pelvik tilt hareketi	57 (44-90)
Abdominal iç çekme manevrası	8 (4-24)
Nicel değişkenler normal dağılıma uymadığı için medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir, VKI: Vücut kitle indeksi	

Statik denge indeksine göre yüksek düşme riskine sahip subgrup, düşük düşme riskine sahip subgrupla benzer klinik ve demografik verilere sahipken, son bir yıldaki düşme sayısı daha fazla, PPT hareketi ve abdominal iç çekme manevraları kas aktiviteleri daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 2, 3).

Tartışma

Düşme korkusu yaşayan postmenopozal osteoporoz tanılı hastalarda abdominal kasların aktivitesinin statik, dinamik ve fonksiyonel dengenin sağlanmasındaki önemini araştırdığımız bu çalışmada, beklendiği şekilde ZAYT, BDS ve SDİ'ye göre düşme riski yüksek katılımcıların daha fazla düşme öyküsü olduğu, ayrıca literatürde ilk defa bu ölçüklere göre düşme riski yüksek postmenopozal osteoporoz hastalarının PPT hareketi ve abdominal iç çekme manevrası sırasındaki abdominal kas aktivitelerinin daha düşük olduğunu gösterdik.

Postural kontrol motor beceri çeşidi olup, yeterli postural kontrolün sağlanması günlük yaşam aktiviteleri sırasında karşılaşılan dengeyi bozacak etkenlere karşı düşmeyi engelleyen bir ön şarttır (37). Dengenin korunmasında ve bozulan dengenin tekrar sağlanmasında duysal ve bilişsel sistemlere ek olarak kas iskelet sistemi ve nörolojik sistemin birçok diğer bileşeni birlikte çalışır (8). Sağlıklı bireylerde ayak bileği eklemi hareketleri ve çevre kasların kontraksiyonları antero-posterior dengede, kalça eklemi hareketleri ve çevresi kasların kontraksiyonları medio-lateral dengede temel rol alır (7). Ancak hastalık durumlarında gerek vücut kinematüğünde meydana gelen değişiklikler, gerekse de modifiye edilebilir faktörlerin belirlenip değiştirilebilmesi için postural kontrolü etkileyebilecek diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Osteoporoz hastalarının postural kontrolünün sağlanmasında sıklıkla diz çevresi kasların rolü araştırılmış (10,12,13,38,39), kor kaslarının katkısı ise az sayıda araştırmanın konusu olmuştur (22,39). Bu araştırmalarda da kor kaslarının kuvveti üzerinde durulmuş, kor kaslarının nörofizyolojik özellikleri ve klinik yansımaları detaylıca araştırılmamıştır. Halbuki kor kaslarının vücut ağırlık merkezine yakınlığı nedeniyle postural kontrol için önemlidir (37). Ayrıca bu kaslar kinetik zincirin merkezinde yer almaları nedeniyle üst ve alt ekstremitte hareketleri sırasında aktifleşerek koordinasyonda da rol alırlar (8,40). Osteoporoz hastalarında gözardı edilse de bu özellikleri nedeniyle kor kaslarının nörofizyolojik özellikleri ve klinik yansımaları çeşitli mekanik, inflamatuvar, nörolojik hastalıklarda ve sağlıklı kadınlarda detaylıca araştırılmıştır (8,21,23,41).

Araştırmamızda gösterdiğimiz abdominal iç çekme manevrası ve PPT hareketi ile elde edilen kas aktivitelerinin düşme riski yüksek olan hastalarda düşük bulunması, abdominal kas aktivitelerinin dengenin korunmasındaki

Tablo 2. Katılımcıların demografik ve klinik verilerinin düşme riskine göre karşılaştırılması

	Berg denge skoru			Zamanlı ayağa kalma ve yürüme testi			Statik denge indeksi		
	Düşük risk (n=32)	Yüksek risk (n=24)	p	Düşük risk (n=36)	Yüksek risk (n=20)	p	Düşük risk (n=38)	Yüksek risk (n=18)	p
Yaş, yıl	64,5 (55-69)	64 (57-69)	0,48	64 (55-68)	65 (57-69)	0,12	64 (55-69)	65,5 (57-69)	0,12
Boy, cm	165,5 (150-181)	165,5 (150-187)	0,92	163,5 (150-181)	169 (150-187)	0,55	165,5 (150-181)	165,5 (150-187)	0,88
Ağırlık, kg	73,5 (48-98)	74,5 (56-98)	0,50	70 (48-98)	80 (63-98)	0,08	73,5 (48-98)	77,5 (56-98)	0,64
VKI, kg/m ²	26,6 (17-40,3)	26,4 (20-40,3)	0,70	26,2 (17,0-40,3)	27,8 (20-40,3)	0,12	26,4 (17,0-40,3)	27,1 (20,0-40,3)	0,71
Komorbidite, var, n (%)	17 (53,1)	12 (50)	0,81	17 (47,2)	12 (60)	0,36	19 (50)	10 (55,6)	0,70
Osteoporoz tanı süresi, yıl	3 (1-8)	4,5 (1-8)	0,98	3 (1-8)	4 (1-8)	0,57	3 (1-8)	4,5 (1-8)	0,62
Lomber L1-4 T skoru	-3,1 (-2,7- -3,8)	-3,1 (-2,7- -3,6)	0,62	-3,1 (-2,7- -3,8)	-3,0 (-2,7- -3,7)	0,44	-3,1 (-2,7- -3,8)	-3,2 (-2,7- -3,7)	0,77
Femur boyun T skoru	-1,5 (-0,8- -2,2)	-1,4 (-0,8- -2,2)	0,88	-1,5 (-0,8- -2,2)	-1,4 (-0,8- -2,7)	0,87	-1,4 (-0,8- -2,2)	-1,5 (-0,8- -2,2)	0,94
İlaç			0,45			0,78			0,76
Alendronik asit, n (%)	12 (37,5)	11 (45,8)		16 (44,4)	7 (35)		16 (42,1)	7 (38,9)	
İbandronik asit, n (%)	5 (15,6)	4 (16,7)		5 (13,9)	4 (20)		6 (15,8)	3 (16,7)	
Zolendronik asit, n (%)	5 (15,6)	2 (8,3)		3 (8,3)	4 (20)		3 (7,9)	4 (22,2)	
Denosumab, n (%)	4 (12,5)	5 (10,8)		7 (19,4)	2 (10)		6 (15,8)	3 (16,7)	
Düşme sayısı	1,5 (0-3)	3 (0-5)	<0,001	2 (0-4)	3 (0-5)	0,007	2 (0-3)	3 (0-5)	<0,001

Nicel değışkenler normal dağılıma uymadığı için median (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. VKI: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Katılımcıların kas aktivitelerinin düşme riskine göre karşılaştırılması

	Berg denge skoru			Zamanlı ayağa kalma ve yürüme testi			Statik denge indeksi		
	Düşük risk (n=32)	Yüksek risk (n=24)	p	Düşük risk (n=36)	Yüksek risk (n=20)	p	Düşük risk (n=38)	Yüksek risk (n=18)	p
Posterior pelvik tilt hareketi, mm-Hg	68 (50-90)	53 (44-70)	<0,001	68 (52-90)	51 (44-70)	<0,001	68 (46-90)	51 (44-56)	<0,001
Abdominal iç çekme manevrası, mm-Hg	9,5 (6-24)	8 (4-12)	0,009	10 (4-24)	6 (4-14)	<0,001	10 (4-24)	6 (4-12)	<0,001

Nicel değişkenler normal dağılıma uymadığı için medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir

önemini göstermektedir. Osteoporoz hastalarında, gövde kaslarının aktivitelerinde değişim olduğu daha önce gösterilmiştir (42). Ancak bu araştırma ile ilk defa abdominal kas aktivitesindeki azalmanın dengeyi olumsuz etkilediği gösterilmektedir. Bu bulgu bazı görüşlerle izah edilebilir. Öncelikle, abdominal kas aktivitelerindeki azalma omurga stabilizasyonunu bozar. Omurga stabilizasyonunda ki bozulma statik ve dinamik eksternal düşmeye sebep olabilecek koşullara karşı dengenin korunmasını olumsuz etkiler (43). Ayrıca alt ekstremitte hareketlerinin koordinasyonunun bozulması vücut ağırlık merkezinin değişmesine sebep olabilir (18). Bu yer değişikliği bireyin destek zeminini aşarsa birey düşer. Bu sonucun bir diğer izahı özellikle PPT hareketine katılan kaslarda düşük aktivite olması, spinopelvik parametreleri zaman içerisinde değiştirerek dengeyi etkilemesidir (6,23). Son olarak da proprioseptif bir duyu kaynağı olan abdominal kaslarının aktivitesindeki azalmanın, gövde kaynaklı proprioseptif duyu kaybına yol açarak dengeyi etkilebileceği söylenebilir (37).

Ayrıca araştırma sonuçlarının bir diğer işaret ettiği durum dengenin korunmasında hem global hem de derin stabilizatörlerin rolü olduğudur. Çünkü Panjabi'nin spinal stabilizasyon teorisinin aktif subsistemine göre transversus abdominis omurganın segmenter stabilizasyonunda rol alan derin stabilizatör bir kasdır. Rektus abdominis, psoas, internal ve eksternal oblik abdominal kaslar ise gövde ve pelvisin geniş açılı hareketlerini kontrol eden global stabilizatör kaslardır (44). Yüzeysel ve derin abdominal yerleşimli spinal stabilizatörler arasındaki ko-kontraksiyon önceden bilinmektedir (21). Bu bulgu doğrultusunda, postmenapozal osteoporozu olan hasta rehabilitasyonunda sadece yüzeysel stabilizatörlerin değil aynı zamanda derin stabilizatörlerin de çalıştırılması gerektiği söylenebilir.

Önceki araştırmalarda kor kaslarının farklı özelliklerinin klinik etkileri üzerinde durulmuştur. Makarova ve ark. (22) tarafından yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada osteoporotik vertebral fraktürü olan hastaların gövde fleksör ve ekstensor kas kuvvetlerini ve tek ayak üzerinde durma testi gibi bazı denge testlerinin sonucunu komplike olmayan osteoporoz hastalarından düşük bulmuşlardır. Buna karşı Korkmaz ve ark. (39) yaptığı çalışmada ise sırt ekstensor kaslarının kuvvetinin denge üzerine etkisi olmadığını belirtmiştir. Noguchi ve ark. (43) rektus abdominis, internal abdominal oblik ve transversus abdominis kaslarının kalınlıklarını, yaşlı kırılğan bireylerin yürüyüş

hızıyla negatif yönde korele bulmuşlardır. Kato ve ark. (45) yaşlı kadınlarda abdominal kas kuvvetsizliği ile düşme riskinde artış ve tek ayak denge testi ile negatif yönde korelasyon saptamışlardır. Kas kuvveti ve dengenin farklı metotlarla değerlendirilmesi çelişkili sonuçlara neden olabilir. Ancak osteoporozun sarkopeniyle, dolayısıyla da kas kuvvetsizliği ile yakın ilişkisinin olması (22,46), kas kuvvetsizliği olan hastaların düşme öyküsü veya düşme korkusu nedeniyle daha inaktif olmaları bir kısır döngüdür (9). Bu nedenle osteoporoz hastalarında gövde kaslarını kuvvetlendirme egzersizleri hem statik hem dinamik dengede iyileşme sağlayabilir (47).

Bu araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi ve en önemlisi abdominal kas aktivitesini değerlendirmede altın standart yöntem olan elektrofizyolojik inceleme yerine BBÜ'nün kullanılmış olmasıdır. BBÜ'nün her iki abdominal hareket için geçerliliği gösterilmiş olmasına rağmen dolaylı bir ölçüm yöntemi olması bir dezavantajdır. İkincisi, statik dengenin değerlendirilmesi stabilometrik sisteminin sunduğu bir indeks üzerinden yapılmış, antero-posterior veya medio-lateral olarak ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Ek olarak bu araştırmada ekstensor grup spinal stabilizatör kasların rolü araştırılmamıştır. Ayrıca, katılımcıların dengelerini etkileyebilecek olan duygudurumları değerlendirilememiştir.

Sonuç

Abdominal kas aktiviteleri düşme korkusu yaşıyan postmenapozal osteoporoz tanılı hastalarda statik, dinamik ve fonksiyonel denge üzerinde etkilidir. Postmenapozal osteoporoz tanılı hastalarda düşmeleri, dolayısıyla vertebra dışı kırıkları azaltmak için hem yüzeysel hem derin abdominal kaslar çalıştırılmalıdır. Gelecekte yapılacak araştırmaların, bu amaçla yapılacak egzersizlerin denge üzerine olan etkilerini, daha kapsamlı olarak gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma protokolü Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2021-06/34, tarih: 23.06.2021).

