

KAS İSKELET SİSTEMİ VE KEMİK SAĞLIĞI

Editör
Filiz ÖZYİĞİT



© Copyright 2024

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-375-062-6	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Kas İskelet Sistemi ve Kemik Sağlığı	Yayıncı Sertifika No 47518
Editör Filiz ÖZYİĞİT ORCID iD: 0000-0002-0062-4281	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	Bisac Code MED062000
	DOI 10.37609/akya.3293

Kütüphane Kimlik Kartı

Kas İskelet Sistemi ve Kemik Sağlığı / ed. Filiz Özyiğit.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.
446 s. : şekil, tablo, grafik. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253750626
1. Tıp.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozumu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Sağlık Çalışanlarında Kas-İskelet Sistemi Sorunları ve Önleme Yöntemleri	1
	<i>Yasemin ASLAN</i>	
BÖLÜM 2	Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonları.....	13
	<i>Merih ŞİMŞEK</i>	
BÖLÜM 3	Osteoporoz ve Egzersiz	21
	<i>Muhammet YILMAZ</i> <i>Halit HARMANCI</i>	
BÖLÜM 4	Kemik Kaybının Erken Tanısı İçin Alternatif Yöntem: Elektrokimyasal Biyosensörler.....	33
	<i>Sümevra SAVAŞ</i>	
BÖLÜM 5	Egzersiz Yaşlı Bireylerin Denge ve Yürüme Becerileri Üzerine Etkileri.....	49
	<i>Cemal POLAT</i> <i>Alparslan ÜNVEREN</i>	
BÖLÜM 6	Skolyoz Sürecinde Egzersiz	67
	<i>Büşra YILMAZ</i> <i>Alparslan ÜNVEREN</i>	
BÖLÜM 7	Kas İskelet Sistemi İçin Magnezyum	77
	<i>Filiz ÖZYİĞİT</i>	
BÖLÜM 8	Diabetes Mellitus ve Kas İskelet Sistemi	87
	<i>Türkan PAŞALI KİLİT</i>	
BÖLÜM 9	Temporal Kemiğin Konjenital Anomalileri.....	93
	<i>Mümtaz Taner TORUN</i>	
BÖLÜM 10	Kas Distrofileri ve Beslenme Yaklaşımları	105
	<i>Uğur GÜNŞEN</i>	
BÖLÜM 11	Kemik ve Eklem Hastalıklarında Beslenme.....	121
	<i>Uğur GÜNŞEN</i>	

BÖLÜM 12	Kas İskelet Sistemi ve Kemik Sağlığı (Kronik Böbrek Hastalığında Renal Osteodistrofi).....	149
	<i>Sertaş ERARSLAN</i>	
BÖLÜM 13	Metastatik Kemik Ağrısının Palyasyonunda Nükleer Tıbbın Rolü.....	159
	<i>İnci USLU BİNER</i>	
BÖLÜM 14	Kas-İskelet Sistemi ve Hastalıklarında Güncel Genetik Özellikler	167
	<i>Emre TAŞKIN</i>	
BÖLÜM 15	Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları	181
	<i>Yasemin SAĞLAN</i>	
BÖLÜM 16	Ortopedi Alanında Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	187
	<i>Naime Meriç KONAR</i>	
BÖLÜM 17	Fibromiyalji ve Yorgunluk	197
	<i>Ozan Bahadır TÜRKMEN</i> <i>Derya AZİM</i>	
BÖLÜM 18	Postüral Kontrol ve Yorgunluk.....	209
	<i>Ozan Bahadır TÜRKMEN</i> <i>Burçin AKÇAY</i>	
BÖLÜM 19	Kas Distrofilerinin Moleküler Biyolojisi.....	217
	<i>İrfan DEĞİRMENCI</i>	
BÖLÜM 20	Kemik Tümörlerinde Radyolojik Bulgular.....	229
	<i>Eren TOBCU</i>	
BÖLÜM 21	Acile Başvuran Diz Çıkığı Bulunan Yaşlı Hastalara Tedavilerde Uygulanacak Etik Yaklaşımlar	243
	<i>Nuriye DEĞİRMEN</i> <i>Zeynep Fidan AYGIRGÖL</i>	
BÖLÜM 22	İmmobil Geriatrik Hastalarda Pasif Egzersizlerin Önemi	251
	<i>Şenay ŞENSÖZ</i> <i>Serkan BUDAK</i>	
BÖLÜM 23	Sarkopeni ve Koruyucu Sağlık Hizmetleri.....	257
	<i>Elif Fatma ÖZKAN PEHLİVANOĞLU</i>	

BÖLÜM 24	Fitoterapinin Kas İskelet ve Kemik Sağlığındaki Yeri.....	267
	<i>Fulden KÜÇÜK</i>	
BÖLÜM 25	Romatoid Artrit Tanılı Geriatrik Hastalarda Hemşirelik Bakımı.....	275
	<i>Serkan BUDAK</i> <i>Şenay ŞENSÖZ</i>	
BÖLÜM 26	Kinezyolojik Bantlamanın Kas İskelet Sistemi Üzerindeki Etki Mekanizmaları.....	283
	<i>İsmail BACAĞ</i>	
BÖLÜM 27	Kas İskelet Sistemi Yaralanmalarında Kinezyolojik Bantlama.....	291
	<i>İsmail BACAĞ</i>	
BÖLÜM 28	İlaçlara Bağlı Miyopatiler.....	299
	<i>Mahmut ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 29	Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Biyobelirteçler	317
	<i>Gül AKAR</i> <i>Fatma ŞENGÜL BAĞ</i>	
BÖLÜM 30	Kas İskelet ve Kemik Sağlığında Ozon Gazı Tedavisinin Yeri.....	331
	<i>Fulden KÜÇÜK</i>	
BÖLÜM 31	Mesleki Kas İskelet Sistemi Hastalıkları.....	339
	<i>Nergis KAYACAN</i>	
BÖLÜM 32	Çocuklarda Ortopedik Yaralanmaların Acil Servis Yönetimi.....	347
	<i>Gülşen ÖZTÜRK ÖRMECİ</i>	
BÖLÜM 33	Otoimmün Romatolojik Hastalıkların Laboratuvar Tanısı: Otoantikorlar	365
	<i>Alev ÇETİN DURAN</i> <i>Uğur ERGÜN</i>	
BÖLÜM 34	Bir Kas-İskelet Sistemi Patolojisi: "Kırılganlık (Frailty) Sendromu".....	371
	<i>Said ALTİKAT</i>	
BÖLÜM 35	Ağır Metallerin Kemik Dokusu Üzerinde Klinik ve Biyokimyasal Etkileri	391
	<i>Said ALTİKAT</i>	
BÖLÜM 36	Kas ve İskelet Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Uygulamaları.....	425
	<i>Pelin TOROS</i>	

YAZARLAR

Öğr. Gör. Dr. Gül AKAR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Dr. Öğr. Üyesi Burçin AKÇAY

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Prof. Dr. Said ALTIKAT

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD.

Doç. Dr. Yasemin ASLAN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Zeynep Fidan AYGIRGÖL

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Lisans Öğrencisi

Dr. Öğr. Üyesi Derya AZİM

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Öğr. Gör. İsmail BACAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ŞENGÜL BAĞ

Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD.

Dr. Öğr. Üyesi İnci USLU BİNER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Nükleer Tıp

Öğr. Gör. Dr. Serkan BUDAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Doç. Dr. Nuriye DEĞİRMEN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji ve Tıp Tarihi AD.

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCI

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

Doç. Dr. Alev ÇETİN DURAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Temel İmmünoloji

Dr Öğr. Üyesi Sertaş ERARSLAN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Uğur ERGÜN

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

Prof. Dr. Uğur GÜNŞEN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Doç. Dr. Halit HARMANCI

Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Nergis KAYACAN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD., İş ve Meslek Hastalıkları Uzmanı

Doç. Dr. Türkan PAŞALI KİLİT

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Naime Meriç KONAR

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD.

Uzm. Dr. Fulden KÜÇÜK

Fulden Küçük Muayenehanesi

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZTÜRK ÖRMECİ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp AD.

Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD.

Doç. Dr. Filiz ÖZYİĞİT

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD.

Elif Fatma ÖZKAN PEHLİVANOĞLU

Aile Hekimliği Uzmanı, Vadişehir Aile Sağlığı
Merkezi

Öğr. Gör. Dr. Cemal POLAT

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri
Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü

Doç. Dr. Sümeyra SAVAŞ

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAĞLAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği AD.

Öğr. Gör. Şenay ŞENSÖZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık
Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Doç. Dr. Merih ŞİMŞEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Emre TAŞKIN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik AD.

Dr. Öğr. Üyesi Eren TOBCU

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Radyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Pelin TOROS

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD.

Doç. Dr. Mümtaz Taner TORUN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB AD.

Arş. Gör. Uzm. Fzt. Ozan Bahadır TÜRKMEN

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü

Prof. Dr. Alparslan ÜNVEREN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri
Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü

Büşra YILMAZ

Ankara Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Spor Bilimleri Fakültesi, Doktora Öğrencisi

Arş. Gör. Muhammet YILMAZ

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Spor
Bilimleri Fakültesi

*Değerli okuyucularımız güncel bilgileri derleyerek oluşturduğumuz
bu kitabımızın sizlere ve literatüre katkı sunması dileklerimizle*



Sağlık Çalışanlarında Kas-İskelet Sistemi Sorunları ve Önleme Yöntemleri

Yasemin ASLAN¹

GİRİŞ

Sağlık sektörü doğrudan insan hayatıyla ilgili, disiplinler arası ekip çalışması gerektiren ve genellikle aciliyet arz eden kritik bir sektördür. Sağlık hizmeti sunum sürecinde sağlık çalışanları gerek yapmış oldukları işin gereği, gerekse çalışma ortamından kaynaklanan bazı tehlike ve risklerle karşı karşıya kalabilmektedirler. Bu tehlike ve risklerden biri, ergonomik tehlikeler altında sınıflandırılan kas iskelet sistemi sorunlarıdır.

Sağlık çalışanları hastaların taşınması ve kaldırılması, malzemelerin yerleştirilmesi, uzun süre ayakta kalma, aynı pozisyonda uzun süre çalışma, ergonomik olmayan duruş şekilleri gibi çeşitli nedenlerle kas-iskelet sistemi sorunları yaşayabilmektedirler. Bu sorunların risk düzeyi, sağlık çalışanlarının görev yaptığı birimlere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu kapsamda acil servis, ameliyathane, yoğun bakım çalışanları ile ayaktan ve yatan hasta ünitelerinde görev yapan çalışanların karşılaştıkları tehlike ve riskler farklılık gösterebilmektedir. Kas-iskelet sistemi

sorunları; çalışanların işgücü kaybı yaşamasına, iş-yaşam dengelerinin bozulmasına, yaşam kalitelerinin düşmesine, işe devamsızlıkların artmasına ve ülke ekonomilerinin olumsuz etkilenmesine neden olabilmektedir.

İşle ilgili kas-iskelet sistemi bozukluklarını önlemek ve azaltmak için uygun müdahalelerin belirlenmesi; personelin refahı, işe devamsızlığın azaltılması, çalışanların iş yaşam kalitesinin devam ettirilmesi, hasta güvenliğinin sağlanması, ekonomik kaygıların azaltılması ve hasta bakım süreçlerinin iyileştirilmesi açısından önemlidir. Bu amaçla bazı yönetsel uygulamalarla çalışma koşullarının iyileştirilmesi, işin çalışana, çalışanın işe uygun hale getirilmesi, vücut mekanikleri ile hasta taşıma ve kaldırma teknikleri konusunda eğitimler verilmesi, güç gerektiren durumlarda teknolojik destek ekipmandan faydalanılması gibi yönetsel uygulamaların hayata geçirilmesi önemlidir. Kitabın bu bölümünde sağlık çalışanlarının yaşamış olduğu kas-iskelet sistemi sorunlarına, nedenlerine ve çözüm önerilerine değinilecektir.

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, yaseminaslan@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6292-2332

ve boyun düz nötr pozisyonda olacak şekilde hekimin boyuna göre ayarlanması (71)

Sağlık çalışanlarına genel kondisyon egzersizlerinin yanı sıra işleriyle ilgili özel egzersizlerin öğretilmesi (71)

Çalışma saatleri ve işyeri çalışma koşullarının iyileştirilmesi (40)

Ameliyathane süreçleriyle ilgili kas-iskelet sistemi sorunlarının önlenmesi amacıyla (71);

Ameliyathane büyüklüğünün en az 37 m², özel işlemler için ise 55 m² olması

Optimum ameliyat masası yüksekliğinin laparoskopik cerrahın dirsek yüksekliğinin %70 ila 80'i arasında olması ve masanın boyunun en uzun cerraha göre ayarlanması, diğer ekip üyelerinin tabure kullanması

Pelvik asimetrisinin önlenmesi amacıyla, ayakların kalça genişliğinde ayrı tutulması, uzun süreli statik duruştan kaçınılması

Uzun süreli boyun duruşundan, 20 dereceden fazla boyun fleksiyonundan, tekrarlanan boyun burkulmasından ve 15 dereceden fazla eksenel rotasyondan kaçınılması

Ameliyat sonrası boyun, sırt ve diz arkası germe işlemleri yapılması önerilmektedir.

Yukarıda belirtilen unsurlara ek olarak; yüksek riskli personele izin verilmesi, periyodik muayenelerin yapılması, sırt üstü yatarak dinlenme süreleri oluşturulması, doğru vücut duruşunun geliştirilmesi için ergonomiye dayalı eğitimler verilmesi ve düzenli egzersizin teşvik edilmesi önerilmektedir (72).

Ergonominin fizyoloji, psikoloji, anatomi, yönetim, mühendislik, sistem bilimi, iş bilimi, güvenlik bilimi, çevre bilimi gibi birçok disiplini ilgilendirmesi nedeniyle çalışma koşullarının iyileştirilmesi sürecinde disiplinler arası bir yaklaşımın benimsenmesi önerilmektedir.

SONUÇ

Araştırma sonuçları sağlık çalışanları arasında kas-iskelet sistemi bozukluklarının yaygınlığına işaret etmektedir. Bu nedenle, sağlık çalışanlara işlerinde yardımcı olmak, stresi azaltmak ve daha optimum yönetim uygulamaları elde etmek için daha fazla özen gösterilmelidir. Bölümlere özel yapılacak olan ergonomik risk değerlendirmesinden hareketle, her bir bölüme özel koruyucu ve önleyici tedbirlerin belirlenmesi, çalışanlara eğitim verilmesi, ergonomik çalışma olanaklarının iyileştirilmesi çalışanların iş performansının artırılması, hasta güvenliği uygulamalarının iyileştirilmesi ve bu alana yönelik ekonomik kayıpların önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Rabago D, Reeves KD, Doherty MP, Fleck M. Prolotherapy for musculoskeletal pain and disability in low and middle income countries. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2019;30(4): 775-786. doi:10.1016/j.pmr.2019.07.003
2. Hämig O. Work and stress related musculoskeletal and sleep disorders among health professionals: a cross sectional study in a hospital setting in Switzerland. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21: 319. doi:10.1186/s12891-020-03327-w
3. Nguyen TT, Nguyen TH, Hoang DL, Hoang TG, Pham MK. Effectiveness of interventions to prevent musculoskeletal disorders among district hospital nurses in Vietnam. *BioMed Research International*. 2022;1539063. doi:10.1155/2022/1539063
4. AlHarbi SM, Alghanem AK, Alessa HA, et al. Most common ergonomic injuries among healthcare workers. *International Journal Of Community Medicine and Public Health*. 2021;8(11): 1-5. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20214086
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Work-related musculoskeletal disorders & ergonomics. division of population health*. (02.07.2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/workplacehealthpromotion/health-strategies/musculoskeletal-disorders/> adresinden ulaşılmıştır)
6. Sulaiman SK, Kamalanathan P, Ibrahim AA, et al. Musculoskeletal disorders and associated disabilities among bank workers. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;3(5): 1153-1158. doi:10.5455/2320-6012.ijrms20150523
7. Muthelo L, Sinyegwe NF, Phukubye TA, et al. Prevalence of work-related Musculoskeletal disorders and its effects amongst nurses in the selected intellectual disability unit of the Limpopo Province. *Healthcare*. 2023;11(5): 777. doi:10.3390/healthcare11050777

8. Bonfiglioli R, Caraballo-Arias Y, Salmen-Navarro A. Epidemiology of work-related musculoskeletal disorders. *Current Opinion in Epidemiology and Public Health*. 2022;1(1): 18-24. doi:10.1097/PXH.0000000000000003
9. Mengistu DA, Gutema GD, Demmu YM, et al. Occupational-related upper and lower extremity musculoskeletal pain among working population of Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization Provision and Financing*. 2022;59: 469580221088620. doi:10.1177/00469580221088620
10. Meh BK, Bopda OSM, Ndongo JM, et al. Epidemiological patterns of work-related musculoskeletal disorders among healthcare workers in five reference hospitals in the city of Douala, Cameroon. *Open Journal of Preventive Medicine*. 2023;13: 109-128. doi:10.4236/ojpm.2023.135008
11. Vargas-Prada S, Macdonald EB. Increased reporting of musculoskeletal pain in anaesthetists: is it an occupational issue? *Anaesthesia*. 2019;74(3): 274-276. doi:10.1111/anae.14537
12. Rodríguez Y, Hignett S. Integration of human factors/ergonomics in healthcare systems: A giant leap in safety as a key strategy during Covid-19. *Human Factors and Ergonomics in Manufacturing & Service Industries*. 2021;31(5): 570-576. doi:10.1002/hfm.20907
13. Keebler JR, Rosen MA, Sittig DF, Thomas E, Salas E. Human factors and ergonomics in healthcare: Industry demands and a path forward. *Human Factors*. 2022;64(1): 250-258. doi:10.1177/00187208211073623
14. Yılmaz T, Isik Andsoy I. Musculoskeletal system disorders among surgical nurses related to the health industry in northwestern Turkey: A cross-sectional study. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2022;28(4): 2119-2124. doi:10.1080/10803548.2021.1956797
15. Akarsu H, Güzel M. Sağlık sektöründe tehlike ve riskler. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim ve Araştırma Merkezi. 2016, Ankara. (03.07.2024 tarihinde <https://casgem.gov.tr/dosyalar/kitap/104/dosya-104-7290.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
16. Bezzina A, Austin E, Nguyen H, James C. Workplace psychosocial factors and their association with musculoskeletal disorders: A systematic review of longitudinal studies. *Workplace Health & Safety*. 2023;71(12): 578-588. doi:10.1177/21650799231193578
17. Gideon Asuquo E, Tighe SM, Bradshaw C. Interventions to reduce work-related musculoskeletal disorders among healthcare staff in nursing homes; An integrative literature review. *International Journal of Advanced Nursing Studies*. 2021;3: 100033. doi:10.1016/j.ijn-sa.2021.100033
18. Tompa E, Dolinschi R, Alamgir H, Sarnocinska-Hart A, Guzman J. A cost-benefit analysis of peer coaching for overhead lift use in the long-term care sector in Canada. *Occupational and Environmental Medicine*. 2016;73(5): 308-314. doi:10.1136/oemed-2015-103134
19. O'Brien WH, Singh R, Horan K, Moeller MT, Wasson R, Jex SM. Group-based acceptance and commitment therapy for nurses and nurse aides working in long-term care residential settings. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2019;5(7): 753-761. doi:10.1089/acm.2019.0087
20. Briggs AM, Woolf AD, Dreinhöfer K, et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(5): 366-368. doi:10.2471/BLT.17.204891
21. Carayon P, Wust K, Hose B-Z, et al. Human factors and ergonomics in health care. In: Salvendy G, Karwowski W, editors. *Handbook of human factors and ergonomics*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2021. pp. 1417-1437. doi:10.1002/9781119636113.ch53
22. Zaheer S, Amir Q, Waseem HF, Riaz K, Zehra N, Shakil S, Shoaib M. Patterns of musculoskeletal disorders in health care providers and their association with ergonomic risks. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 2023;29(4): 1523-1531. doi:10.1080/10803548.2022.2154483
23. Hazim SS, Al-Otaibi ST, Herzallah NH. Knowledge, attitudes, and practices regarding ergonomic hazards among healthcare workers in a Saudi Government Hospital. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2022;15: 1771-1778. doi:10.2147/JMDH.S371361
24. Mokarami H, Eskandari S, Cousins R, Salesi M, Kazemi R, Razeghi M, Choobineh A. Development and Validation of a Nurse Station Ergonomics Assessment (NSEA) Tool. *BMC Nursing*. 2021;20(1): 1-12. doi:10.1186/s12912-021-00600-8
25. Putz-Anderson V, Bernard B, Burt S. *Musculoskeletal disorders and workplace factors: a critical review of epidemiologic evidence for work-related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity, and low back*. Cincinnati: NIOSH Publ; 1997. p. 97-141
26. Bergsten EL, Mathiassen SE, Vingard E. Psychosocial work factors and musculoskeletal pain: a cross-sectional study among Swedish flight baggage handlers. *BioMed Research International*. 2015;2015: 1-11. doi:10.1155/2015/798042
27. Amin NA, Nordin R, Fatt QK, et al. Relationship between psychosocial risk factors and work-related musculoskeletal disorders among public hospital nurses in Malaysia. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;26: 23. doi:10.1186/s40557-014-0023-2
28. Davis KG, Kotowski SE. Prevalence of musculoskeletal disorders for nurses in hospitals, long-term care facilities, and home health care: a comprehensive review. *Human Factors*. 2015;57(5): 754-792. doi:10.1177/0018720815581933
29. Yasobant S, Rajkumar P. Work-related musculoskeletal disorders among health care professionals: A cross-sectional assessment of risk factors in a tertiary hospital, India. *Indian Journal of Occupational Environmental Medicine*. 2014;18(2): 75-81. doi:10.4103/0019-5278.146896
30. Hamid A, Ahmad A. S, Dar S, Sohail S, Akram F, Qureshi M. I. Ergonomics hazards and musculoskeletal disorders among workers of health care facilities. *Current*

- World Environment*. 2018;13(2): 251-258. doi:10.12944/CWE.13.2.10
31. Alamgir H, Yu S, Chavoshi N, Ngan K. Occupational injury among full-time, part-time and casual health care workers. *Occupational Medicine (Oxford, England)*. 2008;58(5): 348-354. doi:10.1093/occmed/kqn026
 32. Hasan ASMM, Hasan I, Emran M, Islam MMM, Saha TC, Mamun AA. Risk factors for the musculoskeletal pain based on the computer ergonomics related practices among medical professionals. *KYAMC Journal*. 2023;14(01): 19-24. doi:10.3329/kyamcj.v14i01.65569
 33. Fouad AM, Fahim AE, Bedewy AA, Al-Touny A, Al-Touny SA. Work-related musculoskeletal complaints and ergonomic risk factors among Egyptian anesthesiologists: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2024;24(1): 279. doi:10.1186/s12889-024-17757-x
 34. Ganiyu SO, Olabode JA, Stanley MM, Muhammad I. Patterns of occurrence of work-related musculoskeletal disorders and its correlation with ergonomic hazards among health care professionals. *Nigerian Journal of Experimental and Clinical Biosciences*. 2015;3(1): 18-23. doi:10.4103/2348-0149.158153
 35. Virtanen M, Heikkilä K, Jokela M, et al. Long working hours and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2012;176: 586-596
 36. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet*. 2015;386: 1739-1746. doi:10.1016/S0140-6736(15)60295-1
 37. Dembe AE, Erickson JB, Delbos RG, et al. The impact of overtime and long work hours on occupational injuries and illnesses: new evidence from the United States. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62: 588-597. doi:10.1136/oem.2004.016667
 38. Amagasa T, Nakayama T. Relationship between long working hours and depression: a 3-year longitudinal study of clerical workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2013;55: 863-872. doi:10.1097/JOM.0b013e31829b27fa
 39. Virtanen M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, et al. Long working hours and symptoms of anxiety and depression: a 5-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine*. 2011;41:2485-2494. doi:10.1017/S0033291711000171
 40. Park JW, Kang MY, Kim JI, Hwang J, Choi SS, Cho SS. Influence of coexposure to long working hours and ergonomic risk factors on musculoskeletal symptoms: an interaction analysis. *BMJ Open*. 2022;12(5): e055186. doi:10.1136/bmjopen-2021-055186
 41. Bölük Şenlikci H. Sağlık çalışanlarında kas iskelet sistemi ağrıları ve depresyona etkili sosyodemografik, mesleki faktörlerin ve fibromiyalji sendromu sıklığının saptanması. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2021;54(1): 48-53. doi:10.20492/aeahtd.824800
 42. Jacquier-Bret J, Gorce P. Prevalence of body area work-related musculoskeletal disorders among healthcare professionals: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20: 841. Doi:10.3390/ijerph20010841
 43. Maria T, Andrianna K, Evdokia B, et al. Work-related musculoskeletal disorders among female and male nursing personnel in Greece. *World Journal of Research and Review*. 2017;3: 8-15.
 44. Luan HD, Hai NT, Xanh PT, et al. Musculoskeletal disorders: Prevalence and associated factors among district hospital nurses in Haiphong, Vietnam. *BioMed Research International*. 2018;2018: 3162564
 45. D'Agostin F, Negro C. Musculoskeletal disorders and work-related injuries among hospital day- and shift workers. *La Medicina del Lavoro*. 2014;105(5): 346-356.
 46. Nazzal MS, Oteir AO, Alrawashdeh A, Alwidyan MT, Obiedat Q, Almhdawi KA, Ismael NT, Williams B. Prevalence of work-related musculoskeletal disorders and associated factors affecting emergency medical services professionals in Jordan: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024;14(4): e078601. doi:10.1136/bmjopen-2023-078601
 47. Rypicz Ł, Karniej P, Witczak I, Kołcz A. Evaluation of the occurrence of work-related musculoskeletal pain among anesthesiology, intensive care, and surgical nurses: An observational and descriptive study. *Nursing & Health Sciences*. 2020;22(4): 1056-1064. doi:10.1111/nhs.12767
 48. Zahrawi H, Asaad SHA, Al Hourri AN, et al. The prevalence of work-related musculoskeletal disorder among health care workers in Damascus, Syria. A cross-sectional study. *Health Sciences Reports*. 2024;7(2): e1860. doi:10.1002/hsr2.1860
 49. Medeni M, Medeni İ. Ankara'daki bir hastanenin çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunları ve ilişkili faktörler. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine*. 2021;74(1): 82-88. doi:10.4274/atfm.galenos.2021.97720
 50. Ülgüdür, C, Dedeli Caydam O. Sağlık profesyonellerinde ergonomi ve kas iskelet sistemi sorunlarının değerlendirilmesi. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*. 2020;3(1): 8-37.
 51. Kandemir D, Karaman A, Uğraş GA, ve ark. Ameliyathane hemşirelerinde kas iskelet sistemi ağrılarının incelenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2019;16 (1): 1-7. doi:10.5222/HEAD.2019.001
 52. Mehrdad R, Dennerlein JT, Morshedizadeh M. Musculoskeletal disorders and ergonomic hazards among Iranian physicians. *Archives of Iranian Medicine*. 2012;15(6): 370-374.
 53. Faber A, Giver H, Strøyer J, Hannerz H. Are low back pain and low physical capacity risk indicators for dropout among recently qualified eldercare workers? A follow-up study. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2010;38(8): 810-816. doi:10.1177/1403494810379891
 54. Nowotny-Czupryna O, Naworska B, Brzęk A. Professional experience and ergonomic aspects of midwives' work. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2012;25(3): 265-274. doi:10.2478/S13382-012-0034-6

55. Okuyucu K, Hignett S, Gyi D, Doshani A. Midwives' thoughts about musculoskeletal disorders with an evaluation of working tasks. *Applied Ergonomics*. 2020;90: 103263. doi:10.1016/j.apergo.2020.103263
56. Borres RD, Javier AK. An ergonomic design of birthing chair for public maternity hospitals in the Philippines. *Proceedings of the International Conference on Industrial Engineering and Operations Management Bangkok, Thailand, March 5-7, 2019*; 2463-2469.
57. Okuyucu KA, Jewe Y, Doshani A. Work-related musculoskeletal injuries amongst obstetrics and gynaecology trainees in East Midland region of the UK. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;296(3): 489-494. doi:10.1007/s00404-017-4449-y
58. Çıtak Bilgin N, Büyük M. Doğum ünitelerinde ergonomi: Riskler, etkiler ve öneriler. *YBH Dergisi*. 2020;1(1): 25-45.
59. Doormaal MT, Driessen AP, Landeweerd JA, Drost MR. Physical workload of ambulance assistants. *Ergonomics*. 1995;38(2): 361-76.
60. Collins JW, Wolf L, Bell J, Evanoff B. An evaluation of a "best practices" musculoskeletal injury prevention program in nursing homes. *Injury Prevention*. 2004;10(4): 206-211. doi:10.1136/ip.2004.005595
61. Russell H, Maître B, Watson D. *Work-related musculoskeletal disorders and stress, anxiety and depression in Ireland: Evidence from the QNHS 2002–2013*. ESRI Research Series 53, Dublin: ESRI, 2016. (01.07.2014 tarihinde <https://www.esri.ie/publications/work-related-musculoskeletal-disorders-and-stress-anxiety-and-depression-in-ireland> adresinden ulaşılmıştır).
62. ALHazim SS, Al-Otaibi ST, Herzallah NH. Knowledge, attitudes, and practices regarding ergonomic hazards among healthcare workers in a Saudi Government Hospital. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2022;15: 1771-1778. doi:10.2147/JMDH.S371361
63. Ephraim-Emmanuel BC, Ogbomade R, Ugwoke I, Idumesaro BN. Knowledge, attitude, and practice of preventing the occurrence of work-related musculoskeletal disorders among doctors in University of Port Harcourt Teaching Hospital. *Journal of Medical Research and Innovation*. 2019;3(2): e000161. doi:10.32892/jmri.161
64. Innime R, Chik, C. Occupational hazards of health care workers in ikwerre local government area of rivers state Nigeria. *Research Journal of Pure Science and Technology*. 2022;5(1): 11-31.
65. Krishnan KS, Raju G, Shawkataly O. Prevalence of work-related musculoskeletal disorders: Psychological and physical risk factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18: 9361. doi:10.3390/ijerph18179361
66. Chakraborty K, Oommen S, Mathew B, Sherina K. Importance of ergonomics for healthcare workers. *International Journal of Science and Healthcare Research*. 2023;8(3): 52-55. doi:10.52403/ijshr.20230310
67. Hignett S, Carayon P, Buckle P, Catchpole K. State of science: Human factors and ergonomics in healthcare. *Ergonomics*. 2013;56(10): 1491-1503. doi:10.1080/00140139.2013.822932
68. Stričević J, Balantic Z, Turk Z, Celan D. Ergonomic analysis of workload diminution by the use of assistive technical equipment at nursing care. *Health Medical*. 2009;3: 212-218.
69. Arvidsson I, Dahlqvist C, Enquist H, Nordander C. Action levels for the prevention of work-related musculoskeletal disorders in the neck and upper extremities: A proposal. *Annals of Work Exposures and Health*. 2021;65(7): 741-747. doi:10.1093/annweh/wxab012
70. Zhang Y, Flum M, Kotejoshyer R, Fleishman J, Henning R, Punnett L. Workplace participatory occupational health/health promotion program: facilitators and barriers observed in three nursing homes. *Journal of Korean Gerontological Nursing*. 2016;42(6): 34-42. doi:10.3928/00989134-20160308-03
71. Mansoor SN, Al Arabia DH, Rathore FA. Ergonomics and musculoskeletal disorders among health care professionals: Prevention is better than cure. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2022;72(6): 1243-1245. doi:10.47391/JPMA.22-76.
72. Tuğran SA, Savcı A. Work-related ergonomic risks and musculoskeletal problems in operating room nurses. *Turkish Journal of Health Science and Life*. 2023;6(3): 168-177. doi:10.56150/tjhs.1315755



Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonları

Merih ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Kas iskelet sistemi enfeksiyonları, erken tanı ve tedavi sonucu bütünüyle iyileşebilen, ancak tanı ve tedavileri gecikmiş vakalarda doku harabiyeti ve uzuv kaybı ile sonuçlanabilen ve hatta enfeksiyon etkenlerinin kana karışmasıyla ölüme neden olabilen enfeksiyonlardır. Kas iskelet sistemi enfeksiyon hastalıklarının, vücudun farklı bölgelerinde oluşan enfeksiyon hastalıklarına göre tanı ve tedavisindeki başarı olasılığı oldukça düşüktür. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarına sahip hastalar, çok sayıda operasyon geçirdikten sonra uzun süreli antibiyotik tedavisine maruz kalabilmektedir. Bu tip enfeksiyonlar, hastalığın patogenezi belirleyen çeşitli faktörlere sahiptir. Bunlar; hastaya ait özellikler, enfeksiyon ajanının türü ve enfeksiyon kaynağıdır. Bu tür vakalarda, travma varlığı, hasta yaşı, altta yatan hastalıklar, immünite durumu, implant varlığı, yabancı cisim batması ve enfekte dokunun yeri ve durumu büyük önem arz etmektedir. Bütün kas iskelet sistemi enfeksiyonlarına en sık neden olan enfeksiyon ajanları; *Staphylococcus aureus* başta olmak üzere, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacteraceae*,

ve *Candida* türlerinden oluşmaktadır. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının kaynağı sistemik yada lokal olabilir. Enfeksiyon kaynağı olarak açık kırık ve penetrasyonlu travmalar, cerrahi operasyon kontaminasyonları ve ısırık yaraları en sık görülen nedenlerdir (1,2,3,4).

Kas iskelet sistemi enfeksiyonu, kemik erimesini, kırıkta yıkımını ve kemik ölümünü tetikleyen inflamatuvar yanıtla yol açar. Ölü kemik yabancı maddeyle aynı şekilde davranarak, mikroorganizmaların yapışabileceği cansız bir yüzey sağlar. Böylece, hem fagositoza hem de antibiyotiklere direnç zemini oluşturur. Kronik olarak yerleşmiş kas iskelet sistemi enfeksiyonu, uzun süreli antibiyotik tedavisi karşısında bile oldukça kalıcı olabilir veya ilerleyebilir (5,6,7).

Genel olarak, subakut ve kronik enfeksiyonların aksine, akut enfeksiyonlarda genellikle radyografik değişiklikler görülmez. Çünkü tespit edilebilir kemik kaybı veya periosteal reaksiyonun gelişmesi en az 7-10 gün sürer. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının tedavisindeki başarı, derin dokulardan alınan örneklerden elde edilen doğru kültür sonuçlarına bağlıdır. Özellikle

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., smerih16@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2484-5609

pallidum), Kist hidatik (*Echinococcus granulosus*), Lyme hastalığı (*Borrelia burgdorferi*), viral etkenler ile oluşan osteit ve artrit (varisella, rubella ve vaccinia virüs), Gazlı gangren (*Clostridium perfringens*), Nekrotizan fasiit (*A grup streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) ve Selülit (*Staphylococcus aureus*) olarak sıralanabilir (12,56,63).

SONUÇ

Kas iskelet sistemi enfeksiyonları, girişimsel zorluklar, antibiyotik direnç sorunu, tanı ve tedavi maliyetlerinin yüksekliği, hastalık sürecinin yaşam kalitesini düşürmesi gibi nedenlerle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarına ait bulguların ve diğer enfeksiyonlara ilişkin ayırıcı tanıya ait bulguların doğru anlaşılması bu enfeksiyonların klinik tanısı ve laboratuvar tanısı için kritik öneme sahiptir. Tanı ve tedavisi gecikmiş enfeksiyonlar, ciddi doku, uzuv ve fonksiyon kaybı ve hatta sepsis nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilir. Bu enfeksiyonların klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik tanısı, hızlı tanısı ve tedavisi için eşit ağırlığa sahiptir. Bu nedenle Ortopedi, Mikrobiyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Radyoloji Anabilim dalları tanı ve tedavi sürecinde işbirliği içinde çalışmalıdır. Kas ve kemik enfeksiyonlarının patofizyolojik bulguları multidisipliner olarak ele alınıp ilerlendikçe tanı ve tedaviye ait farklı yöntemler geliştirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Deveci MA, Esen E, Yetkin H. Spesifik olmayan kas-iskelet sistemi enfeksiyonları. TOTBİD Derg; 2011;10(4):276-284.
2. Şahin AA, Boz M. Kas-İskelet Sistemi Enfeksiyonları ve Enfekte Hasta Yönetimi. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015. p.593-634.
3. Nair SP, Meghji S, Wilson M, et al. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immun; 1996;64(7):2371-2380.
4. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Imaging of Musculoskeletal Infections. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2006; 20(6): 1197-1218.
5. Mandal S, Berendt AR, Peacock SJ. *Staphylococcus aureus* bone and joint infection. Review. J Infect; 2002;44:143-151.
6. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Review. Lancet Infect Dis; 2001;1:175-188.
7. Berendt T, Byren I. Bone and joint. Infection Clin Med; 2004;4:510-518.
8. Baertl S, Metsemakers WJ, Morgenstern M, et al. Fracture-related infection. Bone Joint Res; 2021;10(6):351-353.
9. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection a practical guide for clinicians. Bone Joint J; 2021;103-B(1):18-25.
10. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty; 2018;33(5):1309-1314.
11. Rupp M, Walter N, Baertl S, et al. Terminology of bone and joint infection. Bone Joint Res; 2021;10(11):742-743.
12. Şahlan Ş, Emre YT, Atalay İB, et al. Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında klinik bulgular ve radyoloji. TOTBİD Dergisi; 2020;19:701-711.
13. Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician; 2021;104(6):589-597.
14. Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous oral therapy. Pediatr Infect Dis J; 1998;17(11):1021-1026.
15. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg Am; 2004; 86-A:2305-2318.
16. Tröbs R, Möritz R, Bühligen U, et al. Changing pattern of osteomyelitis in infants and children. Pediatr Surg Int; 1999;15(5-6):363-372.
17. Yeargan SA, Nakasone CK, Shaieb MD, et al. Treatment of chronic osteomyelitis in children resistant to previous therapy. J Pediatr Orthop; 2004;24:109-122.
18. Darville T, Jacobs RF. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. Pediatr Infect Dis J; 2004;23:255-257.
19. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet; 2004;364(9431):369-379.
20. Concia E, Prandini N, Massari L, et al. Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. Nucl Med Commun; 2006;27(8):645-660.
21. David R, Barron BJ, Madewell JE. Osteomyelitis, acute and chronic. Radiol Clin North Am; 1987;25:1171.
22. Mader JT, Shirtliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Infect Dis; 1997;25(6):1303-1309.
23. Ryu SY, Patel R. Microbiology of Bone and Joint Infections. In: Werner Zimmerli (ed.). Bone and Joint Infections, From Microbiology to Diagnostics and Treatment. 2nd ed. 2015. Chichester: UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. 5-20.
24. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg Am; 2004;86-A(10):2305-2318.

25. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. JAMA; 1991;266(9):266:1246.
26. Evans RP, Nelson CL, Lange TA. Pathophysiology of osteomyelitis. In: Everts CM (ed.) Surgery of the Musculoskeletal System. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 1935.
27. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bone. J Bone Joint Surg Am; 2004;8:2305-2318.
28. Demirhan M, Yalçın S. Akut osteomyelitlere ortopedik yaklaşım. In: Tözün İR, Demirhan M, Özüt H (eds.) Ortopedik enfeksiyonlar. İstanbul: Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği Yayını;1999. p. 5.
29. Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician; 2021;104(4):395-402.
30. Öztuna V. Osteomyelit patofizyolojisi ve tedavi prensipleri. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi; 2005;4:63-71.
31. Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous oral therapy. Pediatr Infect Dis J; 1998;17(11):1021-1026.
32. Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management. Paediatr Drugs; 2004;6:333-346.
33. Tröbs R, Möriz R, Bühligen U, et al. Changing pattern of osteomyelitis in infants and children. Pediatr Surg Int; 1999;15(5-6):363-372.
34. Dabov GD. Osteomyelitis. In: Canale ST (ed.) Campbell's operative orthopaedics. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2002. p. 661-684.
35. Hlavín ML, Kaminski HJ, Ross JS, Ganz E. Spinal epidural abscess: a ten-year perspective. Neurosurgery; 1990;27:177-184.
36. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev 2000;23:175-204.
37. Starr CL. The classic: acute hematogenous osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res; 2005;439:13-16.
38. Kao HC, Huang YC, Chiu CH, et al. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children. J Microbiol Immunol Infect; 2003;36:260-265.
39. Güner S, Kalender AM, Ceylan MF. Akut hematogen osteomyelit. TOTBİD Dergisi; 2011;10(3):205-209.
40. Dich VQ, Nelson JD, Haltalin KC. Osteomyelitis in infants and children. A review of 163 cases. Am J Dis Child; 1975;129:1273-1278.
41. Craigen MA, Watters J, Hackett JS. The changing epidemiology of osteomyelitis in children. J Bone Joint Surg; 1992;74:541-545.
42. Nepesov Mİ, Kılıç Ö, Günay C, et al. Öncesinde Sağlıklı Erkek Hastada Brodie Absesi. J Pediatr Inf; 2021;15(3):190-193.
43. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? Postgrad Med J; 2000;76:479-483.
44. Kalender AM, Güner S. Kronik osteomyelit. TOTBİD Dergisi; 2011;10(3):216-224.
45. Reilly SS, Hudson MC, Kellam JE, et al. In vivo internalization of *Staphylococcus aureus* by embryonic chick osteoblasts. Bone; 2000;26:63-70.
46. Mayberry-Carson KJ, Tober-Meyer B, Smith JK, et al. Bacterial adherence and glycoalyx formation in osteomyelitis experimentally induced with *Staphylococcus aureus*. Infect Immun; 1984;43:825-33.
47. Gajagowni S, Padhye A. Neonatal Osteomyelitis. Neoreviews; 2024;25(5):e265-e273.
48. El Aggari H, Nasri S, Zohra Ahsayen F, et al. Ostéomyélite chronique dans sa forme typique [Typical chronic osteomyelitis]. Rev Prat; 2023;73(9):987.
49. Christian S, Kraas J, Conway WF. Musculoskeletal infections. Semin Roentgenol; 2007;42(2):92-101.
50. Nasim O, Khalil A, Khan S, et al. Microbiological Profile and Clinical Features of Septic Arthritis of the Shoulder: A 10-Year Cohort Single-Centre Study. Cureus; 2023;15(12):e51074
51. Nade S. Septic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol; 2003;17:183-200.
52. George J, Chandy VJ, Premnath J, et al. Microbiological profile of septic arthritis in adults: Lessons learnt and treatment strategies. Indian J Med Microbiol; 2019;37(1):29-33.
53. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. N Engl J Med; 1985;312:764-771.
54. Dubepuria A, Behera P, Khare C. Septic arthritis in a newborn. Natl Med J India; 2023;36(6):401.
55. Mete BD. Kas-iskelet Sisteminde Tüberküloz Enfeksiyonu. Trd Sem; 2023;11(2):131-138.
56. Alagöz E, Adanır o, Dinçel YM. Kas ve iskelet sisteminde nadir görülen enfeksiyonlar. TOTBİD Dergisi; 2011;10(3):262-268.
57. WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2021. (05.08.2024 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> adresinden ulaşılmıştır.)
58. Şendur ÖF, Turan Y. Bruselloz Hastalarında Kas-İskelet Sistemi Tutulumu. Nobel Med; 2007;3(3):16-19.
59. Louie JS, Bocanegra TS. Mycobacterial, Brucella, fungal and parasitic arthritides. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.) Osteoarticular Brucellosis. Rheumatology, 3rd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p.1081-1082.
60. Aydın G, Tosun A, Keles I, et al. Brucellar spondylodiscitis: a case report. Int J Clin Pract; 2006;60:1502-1505.
61. Arkun R, Mete BD. Semin Musculoskelet Radiol; 2011;15(5):470-479.
62. Alkan BM, Çalab B. Brusellâda Kas-iskelet Sistemi Bulguları. Fiziksel Tıp; 2004;7(2):99-104.
63. Bayer AS, Choi C, Tillman DB, et al. Fungal arthritis. V. Cryptococcal and histoplasmal arthritis. Semin Arthritis Rheum; 1980;9(3):218-227.