Hasta Onayı: Katılımcıların yazılı ve sözlü onamları alındı, araştırma süresince Helsinki bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzu kurallarına uyuldu.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.P., B.K., Dizayn: M.P., B.K., Veri Toplama veya İşleme: M.P., B.K., Analiz veya Yorumlama: M.P., B.K., Literatür Arama: M.P., B.K., Yazan: M.P., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

Kaynaklar

1. Brown GC. Living too long: the current focus of medical research on increasing the quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. *EMBO Rep* 2015;16:137-41.
2. Jaul E, Barron J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. *Front Public Health* 2017;5:335.
3. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12:43.
4. Williams SA, Chastek B, Sundquist K, Barrera-Sierra S, Leader D Jr, Weiss RJ, et al. Economic burden of osteoporotic fractures in US managed care enrollees. *Am J Manag Care* 2020;26:142-9.
5. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1595-622.
6. Lee JS, Lee HS, Shin JK, Goh TS, Son SM. Prediction of sagittal balance in patients with osteoporosis using spinopelvic parameters. *Eur Spine J* 2013;22:1053-8.
7. Forbes PA, Chen A, Blouin J-S. Sensorimotor Control of Standing Balance. *Hand Clin Neurol* 2018;159:61-83.
8. Moreno-Muñoz MDM, Hita-Contreras F, Estudillo-Martínez MD, Aibar-Almazán A, Castellote-Caballero Y, Bergamin M, et al. The effects of abdominal hypopressive training on postural control and deep trunk muscle activation: A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2741.
9. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 2005;16:1004-10.
10. Eker Büyükkşireci D, Karaoğlan B. Can Knee Extensor and Flexor Muscle Weakness be a Risk Factor for Falls in Women with Postmenopausal Osteoporosis? *J PMR Sci* 2019;22:108-13.
11. Lord SR, Clark RD, Webster IW. Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons. *J Gerontol* 1991;46:69-76.
12. Alonso AC, Ribeiro SM, Luna NMS, Peterson MD, Bocalini DS, Serra MM, et al. Association between handgrip strength, balance, and knee flexion/extension strength in older adults. *PLoS One* 2018;13:e0198185.
13. Brech GC, Alonso AC, Luna NM, Greve JM. Correlation of postural balance and knee muscle strength in the sit-to-stand test among women with and without postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2013;24:2007-13.
14. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Med* 2013;43:627-41.
15. Shahtahmassebi B, Hebert JJ, Hecimovich MD, Fairchild TJ. Associations between trunk muscle morphology, strength and function in older adults. *Sci Rep* 2017;7:10907.
16. Freeman JA, Gear M, Pauli A, Cowan P, Finnigan C, Hunter H, et al. The effect of core stability training on balance and mobility in ambulant individuals with multiple sclerosis: a multi-centre series of single case studies. *Mult Scler* 2010;16:1377-84.
17. Ehsani F, Sahebi N, Shanbehzadeh S, Arab AM, ShahAli S. Stabilization exercise affects function of transverse abdominis and pelvic floor muscles in women with postpartum lumbopelvic pain: a double-blinded randomized clinical trial study. *Int Urogynecol J* 2020;31:197-204.
18. Kibler WB, Press J, Sciascia A. The role of core stability in athletic function. *Sports Med* 2006;36:189-98.
19. Emami F, Yoosefinejad AK, Razeghi M. Correlations between core muscle geometry, pain intensity, functional disability and postural balance in patients with nonspecific mechanical low back pain. *Med Eng Phys* 2018;60:39-46.
20. Larson DJ, Brown SHM. The effects of trunk extensor and abdominal muscle fatigue on postural control and trunk proprioception in young, healthy individuals. *Hum Mov Sci* 2018;57:13-20.
21. Kolcz A, Urbacka-Josek J, Kowal M, Dymarek R, Paprocka-Borowicz M. Evaluation of postural stability and transverse abdominal muscle activity in overweight post-stroke patients: a prospective, observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:451-62.
22. Makarova EV, Marchenkova LA, Eryomushkin MA, Styazkina EM, Chesnikova EI. Balance and muscle strength tests in patients with osteoporotic vertebral fractures to develop tailored rehabilitation programs. *Eur J Transl Myol* 2020;30:9236.
23. Mueller J, Martinez-Valdes E, Mueller S, Kulig K, Mayer F. Sudden gait perturbations elicit sex-specific neuromuscular trunk responses in persons with low back pain. *J Biomech* 2020;102:109646.
24. Li X, Lo WLA, Lu SW, Liu H, Lin KY, Lai JY, et al. Trunk muscle activity during pressure feedback monitoring among individuals with and without chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21:569.
25. Jung DE, Kim K, Lee SK. Comparison of muscle activities using a pressure biofeedback unit during abdominal muscle training performed by normal adults in the standing and supine positions. *J Phys Ther Sci* 2014;26:191-3.
26. Storheim K, Bø K, Pederstad O, Jahnsen R. Intra-tester reproducibility of pressure biofeedback in measurement of transversus abdominis function. *Physiother Res Int* 2002;7:239-49.
27. Hides J, Stanton W, Mendis MD, Sexton M. The relationship of transversus abdominis and lumbar multifidus clinical muscle tests in patients with chronic low back pain. *Man Ther* 2011;16:573-7.
28. Lee JC, Lee SK, Kim K. Comparison of abdominal muscle activity in relation to knee angles during abdominal drawing-in exercises using pressure biofeedback. *J Phys Ther Sci* 2013;25:1255-7.
29. Lima PO, de Oliveira RR, de Moura Filho AG, Raposo MC, Costa LO, Laurentino GE. Reproducibility of the pressure biofeedback unit in measuring transversus abdominis muscle activity in patients with chronic nonspecific low back pain. *J Bodyw Mov Ther* 2012;16:251-7.
30. Lima PO, Oliveira RR, Moura Filho AG, Raposo MC, Costa LO, Laurentino GE. Concurrent validity of the pressure biofeedback unit and surface electromyography in measuring transversus abdominis muscle activity in patients with chronic nonspecific low back pain. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:389-95.
31. Drysdale CL, Earl JE, Hertel J. Surface electromyographic activity of the abdominal muscles during pelvic-tilt and abdominal-hollowing exercises. *J Athl Train* 2004;39:32-6.
32. Polat M. A Tool to Evaluate Posterior Pelvic Tilt Movement: Pressure Biofeedback Uni. *Turkish Journal of Science and Health* 2021;2:61-71.

33. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the timed up & go test. *Phys Ther* 2000;80:896-903.
34. Günendi Z, Demirsoy N. Clinical and Computerized Stabilometrical Evaluation of Postural Balance in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Turk J Phys Med Rehab* 2007;53:130-3.
35. Berg KO, Maki BE, Williams JJ, Holliday PJ, Wood-Dauphinee SL. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:1073-80.
36. Sahin F, Yilmaz F, Ozmaden A, Kotevoglul N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the berg balance scale. *J Geriatr Phys Ther* 2008;31:32-7.
37. Szafraniec R, Barańska J, Kuczyński M. Acute effects of core stability exercises on balance control. *Acta Bioeng Biomech* 2018;20:145-51.
38. Ünlüsöy D, Aydoğ E, Tuncay R, Eryüksel R, Ünlüsöy İ, Çakıcı A. Postural balance in women with osteoporosis and effective factors. *Turk J Osteoporos* 2011;17:37-43.
39. Korkmaz N, Tutoğlu A, Korkmaz I, Boyacı A. The relationships among vitamin D level, balance, muscle strength, and quality of life in postmenopausal patients with osteoporosis. *J Phys Ther Sci* 2014;26:1521-6.
40. Shamsi M, Sarrafzadeh J, Jamshidi A, Zarabi V, Pourahmadi MR. The effect of core stability and general exercise on abdominal muscle thickness in non-specific chronic low back pain using ultrasound imaging. *Physiother Theory Pract* 2016;32:277-83.
41. Acar Y, İlçin N, Gürpınar B, Can G. Core stability and balance in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2019;39:1389-96.
42. Greig AM, Briggs AM, Bennell KL, Hodges PW. Trunk muscle activity is modified in osteoporotic vertebral fracture and thoracic kyphosis with potential consequences for vertebral health. *PLoS one* 2014;9:e109515.
43. Noguchi S, Jiroumaru T, Michio W, Suzuki M, Bunki H, Ikeya M, et al. Relationship between gait speed and trunk muscles in frail elderly individuals. *J Phys Ther Sci* 2021;33:384-7.
44. Kisner C, Colby LA, Borstad J. *Therapeutic exercise: foundations and techniques*. Philadelphia: FA Davis Company; 2017.
45. Kato S, Murakami H, Demura S, Yoshioka K, Shinmura K, Yokogawa N, et al. Abdominal trunk muscle weakness and its association with chronic low back pain and risk of falling in older women. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:273.
46. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol* 2017;18(Suppl 1):3-36.
47. Alonso Pérez JL, Martín Pérez S, Battaglino A, Villafañe JH, Alonso-Sal A, Sánchez Romero EA. An up-date of the muscle strengthening exercise effectiveness in postmenopausal women with osteoporosis: a qualitative systematic review. *J Clin Med* 2021;10:2229.



Quality of Life in Osteoarthritis: Relationship with Demographic and Clinical Variables

Osteoartritte Yaşam Kalitesi: Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Seçilay Güneş, Beyza Doğanay Erdoğan*, Şehim Kutlay, Ayşe Adile Küçükdeveci

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

*Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: To investigate the relationship of quality of life (QoL) with demographic and clinical variables in osteoarthritis (OA).

Materials and Methods: QoL of 156 patients (79.5% female) with the knee, hip, foot, and/or hand OA was assessed by the OAQoL scale. Zero-10 numeric rating scale (NRS) for pain severity, Health Assessment Questionnaire (HAQ) for general physical disability, Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis (WOMAC) for knee/hip disability, and the Nottingham Health Profile (NHP) for health status were also completed by patients.

Results: Mean age was 56±10 and mean disease duration 7.2±6.4 years. There were moderate-to-strong significant correlations ($r=0.50-0.70$) between QoL and HAQ, WOMAC-pain, WOMAC-function, WOMAC-stiffness, NHP-physical mobility, and NHP-energy. QoL was not related to the number of joints affected by osteoarthritis. A linear regression model was performed to determine the factors that together explain the variability in QoL. Potential variables which found statistically significant in univariate linear regression analyses were used in a stepwise regression procedure to select the final multivariate model. The final model included pain (NRS), HAQ, NHP-energy, and NHP-social isolation with an adjusted R2 of 0.645.

Conclusion: Pain, physical function, fatigue, and social isolation have been found to be the predictors of QoL in this osteoarthritis patient group, explaining 64.5% of the variance.

Keywords: Osteoarthritis, quality of life, pain, physical function, physical disability

Öz

Amaç: Osteoartritte (OA) yaşam kalitesinin (QoL) demografik ve klinik değişkenlerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Diz, kalça, ayak ve/veya el OA'sı olan 156 hastanın (%79,5'i kadın) yaşam kalitesi OAQoL skalası ile değerlendirildi. Ağrı şiddeti için 0-10 sayısal derecelendirme ölçeği (NRS), genel fiziksel disabilite için Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), diz/kalça disabilitesi için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve genel sağlık durumu için Nottingham Sağlık Profili (NHP) kullanıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 56±10 ve ortalama hastalık süresi 7,2±6,4 yıl idi. Yaşam kalitesi ile HAQ, WOMAC-ağrı, WOMAC-fonksiyon, WOMAC-tutukluk, NHP-fiziksel mobilite ve NHP-enerji arasında orta ila güçlü anlamlı korelasyon ($r=0,50-0,70$) saptandı. QoL, OA'dan etkilenen eklem sayısı ile ilişkili değildi. QoL'deki değişkenliği birlikte açıklayan faktörleri belirlemek için doğrusal regresyon modeli uygulandı. Tek değişkenli doğrusal regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan potansiyel faktörler, son çok değişkenli modeli seçmek için aşamalı regresyon prosedüründe kullanıldı. Nihai model, 0,645'lik bir ayarlanmış R2 ile ağrı (NRS), HAQ, NHP-enerji ve NHP-sosyal izolasyonu içeriyordu.

Sonuç: Bu OA hasta grubunda ağrı, fiziksel fonksiyon, yorgunluk ve sosyal izolasyon varyansın %64,5'ini açıklayarak yaşam kalitesinin belirleyicileri olarak bulunmuşlardır.

Anahtar kelimeler: Osteoartrit, yaşam kalitesi, ağrı, fiziksel fonksiyon, fiziksel disabilite

Presented in: It was presented as a poster presentation at the 11th Congress of the European Pain Federation EFIC 4-7 September 2019 Spain.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Seçilay Güneş MD, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 508 28 22 **E-mail:** secilaygunes@ankara.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1231-7094

Received/Geliş Tarihi: 29.01.2022 **Accepted/Kabul Tarihi:** 05.02.2022

Introduction

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease of the synovial joint involving structural changes in the articular cartilage, subchondral bone, joint capsule, synovial membrane, and periarticular muscles (1). It usually affects the weight-bearing joints and the most frequently affected joint is the knee, followed by the hands and the hips (2). The most common symptoms are pain, joint stiffness, loss of physical function, fatigue, sleep disturbances, and social isolation which are disabling and lead to a reduced ability to perform activities of daily living (3). It is estimated that 80% of people with OA have movement restrictions and 25% are unable to perform basic activities of daily living (4) which may deteriorate the health-related quality of life (QoL).

The goals in OA management are to control pain, maintain and enhance joint function, and improve functioning and QoL (5). To achieve optimal QoL in patients with OA, it is important to determine which demographic and clinical variables are associated with QoL. Pain, functioning, and health status of patients can be determined by patient-reported outcome instruments which focus on the impairments of body functions as well as activity limitations and participation restrictions caused by the disease. While these outcomes are important for professionals in patient assessment, it has been shown that they do not always have a large impact on QoL (6). This study aims to investigate the predictors of QoL in patients with OA.

Materials and Methods

This study includes the secondary analysis of the Turkish data collected for the adaptation of the OAQoL scale across Europe (7). Adult individuals who were diagnosed as knee, hip, hand OA according to the American College of Rheumatology criteria (8-10) as well as symptomatic foot OA confirmed by X-ray were included in the study. The exclusion criteria were comorbidity determined by the clinician as likely to affect QoL, presence of failed joint arthroplasty for OA, history of arthroplasty in the previous 6 months, and illiteracy. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Ankara University Faculty of Medicine (decision no: 02-53-13, date: 28.01.2013). All patients gave informed consent and the study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. Health-related QoL was assessed by the Turkish validated OAQoL scale (7,11). It is a 22-item needs-based measure that provides a unidimensional index of OA-specific QoL. Higher scores indicate poor QoL (11). The severity of pain was assessed by a numeric rating scale (NRS) where scores ranged from 0 (no pain) to 10 (most severe pain) (12). Functional limitations in activities of daily living (dressing, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities) were evaluated by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) which is a generic physical disability index. Scoring is from 0 (without any difficulty) to 3 (unable to do) (13). The Western Ontario and McMaster Universities Index of OA (WOMAC), 3.0 Likert version, was also used as a knee and hip OA-specific disability measure (14). It includes 3 subscales

evaluating pain (score 0-20), stiffness (score 0-8), and physical functioning (score 0-68), with higher scores indicating more symptoms and limitations. The health status of the patients was evaluated with the Nottingham Health Profile (NHP) (15). It consists of 38 questions in 6 subscales: sleep, physical activity, energy, pain, emotional reactions, and social isolation. Subscale scores range between 0 and 100, with higher scores representing worse health status.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using R v.3.6.3 statistical programming language (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Quantitative data were summarized as mean \pm standard deviation along with median (25th-75th percentiles), whereas frequency and percentage were used for qualitative data. Spearman correlation coefficient was used to assess the strength of the relationship between OAQoL and demographic or clinical parameters. A linear regression model was performed to determine the predictors that together explain the variability in OAQoL. The potential factors which are found to be statistically significant in univariate linear regression analyses were selected in a stepwise variable selection procedure to select the final multivariate model. Post hoc power analysis was performed based on the test of R² deviation from zero resulting in 99% observed power with 156 patients and 4 predictors, for type I error rate of $\alpha=0.05$ and a calculated effect size of $f^2=0.38$ [which is large according to Cohen (16) 1988]. G*Power v.3.1 was used to calculate post hoc power analysis.

Results

A total of 156 patients with knee, hip, foot, and/or hand OA were evaluated. The demographic and clinical characteristics of the patient group are presented in Table 1. The mean age was 56.02 ± 10.05 years (range 33-88 years), and the mean disease duration was 7.2 ± 6.4 years. The median pain intensity was 6, reflecting a moderate level. Most of the patients were female (79.5%). OA-related symptoms were most common in the knee, where 261 knees of 156 patients were symptomatic. Patients had minimal to moderate disability in activities of daily living, as reflected by a median HAQ score of 1. QoL levels was also moderately affected with a median OAQoL score of 10.5.

There were moderate-to-strong (17) significant correlations (Spearman r : 0.50-0.70) between QoL and HAQ, WOMAC-pain, WOMAC-function, WOMAC-stiffness, NHP-physical mobility, and NHP-energy (Table 2). QoL was not related to the number of joints affected by OA. A linear regression model was performed to determine the factors, which together explain the variability in QoL. Potential factors, found to be statistically significant in univariate linear regression analyses were used in stepwise regression procedure to select the final multivariate model. The final model included pain (NRS), HAQ, NHP energy, and NHP social isolation with an R square of 0.654 and an adjusted R square of 0.645 (Table 3).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients (n=156)

Age (years)	56±10 (33-88)
Male/female, n (%)	32 (20.5)/124 (79.5)
Symptoms related to OA (number of joints)	
Knee/hand/hip/foot/ thumb	261/77/72/55/40
Marital status, n (%)	
Married	137 (88)
Divorced/single/widow(er)	19 (12)
Working status, n (%)	
Full time working	23 (14.7)
Retired	41 (26.3)
Housewife	86 (55.1)
Not working/other	6 (3.9)
Disease duration (years)	7.24±6.38 5 (2-10)
Number of affected joints	3.24±2.02 2 (2-4)
Pain severity (0-10)	6.09±2.27 6 (4-8)
OAQoL (0-22)	10.42±7.19 10.5 (3-17)
HAQ (0-3)	0.95±0.68 1 (0.3-1.4)
WOMAC	
Pain (0-20)	8.77±4.81 9 (5-12)
Stiffness (0-8)	3.34±2.09 3 (2-5)
Function (0-68)	29.71±15.43 30 (17-42)
NHP	
Energy (0-100)	61.75±39.13 66.7 (33.3-100)
Pain (0-100)	61.94±33.64 62.5 (37.5-100)
Emotional (0-100)	33.12±32.51 22.2 (0-63.9)
Sleep (0-100)	38.85±33.10 40 (5-60)
Quantitative data were summarized as mean ± standard deviation along with median (25 th -75 th percentiles), whereas frequency and percentage n (%), were used for qualitative data. HAQ: Health Assessment Questionnaire, NHP: Nottingham Health Profile, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis, OAQoL: Osteoarthritis Quality of Life scale	

Table 2. Correlations of QoL with demographic clinical variables

	OAQoL
Age	0.294***
Disease duration	0.326***
Number of affected joints	0.151
Pain severity (NRS)	0.541***
HAQ	0.687***
WOMAC-pain	0.622***
WOMAC-stiffness	0.453***
WOMAC-function	0.674***
NHP-energy	0.684***
NHP-pain	0.663***
NHP-emotional	0.569***
NHP-sleep	0.473***
NHP-social isolation	0.604***
NHP-physical mobility	0.687***
HAQ: Health Assessment Questionnaire, NHP: Nottingham Health Profile, NRS: Numeric rating scale, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis, OAQoL: Osteoarthritis Quality of Life scale ***p<0.001	

Discussion

The results of this study revealed that pain, functional limitations in activities of daily living, fatigue, and social isolation are the predictors of the QoL in patients with OA.

The ability to effectively measure the QoL is central to describing the impacts of disease, treatment, or other insults upon the patient. There are some studies evaluating the QoL in OA (18-22). However, these studies have generally evaluated the QoL with generic QoL instruments, which are generated to measure the QoL in any disease or condition. The disadvantages of generic instruments are that, because they contain various constructs and are so general, they are often less sensitive to change in evaluating a particular condition state compared with the disease-specific ones (23). The strength of this study is that QoL was evaluated with an OA-specific QoL instrument, which is a needs-based scale, providing a unidimensional index of OA-specific QoL. The application of the needs-based model in OA is important as it provides valuable information on the global impact of the disease from the patient's perspective (10).

Pain is usually the predominant symptom in patients with symptomatic OA and it is accepted as one of the most important determinants of QoL (23-25). The previously published studies have shown that the presence of pain reduces health-related QoL in patients with OA (21,22). In our study, the pain was in multiple joints, most commonly seen in the knee, hand, hip, foot, and thumb, respectively, consistent with the literature findings (2). Contrary to what we expected, the number of joints affected by OA was not related to QoL. Similar to our results, Montero et al. (26) evaluated the pain, disability, and health-related QoL in patients with self-reported OA and showed that pain severity

Table 3. Factors explaining quality of life in regression analyses

	Univariate linear regression			Multivariate linear regression		
	R-squared	Beta (SE)	p	Beta (SE)	Standardized beta	p
Age	0.081	0.204 (0.055)	<0.001	-	-	-
Female sex	0.071	4.739 (1.379)	<0.001	-	-	-
Duration	0.114	0.381 (0.086)	<0.001	-	-	-
Number of affected joints	0.027	0.584 (0.283)	0.040	-	-	-
Pain severity (NRS)	0.294	1.721 (0.215)	<0.001	0.536 (0.194)	0.169	0.006
WOMAC-pain	0.393	0.938 (0.094)	<0.001	-	-	-
NHP-pain	0.427	0.140 (0.013)	<0.001	-	-	-
HAQ	0.472	7.219 (0.615)	<0.001	3.143 (0.714)	0.299	<0.01
WOMAC-function	0.449	0.312 (0.028)	<0.001	-	-	-
NHP-sleep	0.226	0.103 (0.015)	<0.001	-	-	-
NHP-energy	0.459	0.125 (0.011)	<0.001	0.046 (0.012)	0.253	<0.01
NHP-emotional	0.326	0.126 (0.015)	<0.001	-	-	-
NHP-social isolation	0.364	0.142 (0.015)	<0.001	0.072 (0.013)	0.307	<0.01

HAQ: Health Assessment Questionnaire, NHP: Nottingham Health Profile, NRS: Numeric rating scale, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis, OAQoL: Osteoarthritis Quality of Life scale, Beta: Regression coefficient, SE: standard error of beta, Standardized beta: Helps to understand the relative importance of factors. Final multivariate model has an R-square of 0.654 and an adjusted R-square of 0.645

was associated with functional limitations, disability, and poor health-related QoL. However, the authors stated that the impact of location of OA on QoL was lower than that of pain severity (26). These findings confirm our results that the severity of joint pain rather than the number of painful joints has an impact on the QoL of OA patients.

Most of the participants had a mild-to-moderate disability in terms of performing daily activities including dressing, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities in this study. One study evaluating the prevalence of symptomatic hand OA and its impact on functional status among the elderly (27) found that patients with hand OA experienced functional limitations, including writing, gripping, and manipulating small objects compared to those who did not have hand OA. Another study showed that knee OA was among the most disabling conditions with limitations in walking and climbing stairs (28). In addition to these findings, our study showed that an increase in functional limitations in daily activities was related to poor QoL in OA. Kwok et al. (29) evaluated the impact of limitations in activities of daily living on QoL in patients with the majority having hand OA (95%). The authors stated that limitations in daily activities were the major determinants of reduced health-related QoL similar to our results.

Fatigue is a subjective feeling of generalized tiredness or exhaustion (30) and is defined as one of the most important and challenging aspects of any chronic disease, including many types of arthritis (31). One study showed that individuals with

OA described a significant amount of fatigue and stated that it had a substantial impact on their lives (32). Cross et al. (31) evaluated the relation between measures of fatigue and health-related QoL in rheumatoid arthritis and OA. The authors found that fatigue was significantly correlated with most measures of health-related QoL, particularly with the vitality, physical function, and bodily pain domains of the short form-36 (31). Jakobsson and Hallberg (33) investigated the factors that explain the variance in QoL among older adults with OA. They found that QoL was related to pain, functional limitations, and depressed mood. Similar to these findings emotional part of the NHP was related to QoL in our study and it was found that the QoL of the patients was related to social isolation. Our results suggest that, in addition to pain and functional limitations, the fatigue (energy) and social isolation levels of patients are also important predictors of QoL.

There are some limitations of this study. Firstly, the majority of the participants were female. However, studies showed that OA is more common in women than men (2,19,20) and in most of the studies conducted in this field, the patient population consists of mostly females. Secondly, the participants who were referred to the outpatient clinic of physical medicine and rehabilitation department of a university hospital were evaluated, and thus all participants had a symptom regarding their OA. Therefore, the results cannot be generalized to all populations with OA where most of the affected individuals may not have any symptoms (34). Finally, we did not make a power analysis for the sample

size before the study. However, post-hoc power analysis has revealed that our study has a strong power as explained in the statistics section above.