BÖLÜM 3

Osteoporoz ve Egzersiz



Muhammet YILMAZ¹

Halit HARMANCI²

GİRİŞ

Teknolojik yenilikler günlük hayat için elzem birçok kolaylıklar getirmektedir. Bu yenilikler ve sağlamış olduğu kolaylıklara paralel olarak artan hareketsiz yaşam tarzı kaslar üzerinde kuvvet kaybına ve kemik kütlelerinde azalmaya neden olabilmektedir (3,8). Hareketsiz bir yaşam tarzına ek olarak yaşlanmaya eşlik eden ve bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen hastalıklardan biri de osteoporoz hastalığıdır. Kemik kütlelerinde ve gücünde azalma, kemiğin mikro yapısının bozulması olarak adlandırılan bu hastalık (1,2) en yaygın iskelet sistemi hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda, dünya çapında yaşlı nüfusun artışına paralel olarak en yaygın küresel sağlık sorunlarından biri konumuna gelen (1,3,4,6) osteoporoz hastalığı, epidemiyolojik yönden bakıldığında genellikle menopoza öncesi ve sonrası kadınlar ile 50 yaş üzeri erkeklerde sık görülen bir sağlık sorunu (1,4,5) gibi görünmekle birlikte, etiyolojik yönden ise yaş, genetik faktörler, hormon tedavisi, yatak istirahati gibi faktörler en yaygın nedenleri arasında gösterilmektedir (1,5).

Yaşlanma ile birlikte artan fiziksel hareketsizlik kemiklerde mekanik stresin azalmasına yol

açar (5). Mekanik stresin azalması ile birleşen yaşa bağlı hormonal değişim, kemiğin yenilenmesini bozarak kemik emiliminin artmasına ve devamında kemik oluşumunun baskılanmasına neden olur (5). Ayrıca hareketsizlikten kaynaklı kas gücündeki azalma denge bozukluğuna neden olur. Bu durum osteoporoz kaynaklı kırık riskini arttırmaktadır (8). Hem yaşlı nüfusun yaşam kalitesi, hem de devletler üzerindeki yüksek sağlık maliyetleri (5,9) nedeni ile küresel bir sağlık sorunu olan osteoporoz hastalığının erken dönem teşhisi ve tedavisi açısından büyük önem arz etmektedir.

Günümüzde osteoporozun önlenmesi için farklı tedavi yöntemleri mevcuttur (4,10,12,13). Bu yöntemler arasında kalsiyum, D vitamini ve diğer fonksiyonel ilaçları içeren farmakolojik tedaviler (2,4,5,10,12,14) ile sağlıklı beslenmeyi ve düşmeleri önlemek için düzenli egzersizleri içeren farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri göstermek mümkündür (4,10,5,).

İlaç tedavisi osteopeniyi ve osteoporozu tedavi etmede birincil tedavi yöntemi olarak tercih edilmekle beraber tek başına yeterli olmamaktadır (2,4,12). Bu yöntem, basitçe kemik mineral yoğunluğunun yeniden sağlanmasına odaklanan

¹ Arş. Gör., İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, muhammet.yilmaz@izu.edu.tr, ORCIDiD: 0000-0003-0370-2959

² Doç. Dr., Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, halit.harmanci@dpu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7176-6607

Sonuç olarak küresel bir sağlık sorunu olan osteoporoz hastalığından korunmak için çocukluktan itibaren hayatın vazgeçilmez bir parçası olarak egzersiz programlarına (özellikle ek ağırlık ile yapılan kuvvet antrenmanlarına) katılım sağlamak her yaş ve cinsiyetten birey için önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Su, Y., Chen, Z., Xie, W. Swimming as treatment for osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*, 2020.
2. Yuan, Y., Chen, X., Zhang, L., et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2016; 122(2), 122-130.
3. Kunutsor, S. K., Leyland, S., Skelton, D. A., et al. Adverse events and safety issues associated with physical activity and exercise for adults with osteoporosis and osteopenia: A systematic review of observational studies and an updated review of interventional studies. *Journal of frailty, sarcopenia and falls*, 2018; 3(4), 155.
4. Yan, Y., Tan, B., Fu, F., et al. Exercise vs Conventional Treatment for Treatment of Primary Osteoporosis: A Systematic Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Orthopaedic Surgery*, 2021;13(5), 1474-1487. <https://doi.org/10.1111/os.13036>
5. Pagnotti, G. M., Styner, M., Uzer, G., et al. Combating osteoporosis and obesity with exercise: Leveraging cell mechanosensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019; 15(6), 339-355.
6. Nikander, R., Sievänen, H., Heinonen, A., et al. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Medicine*, 2010; 8(1), 47. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-47>
7. Gutin, B., & Kasper, M. J. Can vigorous exercise play a role in osteoporosis prevention? A review. *Osteoporosis International*, 1992; 2, 55-69.
8. T. Rubin, C., Rubin, J., Judex, S. Exercise and the prevention of osteoporosis. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 2013; 396-402.
9. Zhao, R., Bu, W., Chen, X. The efficacy and safety of exercise for prevention of fall-related injuries in older people with different health conditions, and differing intervention protocols: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatrics*, 2019; 19(1), 341. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1359-9>
10. Li, H., Jiang, H., Wang, J., et al. Effects of Mind-Body Exercises for Osteoporosis in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 2023; 14, 21514593231195236. <https://doi.org/10.1177/21514593231195237>
11. Chen, H., Zhang, R., Yan, K., et al. Comparing the effectiveness of type of the traditional Chinese exercises, frequency, intensity, time in osteoporosis: A protocol for systematic evaluation and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, 2022; 12(11), e063878.
12. Sinaki, M., Pfeifer, M., Preisinger, E., et al. The Role of Exercise in the Treatment of Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, 2010; 8(3), 138-144. <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0019-y>
13. Sun, W., Zhang, X.-A., Wang, Z. The role and regulation mechanism of Chinese traditional fitness exercises on the bone and cartilage tissue in patients with osteoporosis: A narrative review. *Frontiers in Physiology*, 2010; 14, 1071005. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1071005>
14. Wilson, D. J. Osteoporosis and sport. *European journal of radiology*, 2019; 110, 169-174.
15. Huang, Q., Lu, X., He, T., Du, J., & Zhang, et al.. Psychological effects of traditional Chinese mind-body exercises for low back pain: A protocol for meta-analysis. *Medicine*, 2021; 100(22), e25605.
16. Zhang, T., Zhao, T., Zhang, Y., et al. Avenanthramide supplementation reduces eccentric exercise-induced inflammation in young men and women. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2020; 17(1), 41.
17. Moreira, L. D. F., Oliveira, M. L. de, Lirani-Galvão, et al. Physical exercise and osteoporosis: Effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2024; 58, 514-522.
18. Sinaki, M. Postmenopausal spinal osteoporosis: Physical therapy and rehabilitation principles. *Mayo Clinic Proceedings*, 1982; 57(11), 699-703. <https://europepmc.org/article/med/6182426>
19. De Kam, D., Smulders, E., Weerdesteyn, V., & Smits-Engelsman, B. C. M., et al. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: A systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*, 2009; 20(12), 2111-2125. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0938-6>
20. Meléndez-Ortega, A. Osteoporosis, falls and exercise. *European Review of Aging and Physical Activity*, 2007; 4(2), 61-70. <https://doi.org/10.1007/s11556-007-0027-9>
21. Marques, E. A., Wanderley, F., Machado, L., et al. Effects of resistance and aerobic exercise on physical function, bone mineral density, OPG and RANKL in older women. *Experimental gerontology*, 2011; 46(7), 524-532.
22. Kemmler, W., Stengel, S. V. Exercise and Osteoporosis-Related Fractures: Perspectives and Recommendations of the Sports and Exercise Scientist. *The Physician and Sportsmedicine*. 2011. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.02.1872>
23. Gennari, L. Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: Focus on lasofoxifene. *Clinical Interventions in Aging*, 2010; 19. <https://doi.org/10.2147/CIA.S6083>

24. Gardinier, J. D., Mohamed, F., Kohn, D. H. PTH signaling during exercise contributes to bone adaptation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015; 30(6), 1053-1063.
25. Tong, X., Chen, X., Zhang, S., et al. The Effect of Exercise on the Prevention of Osteoporosis and Bone Angiogenesis. *BioMed Research International*, 2019, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2019/8171897>
26. Todd, J. A., Robinson, R. J. Osteoporosis and exercise. *Postgraduate medical journal*, 2003; 79(932), 320-323.
27. Lane, N. E., Bloch, D. A., Jones, H. H., et al. Long-distance running, bone density, and osteoarthritis. *Jama*, 1986; 255(9), 1147-1151
28. Dalén, N., Olsson, K. E. Bone Mineral Content and Physical Activity. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1974; 45(1-4), 170-174. <https://doi.org/10.3109/17453677408989136>
29. Colletti, L. A., Edwards, J., Gordon, L. The effects of muscle-building exercise on bone mineral density of the radius, spine, and hip in young men. *Calcified tissue international*, 1989; 45, 12-14.
30. Whalen, R. T., Carter, D. R., Steele, C. R. Influence of physical activity on the regulation of bone density. *Journal of biomechanics*, 1988; 21(10), 825-837
31. Friedlander, A. L., Genant, H. K., Sadowsky, S., et al. A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1995; 10(4), 574-585
32. Snow-Harter, C., Bouxsein, M. L., Lewis, B. T., et al. R. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: A randomized exercise intervention trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1992; 7(7), 761-769.
33. Basse, E. J., Ramsdale, S. J. Increase in femoral bone density in young women following high-impact exercise. *Osteoporosis international*, 1994; 4, 72-75.
34. Houtkooper, L. B., Stanford, V. A., Metcalfe, L. L., et al. Preventing osteoporosis the bone estrogen strength training way. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 2007; 11(1), 21-27.
35. Hakestad, K. A., Torstveit, M. K., Nordsletten, L., et al. Effect of exercises with weight vests and a patient education programme for women with osteopenia and a healed wrist fracture: a randomized, controlled trial of the OsteoACTIVE programme. *BMC musculoskeletal disorders*, 2015; 16, 1-9.
36. Watson, S. L., Weeks, B. K., Weis, L. J., et al. High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: The LIFTMOR randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018; 33(2), 211-220.
37. Rafiq, S., Zia, S., Ijaz, M. J., et al. Role of weight-bearing exercises in the treatment of post-menopausal osteoporosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018; 28(2), 122-125.
38. Nelson, M. E., Fiatarone, M. A., Morganti, C. M., et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures: A randomized controlled trial. *Jama*, 1994; 272(24), 1909-1914.
39. Menkes, A., Mazel, S., Redmond, R. A., et al. Strength training increases regional bone mineral density and bone remodeling in middle-aged and older men. *Journal of Applied Physiology*, 1993; 74(5), 2478-2484. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.5.2478>
40. Ulusal Osteoporoz Vakfı. Kemik sağlığınız için egzersiz yapın. NOF <https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/2016/02/Exercise-for-Your-Bone-Health.pdf> (2013)
41. Montgomery, G., Abt, G., Dobson, C., et al. The mechanical loading and muscle activation of four common exercises used in osteoporosis prevention for early postmenopausal women. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 2019; 44, 124-131.
42. Xu, J., Lombardi, G., Jiao, W., et al. Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sports Medicine*, 2016; 46(8), 1165-1182. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0494-0>
43. Nguyen, V. H. Osteoporosis prevention and osteoporosis exercise in community-based public health programs. *Osteoporosis and sarcopenia*, 2017; 3(1), 18-31.
44. Sinaki, M., Wahner, H. W., Offord, K. P., et al. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: A controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 1989; 64(7), 762-769. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619612617480>
45. Hans, D., Genton, L., Drezner, et al. Monitored impact loading of the hip: Initial testing of a home-use device. *Calcified tissue international*, 2002; 71(2).
46. Vainionpää, A., Korpelainen, R., Vihriälä, E., et al. Intensity of exercise is associated with bone density change in premenopausal women. *Osteoporosis International*, 2006; 17, 455-463.
47. Young, C. M., Weeks, B. K., Beck, B. R. Simple, novel physical activity maintains proximal femur bone mineral density, and improves muscle strength and balance in sedentary, postmenopausal Caucasian women. *Osteoporosis international*, 2007; 18, 1379-1387.
48. Zhao, R., Bu, W., Chen, X. The efficacy and safety of exercise for prevention of fall-related injuries in older people with different health conditions, and differing intervention protocols: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatrics*, 2019; 19(1), 341. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1359-9>
49. Kendrick, D., Kumar, A., Carpenter, H., et al. Exercise for reducing fear of falling in older people living in the community. *Cochrane database of systematic reviews*, 2014; (11).
50. Sherrington, C., Tiedemann, A., Fairhall, N., et al. Exercise to prevent falls in older adults: An updated meta-analysis and best practice recommendations. *New South Wales public health bulletin*, 2011; 22(4), 78-83.
51. Barry, D. W., Kohrt, W. M. Exercise and the preservation of bone health. *Journal of cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 2008; 28(3), 153-162.
52. Specker, B., Thiex, N. W., Sudhagani, R. G. Does exercise influence pediatric bone? A systematic review. *Clini-*

- cal Orthopaedics and Related Research**, 2015; 473(11), 3658-3672.
53. Nikander, R., Sievänen, H., Heinonen, A., et al. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Medicine*, 2010; 8(1), 47. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-47>
 54. McKay, H. A., MacLean, L., Petit, M., et al. "Bounce at the Bell": A novel program of short bouts of exercise improves proximal femur bone mass in early pubertal children. *British journal of sports medicine*, 2005; 39(8), 521-526.
 55. Hind, K., Burrows, M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: A review of controlled trials. *Bone*, 2007; 40(1), 14-27.
 56. McNitt-Gray, J. L. Kinetics of the lower extremities during drop landings from three heights. *Journal of biomechanics*, 1993; 26(9), 1037-1046.
 57. Ryan, A. S., Elahi, D. Loss of Bone Mineral Density in Women Athletes During Aging. *Calcified Tissue International*, 1998; 63(4), 287-292. <https://doi.org/10.1007/s002239900528>
 58. Hawkins, S. A., Wiswell, R. A., Jaque, S. V., et al. The inability of hormone replacement therapy or chronic running to maintain bone mass in master athletes. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 1999; 54(9), M451-M455.
 59. Gozansky, W. S., Van Pelt, R. E., Jankowski, C. M., et al. Protection of bone mass by estrogens and raloxifene during exercise-induced weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(1), 52-59.
 60. Shapses, S. A., Von Thun, N. L., Heymsfield, S. B., et al. Bone turnover and density in obese premenopausal women during moderate weight loss and calcium supplementation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001; 16(7), 1329-1336.
 61. Liu-Ambrose, T. Y., Khan, K. M., Eng, J. J., et al. Both resistance and agility training increase cortical bone density in 75-to 85-year-old women with low bone mass: A 6-month randomized controlled trial. *Journal of Clinical Densitometry*, 2004; 7(4), 390-398.
 62. Villareal, D. T., Steger-May, K., Schechtman, K. B., et al. Effects of exercise training on bone mineral density in frail older women and men: A randomised controlled trial. *Age & Ageing*, 2004; 33(3).
 63. Chang, X., Xu, S., Zhang, H. Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13, 1029475.
 64. Bass, S. L., Naughton, G., Saxon, L., et al. Exercise and calcium combined results in a greater osteogenic effect than either factor alone: a blinded randomized placebo-controlled trial in boys. *Journal of bone and Mineral Research*, 2007; 22(3), 458-464.
 65. Iuliano-Burns, S., Saxon, L., Naughton, G., et al. Regional specificity of exercise and calcium during skeletal growth in girls: a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003; 18(1), 156-162.
 66. Specker, B., Binkley, T. Randomized trial of physical activity and calcium supplementation on bone mineral content in 3-to 5-year-old children. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003; 18(5), 885-892.
 67. Yıldız, S., Koç, K., & Yüce, M. S. (2024). Determination Of The Hubris Syndrome Levels Of Amateur Football Players-Sample Of Kayseri Province, Turkey. *European Journal of Physical Education and Sport Science*, 11(1).



Kemik Kaybının Erken Tanısı İçin Alternatif Yöntem: Elektrokimyasal Biyosensörler

Sümeysra SAVAŞ¹

GİRİŞ

Osteoporoz, kemik yoğunluğundaki aşırı düşüş nedeni ile kemiklerin çok daha kırılabilir bir yapıya dönüşmesi anlamına gelir. Kemik erimesi olarak bilinen osteoporoz, kelime olarak süngerimsi kemik anlamına gelir. Osteoporoz, vücudun yeni kemik üretimini artırıp mevcut kemik dokusunu emmesi sonucu ortaya çıkar. Kalsiyum, kemik büyümesi için oldukça büyük öneme sahip olup, eksikliği durumunda kemikler kırılabilir hale gelir ve kırıklara ve kemik kaybına yol açabilir. Genellikle 60 yaş ve üstünde görülen bu hastalık, genetik faktörler nedeni ile, genç bireylerde de kemik yoğunluğundaki düşüşe bağlı hafif osteoporozla sebep olabilir. Osteoporoz genellikle erken evrelerinde belirgin semptomlar göstermediğinden, kemik kırıkları hastalık tanısı konmadan önce önemli bir belirteç olabilir. Birçok kişi kemik kütlelerini artırmak amacıyla kalsiyum takviyeleri kullanır, ancak kemik zayıflamasının önüne geçemedi yeterli olamayabilir (1, 2).

Osteoporozlu kişilerin sayısı, dünya çapında yaşlı populasyonun çoğalması nedeniyle artmaktadır. Dünyada yaklaşık 200 milyon kişi osteopo-

rozdan muzdariptir ve her yıl yaklaşık 8,9 milyon kırık, osteoporotik kırıklar nedeniyle meydana gelmektedir (3,4,5). Osteoporotik kırıklar arasında, kalça kırıkları özellikle ölüm oranları açısından ciddi bir risk teşkil etmektedir; ilk yıl içinde %20-24'e varan ölüm oranlarına yol açmakta ve bu oranlar 5 yıl boyunca artmaya devam etmektedir (6). Kalça kırığından sonra hayatta kalanlar, hareket ve bağımsızlık yeteneklerini kaybedebilmekte, %40'ı bağımsız olarak yürüyememekte ve %60'ı en az 1 yıl boyunca yardıma ihtiyaç duymaktadır. Kalça kırığının ardından, hastaların yaklaşık %33'ü tamamen bağımlı hale gelir veya bir bakım evinde yaşamını sürdürmek zorunda kalır.

Osteoporoz, yaşlanma, hormonal değişiklikler, kalsiyum veya vitamin D eksikliği, menoz gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde osteoporoz, sağlık bakım maliyetleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, osteoporoz nedeniyle oluşan kırıklar, yaşlı bireylerde yaşam kalitesinin ve hayatta kalma oranının azalmasının en önemli faktörlerindedir (7,8,9,10,11,12).

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ssavas@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5057-9178

DNA dizileri de EIS kullanılarak tespit edilebilir (96). Hatta canlı hücre aktivitesi, yapışma ve proliferasyon da EIS kullanılarak ölçülmüştür. Son zamanlarda, aptamer ve peptid nükleik asitler (PNA) belirli bir proteinin veya gerçek zamanlı birçok markerın tespiti için elektrot yüzeyine immobilize edilmiştir (97,98). Bu da duyarlılığı artırmış ve tespit sınırını düşürmüştür.

Elektronik biyosensör, kemik dönüşüm markerları hakkında, örneğin, osteoporoz gibi belirli kemik hastalıkları olan hastaların izlenmesinde faydalı olabilecek marker duyarlılığı ve özgüllüğü gibi ek bilgiler sağlayabilir (99,100). Ayrıca, bu markerlar kemik mineral yoğunluğu (BMD) değerlendirmesinden bağımsız olarak kırık riskinin bağımsız belirleyicileridir. Ancak BMD değerlendirmesi hala önemli bir yöntemdir (101).

Diğer Sensörler

Popüler elektrokimyasal biyosensörlere ek olarak, yakın zamanda Liu ve arkadaşları, bir termometreyi okuma aracı olarak kullanarak veya sıcaklık renk değiştirme etiketi kullanarak, polidopamin (PDA) nanopartikül oluşumuna dayanan ALP enzimlerini tespit etmek için taşınabilir bir fototermal biyosensör geliştirmişlerdir (104). Bu biyosensör, termometre için 0.1 birim/uzunluk (U/L) ve sıcaklık renk değiştirme etiketi için 1.0 U/L gibi çok düşük bir tespit sınırında çalışabilmektedir. Bu tür bir biyosensörün serumda ALP'yi çok yüksek hassasiyetle ve gerçek zamanlı olarak etiketleme gerektirmeyen bir tespit yöntemiyle tespit edebileceği önerilmiştir.

SONUÇLAR VE GELECEK EĞİLİMLER

Bu kitap bölümü, biyokimyasal markırlar kullanılarak kemik sağlığının değerlendirilmesi için farklı yöntemlere odaklanmaktadır. Kitap bölümü, kemik döngüsü markerlarının çeşitliliği ve kemik sağlığının değerlendirilmesi için biyokimyasal markerların izlenmesi alanında son geliş-

melere dikkat çekmektedir. Daha sonra, kemik sağlığının izlenmesi için elektrokimyasal biyosensörler üzerinde durarak, son zamanlardaki kemik biyosensör tekniklerini ve biyosensör türlerini tartışmaktadır; çünkü bunlar yüksek hassasiyet ve güvenilirlik sunmaktadır.

Ancak, mevcut sensörlerin yaygın uygulamalar için bazı sınırlamaları ve zorlukları olduğunu belirtmek önemlidir. Bu nedenle, daha basit, daha hızlı, daha uygun maliyetli ve kullanıcı dostu yaklaşımlarla gerçek zamanlı izleme için biyosensörleri daha fazla araştırmak ve geliştirmek kritik bir ihtiyaçtır. Çoğu kemik biyosensörü, kemik sağlığının yalnızca tek bir biyomarkerını tespit etmek için kullanılmaktadır. Tek bir kemik biyomarkerının tespiti, kemik hastalıklarının doğru ve zamanında belirlenmesi için yeterli değildir; bu nedenle, birden fazla biyomarkerın tespit edilmesi bunun için de, aynı anda birden fazla analiti tespit edebilen çoklu tespit yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Çoklu tespit yöntemlerinin yüksek hassasiyete sahip olduğu ve daha az numune hacmi gerektirdiği bilinmektedir. Gelecekte artan kemik sağlığı sorunlarını çözmek için, etiketleme gerektirmeyen tespit teknikleriyle birden fazla markır tespit edebilen gelişmiş biyosensörlerin geliştirilmesi gerekliliği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rani S, Bandyopadhyay-Ghosh S, Ghosh SB, Liu G. Advances in Sensing Technologies for Monitoring of Bone Health. *Biosensors*; 2020;10: 42.
2. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res.*; 2017;18.
3. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop.*; 2016;7: 171.
4. Alzubaidi MA, Ootom M. A comprehensive study on feature types for osteoporosis classification in dental panoramic radiographs. *Comput. Methods Programs Biomed.*; 2020;188: 105301.
5. Singh A, Dutta MK, Jennane R, Lespessailles E. Classification of the trabecular bone structure of osteoporotic patients using machine vision. *Comput. Biol. Med.*;

- 2017;91: 148–158.
6. Leibson CL, Tosteson ANA, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.*; 2002;50: 1644–50.
 7. Khan SS, Jayan AS, Nageswaran S. An image processing algorithm to estimate bone mineral density using digital X-ray images. 2017 Second International Conference on Electrical, Computer and Communication Technologies (ICECCT): IEEE; 2017. pp. 1–4.
 8. Lestari S, Diqi M, Widyaningrum R. Measurement of maximum value of dental radiograph to predict the bone mineral density. 2017 4th International Conference on Electrical Engineering, Computer Science and Informatics (EECSI): IEEE; 2017. pp. 1–4.
 9. Hernandez NR, Escareno MCH, Rendon JRM. Image analysis tool with laws' masks to bone texture. 2017 16th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA): IEEE; 2017. pp. 691–694.
 10. Hernández NR. Structural analysis of textures based on LAW' s filters. 2016 IEEE XXIII International Congress on Electronics, Electrical Engineering and Computing (INTERCON): IEEE; 2016. pp. 1–5.
 11. Lee JS, Adhikari S, Liu L, Jeong HG, Kim H, Yoon SJ. Osteoporosis detection in panoramic radiographs using a deep convolutional neural network-based computer-assisted diagnosis system: a preliminary study. *Dentomaxillofacial Radiol.*; 2019;48: 20170344.
 12. Lee KS, Jung SK, Ryu JJ, Shin SW, Choi J. Evaluation of transfer learning with deep convolutional neural networks for screening osteoporosis in dental panoramic radiographs. *J. Clin. Med.*; 2020;9: 392.
 13. Alzubaidi MA, Otoom M. A comprehensive study on feature types for osteoporosis classification in dental panoramic radiographs. *Comput. Methods Programs Biomed.*; 2020;188: 105301.
 14. Chikhalekar AT. Analysis of image processing for digital X-ray. *Int. Res. J. Eng. Technol. (IRJET)*; 2016;3(5): 2356–2395.
 15. Arabi PM, Joshi G, Reddy RN. Categorizing healthy, osteopenic and osteoporotic bones by white pixel calculation. 2017 8th International Conference on Computing, Communication and Networking Technologies (ICCCNT): IEEE; 2017. pp. 1–4.
 16. Sam M, Areecal AS. Early diagnosis of osteoporosis using active appearance model and metacarpal radiogrammetry. 2017 13th International Conference on Signal-Image Technology & Internet-Based Systems (SITIS): IEEE; 2017. pp. 173–178.
 17. Kabiraj A, Meena T, Reddy PB, Roy S. Detection and classification of lung disease using deep learning architecture from X-ray images. in *Advances in Visual Computing 17th International Symposium, ISVC 2022: San Diego, CA, USA, 3–5 Oct, 2022: Proceedings, Part I* (Springer International Publishing, Cham 2022. pp. 444–455.
 18. Lang TF, Guglielmi G, Van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray Absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone*; 2002;30: 247–50.
 19. Adams JE. Radiogrammetry and radiographic Absorptiometry. *Radiol Clin N Am.*; 2010;48: 531–40.
 20. Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C, Cooper C, Delmas P, Johnell O, et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. *World Health Organization*; 1994. p. 1–129.
 21. Pisani P, Greco A, Renna M, Conversano F, Casciaro E, Quarta L, et al. An innovative ultrasound-based method for the identification of patients at high fracture risk. *Proceedings of the 3rd Imeko TC13 Symposium on Measurements in Biology and Medicine. New Frontiers in Biomedical Measurements*: 2014. p. e50–e53.
 22. Conversano F, Franchini R, Greco A, Soloperto G, Chiriaco F, Casciaro E, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. *Ultrasound Med Biol.*; 2015;41: 281–300.
 23. Mandl P, Kainberger F, Hitz MF. Imaging in osteoporosis in rheumatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*; 2016;30: 751–765.
 24. Schneider R. Imaging of osteoporosis. *Rheum. Dis. Clin.*; 2013;39: 609–631.
 25. Roy S, Bhattacharyya D, Bandyopadhyay SK, Kim TH. An improved brain MR image binarization method as a preprocessing for abnormality detection and features extraction. *Front. Comput. Sci.*; 2017;11: 717–727.
 26. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU., Kuwert T, Van der Bruggen W, Mohan HK, Gnanasegaran G, Delgado-Bolton R, Weber WA, Beheshti M. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*; 2016;43: 1723–1738.
 27. Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, Dipocce J. The bone scan. *Semin. Nucl. Med.*; 2012;42: 11–26.
 28. Handmaker H, Leonards R. The bone scan in inflammatory osseous disease. *Semin. Nucl. Med.*; 1976;6: 95–105.
 29. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J. Pediatr.*; 2004;144: 253–257.
 30. Bartl R, Bartl C. *The Osteoporosis Manual: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham, Switzerland: Springer; 2019. pp. 67–75.
 31. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *J. Am. Med. Assoc.*; 2002;288: 1889–1897.
 32. Kiuru MJ, Pihlajamaki HK, Hietanen HJ, Ahovuo JA. MR imaging, bone scintigraphy, and radiography in bone stress injuries of the pelvis and the lower extremity. *Acta Radiol.*; 2002;43: 207–212.
 33. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*; 2008;42: 467–475.
 34. Vijayanathan S, Butt S, Gnanasegaran G, Groves AM. Advantages and Limitations of Imaging the Muscu-

- loskeletal System by Conventional Radiological, Radionuclide, and Hybrid Modalities. *Semin. Nucl. Med.*; 2009;39: 357–368.
35. Eisenhauer A, Müller M, Heuser A, Kolevica A, Glüer CC, Both M, Laue C, Hehn U, Kloth S, Shroff, R, et al. Calcium isotope ratios in blood and urine: A new biomarker for the diagnosis of osteoporosis. *Bone Rep.*; 2019;10: 100200.
 36. Morgan, JLL, Gordon, GW, Arrua, RC, Skulan, JL, Anbar, A.D, Bullen, TD. High-precision measurement of variations in calcium isotope ratios in urine by multiple collector inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chem.*; 2011; 15 (18): 6956-62.
 37. Bover J, Ureña-Torre P, Alonso AML, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, Benito S, López-Báez V, Cora MJL, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrologia*; 2019;39: 227–242.
 38. Alfaro F, Weiss L, Campbell P, Miller M, Fedder GK. Design of a multi-axis implantable MEMS sensor for intraosseous bone stress monitoring. *J. Micromech. Microeng.*; 2009;19: 085016.
 39. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.*; 1982;36: 986–1013.
 40. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int.*; 2010;78: S10–S21.
 41. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: Use in osteoporosis. *Nat. Rev. Rheumatol.*; 2012;8: 379–389.
 42. Day A, Saward S, Royle C, Mayne P. Evaluation of two new methods for routine measurement of alkaline phosphatase isoenzymes. *J Clin Pathol.*; 1992;45: 68–71.
 43. Lumachi F, Ermani M, Camozzi V, Tombolan V, Luisetto G. Changes of bone formation markers osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.*; 2009;1173: E60–E3.
 44. Kyvernitakis I, Rachner TD, Urbschat A, Hars O, Hofbauer LC, Hadji P. Effect of aromatase inhibition on serum levels of sclerostin and dickkopf-1, bone turnover markers and bone mineral density in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.*; 2014;140: 1671–80.
 45. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel E-M, Pors-Nielsen S. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.*; 2004;350(5): 459–468.
 46. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr. Rev.*; 1996;17(4): 333–368.
 47. Gundberg C, Looker A, Nieman S, Calvo M. Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone*; 2002;31(6): 703–708.
 48. Knapen M, Schurgers L, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*; 2007;18(7): 963–972.
 49. Hoang QQ, Sicheri F, Howard AJ, Yang DS. Bone recognition mechanism of porcine osteocalcin from crystal structure. *Nature*; 2003;425(6961): 977.
 50. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem.*; 1995;32(3): 244–260.
 51. Stella D, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J. Bone Oncol.*; 2017;9: 1–9.
 52. Ingram RT, Park YK, Clarke BL, Fitzpatrick LA. Age- and gender-related changes in the distribution of osteocalcin in the extracellular matrix of normal male and female bone. Possible involvement of osteocalcin in bone remodeling. *J. Clin. Investig.*; 1994;93: 989–997.
 53. Liu L, Webster TJ. In situ sensor advancements for osteoporosis prevention, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.*; 2016;14(6): 386–395.
 54. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*; 2001; 313(1): 95–105.
 55. Venkateswarlu K, PadmaVijayasri A, Rekha PS. Early Diagnosis of Osteoporosis in Postmenopausal Women Using Bone Markers. *IOSR J. Dent. Med. Sci.*; 2015;14: 102–106.
 56. Jagtap VR, Ganu JV. Effect of antiresorptive therapy on urinary hydroxyproline in postmenopausal osteoporosis. *Indian J Clin Biochem.*; 2012;27(1): 90–93.
 57. Robins SP, Black D, Paterson CR, Reid DM, Duncan A, Seibel MJ. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur. J. Clin. Investig.*; 1991;21: 310–315.
 58. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Dynamics of bone and cartilage metabolism: principles and clinical applications. Cambridge: Academic Press; 2006.
 59. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover—uses and limitations. *Ann Clin Biochem.*; 2014;51(2): 189–202.
 60. Afsarimanesh N, Mukhopadhyay SC, Marlina K. Biosensors for the measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I). *J Osteoporos Phys Act*; 2017;5(1).doi:10.4172/2329-9509.1000199
 61. Indumati V, Patil V. Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis-current concepts. *J. Clin. Diagn. Res.*; 2010;4: 2089–2097.
 62. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*; 2001;313(1): 95-105.
 63. Plebani M, Bernardi D, Meneghetti MF, Ujka F, Zaninotto M. Biological variability in assessing the clinical value of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*; 2000;299(1): 77–86.
 64. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wüster C, Reid I, Tsai KS, Matsumoto T, Mercado-Asis LB, Chan DC, et al. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *J. Clin. Densitom.*; 2019.

65. Baumann M, Eastell R, Hoyle N, Wiczorek L. Bone markers: biochemical and clinical perspectives. UK: Taylor & Francis; 2001.
66. Kyd P, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. *Ann Clin Biochem.*; 1999;36(4): 483–491.
67. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab.*; 2005;23(2): 97–104.
68. Ganss B, Kim RH, Sodek J. Bone sialoprotein. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*; 1999;10: 79–98.
69. Carlinfante G, Vassiliou D, Svensson O, Wendel M, Heinegård D, Andersson G. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. *Clin Exp Metas.*; 2003;20(5): 437–444.
70. Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Kannus P, Sievänen H. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: Comparison with other markers of bone turnover. *J. Bone Miner. Res.*; 2005;20: 1804–1812.
71. Swaminathan R (2001) Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*; 2001;313(1): 95–105.
72. Burtis CA, Brunis DE. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2014.
73. Delmas P. Committee of Scientific Advisers of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int.*; 2000;11(6): S2–S17.
74. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.*; 2000;15(7): 1337–1345.
75. Holzer G, Noske H, Lang T, Holzer L, Willinger U. Soluble cathepsin K: A novel marker for the prediction of nontraumatic fractures? *J. Lab. Clin. Med.*; 2005;146: 13–17.
76. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Wołoszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther.*; 2004;7(1): R65.
77. Afsarimanesh N, Mukhopadhyay SC, Kruger M. Sensing technologies for monitoring of bone-health: A review. *Sens. Actuators A Phys.*; 2018;274: 165–178.
78. Goldsmith SJ. Radioimmunoassay: Review of basic principles. *Semin. Nucl. Med.*; 1975;5: 125–152.
79. Afsarimanesh N, Mukhopadhyay SC, Kruger M. State-of-the-art of sensing technologies for monitoring of bone-health. *Smart Sens. Meas. Instrum.*; 2019;30: 7–31.
80. Vare SR, Shelke MM, Bidkar JS, Dama GY. HPLC: A Simple And Advance Methods Of Separation And Validation. *World J. Pharm. Res.*; 2019;8: 478–496.
81. Holzer G, Noske H, Lang T, Holzer L, Willinger U. Soluble cathepsin K: A novel marker for the prediction of nontraumatic fractures? *J. Lab. Clin. Med.*; 2005;146: 13–17.
82. Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Kannus P, Sievänen H. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: Comparison with other markers of bone turnover. *J. Bone Miner. Res.*; 2005;20: 1804–1812.
83. Grange RD, Thompson JP, Lambert DG, Mahajan RP. Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays. *Br. J. Anaesth.*; 2014;112: 213–216.
84. Seibel MJ, Woitge HW, Farahmand I, Oberwittler H, Ziegler R. Automated and manual assays for urinary crosslinks of collagen: Which assay to use? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*; 1998;106: 143–148.
85. Wingren C, Borrebaeck CAK. Antibody Microarrays: Current Status and Key Technological Advances. *Omi. A J. Integr. Biol.*; 2006;10: 411–427.
86. Sroga GE, Vashishth D. Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.*; 2012;10: 141–150.
87. Hasan A, Nurunnabi M, Morshed M, Paul A, Polini A, Kuila T, Al Hariri M, Lee YK, Jaffa AA. Recent advances in application of biosensors in tissue engineering. *Bio-med Res. Int.*; 2014;2014: 307519.
88. Qi M, Zhang Y, Cao CM, Zhang MX, Liu SH, Liu GZ. Decoration of RGO nanosheets with aryldiazonium salt and gold nanoparticles towards a label-free amperometric immunosensor for detecting cytokine TNF- α in live cells. *Anal. Chem.*; 2016;88: 9614–9621.
89. Malik P, Katyal V, Malik V, Asatkar A, Inwati G, Mukherjee TK. Nanobiosensors: Concepts and Variations. *ISRN Nanomater.*; 2013;2013: 1–9.
90. Hammond JL, Formisano N, Estrela P, Carrara S, Tkac J. Electrochemical biosensors and nanobiosensors. *Essays Biochem.*; 2016;60: 69–80.
91. Ronkainen NJ, Halsall HB, Heineman WR. Electrochemical biosensors. *Chem. Soc. Rev.*; 2010;39: 1747–1763.
92. Yun YH, Bhattacharya A, Watts NB, Schulz MJ. A label-free electronic biosensor for detection of bone turnover markers. *Sensors.*; 2009;9: 7957–7969.
93. Chen Y, Zhu C, Cao M, Wang T. Photoreponse of SnO₂ nanobelts grown in situ on interdigital electrodes. *Nanotechnology.*; 2007;18(28): 285502
94. Rahman MSA, Mukhopadhyay SC, Yu P-L. Novel planar interdigital sensors. In: *Novel sensors for food inspection: modelling, fabrication and experimentation.* Berlin: Springer; 2014. p.p. 11–35.
95. Syaifudin AM, Jayasundera K, Mukhopadhyay S (2009) A low cost novel sensing system for detection of dangerous marine biotoxins in seafood. *Sens Actuators B Chem.*; 2009;137(1): 67–75.
96. Ma KS, Zhou H, Zoval J, Madou M. DNA hybridization detection by label free versus impedance amplifying label with impedance spectroscopy. *Sens. Actuatur. B.*; 2006;114: 58–64.
97. Keighley SD, Estrela P, Li P, Migliorato P. Optimization of label-free DNA detection with electrochemical

- impedance spectroscopy using PNA probes. *Biosens. Bioelectron.*; 2008;24: 912–917.
98. Deng C, Chen J, Nie Z, Wang M, Chu X, Chen X, Xiao X, Lei C, Yao S. Impedimetric aptasensor with femtomolar sensitivity based on the enlargement of surface-charged gold nanoparticles. *Anal. Chem.*; 2009;81: 739–745.
 99. Yun YH, Bhattacharya A, Watts NB, Schulz MJ. A label-free electronic biosensor for detection of bone turnover markers. *Sensors*; 2009;9: 7957-7969.
 100. Camacho PM, Lopez, NA. Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin. Chem. Lab. Med.*; 2008;46: 1345–1357.
 101. Jackson BF, Dyson PK, Lonnell C, Verheyen KL, Pfeiffer DU, Price JS. Bone biomarkers and risk of fracture in two- and three-year-old Thoroughbreds. *Equine Vet. J.*; 2009;41: 410–413.
 102. Afsarimanesh N, Mukhopadhyay SC, Kruger M. Molecularly imprinted polymer-based electrochemical biosensor for bone loss detection. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*; 2018;65: 1264–1271.
 103. Chandra PE, Sokolove J, Hipp BG, Lindstrom TM, Elder JT, Reveille JD, Eberl H, Klaue U, Robinson WH. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*; 2011;13: R102.
 104. Liu X, Zou L, Yang X, Wang Q, Zheng Y, Geng X, Liao G, Nie W, Wang K. Point-of-Care Assay of Alkaline Phosphatase Enzymatic Activity Using a Thermometer or Temperature Discoloration Sticker as Readout. *Anal. Chem.*; 2019;91: 7943–7949.

BÖLÜM 5



Egzersizsiz Yaşlı Bireylerin Denge ve Yürüme Becerileri Üzerine Etkileri

Cemal POLAT¹
Alparslan ÜNVEREN²

GİRİŞ

Yaşamın temel göstergesi olan canlılık ve buna bağlı ihtiyaçlar hiyerarşisi içsel ve dışsal devinimi zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda insanın biyo-psiko ve sosyal bir varlık olarak bütünlüğünün sürdürülebilirliğini sağlamak için hareket etme ihtiyacı bir gerekliliktir. Fonksiyonel yaşam ve kendini iyi hissetme hali için en temel hareket yürüme eylemidir. Kas-iskelet sistemi bu becerinin gerçekleşmesini sağlayan araçlar olmakla beraber yönetsel mekanizma, sinir sistemi ve diğer paydaşların işbirliğini gerektirir.

Yaşlılık süreci bu organ ve sistemlerde yapısal ve işlevsel değişimlere neden olur. Bu durumun en belirgin göstergeleri denge ve yürüme becerilerinde yaşanan olay ve olgulardır. Denge kontrol sistemi; duyuşal alt sistemler, bunları besleyen sinirler, geniş bir beyin ağı ve motor sistemden oluşur. Bu alt sistemlerin her birinin fizyolojik olarak yaşlanması, ayakta durma ve yürüme sırasında dengeyi kontrol etme becerimizi sınırlandırabilir. Bu bağlamda yaşlıların yaşadıkları dönüşümlerin olumsuz etkilerini asgari düzeyde tutacak, yaşam kalitelerini ve doyumlarını dikka-

te alan, zamanın ruhuna uygun, toplumsal maliyeti daha az olan egzersiz uygulamalarına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bilim ve teknolojiadaki göz kamaştırıcı gelişmeler bilgiye erişimi kolaylaştırırken aynı zamanda yeni gereksinimlerinde yolunu açmıştır. Bu nedensellik her ne kadar avantaj gibi görünse de nitelikli ve güncel bilgiye erişim bir o kadar zorlaşmış ve hareket kısıtlarına neden olmuştur. Kafkas (2024) bu durumu “Bilginin Yarılanma Ömrü” olarak ifade etmekte ve “bilimsel bilginin yarılanma ömrü 2-3 yıldır” şeklinde aktarmaktadır (1).

Denge bozuklukları 65 yaş ve üzeri nüfusta %68’lik bir prevalans göstermektedir. Dengesizlik yürüme sorunları, bulantı, baş dönmesi, vertigo ve sık düşme ile karakterize edilmektedir (2). Düşmeler, yaşlı yetişkinlerde morbidite ve mortalitenin ana nedenleri arasındadır ve her yıl bu bireylerin üçte biri düşmektedir (3).

Postüral kontrol, bağımsız hareket etme kabiliyetimizin temelidir (4). Yaşlı yetişkinlerde yaklaşık her üç kişiden biri yılda en az bir kez düşmektedir (5). Bu düşmelerin yaklaşık %5’inin

¹ Öğr. Gör. Dr., Eskişehir Teknik Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, cpolat@eskisehir.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5946-5297

² Prof. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, alparslanunveren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5566-9965

Yürüyüşte pedometrelerin nasıl kullanılacağına ilişkin mesajlar genellikle asgari gereklilikleri iletmemektedir. Örneğin, “her adım önemlidir” şeklindeki mesajlar daha fazla fiziksel aktiviteyi teşvik etmek için yararlıdır ancak “bazı adımlar diğerlerinden daha önemlidir” daha güçlü bir mesaj içerir.

Denge kontrolü, aynı anda birkaç eklem çevresindeki kasların koordine tepkilerini gerektirir. Öngörülebilir denge bozulmaları, deneyimlenmiş öngörülmesiyle eylemlerle önlenemez veya hafifletilebilir. Bu nedenle egzersiz uygulamaları yaşlı yetişkinler için doğal gereksinimlerine uygun içerikte olmalıdır.

Yaşlılarda reaktif dengede iyileşmeyi amaçlayan egzersiz programları kas-iskelet sistemi, bilişsel sistem ve somatosensoryel geri bildirim sistemi dahil olmak üzere tüm postüral kontrol sistemlerini ve vücudu farklı çevresel durumlarda ve beklenmedik pertürbasyonlarda zorlayabilecek özellikler içermelidir.

Yürüme eyleminde devreye giren bağımlı ve bağımsız değişkenler yaşlılarda görülen değişimlerde dikkate alınarak öznel bir şekilde analiz edilmelidir. Bu bağlamda neden ve sonuç ilişkisinden hareketle entegre ve çok yönlü egzersiz reçeteleri hazırlanmalıdır. Örneğin, ayakta dururken, destek tabanı bir veya her iki ayak tarafından oluşturulur. Dolayısıyla bu yerçekimi torklarına karşı koymak için aktif denge kontrolü gerektiren uygulamalara yer verilmelidir.

Sonuç olarak, yaşlanmaya bağlı değişimler canlılığın ve hareket etme gereksiniminin temel dayanaklarından olan denge ve yürüyüş mekanizmalarında ve işleyişinde de değişimlere neden olur. Bu değişimler yaşlı yetişkinlerin sağlık ve günlük yaşam kalitelerini etkiler. Araştırmalar düzenli ve amaca dönük gelişimsel özellik taşıyan egzersiz uygulamalarının denge ve yürüme becerileri üzerinde olumlu etkide bulunduğunu göstermektedir. Egzersiz yaşa bağlı kazanımlarda önemlidir ancak hangi noktada olunursa olsun başlamak ve sürdürmek daha da önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kafkas M.E. Learnbetter Felsefesi. Alıntı tarihi:11.05.2024.<https://learnbetter.com.tr/learnbetter-felsefesi>.
2. Eibling D. Balance disorders in older adults. *Clinics in geriatric medicine*.2018; 34: 175–81. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.01.002> PMID: 29661330.
3. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas*. 2013; 75: 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.009> PMID: 23523272.
4. Masud T, Morris RO: Epidemiology of falls. *Age Ageing*. 2001; 30:3-7.
5. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *New England journal of medicine*. 1988; 319(26):1701-1707.
6. Robinovitch, S N., et al. “Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study.” *The lancet*. 2013;381.9860: 47-54.
7. Callisaya ML, Launay CP, Srikanth VK,et.al. Cognitive status, fast walking speed and walking speed reserve—the Gait and Alzheimer Interactions Tracking (GAIT) study. *GeroScience*,2017;39(2):231–239. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9973-y>.
8. Ciprandi D, Bertozzi F, Zago M, et al. Study of the association between gait variability and physical activity. *European review of aging and physical activity*. 2017; 14(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s11556-017-0188-0>.
9. Annweiler C, Henni S, Walrand S, et al. Vitamin D and walking speed in older adults: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*.2017;106:8–25. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.07.012>.
10. Coelho JHJ, Calvani R, Goncalves IO, et al. High relative consumption of vegetable protein is associated with faster walking speed in well-functioning older adults. *Aging clinical and experimental research*. 2019; 31(6):837–844. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01216-4>.
11. Rouxel P, Webb E, Chandola T. Does public transport use prevent declines in walking speed among older adults living in England? A prospective cohort study. *BMJ Open*.2017; 7(9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017702>.
12. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001; 49: 664–72.
13. Wu, T., & Zhao, Y. Associations between functional fitness and walking speed in older adults. *Geriatric Nursing*, 2021; 42(2), 540-543.
14. Campbell, C. *An approach to human movement for the stage* (Doctoral dissertation, Bowling Green State University), 1976.
15. Caspersen, C. J. Physical activity epidemiology: Concepts, methods, and applications to exercise science. *Exercise and Sports Science Reviews*. 1989; 17, 423–473.

16. Bammel, G., & Burrus-Bammel, L. L. *Leisure and human behavior* (3rd ed.). Dubuque, IA: Times Mirror Higher Education. 1992.
17. Henderson, K. A., Bialeschki, M. D., Shaw, S. M., et al. *Both gains and gaps*. State College, PA: Venture Publishing. 1996.
18. Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., & Whitt, M. C., et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32 (Suppl. 9), S498–S504.
19. Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R. M. A., Seppi, K., et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorder*. 2018; 33, 1248–1266. doi: 10.1002/mds.27372.
20. Matthieu, P. B., et al. Individual differences in brainstem and basal ganglia structure predict postural control and balance loss in young and older adults. *Neurobiology of Aging*. 2017; 50, 47–59.
21. Dunsky, A. The effect of balance and coordination exercises on quality of life in older adult. *Aging Neuroscience*. 2019; 3(11), 318–326.
22. Hof A L. The equations of motion for a standing human reveal three mechanisms for balance. *Journal of biomechanics*. 2007; 40:451–7.
23. Loram ID, Lakie M. Direct measurement of human ankle stiffness during quiet standing: the intrinsic mechanical stiffness is insufficient for stability. *Journal of Physiology*. 2002; 545:1041–53
24. Van Dieën, J. H., & Pijnappels, M. *Locomotion and Posture in Older Adults*. Balance control in older adults. Locomotion and posture in older adults: the role of aging and movement disorders (chapter 11). 2017; 237–262.
25. Sturnieks DL, St George R, Lord SR. Balance disorders in the elderly. *Clinical Neurophysiology*. 2008; 38(6):467–78.
26. St George RJ, Fitzpatrick RC. The sense of self-motion, orientation and balance explored by vestibular stimulation. *Journal Physiology*. 2011; 589:807–13.
27. Paulus WM, Straube A, Brandt T. Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain*. 1984; 107(Pt 4):1143–63.
28. Redfern M, Yardley L, Bronstein A. Visual influences on balance. *Journal Anxiety Disorder*. 2001; 15:81–94.
29. Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiological reviews*. 2012; 92(4):1651–97.
30. van Dieen J, de Looze M. Directionality of anticipatory activation of trunk muscles in a lifting task depends on load knowledge. *Experimental brain research*. 1999; 128(3):397–404.
31. Moraes R, Lewis MA, Patla AE. Strategies and determinants for selection of alternate foot placement during human locomotion: influence of spatial and temporal constraints. *Experimental brain research*. 2004; 159(1):1–13.
32. Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, et al. Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology*. 2000; 14(3):341–52.
33. Wiesmeier IK, Dalin D, Maurer C. Elderly use proprioception rather than visual and vestibular cues for postural motor control. *Front Aging Neuroscience*. 2015; 7:97.
34. Pijnappels M, Bobbert MF, van Dieën JH. Control of support limb muscles in recovery after tripping in young and older subjects. *Experimental brain research*. 2005; 160(3):326–33.
35. van der Burg JC, Pijnappels M, van Dieën JH. Out-of-plane trunk movements and trunk muscle activity after a trip during walking. *Experimental brain research*. 2005; 165(3):407–12.
36. Pijnappels M, Kingma I, Wezenberg D, et al. Armed against falls: the contribution of arm movements to balance recovery after tripping. *Experimental brain research*. 2010; 201(4):689–99.
37. Winter DA Prince F, Frank JS, Powell C, et al. Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *Journal of neurophysiology*. 1996; 75(6):2334–43.
38. Allet L, Kim H, Ashton-Miller J, et al. Frontal plane hip and ankle sensorimotor function, not age, predicts unipedal stance time. *Muscle Nerve*. 2012; 45 (4):578–85.
39. Toebes MJ, Hoozemans MJM, Dekker J, van Dieen JH. Associations between measures of gait stability, leg strength and fear of falling. *Gait Posture*. 2015; 41:76–80.
40. Granacher U, Gollhofer A, Hortobagyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Medicine*. 2013; 43(7):627–41.
41. Houdijk H, Brown S, van Dieen JH. The relation between postural sway magnitude and metabolic energy cost during upright standing on a compliant surface. *Journal of Applied Physiology*. 2015; 119:696–703.
42. Pasma JH, Bijlsma AY, van der Bij MD, Arendzen JH, Meskers CG, Maier AB. Age-related differences in quality of standing balance using a composite score. *Gerontology*. 2014; 60 (4):306–14.
43. Choy NL, Brauer S, Nitz J. Changes in postural stability in women aged 20 to 80 years. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2003; 58(6):525–30.
44. van Wegen EEH, van Emmerik REA, Riccio GE. Postural orientation: age-related changes in variability and time-to-boundary. *Human movement science*. 2002; 21(1):61–84.
45. Stijntjes M, Pasma JH, van Vuuren M, Blauw GJ, Meskers CG, Maier AB. Low cognitive status is associated with a lower ability to maintain standing balance in elderly outpatients. *Gerontology*. 2015; 61(2):124–30.
46. Bijlsma AY, Pasma JH, Lambers D, Stijntjes M, Blauw GJ, Meskers CG, et al. Muscle strength rather than muscle mass is associated with standing balance in elderly outpatients. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013; 14:493–8.

47. Kouzaki M, Shinohara M. Steadiness in plantar flexor muscles and its relation to postural sway in young and elderly adults. *Muscle Nerve*. 2010; 42(1):78–87.
48. Gu M J, Schultz AB, Shepard NT, et.al. Postural control in young and elderly adults when stance is perturbed: dynamics. *Journal of Biomechanics*. 1996; 29(3):319–29.
49. Wu, Ge. “The relation between age-related changes in neuromusculoskeletal system and dynamic postural responses to balance disturbance.” *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1998; 53(4): M320–M326.
50. Kuo AD. Stabilization of lateral motion in passive dynamic walking. *The International journal of robotics research*. 1999;18 (9):917–30.
51. Hamacher D, Singh NB, Van Dieen JH, Heller MO, Taylor WR. Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: a systematic review. *Journal of The Royal Society Interface*. 2011;8 (65):1682–98.
52. Toebes MJ, Hoozemans MJ, Furrer R, Dekker J, van Dieen JH. Local dynamic stability and variability of gait are associated with fall history in elderly subjects. *Gait Posture*. 2012; 36 (3):527–31.
53. van Schooten KS, Pijnappels M, Rispens SM, Elders P, Lips P, van Dieen JH. Ambulatory fall-risk assessment: amount and quality of daily-life gait predict falls in older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical*. 2015; 70:608–15.
54. Hof AL, Gazendam MGJ, Sinke WE. The condition for dynamic stability. *Journal of biomechanics*, 2005; 38(1):1–8.
55. van Dieen JH, Pijnappels M, Bobbert MF. Age-related intrinsic limitations in preventing a trip and regaining balance after a trip. *Safety Science*. 2005; 43(7):437–53.
56. Weerdesteyn V, Nienhuis B, Mulder T, Duysens J. Older women strongly prefer stride lengthening to shortening in avoiding obstacles. *Experimental brain research*. 2005; 161(1):39–46.
57. Moraes R, Allard F, Patla AE. Validating determinants for an alternate foot placement selection algorithm during human locomotion in cluttered terrain. *Journal of neurophysiology*. 2007; 98:1928–40.
58. Chen HC, Ashton-Miller JA, Alexander NB, Schultz AB. Effects of age and available response time on ability to step over an obstacle. *Journal of Gerontology*. 1994;49(5):M227–33.
59. Patla AE, Rietdyk S, Mart'in C, Prentice S. Locomotor patterns of the leading and the trailing limbs as solid and fragile obstacles are stepped over: some insights into the role of vision during locomotion. *Journal of Motor Behavior*. 1996; 28:35–47.
60. McFadyen BJ, Prince F. Avoidance and accommodation of surface height changes by healthy, community-dwelling, young, and elderly men. *Journal of Gerontology*. 2002; 57: B166–74.
61. Pavol MJ, Owings TM, Foley KT, Grabiner MD. Mechanisms leading to a fall from an induced trip in healthy older adults. *The Journals of Gerontology*. 2001; 56(7):M428–37.
62. Pijnappels M, Bobbert MF, van Dieen JH. Contribution of the support limb in control of angular momentum after tripping. *Journal of biomechanics*. 2004; 37(12):1811–8.
63. van der Burg JC, Pijnappels M, van Dieen JH. The influence of artificially increased trunk stiffness on the balance recovery after a trip. *Gait Posture*. 2007; 26(2):272–8.
64. Tinetti, M. E., Williams, T. F., and Mayewski, R. Fall risk index for elderly patients based on chronic disabilities. *American Journal of Medicine* 1986; 80, 429–434. doi: 10.1016/0002-9343(86)90717-PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
65. Arampatzis, A., Peper, A., and Bierbaum, S. Exercise of mechanisms for dynamic stability control increases stability performance in the elderly. *Journal of Biomechanics*. 2011; 44, 52–58. doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.08.023 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
66. Zech, A., Hübscher, M., Vogt, L., Banzer, W., Hänsel, F., and Pfeifer, K. Balance training for neuromuscular control and performance enhancement: a systematic review. *Journal of athletic training*. 2010; 45, 392–403. doi: 10.4085/1062-6050-45.4.392 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
67. Sibley, K. M., and Salbach, N. M. Applying knowledge translation theory to physical therapy research and practice in balance and gait assessment: case report. *Physical Therapy*. 2015; 95, 579–587. doi: 10.2522/ptj.20.130.486 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
68. Rogge, A. K., Röder, B., Zech, A., and Hötting, K. Exercise-induced neuroplasticity: balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions. *Neuroimage*. 2018; 1, 471–479. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.065 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
69. Nagy, E., Feher-Kiss, A., Barnai, M., Domján-Preszner, A., Angyan, L., and Horvath, G. Postural control in elderly subjects participating in balance training. *European journal of applied physiology*. 2007; 100, 97–104. doi: 10.1007/s00421-007-0407-x PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
69. de Vries, A. W., Faber, G., Jonkers, I., Van Dieen, J. H., and Verschueren, S. M. P. Virtual reality balance training for elderly: similar skiing games elicit different challenges in balance training. *Gait Posture*. 2018; 59, 111–116. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.10.006 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
70. Bisson, E., Contant, B., Sveistrup, H., and Lajoie, Y. Functional balance and dual-task reaction times in older adults are improved by virtual reality and biofeedback training. *Cyberpsychology & behavior*. 2007; 10, 16–23. doi: 10.1089/cpb.2006.9997 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
71. Bassey EJ, Bendall MJ, Pearson M. Muscle strength in the triceps surae and objectively measured customary walking activity in men and women over 65 years of age. *Clinical Science*. 1988; 74:85–9.

72. Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clinical Science* 1992; 82:321-7.
73. Winter DA. *The biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological*. 2nd ed. Waterloo (Ont): Univ Waterloo Pr; 1991.
74. Judge JO, Davis RB III, Ounpuu S. Step length reductions in advanced age: the role of ankle and hip kinetics. *The Journals of Gerontology*. 1996; 51:M303-12.
75. Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L et al. Coimpairments: strength and balance as predictors of severe walking disability. *The Journals of Gerontology*. 1999; 54:172
76. Sakari R, Era P, Rantanen T et al. Mobility performance and its sensory, psychomotor and musculoskeletal determinants from age 75 to age 80. *Aging clinical and experimental research*. 2010; 22:47-53
77. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320:2020-2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
78. Helldán A, Helakorpi S, Virtanen S et al. Health behaviour and health among the Finnish adult population. Spring. 2013; National Institute for Health and Welfare, Helsinki
79. Taaffe DR, Duret C, Wheeler S et al. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999; 47, 1208-1214.
80. DiFrancisco-Donoghue J, Werner W, Douris PC. Comparison of once-weekly and twice-weekly strength training in older adults. *British journal of sports medicine*. 2007; 41:19-22.
81. Aartolahti, E., Lönnroos, E., Hartikainen, S., & Häkinen, A. Long-term strength and balance training in prevention of decline in muscle strength and mobility in older adults. *Aging clinical and experimental research*. 2020; 32, 59-66
82. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995; 273:402-7.
83. Algun, D. Z. C., Tarakçı, D. D. D., & Atılğan, D. D. E. *Rehabilitasyonda Özel Konular (I)*. Fizyoterapide Pertürbasyon Eğitimi. In book: Rehabilitasyonda Özel Konular 2Publisher: İhlas Gazetecilik A.Ş.2023.
84. Erişim:<https://www.facebook.com/sporbilinci/photos/pert%C3%BCrbasyon-nedir-internal-veya-eksternal-mekanizmalar-sonucunda-biyolojik-sist/20616541>
85. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001; 49: 664-72.
86. Rose D. Preventing falls among older adults: no "one size suits all" intervention strategy. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2008; 45: 1153-66. PMID: 19.235.117.
87. Morris DM. Aquatic therapy to improve balance dysfunction in older adults. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2010; 26: 104-119.
88. Scarmagnan GS, Mello SCM, Lino TB, Barbieri FA, Christofolletti G. Negative effect of task complexity on the balance and mobility of healthy older adults. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2021; 24: e200120.
89. Pijnappels, Mirjam, Maarten F. Bobbert, and Jaap H. van Dieën. "How early reactions in the support limb contribute to balance recovery after tripping." *Journal of biomechanics*. 2005; 38.3: 627-634.
90. Akram, Sakineh B., James S. Frank, and Shojaeddin Chenouri. "Turning behavior in healthy older adults: is there a preference for step versus spin turns?" *Gait & posture*. 2010; 31(1): 23-26.
91. Segal, Ava D., et al. "Local dynamic stability in turning and straight-line gait." *Journal of biomechanics*. 2008; 41. (7): 1486-1493.
92. Strike, Siobhan C., and Matthew JD Taylor. "The temporal-spatial and ground reaction impulses of turning gait: is turning symmetrical?" *Gait & posture* 29.4 (2009): 597-602.
93. Glaister, Brian C., et al. "Ground reaction forces and impulses during a transient turning maneuver." *Journal of biomechanics*. 2008 41(14): 3090-3093.
94. Asai, Tsuyoshi, et al. "Dual tasking affects lateral trunk control in healthy younger and older adults." *Gait & posture* .2013; 38(4): 830-836.
95. Menz, Hylton B., Stephen R. Lord, and Richard C. Fitzpatrick. "Acceleration patterns of the head and pelvis when walking on level and irregular surfaces." *Gait & posture* .2003; 18(1): 35-46.
96. Senden, R., et al. "Accelerometry-based gait analysis, an additional objective approach to screen subjects at risk for falling." *Gait & posture*. 2012; 36(2): 296-300.
97. Shin, S. S., An, D. H., & Yoo, W. G. Effects of balance control through trunk movement during square and semicircular turns on gait velocity, center of mass acceleration, and energy expenditure in older adults. *PM&R*. 2016; 8(10), 953-961.
98. Matsudo, S.M.; Keihan, V.; Matsudo, R.; Barros, L. Atividade física e envelhecimento: Aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2001, 7, 2-13. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
99. Bjerk, M.; Brovold, T.; Skelton, D.A.; Bergland, A. A falls prevention programme to improve quality of life, physical function and falls efficacy in older people receiving home help services: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMC health services research*. 2017, 17, 559. [Google Scholar] [CrossRef]
100. Accident Compensation Corporation (ACC). Otago Exercise Programme to Prevent Falls in Older Adults: A Home-Based, Individually Tailored Strength and Balance Retraining Programme; University of Otago: Dunedin, New Zealand, 2007. [Google Scholar]
101. Gillespie, L.D.; Robertson, M.C.; Gillespie, W.J. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009; 2, CD007146. [Google Scholar]
102. Patel, N.N. The Effects of Otago Exercise Programme for Fall Prevention in Elderly People. *International Journal of Physiother*. 2015; 2, 633-639. [Google Scholar] [CrossRef]

103. Ünlü, E., Eksioğlu, E., Aydog, E., Aydođ, S. T., & Atay, G.. The effect of exercise on hip muscle strength, gait speed and cadence in patients with total hip arthroplasty: a randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*.2007; 21(8), 706-711.
104. Park, J., Cho, K., & Lee, W. Effect of jumping exercise on muscle strength and balance of elderly people: a randomized controlled trial. *Journal of Physical Therapy Science*. 2012;24(12), 1345-1348.
105. Yang, Y., Verkuilen, J.V., Rosengren, K.S., Grubisich, S.A., Reed, M.R., HsiaoWeckslar, E.T. Effect of combined Taiji and Qigong training on balance mechanisms: a randomized controlled trial of older adults. *Medical Science Monitor Basic Research*.2007; 13 (8), CR339-CR348
106. Jiménez-Martín, P.J., Meléndez-Ortega, A., Albers, U., Schofield, D. A review of Tai Chi Chuan and parameters related to balance. *European Journal of Integrative Medicine*.2013; 5 (6): 469-475.
107. Fong, S.M., Ng, G.Y. The effects on sensorimotor performance and balance with Tai Chi training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.2006; 87 (1), 82-87.
108. Hass, C.J., Gregor, R.J., Waddell, D.E., Oliver, A., Smith, D.W., Fleming, R.P. et al. The influence of Tai Chi training on the center of pressure trajectory during gait initiation in older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004; 85 (10), 1593-1598.
109. Xu, D., Li, J., Hong, Y. Tai Chi movement and proprioceptive training: A kinematics and EMG analysis. *Research in Sports Medicine: An International Journal*.2003; 11 (2), 129-144.
110. Penn, I. W., Sung, W. H., Lin, C. H., Chuang, E., Chuang, T. Y., & Lin, P. H. Effects of individualized Tai Chi on balance and lower-limb strength in older adults. *BMC geriatrics*.2019; 19, 1-8.
111. de Vries, A. W., Willaert, J., Jonkers, I., van Dieën, J. H., & Verschueren, S. M. Virtual reality balance games provide little muscular challenge to prevent muscle weakness in healthy older adults. *Games for Health Journal*.2020; 9(3), 227-236.
112. Taube, W., Gruber, M., Beck, S., Faist, M., Gollhofer, A., and Schubert, M. Cortical and spinal adaptations induced by balance training: correlation between stance stability and corticospinal activation. *Acta Physiol*. 2007; 189, 347–358. doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01679_1.x PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
113. Smith, P. F., and Zheng, Y. From ear to uncertainty: vestibular contributions to cognitive function. *Frontiers in integrative neuroscience* ront.2013; 7:84. doi: 10.3389/fnint.2013.00084 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
114. Wong, A. M., Lin, Y. C., Chou, S. W., Tang, F. T., and Wong, P. Y. Coordination exercise and postural stability in elderly people: effect of Tai Chi Chuan. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.2001; 82, 608–612. doi: 10.1053/apmr.2001.22615
115. Voelcker-Rehage, C., Godde, B., and Staudinger, U. M. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*.2011;5:26. doi: 10.3389/fnhum.2011.00026 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
116. Niemann, C., Godde, B., and Voelcker-Rehage, C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*.2014; 6:170. doi: 10.3389/fnagi.2014.00170 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar.
117. Manto, M., Bower, J. M., Conforto, A. B., Delgado-García, J. M., da Guarda, S. N., Gerwig, M., et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control-the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*.2012; 11, 457–487. doi: 10.1007/s12311-011-0331-9. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
118. Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B., and Mehdorn, H. M. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*.2003; 41, 1452–1460. doi: 10.1016/s0028-3932(03)00090-3. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
119. Tomlinson, S. P., Davis, N. J., Morgan, H. M., and Bracewell, R. M. Cerebellar contributions to verbal working memory. *Cerebellum*.2014, 13, 354–361. doi: 10.1007/s12311-013-0542-3 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar.
120. Dizdar, Meltem, et al. “Effects of balance-coordination, strengthening, and aerobic exercises to prevent falls in postmenopausal patients with osteoporosis: a 6-month randomized parallel prospective study.” *Journal of aging and physical activity*. 2018; 26(1): 41-51.
121. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41(7):1510-30.
122. Pescatello L, Arena R, Riebe D, Thompson P. *ACSM’s guidelines for exercise testing and prescription*. 9th edition ed. Baltimore, ML: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
123. Zaleski, A. L., Taylor, B. A., Panza, G. A., Wu, Y., Pescatello, L. S., Thompson, P. D., & Fernandez, A. B. Coming of age: considerations in the prescription of exercise for older adults. *Methodist De Bakey cardiovascular journal*.2016; 12(2), 98.
124. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM’s recommendations for exercise preparticipation health screening. *Medicine Science Sports Exercise*. 2015; 47(11):2473-79.

BÖLÜM 6

Skolyoz Sürecinde Egzersiz



Büşra YILMAZ¹
Alparslan ÜNVEREN²

GİRİŞ

Skolyoz kavramı Galen tarafından tanımlanarak Yunancada kavisli veya çarpık anlamında kullanılan “scolio” kelimesinden türetilen bir omurga rahatsızlığı olarak literatürde yerini almıştır (1). Bu tanımdan türeyerek günümüzde pek çok alan için karşılık bulan skolyoz kelimesi omurganın dikey normal düzleminden lateral bir sapma eğrisi göstererek oluşan şekil bozukluğu olarak genel hatlarıyla bir tanıma ulaşmıştır. Omurga düzlemindeki bu lateral eğrilik aynı zamanda omurganın rotasyonu ile gerçekleşmekte ve bu değişim süreci omurganın koronal, frontal ve sagittal düzlemlerinde oluşum gösteren üç boyutlu bir deformasyon sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (2,3). Yaşanan deformasyon sonucunda büyüme esnasında sırtta hissedilen ağrı, esneklik de yaşanan sorunlar, duruş hatası ve estetik ile ilgili görsel sorunların yanında yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkileyen ilerlemiş düzeyde postüral deformiteler oluşabilir. Konservatif düzeyde olmayan tedavilerde genel anlamda omurga deformasyonunu düzeltebilmek adına ameliyat gerekmektedir. Ancak bu yöntemlerde ciddi anlamda

risk içeren yöntemler olarak ifade edilmektedir (4). Fizyoterapi gibi örnekler konservatif tedavilerde, skolyoza özgü egzersizler ve korse kullanımı gibi yöntemlerde Uluslararası Skolyoz Ortopedik Tedavi ve Rehabilitasyon Derneği (Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment-SOSORT) tarafından 2011 yılında kabul gören yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemler üç boyutlu özel düzeltimin temel alınması, sürdürülebilir kılınması ve düzeltilen postürün stabilize edilmesi gibi ortak özellikler barındırmaktadır (5). Bu yaklaşımlar sonucunda; Cobb açısında azalmayı hedefleme, eğri ilerlemesinin önüne geçebilme, ağrıda azalma sağlayabilme ve kas dengesizliğinde bir düzen gerçekleştirilme gibi durumlar söz konusudur. Skolyoza uygun hazırlanan özel fizyoterapi egzersizleri, odağın skolyoz olduğu eğitimler yanında gözlem ya da gözetimin önemi, psikolojik anlamda kişiye verilen destek, korse kullanımı ve cerrahi müdahaleler gibi birçok yöntem tedavi amaçlı kullanılmaktadır (4). Bunun dışında kendi kendine gerçekleşen üç boyutlu düzeltim yöntemi ve bunun sürdürülebilir kılınması stabilizasyona yardımcı olan etkenler arasında karşımıza çıkmaktadır.

¹ Ankara Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri Fakültesi, Doktora Öğrencisi, busra.yuce.87@windowslive.com, ORCID iD: 0000-0002-1160-2328

² Prof. Dr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, alparslanunveren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5566-9965

KAYNAKLAR

1. Clayton, R. A., & Court-Brown, C. M. (2008). The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury*, 39(12), 1338-1344.
2. Pitsilos, C., Gigis, I., Chitas, K., Papadopoulos, P., & Ditsios, K. (2022). Systematic review of distal biceps tendon rupture in athletes: treatment and rehabilitation. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 31(8), 1763-1772
3. Kelley, M. J., Shaffer, M. A., Kuhn, J. E., Michener, L. A., Seitz, A. L., Uhl, T. L., ... & Wilk, K. (2013). Shoulder pain and mobility deficits: adhesive capsulitis: clinical practice guidelines linked to the international classification of functioning, disability, and health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 43(5), A1-A31.
4. Kısa, E. P., & Otman, A. S. (2020). Skolyoz odaklı egzersizler-yedi büyük okulun kapsamlı incelemesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 255-259.
5. Berdishevsky, H., Lebel, V. A., Bettany-Saltikov, J., Rigo, M., Lebel, A., Hennes, A., ... & Durmala, J. (2016). Physiotherapy scoliosis-specific exercises—a comprehensive review of seven major schools. *Scoliosis and spinal disorders*, 11, 1-52.
6. Lenhert-Schroth, C. (2007). The Schroth scoliosis three dimensional treatment. *Norderstedt: Books on Demand GmbH*, 13, 1607-1614.
7. Ph. D., & Solberg, D. G. (2008). *Postural disorders & musculoskeletal dysfunction*. Churchill Livingstone.
8. X-ray Film Teenager Patient Scoliosis On Stok Fotoğrafı 435354382 | Shutterstock E.T: 11.11.2024
9. Van Rooyen, C., Du Plessis, L. Z., Geldenhuys, L., Myburgh, E., Coetzee, W., Vermeulen, N., ... & Burger, M. (2019). The effectiveness of Schroth exercises in adolescents with idiopathic scoliosis: A systematic review and meta-analysis. *South African Journal of Physiotherapy*, 75(1), 1-9.
10. YILMAZ, H. G. (2014). İdiyopatik skolyozda egzersiz reçeteleme. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 60, S31-S35.
11. Reamy, B. V., & Slakey, J. B. (2001). Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *American family physician*, 64(1), 111-117.
12. Weiss, H. R., & Goodall, D. (2008). The treatment of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) according to present evidence. A systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 44(2), 177-193.
13. Negrini, S., Aulisa, A. G., Aulisa, L., Circo, A. B., De Mauroy, J. C., Durmala, J., ... & Zaina, F. (2012). 2011 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*, 7, 1-35.
14. Oğuz, H., Dursun, E., & Dursun, N. (2004). *Tibbi rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; pp:869
15. Beyazova, M., & Kutsal, Y. G. (Eds.). (2016). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara 2000; pp:3243-59.
16. Dickson, R. A., & Leatherman, K. D. (1978). Cotrel traction, exercises, casting in the treatment of idiopathic scoliosis: a pilot study and prospective randomized controlled clinical trial. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 49(1), 46-48.
17. De Mauroy, J. C., Journe, A., Gagaliano, F., Lecante, C., Barral, F., & Pourret, S. (2015). The new Lyon ARTbrace versus the historical Lyon brace: a prospective case series of 148 consecutive scoliosis with short time results after 1 year compared with a historical retrospective case series of 100 consecutive scoliosis; SOSORT award 2015 winner. *Scoliosis*, 10(1), 26.
18. Karimi, M. T., & Rabczuk, T. (2018). Scoliosis conservative treatment: A review of literature. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine*, 9(1), 3-8.
19. Bettany Saltikov, J., Parent, E., Romano, M., Villagra, M., & Negrini, S. (2014). Physiotherapeutic scoliosis-specific exercises for adolescents with idiopathic scoliosis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 50(1), 111-121.
20. Weiss HR. (2007). Best Practice in Conservative Scoliosis Care. Bad Sobernheim: Druck und Bindung ;7-14.
21. Crawford, M. W., Hickey, C., Zaarour, C., Howard, A., & Naser, B. (2006). Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 102(6), 1662-1667.
22. Pr, H. (1963). The Management Of Scoliosis By Spine Instrumentation: An Evaluation Of More Than 200 Cases. *Southern Medical Journal*, 56, 1367-1377.
23. Coran, D. L., Rodgers, W. B., Keane, J. F., Hall, J. E., & Emans, J. B. (1999). Spinal fusion in patients with congenital heart disease: predictors of outcome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 364, 99-107.
24. Hibbs, R. A. (1924). A report of fifty-nine cases of scoliosis treated by the fusion operation. *JBJS*, 6(1), 3-34.
25. Weiss, H., & Maier-Hennes, A. (2008). Specific exercises in the treatment of scoliosis-differential indication. *Studies in Health Technology and Informatics*, 135, 173.
26. Erdogan, M. A., Ozgul, U., Ucar, M., Korkmaz, M. F., Aydogan, M. S., Ozkan, A. S., ... & Durmus, M. (2017). Patient-controlled intermittent epidural bolus versus epidural infusion for posterior spinal fusion after adolescent idiopathic scoliosis: prospective, randomized, double-blinded study.
27. Bettany-Saltikov, J., Cook, T., Rigo, M., De Mauroy, J., Romano, M., Negrini, S., ... & Bialek, M. (2012). Physical therapy for adolescents with idiopathic scoliosis. In *Physical Therapy Perspectives in the 21st Century: Challenges and Possibilities* (pp. 3-40). IntechOpen.
28. Bialek, M. (2015). Mild angle early onset idiopathic scoliosis children avoid progression under FITS method (Functional Individual Therapy of Scoliosis). *Medicine*, 94(20), e863.
29. Yaman, O., & Dalbayrak, S. (2013). İdiyopatik skolyoz

- [Idiopathic scoliosis]. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 23, 37-51.
30. Richards, B. S., Sucato, D. J., Konigsberg, D. E., & Ouellet, J. A. (2003). Comparison of reliability between the Lenke and King classification systems for adolescent idiopathic scoliosis using radiographs that were not premeasured. *Spine*, 28(11), 1148-1156.
 31. Day, J. M., Fletcher, J., Coghlan, M., & Ravine, T. (2019). Review of scoliosis-specific exercise methods used to correct adolescent idiopathic scoliosis. *Archives of physiotherapy*, 9, 1-11.
 32. Fabian, K. M. (2010). Evaluation of the effectiveness of asymmetric breathing exercises according to Dobosiewicz on chosen functional parameters of the respiratory system in girls with scoliosis. *Physiotherapy/Fizjoterapia*, 18(4).
 33. Bettany-Saltikov, J., & Paz-Lourido, B. (Ed.). (2012). 21. yüzyılda fizik tedavi perspektifleri: zorluklar ve olasılıklar.
 34. Białek, M. (2011). İdiyopatik skolyozun FITS konseptine göre konservatif tedavisi: SOSORT ve SRS kriterlerine göre yöntemin ve ön, kısa dönem radyolojik ve klinik sonuçların sunumu. *Skolyoz*, 6, 1-19.
 35. Lehnert-Schroth, C. (2007). *Three-dimensional treatment for scoliosis: a physiotherapeutic method for deformities of the spine*. Martindale Press.



Kas İskelet Sistemi İçin Magnezyum

Filiz ÖZYİĞİT¹

GİRİŞ

Mineraller

Mineraller doğada yaygın bulunan inorganik maddelerdir. Sağlığın korunması, organizmanın büyüyüp gelişmesi için minerallere gereksinim duyulur. Organizmada %4 gibi bir oranda bulunmalarına karşılık, pek çok işlevsel olayda önemli rol alırlar. Başlıca kemikler, hematopoetik dokular ve kaslarda bulunurlar.

Magnezyum (Mg) inorganik yapılı bir makro mineraldir. Fosfor, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum aynı grupta yer alan diğer makro minerallerdir.

Magnezyum yapısı

Mg, insan vücudunda pek çok enzimatik reaksiyonda kofaktör görevi üstlenir.

Kimyada toprak alkali metaller sınıfında yer almaktadır. Literatürde unutulmuş 5. element olarak tanımlanır. Kristal yapısı hekzagen şeklindedir. Kimya biliminde kütle numarası 24,312 g/mol'dür, Atom numarası ise 12 olarak ifade edilir.

Magnezyum Tarihçe

Magnezyum (Mg)'u 1755 yılında İngiltere'de Joseph Black keşfetmiş, 1808 yılında Sir Humphrey Davey saf olarak elde etmiştir.

Magnezyum kaynakları

Mg, ıspanak başta olmak üzere koyu yeşil yapraklı sebzelerin klorofil kompleksi içinde bulunur. Gıdalar içinde yumurta, tavuk eti, peynir, kuruyemişler özellikle kabak çekirdeği, enginar, bamya, badem, soya fasulyesi, çekirdekler, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, balık, keten tohumu, karabuğday, kinoa, bazı meyveler, rafine edilmemiş tahıl taneleri gibi besinlerin içinde bolca bulunur. Günümüzde Mg'un doğal yollardan tüketimi gittikçe azalmaktadır. Gerek çevre kirliliği gerekse asit yağmurları, toprağın yanlış zirai uygulamalar sonucunda besinlerin yetersiz Mg içermesi, Mg mineralinin doğal yollardan alınımı azaltmaktadır (1).

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedli Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., fozyigit@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0062-4281

Magnezyum Malat

Magnezyum Malat, Mg ile malik asitin birleşiminden oluşur. Meyvelerde oldukça fazla bulunan Malik asid yorgunluğu giderici özelliklere sahiptir. Depresyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarına sahip bireylere önerilir.

Magnezyum Sitrat

Magnezyum sitrat, Mg ile sitrik asitten oluşan formdur. Çoğu diğer magnezyum takviyelerinin aksine, magnezyum sitratın asidik bir pH'sı vardır ve genellikle genel asiditeyi ayarlamak için bir gıda katkı maddesi olarak kullanılır. Magnezyum sitrat'ın ~% 13 Mg, kalanı sitrik asittir.

Magnezyumun bu formu, ozmozla kolonun içinden sıvı emilimini artırır ve kolonoskopi için ideal bir ortam hazırlar.

Magnezyum Glisinat

Magnezyum Glisinat, Mg ile bir amino asit olan glisinin tuzudur. magnezyum diglisinat, magnezyum bisiglisinat gibi formları mevcuttur. Hipomagnezemi tedavi etmek için ilk sırada tercih edilir. Oral yoldan kullanılır, diyaeye neden olmaz.

Magnezyum Oksit

Magnezyum oksit magnezyum sütü olarak bilinir. Hastalarda hiperasidite, dispepsi ve reflü yakınmaları için tercih edilir. Ancak biyoyararlanımı düşüktür (1).

Magnezyum Takviyelerinin Yan Etkileri

Mg takviyelerinin, yan/advers etki riski yönünden çoğu vakada önemli bir sakıncaları bulunmamaktadır. Ancak renal fonksiyonu sıkıntısı olan hastalarda Mg itrahi sağlıklı yapılamadığında hipermagnezemi gelişebilmektedir. Renal fonksiyonları normal olan bireylerde alınan Mg idrar yolu ile atılır. Yüksek doz Mg alımına bağlı gelişen toksisitede yorgunluk, daire gibi semptomlar görülebilmektedir (1).