Conclusion

The results of this study show that pain, functional limitations in activities of daily living, fatigue, and social isolation are the predictors of the QoL in patients with OA. As there is no way to totally cure OA, decreasing pain, fatigue and improving the physical function may increase the QoL of individuals with OA.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Ankara University Faculty of Medicine (decision no: 02-53-13, date: 28.01.2013).

Informed Consent: All patients gave informed consent and the study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.A.K., Ş.K., Design: A.A.K., Ş.K., Data Collection or Processing: S.G., Analysis or Interpretation: A.A.K., Ş.K., S.G., B.D.E., Literature Search: S.G., A.A.K., Writing: S.G., A.A.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

- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012;64:1697-707.
- Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1659-64.
- Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1145-53.
- World Health Organization. Chronic rheumatic conditions [online]. Available from URL: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html> [Accessed 2008 Sep 9]
- Küçükdeveci AA. Functional assessment measures in osteoarthritis. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011;14:37-44.
- McKenna SP. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Med* 2011;9:86.
- Wilburn J, McKenna SP, Kutlay Ş, Bender T, Braun J, Castillogallego C, et al. Adaptation of the osteoarthritis-specific quality of life scale (the OAQoL) for use in Germany, Hungary, Italy, Spain and Turkey. *Rheumatol Int* 2017;37:727-34.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34:505-14.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.
- Keenan AM, McKenna SP, Doward LC, Conaghan PG, Emery P, Tennant A. Development and validation of a needs-based quality of life instrument for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:841-8.
- Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-26.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
- Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A* 1981;15:221-9.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. In: Hillsdale NJ, editor. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988.
- Dancey CP, Reidy J. *Pearson Education. Statistics without Maths for Psychology*; 2007.
- Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 2014;24:166-71.
- Saffari M, Emami Meybodi MK, Ghanizadeh G, Kohening HG. Determinants of health status among patients with knee or hip osteoarthritis: the role of demographic, clinical and health related quality of life variables. *Journal of Musculoskeletal Research* 2014;17:1450004.
- Jakobsson U, Hallberg IR. Quality of life among older adults with osteoarthritis: an explorative study. *J Gerontol Nurs* 2006;32:51-60.
- Bindawas SM, Vennu V, Auais M. Health-related quality of life in older adults with bilateral knee pain and back pain: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatol Int* 2015;35:2095-101.
- Bindawas SM, Vennu V, Alfhadel S, Al-Otaibi AD, Binnasser AS. Knee pain and health-related quality of life among older patients with different knee osteoarthritis severity in Saudi Arabia. *PLoS One* 2018;13:e0196150.
- Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(Suppl 1):38-47.
- Rummans TA, Frost M, Suman VJ, Taylor M, Novotny P, Gendron T, et al. Quality of life and pain in patients with recurrent breast and gynecologic cancer. *Psychosomatics* 1998;39:437-45.
- Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical Symptoms Distress Index: a sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. *Arch Intern Med* 1999;159:693-700.
- Montero A, Mulero JF, Tornero C, Guitart J, Serrano M. Pain, disability and health-related quality of life in osteoarthritis-joint matters: an observational, multi-specialty trans-national follow-up study. *Clin Rheumatol* 2016;35:2293-305.
- Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021-7.
- Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1994;84:351-8.

29. Kwok WY, Vliet Vlieland TP, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:334-6.
30. Tack BB. Self-reported fatigue in rheumatoid arthritis. A pilot study. *Arthritis Care Res* 1990;3:154-7.
31. Cross M, Lapsley H, Barcenilla A, Brooks P, March L. Association Between Measures of Fatigue and Health-Related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Patient* 2008;1:97-104.
32. Power JD, Badley EM, French MR, Wall AJ, Hawker GA. Fatigue in osteoarthritis: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:63.
33. Jakobsson U, Hallberg IR. Quality of life among older adults with osteoarthritis: an explorative study. *J Gerontol Nurs* 2006;32:51-60.
34. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-59.



Evaluation of Osteoporosis and Osteoporotic Fracture Risk in Men: A Retrospective Study

Erkeklerde Osteoporoz ve Osteoporotik Kırık Riskinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Uğur Ertem, Fatma Jale İrdesel

Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Bursa, Turkey

Abstract

Objective: Osteoporotic fractures can cause important consequences in terms of public health in men and women. In this study, it is aimed to determine the frequency of osteoporosis (OP) and osteoporotic fractures in men and the risk factors that may cause osteoporotic fractures.

Materials and Methods: Men over the age of 65 years who were admitted to physical medicine and rehabilitation outpatient clinic with musculoskeletal system pain between 15 March 2021 and 15 September 2021 was included in the study retrospectively. A total of 90 patients were included in this study. Data regarding 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] levels, body mass index (BMI), age, bone mineral density (BMD) T-scores, smoking and alcohol using status were recorded.

Results: The median age of the participants was 71 (66-89) years. Osteoporotic fractures were found in 14 patients (15.5%). Osteoporotic fractures were more common in the vertebral region (71.4%). The patients were divided into the following two groups: group 1 (with osteoporotic fracture) and group 2 (without osteoporotic fracture). Regression analysis revealed that age, and BMI associated with osteoporotic fractures (p<0.05). In contrast, no correlation was found between osteoporotic fracture formation and 25-(OH)D₃ levels, BMD T-scores, smoking, and use of alcohol (p>0.05).

Conclusion: OP and osteoporotic fracture formation is a common public health problem in men and women. Because of the negative effects of osteoporotic fractures on society and individuals, it is important to know the risk factors and take precautions against them.

Keywords: Fracture, osteoporosis, men

Öz

Amaç: Osteoporotik kırıklar kadın ve erkeklerde halk sağlığı açısından önemli sonuçlara yol açabilmektedir. Bu çalışmada, erkeklerde osteoporoz (OP) ve osteoporotik kırık sıklığının ve osteoporotik kırıklara neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniğimize 15 Mart 2021-15 Eylül 2021 tarihleri arasında kas-iskelet sistemi ağrısı ile başvuran 65 yaş üstü erkekler geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışmaya toplam 90 hasta dahil edildi. Tüm hastaların 25-hidroksivitamin D₃ [25-(OH)D₃] düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, kemik mineral yoğunluğu (KMY) T-skorları, sigara ve alkol kullanım durumları ile ilgili veriler kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 71 (66-89) yılı. On dört hastada (%15,5) osteoporotik kırık tespit edildi. Osteoporotik kırıklar vertebral bölgede yoğunlaşmıştı (%71,4). Hastalar iki gruba ayrıldı: Grup 1 (osteoporotik kırıklı) ve grup 2 (osteoporotik kırıksız). Regresyon analizi, yaş ve VKİ'nin osteoporotik kırıklarla ilişkili olduğunu gösterdi (p<0,05). Aksine osteoporotik kırık oluşumu ile 25-(OH)D₃ düzeyleri, KMY T-skorları, sigara ve alkol kullanımı arasında ilişki bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: OP ve osteoporotik kırık oluşumu kadınlarda ve erkeklerde yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Osteoporotik kırıkların toplum ve bireyler üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle risk faktörlerinin bilinmesi ve bunlara karşı önlem alınması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kırık, osteoporoz, erkekler

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Uğur Ertem MD, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Bursa, Turkey

Phone: +90 224 295 08 14 **E-mail:** ugurertem@uludag.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2142-2264

Received/Geliş Tarihi: 27.01.2022 **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.03.2022

Introduction

Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mass, decreased bone strength, and deterioration in the microarchitecture of bone tissue (1). OP has become one of the most important health problems with the increase in life expectancy today. The main problem in OP is the increased risk of fracture (2). The clinical consequences of this disease require measures to allow timely appropriate intervention and to evaluate high-risk individuals. Many risk factors may be associated with osteoporotic fracture, including female sex, low peak bone mass, history of fracture, cigarette smoking, alcohol drinking, increasing age, white race, low calcium and vitamin D intake (3-5). Even though the risk of fracture is higher in postmenopausal women, osteoporotic fractures can occur in men as well.

Approximately 8 million women in the United States are affected by OP. But OP is not only seen in women, it is common in men as well, with about 4% to 6% of men over the age of 50 having OP, resulting in approximately 2 million cases in the United States (6,7).

Considering that OP is a preventable and treatable disease, it becomes clear how important it is to diagnose OP and predict fracture risk. The diagnosis of OP is based on the measurement of bone mineral density (BMD) (8). OP is defined as a BMD T-score on dual energy X-ray absorptiometry (DXA) machines as -2.5 and lower. Osteopenia is defined as a BMD T-score between -1 and -2.5 .

Calculating the risk of osteoporotic fracture is not as easy as diagnosing OP with BMD. Because the occurrence of osteoporotic fractures can be affected by many risk factors to varying degrees in both men and women. Studies show that at least half of osteoporotic fractures occur in people with osteopenia (9,10). This studies show that it is not possible to predict fracture risk by looking at BMD alone. The FRAX tool is one of the tools developed to predict fracture risk. Combining confirmed clinical risk factors and BMD of the femoral neck, FRAX calculates the 10-year probability of hip or major osteoporotic fractures (9).

In one study found that the main determinants of osteoporotic and hip fracture risk in men were age, body mass index (BMI), smoking, alcohol using, some accompanying diseases, some drugs used, and history of falls. In the same study, it was determined that QFractureScore had a better performance compared to the FRAX algorithm for hip fracture (11). Another study examined the reliability of the FRAX tool in predicting the ten-year fracture risk in patients with systemic autoimmune disease. According to the study results, the FRAX tool accurately predicted fracture probability in patients with rheumatoid arthritis, but was not successful in predicting fracture risk in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome (12). The FRAX tool is the most commonly used algorithm for assessing the risk of osteoporotic fractures in men and women worldwide (13).

Although OP is very common in men and causes a very important complication such as fracture, most of the studies on

OP and osteoporotic fracture in the literature has focused on postmenopausal women. In our study, we aimed to examine the frequency of OP and osteoporotic fracture in men who applied to the outpatient clinic with musculoskeletal system pain and to determine the risk factors that may cause fracture in patients with OP.

Materials and Methods

The records of the men over the age of 65 who applied to the physical therapy and rehabilitation outpatient clinic with complaints of musculoskeletal pain between March 15, 2021 and September 15, 2021 were retrospectively scanned through the hospital database. While determining the study population, we did not include patients who did not have DXA or radiography in their outpatient clinic applications or who did not have these tests in an external center. Thus, a total of 90 patients were included in our study.

T-score of ≤ -2.5 in femoral total, femoral neck and/or lumbar total vertebra BMD measurements in DXA performed in all patients was considered OP, and a diagnosis between -1 and -2.5 was considered osteopenia. The radiographs of the patients taken in the same hospital or in another center were evaluated by the investigative physicians, and the patients with osteoporotic fractures were recorded together with the fracture sites. In addition, patients' 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] levels, BMI, age, BMD T-scores, smoking and alcohol using status were recorded.

The patients were divided into two groups according to the presence of osteoporotic fractures. Group 1 was defined as patients with osteoporotic fractures, and group 2 as patients without osteoporotic fracture.

The ethics committee approval for this study was made by Uludağ University Clinical Research Ethics Committee (decision no: 2021-14/7, date: 06.10.2021).

Statistical Analysis

Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the variables fit the normal distribution or not. Continuous variables were given as median (minimum-maximum) and mean \pm standard deviation values. Categorical variables were reported as n (%). According to the normality test results, independent sample t-test or Mann-Whitney U test was used in comparison between two groups. Fisher's Exact test was used to compare categorical variables. Binary logistic regression analysis was performed to determine the risk factors affecting osteoporotic fracture risk in men. SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis and p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The median age of 90 patients was 71 (66-89). OP was detected in 25.5% of the patients, and osteopenia in 54.4%.

A osteoporotic fracture was detected in 14 patients (15.5%). Osteoporotic fractures were concentrated in the vertebral region (71.4%). The clinical and demographic characteristics of the participants are given in Table 1.

When the patients were divided into two groups according to the presence of fracture, a significant relationship was found between advanced age and osteoporotic fracture formation ($p < 0.05$). In addition, a statistically significant relationship was found between low femoral neck, femoral total and lumbar total T-scores and osteoporotic fracture formation ($p < 0.05$). There was no significant difference between BMI, 25-(OH)D₃ levels, smoking and alcohol using status and osteoporotic fracture formation ($p > 0.05$). Comparison of the demographic and clinical characteristics of the patients according to the presence of osteoporotic fractures is shown in Table 2.

In the logistic regression analysis, the model obtained by using the Enter method was found to be significant ($p = 0.002$) and compatible with the data set ($p = 0.336$). It was determined that 1 unit increase in the age of the patients increased the risk of developing osteoporotic fracture 1.17 times, and 1 unit increase in BMI increased the risk of osteoporotic fracture 1.28 times (Table 3).

Discussion

Determining the incidence of OP in men as in women and the risk factors for osteoporotic fracture formation, which is one of the most important complications of OP, provides important information in the follow-up of these patients. In this study, it was determined that OP is frequently observed in men as well as in women, and osteoporotic fracture formation can be seen at a substantial level.

In the current study, OP was detected in 25.5% of the patients. In a study examining the prevalence of OP in Saudi men, the

Table 1. Demographic and clinical features of participants

	n	
Age (years)	90	71 (66-89)
Bone mineral density		
Femoral neck T-score	90	-1.4 (-5.1-1.9)
Femoral total T-score		-0.8 (-5.7-2.5)
Lumbar total T-score		-0.7±1.7
BMI (kg/m ²)	90	28.0 (19-44.8)
Osteoporosis status		
Osteoporosis	90	23 (25.5%)
Osteopenia		49 (54.4%)
Normal bone density		18 (20%)
Presence of fracture		
Fracture	90	14 (15.5%)
No fracture		76 (84.4%)
Fracture site		
Vertebra fracture	14	10 (71.4%)
Hip fracture		3 (21.4%)
Non-vertebral fracture		1 (7.1%)
25-(OH)D ₃ level (ng/mL)	83	20.3 (4.4-55.2)
Current smoker		
Yes	90	10 (11.1%)
No		80 (88.8%)
>3 units of alcohol a day		
Yes	90	2 (2.2%)
No		88 (97.7%)

25-(OH)D₃: 25-hydroxyvitamin D₃, BMI: Body mass index, Data are expressed as n (%), median (minimum-maximum) and mean ± standard deviation

Table 2. Comparison of participants with and without fracture in terms of demographic and clinical characteristics

	n	Group 1 (with osteoporotic fracture)	n	Group 2 (without osteoporotic fracture)	p-value
Age (years)	14	75 (68-88)	76	70 (66-89)	0.017 ^a
Femoral neck T-score	14	-2.3±1.0	76	-1.4±1.0	<0.001 ^b
Femoral total T-score	14	-1.9±1.4	76	-0.8±1.1	<0.001 ^b
Lumbar total T-score	14	-2.1±1.2	76	-0.7±1.7	0.001 ^b
BMI (kg/m ²)	14	28.3 (21.8-34.9)	76	28.0 (19.0-44.8)	0.920 ^a
25-(OH)D ₃ level (ng/mL)	12	21.2 (8.7-28.1)	71	20.2 (4.4-55.2)	0.741 ^a
Current smoker					
Yes	14	3 (21.4%)	76	7 (9.2%)	0.185 ^c
No		11 (78.5%)		69 (90.7%)	
>3 units of alcohol a day					
Yes	14	1 (7.1%)	76	1 (1.3%)	0.288 ^c
No		13 (92.8%)		75 (98.6%)	

25-(OH)D₃: 25-hydroxyvitamin D₃, BMI: Body mass index, Data are expressed as n (%), median (minimum-maximum) and mean ± standard deviation, ^aMann-Whitney U test, ^bIndependent sample t-test, ^cFisher's Exact test

Table 3. Factors associated with osteoporotic fracture formation

	Wald	p-value	OR	95% CI	
				Lower	Upper
Age (years)	4.51	0.034	1.17	1.01	1.36
Femoral neck T-score	0.35	0.555	1.56	0.35	6.88
Femoral total T-score	2.46	0.117	0.29	0.06	1.36
Lumbar total T-score	2.85	0.091	0.57	0.30	1.09
BMI (kg/m ²)	5.03	0.025	1.28	1.03	1.60
25-(OH)D ₃ level (ng/mL)	0.01	0.928	1.00	0.93	1.08
Current smoker (yes)	0.94	0.334	3.02	0.32	28.28
>3 units of alcohol a day (yes)	2.01	0.156	23.68	0.30	1879.22
Model $\chi^2=23.99$; p-value=0.002					
Hosmer and Lemeshow test: p-value =0.336					
OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, 25-(OH)D ₃ : 25-hydroxyvitamin D ₃ , BMI: Body mass index, "No" category for current smoker and "no" category for >3 units of alcohol a day were accepted as reference category					

prevalence of osteopenia and OP for the lumbar spine was 35.7% and 21.4%, respectively. The prevalence of osteopenia and OP in the femoral neck was 38% and 11.4%, respectively. In the same study, the overall prevalence of OP was found to be 23.5% (14). In a study investigating the prevalence of osteopenia and OP in human immunodeficiency virus positive male patients, BMD was found to be decreased in 35 (70%) patients, including OP in 19 (38%) patients and osteopenia in 16 (32%) patients (15). In a study evaluating risk factors for OP in elderly men, 209 men over 65 years of age who applied to the geriatrics outpatient clinic were included in the study. As a result of this study, OP was found in 64 (30.6%) patients and osteopenia was found in 92 (44.0%) patients (16). In our study, the frequency of OP was found to be similar to the literature. We think that the reason for the prevalence of OP to be in such a wide range in the studies in the literature is due to the different patient inclusion criteria in each study.

In the current study, as a result of logistic regression analysis, it was determined that the increase in patients' age and BMI increased the risk of osteoporotic fracture. In a study evaluating the distribution of patients with OP who applied to the outpatient clinic, it was found that 88% of OP patients were female and 12% were male. While osteoporotic fractures were detected in 10.3% of male OP patients, no fracture was found in 89.7% of them. Despite the risk of osteoporotic fractures is high in male OP patients, it was determined that this situation was not related to age and OP etiology (17). Fractures due to OP affect 40% of women over 50 and 14% of men. The risk of fracture relates to BMD, age, nutritional factors and the risk of falling (18). In addition, newly formed osteoporotic fractures independently predict new fractures (19). Because of this, we can say that risk of osteoporotic fracture increases in patients with a history of osteoporotic fractures, regardless of gender. Apart from these, an important risk factor for hip fracture due to OP in men is a low BMI level (20). In a study of male patients, higher 25-(OH)D₃ levels were associated with

higher baseline BMD, slower BMD loss, and a lower risk of hip fracture (21). In our study, when each variable was considered independently, BMD subcategories were found to be associated with osteoporotic fracture formation, while inclusion in other variables did not find a relationship between BMD values and osteoporotic fracture formation. On the contrary, BMI was not associated with osteoporotic fracture formation when taken alone, but there was a correlation between BMI and osteoporotic fracture formation with the inclusion of other variables. Increasing age was found to be associated with osteoporotic fracture formation, which supports the literature. We think that the most important factor in the different results from the literature in our study is the fact that many risk factors that may directly or indirectly increase the fracture risk were not evaluated, since the patients were selected retrospectively. In addition, the limited number of patients may have caused our results to differ from the literature in some respects. In general, it is known that low BMI increases the risk of OP. In our study, on the contrary, increase in BMI was found to be associated with an increased risk of osteoporotic fractures. We think that this result is due to the fact that increased BMI may be associated with falling risk.

Current study has limitations. Since it is a retrospective study, conditions that may be risk factors for OP and osteoporotic fractures such as diet, living conditions, activity level, falling risk, OP diagnosis period, medications used and how long the OP-related treatment lasts could not be evaluated. In addition, the fact that it is a single-center study and the limited number of patients are other limitations.

Conclusion

OP and osteoporotic fracture formation are common public health problems in men as well as women. In this study, it was determined that there was a positive relationship between advanced age, increased BMI and osteoporotic fracture

formation. Strategies to prevent OP and osteoporotic fracture formation are important for improving public health. Therefore, knowing the risk factors in OP and osteoporotic fracture formation and taking precautions against them are important treatment strategies.

Ethics

Ethics Committee Approval: Uludağ University Clinical Research Ethics Committee approval was obtained for the study with the number of 2021-14/7 (date: 06.10.2021). This study adheres to the ethical rules reported in the 1964 Helsinki Declaration, which were revised in 2013.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: U.E., F.J.İ, Concept: U.E., F.J.İ, Design: U.E., F.J.İ, Data Collection or Processing: U.E., F.J.İ, Analysis or Interpretation: U.E., F.J.İ, Literature Search: U.E., F.J.İ, Writing: U.E., F.J.İ

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

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

References

1. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin Med (Lond)* 2014;14:187-91.
2. Ertem U, İrdesel J. Is Pathological Fracture Predictable in Patients with Postmenopausal Osteoporosis? *Journal of Uludag University Medical Faculty* 2021;47:49-53.
3. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2 Suppl):3-11.
4. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2016;166:22-7.
5. Kelsey JL. Risk factors for osteoporosis and associated fractures. *Public Health Rep* 1989;104(Suppl):14-20.
6. Bonnick SL. Osteoporosis in men and women. *Clin Cornerstone* 2006;8:28-39.
7. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2003;67:1521-6.
8. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9.
9. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med* 2010;122:82-90.
10. Khosla S, Melton LJ 3rd. Clinical practice. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293-300.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229.
12. Lai EL, Huang WN, Chen HH, Hsu CY, Chen DY, Hsieh TY, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2019;28:945-53.
13. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone* 2017;104:29-38.
14. El-Desouki MI, Sulimani RA. High prevalence of osteoporosis in Saudi men. *Saudi Med J* 2007;28:774-7.
15. Terlemez R, Çiftci S, Günerli M, Doğu B, Yılmaz F, Kuran B. Osteoporosis Prevalence in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus and Its Correlation Between CD4+ T Cell Levels. *Turk J Osteoporos* 2021;27:20-3.
16. Naharcı Mİ, Doruk H, Bozoğlu E, Onar T, Işık AT, Karadurmuş N, et al. Analysis of risk factors in older men with osteoporosis. *Gulhane Med J* 2010;52:167-71.
17. Sucuoğlu H, Koyuncu H. Distribution of Male Osteoporosis Patients According to Age, Classification, and Fracture. *IMJ* 2017;18:13-7.
18. Eastell R, Lambert H. Strategies for skeletal health in the elderly. *Proc Nutr Soc* 2002;61:173-80.
19. Esenyel M, Özaras N, Demir SE, Uras AR. Male Osteoporosis. *Turk J Osteoporos* 2004;10:11-5.
20. Glynn NW, Meilahn EN, Charron M, Anderson SJ, Kuller LH, Cauley JA. Determinants of bone mineral density in older men. *J Bone Miner Res* 1995;10:1769-77.
21. Swanson CM, Srikanth P, Lee CG, Cummings SR, Jans I, Cauley JA, et al. Associations of 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D With Bone Mineral Density, Bone Mineral Density Change, and Incident Nonvertebral Fracture. *J Bone Miner Res* 2015;30:1403-13.



Joint Restriction Caused by Traconia Fish Poison: A Case Report

Trakonya Balık Zehrinin Neden Olduğu Eklem Kısıtlılığı: Olgu Sunumu

© Ezgi Yıldız Güvercin, © Ece Çınar, © Simin Hepgüler

Ege University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey

Abstract

Traconia fish is a member of the Trichinidea family, all members are poisonous. In the literature, edema develops in the affected area after trachonia fish bite, followed by a wide spectrum of cases ranging from subcutaneous inflammation to myonecrosis. In this case report, we present a patient who was injured with the back spines of traconia fish and had limited edema and range of motion. The absence of pain in the joint restriction that developed over time and the normal bilateral hand radiography exclude us from the diagnosis of complex regional pain syndrome. The patient was treated with self-adherent wrap to reduce swelling in addition to soft tissue mobilization, range of motion exercises, and a contracture splint that forced metacarpophalangeal joints into flexion to increase joint mobility. We applied 15 sessions of treatment to the patient. On the post-rehabilitation examination, we found that the edema in the dorsum of the left hand decreased. We measured the range of motion of the patient as normal.

Keywords: Rehabilitation, splint, joints

Öz

Trakonya balığı Trichinidea ailesinin bir üyesidir ve tüm üyeleri zehirlidir. Literatürde, trakonya balığının dikeninin sokmasından sonra etkilenen bölgede, ödemden miyonekroza kadar uzanan geniş bir olgu yelpazesi bulunmaktadır. Bu olgu sunumunda, trakonya balığının sırt dikenleri ile elinden yaralanan, elinde ödem ve metakarpofalangeal eklem hareket açıklığında kısıtlılık olan bir hastayı sunuyoruz. Zamanla gelişen eklem kısıtlılığında ağrı olmaması ve bilateral el radyografisinin normal olması kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısını dışlamaktadır. Hasta bandaj, yumuşak doku mobilizasyonu ve metakarpofalangeal eklemlerini fleksiyona zorlayan bir cihazla tedavi edildi. Hastaya 15 seans tedavi uyguladık. Rehabilitasyon sonrası muayenede sol el sırtındaki ödem azaldığını gördük. Hastanın hareket açıklığını normal olarak ölçtük.