SONUÇ

Kas iskelet sağlığı için son derece değerli olan bu mineralin yeterli alımı temel besin ögesi kaynaklarının iyi bilinmesi, kayıpları artıran ve emilimi azaltan durumların azaltılması, fark edilmesi, klinikte pek çok hastalığın sağaltımı yönünden son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Mustafa Evrensel. Ortomoleküler Tıp Yaklaşımıyla Magnezyum Takviyeleri Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy Volume 11, Number 3 : 2017
2. Toyoshima C, Mizutani T. Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. Nature 2004;430:529-35.
3. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 2003;24:47-66.
4. Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, et al. Are Dietary Supplements and Nutraceuticals Effective for Musculoskeletal Health and Cognitive Function? A Scoping Review. J Nutr Health Aging 2017;21(5):527- 538.
5. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. Am J Clin Pathol 1994;102:616-22.
6. Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. Biometals 2002;15:203-10.
7. Gülhan Eroğlu Samur. Vitaminler Mineraller Ve Sağlığımız. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
8. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın; 2016.
9. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. Med Sci (Basel). 2019 Apr 4;7(4):56. doi: 10.3390/medsci7040056. PMID: 30987399; PMCID: PMC6524065.
10. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. Clin Kidney J 2012;5(Suppl 1):15-24
11. Okuma, T.2001. Magnesium and bone strength. Nutrition 7/8: 679-680.
12. Miura T, Matsuzaki H, Suzuki K, et al. Long-term high intake of calcium reduces magnesium utilization in rats. Nutrition Research 1999; 19(9): 1363- 1369
13. Fawcett, WJ. Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and pharmacology. Br. J. Anaesth. 1999, 83, 302-320
14. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. Dis Mon 1988;34: 166-218.
15. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, et al. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000;294:1-26.
16. Nielsen FH. Relation between magnesium deficiency and sleep disorders and associated pathological chan-

- ges. In: Watson RR, ed. *Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet*. 1st ed. Amsterdam: Academic press; 2015. p.291-6.
17. Veronese N, Demurtas J, pesolillo G, et al. Magnesium and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. *Eur J Nutr*. 2020;59(1):263-72. [Cross-ref] [PubMed]
 18. Aikawa J. *Magnesium: its biologic significance*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1981.
 19. Mert T, Gunes Y, Guven M, et al. Effects of calcium and magnesium on peripheral nerve conduction. *Pol J Pharmacol* 2003;55:25-30.
 20. Potter JD, Robertson SP, Johnson JD. Magnesium and the regulation of muscle contraction. *Fed Proc* 1981; 40:2653-2656.
 21. Tolonen, M., 1990. *Vitamins and minerals in health and nutrition*. Ellis Horwood Limited, Market Cross House, Cooper Street, Chichester, West Sussex, PO 19 1 EB, England, 231p.
 22. Flynn, A., Power, P, 1985. *Nutritional aspects of minerals in bovine and human milks*. In "Developments in Dairy Chemistry-3", Edited by P.F. Fox, England, 405p.
 23. Boulis M, Boulis M, Clauw D. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211038433. doi:10.1177/21501327211038433
 24. Ashique S.Kumar S. Hussain A. et al. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *J. Health Popul. Nutr*. 2023, 42, 74.
 25. Fang X, Wang K, Han D, et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2016 Dec 8;14(1):210. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z. PMID: 27927203; PMCID: PMC5143460.
 26. McKee JA, Brewer RP, Macy GE, Phillips- Bute B, Campbell KA, Borel CO, et al. Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: A study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia. *Crit Care Med* 2005;33:661-6.
 27. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:2353-8.
 28. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003; 50:732-746
 29. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, et al. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87:206-10.
 30. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003;24:39-52.
 31. Kolterman O, Gray R, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981;68:957-69.
 32. Chaudhary PD, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res* 2010;134:119-129
 33. Kirii K, Iso H, Date C, et al. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr* 2010;29:99- 106.
 34. Thomas T, Pfeiffer AFH. Foods for the prevention of diabetes: how do they work? *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:25-49.
 35. Ma B, Lawson AB, Liese AD. Dairy magnesium and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006;164:449-458.
 36. Weglicki WB, Phillips TM, Mak IT, et al. Cytokines, neuropeptides, and reperfusion injury during magnesium deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1994;723:246-57.
 37. Demirtürk Z, Esen F. The Unknown Miracle of the Forgotten Element: "Magnesium and Immunity". *J Turk Soc Intens Care* 2017;15:47-52.
 38. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000;36:181-90.
 39. EFSA panel on Dietetic products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to magnesium and "hormonal health" (ID 243), reduction of tiredness and fatigue (ID 244), contribution to normal psychological functions (ID 245, 246), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 342), maintenance of normal blood pressure (ID 344, 366, 379), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 351), maintenance of the normal function of the immune system (ID 352), maintenance of normal blood pressure during pregnancy (ID 367), resistance to mental stress (ID 375, 381), reduction of gastric acid levels (ID 376), maintenance of normal fat metabolism (ID 378) and maintenance of normal muscle contraction (ID 380, ID 3083) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2010;8(10):1807.
 40. Ema M, et al. Alcohol-induced vascular damage of brain is ameliorated by administration of magnesium. *Alcohol* 1998; 15 : 95-103
 41. Faulkner JA, Larkin L.M, Claflin D.R, et al. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2007;34:1091–1096. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x.
 42. Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle and Nerve* 2005;32(4):431-42.
 43. Garrison SR, Dormuth CR, Morrow RL, et al. Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them: a sequence symmetry analysis. *Arch Intern Med* 2012;172(2):120-6.

44. Agus ZS. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(4):301-7
45. Chen HY, Cheng FC, Pan HC, et al. . Magnesium Enhances Exercise Performance via Increasing Glucose Availability in the Blood, Muscle, and Brain during Exercise. *PLoS ONE* 2014;9:e85486.
46. Yifeng Zhang, Jiankun Xu, Ling Qin, et al. Magnesium and osteoarthritis: from a new perspective. <http://dx.doi.org/10.21037/aoj.201> *Ann Joint* 2016;1:29
47. Castiglioni, S, Cazzaniga A, Albisetti, W Maier, J.A. Magnesium and osteoporosis: Current state of knowledge and future research directions. *Nutrients* 2013; 5,:3022–3033.
48. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009; 28:131–41. doi: 10.1080/07315724.2009.10719764
49. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas.* 2020; 140:55–63. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020
50. Scaturro D, Vitagliani F, Terrana P, et al. Does the association of therapeutic exercise and supplementation with sucrosomial magnesium improve posture and balance and prevent the risk of new falls? *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34:545–53. doi: 10.1007/s40520-021-01977
51. Dørup I, Clausen T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr.* (1991) 66:493–504. doi: 10.1079/bjn19910050
52. Manrique-Espinoza, B. Salinas-Rodriguez, A.; Rosas-Carrasco, O.; Gutierrez-Robledo, L.M.; Avila-Funes, J.A. Sarcopenia Is Associated With Physical and Mental Components of Health-Related Quality of Life in Older Adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017, 18, 636. e1–636.e5.
53. Merchant R.A. Chen M.Z. Wong B.L.L. et al. Relationship Between Fear of Falling, Fear-Related Activity Restriction, Frailty, and Sarcopenia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020, 68, 2602–2608
54. Brooks, S.V. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv. Physiol. Educ.* 2003, 27, 171–182.
55. Grosicki G.J. Zepeda C.S. Sundberg, C.W. Single muscle fibre contractile function with ageing. *J. Physiol.* 2022, 600, 5005–5026.
56. Ashique, S. Kumar S. Hussain A. et al. Taghizadeh-Hesary, F. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *J. Health Popul. Nutr.* 2023, 42, 74.

Türkan PAŞALI KİLİT¹

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir ve DM'li hastaların sayısı son yıllarda artmaya devam etmiştir (1). DM göz, böbrek, kalp, beyin ve iskelet kası gibi çeşitli organları etkileyerek komplikasyonlara yol açmaktadır (2). Diyabetes mellitus eklemlerle ilişkili çok sayıda komplikasyonla birlikte DM'nin iskelet kasında atrofiye (4) ve iskelet kaslarında enerji metabolizmasının bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (5). DM bireyde sonuç olarak kas zayıflığı ve egzersiz intoleransı gibi iskelet kası işlev bozukluğuna neden olur (6). Bu bölümde, DM' kas-iskelet sistemi üzerine etkileri anlatılmıştır.

DM İLİŞKİLİ KAS İSKELET HASTALIKLARI

DM ile ilişkili kas iskelet hastalıkları tablo: 1 de gösterilmiştir. Osteoporozda diyabetik bireylerde kemik sistemini etkileyen önemli sağlık sorunudur.

Tablo 1. DM İlişkili Kas İskelet Hastalıkları

EL
Karpal Tünel Sendromu
Dupuytoren Kontraktürü
Fleksör Tenosinovit (Tetik Parmak)
Diabetik Sklerodaktili
Kısıtlı eklem mobilitesi
OMUZ
Adeziv kapsülit
Rotator kuf Tendinopatisi
Kalsifik Tendinit
Kısıtlı eklem mobilitesi
ALT EKSTREMİTE
Nöropatik Artropati (ayak ve bilek)
DM kas infarktüsü (uyluk)
Dizin osteoartriti
OMURGA
Diffüz idiopatik hiperosteozis (olası)

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., turkandr@yahoo.com, ORCID iD :0000-0003-1126-7336

bulunabilir. Klinik uygulamada, kemik yoğunluğunu artırmak ve diyabetle ilişkili komplikasyonları azaltmak arasında bir denge sağlamak için kan glikoz seviyelerini düzenlemek önemlidir.

KAYNAKLAR

- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care*, 45(Suppl 1), S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. (2017). *Diabetes care*, 40(Suppl 1), S4–S5. <https://doi.org/10.2337/dc17-S0>.
- Shih HM, Tsai WC, Wu PY et al. Risk of rapid progression to dialysis in patients with type 2 diabetes mellitus with and without diabetes-related complications at diagnosis. *Sci Rep*. 2023 Sep 29;13(1):16366. doi: 10.1038/s41598-023-43513-z. PMID: 37773429; PMCID: PMC10541444.
- Kamei Y, Miura S, Suzuki M. et al. (2004). Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *The Journal of biological chemistry*, 279(39), 41114–41123. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400674200>.
- Oberbach A, Bossenz Y, Lehmann S, et al. (2006). Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(4), 895–900. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1854>.
- Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, Wolfel EE, Hitt WR. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(6):875-881.
- Zyluk A, Puchalski P. Hand disorders associated with diabetes: a review. *Acta Orthop Belg*. 2015;81(2):191-196.
- Ghasemi-Rad M, Nosair E, Vegh A, et al. (2014). A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment. *World journal of radiology*, 6(6), 284–300. <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i6.284>.
- Chammas M, Bousquet P, Renard E, et al. (1995). Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *The Journal of hand surgery*, 20(1), 109–114. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(05\)80068-1](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(05)80068-1).
- Perkins BA, Olalaye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(3):565-569. doi:10.2337/diacare.25.3.565.
- Chammas M., Bousquet P, Renard E, et al. (1995). Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *The Journal of hand surgery*, 20(1), 109–114. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(05\)80068-1](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(05)80068-1).
- Comi G, Lozza L, Galardi G, et al.(1985). Presence of carpal tunnel syndrome in diabetics: effect of age, sex, diabetes duration and polyneuropathy. *Acta diabetologica latina*, 22(3), 259–262. <https://doi.org/10.1007/BF02590778>.
- Gamstedt A, Holm-Glad J, Ohlson CG, et al. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1993;234(2):189-193. doi:10.1111/j.1365-2796.1993.tb00729.x.
- Stamboulis E, Voumvourakis K, Andrikopoulou A, et al. Association between asymptomatic median mono-neuropathy and diabetic polyneuropathy severity in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):41-43. doi:10.1016/j.jns.2008.11.006.
- Burge P, Hoy G, Regan P, et al.Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79(2):206-210. doi:10.1302/0301-620x.79b2.6990.
- Noble J, Heathcote JG, Cohen H. Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg Br*. 1984;66(3):322-325. doi:10.1302/0301-620X.66B3.6725338.
- Erol K, Uğurlu H. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda El Komplikasyonları ve Klinik Verilerle İlişkisi. *Aegean J Med Sci* 2020; 2:67- 73.
- Kirazlı Y. Diyabetik El Rehabilitasyonu. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences*, 2011;14, Özel Sayı; 7-11.
- Yosipovitch G, Yosipovitch Z, Karp M, et al. Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes. *J Rheumatol*. 1990;17(7):951-952.
- Vance MC, Tucker JJ, Harness NG. The association of hemoglobin A1c with the prevalence of stenosing flexor tenosynovitis. *J Hand Surg Am*. 2012;37(9):1765-1769. doi: 10.1016/j.jhssa.2012.06.007.
- Stahl S, Kanter Y, Karnielli E. Outcome of trigger finger treatment in diabetes. *J Diabetes Complications*. 1997;11(5):287-290. doi:10.1016/s1056-8727(96)00076-1.
- Jelinek JE. The skin in diabetes. *Diabet Med*. 1993;10(3):201-213. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00048.x.
- Seibold JR. Digital sclerosis in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1357-1361. doi:10.1002/art.1780251112.
- Kapoor A, Sibbitt WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Semin Arthritis Rheum*. 1989;18(3):168-180. doi:10.1016/0049-0172(89)90059-0.
- Zuckerman JD, Rokito A. Frozen shoulder: a consensus definition. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20(2):322-325. doi: 10.1016/j.jse.2010.07.008.
- Huang YP, Fann CY, Chiu YH, et al. Association of diabetes mellitus with the risk of developing adhesive capsulitis of the shoulder: a longitudinal population-based followup study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1197-1202. doi:10.1002/acr.21938.
- Teunis T, Lubberts B, Reilly BT, et al.A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. *J Shoulder Elbow Surg*.

- 2014;23(12):1913-1921. doi: 10.1016/j.jse.2014.08.001.
28. Adriaanse MC, Drewes HW, van der Heide I, et al. The impact of comorbid chronic conditions on quality of life in type 2 diabetes patients. *Qual Life Res.* 2016;25(1):175-182. doi:10.1007/s11136-015-1061-0.
 29. Shen PC, Chang PC, Jou IM, et al. Hand tendinopathy risk factors in Taiwan: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(1): e13795. doi:10.1097/MD.00000000000013795.
 30. Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med.* 2009;20(7):718-721. doi: 10.1016/j.ejim.2009.08.001.
 31. Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2002;112(6):487-490. doi:10.1016/s0002-9343(02)01045-8.
 32. Holte KB, Juel NG, Brox JI, et al. Hand, shoulder and back stiffness in long-term type 1 diabetes; cross-sectional association with skin collagen advanced glycation end-products. The Dialong study. *J Diabetes Complications.* 2017;31(9):1408-1414. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.007.
 33. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318(20):1315-1321. doi:10.1056/NEJM198805193182007.
 34. Chaudhuri KR, Davidson AR, Morris IM. Limited joint mobility and carpal tunnel syndrome in insulin-dependent diabetes. *Br J Rheumatol.* 1989;28(3):191-194. doi:10.1093/rheumatology/28.3.191
 35. Sheu A, Greenfield JR, White CP, et al. Contributors to impaired bone health in type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2023;34(1):34-48. doi: 10.1016/j.tem.2022.11.003.
 36. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, et al. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:122. Published 2020 Mar 24. doi:10.3389/fendo.2020.00122.
 37. Losada-Grande E, Hawley S, Soldevila B, et al.(2017) Insulin use and excess fracture risk in patients with type 2 diabetes: a propensity-matched cohort analysis. *Sci Rep* 7(1):3781.
 38. Iki M, Fujita Y, Kouda K, et al. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone.* 2017;105:18-25. doi:10.1016/j.bone.2017.08.007.
 39. Liu M, Lu Y, Cheng X, et al. Relationship between abnormal glucose metabolism and osteoporosis in Han Chinese men over the age of 50 years. *Clin Interv Aging.* 2019; 14:445-451. Published 2019 Feb 25. doi:10.2147/CIA.S164021.
 40. Jang M, Kim H, Lea S, et al. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):61. Published 2018 Sep 5. doi:10.1186/s12902-018-0290-y.
 41. Cui R, Zhou L, Li Z, et al. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density. *Clin Interv Aging.* 2016; 11:887-895. Published 2016 Jul 4. doi:10.2147/CIA.S103845.
 42. Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(5):319-332. doi:10.1007/s10654-012-9674-x.



Temporal Kemiğin Konjenital Anomalileri

Mümtaz Taner TORUN¹

GİRİŞ

Temporal kemik kranyumun lateral duvarlarını şekillendirerek zigomatik arkus yapısına katkıda bulunur. İşitme ve denge sistemlerine ait yapılar bu kemikte bulunmaktadır. Temporal kemik anatomik olarak skuamöz, timpanik, mastoid ve petröz olmak üzere 4 bölümde incelenebilir. Skuamöz bölüm; fossa temporalisin büyük kısmını oluşturarak arkus zigomaticusun yapısına katılır. Petröz bölüm kompakt yapıda olup koklea, vestibül, semisürküler kanallar, fasyal ve karotis kanallarını saran parçadır. Mastoid bölüm temporal kemiğin posteriorunda bulunur, değişik derecelerde trabekülize ve pnömotizedir. Timpanik bölüm ise timpanik kavitenin bir duvarı ile eksternal kulak kanalını oluşturur. İç kulak yapıları ve orta kulakta bulunan kemikçikler de temporal kemik içerisinde incelenmektedir. Temporal kemiğin konjenital anomalileri sendromik ya da non-sendromik hastalıklarla ilişkili olabilir. Kemik anomalilerine aurikula, dış kulak yolu ve orta kulak ile ilişkili patolojiler eşlik edebilir.

KULAK VE TEMPORAL KEMİK EMBRİYOLOJİSİ

İç kulak gelişimi, gebeliğin 3. haftasının sonlarında otik plakodun oluşmasıyla başlar. Otik plakodun alttaki mezenkim içine invajinasyonu ile otik çukur ortaya çıkar. Otik çukur genişler, yüzeyindeki açıklığın kapanır ve otik vezikül (otokist) meydana gelir. Koklear kanal 6. haftada gelişmeye başlar. Yedinci haftada kokleanın birinci turu oluşmuştur ve 8. haftanın sonunda kokleanın 2,5 turu tamamlanmış olur. Yedinci hafta boyunca koklear kanal epitel hücreleri farklılaşarak Corti organını oluşturur. Koklear kanalı çevreleyen mezenkim 10. haftada vakuolizasyona uğrayarak skala vestibuli ve skala timpaniyi oluşturan kıvrıma farklılaşır. Nihai koklear yapı 26. haftada tamamlanır. Bu arada otik vezikülün dorsal bölgesi endolenfatik keseyi oluşturur (26. gün civarında) ve kalan otik vezikül utriküle farklılaşır. Gelişimin 6. haftasında, otik vezikülün utriküler kısmından yarım daire kanalları (YDK) divertiküle olur. Bu çıkıntılarının merkezi bölgesi kayna-

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD., mtorun@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5194-4234

Ayrıca, baş ve boyun bölgesinde hipertelorizm, blefaroptozis gibi karakteristik kraniyofasiyal anomaliler, blefarofimoz, yüksek kemerli kaşlar, yarık dudak/damak ve kraniosinostoz görülür (50). İnterskaler septum eksikliği olan bilateral koklear malformasyonlar, lateral koklea duvarının düzleşmesi ve lateral YDK'lerin yokluğu, anormal stapes, dismorfik ossiküler zincir, inkudomalleolar fiksasyon ve oval pencere atrezisi saptanan temporal kemik anomalileri arasında yer alır (51).

Pierre Robin Sendromu: Mikrognati, glossoptozis ve hava yolu tıkanıklığı üçlüsünden oluşur. Anormal stapes tabanı, inkus ve malleus ankilozu, hipoplazik modiolus, geniş vestibüler akuaduktus, lateral YDK'lerin aplazisi ve fasiyal sinirin anormal seyri görülebilir (52).

Treacher Collins Sendromu: Mandibulofasiyal disostoz olarak da bilinen kraniyofasiyal gelişimin nadir görülen otozomal dominant bir bozukluğudur. Simetrik kulak kepçesi deformiteleri en yaygın kulak anormalliyedir, ancak hastalarda orta kulaklar genellikle hipoplaziktir, malforme ossiküler zincir, hipoplazik timpanik membran ve anormal mastoid pnömatizasyonu olabilir (53). Koklea genellikle normaldir.

SONUÇ

Temporal kemik karmaşık bir anatomiye sahip olup, iç kulak, orta kulak ve denge sistemine ait yapıları içermektedir. Farklı kısımlarının farklı embriyonik orjinden gelişmesi nedeniyle çeşitli konjenital malformasyonları görülmektedir. Bunlar bir sendromun parçası olabildiği gibi sporadik vakalar olarak da görülebilmektedir. Temporal kemik anomalilerinde en sık görülen klinik bulgu işitme kaybıdır. Yenidoğanda saptanan işitme kayıplarında konjenital temporal kemik anomalileri dikkatle araştırılmalı işitme rehabilitasyonu hızla sağlanmalıdır. İşitme kaybı ve buna bağlı konuşma problemleri bireyin ileri yaşamında ciddi sıkıntılara neden olmakta, er-

ken müdahalelerle bu en aza indirilebilmektedir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde bu malformasyonlar artık daha hızlı teşhis edilebilmektedir. Ayrıca temporal kemik malformasyonlarının dış ve orta kulak anomalileri ile birlikteliğinin de sık olduğu unutulmamalıdır. Özellikle sendromik anomaliler başta olmak üzere temporal kemik malformasyonlarında hasta yönetimi kulak burun boğaz, pediatri, genetik ve dil-konuşma terapisti gibi farklı disiplinlerle ortak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Klockars T, Rautio J. Embryology and epidemiology of microtia. *Facial Plast Surg.* 2009 Aug;25(3):145-8.
2. Wu J, Zhang R, Zhang Q, et al. Epidemiological analysis of microtia: a retrospective study in 345 patients in China. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Mar;74(3):275-8.
3. Genc S, Kahraman E, Ozel HE, et al. Microtia and congenital aural atresia. *J Craniofac Surg.* 2012 Nov;23(6):1733-5.
4. Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE. Distribution of associated component abnormalities in cases with unclassified multiple ("syndromic") anota/microtia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 May;75(5):639-47.
5. Suutarla S, Rautio J, Ritvanen A, et al. Microtia in Finland: Comparison of characteristics in different populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Aug;71(8):1211-7.
6. Zhang TY, Bulstrode N, Chang KW, et al. International consensus recommendations on microtia, aural atresia and functional ear reconstruction. *J Int Adv Otol.* 2019 Aug;15(2):204-208.
7. Tahiri Y, Reinisch J. Porous polyethylene ear reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2019 Apr;46(2):223-230.
8. Casale G, Nicholas BD, Kesser BW. Acquired ear canal cholesteatoma in congenital aural atresia/stenosis. *Otol Neurotol.* 2014; 35: 1474-9.
9. Yin D, Li C, Juan H, et al. Morphological characteristics of osseous external auditory canal and its relationship with external auditory canal cholesteatoma in patients with congenital aural stenosis. *Otol Neurotol.* 2017; 38: 1528-34.
10. Zhang L, Gao N, Yin Y, et al. Bone conduction hearing in congenital aural atresia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Jul;273(7):1697-703.
11. Totten DJ, Marinelli JP, Carlson ML. Incidence of congenital stapes footplate fixation since 1970: a population-based study. *Otol Neurotol.* 2020;41(4):489-493.
12. Cremers CWRJ, Teunissen E. The impact of a syndromal diagnosis on surgery for congenital minor ear anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1991;22(1):59-74.

13. Teunissen EB, Cremers WR. Classification of congenital middle ear anomalies. Report on 144 ears. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993 Aug;102(8 Pt 1):606-12.
14. Sennaroglu L, Bajin MD, Atay G, et al. Oval window atresia: a novel surgical approach and pathognomonic radiological finding. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 May;78(5):769-76.
15. Pappas DG Jr, Pappas DG Sr, Hedlin G. Round window atresia in association with congenital stapes fixation. *Laryngoscope*. 1998; 108(8 Pt 1):1115-1118.
16. Borrmann A, Arnold W. Non-syndromal round window atresia: an autosomal dominant genetic disorder with variable penetrance? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(9):1103-1108.
17. Wong WK, Salkeld L, Flint D. Isolated congenital round window atresia: Report of 2 cases. *Ear Nose Throat J*. 2020 Aug;99(7):433-436.
18. Sennaroglu L, Bajin MD. Classification and current management of inner ear malformations. *Balkan Med J*. 2017 Sep 29;34(5):397-411.
19. Phelps PD, King A, Michaels L. Cochlear dysplasia and meningitis. *Am J Otol*. 1994;15:551-7.
20. Sennaroglu L, Colletti V, Manrique M, et al. Auditory brainstem implantation in children and non-neurofibromatosis type 2 patients: A consensus statement. *Otol Neurotol*. 2011 Feb;32(2):187-91.
21. Sennaroglu L. Histopathology of inner ear malformations: Do we have enough evidence to explain pathophysiology? *Cochlear Implants Int*. 2016;17(1):3-20.
22. Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 2002; 112:2230-41.
23. Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, et al. Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol*. 1998 Apr;53(4):268-73.
24. Nance WE, Setleff R, McLeod A, et al. X-linked mixed deafness with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971;7:64-9.
25. Phelps PD, Reardon W, Pembrey M, et al. X-linked deafness, stapes gushers and a distinctive defect of the inner ear. *Neuroradiology* 1991;33:326-30.
26. Sennaroglu L, Sarac S, Ergin T. Surgical results of cochlear implantation in malformed cochlea. *Otol Neurotol*. 2006;27:615-23.
27. Casselman JW, Offeciers EF, De Foer B, et al. CT and MR imaging of congenital abnormalities of the inner ear and internal auditory canal. *Eur J Radiol*. 2001 Nov;40(2):94-104.
28. Okuno T, Takahashi H, Shibahara Y, et al. Temporal bone histopathologic findings in Alagille's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Feb;116(2):217-20.
29. Propst EJ, Blaser S, Gordon KA, et al. Temporal bone findings on computed tomography imaging in branchio-oto-renal syndrome. *Laryngoscope* 2005;115:1855-62.
30. Phelps PD, Annis JA, Robinson PJ. Imaging for cochlear implants. *Br J Radiol*. 1990;63:512-6.
31. Casselman JW, Offeciers FE, Govaerts PJ, et al. Aplasia and hypoplasia of the vestibulocochlear nerve: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1997;202:773-81.
32. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, et al. Branchio-otorenal syndrome: The mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat*. 2004;23:582-9.
33. D'Arco F, Talenti G, Lakshmanan R, et al. Do measurements of inner ear structures help in the diagnosis of inner ear malformations? A review of literature. *Otol Neurotol*. 2017;38(10):e384-92.
34. Ceruti S, Stinckens C, Cremers CWRJ, et al. Temporal bone anomalies in the branchio-oto-renal syndrome: detailed computed tomographic and magnetic resonance imaging findings. *Otol Neurotol*. 2002;23:200-7.
35. Ostri B, Johnsen T, Bergmann I. Temporal bone findings in a family with branchio-oto-renal syndrome (BOR). *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991;16:163-7.
36. Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: A review. *J Paediatr Child Health*. 2014 Jul;50(7):504-11.
37. Ha J, Ong F, Wood B, et al. Radiologic and audiologic findings in the temporal bone of patients with CHARGE syndrome. *Ochsner J*. 2016;16(2):125-9.
38. Kontorinis G, Lenarz T, Giourgias A, et al. Outcomes and special considerations of cochlear implantation in waardenburg syndrome. *Otol Neurotol*. 2011 Aug;32(6):951-5.
39. Cullen RD, Zdanski C, Roush P, et al. Cochlear implants in Waardenburg syndrome. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1273-5.
40. Oysu C, Oysu A, Aslan I, et al. Temporal bone imaging findings in Waardenburg's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001 May 11;58(3):215-21.
41. Madden C, Halsted MJ, Hopkin RJ, et al. Temporal bone abnormalities associated with hearing loss in Waardenburg syndrome. *Laryngoscope*. 2003 Nov;113(11):2035-41.
42. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1281-9.
43. Blaser S, Propst EJ, Martin D, et al. Inner ear dysplasia is common in children with Down syndrome (trisomy 21). *Laryngoscope*. 2006 Dec;116(12):2113-9.
44. Intrapromkul J, Aygun N, Tunkel DE, et al. Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome. *Pediatr Radiol*. 2012 Dec;42(12):1449-55.
45. D'Arco F, Youssef A, Ioannidou E, et al. Temporal bone and intracranial abnormalities in syndromic causes of hearing loss: an updated guide. *Eur J Radiol*. 2020 Feb;123:108803.
46. Verheij E, Elden L, Crowley TB, et al. Anatomic malformations of the middle and inner ear in 22q11.2 deletion syndrome: case series and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Mar 15;39(5):928-34.
47. Bisdas S, Lenarz M, Lenarz T, et al. Inner ear abnormalities in patients with Goldenhar syndrome. *Otol Neurotol*. 2005 May;26(3):398-404.
48. Hennersdorf F, Friese N, Löwenheim H, et al. Temporal bone changes in patients with Goldenhar syndrome with special emphasis on inner ear abnormalities. *Otol Neurotol*. 2014 Jun;35(5):826-30.

49. Rooryck C, Diaz-Font A, Osborn DPS, et al. Mutations in lectin complement pathway genes COLEC11 and MASP1 cause 3MC syndrome. *Nat Genet.* 2011 Mar;43(3):197–203.
50. Atik T, Koparir A, Bademci G, et al. Novel MASP1 mutations are associated with an expanded phenotype in 3MC1 syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Sep 30;10:128.
51. Talenti G, Pinelli L, Davies B, et al. Petrous bone CT findings in patient with 3MC syndrome. *Otol Neurotol.* 2018;39:e743–5.
52. Gruen PM, Carranza A, Karmody CS, et al. Anomalies of the ear in the Pierre Robin triad. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:605–13.
53. Rosa F, Coutinho MB, Ferreira JP, et al. Ear malformations, hearing loss and hearing rehabilitation in children with Treacher Collins syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016;67:142–7.



Kas Distrofileri ve Beslenme Yaklaşımları

Uğur GÜNŞEN¹

MÜSKÜLER DİSTROFİLER

Müsküler distrofi (MD)'ler, iskelet kas hücrelerinin yıkımına bağlı endomizyal doku artışı görülen, ilerleyen kas kaybı, farklı kas gruplarında görülen kas güçsüzlüğü ve dejenerasyonu ile karakterize olmuş, farklı şiddette hastalık seyri gözlenen ve klinik olarak genetik heterojenitenin olduğu kalıtsal bir hastalık grubudur (1-5). Bazıları doğumda belirti verip hızla ilerleyerek ölümlü sonuçlanırken, bazıları ise yavaş gidişat gösterip geç erişkin döneme kadar belirti vermeyebilir. MD'ler diğer nöromüsküler hastalıklardan genetik geçişli primer miyopati olmaları, kas liflerinde dejenerasyon ve ölümün olması ile ayrılırlar (5).

MD'de iskelet kas dokusu temelde etkilenen doku olsa da, kalp kası, düz kas ve beyin dokusunda da yapısal ve fonksiyonel anormallikler görülebilmektedir (6,7,4). MD'leri sınıflandırmak için; yaş, etkilediği kas grubu, genetik sebep, kalıtım şekli ve hastalığın ilerleme hızı kullanılmaktadır (8).

Klinik seyirleri farklı olan ve en çok kas kaybının gözlemlendiği kas grubuna göre MD'ler; *Duchen-*

ne (DMD), *Becker* (BMD), *Limb-girdle* (LGMD), *Konjenital* (CMD), *Fasio-skapulo-humeral*, *Miyotonik*, *Okülo-faringeal*, *Distal* ve *Emery-Dreifuss* (EDMD) olmak üzere dokuz gruba ayrılır (9,10,1). MD'ler kalıtsal özelliklerine göre; otozomal baskın (OD), otozomal çekinik (OR) ve X'e bağlı çekinik (XR) olarak 3 gruba ayrılırlar. Ancak bazı hastalıkların birden fazla kalıtım şekli göstermeleri nedeniyle klinik özelliklerine göre iki grupta da incelenebilir (11).

Dünya genelinde en sık görülen MD tipi; X'e bağlı aktarılan DMD'dir. DMD'nin ardından, grup olarak LGMD'ler ikinci en sık MD grubudur (12,13,1). Türkiye'de de en sık görülen MD'ler DMD'nin ardından otozomal resesif aktarılan LGMD (LGMD2) grubudur (14). Coğrafi farklılıklar göstermesine rağmen, kümülatif olarak LGMD2 grubunun prevalansı yaklaşık 15.000'de birdir (15). Akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde LGMD2 grubunun prevalansı daha yüksek (1:8.250) kabul edilmektedir. Bu oran, LGMD2 grubunun ülkemizde sık görüldüğünü göstermektedir (14).

¹ Prof. Dr., T.C.Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ugunsen@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9858-6019

KAYNAKLAR

1. Emery A.E. The muscular dystrophies. *British Medical Journal*. 1998;317(7164): 991-995.
2. Coral-Vazquez R et al. Disruption of the sarcoglycan-sarcospan complex in vascular smooth muscle: a novel mechanism for cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Cell*. 1999;98:465-474.
3. Michele DE et al. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature*. 2002;418:417-422.
4. Esapa CT, Bentham GRB, Schröder JE, Stephan K, Blake DJ. The effects of posttranslational processing on dystroglycan synthesis and trafficking. *FEBS Lett*. 2003;555:209-216.
5. Sarnat H.B. (2004). Muscular dystrophies. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Saunders; 69-2060.
6. Coral-Vazquez R ve ark. Disruption of the sarcoglycan-sarcospan complex in vascular smooth muscle: a novel mechanism for cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Cell*. 1999;98:465-474.
7. Michele DE ve ark. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature*. 2002;418:417-422.
8. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2000;23:1456-1471.
9. Department of Health and Human Services (2006). Report to Congress on Implementation of the Muscular Community Assistance, Research and Education Amendments of 2001. National Institutes of Health.
10. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394 (10213):2025-2038. doi:10.1016/S0140-6736(19)32910-1
11. Mc Nally EM, Tovbin JA. Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy Workshop (Workshop report). *Neuromuscular Disorders*. 2004;14:442-448.
12. Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, Prella A, Morandi L, Rodolico C, et al. (2008). Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Human Mutation*. 2008;29(2):258-266.
13. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. (2009). Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009;132(Pt 11): 3175-3186.
14. Dincer, P. (2006) Consanguinity and Neuromuscular Disorders in Turkey[Bildirir]. 11th International Congress on Neuromuscular Disease (ICNMD). Istanbul, Türkiye.
15. Nigro V. Molecular bases of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Acta Myologica*. 2003;22(2):35-42.
16. Hoffman EP, ve ark. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51:919-928.
17. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*. 2002;82:291-329.
18. Bansal D, Campbell K. Dysferlin and the plasma membrane repair in muscle dystrophy. *Trends Cell Biol*. 2004;14:206-213.
19. Argov Z, Sadeh M, Mazor K, Soffer D, Kahana E, Eisenberg I, Rosenbaum SM, Richard I, Beckmann J, Keers S, Bashir R, Bushby K, Rosemann H. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. *Brain*. 2000;123:1229-1237.
20. Duggan DJ, Hoffmann EP. Autosomal recessive muscular dystrophy and mutations of the sarcoglycan complex. *Neuromuscul Disord*. 1996;6:475-482.
21. Lim LE, Duclos F, Allamand V ve ark. -Sarcoglycan (43 DAG): characterization and involvement in a recessive form of limb-girdle muscular dystrophy linked to chromosome 4q12. *Nat Genet*. 1995;11:257-265.
22. Bönnemann CG, Modi R, Noguchi S ve ark. -sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. *Nat Genet*. 1995;11:266-273.
23. Jung D, Leturcq E, Sunada Y, Duclos F, Tome FM, Momaw C, Merlini L, Azibi K, Chaouch M, Slaughter C, Fardeau M, Kaplan JC, Campbell KP. Absence of gammasarcoglycan (35 DAG) in autosomal recessive muscular dystrophy linked to chromosome 13q12. *FEBS Lett*. 1996;381:15-20.
24. Kapoor S, Tatke M, Aggorwal S, Gupta A. Beta-sarcoglycanopathy. *Indian J Pediatr* 2005;72:71-74.
25. Sharma MC, Manan R, Singh NG, Gulati S, Karla V, Sarkar C. Sarcoglycanopathies: An enigmatic form of muscular dystrophy- A report of 7 cases. *Neurology India*. 2004;52:446-449.
26. Draviam RA, Wang B, Shand SH, Watkins SC. -Sarcoglycan is recycled from the plasma membrane in the absence of sarcoglycan complex assembly. *Traffic*. 2006;7:793-810.
27. Ozawa E, Mizuno Y, Hagiwara Y, Sasaoka T, Yoshida M. Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex. *Muscle Nerve*. 2005;32:563-576.
28. Roberts RG, Coffey AJ, Bobrow M, Bentley DR. Exon structure of the human dystrophin gene. *Genomics* 1993;16:536-538.
29. Kılıç Z. Nöromusküler Hastalıklarda Kardiyak Etkilenme. *T Klin J Ped Sp Iss*. 2003;1:263 -267.
30. Bar S, Barnea E, Levy Z, Neuman S, Yaffe D, Nudel U. A novel product of the Duchenne muscular dystrophy gene which greatly differs from the isoforms in its structure and tissue distribution. *Biochem J*. 1990;272:557-560.
31. Koenig M, Kunkel LM. Detailed analysis of the repeat domain of dystrophin reveals four potential hinge segments that may confer flexibility. *J Biol Chem*. 1990;265:4560-4566.
32. Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signal strength and integrity for the sarcolemma. *Circ Res*. 2004;94:1023-1031.
33. Stradal T, Kranewitter W, Winder SJ, Gimona M. CH domains revisited. *FEBS Lett*. 1998;431:134-137.
34. Jung D, Yang B, Meyer J, Chamberlain JS, Campbell KP. Identification and characterization of the dyst-

- rophin anchoring site on β -dystroglycan. *J Biol Chem.* 1995;270:27305-27310.
35. Ishikawa-Sakurai M, Yoshida M, Imamura M, Davies KE, Ozawa E. ZZ domain is essentially required for the physiological binding of dystrophin and utrophin to β -dystroglycan. *Hum Mol Genet.* 2004;13:693-702.
 36. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clin Pediatrics (Phila).* 2010;49(2):177-179. doi: 10.1177/0009922809347777.
 37. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S. Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Pharmacological and Psychosocial Management. *The Lancet Neurology.* 2010;9(1): 77-93.
 38. Cohn RD, Campell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000; 23:1456-1471.
 39. Lisak RP, Truong D, Carroll WM, & Bhidayasiri, R. (2016). *International neurology* (Second edition). Wiley.
 40. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin related proteins in muscle. *Physiol Rev.* 2002;82:291-329.
 41. Chaturvedi LS, Mkhherjee M, Srivastava S, Mittal RD, Mittal B. Point mutation and polymorphism in Duchenne/Becker muscular dystrophy (D/BMD) patients. *Exp Mol Med.* 2001;Dec 31-33.
 42. Grady RM, Grange RW, Lau KS, Maimone MM, Nichol MC, Stull JT, Sanes JR. Role for A-Dystrobrevin in the Pathogenesis of Dystrophin-Dependent Muscular Dystrophies. *Nature Cell Biology.* 1999;1(4):215-220.
 43. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and Mutations: One Gene, Several Proteins, Multiple Phenotypes. *The Lancet Neurology.* 2003;2(12):731-740.
 44. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S. Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 2: Implementation of Multidisciplinary care. *The Lancet Neurology.* 2010;9(2):177-189.
 45. Salera F.M. Nutritional Challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients.* 2017;9(6):594.
 46. Sarrazin E, von der Hagen M, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2014;18:38-44.
 47. Griffiths RD, Edwards RHT. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Dis. Child.* 1988;63:1256-1258.
 48. West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, Andrews J, Meaney FJ, Oleszek J, Miller LA, Matthews D, DiGuseppi C. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2013;163:1759-1763.
 49. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM Jr, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am. J. Phys. Med. Rehab.* 1995;74:70-92.
 50. Willig TN, Carlier L, Legrand M, Riviere H, Navarro J. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993;35:1074-1082.
 51. Poruk KE, Davis RH, Smart AL, Chisum BS, Lasalle BA, Chan GM, Reyna SP, Swoboda KJ. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul. Disord.* 2012;22:966-973.
 52. Pane M, Vasta I, Messina S, Sorletti D, Aloysius A, Sciarra F, Mangiola F, Kinali M, Ricci E, Mercuri E. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2006;10:231-236.
 53. Shimizu-Fujiwara M, Komaki H, Nakagawa E, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Fujisaki T, Tokita Y, Kubota N, Shimazaki R, Sato K, Ishikawa T, Goto K, Mochizuki H, Takanoha S, Ogata K, Kawai M, Konagaya M, Miyazaki T, Tataru K, Sugai K, Sasaki M. Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2012;34:206-212. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.05.005>
 54. Eiholzer U, Boltshauser E, Frey D, Molinari L, Zachmann M. (1988). Short stature: a common feature in Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Pediatr.* 147:602-605.
 55. Nagel BHP, Mortier W, Elmlinger M, Wollmann HA, Schmitt K, Ranke MB. Short stature in Duchenne muscular dystrophy: a study of 34 patients. *Acta Paediatr.* 1999;88:62-65.
 56. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul. Disord.* 2006;16:249-255.
 57. Stewart L, Mckay N, Dunlop C, Daly H, Almond S. (2006). Guidelines on Dietetic Assessment and Monitoring of Children with Special Needs and Faltering Growth. Birmingham: British Dietetic Association.
 58. Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. (2017). Nutritional challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients.* 9:594.
 59. Leroy-Willig A, Willig TN, Henry-Feugeas MC, Frouin V, Marinier E, Boulrier E, Barzic F, Schouman-Claeys E, Syrota A. (1997). Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magn. Reson. Imaging.* 15:737-744.
 60. Pichiecchio A, Uggetti C, Egitto MG, Berardinelli A, Orcesi S, Gorni KOT, Zanardi C, Tagliabue A. (2002). Quantitative MR evaluation of body composition in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. Radiol.* 12:2704-2709.
 61. Mok, E., Beghin, L., Gachon, P., Daubrosse, C., Fontan, J.E., Cuisset, J.M., Gottrand, F. & Hankard, R. (2006a) Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am. J. Clin. Nutr.* 83:65-69.
 62. Davidson ZE, Truby H. (2009). A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *J Hum Nutr Diet.* 22, 383-393.