Anahtar kelimeler: Rehabilitasyon, atel, eklemler

Introduction

Traconia fish is a member of the Trichinidea family whose members are poisonous. In general, fish bite or sting injuries may occur after hunting with a fishing rod or spear, while separating the fish from the hunting equipment (1). Edema in the area of the fish bite, may be followed by a wide spectrum of symptoms ranging from subcutaneous inflammation to myonecrosis (2). In this case report, we present a patient who was injured with the back spines of Traconia fish and had edema and limited range of motion.

Case Report

A 33-year-old male patient presented to our outpatient clinic with left sided hand pain and restriction of movement. The

patient had sustained a fishing injury one month previously and had developed severe pain, widespread swelling and redness spreading from the left hand to the elbow as a result of the back spines of a Traconia fish sinking into the dorsal surface of the left hand. After the accident, the patient had also developed a headache. Patient had been admitted to the emergency department and had received antihistamines, an intramuscular steroid injection and tetanus prophylaxis. He had applied cold packs to the affected region but pain and swelling endured. One month later, patient sought medical care when edema and movement restriction persisted. A superficial tissue ultrasonography was performed, and minimal effusion was noted on the dorsal surface of the left hand. Three-phase bone scintigraphy was ordered to rule out complex regional pain syndrome and came back within normal limits.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ezgi Yıldız Güvercin MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey
Phone: +90 507 596 49 86 **E-mail:** mdezgiyildiz@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5543-4541

Received/Geliş Tarihi: 11.12.2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 10.06.2021

On the 4th months, patient still had joint restriction and a left hand magnetic resonance imaging (MRI) was performed. MRI reported mild bone marrow edema in the base of the proximal phalanges of the 2nd finger, and mild effusion of the 2nd metacarpophalangeal (MCP) joint. Findings were compatible with outcomes from Traconia sting. Patient had received physical therapy and rehabilitation to regain joint range of motion. The patient did not benefit from the treatment and was admitted to our clinic for further rehabilitation.

On the initial examination, patient did not complain of any pain. Range of motion measurements (active/passive) were as follows: 2nd finger MCP flexion was 20°/25°, 3rd finger MCP flexion was 35°/40°, 4th finger MCP flexion was 40°/45°, 5th finger MCP flexion was 45°/50° (Figure 1).

Left hand dorsal surface displayed non-pitting edema and mild redness. Arterial pulses were palpable bilaterally. Muscle strength and neurological examination was normal. Routine hemogram, biochemistry, sedimentation, and C-reactive protein values were found to be normal. No pathological findings were seen on bilateral hand X-rays (Figure 2).

The patient was treated with self-adherent wrap to reduce swelling in addition to soft tissue mobilization, range of motion exercises, and a contracture splint that forced MCP joints into flexion to increase joint mobility. Soft tissue mobilization and exercises were performed by a trained physiotherapist.

Outpatient rehabilitation seances were applied every day and patient was also taught a home exercise program. The patient also practiced each exercise at home. The contracture splint was designed to force the MCP joints into flexion while keeping the wrist in an extension position for maximal stretching of the finger extensors and allowing activities of daily living.



Figure 1. Joint restriction before rehabilitation

On the 5th day of treatment we measured the (active/passive) range of motion of joints as follows: 2nd finger MCP flexion was 65°/80°, 3rd finger MCP flexion was 67°/85°, 4th finger MCP flexion was 70°/85° and 5th finger MCP flexion 75°/90°. Our patient was able to make his hand into a fist (Figure 3).

After 15 treatment sessions, patient was instructed to carry out exercises at home and to continue to wear the wrist-hand splint. On the 1st month post-rehabilitation control examination, we found that the edema in the dorsum of the left hand decreased and joint mobility had further increased and had reached normal limits.

Written informed consent was obtained from the patient.



Figure 2. No pathological findings were seen on bilateral hand X-rays



Figure 3. Our patient was able to make his hand into a fist after rehabilitation

Discussion

Dracotoxin is known to have vascular permeability and pain-producing effects, particularly membrane depolarization and destructive activity on blood cells, usually causing a sudden burning and needle like pain in the affected body side (1,3). Dracotoxin components consist of high molecular weight proteins, amines such as histamine, noradrenaline, 5-hydroxitriptamine, and various enzymes (3).

Although there is not a wide range of information on marine intoxications in the literature, the consensus about Dracotoxin is that it is the most effective acute treatment method is to immerse the exposed extremity in hot water at 45-50 degrees for 30 minutes immediately after injury (2). Hot water denatures the proteins in Traconia venom. Contrary to the treatment recommendations, our patient had received long-term empirical cold treatment after the injury.

A wide-spectrum of symptoms from edema to myonecrosis are seen after Dracotoxin exposure. Davies and Evans (2) reported the patient who developed edema in the affected area after the fish bite, followed by subcutaneous inflammation and myonecrosis. Dinçer et al. (1) reported a case of complex regional pain syndrome due to injury with Traconia fish. Carducci et al. (4) reported a case of peripheral neuropathy and Reynaud's phenomenon after Traconia poisoning. Lee et al. (5) carried out a literature review on the results of Traconia fish injury. Various results have been reported ranging from resolution of swelling to necrosis of the affected finger at 2 weeks. Other systemic symptoms such as nausea, headaches and tissue necrosis have also been reported (6,7).

One of the most important acute treatment strategies after heat application is the removal of all foreign bodies from the wound and applying tetanus prophylaxis (8,9). Spines rarely stick into the tissue. Secondary bacterial infection is rarely seen, but antibiotics are required if regional infection develops and can be considered prophylactically in immunocompromised patients (10). Antihistamines can relieve local inflammatory reactions. Sometimes poisoning will be accompanied by an allergic reaction and steroid use may be required (11).

In our patient, limitation of flexion of the MCP joints developed due to contraction and shortening of the hand extensor muscles. Soft tissue mobilization, a wrist-hand splint as well as traditional range of motion exercises helped elongation of the extensor muscles to allow flexion. Soft tissue mobilization aims to increase the mobility of soft tissues by slow stretching, traction, and long-term force application in torsional directions. Long-term external immobilization may cause progressive contraction of capsular and periarticular structures, even in normal healthy patients.

Traconia fish poison is a potent cause of soft tissue swelling and may cause limitation of movement if not treated properly. Routine cold application after injury may worsen the symptoms and should be avoided. Here we present a case with joint limitation that resolved after proper rehabilitation and gained full functionality in order to stress the importance and benefits of proper exercise and splinting even after 4 months after injury.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Y.G., E.Ç., S.H., Concept: E.Y.G., E.Ç., S.H., Design: E.Y.G., E.Ç., S.H., Data Collection or Processing: E.Y.G., E.Ç., S.H., Analysis or Interpretation: E.Y.G., E.Ç., S.H., Literature Search: E.Y.G., E.Ç., Writing: E.Y.G., E.Ç.

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. Dinçer Ü, Çakar E, Kıralp MZ, Dursun H. Complex Regional pain syndrome caused by Trachinus draco Envenomation: A case report. *J PMR Sci* 2008;1:27-9.
2. Davies RS, Evans RJ. Weever fish stings: a report of two cases presenting to an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996;13:139-41.
3. Smith WL, Stern JH, Girard MG, Davis MP. Evolution of venomous cartilaginous and ray-finned fishes. *Integr Comp Biol* 2016;56:950-61.
4. Carducci M, Mussi A, Leone G, Catricalà C. Raynaud's phenomenon secondary to weever fish stings. *Arch Dermatol* 1996;132:838-9.
5. Lee JY, Teoh LC, Leo SP. Stonefish envenomations of the hand-a local marine hazard: a series of 8 cases and review of the literature. *Ann Acad Med Singap* 2004;33:515-20.
6. Eryılmaz M, Durusu M, Mentş MÖ, Yiğit T, Zeybek N, Öner K. Envenomation Caused by Weever Fish. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2006;6:142-5.
7. Duran FY, Duran Ö. Weever fish sting: An unusual problem. *Eurasian J Emerg Med* 2014;13:42-3.
8. Lewis CJ, Wood F, Walters AG. Iatrogenic thermal burns secondary to marine sting treatments. *J Burn Care Res* 2020;41:878-81.
9. Abdul Jalil KI, Qayyum MT. Iatrogenic thermal burn after hot water immersion for weever fish sting treatment: a case report. *Scars Burns Heal* 20206: doi: 10.1177/2059513120944045.
10. Junghanss T, Bodio M. Medically Important Venomous Animals: Biology, Prevention, First Aid, and Clinical Management. *Clin Infect Dis* 2006;43:1309-17.
11. Ziegman R, Alewood P. Bioactive components in fish venoms. *Toxins (Basel)* 2015;7:1497-31.



Teriparatid Kullanımı Sırasında Gelişen Multipl Miyelom Olgusu

Multiple Myeloma Case Developed During the Use of the Teriparatide

© Zehra Erdemir, © Ayşe İyiyapıcı Ünübol*, © Mustafa Ünübol, © Esra Ercan Aktekin**, © İrfan Yavaşoğlu***, © Engin Güney

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

*Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Aydın, Türkiye

**Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

***Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Rekombinant insan paratiroid hormonu (1-34) (rhPTH 1-34) olan teriparatid, şiddetli osteoporoz tedavisi için kullanılan anabolik ilaç sınıfına ait olan bir ilaçtır. Teriparatid tedavisinin bilinen yan etkileri arasında plazma hücre diskrazileri yer alması da olgu sunumları şeklinde birliktelikleri bildirilmiştir. PTH 1-34'ün osteoblastları uyardığı ve dolaylı olarak osteoklast uyarısı ile reseptör aktivatör nükleer kapp B ligand (RANKL), RANK ve IL-6 stimülasyonu yaptığı bilinmektedir. Multipl miyelomda RANKL/OPG sistem ile osteoklast ve osteoblast aktivite arasında ilişkiler mevcuttur. Bu çalışmada teriparatid tedavisi sonrası multipl miyelom gelişen bir olgu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, teriparatid, multipl miyelom

Abstract

Recombinant human parathyroid hormone (1-34) (rhPTH 1-34), teriparatide, is a class of anabolic therapy for treating severe osteoporosis. Although plasma cell dyscrasias are excluded among the known side effects of teriparatide treatment, their association in the form of case reports has been reported. PTH 1-34 stimulates osteoblasts and indirectly stimulates receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), RANK and IL-6 with osteoclast stimulation. There are relationships between RANKL/OPG system and osteoclast and osteoblast activity in multiple myeloma. We report a case with multiple myeloma who developed malignant myeloma after teriparatide treatment.

Keywords: Osteoporosis, teriparatide, multiple myeloma

Giriş

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik mikromimarisinde bozulma ve iskelet kırılabilirliği ile karakterize bir hastalıktır (1). En sık postmenapozal osteoporoz görülmektedir. Postmenapozal osteoporoz tanısı konulmadan önce, sekonder osteoporoz açısından kemik mineral dansitometrisinde Z-skoru ile laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından her zaman gerekmektedir. Teriparatid, patolojik fraktürle seyreden ciddi osteoporozlu hastalarda kullanılan önemli bir tedavi ajanıdır. Postmenapozal osteoporozu ve patolojik fraktürleri nedeniyle teriparatid tedavisi başlanan ve izleminde patolojik fraktür ve

hiperkalsemi gelişen olguda multipl miyelom (MM) saptadık. Olguda teriparatid tedavisi sırasında MM gelişmesi nedeniyle olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

Hastamıza verilerinin bilimsel bir yayında kullanılacağına dair bilgilendirme yapılmış ve hastamızdan onam alınmıştır. Elli dokuz yaş kadın, bilinen herhangi bir hastalık öyküsü yokken Aralık 2018'de bel ve sırt ağrısı olması nedeni ile fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvurmuştur. Direkt grafide lomber kompresyon fraktürleri saptanmıştır. Çift enerjili X-ışını

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Zehra Erdemir, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 543 303 79 77 **E-posta:** z_erdemir@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8690-7612

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.06.2021

absorbsiyometri (DXA) ölçümünde L (lomber) 1-4 total T-skoru -3,6, Z-skoru -2 olan hasta haftalık alendronat, kalsiyum karbonat ve D vitamini kullanmaktaydı. Torakal vertebra fraktürleri olması nedeni ile teriparatid açısından değerlendirilmek üzere endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilmiştir.