63. Pessolano FA, Suarez AA, Monteiro SG, Mesa L, Dubrovsky A, Roncoroni AJ, De Vito, EL. (2003). Nutritional assessment of patients with neuromuscular diseases. *Am. J. Phys. Med. Rehab.* 82:182-185.
64. Almond, S., Allott, L. & Hall, K. (2007) Feeding children with neurodisabilities. In Clinical Paediatric Dietetics, 3rd edn. Eds V. Shaw & M. Lawson, pp. 566-587. Carlton, Victoria:Blackwell Publishing.
65. Davis J, Samuels E, Mullins L. (2015). Nutrition considerations in Duchenne muscular dystrophy. *Nutr. Clin. Pract.* 30:511-521.
66. Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. (2011). Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Br J Nutr.* 105:1486-1491.
67. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Pediatric Obesity. In: Kleinman, RE., Greer, FR., editors. Pediatric nutrition. 7th. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014. p.827.
68. Moore GE, Lindenmayer AW, McConchie GA, Ryan MM, Davidson ZE. (2016). Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neuromuscul. Disord.* 26: 395–404.
69. Hankard R, Gottrand F, Turck D, Carpentier A, Romon M, Farriaux JP. Resting energy expenditure and energy substrate utilization in children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Res.* 1996;40:29-33.
70. Desilva S, Drachman DB, Mellits D, Kuncl RW. (1987). Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. Long-term benefit. *Arch. Neurol.* 44: 818-822.
71. Angelini C. (2007). The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve.* 36: 424-435.
72. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, Rogol AD, Rutter MM, Tseng B. (2011). Endocrine aspect of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 21: 298-303.
73. Moxley RTIII, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, Baumbach C, McDonald C, Sussman M, Wade C. (2005). Practice Parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 64: 13-20.
74. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, Lanzi G, Angelini C. (2000). A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 23:1344-1347.
75. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. (2005). Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am. J. Phys. Med. Rehab.* 84: 843-850.
76. Truby H, Baic S, DeLooy A, Fox KR, Livingstone MBE, Logan CM, MacDonald IA, Morgan LM, Taylor MA, Millward DJ. (2006). Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC 'diet trials'. *Br. Med. J.* 332: 1309-1311.
77. Griffiths RD, Edwards RH. (1988). A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Dis. Child.* 63: 1256-1258.
78. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Total diet approach to healthy eating (2013). *J. Acad. Nutr. Diet.* 134: 307-317.
79. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition guidance for healthy children ages 2 to 11 years (2014). *J. Acad. Nutr. Diet.* 114: 1257-1276.
80. Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, Sciarra F, Mangiola F, Kinali M, Bertini E, Bertini ES, Mercuri EM. (2008). Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul. Disord.* 18: 389-393.
81. Jones K, Pitceathly RDS, Rose MR, McGowan S, Hill M, Badrising UA, Hughes T. (2016). Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD004303.
82. Toussaint M, Davidson Z, Bouvoie V, Evenepoel N, Haan J, Soudon P. (2016). Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disabil Rehabil.* 38: 2052-62.
83. Van den Engel-Hoek L, de Groot IJM, de Swart B, Erasmus CE. Feeding and swallowing disorders in pediatric neuromuscular diseases: An Overview. *J. Neuromuscul. Dis.* (2015). 9; 2:357-369.
84. Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. (2013). Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed by validated questionnaire. *Int J Lang Commun Disord.* 48: 240-46.
85. Birnkrant D, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 17(3): 251-267.
86. Mehta NM, Ndeyman H, Tarrant S, Graham RJ. (2016). Nutritional status and nutrient intake challenges in children with spinal muscular atrophy. *Pediatr. Neurol.* 57: 80-83.
87. Gonzalez-Bermejo J, Lofaso F, Falaize L, Lejaille M, Raphael JC, Similowski T, Melchior JC. (2005). Resting energy expenditure in Duchenne patients using home mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 25: 682-687.
88. Hilton T, Orr RD, Perkin RM, Ashwal S. (1993) End of life care in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Neurol.* 9: 165-177.
89. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. (2005). The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Paediatr.* 15: 292-300.
90. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. (2010). Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr.* 29:60–64.
91. Davis J, Samuels E, Mullins L. (2015). Nutrition Considerations in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrition in Clinical Practice.* 30(4): 511-521.
92. Kraus D, Wong BL, Horn PS, Kaul A. (2016). Consti-

- pation in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, diagnosis, and treatment. *J Pediatr.* 171:183-188.
93. Borrelli O, Salvia G, Mancini V, Santoro L, Tagliente F, Romeo EF, Cucchiara S. Evolution of gastric electrical features and gastric emptying in children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:695-702.
 94. Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasniewicz J, Cottafava R. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: Response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos. Int.* (2011); 22:529-539.
 95. Shimizu-Fujiwara M, Komaki H, Nakagawa E, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Fujisaki T, Tokita Y, Kubota N, Shimazaki R, Sato K, Ishikawa T, Goto K, Mochizuki H, Takanoha S, Ogata K, Kawai M, Konagaya M, Miyazaki T, Tatara K, Sugai K, Sasaki M. Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* (2012); 34: 206.
 96. Zanardi MC, RìTagliabue A, Orcesi S, Berardinelli A, Uggetti C, Pichiecchio A. Body composition and energy expenditure in Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003;57:273-278.
 97. Motoki T, Motohashi YS, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Murata M, Sasaki M. Treatable renal failure found in non-ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(10):754-7.
 98. Söderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, Karlsson J, Kroskmark AK, Tulinius M, Swolin-Eide D. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2007;17(11-12):919-928.
 99. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004;34:593-598.
 100. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, editors. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 101. Ekici BY, Köseoğlu SZA. Duchenne Musküler Distrofisi olan çocuklarda güncel tıbbi beslenme tedavisi ve önemi. *European Journal of Science and Technology.* 2022;41:436-441.



Kemik ve Eklem Hastalıklarında Beslenme

Uğur GÜNŞEN¹

KEMİĞİN YAPISI

Kemikler; kemik doku, kemik iliği ve bunları çevreleyen bir bağ doku olan periosteumdan oluşan oldukça damarlı ve sinirlerle donatılmış organlardır (1,2). Kemik, insan vücudunun yapısal bütünlüğünü sağlar, hayati organları korur ve kasların çalışmasını kolaylaştırır ve günlük olarak üzerine binen yüklere dayanabilecek dayanıklılığa sahip olmalıdır (3). Ayrıca, ayakta durmaktan koşmaya kadar tüm hareketi mümkün kılacak şekilde hafif ve uyarlanabilir olmalıdır. Kalsiyumun kabaca %99'u iskelette bulunduğundan kemik, kalsiyum ve fosfor için bir depolama kabıdır (4). Dolayısıyla insan vücudundaki mineral homeostazisinde ve asit-baz regülasyonunda hayati bir rol oynamaktadır (5). Vücudu koruyan, destekleyen ve hareketini sağlayan iskelet sisteminin bir bileşeni olan kemik, aynı zamanda kanın oluşumunu sağlayan kemik iliği gibi özelleşmiş dokular için de bir koruma ve üretim bölgesidir (1,2).

Kemik iki ayrı bölümden oluşmaktadır: kortikal (%80) ve trabeküler veya süngerimsi kemik (%20) (Şekil 1). Kortikal kemik, yoğun ve sağlam olan dış kemiktir. Süngerimsi kemik ise süngerimsidir ve kemikteki petek benzeri plaka ve kemikteki ilik bölmesindeki çubuk ağından oluşur (5). Kortikal kemik, öncelikle eklem ve omurların sonunda bulunur. Süngerimsi kemik ise uzun kemiklerin, omurların ve leğen kemiği gibi yassı kemiklerin uçlarında bulunur. Kemik yapısı yaklaşık olarak %70 oranında genetik olarak belirlenir (2). Ancak kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve daha spesifik olarak pik kemik kütlesi (PBM), endojen ve fiziksel aktivite, hormonlar ve yetersiz beslenme gibi eksojen faktörler nedeniyle değişebilmektedir (5).

Taze kemik ortalama % 25 su, % 30 organik madde ve % 45 inorganik maddeden oluşur (6,7). Organik matriks kemiğin kuru ağırlığının % 30-35'ini oluşturur. Bunun da % 90-95'i su bazlı solüsyonlarla kaynatılınca jelatine dönüşebilen Tip I kollajen formundadır. Kollajen olmayan önemli organik maddeler arasında kondroitin sülfat, keratan sülfat, hiyaluronik asit gibi glikozaminoglikanlar, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini gibi glikoproteinler, interlökin 1 (IL-1) ve IL-6 gibi sitokinler ile Dönüştürücü Büyüme Faktör- β (TGF- β) ailesi, Koloni Uyarıcı

¹ Prof. Dr., T.C.Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ugunsen@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9858-6019

KAYNAKLAR

- Barrere F, Van Blitterswijk CA, Groot K. Bone regeneration: Molecular and Cellular Interactions with Calcium Phosphate Ceramics. *International Journal of Nanomedicine*. 2006; 1: 317-332.
- Tunçay Ekin Ö. Biyomimetik yöntemle bor katkılı doku iskelelerinin geliştirilmesi ve kemik doku mühendisliğindeki etkinliklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. 2013; 4-7, Ankara.
- Walsh JS. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery*. 2015; 33: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.10.010>.
- Bonjour J-P. Review Article Nutritional disturbance in acid-base balance and osteoporosis: a hypothesis that disregards the essential homeostatic role of the kidney. *Br J Nutr*. 2013; 110: 1168-1177. <https://doi.org/10.1017/S0007114513000962>.
- Wilson-Barnes SL, Susan A. Lanham-New SA, Lambert H. Modifiable risk factors for bone health & fragility fractures. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2022; 36: 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2022.101758>
- Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. Fogelman I. et al. eds. *Radiolucide and Hybrid Bone Imaging*. Springer Press. Berlin-Heidelberg, 2012, p.30-55.
- William OR. Functional anatomy and physiology of domestic animals. Fourth edition. 2009, p.179-198.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 77: 1256-1275.
- Hadjidakis JD, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1092: 385-396.
- Fradson RD, Spurgeon TL. Anatomy and Physiology of Farm Animals. Fifth edition. 1992, p. 55-81.
- İnsal B, Pişkin İ. Kemik dokusunun fizyolojisi. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*. 2017; 28(1): 28-32.
- Eroschenko VP. diFiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle. 10.baskı, Palme Yayınevi, Ankara. 2008.
- Bassett JM, Colville T. Clinical anatomy and physiology for veterinary technicians. 2002. p.95-118.
- Bayliss L, Mahoney DJ, Monk P, (2012). Normal bone physiology, remodeling and its hormonal regulation. *Surgery*. 2012; 30(2): 47-53.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 131-139.
- Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: Regulators of immune responses and bone physiology. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1143: 123-150.
- Topaloğlu U, Ketani MA, Güney Saruhan B. Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*. 2017; 10(1): 62-71.
- Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016; 20(6): 846-852.
- Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2017; 5(11): 908-923.
- Kong YY, Williams JB, Penninger MJ. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today*. 2010; 21(10): 495-502.
- Anderson JJ, Rondano P, Holmes A. Roles of diet and physical activity in the prevention of osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996; 103: 65-74.
- Bailey DA, Martin AD, McKay HA et al. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 2245-2250.
- Viljakainen HT. Factors influencing bone mass accrual: focus on nutritional aspects. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016; 75: 415-419.
- Herwana E, Setiabudy R, Soegondo S, Baziad A, Hidayat A. Soy isoflavone supplementation reduces RANKL/OPG ratio on postmenopausal women with osteopenia. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 12(4): 1820-1827.
- Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019; 38(1): 1-18.
- Rachner TD, Kasimir-Bauer S, Göbel A, et al. Prognostic value of RANKL/OPG serum levels and disseminated tumor cells in nonmetastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019; 25(4): 136-1378.
- Graham TR, Otero-Marah VA, Chung LW, Agrawal KC, Davis R, Abdel-Mageed AB. PI3K/Akt-dependent transcriptional regulation and activation of BMP-2-Smad signaling by NF- κ B in metastatic prostate cancer cells. *The Prostate*. 2009; 69(2): 168-180.
- Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Fernández-Vilabrille S, et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders. *Calcified Tissue International*. 2021; 108(4): 439-451.
- Yari Z, Tabibi H, Najafi I, Hedayati M, Movahedian M. Effects of isoflavones on bone turnover markers in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial. *International Urology and Nephrology*. 2020; 52(7): 1367-1376.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis is a serious public health issue. The past 10 years have seen great advances in our understanding of its epidemiology, pathophysiology, and treatment, and further advances are rapidly being made. Clinical assessment will probably evolve from decisions mainly being made on the basis of bone densitometry, to use of algorithms of absolute osteoporosis. *Lancet*. 2006; 367(9527): 2010-2018.
- Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015; 99: 11-15.
- Graham TR, Otero-Marah VA, Chung LW, Agrawal KC, Davis R, Abdel-Mageed AB. PI3K/Akt-dependent transcriptional regulation and activation of BMP-2-Smad signaling by NF- κ B in metastatic prostate cancer cells. *The Prostate*. 2009; 69(2): 168-180.
- Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Fernández-Vil-

- labrille S, et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders. *Calcified Tissue International*. 2021; 108(4): 439-451.
34. Brändström H, Björkman T, Ljunggren Ö. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001; 280(3): 831-835.
 35. Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. OPG and Srankl serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008; 23(5): 715-720.
 36. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Molecular Medicine Reports*. 2015; 11(5): 3212-3218.
 37. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997; 390(6656): 17-179.
 38. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423(6937): 337-342.
 39. Noh D, Lim Y, Lee H, Kim H, Kwon O. Soybean-hop alleviates estrogen deficiency-related bone loss and metabolic dysfunction in ovariectomized rats fed a high-fat diet. *Molecules*. 2018; 23(5): 1205.
 40. Bitto A, Burnett B, Polito F, et al. Effects of genistein aglycone in osteoporotic, ovariectomized rats: a comparison with alendronate, raloxifene and oestradiol. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 155(6): 896-905.
 41. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(8): 462-474. doi: 10.1038/nrrheum.2015.48.
 42. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42(3): 467-475. doi:10.1016/j.bone.2007.11.001.
 43. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis: A journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 2359-2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
 44. Papadopoulou SK, Papadimitriou K, Voulgaridou G, Georgaki E, Tsotidou E, Zantidou O, Papandreou D. Exercise and nutrition impact on osteoporosis and sarcopenia-The incidence of osteosarcopenia: A narrative review. *Nutrients*. 2021; 13: 1-14. <https://doi.org/10.3390/nu13124499>.
 45. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1726-1733.
 46. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, Muratore M, Casciaro S. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016; 7: 171-181.
 47. Gao Y, Patil S, Jia J. The development of molecular biology of osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 8182.
 48. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clin. Geriatr. Med*. 2017; 33: 17-26.
 49. Hunter GR, Singh H, Carter SJ, Bryan DR, Fisher G. Sarcopenia and its implications for Metabolic Health. *J. Obes*. 2019; 2019: 8031705.
 50. Aaseth J, Boivin G, Andersen O. Osteoporosis and trace elements—an overview. *J Trace Elem Med Biol*. 2012; 26(2-3):149-152. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.03.017
 51. Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Do only calcium and vitamin D matter? Micronutrients in the diet of inflammatory bowel diseases patients and the risk of osteoporosis. *Nutrients*. 2021; 13(2): 525. doi: 10.3390/nu13020525
 52. Zhang H, Wang A, Shen G, Wang X, Liu G, Yang F, et al. Hepcidin-induced reduction in iron content and PG-C-1beta expression negatively regulates osteoclast differentiation to play a protective role in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(8): 11296-11314. doi: 10.18632/aging.202817
 53. Ceylan MN, Akdas S, Yazihan N. Is zinc an important trace element on bonerelated diseases and complications? A meta-analysis and systematic review from serum level, dietary intake, and supplementation aspects. *Biol Trace Elem Res*. 2021; 199(2): 535-549. doi: 10.1007/s12011-020-02193-w
 54. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kerschhan-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J*. 2020; 19: 1017-1037.
 55. Mankin HJ, Radin EL. Structure and Function of Joints. D. J. McCarty ve W. J. Kopman (Ed.). *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lea&Febige.1993. s:181-197.
 56. Rogers J. The Paleopathology of Joint Disease. M. Cox ve S. Mays (Ed.). *Human Osteology in Archaeology and Forensic Science*. London: Greenwich Medical Media Ltd.2000. s.163-182.
 57. Doherty M, Jones A, Cawston TE. Osteoarthritis In: *Textbook of Rheumatology*, Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. Oxford University Pres; 1998. s.1515-1553.
 58. Savcı A, Bilik Ö. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Geriatrik Değerlendirme. *Deuhyo Ed*. 2014; 7: 156-163.
 59. Erdal ÖD. Eklem hastalıkları ve yaşam biçimi arasındaki ilişkiler: Anadolu neolitik topluluklarından örnekler. *Edebiyat Fakültesi Dergisi*. 2007; 24(2): 77-93.
 60. Altındağ Ö, Sirmatel Ö, Tabur H. Diz osteoartriti olan hastalarda demografik özellikler ve klinik parametrelerle ilişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006; 3: 62-66.
 61. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(2): 92-101.
 62. Göğüş F. Osteoartroz. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, Ed. İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul. 2005. p.1012-1015.
 63. Hizmetli S, Tel H, Tel H, Yıldırım M. Self-care agency

- and status to maintain activities of daily living elderly people with osteoarthritis. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 15: 27-32.
64. Scrivo R, Vasile M, Müller-Ladner U, Neumann E, Valesini G. Rheumatic diseases and obesity: adipocytokines as potential comorbidity biomarkers for cardiovascular diseases. *Mediators of inflammation*. 2013; 2013.
 65. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas*. 2016; 89: 22-28.
 66. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: Comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(1): 59-66.
 67. Lespasio MJ, Piuzzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino AJ, Mont MA. Knee osteoarthritis: a primer. *Perm J* 2017; 21: 16-183.
 68. Morris JL, Letson HL, Gillman R, Hazratwala K, Wilkinson M, McEwen P, et al. The CNS theory of osteoarthritis: opportunities beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(3): 331-336.
 69. Sun X, Zhen X, Hu X, Li Y, Gu S, Gu Y, Dong H. Osteoarthritis in the middle-aged and elderly in China: prevalence and influencing factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23): 4701.
 70. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27(2): 230-9.
 71. Karataş T, Yılmaz E, Polat Ü. Osteoartrit yönetimi, yaşam kalitesi ve hemşirenin destekleyici rolü. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2022; 29(2): 265-271, doi: 10.17343/sdutfd.1017250
 72. Marcora S, Lemmey AB, Maddison PJ. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2005; 24(3): 442-454.
 73. Gómez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, Valverde J, et al. Nutritional status in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2001; 68(5): 403-409.
 74. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*. 1998; 27: 18-24.
 75. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376: 1094-1108.
 76. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70(1): 8-14.
 77. Bustamante MF, Agustín-Perez M, Cedola F, et al. Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemporary clinical trials communications*. 2020; 17: 100524.
 78. Oğur H, Günaydın R, Rakıçoğlu N. Romatoid artritli kadın hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Bes Diy Derg*. 2020; 48(1): 63-72.
 79. Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomedical Reports*. 2017; 7(4): 325-330.
 80. Hirschfeld Hp, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017; 28(10): 2781-2790.
 81. Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience. *Aging Med (Milton)*. 2019; 2(3): 147-156.
 82. Kutsal YG, Özdemir O, Sarıdoğan FM, Günendi Z, Küçükdeveci AA, Kirazlı Y, et al. Osteosarkopeni: Klinik perspektif. *Türk j Osteoporos*. 2020; 26(2): 47-57.
 83. Can B, Şanlıer N. Osteosarkopenide Beslenme Yaklaşımları: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*. 2022; 7(4): 1216-1225.
 84. Harris SS, Dowson-Hudges B. Weight, body composition and bone density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 1996; 59: 428-432.
 85. Manzoni P, Brambilla P, Pietrobelli A, Beccaria L, Bianchessi A, Mora S, Chiumello G. Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 603-607.
 86. Milos G, Moergeli H, Sob C, et al. Positive effect of Teriparatide on areal bone mineral density in young women with anorexia nervosa: a pilot study. *Calcif Tissue Int*. 2021; 108: 595-604. <https://doi.org/10.1007/S00223-020-00791-3>.
 87. Park JH, Song YM, Sung J, Lee K, Kim YS, Kim T, et al. The association between fat and lean mass and bone mineral density: The Healthy Twin Study. *Bone*. 2012; 50: 1006-1011.
 88. Yoo HJ, Park MS, Yang SJ, Kim TN, Lim K Il, Kang HJ, et al. The differential relationship between fat mass and bone mineral density by gender and menopausal status. *J Bone Miner Metab*. 2012; 30: 47-53.
 89. Hu WW, Zhang H, Wang C, Gu JM, Yue H, Ke YH, et al. Lean mass predicts hip geometry and bone mineral density in Chinese men and women and age comparisons of body composition. *J Clin Densitom* 2012;15:434-42.
 90. Kılınçarslan MG, Şahin EM, Sarıgül B, Kocaoğlu SB. Postmenopozal Türk Kadınlarında Vücut Kompozisyonu ve Fiziksel Aktivitenin Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlişkisi. *Türk J Osteoporos*. 2020; 26: 70-74.
 91. Liu Y, Xu Y, Wen Y, Guan K, Ling W, He L, et al. Association of weight-adjusted body fat and fat distribution with bone mineral density in middle-aged Chinese adults: A cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e63339.
 92. Chain A, Crivelli M, Faerstein E, Bezerra FF. Association between fat mass and bone mineral density among Brazilian women differs by menopausal status: The Pró-Saúde Study. *Nutrition* 2017;33:14-9.
 93. Ho-Pham LT, Nguyen UDT, Nguyen TV. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 30-38.
 94. Gümüş K, Ünsal A. Osteoartritli bireylerin günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014; 20: 117-124.
 95. Koçak B, Yüksel A. Kemik-eklem hastalıklarının obezite ile ilişkisi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*. 2021. 3(1): 97-100. doi: 10.33308/2687248X.202131205.
 96. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. *European*

- Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 57: 554-565.
97. Sarıbay GF, Başaran A, Akin S, Korkusuz F. Beslenme ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2005; 33(2): 57-69.
 98. Cloutier GR, Barr SI. Protein and bone health: Literature review and counseling implications. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2003; 64: 5-11.
 99. Massey LK. Dietary animal and plant protein and human bone health: A whole foods approach. *Journal of Nutrition*. 2003; 133: 862-865.
 100. Skov AR, Haulrik N, Toubro S, Molgaard C, Astrup A: Effect of protein intake on bone mineralization during weight loss: A 6 -month trial. *Obesity Research*. 2002;10: 432-438.
 101. Bunker VW. The role of nutrition in osteoporosis. *British Journal of Biomedical Science*. 1994;51: 228-240.
 102. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzka V. Protein intake: effects on bone mineral density and the rate of bone loss in elderly women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 77: 1517-1525.
 103. Wohl GR, Loehrke L, VVatkins BA, Zernicke RF. Effects of high-fat diet on mature bone mineral content, structure, and mechanical properties. *Calcified Tissue International*. 1998; 63: 74-79.
 104. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 1984; 311: 1601-1606. <https://doi.org/10.1056/NEJM198412203112503>.
 105. Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, et al. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5227-5233. <https://doi.org/10.1210/JCEM.86.11.8050>.
 106. Legroux I, Cortet B. Factors influencing bone loss in anorexia nervosa: assessment and therapeutic options. *RMD Open*. 2019; 5: 001009. <https://doi.org/10.1136/RMDOPEN-2019-001009>.
 107. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med* 2017; 15. <https://doi.org/10.1186/S12916-016-0766-4>.
 108. Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiol Behav*. 2008; 94(2): 270-275.
 109. Elma Ö, Tümkaya Yılmaz S, Deliens T, Coppieters I, Clarys P, Nijs J, et al. Do nutritional factors interact with chronic musculoskeletal pain? A systematic review. *J Clin Med*. 2020; 9(3): 702.
 110. Kutsal YG, Özdemir O, Saridoğan FM, Günendi Z, Küçükdeveci AA, Kirazlı Y, et al. Osteosarkopeni: Klinik perspektif. *Türk j Osteoporos*. 2020; 26(2): 47-57.
 111. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini a, et al; SPRINTT Consortium. Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(1): 35-42.
 112. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia sarcopenia Muscle*. 2020; 11(3): 609-618.
 113. Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014; 65(2): 139-148.
 114. Chew J, Yeo A, Yew S, Tan CN, Lim JP, Hafizah Ismail N, et al. Nutrition mediates the relationship between osteosarcopenia and frailty: a pathway analysis. *Nutrients*. 2020; 12(10): 2957.
 115. Logue DM, Madigan SM, Melin A, et al. Low energy availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance. *Nutrients*. 2020;12. <https://doi.org/10.3390/NU12030835>.
 116. Mountjoy M, Sundgot-Borgen JK, Burke LM, et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *Br J Sports Med*. 2018; 52: 687-697. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099193>.
 117. Carruth BR and Skinner JD: Dietary intake of females recovered from disordered eating. *Journal of the American Dietetic Association*. 1997; 97: A17.
 118. Sarazin M, Alexandre C, Thomas T. Influence on bone metabolism of dietary trace elements, protein, fat, carbohydrates, and vitamins. *Joint Bone Spine*. 2000; 67: 408-418.
 119. Trichopoulou A, Georgiou E, Bassiakos Y, Lipworth L, Lagiou P, Proukakis C, Trichopoulos D: Energy intake and monounsaturated fat in relation to bone mineral density among women and men in Greece. *Preventive Medicine*. 1997; 26: 395-400.
 120. He J, Wang Y, Feng M, et al. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis-a cross section multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(12) :2901-2908.
 121. Rondanelli M, Perdoni F, Peroni G, Caporali R, Gasparri C, Riva A, et al. Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *Clin Nutr*. 2021; 40(3):661-689.
 122. Darling AL, Manders RJE, Sahni S, et al. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int* 2019; 30: 741-761. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04933-8>.
 123. Papageorgiou M, Dolan E, Elliott-Sale KJ, Sale C. Reduced energy availability: implications for bone health in physically active populations. *Eur J Nutr*. 2018;57:847e59. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1498-8>.
 124. Frassetto L, Banerjee T, Powe N, Sebastian A. Acid balance, dietary acid load, and bone effects-A controversial subject. *Nutrients*. 2018; 10: 517. <https://doi.org/10.3390/nu10040517>.
 125. Galchenko A, Gapparova K, Sidorova E. The influence of vegetarian and vegan diets on the state of bone mineral density in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;1-17. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1996330>.
 126. Yoo JI, Lee KH, Choi Y, Lee J, Park YG. Poor dietary protein intake in elderly population with sarcopenia and osteosarcopenia: a nationwide population-based study. *J Bone Metab*. 2020; 27(4): 301-310.
 127. Berner La, Becker g, Wise M, Doi j. Characterization of dietary protein among older adults in the United states:

- amount, animal sources, and meal patterns. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(6):809-15.
128. Granic A, Mendonça N, Sayer AA, Hill TR, Davies K, Siervo M, et al. Effects of dietary patterns and low protein intake on sarcopenia risk in the very old: the Newcastle 85+ study. *Clin Nutr.* 2020; 39(1): 166-173.
 129. Kaner G, Çalık G, Eren E, Gerdan V. Romatoid artritte tıbbi beslenme tedavisine yönelik yaklaşımlar. *Bes Diy Derg.* 2021; 49(1): 75-81.
 130. Çalık, Y, Yazıcı S, Baş E, Ataoğlu S. Postmenopozal kadınlarda lipid düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki. *Düzce Tıp dergisi.* 2010; 12(2): 30-35.
 131. Diascro Jr DD, Vogel RL, Johnson TE, Witherup KM, Pitzenger SM, Rutledge SJ, Prescott DJ, Rodan GA, Schmidt A: High fatty acid content in rabbit serum is responsible for the differentiation of the osteoblasts into adipocyte-like cells. *J Bone Miner Res.*1998;13: 96-106.
 132. Demer LL, Perhami F. Arterial calcification in face of osteoporosis in aging: can we blame oxidized lipids? *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8: 312-314.
 133. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL: Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2346-2348.
 134. Cerrahoğlu L, Duruöz MT, Şenocak İ: Postmenopozal osteoporozda yüksek kolesterol düzeyi ile kemik mineral yoğunluğunun ilişkisi. *Türk Fiz Reh Dergisi.* 2000;12: 23-27.
 135. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J.* 2002; 49: 211-217.
 136. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS: Lipid levels and bone mineral density. *The American Journal of Medicine.* 2002; 118: 1414-1418.
 137. Linos A, Kaklamani V, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 1077-1082.
 138. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: Can diet influence disease development and clinical manifestations? *Nutrients.* 2020; 12(5): 1456.
 139. Lavado-Garcia JM, Roncero-Martin R, Moran JM, Pedrera-Canal M, Aliaga I, Leal-Hernández O, Martin, S.R, Canal-Macias ML. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid dietary intake is positively associated with bone mineral density in normal and osteopenic Spanish women. *PLoS ONE.* 2018; 13: 0190539.
 140. Roncero-Martin R, Aliaga I, Moran J, Puerto-Parejo L, Rey-Sánchez P, de la Luz Canal-Macias M, Sánchez-Fernández A, Pedrera-Zamorano J, López-Espuela F, Vera V, et al. Plasma fatty acids and quantitative ultrasound, DXA and pQCT derived parameters in postmenopausal Spanish women. *Nutrients.* 2021; 13: 1454.
 141. Shen D, Zhang X, Li Z, Bai H, Chen L. Effects of omega-3 fatty acids on bone turnover markers in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2017; 20(6): 522-527.
 142. Gómez EF, Kaufer-Horwitz M, Mancera-Chávez GE. Medical Nutrition Therapy for Rheumatic Disease. In: Mahan KL, Raymond JL, editors. *Krause's Food & The Nutrition Care Process-E Book.* 14th ed. Kanada: *Elsevier Health Sciences*; p.2017.
 143. Cruz-jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zú-Iga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International sarcopenia Initiative (EWG-SOp and IWGs). *Age Ageing.* 2014; 43(6): 748-759.
 144. Fonolla-Joya J, Reyes-García R, García-Martín A, López-Huertas E, Muoz-Torres M. Daily intake of milk enriched with n-3 fatty acids, oleic acid, and calcium improves metabolic and bone biomarkers in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2016; 35(6): 529-536.
 145. Sadeghi O, Djafarian K, Ghorabi S, Khodadost M, Nasiri M, Shab-Bidars. Dietary intake of fish, n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis on observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(8): 1320-1333.
 146. Aaseth J, Boivin G, Andersen O. Osteoporosis and trace elements-an overview. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2012; 26: 149-152.
 147. Tessier AJ, Chevalier S. An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrients.* 2018; 10(8): 1099.
 148. Makida K, Nishida Y, Morita D, Ochiai S, Higuchi Y, Seki T, et al. Low energy irradiation of narrow-range UV-LED prevents osteosarcopenia associated with vitamin D deficiency in senescence accelerated mouse prone 6. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 11892.
 149. Abidin NZ, Mitra SR. Total VS. Bioavailable: determining a better 25(OH)D index in association with bone density and muscle mass in postmenopausal women. *Metabolites.* 2020; 11(1): 23.
 150. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017; 28(10): 2781-2790.
 151. LeBoff M, Greenspan S, Insogna K, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022. <https://doi.org/10.1007/S00198-021-05900-Y>
 152. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014; 383: 146-155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61647-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61647-5)
 153. Khaw K, Stewart A, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(8): 438-447. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
 154. Manios Y, Moschonis G, Mavrogianni C, van den Heuvel E, Singh-Povel CM, Kiely M, Cashman KD. Reduced-fat Gouda-type cheese enriched with vitamin D₃ effectively prevents vitamin D deficiency during winter months in postmenopausal women in Greece. *Eur. J. Nutr.* 2017; 56: 2367-2377.

155. Moran JM. Nutrition and Women's Bone Health. *Nutrients*. 2022; 14: 763. <https://doi.org/10.3390/nu14040763>
156. Sharma J, Heagerty R. Stress fracture: A review of the pathophysiology, epidemiology and management options. *J Fract Sprains*. 2017. Available: <https://www.researchgate.net/publication/320719800>
157. Silk LN, Greene DA, Baker MK. The effect of calcium or calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy males: a systematic review and meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metabol*. 2015; 25: 510-524. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2014-0202>
158. Wilson G, Fraser W, Sharma A, et al. Markers of bone health, renal function, liver function, anthropometry and perception of mood: a comparison between flat and national hunt Jockeys. *Int J Sports Med*. 2012; 34: 453-459. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321898>
159. Vallibhakara, S.A.-O, Nakpalat K, Sophonsritsuk A, Tantitham C, Vallibhakara O. Effect of vitamin e supplement on bone turnover markers in postmenopausal osteopenic women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021; 13: 4226.
160. Kim D, Han A, Park Y. Association of dietary total antioxidant capacity with bone mass and osteoporosis risk in Korean women: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Nutrients*. 2021; 13: 1149.
161. Aksu M, Yöney B. Romatoid artrit güncel beslenme yaklaşımları. *Current Perspectives on Health Sciences*. 2023; 4(3): 96-103.
162. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007; 7(1): 59-64.
163. Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, Batta A, Kaur S. Assessment of vitamin D in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *J Nat Sci Biol Med*. 2018; 9(1): 54-58.
164. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106(1): 58-75.
165. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062-2072. <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
166. Yabancı N, Pekcan G. Adölesanlarda beslenme durumu ile fiziksel aktivite düzeyinin vücut bileşimi ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Aile ve Toplum*. 2010; 11(6): -20.
167. Massey LK, Hollingbery PW. Acute effects of dietary caffeine and sucrose on urinary mineral excretion of healthy adolescents. *Nutr Res*. 1998; 8: 1005.
168. Hoover PA, Wabber CE, Beaumont LE, and Blake JM. Postmenopausal bone mineral density: Relationship to calcium intake, calcium absorption, residual estrogen, body composition and physical activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1996; 74: 911-917.
169. Marusic A, Kos K, Stavljenic A, Vukicevic S. Acute zinc deficiency and trabecular bone loss in rats with talc granulomatosis. *Nutr Abs Rev*. 1993; 63(4): 338.
170. Specker BL. Evidence for an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2009; 11: 1539-1544. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650111022>.
171. Green JH, Booth C, Bunning R. Acute effect of high-calcium milk with or without additional magnesium, or calcium phosphate on parathyroid hormone and biochemical markers of bone resorption. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57: 61-68. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601501>.
172. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997; 315: 1255-1260. <https://doi.org/10.1136/BMJ.315.7118.1255>.
173. Lambert HL, Eastell R, Karnik K, et al. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-month randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 455-462. <https://doi.org/10.1093/AJCN/87.2.455>.
174. Aloia J, Bojadziewski T, Yusupov E, et al. The relative influence of calcium intake and vitamin D status on serum parathyroid hormone and bone turnover biomarkers in a double-blind, placebo-controlled parallel group, longitudinal factorial design. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2010; 95: 3216-3224. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1294>.
175. Kanady W, Barańska A, Błaszczuk A, et al. Effects of soy isoflavones on biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal women: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(10): 5346.
176. Herwana E, Setiabudy R, Soegondo S, Baziad A, Hidayat A. Soy isoflavone supplementation reduces RANKL/OPG ratio on postmenopausal women with osteopenia. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 12(4): 1820-1827.
177. Lv Z, Yan S, Li G, Liu D, Guo Y. Genistein improves the reproductive performance and bone status of breeder hens during the late egg-laying period. *Poultry Science*. 2019, 98(12): 7022-7029.
178. Nakai S, Fujita M, Kamei Y. Health promotion effects of soy isoflavones. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2020; 66(6): 502-507.
179. Scheiber MD, Liu JH, Subbiah M, Rebar RW, Setchell KD. Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. *Menopause*. 2001; 8(5): 384-392.
180. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Molecular Medicine Reports*. 2015; 11(5): 3212-3218.
181. Hooshyar SH, Tobeiha M, Jafarnejad S. Soy Isoflavones and Bone Health: Focus on the RANKL/RANK/OPG Pathway. *BioMed Research International*. 2022; 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/8862278>
182. Nayeem F, Chen N-W, Nagamani M, Anderson KE, Lu LJ-W. Daidzein and genistein have differential ef-

- fects in decreasing whole body bone mineral density but had no effect on hip and spine density in premenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Research*. 2019; 68: 70-81.
183. Chen W-F, Wong M-S. Genistein modulates the effects of parathyroid hormone in human osteoblastic SaOS-2 cells. *British Journal of Nutrition*. 2006; 95(6): 1039-1047.
 184. Tit DM, Bungau S, Iovan C, et al. Effects of the hormone replacement therapy and of soy isoflavones on bone resorption in postmenopause. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7(10): 297.
 185. Santos M, Florencio-Silva R, Medeiros V, et al. Effects of different doses of soy isoflavones on bone tissue of ovariectomized rats. *Climacteric*. 2014; 17(4): 393-401.
 186. Lanham-New SA, Lambert H, Frassetto L. Potassium. *Advances in Nutrition*. 2012; 3: 820. <https://doi.org/10.3945/AN.112.003012>.
 187. Martiniakova M, Babikova M, Mondockova V, et al. The role of macronutrients, micronutrients and flavonoid polyphenols in the prevention and treatment of osteoporosis. *Nutrients*. 2022; 14. <https://doi.org/10.3390/NU14030523>.
 188. Nieves JW. Osteoporosis: The role of micronutrients. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81. <https://doi.org/10.1093/AJCN/81.5.1232>.
 189. Pietschmann N, Rijntjes E, Hoeg A, Stoedter M, Schweizer U, Seemann P, et al. Selenoprotein P is the essential selenium transporter for bones. *Metallomics*. 2014; 6(5): 1043-9. doi: 10.1039/C4MT00003J
 190. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010, 31(3): 266-300. doi: 10.1210/er.2009-0024
 191. Zhou H, Wang T, Li Q, Li D. Prevention of keshan disease by selenium supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 186(1): 98-105. doi: 10.1007/s12011-018-1302-5.
 192. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(3): 165-76. doi: 10.1038/s41574-019-0311-6
 193. Galvez-Fernandez M, Grau-Perez M, Garcia-Barrera T, Ramirez-Acosta S, Gomez-Ariza JL, Perez-Gomez B, et al. Arsenic, cadmium, and selenium exposures and bone mineral density-related endpoints: The HORTEGA study. *Free Radic Biol Med*. 2021; 162: 392-400. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.318
 194. Wang Y, Xie D, Li J, Long H, Wu J, Wu Z, et al. Association between dietary selenium intake and the prevalence of osteoporosis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20(1): 585. doi: 10.1186/s12891-019-2958-5
 195. Xue G, Liu R. Association between dietary selenium intake and bone mineral density in the US general population. *Ann Transl Med*. 2022; 10(16): 869. doi:10.21037/atm-22-3441
 196. Peng S, Zhang G, Wang D. Association of selenium intake with bone mineral density and osteoporosis. The national health and nutrition examination survey. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. 1-11. Doi. 10.3389/fendo.2023.1251838
 197. Wolf RL, Cauley JA, Pettinger M, Jackson R, Lacroix A, Leboff MS, et al. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(3): 581-588. doi: 10.1093/ajcn/82.3.581
 198. Walsh JS, Jacques RM, Schomburg L, Hill TR, Mathers JC, Williams GR, et al. Effect of selenium supplementation on musculoskeletal health in older women: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Healthy Longev*. 2021; 2(4): 212-221. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00051-9
 199. Xie H, Wang N, He H, Yang Z, Wu J, Yang T, et al. The association between selenium and bone health: a meta-analysis. *Bone Joint Res*. 2023; 12(7): 423-432. doi: 10.1302/2046-3758.127.BJR-2022-0420.R1
 200. Zhang J, Munger RG, West NA, Cutler DR, Wengreen HJ, Corcoran CD. Antioxidant intake and risk of osteoporotic hip fracture in Utah: an effect modified by smoking status. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(1): 9-17. doi: 10.1093/aje/kwj005
 201. Hardcastle AC, Aucott L, Fraser WD, et al. Dietary patterns, bone resorption and bone mineral density in early postmenopausal Scottish women. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65: 378-385. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.264>.
 202. Gannon RHT, Millward DJ, Brown JE, et al. Estimates of daily net endogenous acid production in the elderly UK population: Analysis of the National Diet and Nutrition Survey (NDNS) of British adults aged 65 years and over. 2019. <https://doi.org/10.1017/S0007114508901240>.
 203. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 2020; 12(5):1456.
 204. Tedeschi SK, Frits M, Cui J, et al. Diet and Rheumatoid Arthritis Symptoms: Survey Results From a Rheumatoid Arthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(12): 1920-1925.
 205. Giezenaar C, Chapman I, Luscombe-Marsh N, Feinle-Bisset C, Horowitz M, Soenen S. Ageing Is Associated with Decreases in Appetite and Energy Intake-A Meta-Analysis in Healthy Adults. *Nutrients*. 2016; 8: 28.
 206. Pilgrim A, Robinson S, Sayer AA, Roberts H. An overview of appetite decline in older people. *Nurs. Older People*. 2015; 27: 29-35.
 207. Santilli V. Clinical definition of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab*. 2014; 11: 177.
 208. Rolland Y, Cesari M, Fielding RA, Reginster JY, Vellas B, Cruz-Jentoft AJ. The ICFSR Task Force. Osteoporosis in frail older adults: Recommendations for research from the ICFSR Task Force 2020. *J. Frailty Aging*. 2021; 10: 168-175.
 209. Robinson S, Granic A, Sayer AA. Nutrition and muscle strength, as the key component of sarcopenia: An overview of current evidence. *Nutrients*. 2019; 11: 2942.



Kas İskelet Sistemi ve Kemik Sağlığı (Kronik Böbrek Hastalığında Renal Osteodistrofi)

Sertaş ERARSLAN¹

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreklerin birincil hastalığı veya diğer sistemik hastalıkların ikincil etkisi ile gelişen, ilerleyici fonksiyon kaybına neden olan, kardiyovasküler hastalık ve erken ölümle sonuçlanan, artan prevalansı ile dünya çapında halk sağlığı sorunu haline gelen bir hastalıktır (1). Mineral ve kemik metabolizması bozuklukları KBH hastalarında sıklıkla görülmektedir. Bu hastalarda iskelet sisteminde gelişen komplikasyonların bütünü tanımlayan Renal Osteodistrofi, temelde böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen çeşitli mineral metabolizma ve denge bozukluklarının neden olduğu kronik komplikasyondur (2, 3). KBH hastalarında mineraller (kalsiyum, fosfor), hormon [parathormon (Pth)] ve vitamin [vitamin D(VitD)] düzeylerinde değişiklikler gelişir. Bu değişiklikler kemik morfolojisinde ve mimarisinde negatif etki oluştururlar (4).

Yine bu değişiklikler KBH hastalarında birincil mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık ve vasküler kalsifikasyon gelişimine pozitif olarak etki eder (5).

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) örgütü Renal Osteodistrofi isimlendirmesini kemik yapıda gelişen spesifik değişiklikleri tanımlamada kullanmıştır. Ayrıca KBH'da gelişen mineral metabolizma değişikliklerinin kemik yapı ve diğer sistemik etkilerinin de kapsayan isimlendirme olan Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral Kemik Hastalığı (KBH-MKH) [Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease (CKD-MBD)] ifadesini kullanmıştır. KBH-MKH, kemik yapıdaki morfolojik değişimi ve vasküler başta olmak üzere diğer yumuşak dokularda gelişen kalsifikasyon gelişimini ifade etmektedir (2).

Renal osteodistrofi kemik biyopsi histomorfometrisi ile kesin olarak değerlendirilir ve tanısı konulur. Fakat çoğu zaman biyopsi yapılması düşünülmez. Serum Ca, P, Pth ve VitD düzey ve metabolizmalarında oluşan değişimler, kemik mineralizasyonu-döngüsü ve fizyolojisine etki ederek kemik hastalığına neden olur. Ayrıca vasküler ve diğer dokularda kalsifikasyon gelişimine neden olan bu değişimler glomerül filtrasyon hızı (GFR) 40 ml/dk altına düştüğünde belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (6).