Yaklaşık 10 yıldır postmenopozal dönemde olduğunu belirten hastanın follikül stimulan hormon ve estradiol değerleri postmenopozal dönem ile uyumlu idi. Başvurusunda serum kreatinin: 0,69 mg/dL, 25-hidroksivitamin D [25-(OH)D]: 28,4 ng/mL, parathormon (PTH): 64 pg/mL, kalsiyum: 10 mg/dL, fosfor: 2,8 mg/dL, magnezyum: 1,76 mg/dL, alkalen fosfataz (ALP): 113 u/L, prolaktin: 4,22 ng/mL, tiroid uyarıcı hormon (TSH): 1 µU/mL serbest T4: 0,89 ng/dL, total protein: 66,8 g/dL, albumin: 43,3 g/dL, globulin: 23,5 g/dL, sedimentasyon: 33 mm/h olup, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hemoglobin: 12,4 gr/dL, çölyak antikoru (anti-gliadin, anti-endomisyum) negatif saptandı. Kullandığı herhangi bir ilacı yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu ve beden kitle indeksi normal kilo aralığında idi. Ağır spor yapma öyküsü yoktu. Kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi yoktu. Bel ve sırt ağrısı dışında herhangi bir yakınması olmayan hasta postmenopozal osteoporoz kabul edildi. Osteoporoz ve

çoklu vertebra fraktürleri (Şekil 1) olması nedeni ile teriparatid tedavisi başlandı.

Altı ay teriparatid kullanan hasta kontrole geldiğinde sırt ve bel ağrılarında artış ve halsizlik yakınması başlamıştı. Kontrol DXA değerlendirmesinde L1-4 T-skoru -4,3, Z-skoru -2,9, femur boynu T-skoru -3,9, Z-skoru -2,7 idi. Teriparatid öncesi kalsiyum ve PTH değerleri normal olan hastanın, yeni bakılan serum kalsiyum değeri: 10,7 mg/dL, PTH: 8,5 pg/mL saptandı. Hastanın ilk başvuru anından itibaren kalsiyum ve PTH değerleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 1). Sırt ağrısı olan hastaya torakolomber vertebra manyetik rezonans görüntüleme çekildi. T3, T5, T7-T8, T10 ve T12 vertebralarda yükseklik kaybına neden olmuş kompresyon fraktürleri, T9 vertebrada ise belirgin yükseklik kaybı saptandı (Şekil 2). Vertebralarda multipl düzeyde tanımlanan nodüler kontrastlanan lezyonlar saptanması üzerine metastaz ön planda düşünülerek malignite taraması planlandı. Kemik sintigrafisinde frontal kemikte diffüz aktivite artışı, T 8-9 ve 12. vertebralarda düşük düzeyde aktivite artışları, sol 3. kot ön uçta fokal aktivite artışı, sol 6-7. kot ve sağ 6. kot anterior/anterolateralinde aktivite artışları izlendi (Şekil 3).



Şekil 1. Lomber manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları

Tarih	Aralık 2018	Mayıs 2019	Ağustos 2019	Eylül 2019
Kalsiyum (mg/dL)	10	10	10,7	11,3
Parathormon (pg/mL)	64	21	8,5	6,9
Hemoglobin (gr/dL)	12,4	11,2	10,3	9,6
Sedimentasyon (mm/h)	33	-	85	-

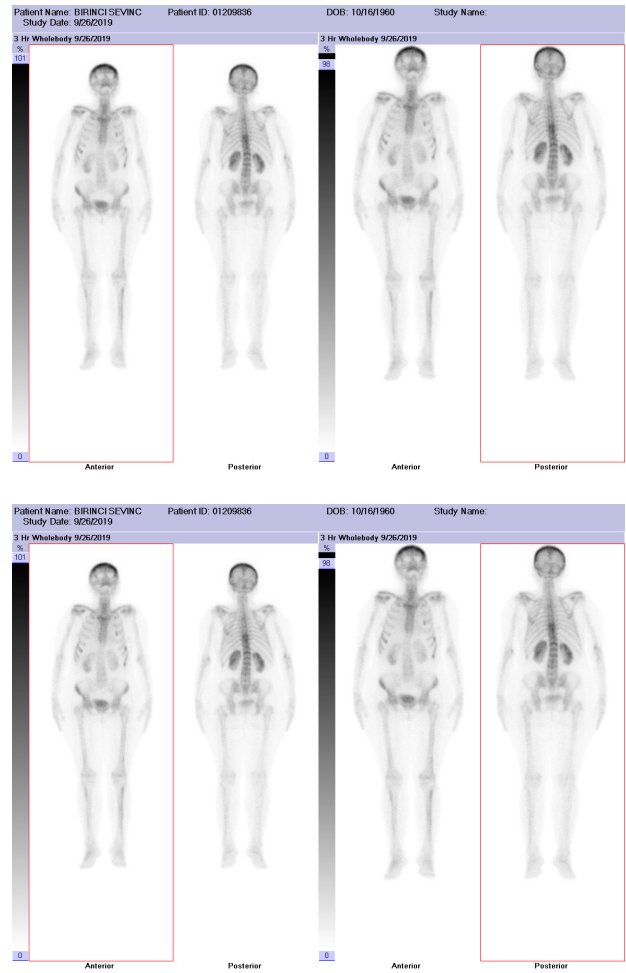


Şekil 2. Lomber manyetik rezonans görüntüleme

Hiperkalsemi ve osteoporoz olan hastada teriparatid tedavisi sonlandırılarak zolendronik asit intravenöz uygulandı. Hemoglobin: 10,3 g/dL, sedimentasyon: 73 mm/h, albümin ve globulin değeri normal olan hastanın, 24 saatlik idrarda 2,5 gram protein görüldü. MM ön tanısı ile istenen protein elektroforezinde immüoglobulin değeri düşük, kapa serbest hafif zincir 1.790 mg/L (6,7-22,4), kapa/lamda hafif zincir oranı 165,7 (0,31-1,56) olup kapa hafif zincir monoklonal gammopati olduğu görüldü. Periferik kan yayma değerlendirilmesinde rulo formasyonu ve normoblast görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile MM tanısı koyuldu.

Tartışma

Osteoporoz tanılı hastaların büyük çoğunluğunu menopoz sonrası kadınlar oluşturmaktadır. Osteoporozu neden olan sekonder nedenler; hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, sistem sorgulaması, laboratuvar değerlendirmeleri ve DXA'da Z-skoru ile şüphelenilerek araştırılmalıdır. Osteoporoz tanısı koyulan hastalarda başlangıçta önerilen laboratuvar tetkikleri karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ALP, kalsiyum, fosfor,



Şekil 3. Tüm vücut kemik sintigrafisi

tam kan sayımı ve 25-(OH)D vitamini dir. Hastanın fizik muayene ve öyküsünde sekonder osteoporoz düşündürden bir durum varlığında ön planda düşünülen hastalıklara yönelik tetkikler önerilmektedir. Malabsorbsiyon düşündürden bulgu varlığında albümin, anemi değerlendirmesi, çölyak tetkikleri, idrarda kalsiyum ve fosfor bakılması, romatolojik hastalık şüphesi varlığında romatoid faktör, malignite düşündürden bulgu var ise sedimentasyon, globulin, protein elektroforezi, tirotoksikoz kliniği varlığında TSH, hipogonadizm ya da galaktore varlığında gonadal aks değerlendirmesi, prolaktin bakılması gibi ek tetkikler önerilmektedir (2,3). Bu tetkikler rutin ilk değerlendirmede önerilmemektedir.

Bizim hastamız 10 yıldır postmenopozal dönemde olup ek risk faktörü, patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Ancak hastada çoklu fraktürler ile birlikte ciddi osteoporoz olması nedeni ile başlangıçta ileri inceleme yapılmıştı. Sekonder osteoporoz dışlanan hastaya teriparatid tedavisi başlanmıştı.

Teriparatid tedavisinin advers etkileri incelendiğinde, ratlarda osteosarkom insidansında artış görülmüştür. Ancak bunun nedeninin insanlara kıyasla ratlara verilen dozun 3-60 kat daha fazla verilmiş olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Teriparatid

alan insanlarda ise osteosarkom sıklığı bilinmemektedir (4). Literatürde şu ana kadar teriparatid kullanan hastalarda 3 tane osteosarkom olgusu bildirilmiştir (5). Bu gözlem nedeni ile epifiz plakları açık, nedeni bilinmeyen ALP yüksekliği, Paget hastalık öyküsü, iskelet sistemine radyoterapi (RT) alma öyküsü olan hastalara teriparatid tedavisi verilmesi önerilmemektedir (6). Hastamızda ALP yüksekliği, Paget hastalık öyküsü ya da herhangi bir zamanda RT alma öyküsü bulunmamaktaydı.

PTH 1-34'ün osteoblastları uyardığı ve dolaylı olarak osteoklast uyarısı ile reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), RANK ve interlökin-6 (IL-6) stimülasyonu yaptığı bilinmektedir. Hücre kültürlerinde PTH 1-34'ün IL-6 ekspresyonunu uyardığı görülmüştür (7,8). Malign miyelom hücrelerinin RANKL eksprese edip etmediği bilinmiyor olsa da bu hücrelerin uyarısına yanıt olarak diğer stromal hücreler tarafından RANKL uyarısı olduğu bilinmektedir (9,10). Aktive edilen RANK'nin bazı hematopoetik neoplastik hücreleri apoptozisten koruduğu, RANK'nin ekspresyonunun miyelomda plazma hücrelerinin sağkalımında rol oynadığı ve tümör hücrelerinin doğrudan RANKL eksprese ederek osteoklastları aktive ettiği gösterilmiştir. RANK, RANKL, osteoprotegerin sisteminin metastatik prostat ve meme kanserinde de rol oynadığı bilinmektedir (7).

PTH yüksekliği ile plazma hücre hastalıklarının sıklığının arttığı düşünülmektedir. Primer hiperparatiroidi tedavisi sonrası persiste eden hiperkalsemi nedeni ile eksitus olan bir hastanın otopsisinde miyelom tanısı aldığı görülmüştür (11). Primer hiperparatiroidi hastalarında monoklonal gammapati sıklığında artış görülmesinin tesadüf mü olduğu netlik kazanmamakla birlikte 101 tane primer hiperparatiroidi hastası prospektif olarak incelenmiş ve 2 tanesi MM olmak üzere %10 hastada monoklonal gammapati saptanmıştır (12).

Endojen olarak salgılanan PTH ya da dışarıdan verilen PTH analoglarının IL-6 salgılanmasını artırdığı ve bu sitokinin plazma hücre hastalıklarında önemli olduğu bilinmektedir (13). PTH, IL-6 aracılığı ile plazma hücre klonlarının büyümesini uyarıyor olabilir ve buna bağlı olarak zaten varolan ancak henüz klinik ya da laboratuvar olarak bulgu vermeyen plazma hücre diskrazisi olan hastalarda PTH analogları kullanılarak kemik hastalıklarında kötüleşme, osteoklastın aşırı uyarılması nedeni ile osteoporozda kötüleşme ve kırıklara neden olabileceği düşünülebilir.

Literatürde teriparatid tedavisinden sonra malign miyelom gelişen belirsiz önemi olan monoklonal gammopati (MGUS) bir olgu ile teriparatid tedavisi kullanan 2 hastada MM saptandığı bildirilmiştir (14,15). Bizim olgumuzda hem klinik hem laboratuvar olarak miyelom düşünmemize neden olabilecek bir bulgu olmayan hastada teriparatid tedavisinin 6. ayında hiperkalsemi, yeni gelişen patolojik fraktür, T ve Z-skorunda kötüleşme saptanması üzerine araya giren sekonder neden olabileceğinden şüphelenildi ve MM saptandı. Literatürde çok az sayıda bildirilen bu birliktelik açısından iki hipotez ön planda düşünüldü. İlk hipotez olgumuzda teriparatid tedavisi başlanmadan önce aslında MM varlığı söz konusuydu ancak laboratuvar bulguları silikti ve tanı konulamamıştı. Teriparatid tedavisiyle klinik tablo hızlandı ve osteoporozda kötüleşme,

yeni patolojik fraktür ve hiperkalsemi gelişti. İkinci hipotez ise postmenapozal osteoporozlu olguda teriparatid kullanımının tetiklediği bir MM olgusu söz konusuydu. Bu olgu ile birlikte özellikle çoklu patolojik fraktürü ve ciddi osteoporozu olup sekonder neden saptanamayan olgularda teriparatid tedavisi başlanmadan önce MM'nin ayırıcı tanıda araştırılmasının önemli olabileceğini ayrıca teriparatid tedavisinin advers olay olarak MM'yi tetikleyebileceğini vurgulamak istemekteyiz.