¹ Dr Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., sertaserarlan@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6816-4154

- Kemik dokuda mineralizasyon defekti, kemik turnover değişimi (hiperdinamik, adinamik), kemik volüm azalması gibi patolojiler gelişir.
- Kemik doku dışında gelişen en önemli patoloji vasküler kalsifikasyon başta olmak üzere diğer yumuşak dokularda kalsifikasyondur.
- KBH-Mineral Kemik Hastalığı gelişimine neden olan etyolojik faktörler; hiperfosfatem, sekonder hiperparatiroidi, hipokalsemi, aktif vitamin D eksikliği ve fibroblast growth faktör-23 artışı.
- Yüksek turnover'lu kemik hastalığının nedeni yüksek paratiroid hormon düzeyleridir.
- Düşük turnover'lu kemik hastalığı osteomalazi ve adinamik kemik hastalığını kapsar. Osteomalazi, kemik dokuda ağır metallerin birikimi sonucu gelişir. Adinamik kemik hastalığı, agresif kalsiyum ve d vitamin preparatları tedavileri sonucunda kronik pth baskılanmasına bağlı gelişir.
- Klinikte başlangıçta sadece laboratuvar anormallikleri (hiperparatiroidi, d vitamin eksikliği) tespit edilir. İlerleyen süreçlerde kemik ağrıları, miyopatiler, kemik deformiteleri gelişir.
- Tanıda altın standart kemik biyopsisidir. Fakat invaziv işlem olduğu için klinik pratikte kullanılmamaktadır.
- Tani ve takipte kullanılan tetkikler; Parathormon, kalsiyum, fosfor, D vitamin, kemik spesifik alkalen fosfataz gibi laboratuvar tetkikleri ve direk grafiler, DEXA, BT, MRI gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri.
- Tedavide ana hedef kalsiyum, fosfor, parathormon, D vitamin düzeylerinin normalizasyonunun sağlanmasıdır.
- Başlangıçta fosfordan fakir diyet ve diyetle alınan kalsiyumun artırılması, d vitamin düzeyini artırıcı yaşamsal değişiklikler esastır.
- Tedavide özellikle vasküler kalsifikasyona neden olarak kardiyovasküler mortaliteyi artıracak agresif uygulamalardan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310–1314.
2. Shah A, Hashmi MF, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). 2024 Apr 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809577.
3. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414. PMID: 16641930.
4. Shah A, Hashmi MF, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). 2024 Apr 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809577.
5. Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. In: Olgaard K (ed). *Clinical Guide to the Basics of Bone and Mineral Metabolism in CKD*. chapter 4 National Kidney Foundation: New York, 2006, pp 77–92.
6. Isakova T, Cai X, Lee J, et al. CRIC Study Investigators. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2020 Feb;75(2):235-244.
7. Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Jul;74(2):148-57. doi: 10.1038/ki.2008.130. Epub 2008 Apr 30. PMID: 18449174; PMCID: PMC2735026.
8. Craver L, Marco MP, Martínez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22(4):1171-6. doi: 10.1093/ndt/gfl718. Epub 2007 Jan 5. PMID: 17205962.
9. Slatopolsky E, Gonzalez E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif*. 2003;21(4-5):318-26. doi: 10.1159/000072552. PMID: 12944733.
10. Denda M, Finch J, Slatopolsky E: Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28:596–602.
11. Ho LT, Sprague SM. Renal osteodystrophy in chronic renal failure. *Semin Nephrol*. 2002 Nov;22(6):488-93. doi: 10.1053/snep.2002.35965. PMID: 12430093.
12. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, et al. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5(1):110-6. doi: 10.2215/CJN.03630509. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19965548; PMCID: PMC2801647.

13. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017 Jul;100:87-93. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.012. Epub 2016 Nov 12. PMID: 27847254; PMCID: PMC5429216.
14. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1-13. doi:10.1159/000486060. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597231.
15. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):913-21. doi: 10.2215/CJN.06040710. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21454719.
16. Druke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(7):1828-39. doi: 10.1093/ndt/gfm177. Epub 2007 Apr 20. PMID: 17449493.
17. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2004 Sep 17;95(6):560-7. doi: 10.1161/01.RES.0000141775.67189.98. PMID: 15375022.
18. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Feb;288(2):F253-64. doi: 10.1152/ajprenal.00302.2004. Epub 2004 Oct 26. PMID: 15507543.
19. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S. PMID: 15585789.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553. PMID: 17634462.
21. Brown AJ. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism: what does the future hold? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):578-83. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.089. Epub 2006 Dec 27. PMID: 17368185.
22. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest*. 1984 Dec;74(6):2136-43. doi: 10.1172/JCI111639. PMID: 6549016; PMCID: PMC425405.
23. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47. Epub 2011 Mar 9. Erratum in: *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):498. PMID: 21389978; PMCID: PMC3134393.
24. Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, et al. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. *J Bone Miner Metab*. 2016 Jan;34(1):1-10. doi: 10.1007/s00774-015-0705-z. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26296817.
25. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003-8. doi: 10.1172/JCI32409. PMID: 17992255; PMCID: PMC2066196.
26. Blau JE, Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Jun;16(2):165-74. doi: 10.1007/s11154-015-9318-z. PMID: 26296372.
27. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab*. 2015 Dec 1;22(6):1020-32. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.002. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26437603; PMCID: PMC4670583.
28. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):166-74. doi: 10.1056/NEJM199507203330307. PMID: 7791820.
29. Naji Rad S, Anastasopoulou C, Barnett MJ, Deluxe L. Osteitis Fibrosa Cystica. 2023 Nov 12. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32644523.
30. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1786-93. doi: 10.1172/JCI118224. PMID: 7560070; PMCID: PMC185815.
31. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT Plus*. 2008 Jun;1(3):135-47. doi: 10.1093/ndtplus/sfn040. PMID: 25983860; PMCID: PMC4421169.
32. Stathi D, Fountoulakis N, Panagiotou A, et al. Impact of treatment with active vitamin D calcitriol on bone turnover markers in people with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease. *Bone*. 2023 Jan;166:116581. doi: 10.1016/j.bone.2022.116581. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36216304.
33. Nebeker HG, Coburn JW. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annu Rev Med*. 1986;37:79-95. doi: 10.1146/annurev.me.37.020186.000455. PMID: 3085581.
34. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townsend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart*. 2013 Mar;99(6):365-72. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302818. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23118349.
35. Westphal SG, Plumb T. Calciphylaxis. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30085562.
36. Kemper MJ, van Husen M. Renal osteodystrophy in children: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Apr;26(2):180-6. doi: 10.1097/MOP.0000000000000061. PMID: 24553631.
37. Donoso-Hofer F, Gunther-Wood M, Romero-Romano P, et al. Uremic leontiasis ossea, a rare presentation of severe renal osteodystrophy secondary to hyperparathyroidism. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018 Feb;119(1):56-60. doi: 10.1016/j.jormas.2017.10.006. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29037869.

38. Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest.* 2006 Aug;36 Suppl 2:13-22. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01666.x. PMID: 16884394.
39. Moorthi RN, Armstrong CL, Janda K, Ponsler-Sipes K, Asplin JR, Moe SM. The effect of a diet containing 70% protein from plants on mineral metabolism and musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2014;40(6):582-91.
40. Meng L, Fu B. Practical use of sevelamer in chronic kidney disease patients on dialysis in People's Republic of China. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:705-12.
41. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
42. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, Peacock M. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):959-66.
43. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):499-509.
44. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Feb 15;307(7):674-84.
45. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Culleton BF, Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Mar;17(3 Suppl 1):S1-27.
46. Ketteler M, Blok GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. 2017 KDI-GO Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluğu (KBH-MBD) Kılavuz Güncellemesinin yönetici özeti: neler değişti ve neden önemli? *Böbrek Int.* 2017 Temmuz; 92(1):26-36.
47. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1948-55.
48. Mailliez S, Shahapuni I, Lecaque C, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008 Aug;74(3):389; author reply 389.
49. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3):321-330.
50. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, Covic A, Strippoli GF. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001436.



Metastatik Kemik Ağrısının Palyasyonunda Nükleer Tıbbın Rolü

İnci USLU BİNER¹

GİRİŞ

Kemik metastazları başta prostat, meme ve akciğer olmak üzere birçok primer kanser türünde görülmektedir ve hastaların hayatta kalması ve yaşam standartlarında önemli sorunlara neden olmaktadır. Kemik metastazlarının çoğunluğu (%80'den fazlası) aksiyal iskelete lokalizedir (1,2). Kemik metastazı olan hastalarda kemik ağrısı önemli bir sağlık sorunu olup ağrı dışında patolojik kırık, omurilik basısı ve hiperkalsemi gibi olumsuz komplikasyonlarla da ilişkilidir. Kemik metastazına bağlı dirençli kemik ağrısı analjezikler, bifosfonatlar, kemoterapi, external radyoterapi, immünoterapi, cerrahi, hormonal tedaviler ve son olarak kemiğe yönelik radyonüklid tedavisi kullanılarak multidisipliner yaklaşımlarla yönetilen zorlu bir konudur (3,4).

Ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde radyonüklitlerin kullanımı, ağrıya neden olan metastatik odakların hedeflenmesi ve radyofarmasötiklerin sistemik yolla iletilmesi prensibine dayanmaktadır. Klinik kullanıma giren radyofarmasötiklerle umut verici sonuçlar elde edildiği söylenebilir (5). Bazı çalışmalarda da kemik he-

defli tedavinin aynı zamanda kemik metastazlarının ilerlemesini geciktirme potansiyeline de sahip olduğu bildirilmektedir (6-8). Bu ajanlar, kalsiyumun yerini alır veya kemiklerdeki hidroksiapatite bağlanır ve osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelere iyonlaştırıcı radyasyon sağlar (9). Nükleer tıpta radyonüklitlerle ağrının hafifletilmesi, osteoblastik metastazları hedef aldığından en sık osteoblastik metastaz yapma potansiyeli olan prostat ve meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır (3,10,11). Çoklu ağrılı iskelet bölgelerine neden olan yaygın osteoblastik metastazı olan hastalarda radyofarmasötikler düşünülmelidir. Radyonüklid tedavisi, semptomlara, tedavi alternatiflerine ve bir blastığın litik bir bileşene göre üstünlüğüne bağlı olarak mikst blastik/litik metastazlarda da kullanılabilir. Tc-99m Methylene Diphosphonate (MDP) kemik sintigrafisi, osteoblastik metastaz varlığının göstergesi olarak kullanılmalıdır (12).

Osteoblastik metastazlarda radyonüklid tedavisinin erken dönemde kullanımının güvenilir olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen ağrı tedavisinde bu yöntem şu anda diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda en son tercih edilen

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Nükleer Tıp, inciuluslu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8460-6004

tede azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayan sistemik bir tedavidir Çoklu ağırlı iskelet bölgelerine neden olan yaygın osteoplastik metastazı olan hastalarda radyofarmasötikler düşünülmelidir. Beta yayıcılar, metastatik hastalıkta kemik ağrısının hafifletilmesi için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Alfa yayıcı ajan olan $^{223}\text{RaCl}_2$ 'nin, visseral metastazı olmayan semptomatik KDPK'de spesifik kullanım FDA ve TİT-CK tarafından onaylanmıştır. Dikkatli planlama ve ek toksisitelerin takibi ile radyonüklid tedavilerin diğer ajanlarla kombinasyonu da mümkündür. Bu tedavilerin klinik uygulamadaki yeri klinik deneyim ve araştırmalarla gelişmeye devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol*. 1991;9:509–524.
- Li, S, Peng, Y, Weinhandl, E.D., et.al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin. Epidemiol*. 2012, 4, 87.
- Maini CL, Sciuto R, Romano L, et al. Radionuclide therapy with bone seeking radionuclides in palliation of painful bone metastases. *J. Exp Clin Cancer Res* 2003;22(Suppl 4):71–4
- Bodei L, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1934–40.
- Barnes EA. Radiopharmaceuticals for painful bone metastases: perspective from radiation oncology. *J Support Oncol*. 2011;9:208–9
- Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:805–13.
- Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone targeted therapy for advanced androgen in dependent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet*. 2001;357:336–41. 9.
- Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on strontium-89 therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med*. 2002;43:79–86.)
- Manafi-Farid R, Masoumi F, Divband G, et al. Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain *J Clin Med* 2020 Aug 12;9(8):2622
- Elboğa U, Selçuk.NA. Ağrı Palyasyonunda Radyonüklid Tedavi. *Nucl Med Semin* 2020;6:423–435
- Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:846–859.
- . Pantel AR., Eiber M., Beyder, dd, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Palliative Nuclear Medicine Therapies of Bone Metastases J of Nuclear Medicine Technology, first published online June 14, 2023 as doi:10.2967/jnmt.123.265936
- Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain *Semin Nucl Med*. 2010 Mar;40(2):89–104.
- Pandit-Taskar, N., Larson, S. M., & Carrasquillo, J. A. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: α therapy with ^{223}Ra -dichloride. *J Nucl Med*, (2014); 55(2), 268–274.
- Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985;26(4):345–8.
- Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:38s–47s.
- .Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6(6):392–400.
- Şanlı Y. Radionuclide Therapy in the Treatment of Bone Metastases. *Turk J Oncol* 2021;36(Suppl 1):48–53
- Askari E, Harsini S, Vahidfar N, et al. ^{177}Lu -EDTMP for Metastatic Bone Pain Palliation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Biother Radiopharm* 2021 Jun;36(5):383–390.
- Alavi M, Omidvari S, Mehdizadeh A, et al. Metastatic bone pain palliation using ^{177}Lu -ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid. *World J Nucl Med* 2015;14:109.
- Dizdarevic S, Petersen PM, Essler M et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in nonintervention Safety Study in mCRPC population for ong-teRm Evaluation) study: patient characteristic and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(5):1102–10.
- Castello A, Macapinlac HA, Lopci E et al. Prostate-specific antigen flare induced by ($^{223}\text{RaCl}_2$) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(13):2256–63.
- Özdemir E. Prostat Kanserinin Ağrılı Kemik Metastazlarında Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi. *Nucl Med Semin* 2023;9(2):116–123
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213–223.
- Battal H, Erdoğan S. The Role of Radiopharmaceuticals in the Bone Metastases Therapy *FABAD J. Pharm. Sci.*, 48, 2, 319–336, 2023
- Thapa P, Nikam D, Das T, et al.. Clinical Efficacy and Safety Comparison of ^{177}Lu -EDTMP with ^{153}Sm -EDTMP on an Equidose Basis in Patients with Painful Skeletal Metastases. *J Nucl Med* 2015; 56:1513–1519.
- Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al.

- EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:824-845.
28. Xofigo (radium Ra 223 dichloride). Package insert. Bayer Healthcare. U.S. Food and Drug Administration website. Revised December 2019. Accessed November 9, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203971s016lbl.pdf
 29. Schaeffer E, Srinivas S, An Y. Prostate Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Accessed 2022.
 30. Morris MJ, Corey E, Guise TA, et al. Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations. *Nat Rev Urol* 2019;16:745-756.



Kas-İskelet Sistemi ve Hastalıklarında Güncel Genetik Özellikler

Emre TAŞKIN¹

GİRİŞ

Bu bölümde kas-iskelet sistemi genetiği ile ilgili literatürde var olan ana başlıklar incelenmiştir. Günümüzde kas-iskelet sistemi ile ilgili araştırmalar sistemin gelişimi ve hastalıkları olarak ikiye ayrılabilir. Hastalıklar açısından bakıldığında kronik ağrıya neden olabilen dejenerasyon ve yaşlanma kaynaklı kemik kaybı, eklem sıvısı kaybı ve kıkırdak kaybı ön plana çıkmaktadır.

Kas-iskelet sistemini oluşturan hücreler hem genomları tarafından hem de çevresel etkenlerce yönetilebilmektedirler. Çevre koşulları değişikçe hücreler de yeni koşullara uyum sağlamaya çalışırlar. Hücrenin genomu ve çevresel faktörler aynı zamanda hastalıkların oluşumunda da etkili olabilirler. Ayrıca metilasyon ve histon proteinleri gibi epigenetik faktörler de yine hücrenin işleyişini ve hastalık oluşumunu etkileyebilmektedir. Çalışmalar kemik hücrelerinin farklılaşmasında epigenetik faktörlerin etkili olabileceğini göstermektedir (1).

Hastalıkların gelişimsel kökenine bakıldığında fetüsten itibaren başlayan bir etkilenme sü-

recinin varlığı kabul edilmektedir. Fetüs oluşumundan itibaren canlı hücrelerin maruz kaldığı her türlü içsel ve dışsal etkiler o canlının hastalıklara olan yatkınlığı ve/veya dayanıklılığını hayatı boyunca belirleme potansiyeline sahiptir (2). Bu yönde fetüsün yetersiz beslenmesinin ve/veya düşük doğum ağırlığının yetişkinlikte diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz riskini arttırdığı gösterilmiştir (3). Ayrıca derleme bir yayında doğum ağırlığının kişinin kemik mineral içeriği ile direkt olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Yine maternal D vitamini seviyesinin de fetal gelişim üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (5). Epigenetik faktörlerin ise İngiltere'de 6-9 yaş arasındaki bireylerde yapılan bir çalışmada eNOS ve CDKN2A gibi genlerin kordon kanı hücrelerindeki metilasyon seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Ancak bu ve benzeri çalışmaların diğer popülasyonlarda tekrarlanarak teyit edilmesi gerekmektedir.

Kas-iskelet sisteminde bilinen yaklaşık 450 adet hastalık bulunmaktadır (7). Her ne kadar bu hastalıklar belli başlıklar altında sınıflandırılabilse de en gelişmiş güncel tanı yöntemleri ile bile

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik AD., etaskin@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4092-3489

KAYNAKLAR

1. Del Real A, Riancho-Zarrabeitia L, López-Delgado L, et al. Epigenetics of Skeletal Diseases. *Current Osteoporosis Reports*. 2018;16(3): 246–255. doi:10.1007/s11914-018-0435-y
2. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*. 2007;261(5): 412–417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
3. Wood CL, Stenson C, Embleton N. The Developmental Origins of Osteoporosis. *Current Genomics*. 2015;16(6): 411–418. doi:10.2174/1389202916666150817202217
4. Mikkola TM, von Bonsdorff MB, Osmond C, et al. Childhood growth predicts higher bone mass and greater bone area in early old age: findings among a subgroup of women from the Helsinki Birth Cohort Study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(9): 2717–2722. doi:10.1007/s00198-017-4048-6
5. Zhu K, Whitehouse AJO, Hart PH, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(5): 1088–1095. doi:10.1002/jbmr.2138
6. Curtis EM, Murray R, Titcombe P, et al. Perinatal DNA Methylation at CDKN2A Is Associated With Offspring Bone Mass: Findings From the Southampton Women's Survey. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(10): 2030–2040. doi:10.1002/jbmr.3153
7. Gnoli M, Pedrini E, Mordenti M, et al. Skeletal dysplasias: approach to the clinical diagnosis and implication of appropriate diagnosis for knowledge and research studies in these rare diseases. Hereditary multiple Osteochondromas as example/paradigm. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40(1): A8. doi:10.1186/1824-7288-40-S1-A8
8. Carter LE, Kilroy G, Gimble JM, et al. An improved method for isolation of RNA from bone. *BMC biotechnology*. 2012;12: 5. doi:10.1186/1472-6750-12-5
9. Le Bleu HK, Kamal FA, Kelly M, et al. Extraction of high-quality RNA from human articular cartilage. *Analytical Biochemistry*. 2017;518: 134–138. doi:10.1016/j.ab.2016.11.018
10. Grinstein M, Dingwall HL, Shah RR, et al. A robust method for RNA extraction and purification from a single adult mouse tendon. *PeerJ*. 2018;6: e4664. doi:10.7717/peerj.4664
11. Debnath S, Yallowitz AR, McCormick J, et al. Discovery of a periosteal stem cell mediating intramembranous bone formation. *Nature*. 2018;562(7725): 133–139. doi:10.1038/s41586-018-0554-8
12. Bueno MJ, Pérez de Castro I, Gómez de Cedrón M, et al. Genetic and epigenetic silencing of microRNA-203 enhances ABL1 and BCR-ABL1 oncogene expression. *Cancer Cell*. 2008;13(6): 496–506. doi:10.1016/j.ccr.2008.04.018
13. Chen L, Wang Q, Wang G, et al. miR-16 inhibits cell proliferation by targeting IGF1R and the Raf1-MEK1/2-ERK1/2 pathway in osteosarcoma. *FEBS letters*. 2013;587(9): 1366–1372. doi:10.1016/j.febslet.2013.03.007
14. Chen R, Wang G, Zheng Y, et al. Long non-coding RNAs in osteosarcoma. *Oncotarget*. 2017;8(12): 20462–20475. doi:10.18632/oncotarget.14726
15. Heuck CJ, Mehta J, Bhagat T, et al. Myeloma is characterized by stage-specific alterations in DNA methylation that occur early during myelomagenesis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2013;190(6): 2966–2975. doi:10.4049/jimmunol.1202493
16. Mithraprabhu S, Kalff A, Chow A, et al. Dysregulated Class I histone deacetylases are indicators of poor prognosis in multiple myeloma. *Epigenetics*. 2014;9(11): 1511–1520. doi:10.4161/15592294.2014.983367
17. Krum S, Miranda-Carboni G, Lillo-Osuna MA. Re-expression of estrogen receptor alpha in osteosarcomas leads to osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res*. 2017;32:S16 - Google Search. [Online] <https://www.google.com/search?q=Krum+S%2C+Miranda-Carboni+G%2C+Lillo-Osuna+MA.+Re-expression+of+estrogen+receptor+alpha+in+osteosarcomas+leads+to+osteoblast+differentiation.+J+Bone+Miner+Res.+2017%-3B32%3AS16&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
18. Stephenson W, Donlin LT, Butler A, et al. Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation. *Nature Communications*. 2018;9(1): 791. doi:10.1038/s41467-017-02659-x
19. Zhang F, Wei K, Slowikowski K, et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nature Immunology*. 2019;20(7): 928–942. doi:10.1038/s41590-019-0378-1
20. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9746): 1094–1108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4
21. Machado CRL, Dias FF, Resende GG, et al. Morphofunctional analysis of fibroblast-like synoviocytes in human rheumatoid arthritis and mouse collagen-induced arthritis. *Advances in Rheumatology (London, England)*. 2023;63(1): 1. doi:10.1186/s42358-022-00281-0
22. Ting YT, Petersen J, Ramarathinam SH, et al. The interplay between citrullination and HLA-DRB1 polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(9): 3236–3251. doi:10.1074/jbc.RA117.001013
23. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(2): 109–118. doi:10.1097/BOR.0b013e328336474d
24. Mackie SL, Taylor JC, Martin SG, et al. A spectrum of susceptibility to rheumatoid arthritis within HLA-DRB1: stratification by autoantibody status in a large UK population. *Genes and Immunity*. 2012;13(2): 120–128. doi:10.1038/gene.2011.60

25. Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, et al. Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(7): 1389–1395. doi:10.1136/ard.2009.119776
26. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, et al. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1): 110. doi:10.1186/s13075-017-1303-3
27. Garcia-Carbonell R, Divakaruni AS, Lodi A, et al. Critical Role of Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2016;68(7): 1614–1626. doi:10.1002/art.39608
28. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns: From Inflammatory Signaling to Human Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2018;9: 832. doi:10.3389/fimmu.2018.00832
29. Yang Z, Shen Y, Oishi H, et al. Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Science Translational Medicine*. 2016;8(331): 331ra38. doi:10.1126/scitranslmed.aad7151
30. Haas R, Smith J, Rocher-Ros V, et al. Lactate Regulates Metabolic and Pro-inflammatory Circuits in Control of T Cell Migration and Effector Functions. *PLoS biology*. 2015;13(7): e1002202. doi:10.1371/journal.pbio.1002202
31. Shime H, Yabu M, Akazawa T, et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2008;180(11): 7175–7183. doi:10.4049/jimmunol.180.11.7175
32. Yamashita T, Hagino H, Hayashi I, et al. Effect of a cathepsin K inhibitor on arthritis and bone mineral density in ovariectomized rats with collagen-induced arthritis. *Bone Reports*. 2018;9: 1–10. doi:10.1016/j.bonr.2018.05.006
33. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488): 376–381. doi:10.1038/nature12873
34. Li Z, Qi F, Li F. Identification of drug targets and potential molecular mechanisms for Wantong Jingu Tablet extract in treatment of rheumatoid arthritis: bioinformatics analysis of fibroblast-like synoviocytes. *Chinese Medicine*. 2020;15: 59. doi:10.1186/s13020-020-00339-5
35. Mahendran SM, Keystone EC, Krawetz RJ, et al. Elucidating the endogenous synovial fluid proteome and peptidome of inflammatory arthritis using label-free mass spectrometry. *Clinical Proteomics*. 2019;16: 23. doi:10.1186/s12014-019-9243-3
36. Jian C, Wei L, Wu T, et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals the core role of glycerophospholipid metabolism in rheumatoid arthritis development. *Arthritis Research & Therapy*. 2023;25(1): 246. doi:10.1186/s13075-023-03208-2
37. Puniya BL, Amin R, Lichter B, et al. Integrative computational approach identifies drug targets in CD4+ T-cell-mediated immune disorders. *NPJ systems biology and applications*. 2021;7(1): 4. doi:10.1038/s41540-020-00165-3
38. Vyas SP, Hansda AK, Goswami R. Rheumatoid arthritis: ‘melting pot’ of T helper subsets. *International Reviews of Immunology*. 2019;38(5): 212–231. doi:10.1080/08830185.2019.1621865
39. Fernandes LM, Khan NM, Trochez CM, et al. Single-cell RNA-seq identifies unique transcriptional landscapes of human nucleus pulposus and annulus fibrosus cells. *Scientific Reports*. 2020;10(1): 15263. doi:10.1038/s41598-020-72261-7
40. Regev A, Teichmann SA, Lander ES, et al. The Human Cell Atlas. *eLife*. 2017;6: e27041. doi:10.7554/eLife.27041
41. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10159): 1789–1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
42. Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18): 4784–4818.e17. doi:10.1016/j.cell.2021.07.038
43. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10182): 1745–1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
44. Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nature Genetics*. 2019;51(2): 230–236. doi:10.1038/s41588-018-0327-1
45. Jintaridh P, Tungtrongchitr R, Preutthipan S, et al. Hypomethylation of Alu Elements in Post-Menopausal Women with Osteoporosis. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2013;8(8): e70386. doi:10.1371/journal.pone.0070386
46. Delgado-Calle J, Fernández AF, Sainz J, et al. Genome-wide profiling of bone reveals differentially methylated regions in osteoporosis and osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(1): 197–205. doi:10.1002/art.37753
47. Garcia-Ibarbia C, Delgado-Calle J, Casafont I, et al. Contribution of genetic and epigenetic mechanisms to Wnt pathway activity in prevalent skeletal disorders. *Gene*. 2013;532(2): 165–172. doi:10.1016/j.gene.2013.09.080
48. Ji Q, Zheng Y, Zhang G, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(1): 100–110. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212863
49. Simon TC, Jeffries MA. The Epigenomic Landscape in Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2017;19(6): 30. doi:10.1007/s11926-017-0661-9
50. Hall BK, Miyake T. The membranous skeleton: the role of cell condensations in vertebrate skeletogenesis. *Anatomy and Embryology*. 1992;186(2): 107–124. doi:10.1007/BF00174948
51. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 2003;423(6937): 332–336. doi:10.1038/nature01657

52. Ortinau LC, Wang H, Lei K, et al. Identification of Functionally Distinct Mx1+ α SMA+ Periosteal Skeletal Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019;25(6): 784-796.e5. doi:10.1016/j.stem.2019.11.003
53. Shen S, Wu Y, Chen J, et al. CircSERPINE2 protects against osteoarthritis by targeting miR-1271 and ETS-related gene. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(6): 826-836. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214786
54. Bock C, Farlik M, Sheffield NC. Multi-Omics of Single Cells: Strategies and Applications. *Trends in Biotechnology*. 2016;34(8): 605-608. doi:10.1016/j.tibtech.2016.04.004
55. Sumitomo S, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, et al. Transcriptome analysis of peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Inflammation and Regeneration*. 2018;38: 21. doi:10.1186/s41232-018-0078-5
56. *Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis - PubMed*. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476097/>
57. Musters A, Klarenbeek PL, Doorenspleet ME, et al. In Rheumatoid Arthritis, Synovitis at Different Inflammatory Sites Is Dominated by Shared but Patient-Specific T Cell Clones. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2018;201(2): 417-422. doi:10.4049/jimmunol.1800421
58. Pérez-Campo FM, Riancho JA. Epigenetic Mechanisms Regulating Mesenchymal Stem Cell Differentiation. *Current Genomics*. 2015;16(6): 368-383. doi:10.2174/1389202916666150817202559
59. del Real A, Pérez-Campo FM, Fernández AF, et al. Differential analysis of genome-wide methylation and gene expression in mesenchymal stem cells of patients with fractures and osteoarthritis. *Epigenetics*. Taylor & Francis; 2017;12(2): 113-122. doi:10.1080/15592294.2016.1271854
60. Sepulveda H, Villagra A, Montecino M. Tet-Mediated DNA Demethylation Is Required for SWI/SNF-Dependent Chromatin Remodeling and Histone-Modifying Activities That Trigger Expression of the Sp7 Osteoblast Master Gene during Mesenchymal Lineage Commitment. *Molecular and Cellular Biology*. 2017;37(20): e00177-17. doi:10.1128/MCB.00177-17
61. Dudakovic A, Camilleri ET, Xu F, et al. Epigenetic Control of Skeletal Development by the Histone Methyltransferase Ezh2 *. *Journal of Biological Chemistry*. Elsevier; 2015;290(46): 27604-27617. doi:10.1074/jbc.M115.672345
62. Gennari L, Bianciardi S, Merlotti D. MicroRNAs in bone diseases. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(4): 1191-1213. doi:10.1007/s00198-016-3847-5
63. Hao L, Fu J, Tian Y, et al. Systematic analysis of lncRNAs, miRNAs and mRNAs for the identification of biomarkers for osteoporosis in the mandible of ovariectomized mice. *International Journal of Molecular Medicine*. Spandidos Publications; 2017;40(3): 689-702. doi:10.3892/ijmm.2017.3062
64. Xie Y, Chen Y, Zhang L, et al. The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(5): 1033-1041. doi:10.1111/jcmm.13039
65. Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Fracture Healing in a Mouse Model. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016;5(12): 1620-1630. doi:10.5966/sctm.2015-0285
66. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13(2): 97-109. doi:10.1038/nrg3142
67. Sati S, Cavalli G. Chromosome conformation capture technologies and their impact in understanding genome function. *Chromosoma*. 2017;126(1): 33-44. doi:10.1007/s00412-016-0593-6
68. Ge M, Wu Y, Ke R, et al. Value of Osteoblast-Derived Exosomes in Bone Diseases. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(4): 866-870. doi:10.1097/SCS.0000000000003463
69. Xie Y, Chen Y, Zhang L, et al. The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(5): 1033-1041. doi:10.1111/jcmm.13039
70. Li D, Liu J, Guo B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation. *Nature Communications*. Nature Publishing Group; 2016;7(1): 10872. doi:10.1038/ncomms10872
71. Qin Y, Peng Y, Zhao W, et al. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *American Society for Biochemistry and Molecular Biology*; 2017; <https://hdl.handle.net/1805/18208>
72. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Journal of Medical Genetics*. 1986;23(4): 328-332.
73. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, et al. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(3): 255-258; quiz 259-261. doi:10.7863/jum.2003.22.3.255
74. Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011;3(4): 163-178. doi:10.4274/jcrpe.463
75. *Greenberg Center for Skeletal Dysplasia*. [Online] <https://www.hopkinsmedicine.org/genetic-medicine/patient-care/genetics-clinics/greenberg-center-skeletal-dysplasia>
76. Wu N, Ming X, Xiao J, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(4): 341-350. doi:10.1056/NEJMoa1406829
77. Zhu Z, Tang NL-S, Xu L, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Chinese girls. *Nature Communications*. 2015;6: 8355. doi:10.1038/ncomms9355
78. Fathollahi A, Aslani S, Jamshidi A, et al. Epigenetics in osteoarthritis: Novel spotlight. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(8): 12309-12324. doi:10.1002/jcp.28020



Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları

Yasemin SAĞLAN¹

GİRİŞ

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları eski çağlarda uygulanmış ve günümüzde de yaygın olarak kullanılan, hastalıkların gelişmesinin önlenmesi, tanısı ve tedavisinde kullanılan, toplumlara özgü bilgi, beceri ve uygulamalardır (1).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geleneksel tıp “Sağlığın iyilik halinin sürdürülmesiyle birlikte fiziksel ve zihinsel hastalıkların önlenmesi, tanısı, tedavisinde kullanılan farklı kültürlere özgü teori, inanç ve deneyime dayalı, izahı yapılabilen ya da yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamaların bütünü” olarak tanımlamıştır. Tamamlayıcı tıp ise bir toplumun kendi geleneklerinin parçası olmayan, sağlık sistemine bütünü ile dahil olmamış uygulamalardır (2).

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) uygulamaları dünyada ve ülkemizde her alanda kullanılmaktadır. Kullanım oranları %42.1 Amerika, %49.3 Fransa, %70 Çin ve %80 Afrika olmak üzere yaygınlık göstermektedir (3). Geleneksel Çin tıbbında sağlık kurumlarında geleneksel tedavi uygulamaları sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle

akupunktur romatizmal hastalıklar ve solunum sistemi hastalıklarında tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Afrika tıbbında ise özellikle şifalı bitkilerin kullanımı ön plandadır. Ülkemizde GETAT uygulanma oranı %60,5 olarak bulunmuştur (4).

Türkiye’ de GETAT ile ilgili ilk düzenleme “Akupunktur Tedavi Yönetmeliği” ile 1991 yılında yapılmıştır. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Daire Başkanlığı 2012 yılında kurulmuş ve 2014 yılında da GETAT yönetmeliği yayınlanmıştır (5). Yönetmelikte akupunktur, ozon, mezoterapi, proloterapi, hipnoz, hirudoterapi, refleksoloji, homeopati, fitoterapi, osteopati, kayropraksi, maggot uygulamaları, apiterapi, kupa ve müzik terapi yöntemleri yer almaktadır.

GETAT uygulaması kronik hastalıkların fazla olduğu ülkelerde daha yaygın tercih edilmektedir (6). Popülaritesi son yıllarda artan GETAT uygulamaları kas iskelet sistemi hastalıklarında da sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde de kas iskelet sistemi hastalıkları ve romatolojik hastalıklar GETAT uygulamalarına en sık başvuru nedeni

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD., yasemin.kurt.com@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5066-0432

HİRUDOTERAPİ VE KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

Hirudoterapi tıbbi sülükler ile uygulanan tedavi şeklidir. Tıbbi sülükler yapıştırıldığı bölgede kan emerken, analjezik, antikoagülan, inflamatuvar ve miyorelaksan etkili biyoaktif maddeler içeren sıvıyı dokuya enjekte ederler (37). Ülkemizde dejeneratif eklem hastalıkları ve lateral epikondilite ağrıyı azaltmada tercih edilmektedir.

Hemofili, lösemi, antikoagülan veya antiagregan ilaç kullanımı, gebelik ve emzirme, sülük gibi canlılara alerji durumu, kalp pili varsa, HIV (Human immunodeficiency virus) pozitiflik durumu, kemoterapi ve radyoterapi esnasında ve 18 yaşından küçük çocuklarda uygulanmaz (16).

OSTEOPATİ VE KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

Osteopati ile sinir hasarlarına bağlı olarak özellikle eklemlerde meydana gelen hareket kısıtlılıkları ve fonksiyonel bozukluklar tedavi edilmektedir (38). Osteopati ile kas iskelet ağrılarında azalma ve venöz drenajda iyileşme sağlanmaktadır (39).

Osteoporoz dışında kas iskelet sistemi hastalıklarının birçoğunda kullanılmaktadır (40). Osteopati omuz, diz, kalça gibi eklem hastalıklarında uygulanmakta olup bel ve boyun hastalıklarında da sıklıkla tercih edilmektedir (41,42).

Kısıtlanmış veya kilitlenmiş eklemlerin fizyolojik hareket açıklığını düzelterek eklemlerin serbestleştirilmesine ve ağrının ortadan kaldırılmasına katkı sağlar (41).

Osteopati antikoagülan kullananlarda, osteomiyelit, septik artrit, akut hematoma, down sendromu ve akut psikoz durumlarında uygulanamamaktadır (16).

REFLEKSİYOLOJİ VE KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

Refleksoloji tanım olarak el, ayak tabanı, kulaklarda bulunan vücut bölümleri ile ilgili yönlendirici refleks bölgelerinin mevcudiyeti prensibine dayanmaktadır. Ayaktaki refleks noktalarına baskı uygulanarak yapılan tedavi şeklidir. Bu baskının kan dolaşımını hızlandırdığı, sinir sistemini dengelediği, ağrıları dindirdiği, tutuklukları azalttığı hatta ruhu dinlendirici ve pozitif düşünce uyandırıcı olduğu düşünülmektedir (43, 44).

Kanser, multiple skleroz ve romatizmal hastalıklar gibi ağrı ve yorgunluk semptomlarının yoğun olduğu hastalıklarda semptomlarda azalma gözlemlenmiştir (45-47).

Refleksoloji akut enfeksiyonlar, ateşli hastalıklar, aktif gut artrit, miyokard infarktüsü ve gebeliğin ilk trimesterinde kontrendikedir (16).

SONUÇ

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları eski çağlardan günümüze kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde modern tıbbi destekleyici nitelikte kullanımı en sık olarak kas iskelet sistemi hastalıklarında karşımıza çıkmaktadır. Kas iskelet sistemi hastalıkları, genellikle kronik seyirli olan ve sık görülen hastalıklardır. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu hastalıklarda birçok farklı GETAT uygulamasının etkili olduğu bilinmekte ve hastalar tarafından tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Othman C. N, Farooqui M. Traditional and Complementary Medicine. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2015;170:262-271. doi:10.1016/j.sbspro.2015.01.036
2. WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023 WHO Library Cataloguing- In-Publication Data.
3. Özçelik G, Toprak D. Bitkisel tedavi neden tercih ediliyor? *Ankara Medical Journal*. 2015;15(2). doi:10.17098/amj.05190
4. Şimşek B, Yazgan Aksoy D, Calik Basaran N, et al. Mapping traditional and complementary medicine in Turkey. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017;15:68-72. doi:10.1016/j.eujim.2017.09.006
5. Biçer İ, Yalçın Balçık P. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp seçilen ülkelerin incelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2019;22(1):245-257.

6. Schäfer T. Epidemiology of complementary alternative medicine for asthma and allergy in Europe and Germany. *Annals of Allergy. Asthma & Immunology*. 2004;93(2):5-10. doi:10.1016/S1081-1206(10)61481-0
7. Solak Ö, Ulaşlı A, Çevik H, ve ark. Romatizmal hastalıklarda tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerine başvuru. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16:116-121. doi:10.18229/ktd.79521
8. Ulusoy H, Güçer TK, Aksu M, et al. The use of complementary and alternative medicine in Turkish patients with rheumatic disease. *Turk J Rheumatol*. 2012;27:31-37. doi: 10.5606/tjr.2012.004
9. Bullock ML, Pheley AM, Kiresuk TJ. Characteristics and complaints of patients seeking therapy at a hospital-based alternative medicine clinic. *J Altern Complement Med*. 1997;3:31-37. doi: 10.1089/acm.1997.3.31
10. Feragalli B, Ippolito E, Dugall M, et al. Effectiveness of a novel boswellic acids delivery form (Casperome®) in the management of grade II ankle sprains in sport activities – a registry study. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2017;21:4726-4732.
11. Vural M, Gilbert B, Üstün I, et al. Mini-Review: Human Microbiome and Rheumatic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:491160. doi: 10.3389/fcimb.2020.491160
12. Vickers A, Zollman C. ABC of Complementary Medicine-Acupuncture. *BMJ*. 1999;319:973-976. doi: 10.1136/bmj.319.7215.973
13. Çevik C. (Ed.) *Medikal Akupunktur*. 2nci Baskı, Ankara: Kurban Matbaacılık; 2001. p. 1-70.
14. Yıldız S. Uluslararası kuruluşlara göre akupunktur. *İntegratif Tıp Dergisi*. 2013;1:11-17.
15. Kalyon TA. Akupunktur tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine Rehabilitation*. 2007;53:52-57.
16. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, Resmi Gazete Sayı No: 29158 (27.10.2014).
17. Şen Eİ, Zure İM, Malekifard E, et al. Kronik nonspesifik bel ağrısında dekstroz proloterapi. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences*. 2022;25(1):11-19. doi: 10.31609/jpmrs.2021-82537
18. Akçacıoğlu M, Akçacıoğlu S, Cesur N, Çiğçi ÖT. (eds). *Temel Proloterapi El Kitabı*. Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2015.
19. Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, et al. Dextrose proloterapy versus control injections in painful rotator cuff tendinopathy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(1):17-25. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.412
20. Yelland MJ, Glasziou PP, Bogduk N, et al. Proloterapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. *Spine*. 2004;29(1):9-16. doi: 10.1097/01.BRS.0000105529.07222.5B
21. Rabago D, Best TM, Beamsley M, et al. A systematic review of proloterapy for chronic musculoskeletal pain. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2005;15(5):376-380. doi:10.1097/01.jsm.0000173268.05318.a4
22. WHO *Guidelines on Basic Training and Safety in Chiropractic*. <https://iris.who.int/handle/10665/43352> [Accessed: 7th Aug 2024]
23. Hirschberg G, Froetscher L, Naeim F. Iliolumbar syndrome as a common cause of low back pain: diagnosis and prognosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1979;60:415-419.
24. Viebahn-Haensler R. *Ozonun tıpta kullanımı*. Andrew L (ed). İstanbul: Yelken Basım; 2006.
25. Gautam S, Rastogi V, Jain, A, et al. Comparative evaluation of oxygen ozone therapy and combined use of oxygen-ozone therapy with percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for the treatment of lumbar disc herniation. *Pain Practice*. 2011;11:160-166. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00409.x
26. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, et al. Minimally invasive oxygenozone therapy for lumbar disk herniation. *American Journal of Neuroradiology*. 2003;24:996-1000.
27. Jesus CL, Santos FC, Oliveira LM, et al. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double blinded, placebo-controlled study. *PLoS one* 2017;12(7). doi:10.1371/journal.pone.0179185
28. Chen H, Yu B, Lu C, et al. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2013;33:1223-1227. doi:10.1007/s00296-012-2529-7
29. Fernandez OSL, Haensler RV, Cabreja GL, et al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. *European journal of pharmacology*. 2016;789:313-318. doi:10.1016/j.ejphar.2016.07.031
30. Dıraçoğlu D. Kas iskelet hastalıklarında ozon-okijen tedavileri. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2016;62:183-191. doi:10.5152/tftrd.2015.87262
31. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. Cupping: An alternative surgical procedure used by Hippocratic physicians. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2008;14(8):899-902. doi:10.1089/acm.2008.0238
32. Kim T.H, Kang J. W, Kim K. H, et al. Cupping for treating neck pain in video display terminal users: a randomized controlled pilot trial. *Journal of Occupational Health*. 2012;54(6):416-426. doi:10.1539/joh.12-0133-OA
33. Ahmadi A, Schwebel D. C, Rezaei, M. The efficacy of wet-cupping in the treatment of tension and migraine headache. *The American journal of Chinese medicine*, 2008;36(01):37-44. doi:10.1142/S0192415X08005564
34. Lauche R, Cramer H, Choi K, et al. The influence of a series of five dry cupping treatments on pain and mechanical thresholds in patients with chronic non specific neck pain a randomised controlled pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11:63.
35. El Sayed, Salah Mohamed, Hant Salah Mahmoud, et al. Methods of wet cupping therapy (Al-Hijamah): in light of modern medicine and prophetic medicine. *Alternative and Integrative Medicine*. 2013;2(3):1-16. doi:10.4172/2327-5162.1000111

36. Ay S, Tur SB, Evcik D. Kas iskelet sistemi hastalıklarında sık kullanılan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *Kocatepe Medical Journal*. 2017;20:147-156.
37. Ayhan H, Mollahaliloğlu S. Tibbi sülük tedavisi: Hirudoterapi. *Ankara Medical Journal*. 2018;18(1):141-148. doi: 10.17098/amj.409057
38. Vickers A, Zollman C. The manipulative therapies osteopathy and chiropractic. *British Medical Journal*. 1999;319:1176-1179. doi:10.1136/bmj.319.7218.1176
39. Earley B.E, Luce H. An introduction to clinical research in osteopathic medicine. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2010;37(1):49-64. doi:10.1016/j.pop.2009.09.001
40. Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, et al. Osteopathic manual treatment in patients with diabetes mellitus and comorbid chronic low back pain: subgroup results from the Osteopathic Trial. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2013;113(6):468-478. doi:10.7556/jaoa.2013.113.6.468
41. Gamber RG, Shores JH, Russo DP, et al. Osteopathic manipulative treatment in conjunction with medication relieves pain associated with fibromyalgia syndrome: results of a randomized clinical pilot project. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2002;102(6):321-325. doi:10.7556/jaoa.2002.102.6.321
42. Licciardone JC, Brimhall AK, King LN. Osteopathic manipulative treatment for low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2005;6:43.
43. Mollaoğlu M. Kritik bakım ünitelerinin duygusal girdilere etkileri ve hemşirelik girişimleri. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 1997;1:86-90.
44. Movaffaghi Z, Hasanpoor M, Farsi M, et al. Effects of therapeutic touch on blood hemoglobin and hematocrit level. *Journal of Holistic Nursing*. 2006;24:41-48. doi: 10.1177/089801010528252
45. Oh HS, Ahn SA. The effects of food reflexology on pain and depression of middle-age women with osteoarthritis. *The Korean Journal of Rehabilitation Nursing*. 2006;9(1):25-33.
46. Won JS, Jeong IS, Kim JS, et al. Effect of food reflexology on vital signs, fatigue and mood in cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Korean Academy of Fundamentals of Nursing*. 2002;9:16-26.
47. Stephenson NL, Swanson M, Dalton J, et al. Partner-delivered reflexology: effect on cancer pain and anxiety. *Oncology Nursing Society*. 2007;34:127-132. doi:10.1188/07.ONF.127-132

BÖLÜM 16

Ortopedi Alanında Kullanılan İstatistiksel Yöntemler



Naime Meriç KONAR¹

GİRİŞ

Hekimler tarafından temel istatistiksel kavramların özümsemesi ve kendi uzmanlık alanlarında daha sıklıkla kullanılan istatistiksel yöntemlerin neler olduğunun bilinmesi, bir araştırma makalesini anlamada, bulguları doğru yorumlamada ve doğru sonuçlara ulaşmada büyük önem taşımaktadır. Ortopedi uzmanları da her geçen gün hızla yenilenen ortopedi literatürünü istatistiksel kavramlar ve sıklıkla kullanılan istatistiksel yöntemlere ilişkin bilgiler ile takip etmelidirler. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, ortopedi alanında en çok kullanılan istatistiksel yöntemler Student's t testi, Ki-Kare Testi, Mann-Whitney U Testi, ANOVA ve Fisher's Exact Testi, Lojistik Regresyon Yöntemi, Korelasyon Katsayısı, Cox Regresyon, Kruskal-Wallis Testi ve Kolmogorov-Smirnov Test olarak listelenmiştir (1).

Bir çalışmada, araştırma dizaynına uygun olan yalnızca bir istatistiksel hipotez testi bulunmaktadır. Literatürde uygun test seçiminin nasıl olması gerektiğini açıklayan pek çok çalışma bulunmakla birlikte (2,3), araştırmacılar için uygun testin seçimini kolaylaştırmak amacıyla oluşturulmuş

ara yüzler, rehberler vb. de yer almaktadır (4, 5).

Bu çalışmanın amacı, istatistik bilimindeki temel kavramları (Evren, Örneklem, Değişken, Değişken tipleri, Hipotez Testi, Tip-I Hata, Tip-II Hata) kısaca açıklamak ve ortopedi alanında sıklıkla kullanılan istatistiksel yöntemleri örneklerle birlikte okuyucuya kavratmaktır.

TEMEL KAVRAMLAR

Değişken: Farklı gözlemler veya farklı ölçümler için farklı değerler alabilen özelliğe değişken adı verilir.

Değişken Tipleri: Veriler genel olarak niteliksel (sayısal) ve niteliksel veriler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Niteliksel verilerde en az 2 (iki) kategori vardır, kategori sayısı ikiden fazla ise ilgili değişken "çok kategorili değişken"dir. Niteliksel değişkenler kendi arasında "Sırasız (nominal) niteliksel veri" ve "Sıralı (ordinal) niteliksel veri" olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Sırasız (nominal) niteliksel veri, sınıflar (kategoriler) arasında herhangi bir sıralamanın ol-

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD., mkonar@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6593-7617

Tablo 6. Bağımlı değişken kategori sayısı ve yapısına göre lojistik regresyon analizi çeşitleri

Kategorik Değişken Kategori Sayısı ve Yapısı	Lojistik Regresyon Yöntemi
İki Kategorili Sırasız (Nominal)	Binary (İkili) Lojistik Regresyon Analizi
İkiden Çok Kategorili Sırasız (Multinomial)	Multinomial Lojistik Regresyon Analizi
İkiden Çok Kategorili Sıralı (Ordinal)	Ordinal Lojistik Regresyon Analizi

Bir bağımlı ve bir bağımsız değişken ile lojistik regresyon modeli kurulduğunda elde edilen formül:

Bir bağımlı ve birden çok bağımsız değişken ile kurulan çoklu lojistik regresyon modeli için elde edilen formül:

Daha önce de değinildiği gibi, formüllerden de anlaşılacağı üzere, lojistik regresyonda kestirilen bağımlı değişkenin kategorilerinden birine atanma olasılığıdır. Dolayısıyla hesaplanan kestirimler 0 ile 1 arasında değişmektedir.

Lojistik regresyon analizinde bulgu olarak Odds Oranları hesaplanır ve ilgili istatistik, %95'lik güven aralıkları ile birlikte sunulur. Odds oranı, bağımsız değişkenin kategorisi değiştiğinde, bağımlı değişkendeki riskin kaç kat arttığı ya da azaldığını gösterir (7).

Hastalık ile risk faktörleri arasındaki ilişkinin incelenmesi, belirli bir hastalığa etki eden faktörlerin belirlenmesi, bir müdahale sonrası iyileşme / gelişme oluşup oluşmadığını öngören faktörlerin incelenmesi (8,9) bir hastalık üzerine birden fazla risk faktörünün etkilerini ve bunlar arasındaki ilişkileri araştırmak gibi amaçlar için lojistik regresyon analizi, tıp alanının her bir branşında olduğu gibi ortopedi alanında da araştırmalarda sıklıkla uygulanmaktadır (10-12).

SONUÇ

Bu çalışmada ortopedi alanında sıklıkla kullanılan t testi, ANOVA , lojistik regresyon analizi gibi istatistiksel yöntemler, olabildiğince sade bir dille açıklanmıştır. Ek olarak, temel biyoistatistiksel kavramlara ilişkin tanımlarda bulunulmuştur.

İstatistiksel literatürde her ne kadar test sayısı fazla ve test seçim süreci karmaşık gözükse de, her araştırma tasarımı için uygulanabilecek tek bir istatistiksel hipotez testi vardır. Bu testin seçimi, uygulanıp bir karara varılması ve bulguların doğru biçimde yorumlanması ortopedi uzmanları için temel biyoistatistik bilgisi gerektirmektedir.

Ortopedi uzmanları, temel biyoistatistik bilgilerini araştırmaları için uygulayacakları ileri istatistiksel yöntemler ile birleştirerek tıpta karar verme noktasında literatüre katkı sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

- Alexander BK, Paul KD, Solar S, Chen K, Mallenahalli S, McGwin G, et al. How Has Statistical Testing in Orthopedics Changed Over Time? An Assessment of High Impact Journals Over 25 Years. *Journal of surgical education*. 2023 Jul 1;80(7):1046–52.2.
- Ranganathan P. An introduction to statistics: Choosing the correct statistical test. *Indian Journal of Critical Care Medicine [Internet]*. 2021;25(S2):184–6.
- Evelyn Malone H, Coyne I. Decision-tables for choosing commonly applied inferential statistical tests in comparative and correlation studies. *Nurse Researcher*. 2019 Dec 16;27(4):29–35.
- Suner A, Karakülah G, Koşaner Ö, Dicle O. StatXFinder: a web-based self-directed tool that provides appropriate statistical test selection for biomedical researchers in their scientific studies. *SpringerPlus*. 2015 Oct 22;4(1).
- Sungur MA, Ankaralı H, Cangür Ş. A Web-Based Guide in Choosing the Appropriate Test Statistics for Univariate Models. *Anatolian Clin*. 2016;22(1):24-9.
- Alpar R. *Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlilik*. Ankara: Detay Yayıncılık; 2016.
- Alpar R. *Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistiksel Yöntemler*. Ankara: Detay Yayıncılık; 2017.
- KHAN KS, CHIEN PFW, DWARAKANATH LS. Logistic Regression Models in Obstetrics and Gynecology Literature. *Obstetrics & Gynecology*. 1999 Jun;93(6):1014–20.

9. Kim Y, Kwon S, Heun Song S. Multiclass sparse logistic regression for classification of multiple cancer types using gene expression data. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2006 Dec;51(3):1643–55.
10. Song LX, Qin Y, Yang L, Xing DB, Li Y, Lei FQ, Wang LH. Establishment and validation of the prediction model for postoperative delirium risk factors in older patients after total knee arthroplasty: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jun 28;103(26):e38745.
11. Duan Y, Zhang R. Risk factors and prediction model of delirium in elderly patients after hip arthroplasty. *Pak J Med Sci*. 2024 Jul;40(6):1077-1082.
12. Koritz K, Canizares MF, Cook D, Shore BJ. Incidence of Skin Sensitivity Following Dermabond Application in Pediatric Orthopedic Surgery. *J Pediatr Orthop*. 2024 Feb 1;44(2):e203-e208.



Ozan Bahadır TÜRKMEN¹
Derya AZİM²

FİBROMİYALJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından fibromiyalji sendromu (FS), yaygın kronik ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve bilişsel bozuklukla birlikte, irritabl bağırsak sendromu, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, ortostatik intolerans, temporomandibular eklem disfonksiyonu ve birçok diğer sendromla ilişkili bir durum olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Dünya çapında birçok insanı etkileyen yaygın ağrı ile karakterizedir (3). Başlıca semptomları kas-iskelet sistemi ağrısı, kas sertliği, eklem sertliği, uykusuzluk, yorgunluk, ruh hali bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu, anksiyete, depresyon, genel hassasiyet ve kişinin normal günlük aktiviteleri yerine getirememesidir (4). Fibromiyalji, lomber ağrı ve osteoartritten sonra yaygınlık açısından üçüncü en yaygın kas-iskelet sistemi rahatsızlığıdır (5). Yaygınlık, nüfusun yaşıyla orantılıdır ve 50-60 yaşlarında zirveye ulaşır (6). FS, enfeksiyonlar, diyabet, romatizmal hastalıklar ve psikiyatrik veya nörolojik bozukluklar gibi belirli hastalıklarla da ilişkilendirilebilir (7). FS, ilk olarak 19. yüzyılda tanımlanmış olup, 1970'ler ve 1980'lerde merkezi sinir sistemini

içeren hastalığın etiyolojisi keşfedilmiştir. 1950 yılında Graham, belirli bir organik hastalığın yokluğunda "ağrı sendromu" kavramını ortaya atmıştır. "Fibromiyalji" terimi, daha sonra "ağrı noktaları" olarak bilinen aşırı hassasiyet bölgelerinin tanımlanmasının ardından Smythe ve Moldofsky tarafından türetilmiştir (8). Bu noktalar, yaklaşık 4 kg'lık bir basıncın ağrıya neden olduğu hiperaljezi/allodini alanları olarak tanımlanır. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) komitesi, daha sonra güncellenen tanı kriterlerini oluşturmuştur (2).

ACR' ye göre FS tanısı iki ana kriteri içerir:

1. belin üstünde ve altında bilateral ağrı ile karakterize merkezi ağrı ve
2. en az üç ay süren, vücudun 18 belirli bölgesinin en az 11'inde palpasyonla ağrı ile karakterize kronik yaygın ağrı (9).

FS, dünya nüfusunun yaklaşık %2 ile %6' sını etkiler. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha yüksektir (10). Türkiye'de 1930 kadın ile yapılan bir araştırmada fibromiyalji prevalansı % 3,6 belirlenmiştir (11).

¹ Arş. Gör. Uzm. Fzt., Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, oturkmen@bandirma.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-1799-3286

² Dr., Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, dazim@bandirma.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5011-8723

da veya yokluğunda tanı konulmasını mümkün kılan bir tanısal varlık olarak değerlendirilmektedir. Bu durum, primer veya sekonder FS ayrımını ortaya çıkarmaktadır. Buna karşılık, KYS, başka bir yorgunluk oluşturan bozukluğun varlığını dışlayan, oldukça dışlayıcı bir tanım olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547-55.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
3. Giorgi V, Bazzichi L, Batticciotto A, Pellegrino G, Di Franco M, Sirotti S, et al. Fibromyalgia: one year in review 2023. *Clinical and experimental rheumatology*. 2023;41(6):1205-13.
4. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders*. 2007;8:1-11.
5. Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. Springer; 2009. p. 1-2.
6. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(7):1570-6.
7. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*. 2012;2012(1):426130.
8. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*. 1977;28(1):928-31.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al., editors. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.
10. Ablin JN, Oren A, Cohen S, Aloush V, Buskila D, Elkayam O, et al. Prevalence of fibromyalgia in the Israeli population: a population-based study to estimate the prevalence of fibromyalgia in the Israeli population using the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):39-43.
11. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2005;34(2).
12. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(3):944-52.
13. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiology of disease*. 1999;6(5):433-9.
14. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation*. 1997;4(3):134-53.
15. Yunus MB, editor. *Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.
16. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. *Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update*. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25.
17. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(1):104-9.
18. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*. 2001;48(10):1000-10.
19. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012;26(4):297-307.
20. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645-60.
21. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, et al. Fibromyalgia and neuropathic pain-differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC neurology*. 2011;11:1-8.
22. Rehm SE, Koroschetz J, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, et al. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology*. 2010;49(6):1146-52.
23. Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP, Giacomelli C, Atzeni F, Bazzichi L, et al. Fibromyalgia and nutrition: what news. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1 Suppl 88):S117-25.
24. Bossema ER, Van Middendorp H, Jacobs JW, Bijlsma JW, Geenen R. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(7):1019-25.
25. Casale R, Sarzi-Puttini P, Botto R, Alciati A, Batticciotto A, Marotto D, et al. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 116):105-13.
26. Kleinman L, Mannix S, Arnold LM, Burbridge C, Howard K, McQuarrie K, et al. Assessment of sleep in patients with fibromyalgia: qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12:1-11.

27. Sandıkcı SC, Özbalkan Z. Fatigue in rheumatic diseases. *European journal of rheumatology*. 2015;2(3):109.
28. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009;35(2):299-311.
29. Walitt B, Fitzcharles M-A, Hassett AL, Katz RS, Häuser W, Wolfe F. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(10):2238-46.
30. Ifergane G, Buskila D, Simiseshvely N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalgia*. 2006;26(4):451-6.
31. Mathieu N. Somatic comorbidities in irritable bowel syndrome: fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and interstitial cystitis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2009;33:S17-25.
32. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *The journal of pain*. 2019;20(6):611-28.
33. Vincent A, McAllister SJ, Singer W, Toussaint LL, Sletten DM, Whipple MO, et al. A report of the autonomic symptom profile in patients with fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2014;20(2):106-8.
34. González E, Elorza J, Failde I. Fibromyalgia and psychiatric comorbidity: their effect on the quality of life patients. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2010;38(5):295-300.
35. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4:e003973.
36. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson D, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11:7-36.
37. Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Sáez-Francàs N, Calvo N, Martínez-Martínez A, de Sevilla TF, Alegre J. Comorbidity in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a nationwide population-based cohort study. *Psychosomatics*. 2017;58:533-43.
38. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 2019;
39. Noda M, Ifuku M, Hossain MS, Katafuchi T. Glial activation and expression of the serotonin transporter in chronic fatigue syndrome. *Front Psychiatry*. 2018;9:589..
40. Skowera A, Cleare A, Blair D. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:294-302
41. Rivas JL, Palencia T, Fernández G, García M. Association of T and NK cell phenotype with the diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Immunol*. 2018;9:1028.
42. Bradley AS, Ford B, Bansal AS. Altered functional B cell subset populations in patients with chronic fatigue syndrome compared to healthy controls. *Clin Exp Immunol*. 2013;172:73-80.
43. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk H-D, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016;52:32-9. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2015.09.013>
44. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk H-D, Grabowski P. Immunoadsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in chronic fatigue syndrome CFS/ME. *PLoS One*. 2018;13:e0193672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193672>
45. Tomas C, Newton J, Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neurosci*. 2013; 2013:784520
46. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994; 121:953-9
47. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles AC, Speight N, Vallings R, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011; 270:327-38.
48. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fbromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med*. 1994;154(18):2049.
49. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fbromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):221.
50. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London fbromyalgia epidemiology study:the prevalence of fbromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. 1999;26:1570-6.
51. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Martini M, Perricone C, Amital H, Shoenfeld Y. On chronic fatigue syndrome and nosological categories. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1161-70
52. Natelson BH. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fbromyalgia: definitions, similarities and differences. *Clin Ther*. 2019;41(4):612-8.
53. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*. 1999;130:910-21.
54. Evengård B, Nilsson CG, Lindh G, et al. Chronic fatigue syndrome differs from fbromyalgia. No evidence for elevated substance P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain*. 1998;78:153-5
55. Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fbromyalgia syndrome, implicating mast cells. *J Pharmacol Exp Therap*. 2016;356:664-72

56. Mastrangelo F, Frydas I, Ronconi G, et al. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: role of IL-37. *J Biol Regul Homeostat Agents*. 2018;32:195–8
57. Pejovic S, Natelson BH, Basta M, Fernandez-Mendoza J, Mahr F, Vgontzas AN. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in diagnosed sleep disorders: a further test of the 'unitary' hypothesis. *BMC Neurol*. 2015;15:53.
58. Ciccone DS, Natelson BH. Comorbid illness in the chronic fatigue syndrome: a test of the single syndrome hypothesis. *PsychosomMed*. 2003;62:268–75
59. Weaver SA, Janal MN, Aktan N, Ottenweller JE, Natelson BH. Sex differences in plasma prolactin response to tryptophan in Chronic Fatigue Syndrome patients with and without comorbid fibromyalgia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;3:6–11.
60. Roy-Byrne P, Smith WR, Goldberg J, Afari N, Buchwald D. Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue. *Psychol Med*. 2004;34:363–8.
61. Kishi A, Natelson BH, Togo F, Struzik ZR, Rapoport DM, Yamamoto Y. Sleep-stage dynamics in patients with chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Sleep*. 2011;34:1551–60.

BÖLÜM 18

Postüral Kontrol ve Yorgunluk



Ozan Bahadır TÜRKMEN¹
Burçin AKÇAY²

POSTÜRAL KONTROL

Newton ilkeleri ile denge, yerçekimi çizgisi ile ağırlık merkezi ve destek yüzeyi arasındaki tanımlanmış olan ilişkiler, cansız nesnelere olduğu gibi insan vücudundaki denge ilkelerini açıklamakta da kullanılmaktadır. Ayakta dik postür pozisyonu sırasında insan vücudu nispeten yüksek bir ağırlık merkezine ve nispeten küçük bir destek yüzeyine sahiptir, bu da dengenin korunması sorununu karmaşıklaştırır. Cansız bir nesne için, yerçekimi çizgisi destek yüzey alanının içerisinde ise cisim dengededir, destek yüzey alanının dışına çıkarsa denge kaybedilir ve yerçekimi kuvveti o nesnenin düşeceğini (veya hareket edeceğini) belirtir (1). Bununla birlikte, bir insanda yerçekimi çizgisi destek yüzeyinin dışına çıktığında, insan vücudu dengeye yönelik tehdidi algılama ve düşmeyi önlemek için yerçekimi kuvvetine karşı koymak üzere kas aktivitesini kullanma yeteneğine sahiptir (2). Bu nedenle, bir insan denge üzerinde kontrol sahibidir. Bu kontrole 'denge kontrolü' veya 'postüral kontrol' denir. Ancak cansız nesnelere bu kontrole rastlanmamaktadır. Postüral kontrol, sayısız postür ve

aktivitenin sürdürülebilmesi için bir ön koşuldur.

Bununla birlikte, denge kontrolünün üç geniş insan aktivitesi sınıfı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (3,4).

- 1) Oturma veya ayakta durma gibi belirli bir postür ve pozisyonun korunması
- 2) Duruşlar arasındaki hareket gibi gönüllü hareketlerin gerçekleştirilmesi
- 3) Takılma, kayma veya itilme gibi dıştan gibi dışta oluşan bir etkiye verilen tepkidir.

Bu sınıflandırmalar, destek yüzeyi içindeki ağırlık merkezi çizgisinin korunması, devamlılığının sağlanması veya eski haline getirilmesi eylemlerini kapsar. Ve bu şekilde stabilite sağlanır. Stabilitenin mekanik tanımı, bir nesnenin denge durumunda kalması veya denge durumuna geri dönmesi için 'içsel yeteneğini' belirtir. İnsan dengesinin bir kişinin denge durumunu sürdürme, elde etme ya da eski haline getirme konusundaki 'içsel yeteneği' ağırlık merkezi ve destek yüzeyinin fiziksel özelliklerine ek olarak kişinin duyuşsal ve motor sistemlerini de kapsar (5,6). Postüral kontrol günlük yaşam aktiviteleri sırasında yerçekimi çizgisi ile destek yüzeyi arasındaki ilişkiyi

¹ Arş. Gör. Uzm. Fzt., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, oturkmen@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1799-3286

² Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, bakcay@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0883-0311

KAYNAKLAR

1. Pollock AS, Durward BR, Rowe PJ, Paul JP. What is balance?. *Clin Rehabil.* 2000;14(4):402-406. doi:10.1191/0269215500cr342oa
2. Horak FB, Henry SM, Shumway-Cook A. Postural perturbations: new insights for treatment of balance disorders. *Phys Ther.* 1997;77(5):517-533. doi:10.1093/ptj/77.5.517
3. Berg, K, Wood-Dauphinee S, Williams J, Gayton Det al. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada* 41.6 (1989): 304-311.
4. King MB, Judge JO, Wolfson L. Functional base of support decreases with age. *J Gerontol.* 1994;49(6):M258-M263. doi:10.1093/geronj/49.6.m258
5. Horak FB. Clinical measurement of postural control in adults. *Phys Ther.* 1987;67(12):1881-1885. doi:10.1093/ptj/67.12.1881
6. Nashner, Lewis M. Adaptation of human movement to altered environments. *Trends in neurosciences*, 1982, 5: 358-361.
7. Maki BE, McIlroy WE. The role of limb movements in maintaining upright stance: the "change-in-support" strategy. *Phys Ther.* 1997;77(5):488-507. doi:10.1093/ptj/77.5.488
8. Shumway-Cook A, Woollacott H. *Motor control: theory and practical applications.* Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
9. Massion J. Postural control system. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4(6):877-887. doi:10.1016/0959-4388(94)90137-6
10. Paillard T. Effects of general and local fatigue on postural control: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):162-176. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.05.009
11. Boksem MA, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):125-139. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.07.001
12. van der Linden D, Eling P. Mental fatigue disturbs local processing more than global processing. *Psychol Res.* 2006;70(5):395-402. doi:10.1007/s00426-005-0228-7
13. Leppers R, Bigard AX, Diard JP, Gouteyron JF, Guezennec CY. Posture control after prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997;76(1):55-61. doi:10.1007/s004210050212
14. Nardone A, Tarantola J, Giordano A, Schieppati M. Fatigue effects on body balance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;105(4):309-320. doi:10.1016/s0924-980x(97)00040-4
15. Nardone A, Tarantola J, Galante M, Schieppati M. Time course of stabilometric changes after a strenuous treadmill exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(8):920-924. doi:10.1016/s0003-9993(98)90088-0
16. Derave W, Tombeux N, Cottyn J, Pannier JL, De Clercq D. Treadmill exercise negatively affects visual contribution to static postural stability. *Int J Sports Med.* 2002;23(1):44-49. doi:10.1055/s-2002-19374
17. Gauchard GC, Gangloff P, Vouriot A, Mallié JP, Perrin PP. Effects of exercise-induced fatigue with and without hydration on static postural control in adult human subjects. *Int J Neurosci.* 2002;112(10):1191-1206. doi:10.1080/00207450290026157
18. Nagy E, Toth K, Janositz G, et al. Postural control in athletes participating in an ironman triathlon. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(4-5):407-413. doi:10.1007/s00421-004-1157-7
19. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol.* 1996;490 (Pt 2)(Pt 2):529-536. doi:10.1113/jphysiol.1996.sp021164
20. Tsutsumi K, Tanaka M, Shigihara Y, Watanabe Y. Central regulation of physical fatigue via mirror visual feedback. *European Journal of Sport Science*, 2011, 11.3: 171-175.
21. Taylor JL, Todd G, Gandevia SC. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(4):400-405. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04363.x
22. Ghamkhar L, Kahlaee AH. Pain and Pain-Related Disability Associated With Proprioceptive Impairment in Chronic Low Back Pain Patients: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2019;42(3):210-217. doi:10.1016/j.jmpt.2018.10.004
23. Hughes MA, Duncan PW, Rose DK, Chandler JM, Studenski SA. The relationship of postural sway to sensorimotor function, functional performance, and disability in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(6):567-572. doi:10.1016/s0003-9993(96)90296-8
24. Björklund M, Crenshaw AG, Djupsjöbacka M, Johansson H. Position sense acuity is diminished following repetitive low-intensity work to fatigue in a simulated occupational setting. *Eur J Appl Physiol.* 2000;81(5):361-367. doi:10.1007/s004210050055
25. Ghamkhar L, Kahlaee AH. The effect of trunk muscle fatigue on postural control of upright stance: A systematic review. *Gait Posture.* 2019;72:167-174. doi:10.1016/j.gaitpost.2019.06.010
26. Davidson BS, Madigan ML, Nussbaum MA. Effects of lumbar extensor fatigue and fatigue rate on postural sway. *Eur J Appl Physiol.* 2004;93(1-2):183-189. doi:10.1007/s00421-004-1195-1
27. Tanaka M, Watanabe Y. Supraspinal regulation of physical fatigue. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):727-734. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.10.004
28. Forestier N, Teasdale N, Nougier V. Alteration of the position sense at the ankle induced by muscular fatigue in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(1):117-122. doi:10.1097/00005768-200201000-00018
29. Vuillerme N, Boisgontier M. Muscle fatigue degrades force sense at the ankle joint. *Gait Posture.* 2008;28(3):521-524. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.03.005
30. Morin JB, Samozino P, Edouard P, Tomazin K. Effect of fatigue on force production and force application technique during repeated sprints. *J Biomech.* 2011;44(15):2719-2723. doi:10.1016/j.jbiomech.2011.07.020

31. Marcora SM, Staiano W, Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(3):857-864. doi:10.1152/jappphysiol.91324.2008
32. Holtzer R, Shuman M, Mahoney JR, Lipton R, Verghese J. Cognitive fatigue defined in the context of attention networks. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2011;18(1):108-128. doi:10.1080/13825585.2010.517826
33. Lew FL, Qu X. Effects of mental fatigue on biomechanics of slips [published correction appears in *Ergonomics*. 2014 Dec;57(12):iii]. *Ergonomics*. 2014;57(12):1927-1932. doi:10.1080/00140139.2014.937771
34. Wascher E, Rasch B, Sanger J, et al. Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue. *Biol Psychol*. 2014;96:57-65. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.11.010
35. Van Cutsem J, Marcora S, De Pauw K, Bailey S, Meusen R, Roelands B. The Effects of Mental Fatigue on Physical Performance: A Systematic Review. *Sports Med*. 2017;47(8):1569-1588. doi:10.1007/s40279-016-0672-0
36. Hachard B, Noe F, Ceyte H, Trajin B, Paillard T. Balance control is impaired by mental fatigue due to the fulfilment of a continuous cognitive task or by the watching of a documentary. *Exp Brain Res*. 2020;238(4):861-868. doi:10.1007/s00221-020-05758-2
37. Verschueren JO, Tassignon B, Proost M, et al. Does Mental Fatigue Negatively Affect Outcomes of Functional Performance Tests?. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(9):2002-2010. doi:10.1249/MSS.0000000000002323
38. Deschamps T, Magnard J, Cornu C. Postural control as a function of time-of-day: influence of a prior strenuous running exercise or demanding sustained-attention task. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10:26. Published 2013 Mar 1. doi:10.1186/1743-0003-10-26
39. Morris AJ, Christie AD. The effect of a mentally fatiguing task on postural balance control in young and older women. *Exp Gerontol*. 2020;132:110840. doi:10.1016/j.exger.2020.110840
40. Lajoie Y, Teasdale N, Bard C, Fleury M. Attentional demands for static and dynamic equilibrium. *Exp Brain Res*. 1993;97(1):139-144. doi:10.1007/BF00228824
41. Palluel E, Nougier V, Olivier I. Postural control and attentional demand during adolescence. *Brain Res*. 2010;1358:151-159. doi:10.1016/j.brainres.2010.08.051
42. Leone C, Feys P, Moumdjian L, D'Amico E, Zappia M, Patti F. Cognitive-motor dual-task interference: A systematic review of neural correlates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;75:348-360. doi:10.1016/j.neubio-rev.2017.01.010
43. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008;23(3):329-472. doi:10.1002/mds.21720
44. Penedo T, Polastri PF, Rodrigues ST, et al. Motor strategy during postural control is not muscle fatigue joint-dependent, but muscle fatigue increases postural asymmetry. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247395. Published 2021 Feb 25. doi:10.1371/journal.pone.0247395



Kas Distrofilerinin Moleküler Biyolojisi

İrfan DEĞİRMENCI¹

GİRİŞ

Kas distrofileri hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen heterojen bir kalıtsal hastalık grubudur ve kas kaybı ve zayıflığı ile karakterizedir. Kas distrofileri, kasların zayıflığı gecikmiş motor fonksiyonları ve dejenerasyonu ile karakterize edilir ve kas hücresi, hücre zarı veya hücre dışı matriks proteinindeki bir değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Bu hastalıklar, kas hücrelerinin normal işlevini sürdürememesine yol açan genetik mutasyonlardan kaynaklanır. Kas distrofilerinden çok sayıda gen (en az 40) sorumludur ve hareket sistemi kaslarının, kalp/solunum kaslarının, merkezi sinir sisteminin ve oküler yapıların değişken katılımıyla geniş bir fenotipik değişikliklere yol açmaktadır. Bunun yanında kas distrofileri yapısal proteinler, sinyal molekülleri ve enzimlerdeki mutasyonların yanı sıra mRNA'nın anormal işlenmesine veya proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonlarında değişikliklere neden olan mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda birçok yeni genin tanımlanması, kas distrofilerinin altında yatan hem klinik hem de moleküler spektrumu daha da genişletti. Kapsamlı gen

panelleri, vakaların yaklaşık %60'ında nihai tanıya varılmasına olanak tanıyor; bu da hem yeni genlerin hem de halihazırda bilinen genlerdeki olağandışı mutasyonların geri kalan vakalardan sorumlu olabileceğini gösteriyor(1-4).

Kas distrofilerinin moleküler biyolojisinin anlatılacağı bu bölümde yaygın olarak bulunan kas distrofi türlerine giriş yaptıktan sonra, kas distrofilerinin oluşmasından sorumlu olan kas hücresi, zarı ve hücre dışı matriks proteinlerinin yapıları anlatılacak ve bu proteinlerle kas distrofileri arasındaki ilişkilerden bahsedilip, kas hastalıklarındaki güncel tedavi yaklaşımları hakkında bilgi verilecektir.

KAS DİSTROFİ TÜRLERİ

Kas distrofileri öncelikle iskelet kasını etkileyen kalıtsal bozukluklardır ve bağımsız hareket etmeye başlamadan önce ortaya çıkan hipotoni ve zayıflık, kaba motor fonksiyonlarda gecikme veya durma ve distrofik kas patolojisi ile tanımlanır. Çeşitli genlerdeki alelik mutasyonlar, hareket yeteneğinin kazanılmasından önce veya sonra hastalığın başlamasına neden olabilir(5).

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., irfand@ogu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7074-1694

SONUÇ

Kas distrofileri, kas dokusunun genetik olarak bozulması sonucu ortaya çıkan ve ilerleyici kas zayıflığına yol açan bir grup hastalıktır. Bu hastalıkların moleküler biyolojisi, genetik mutasyonlar ve bunların hücresel düzeydeki etkilerini anlamamıza katkı sağlayacaktır.

Kas distrofilerinin moleküler biyolojisi ve genetiği üzerine çalışmalar yapmak, hastalığın mekanizmalarını anlamak ve etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Genetik mutasyonların kas hücrelerinde nasıl işlediğini ve hangi mekanizmalarla kas zayıflığına yol açtığını anlamak, bu alandaki araştırmaların temelini oluşturur. Genetik mutasyonların ve hücresel süreçlerin detaylı incelenmesi, bu hastalıkların tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamaktadır. Bu araştırmalar, gen tedavisi, hücre tedavileri ve farmakolojik yaklaşımlar gibi yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cherin P. Distrophinopathies and related disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;475–86.
2. Zambon AA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies: What is new? *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2021;31(10):931–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.009>
3. Davies KE, Nowak KJ. Molecular mechanisms of muscular dystrophies: Old and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(10):762–73.
4. Lamperti C, Moggio M. Muscular Dystrophies: Histology, Immunohistochemistry, Molecular Genetics and Management. *Curr Pharm Des.* 2010;16(8):978–87.
5. Udd B. Molecular biology of distal muscular dystrophies-Sarcomeric proteins on top. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2007;1772(2):145–58.
6. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002;359:687–95.
7. Felice KJ. Distal Myopathies. *Neurol Clin.* 2020;38(3):637–59.
8. Muchir AWHJ. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: focal point nuclear envelope. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):728–34.

9. Arnaiz O, Cohen J, Tassin A-M, Koll F. Remodeling Cildb, a popular database for cilia and links for ciliopathies. *Cilia.* 2014;3(1):9.
10. Shieh PB. Muscular Dystrophies and Other Genetic Myopathies. *Neurol Clin NA* [Internet]. 2013;31(4):1009–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.004>
11. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Seminar Muscular dystrophies. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10213):2025–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32910-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32910-1)
12. Nishino I, Ozawa E. Muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(5):539–44.
13. Flanigan KM. The muscular dystrophies. *Semin Neurol.* 2012;32:255–63.
14. Galbiati F, Razani B, Michael P. Caveolae and caveolin-3 in muscular dystrophy. *Trends Mol Med.* 2001;7(10):435–41.
15. Puckelwartz M, McNally E m. Emery-Dreifuss muscular dystrophy [Internet]. 1st ed. Vol. 101, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2011. 155–166 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-045031-5.00012-8>
16. Kramarenko D, Walsh R. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a closer look at cardiac complications. *Eur Heart J.* 2023;44(48):5074–6.
17. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle and Nerve.* 2020;61(4):436–48.
18. Hu P, Yuan L, Deng H. Molecular genetics of the POMT1-related muscular dystrophy-dystroglycanopathies. *Mutat Res - Rev Mutat Res.* 2018;778(March):45–50.
19. Mbakam CH, Lamothe G, Tremblay G, Tremblay JP. CRISPR - Cas9 Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurotherapeutics.* 2022;931–41.
20. Barton-davis ER, Cordier L, Shoturma DI, Leland SE, Sweeney HL. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. *J Clin Invest.* 1999;104(4):375–81.
21. Hirawat S, Welch EM, Elfring GL, Leonard EM, Almsstead NG, Ju W, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTC124, a Nonaminoglycoside Nonsense Mutation Suppressor, Following Single- and Multiple-Dose Administration to Healthy Male and Female Adult Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:430–44.
22. Chang M, Cai Y, Gao Z, Chen X, Liu B, Zhang C, et al. Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and promising therapies. *J Neurol.* 2023;270(8):3733–49.
23. Sun C, Serra C, Lee G, Wagner K. Stem cell-based therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Neurol.* 2021;323(Dmd):1–28.



Kemik Tümörlerinde Radyolojik Bulgular

Eren TOBCU¹

GİRİŞ

“Kemik tümörü” terimi benign ve malign tümörleri, reaktif fokal değişiklikleri, metabolik anormallikleri ve çeşitli tümör benzeri lezyonları kapsayan geniş bir kategoriye ifade eder (1). Primer malign kemik tümörleri, primer benign kemik tümörlerine ve kemik metastazlarına oranla oldukça nadir görülürler (2). Başta direk grafi olmak üzere kullanılan radyolojik yöntemler, kemik tümörlerinin tanısında, malign-benign ayırımının yapılmasında ve bazı primer kemik tümörlerinin karakterize edilmesinde yardımcı olurlar (3).

Kemik tümörlerinin radyografik teşhisine yönelik yaklaşım, lezyonu düzenli bir şekilde analiz etmeyi ve belirli radyografik özelliklere dikkat etmeyi içerir (4,5). Bu özellikler başlangıçta konvansiyonel radyografilerdeki lezyon görünümü ile ilgili olarak tanımlanmış olsa da, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerine de uygulanabilir (6). Ancak manyetik rezonans (MR) görüntülerine uygulanamazlar, çünkü bazı benign lezyonların agresifliği, kemik iliği ve yumuşak doku ödemi nedeniyle MR görüntülerinde abartıla-

bilir (7–9). Değerlendirilmesi gereken spesifik radyografik özelliklerden bazıları; tümörün yeri, sınırları ve geçiş bölgesi, periosteal reaksiyon, mineralizasyon, lezyonların boyutu ve sayısı ile yumuşak doku bileşeninin varlığıdır. Radyografik bulgular çoğu zaman yardımcı olmakla birlikte, tanının ortaya konulması klinik bulgular ve bazı durumlarda histopatolojik değerlendirme gibi çok yönlü yaklaşım ile mümkün olmaktadır (2). Klinik bulgulardan hastanın yaşı, radyolojik bulgulardan ise tutulan kemik ve tutulan kemik bölümü, kemik tümörlerine yaklaşımda ilk aşamada değerlendirilmesi gereken ve tanıya yönelik önemli ipuçları veren değişkenlerdir (2,3).

Bu bölümde kemik tümörleri klasik görünümlerine ve tipik hasta yaş gruplarına göre kategorize edilecektir, ancak her zaman radyografik istisnalar vardır ve yaşlar yaklaşık olarak dikkate alınmalıdır. Ayrıca, bu makale belirli bir tümörü derinlemesine tartışmayacaktır; ilgilenen okuyucular, belirli tümörler hakkında bilgi edinmek için ilgili bir text-book bölümünü veya derleme makalesini okuyarak bilgilerini genişletmelidir. Bu makaledeki tabloların ve şekillerin amacı,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyeddi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Radyoloji AD., etobcu@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0144-0142

Genç hastalarda osteoid osteomalar, daha geniş peritümoral ödem ile ilişkili olma eğilimindedir (35,36).

Büyük bir kemik tümörü çevresindeki minimal kemik iliği ödemi, malign bir tümöre işaret edebilir; osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom gibi kemik sarkomlar da önemli ölçüde kemik iliği ödemi ile ilişkili olabilir. Kemik iliği ödemi ile sıkça ilişkilendirilen benign ve malign tümörlerin farkında olmak, doğru tanı için önemlidir, böylece tümör boyutunun olduğundan fazla tahmin edilmemesi ve bu sonuca bağlı olarak uygun biyopsi yerinin seçilmesi sağlanır (37,38).

SONUÇ

BT ve MRG gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin teknolojileri hızla gelişiyor olmasına rağmen, kemik tümörleri veya tümör benzeri lezyonların tanısı hâlâ geleneksel röntgenlere dayanır. Hastanın yaşı, lezyonun yeri ve lezyonun röntgen özelliklerine dikkat edilerek, yorumcu kısa bir ayrıcı tanı listesine, hatta tek bir doğru tanıya ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Miller TT. Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology*. 2008;246(3):662-674. doi:10.1148/radiol.2463061038
2. Kaya T. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin değerlendirilmesinde temel radyografik ilkeler. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2017;5:1-22.
3. Tokgöz N. Kemik Tümörlerinde Radyolojik Değerlendirme. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2021;9:1-14.
4. Priolo F, Cerase A. The current role of radiography in the assessment of skeletal tumors and tumor-like lesions. *European Journal of Radiology*. 1998;27 Suppl 1:S77-S85. doi:10.1016/s0720-048x(98)00047-3
5. Madewell JE, Ragsdale BD, Sweet DE. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part I: internal margins. *Radiologic Clinics of North America*. 1981;19(4):715-748.
6. Brown KT, Kattapuram SV, Rosenthal DI. Computed tomography analysis of bone tumors: patterns of cortical destruction and soft tissue extension. *Skeletal Radiology*. 1986;15(6):448-451. doi:10.1007/BF00355103
7. Seeger LL, Dungan DH, Eckardt JJ, et al. Nonspecific findings on MR imaging. The importance of correlative studies and clinical information. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1991;(270):306-312.
8. Hayes CW, Conway WF, Sundaram M. Misleading aggressive MR imaging appearance of some benign musculoskeletal lesions. *Radiographics*. 1992;12(6):1119-1136. doi:10.1148/radiographics.12.6.1439015
9. Ma LD, Frassica FJ, Scott WW Jr, et al. Differentiation of benign and malignant musculoskeletal tumors: potential pitfalls with MR imaging. *Radiographics*. 1995;15(2):349-366. doi:10.1148/radiographics.15.2.7761640
10. Berquist TH, Dalinka MK, Alazraki N, et al. Bone tumors. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*. 2000;215 Suppl:261-264.
11. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncology*. 2009;10(6):606-614. doi:10.1016/S1470-2045(09)70088-9
12. Costelloe CM, Madewell JE. Radiography in the initial diagnosis of primary bone tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(1):3-7. doi:10.2214/AJR.12.8488
13. Berquist TH, MRI of the musculoskeletal system, 4th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
14. Clifford PD, Temple HT, Bone and soft tissue tumors in; Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Cruess JV. Clinical Magnetic Resonance Imaging, third ed, vol 3, body, musculoskeletal system, Saunders Elsevier, 2006.
15. Kaya T. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinde radyolojik özellikler in: Dabak N. Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri, TOTBİD yayınları Ankara, 2013.
16. Lang P, Johnston JO, Arenal-Romero F, et al. Advances in MR imaging of pediatric musculoskeletal neoplasms. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 1998;6(3):579-604.
17. Mavrogenis AF, Angelini A, Errani C, et al. How should musculoskeletal biopsies be performed?. *Orthopedics*. 2014;37(9):585-588. doi:10.3928/01477447-20140825-03
18. Traina F, Errani C, Toscano A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors: AAOS exhibit selection. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2015;97(2):e7. doi:10.2106/JBJS.N.00661
19. Fayad LM, Jacobs MA, Wang X, et al. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques. *Radiology*. 2012;265(2):340-356. doi:10.1148/radiol.12111740
20. Umer M, Hasan OHA, Khan D, et al. Systematic approach to musculoskeletal benign tumors. *International Journal of Surgery Oncology*. 2017;2(11):e46. doi:10.1097/IJ9.0000000000000046
21. Resnick D. Diagnosis of bone and joint disorders. 4th ed. Tumors and tumor-like diseases. Philadelphia: PA, Saunders, 2004.
22. Resnick, D, Kransdorf MJ. Bone and joint imaging. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.