Etik

Hasta Onayı: Hastamıza verilerinin bilimsel bir yayında kullanılacağına dair bilgilendirme yapılmış ve hastamızdan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.E., M.Ü., E.G., Dizayn: : Z.E., M.Ü., E.G., Veri Toplama veya İşleme: Z.E., A.İ.Ü., M.Ü., E.E.A., Analiz veya Yorumlama: Z.E., A.İ.Ü., M.Ü., İ.Y., E.G., Literatür Arama: Z.E., A.İ.Ü., M.Ü., İ.Y., E.G., Yazan: Z.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

Kaynaklar

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
2. Cohen A, Shane E. Treatment of Premenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:39-46.
3. Martinez-Morillo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal Osteoporosis: How to Treat? *Reumatol Clin* 2012;8:93-7.
4. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
5. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012;27:2419-28.
6. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal change in rats given Daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-21.
7. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514-21.
8. Buxton EC, Yaow, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3332-6.
9. Liang JD, Hock JM, Sandusky GE, Santerre RF, Onyia JE. Immunohistochemical localization of selected early response genes expressed in trabecular bone of young rats given hPTH1-34. *Calcif Tissue Int* 1999;65:369-73.
10. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V, Barillé-Nion S, Bataille R. Do human myeloma cells directly produce the receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) or induce RANKL in the bone marrow microenvironment? *Cancer Res* 2004;64:772-5.

11. Stone MJ, Lieberman ZH, Chakmakjian ZH, Matthews JL. Coexistent myeloma and primary hyperparathyroidism. *JAMA* 1982;247:823-4.
12. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, Toubert ME, Meignin V, Brouet JC, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: A prospective study. *Arch Intern Med* 2002;162:464-7.
13. Treon SP, Anderso KC. Interleukin-6 in multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Curr Opin Hematol* 1998;5:42-8.
14. Koski AM, Sikiö A, Forslund T. Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma. *BMJ Case Rep* 2010;2010:bcr0120102681.
15. Mumford ER, Raffles S, Reynolds P. Coexistent osteoporosis and multiple myeloma: when to investigate further in osteoporosis. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015210896.



Bilateral Bisphosphonate-related Atypical Femoral Neck Fracture in a Patient with Familial Mediterranean Fever: A Case Report

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastasında Bilateral Bifosfonat-ilişkili Atipik Femur Boyun Kırığı: Olgu Sunumu

© Sibel Balıkcı, © Bilinç Doğruöz Karatekin,

İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul, Turkey

Abstract

The authors present a rare case of bilateral bisphosphonate-related femoral neck fracture in a patient with Familial Mediterranean fever. Chronic subclinical inflammation that continues in the attack-free period is thought to cause osteopenia/osteoporosis. Locomotor system symptoms are frequently observed during the clinical course of the disease, and in the presence of hip pain in these patients, atypical femur fractures should be considered in addition to the hip involvement of the disease. Although bisphosphonate-related atypical femoral fractures are mostly seen in the diaphysis, atypical femoral neck fractures have also been defined recently, as in this case.

Keywords: Familial mediterranean fever, osteoporosis, atypical, femoral neck fracture, hip

Öz

Ataksız dönemde devam eden kronik subklinik inflamasyonun Ailevi Akdeniz ateşinde osteopeni/osteoporozu neden olduğu düşünülmektedir. Lokomotor sistem semptomları hastalığın klinik seyri sırasında sıklıkla gözlenmektedir ve bu hastalarda kalça ağrısı varlığında hastalığın kalça tutulumuna ek olarak atipik femur kırıkları da akla gelen nedenler arasında olmalıdır. Bifosfonat ilişkili atipik femur kırıkları daha çok diyafizde görülsede bu olguda olduğu gibi son yıllarda atipik femur boyun kırıkları da tanımlanmaya başlamıştır. Bu yazıda, kalça ağrısı ile başvuran bir Ailevi Akdeniz ateşi hastasında bilateral bifosfonatla ilişkili femur boyun kırığı saptanan nadir bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, osteoporoz, atipik, femur boyun kırığı, kalça

Introduction

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes of serositis and fever. FMF most commonly affects the populations originating from the Mediterranean region. Locomotor symptoms frequently occur during the clinical course of the disease. Hip involvement in FMF can be associated with protracted attacks of the disease itself or coexisting chronic inflammatory joint disease, especially spondyloarthropathies. In the case of hip pain in a FMF patient, although it is rare, the differential diagnoses of avascular necrosis and osteoporosis should also be kept in mind (1). It has been reported that there is an ongoing inflammatory activity in attack-free periods and chronic inflammation may lead to osteoporosis in FMF (2). Bisphosphonates are the first-line drugs for the prevention of fractures in osteoporosis. It is

important to be aware of the side effects of bisphosphonates that are used for extended periods of time. Findings of atypical femoral fractures (AFF) may be overlooked in FMF patients receiving chronic bisphosphonate therapy. AFF are frequently reported as subtrochanteric and diaphyseal fractures, and cases of atypical femoral neck fractures are very rare in the literature. In this report, a case of bilateral atypical femoral neck fracture in a patient with known FMF presenting with hip pain is discussed in the light of the relevant literature.

Case Report

A 66-year-old female patient presented to the physical medicine and rehabilitation outpatient clinic with complaints of pain in the left hip and difficulty walking. She reported that hip pain increased gradually over a period of 1 month and worsened with

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Bilinç Doğruöz Karatekin MD, İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, İstanbul, Turkey

Phone: +90 536 830 87 09 **E-mail:** bilincdogruoz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0568-9498

Received/Geliş Tarihi: 19.07.2021 **Accepted/Kabul Tarihi:** 01.09.2021

weight bearing and walking. The patient had a history of FMF for 20 years and osteoporosis for 15 years. She had been using colchicine 2 g/day for FM, ibandronic acid 150 mg/month and calcium carbonate 1200 mg/day. According to the dual energy X-ray absorptiometry result of the patient, L1-4 T-score was -2,7 and non-operated femur neck T-score was -0,1. There was no history of trauma or fall, nor a history of smoking or alcohol use. On physical examination of the patient, internal rotation and flexion range of motion of the left hip were limited and painful. The FABER test was positive for the left hip and there was crepitation in the left knee. A plain radiograph was taken on the suspicion of avascular necrosis, which showed a suspicious fracture in the femoral neck. A computed tomography (CT) scan was planned for confirmation and a non-displaced fracture of the femoral neck of the left hip was detected (Figure 1). The orthopedics department was consulted, and subsequently was managed with internal fixation using a femoral neck system that includes a sliding screw and an anti-rotation bolt. It was learned that the patient had been using ibandronate treatment for 15 years which was eventually stopped. Post-op control radiographs of the patient also showed a suspicious fracture line in the right hip (Figure 2). The patient was referred to orthopedic rehabilitation for the left hip, and surgery for the right hip was scheduled 2 months later. Written informed consent was obtained from the patient prior to the drafting of the manuscript.

Discussion

FMF is an autosomal recessive disorder that mainly affects Jewish, Turkish, and Arab populations. In FMF patients, differential diagnoses of seronegative spondyloarthropathy, osteoporosis, arthritis and rarely avascular necrosis of the femoral head should be considered in the presence of hip pain (3-5).

Negative balance of bone turnover occurs in the course of chronic inflammatory diseases. Proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , receptor activator of NF- κ B (RANK), RANK ligand, and osteoprotegerin) play a role in the etiopathogenesis of osteoporosis (6). Yildirim et al. (7) reported that patients with FMF had lower lumbar spine, femoral neck and femur total bone mineral density than healthy subjects. Bisphosphonates are the first-line drugs for fracture prevention in osteoporosis. However, recent studies reported that long-term use of bisphosphonates may be associated with low-energy subtrochanteric and femoral shaft fractures (8,9). The most commonly implicated agent in this regard has been alendronate. As in our case, cases of AFF in patients using ibandronate are very rare in the literature.

A revised definition of AFF was proposed by the American Bone and Mineral Research Association in 2013. Accordingly, AFF were defined as femoral diaphysis fractures between the distal part of the lesser trochanter and the proximal supracondylar region and meeting at least four of the five core criteria (10). Atypical femoral neck fractures are defined as linear incomplete fractures in the lateral cortex of the femoral neck in patients with long-term bisphosphonate treatment without a history of



Figure 1. CT of the left femur shows fissural linear fracture line that causes discontinuity in the cortex in the superior section at the level of the femoral neck

CT: Computed tomography

repetitive stress or trauma (11). In the guidelines, femoral neck and intertrochanteric fractures are excluded from the AFF case definition. However, in recent years, cases related to atypical femoral neck fractures have emerged in the literature and started to be considered as a new variant of AFF (11-13).

Radiologically, it appears that these fractures may cause cortical thickening and periosteal reaction and they start from the lateral cortex with transverse-oblique orientation. The stress fracture line is obscured unless a near-perfect radiographic projection is obtained. The fracture line is best detected by CT imaging. In their study, Neviaser et al. (14) examined 70 low-energy subtrochanteric femoral fractures, and 3 blinded orthopedic surgeons evaluated radiographs separately. A characteristic fracture pattern (simple, transverse, or short-oblique pattern in areas of cortical thickening with a unicortical beak) was



Figure 2. Suspicious fracture line in the right hip on post-op control pelvis AP X-ray
AP: Anteroposterior

associated mostly with bisphosphonates (76%) and has been even reported specifically for alendronate (98%) (14). The incidence of AFF has been reported to range between 1/100,000 and 5/10,000 in various studies, but it has been shown that the incidence increases with longer duration of bisphosphonate use. As in this case report, it is predicted that about 25% of the cases may also develop fractures in the contralateral femur, and therefore, it is advised to investigate the contralateral femurs of the patients in terms of the presence of incomplete AFF (15).

In this case, we believe that the etiology of bilateral femoral fracture was the ongoing inflammation and osteoporosis in FMF and a double hit of long-term bisphosphonate treatment. It is important to raise awareness among clinicians of the potential for atypical fractures in patients using long-term, high-dose bisphosphonates. There is a need to find a balance between the increased risk of fractures and the benefits of these drugs. Protocols have been established for the dosage and duration of the bisphosphonate treatment, and timing of the drug holiday. As a proactive measure, it is crucial to monitor the patients in accordance with these protocols and to question the duration and doses of the patients' medication in every follow-up visit. If a patient has a complete or incomplete insufficiency fracture while using bisphosphonates, actions to be taken require additional consideration.

Ethics

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

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.B., B.D.K., Concept: S.B., B.D.K., Design: S.B., B.D.K., Data Collection or Processing: S.B., B.D.K., Analysis or Interpretation: S.B., B.D.K., Literature Search: S.B., B.D.K., Writing: S.B., B.D.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, Kul A, Erdal A. A Rare Cause of Hip Pain in Familial Mediterranean Fever with Patient: Avascular Necrosis. *Turk J Osteoporos* 2016;22:113-4.
2. Bağcı S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2004;23:333-7.
3. Onat AM, Özçakar L, Ureten K, Kiraz S, Ertenli I, Calgüneri M. Avascular necrosis of the femoral head foreshadowing familial Mediterranean fever: apropos of three cases. *Clin Rheumatol* 2005;24:155-7.
4. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone Spine* 2002;69:560-5.
5. Borman P, Gökoğlu F, Taşbaş O, Yılmaz M, Yorgancıoğlu ZR. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. *Singapore Med J* 2009;50:116-9.
6. Suyani E, Oztürk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S. Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2008;27:1171-5.
7. Yıldırım K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, et al. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2010;30:305-8.
8. Karamanlioğlu DŞ, Kaysın M, Badur NB, Özkan FÜ, Aktaş İ. Bilateral Atypical Femur Fracture in a Patient Under Bisphosphonate Treatment. *Turk J Endocrinol Meta* 2019;23:187-90.
9. Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral fracture: implications for management in patients with malignancies. *Osteoporos Int* 2010;21:705-8.
10. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
11. Suh YS, Jang BW, Nho JH, Won SH, Lee WS. Atypical incomplete femoral neck fracture in patients taking long-term bisphosphonate: Case report, a report of 2 cases. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14701.
12. Kim KK, Park YW, Kim TH, Seo KD. Atypical femoral neck fracture after prolonged bisphosphonate therapy. *J Pathol Transl Med* 2020;54:346-50.
13. Wilk R, Kusz D, Grygiel H, Grosiak M, Kamiński J, Kusz M. Atraumatic femoral neck fracture during bisphosphonate treatment: case report and review of the literature. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:881-5.
14. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-50.
15. Dell R, Greene D. A proposal for an atypical femur fracture treatment and prevention clinical practice guideline. *Osteoporos Int* 2018;29:1277-83.