23. Mehta K, McBee MP, Mihal DC, et al. Radiographic Analysis of Bone Tumors: A Systematic Approach. *Seminars in Roentgenology*. 2017;52(4):194-208. doi:10.1053/j.ro.2017.04.002
24. Helms CA. Osteoid osteoma. The double density sign. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1987;(222):167-173.
25. Kaya T. Kas iskelet - yumuşak doku radyolojisi. Nobel & Güneş Kitabevi, Bursa, 2008.
26. Brant W, Helms CA. Fundamentals of diagnostic radiology (3rd ed). Musculoskeletal radiology section. Philadelphia: PA, Lippincott; 2007.
27. Rowe LJ, Yochum TR. Essentials of Skeletal Radiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
28. Errani C, Tsukamoto S, Mavrogenis AF. Imaging Analyses of Bone Tumors. *JBJS Reviews*. 2020;8(3):e0077. doi:10.2106/JBJS.RVW.19.00077
29. Unni KK, Inwards CY. Dahlin's bone tumors. 6th edition. Philadelphia: Lippincott; 2010.
30. White LM, Kandel R. Osteoid-producing tumors of bone. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2000;4(1):25-43. doi:10.1055/s-2000-6853
31. Kendell SD, Collins MS, Adkins MC, et al. Radiographic differentiation of enchondroma from low-grade chondrosarcoma in the fibula. *Skeletal Radiology*. 2004;33(8):458-466. doi:10.1007/s00256-004-0791-9
32. Levine SM, Lambiase RE, Petchprapa CN. Cortical lesions of the tibia: characteristic appearances at conventional radiography. *Radiographics*. 2003;23(1):157-177. doi:10.1148/rg.231015088
33. Murphey MD, Robbin MR, McRae GA, et al. The many faces of osteosarcoma. *Radiographics*. 1997;17(5):1205-1231. doi:10.1148/radiographics.17.5.9308111
34. Mulligan ME. Myeloma and lymphoma. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2000;4(1):127-135. doi:10.1055/s-2000-6860
35. Touraine S, Emerich L, Bissere D, et al. Is pain duration associated with morphologic changes of osteoid osteomas at CT?. *Radiology*. 2014;271(3):795-804. doi:10.1148/radiol.14131629
36. Liu PT, Chivers FS, Roberts CC, et al. Imaging of osteoid osteoma with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;227(3):691-700. doi:10.1148/radiol.2273020111
37. James SL, Panicek DM, Davies AM. Bone marrow oedema associated with benign and malignant bone tumours. *European Journal of Radiology*. 2008;67(1):11-21. doi:10.1016/j.ejrad.2008.01.052
38. Gronemeyer SA, Kauffman WM, Rocha MS, et al. Fat-saturated contrast-enhanced T1-weighted MRI in evaluation of osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1997;7(3):585-589. doi:10.1002/jmri.1880070321



Acile Başvuran Diz Çıkığı Bulunan Yaşlı Hastalara Tedavilerde Uygulanacak Etik Yaklaşımlar

Nuriye DEĞİRMEN¹
Zeynep Fidan AYGIRGÖL²

GİRİŞ

Etik; toplumsal yaşamda bireylerin geçmişten günümüze değiştiğini göz önüne alarak, yaşamışlıklarını, tecrübelerini, vicdanlarını, deneyimlerini, ahlaki kurallarla ve yasalarla desteklenmiş değerler bütününe inceleyen bilim alanı olarak ifade edilebilmektedir(1).

Tıp alanındaki sorunlara çözüm üreten tıp etiği alanı sağlık ve hastalık olguları ile ilgili kararlara yön vererek, her zaman katı ve hızlı kurallar sağlayamasa da nihai karar vermede sağlık çalışanlarına önemli bir çerçeve sağlayabilmektedir. Tıp bilgisi ve tıp teknolojisinde oluşan gelişmeler ile birlikte acil tedavileri, tıp etiğinde klinik etik alt alanında son zamanlarda çok konuşulan meseleler haline gelmiştir. Toplumlarda yaşlanma oranının artması ile de özellikle yaşlı tedavileri ve bakımına dönük etik konular günümüzde daha fazla tartışılır olmuştur(1-2).

Hasta hakları açısından tıp etiği ilkelerine uygun eylemler, sağlık kurumları tarafından hastaların haklarına saygı göstermeyi sağlar. Hastalar hakkında, saygılı, adil, etkili olarak, etiği gözetilen

kararlar alma, sağlık çalışanları için etik ilkelere uyma, tıp alanında kaliteli tedavi ve bakım yönündeki gelişmelere katkı sağlamaktadır (2).

İnsan ömrünün uzaması ve beraberinde toplumların da hızla yaşlanması ile bu dönemde acilde etik yaklaşımlar, günümüzde daha fazla önem kazanmış ve geriatrik etik alanı konu ile ilgili ilerlemeler kaydetmiştir (3).

Diz çıkığı tedavilerinde bugün buz uygulamaları, ağrı kesici ilaçların kullanımı, dizlik kullanımı tavsiyesi, fizik tedavi rehabilitasyon ve evde bakım uygulamaları önerileri ve ameliyatlar gibi tedavi ve bakım yöntemleri uygulanmaktadır. Ortopedi problemi yaşayan bireylerin yaşadığı etik sorunları değerlendirecek olur isek; günümüzde ilgili malzemeleri elde etme hususunda maliyet sorunları, ortopedik olarak sekel kalması, protez, ameliyat sonrası eklem bağ dokusunu ve kas ve kemikleri tam kullanamamaya bağlı engellilik durumunun meydana getirdiği; maduriyeti olan hassas gruplar arasında yer almak ve toplumdaki dışlanma, küçük görülme, damgalanma sorunları, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememeye bağlı, yarı bağımlı birey olma, top-

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji ve Tıp Tarihi AD., nuriye.degirmen@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7278-978X

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Lisans Öğrencisi, azeypnfpidan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-9823-5947

bir vaka örneğinde acil serviste diz çıkığı olan yaşlı bir hastanın etik sorunlarına tıp etiği ilkeleri ile nasıl çözüm getirileceği tartışılmıştır ve bu konuya dikkat çekerek bazı çözüm önerileri sunulmuştur. Acil servislerde etik sorunlara sebep olan en önemli unsur, acil servislerdeki hasta yoğunluğu olduğu ifade edilebilir. Hasta yoğunluğunun sebepleri arasında; acil servislerdeki ücretsiz sağlık hizmeti, tetkiklerin acil servislerde daha hızlı sonuçlanması, hastaların serumlarla ve enjeksiyon uygulamalarıyla daha hızlı iyileşeceklerine inanmaları denilebilir iken, etik sorunlar; yaşlı hastanın mahremiyet, bilgilendirilme, tedavilerin yarar-zarar dengesindeki sorunlar, tedaviye katılma hakları, adaletli yaklaşımları sağlamada bazı sorunlar en çok göz ardı edilebilen durumlar olduğu ifade edilebilir. Doktorların bağımsız ve de baskılar altında kalmaksızın çalışmalarına dair haklarının acil serviste yeterince sağlanamaması sayılabilir. Bu durumlar, çoğu süreçte uygun doktor-yaşlı hasta ilişkisini geliştirmede sorunlar oluşmasına sebep olabilmektedir. Böylece hastaların doktorlara karşı güven duygularının gelişmesinde eksiklikler oluşabilmektedir. Bu bağlamda acil servislerde muayene ve tedavi süreçleri olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Bu sorunların aşılabilmesinde, acil servislerdeki hizmetlerin doğru bir şekilde işleminde engel oluşturan durumların düzeltilmesi önemlidir. Acil servis hekim girişimlerinin amaca uygun ve verimli bir tarzda sağlanabilmesinde, öncelikli yapmamız gereken, toplumun sağlık hizmetlerini daha etkin olarak faydalanmalarını sağlayacak değişimlerin yapılması elzemdir. Diğer taraftan farklı tarz ve farklı dal hastaneleri sistemlerinin hayata geçirilmesinin, hastalara acil durum bilincinin kazandırılmasının ve hekimlere detaylı etik eğitimlerinin verilmesinin, acil servislerde ortopedi sorunu olan yaşlı hastaların yaşayabileceği etik sorunların çözümünde katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(13).

KAYNAKLAR

1. Bilgin, R. Küçükhazar, M. Türkiye'de kamu sağlık kuruluşlarında yaşanan etik dışı davranışlar ve uygulamaların genel görünümü, *Munzur Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2018;7(13):1-24. e-ISSN: 2636-7815.
2. Sayan, İ. Mert, S. Sağlıkta etik ilkeler. AKETDER 2. Uluslararası Etik Araştırmaları Kongresi, 2023, <https://acikerisim.kent.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12780/592>. Erişim Tarihi: 19.08.2024.
3. Gordon, JS. Yaşlanmanın etiği, PMID: 29676500 DOI: 10.1111/bioe.12453
4. Elif, A. Önder, NT. Kayalı, S. ve ark., Kamu hastanelerinde branş bazında hasta başı maliyet analizi (İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi örneği), *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 2015; 2(1):40-52.
5. Özçömert, G.H. Özçelikay, G. Şar, S. Asil, E. Yararlılık ve zarar vermeme ilkelerinin eczacılık etiği açısından değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*. 2000;8(2):101-104.
6. Thomasma, DC. Geriatri etiği, PMID: 3171033 DOI: 10.1111/j.1532-5415.1988.tb05791.x
7. Demir, R. Avrupa Biyotip Sözleşmesi'nde benimsenen özerklik ilkesini tıp, hukuk ve edebiyat ile yorumlamak. *İzmir Barosu Dergisi*, 2017;82(2): 107-125.
8. Taylan, S. Alan, S. Kadioğlu, S. Hemşirelik rolleri ve özerklik. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 2012;14(3): 66-74.
9. Pak, M. Yaşlılara yönelik sosyal hizmetlerde yeni paradigma: yaşlı bireyleri güçlendirme, *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 2020; 47:355-382.
10. Ersoy N, Aydın E., Tıbbi Etik'te "Yararlılık İlkesi", *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*. 1994;2(2):57-60.
11. Akpınar, A. Ersoy, N. Dağıtıcı Adalet ve Türkiye'de yoğun bakım hekimlerinin yoğun bakım yataklarını paylaşarak ilgili tutumları, *Konuralp Tıp Dergisi*.2013;5(2):4-11.
12. Özata, M. Özer, K. Sağlık çalışanlarının hasta mahremiyeti konusundaki tutumlarının incelenmesi, *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 2017; 20(1): 1-21.
13. Gültekin, E. Bir kamu hastanesi örneğinde, acil servis hizmetlerinde karşılaşılan etik sorunlar, *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*, 2016;24(2):55-9.



İmmobil Geriatrik Hastalarda Pasif Egzersizlerin Önemi

Şenay ŞENSÖZ¹
Serkan BUDAK²

GİRİŞ

Yaşamın aktif ve kaliteli bir şekilde devam ettirip sürdürülebilmesi için insanların hiçbir kimseye muhtaç olmadan bağımsız bir şekilde günlük temel gereksinimlerini kendileri karşılayabilmesi gerekmektedir. Ancak bazen doğuştan herhangi bir engele sahip olunması, ileri yaşta olma, yaşanan bir kaza veya hastalık sonrası hayatımızı devam ettirebileceğimiz tüm bağımsız özelliklerimizi kaybedebiliriz (1). Yemek yeme, alış veriş yapma, yürüme, konuşma, algılama ... gibi. İnsanlar bu nedenlere bağlı olarak temel gereksinimlerini karşılayamayabilirler ve fiziksel fonksiyonlarında meydana gelen olumsuzluklardan dolayı hayatlarını birinin desteği ile sürdürmek durumunda kalabilirler (2,3). Hareketli yaşamları birden hareketsiz bir yaşama (immobil yaşam) dönüşebilir ve onları zorlu bir süreç bekleyebilir.

İMMOBİL HASTA TANIMI

İmmobil (yatağa bağımlı) hasta; en az üç gün süre ile kendi kendine günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremeyen, hareket etme yeteneği kaybolan bireylerde fizyolojik fonksiyon kaybına

neden olan ve bir kişinin yardımı ile günlük temel gereksinimlerini karşılayabilen hastalar için kullanılan bir tıbbi terimdir (1-3). İmmobil hastaların bazıları bilinci açık ve kısmi hareket yeteneklerine sahip olabileceği gibi bazılarında ise bilinçleri kapalı ve hareket yeteneklerini tamamen kaybetmiş hastalar olabilir (2-4). İmmobil hastanın yatağa bağımlılık süresi yaşadığı sağlık sorununa, hastanın yaşına var olan kronik hastalıklarına göre değişiklik göstermektedir (4).

İmmobil hastalığın birçok nedeni olabilir. Bunlar; nörolojik rahatsızlıklar (İnme, Alzheimer, Demans, Bunama, Parkinson hastalığı ... vs), solunum sistemi hastalıkları (KOAHA ... vs), Kas ve İskelet sistemi hastalıkları (Multiple Skleroz, osteoporoz, kalça ve uyluk kırıkları ... vs.), Dolaşım sistemi hastalıkları (Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon ... vs.) ve Diğer hastalıklar (Depresyon, Malnütrasyon, metastaz yapmış tümöral hastalıklar .. vs.) olarak sıralanabilir (5-8).

İmmobil hastanın bakımını çok boyutlu multidisipliner yaklaşım olan; hastanın gereksinimlerinin belirlenmesi, gereksinimlerine uygun tedavi

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, senay.sensoz@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5888-5815

² Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, serkan.budak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6999-3528

önüne geçildiği, yatış süresinin kıaldığı, erken mobilizasyonun sağlandığı ve yaşam kalitelerinde artışın olduğu görülmüştür (34-36).

Sonuç olarak immobil geriatrik hastalarda uygulanan pasif egzersizlerin yaşlı bireylerde var olan sağlık sorunlarının iyileştirilmesinde olumlu rolü olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir. Yine immobil hastalarda uygulanacak olan pasif egzersizlerin ilgili alanda yeterli bilgi ve beceriye sahip olan uzman kişilerce yapılması gerekliliği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Laksmi PW, Harimurti K, Setiati S, et al. Management of immobilization and its complication for elderly. *Acta Med Indones*. 2008;40(4): 233-240.
2. Júnior FFUS, Nonato DTT, Cavalcante FSÁ, et al. Consequences of immobilization and disuse: A short review. *International Journal of Basic and Applied Sciences*. 2013;2(4): 297-302
3. Akdemir N, Bostanoğlu H, Yurtsever S, et al. Yatağa bağımlı hastaların evde yaşadıkları sağlık sorunlarına yönelik evde bakım hizmet gereksinimleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011;38(1): 57-65
4. Bilgili N, Gözüm S. İnmeli hastaların evde bakımı: bakım verenler için rehber. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2014;7(2): 128- 150.
5. Kutlu AK, Dıramalı A, Temiz C, Onur E, et al. Yatağa bağımlı hastalarda egzersizin kan değerleri ve yaşam bulguları üzerine etkisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2011;27(1): 25-36
6. Korkmaz P, Naz H, Naz C, et al. Evde sağlık hizmeti birimi tarafından takip edilen hastalarda gelişen enfeksiyonlar. *Klimik Dergisi*. 2018;31(1): 41-45.
7. Demirlek, Ş. Yatağa Bağımlı Olan Hastalara Bakım Veren Kişilerin Depresyon Düzeyi, Bakım Yüğü ve Bakım Yüğüne Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı;2015.
8. Yılmaz M, Sametoğlu F, Akmeşe G, et al. Sağlık hizmetinin alternatif bir sunum şekli olarak evde hasta bakımı. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2010;11: 125-132.
9. Akpınar NB, Ceran MA, Şafak Ş, et al. Hemodiyaliz hastalarının öz yeterlilik durumu, bakım gereksinimi ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirilme düzeyleri. *Hemşirelik Bilimi Dergisi* 2019;2(1): 5-10.
10. Tanrıku F. Yatağa bağımlı hastalara bakım veren bireylere yönelik hemşire liderliğinde vaka yönetimi modeline temellendirilmiş aile destek programının geliştirilmesi ve etkisinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı, Sakarya;2021.
11. Soner S, Aykut S. Alzheimer hastalık sürecinde bakım veren aile üyelerinin yaşadıkları güçlükler ve sosyal hizmet. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2017;3(2): 375-387.
12. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar 2023. (26/07/2024 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2023-53710> adresinden ulaşılmıştır).
13. Karataş, Z. Evde bakım hizmeti sunan aile bireyi bakıcıların moral ve manevi değerlerinin başa çıkmadaki etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Rize Üniversitesi/Sosyal Bilimler Enstitüsü/Felsefe ve Din Bilimleri Anabilim Dalı/Din Psikolojisi Bilim Dalı, Rize;2011.
14. Kayaarslan S. Evde Bakım Hizmeti Kapsamındaki Engelli Bakıcılarının Sosyal İlişkileri Ve Sosyal Destek Durumları. *Kesit Akademi Dergisi*. 2020;6.24:145-172.
15. Ural Z, Ayyıldız M. Evde Bakım Vericilerin Bakım Vermedeki Yeterlilik Düzeyleri İle Bakım Yüklerinin Karşılaştırılması. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;6.1:163-172.
16. Sürme Y, Topan H, Albayrak E. Unmet Requirements: Caregivers Of Patients With Alzheimer's Disease And Related Dementia Undergoing Surgery In The Covid-19 Pandemic. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2023;32.2:182-190.
17. Yakar B, Sertdemir Batbaş C, Piriñçi E. Palyatif Bakım ve Hospis. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2021;30(2):136-43.
18. Balta G, Bekiroğlu S. Palyatif Bakım Merkezleri Kapsamında Verilen Psikososyal Destek Hizmetleri: Sosyal Hizmet Uzmanları ve Psikologların Gözünden Nitel Bir Değerlendirme. 2021;0:130-54.
19. Gutierrez Espinoza HJ, Pavez F, Guajardo C, et al. Glenohum-eral posterior mobilization versus conventional physiotherapy for primary adhesive capsulitis: a randomized clinical trial. *Medwave*. 2015;5:e6267.
20. Rawat P, Eapen C, Seema KP. Effect of rotator cuff strengthening as an adjunct to standard care in subjects with adhesive capsulitis: a randomized controlled trial. *J Hand Ther*. 2017;30:235-41.
21. Kumar G, Sudhakar S, Sudhan S, et al. Subscapularis muscle spray and stretch technique with conventional physical therapy for the management of adhesive capsulitis. *Biomed India*. 2017;37:511-7.
22. Akoumianaki E, Dousse N, Lyazidi A, et al. Can proportional ventilation modes facilitate exercise in critically ill patients? A physiological cross-over study: Pressure support versus proportional ventilation during lower limb exercise in ventilated critically ill patients. *Annals of intensive care*. 2017; 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0289-y>.
23. Jang M H, Shin M J, Shin Y B. Pulmonary and Physical Rehabilitation in Critically Ill Patients. *Acute and critical care*. 2019;34(1), 1-13. <https://doi.org/10.4266/acc.2019.00444>
24. Meawad M, Abd El Aziz A, Obaya H, et al. Effect of Chest Physical Therapy Modalities on Oxygen Saturation and Partial Pressure of Arterial Oxygen in Mechanically Ventilated Patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;72(8), 5005-5008. doi: 10.21608/ejhm.2018.10278

25. Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomized crossover trial. *Critical care (London, England)*. 2018;22(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2030-0>
26. Trinity J D, Richardson R S. Physiological Impact and Clinical Relevance of Passive Exercise/Movement. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*. 2019;49(9), 1365-1381. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01146-1>
27. Yue M, Ma Z, Lei M, et al. Early mobilization for mechanically ventilated patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis, *Frontiers of Nursing*. 2018;5(4), 301-310: <https://doi.org/10.1515/fon-2018-0039>.
28. Mohamed M M S, Sayed S E, Elsaadany H M, et al. Effect of Passive Muscle Exercises on Acquired Muscle Weakness among Critically Ill Patients. *Tanta Scientific Nursing Journal*. 2024;32(1).
29. Rezaeikia R, Najafi Doulatabad S, Afrasiabifar A, et al. Effect of Passive Movements of Lower Extremity on Hemodynamic Parameters of the Patients under Ventilator. *Journal of Clinical Care and Skills*. 2019;1(1), 37-42. Retrieved from: <http://jccs.yums.ac.ir/article-1-29-en.html>
30. Wiles L, Stiller K. Passive limb movements for patients in an intensive care unit: a survey of physiotherapy practice in Australia. *J Crit Care*. 2010;25(3):501-8. Epub 2009/10/13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.07.003> PMID: 19819105.
31. Zhang W, Wang L, Zhang X, et al. Manual passive rehabilitation program for geriatric distal radius fractures. *Medicine*, 2021;100(3), e24074.
32. Andone I, Popescu C, Spinu A, et al. Current aspects regarding “smart homes”/ambient assisted living (AAL) including rehabilitation specific devices, for people with disabilities/special needs. *Balneo Res. Journal*. 2020;444-449
33. Campos A, Cortés E, Martins D, et al. Development of a flexible rehabilitation system for bedridden patients. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*. 2021;43, 361
34. Baer M, Neuhaus V, Pape HC, et al. Influence of mobilization and weight bearing on in-hospital outcome in geriatric patients with hip fractures. *Sicot-Journal*. 2019;5(1).
35. Aprisunadi Nursalam N, Mustikasari M, Ifadah E, et al. Effect of Early Mobilization on Hip and Lower Extremity Postoperative: A Literature Review. *SAGE Open Nursing*. 2023;9.
36. Vollenweider R, Manettas AI, Häni N, et al. Passive motion of the lower extremities in sedated and ventilated patients in the ICU – a systematic review of early effects and replicability of Interventions. *PLoS ONE*. 2022;17(5May):1-21.



Sarkopeni ve Koruyucu Sağlık Hizmetleri

Elif Fatma ÖZKAN PEHLIVANOĞLU¹

GİRİŞ

Sarkopeni kelimesi ilk olarak Yunan dilinde “Bedenin Fakirliği” olarak kullanılmıştır. Genel olarak ele alındığında iskelet kas kütlelerinde ve kas gücünde azalma olarak tanımlanmaktadır (1). Sarkopeni düşme ve yaralanma riskini arttırmasıyla beraber, yaşam kalitesini azaltarak bağımsız hareket etmeyi olumsuz yönde etkiler, hastane yatış oranlarında ve ölüm oranlarında artışa sebep olur (2). Yaşam süresi ortalamasının giderek yükseldiği dünyamızda, sağlıklı yaş alma konusunda yürütülen eylem planlarında sarkopeni, üzerinde özellikle durulması gereken bir sağlık sorunudur.

Türkiye’deki 65 yaş üstü kişilerin toplam nüfusa oranı 2023 yılı itibariyle %10,2 olarak hesaplanmıştır (3). Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmüştür. Yaşlı popülasyonda daha yaygın olmasıyla birlikte sarkopeni 40 lı yaşlarda oluşmaya başlamaktadır (4). Sarkopeni prevelansı ile ilgili verilere bakıldığında topluluklar arası prevelans oranları değişimle birlikte 60-70 yaş

aralığındaki insanların %5-11, 80 yaş ve üzerindeki insanların ise %11-50 oranlarında sarkopeniye karşı karşıya oldukları belirtilmiştir (5). Düşme ve kırık riskinin sarkopenili hastalarda daha yüksek olmasıyla birlikte sarkopeninin mortalite riskinde de artışa yol açtığı gösterilmiştir (6). Gelecek zamanlardaki düşme ve kırık insidanslarında azalmayı sağlamak açısından sarkopeniyi önlemek bu sebeple önemli olacaktır.

FİZYOPATOLOJİ

Sarkopeni’nin fizyopatolojisine bakıldığında alt yapıda birbirinden farklı mekanizmaların yer aldığı görülmektedir. Bunlar arasında düşük fiziksel aktivite, genetik faktörler, hormonal düzensizlik, yetersiz beslenme, düşük d vitamini düzeyi, inflamasyon, kronik hastalıklar ve malignensi gibi sebeplerle oluşabilen kaşeksi sayılabilmektedir (7). Glikoz metabolizmasındaki değişiklikler, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin düzensiz salınımına sebep veren durumlar sonucunda tetiklenen inflamasyon süreci sarkopenik obezite sürecinin temelinde yer alabilmektedir (8). Buna ek olarak lipit metabolizmasındaki değişimler

¹ Aile Hekimliği Uzmanı, Vadişehir Aile Sağlığı Merkezi, elifatmaozkan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7529-2576

Yapılan bir çalışmada yaşlılarda bacak gücü ve sandalyeye oturma zamanı testlerinde 1.27 g/gün ve üzeri omega-3 yağ asitleri kullanımı olanlarda olmayanlara göre daha olumlu sonuçlar oluşturduğu gözlenmiştir (69). Omega-3 yağ asitleri kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğu olduğu saptanmıştır (70).

MAGNEZYUM

Magnezyum konusunda İntrinsik Kapasite tanımına bakmak da genel hatlarıyla doğru bir yaklaşım olacaktır. Dünya Sağlık Örgütü bu tanımlamaya 2015 yılındaki raporunda (World Report of Ageing and Health) yer vermiştir (71). İntrinsik Kapasite bireyin fiziksel ve zihinsel yeteneklerine denk gelen 5 ayrı alanı kapsamaktadır. Bunlar lokomotor, duyuşsal, canlılık, bilişsel ve psikolojik alanlar olarak belirtilmiştir. Magnezyum tüm bu alanları fizyopatolojik süreçleriyle etkileyen bir mineraldir (72). Yaşlanma süreci çok yönlü ve karmaşık bir fizyopatolojik süreçtir, tek bir elementin sürecin kolayca değiştirilmesini sağlamasını engelleyen olağanüstü bir durumdur. Bu duruma rağmen yaşlanma süreci, organizma içindeki magnezyumun kademeli olarak tükenmesi ile belirgin şekilde karakterize edilmektedir (73). Yaşlanmayla birlikte artan magnezyum talebi, optimal olmayan diyet alımı ve emilim süreçlerinde yaşa bağlı tipik bozulmalar dahil olmak üzere bir takım faktörlerin bir araya gelmesinden kaynaklanmaktadır (74).

Magnezyum seviyelerinin yetersiz olması durumunda başka herhangi bir kimyasal element magnezyuma ait rolleri etkili bir şekilde üstlenemeyeceğinden bu durumdan tüm organizma etkilenir. İskelet kası bu anlamda çok önemli bir yerdedir çünkü vücudun toplam magnezyumunun yaklaşık %20'sini barındırır (75). Magnezyum, yaşlanan kişilerde olumsuz etkilenen iskelet kası fonksiyonlarının çeşitli yönleriyle karmaşık bir şekilde ilişkilidir. Protein sentezi, enerji üre-

timi ve kas kasılması gibi süreçlerde merkezi bir rol oynamasının yanı sıra antiinflamatuvar ve antioksidan faydalar da sunar (76,77). TÜBER 2022'de magnezyum için günlük tolere edilebilir maksimum dozu yaşlı kadınlarda 300 mg/gün, yaşlı erkeklerde ise 350 mg/gün olarak belirtilmiştir (62).

SONUÇ

Sarkopeni kas kütlelerinde ve gücünde azalmayla seyreden progresif bir iskelet kası bozukluğudur. Egzersiz ve beslenme sarkopeninin önlenmesinde yer alan en önemli iki önleyici faktördür. Hastanın mevcut klinik durumu ve fiziksel aktivitesine uygun egzersiz planının oluşturulması ve başta protein ağırlıklı beslenme olmak üzere hastanın ihtiyacına yönelik vitamin ve mineral desteğinin sağlanması, üzerinde durulması gereken önemli koruyucu sağlık faktörleridir.

KAYNAKLAR

1. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *Journal of Korean Medical Science*. 2022;37(18):146. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e146
2. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*. 2020;12(5):1293. doi: 10.3390/nu12051293
3. TÜİK. *Türkiye Nüfus ve Sağlık ve Nüfus Araştırması 2023*. (28/06/2024 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2023-53710>.adresinden ulaşılmıştır).
4. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(1):86-99. doi: 10.1002/jcsm.12783
5. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2010;1(2):129-133. doi: 10.1007/s13539-010-0014-2
6. Sasaki KI, Fukumoto Y. Sarcopenia as a comorbidity of cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2022;79(5):596-604. doi: 10.1016/j.jcc.2021.10.013
7. Chianca V, Albano D, Messina C, et al. Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdominal Radiology (New York)*. 2022;47(9):3205-3216. doi: 10.1007/s00261-021-03294-3

8. Jimenez-Gutierrez GE, Martínez-Gómez LE, Martínez-Armenta C, et al. Molecular Mechanisms of Inflammation in Sarcopenia: Diagnosis and Therapeutic Update. *Cells*. 2022;11(15):2359. doi: 10.3390/cells11152359
9. Collins KH, Paul HA, Hart DA, et al. A High-Fat High-Sucrose Diet Rapidly Alters Muscle Integrity, Inflammation and Gut Microbiota in Male Rats. *Scientific Reports*. 2016; 6: 37278. doi: 10.1038/srep37278
10. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, et al. A Time for Action. An SCWD Position Paper. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019;10(5):956-961. doi: 10.1002/jcsm.12483
11. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
12. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, et al. Screening Tools for Sarcopenia. *In Vivo*. 2021;35(6):3001-3009. doi: 10.21873/invivo.12595
13. Sayer AA, Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age Ageing*. 2022;51(10): 220. doi: 10.1093/ageing/afac220
14. Özkaya Sağlam B., Küçükçüçlü Ö. Yaşlılarda Sarkopeni ve Hemşirelik. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2021;14 (4): 461- 470. doi: 0.46483/deuhfed.925813
15. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SAR C-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016;7(1):28-36. Doi: 10.1002/jcsm.12048
16. Savaş S. Sarkopeniden korunma. *Ege Tıp Dergisi*. 2015; 54. doi:10.19161/etd.344148
17. Lee SH, Gong HS. Measurement and Interpretation of Handgrip Strength for Research on Sarcopenia and Osteoporosis. *Journal of Bone Metabolism*. 2020;27(2):85-96. doi: 10.11005/jbm.2020.27.2.85
18. Núñez-Cortés R, Cruz BDP, Gallardo-Gómez D, et al. Handgrip strength measurement protocols for all-cause and cause-specific mortality outcomes in more than 3 million participants: A systematic review and meta-regression analysis. *Clinical Nutrition*. 2022;41(11):2473-2489. doi: 10.1016/j.clnu.2022.09.006
19. Evcik D, Kızılay B. Geriatrik hastalarda el kavrama gücü ve günlük yaşam aktivitelerindeki yetersizlik düzeyi ile ilişkisi. *Turkish Journal of Geriatrics* . 2001; 4.1: 11-14.
20. Kılıç P, Pekcan G. Yetişkin bireylerde el kavrama gücü referans değerleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2012;40(1): 32-42.
21. Bulut CN. Birinci Basamakta 50 Yaş ve Üzeri Tip2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastaların Sarkopeni ve İlişkili Faktörler Açısından Değerlendirilmesi. 2022. (30/08/2024 tarihinde <http://acikerisim.omu.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12712/34371> adresinden ulaşılmıştır).
22. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020; 21: 300-7. Doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
23. Sun YS, Kao TW, Chang YW, et al. Calf circumference as a novel tool for risk of disability of the elderly population. *Scientific Reports*. 2017; 7: 16359. doi: 10.1038/s41598-017-16347-9
24. Rose Berlin Piodena-Aportadera M, Lau S, Chew J, et al. Calf Circumference Measurement Protocols for Sarcopenia Screening: Differences in Agreement, Convergent Validity and Diagnostic Performance. *Annals of Geriatric Medicine and Research*. 2022;26(3):215-224. doi: 10.4235/agmr.22.0057
25. Kandinata SG, Widajanti N, Ichwani J, et al. Diagnostic performance of calf circumference, SARC-F, and SARC-CalF for possible sarcopenia screening in Indonesia. *Scientific Reports*. 2023;13(1):9824. doi: 10.1038/s41598-023-36585-4
26. Başbüyük GÖ, Ayremlou P, Saeidlou SN, et al. A comparison of the different anthropometric indices for assessing malnutrition among older people in Turkey: a large population-based screening. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2021;40(1):13. doi: 10.1186/s41043-021-00228-z
27. Coker RH, Wolfe RR. Bedrest and Sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2012;15, 7-11. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834da629
28. Kirwan R, McCullough D, Butler T, et al. Sarcopenia during COVID-19 Lockdown Restrictions: Long-Term Health Effects of Short-Term Muscle Loss. *GeroScience*. 2020; 42, 1547-1578. doi: 10.1007/s11357-020-00272-3
29. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019; 393:2636-2646.
30. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2018; 22:1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9
31. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing*. 2013; 42:145-150. doi: 10.1093/ageing/afs191.
32. Chen N, He X, Feng Y, et al. Effects of resistance training in healthy older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Review of Aging And Physical Activity*. 2021;18:23. doi: 10.1186/s11556-021-00277-7
33. Negm AM, Lee J, Hamidian R, et al. Management of sarcopenia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2022; 23:707-714. doi: 10.1016/j.jamda.2022.01.057
34. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009; 41:1510-1530. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.

35. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: A randomized intervention study. *Circulation*. 2004; 110:2858–2863. doi: 10.1161/01.CIR.0000146380.08401.99
36. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, et al. Effects of blood flow restriction training on muscular strength and hypertrophy in older individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2019; 49:95–108. doi: 10.1007/s40279-018-0994-1
37. Yasuda T. Selected Methods of Resistance Training for Prevention and Treatment of Sarcopenia. *Cells*. 2022;11(9):1389. doi: 10.3390/cells11091389
38. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*. 2020;12(5):1293. doi: 10.3390/nu12051293
39. Beaudart C, Reginster J-YY, Slomian J, et al. Prevalence of sarcopenia: The impact of different diagnostic cut-off limits. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 2014; 14: 425–431. doi: 10.1016/S1878-7649(14)70510-8
40. Chang SF, Lin PC, Yang RS, et al. The preliminary effect of whole-body vibration intervention on improving the skeletal muscle mass index, physical fitness, and quality of life among older people with sarcopenia. *BMC Geriatrics*. 2018; 18: 17. doi: 10.1186/s12877-018-0712-8
41. Cardinale M, Pope MH. The effects of whole body vibration on humans: Dangerous or advantageous? *Acta physiologica Hungarica*. 2003; 90:195–206. doi: 10.1556/APhysiol.90.2003.3.2.
42. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39(8):1435–1445. doi: 10.1249/mss.0b013e3180616aa2
43. World Health Organization. The global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. World Health Organization; 2018. [30/08/2024 tarihinde <https://apo.org.au/node/175331> adresinden ulaşılmıştır.]
44. Özdemir O. Fiziksel inaktivite. Kutsal YG, Aslan D (ed.) Covid-19 Pandemi Sürecinde İleri Yaş Grubuna Yaklaşım içinde. Ankara: Türk Geriatri Derneği Yayını; 2020. p. 25-32.
45. Exercise prescription for healthy populations with special considerations and environmental considerations. In: Pescatello LS, Arena R, Riebe D, Thompson PD (ed.). ACSM's guideline for exercise testing and prescription. 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA: 2014; p. 194-235.
46. Robinson S, Granic A, Cruz-Jentoft AJ, et al. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;118(5):852-864. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.08.015
47. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2018; 22 (10): 1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9
48. Millward DJ. Nutrition and sarcopenia: evidence for an interaction. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012; 71 (4): 566-575. doi: 10.1017/s0029665112000201
49. Prado CM, Anker SD, Coats AJS, et al. Nutrition in the spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: avoiding the wildfire *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(1):3-8. Doi: 10.1002/jcsm.12673
50. Briefel RR, McDowell MA, Alaimo K, et al. Total energy intake of the US population: The third National Health and Nutrition Examination Survey. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995; 62: 1072–1080. doi: 10.1093/ajcn/62.5.1072s
51. Rondanelli M, Rigon C, Perna S, et al. Novel Insights on Intake of Fish and Prevention of Sarcopenia: All Reasons for an Adequate Consumption. *Nutrients*. 2020;12(2):307. doi: 10.3390/nu12020307
52. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*. 2014; 33: 929–936. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.007
53. Calvani R, Miccheli A, Landi F, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *The Journal of frailty & aging*. 2013; 2: 2136–2143. doi:10.14283/jfa.2013.7
54. Russo C, Valle MS, D'Angeli F, et al. Resveratrol and Vitamin D: Eclectic Molecules Promoting Mitochondrial Health in Sarcopenia. *International Journal of Molecular Science*. 2024; 25 (14): 7503. doi: 10.3390/ijms25147503
55. Hsu YT, Lin JY, Lin CJ, et al. Association of Possible Sarcopenia or Sarcopenia with Body Composition, Nutritional Intakes, Serum Vitamin D Levels, and Physical Activity among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan. *Nutrients*. 2023; 15(18):3892. doi: 10.3390/nu15183892
56. Şengün N. Sarkopeni Obezite ve D Vitamini İlişkisi ve Beslenme. *Beslenme Obezite ve Toplum Sağlığı* içinde. İstanbul: Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları; 2019. p.165-185.
57. Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2000;26(3):341–8. doi: 10.1055/s-2000-8101
58. Grootswagers P, Mensink M, Berendsen AAM, et al. Vitamin B-6 intake is related to physical performance in European older adults: results of the New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe (NU-AGE) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(4):781-789. doi: 10.1093/ajcn/nqaa368
59. Ng TP, Aung KC, Feng L, et al. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and physical function in older adults: cross-sectional findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(6):1362–8. doi: 10.3945/ajcn.112.035741

60. Menshikova EV, Ritov VB, Fairfull L, et al. Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61(6):534–40. doi: 10.1093/gerona/61.6.534
61. van Dijk M, Dijk FJ, Hartog A, van Norren K, Verlaan S, van Helvoort A, Jaspers RT, Luiking Y. Reduced dietary intake of micronutrients with antioxidant properties negatively impacts muscle health in aged mice. *The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(1):146–59. doi: 10.1002/jcsm.12237
62. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Kurumu Sağlığı. *Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022*. Ankara: 2022 (31.08.2024 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Do-kumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TU-BER_2022_min.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
63. Therdyothin A, Phiphophatsanee N, Isanejad M. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Sarcopenia: Mechanism of Action and Potential Efficacy. *Marine Drugs*. 2023; 21(7): 399. doi: 10.3390/md21070399
64. Gao K, Chen L, Yang M, et al. Marine n-3 PUFA protects hearts from I/R injury via restoration of mitochondrial function. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2015;49: 264–269. doi: 10.3109/14017431.2015.1071873
65. Gray B, Steyn F, Davies PS, et al. Omega-3 fatty acids: A review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management. *European journal of clinical nutrition*. 2013; 67: 1234–1242. doi: 10.1038/ejcn.2013.197
66. Uchida Y, Tsuji K, Ochi E. Effects of Omega-3 fatty acids supplementation and resistance training on skeletal muscle. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2024; 61: 189-196. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.03.019
67. di Palumbo AS, McSwiney FT, Hone M, et al. Effects of a Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acid-rich Multi-ingredient Nutrition Supplement on Body Composition and Physical Function in Older Adults with Low Skeletal Muscle Mass. *Journal of dietary supplements*. 2022; 19: 499–514. doi: 10.1080/19390211.2021.1897057
68. Smith GI, Julliard S, Reeds DN, et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015; 102: 115–122. doi: 10.3945/ajcn.114.105833
69. Rousseau JH, Kleppinger A, Kenny AM. Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(10):1781-1788. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01870.x
70. Bayram HM, Güneş FE. Sarcopenia and Nutritional Approach. *Journal of Geriatric Science*. 2020; 3 (1): 27-36
71. WHO. *World Report on Ageing and Health*. 2015; p. 246. (31.08.2024 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042> adresinden erişilmiştir.)
72. Souza ACR, Vasconcelos AR, Dias DD, et al. The Integral Role of Magnesium in Muscle Integrity and Aging: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023;15(24):5127. doi: 10.3390/nu15245127
73. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021; 13: 1136. doi: 10.3390/nu13041136
74. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*. 2021; 13: 463. doi: 10.3390/nu13020463
75. Ashique S, Kumar S, Hussain A, et al. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *Journal of Health Population and Nutrition*. 2023; 42: 74. doi: 10.1186/s41043-023-00423-0
76. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and aging. *Curr. Current pharmaceutical design*. 2010; 16: 832–839. doi: 10.2174/138161210790883679
77. Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium, Oxidative Stress, and Aging Muscle. *Aging Academic Press*. 2014; 157–166. doi: 10.1016/B978-0-12-405933-7.00016-0



Fitoterapinin Kas İskelet ve Kemik Sağlığındaki Yeri

Fulden KÜÇÜK¹

GİRİŞ

Kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları genellikle teşhis ve tedavileri zor kronik hastalıklardır. Hastalar, ilaç ve cerrahi tedavileri ile istenilen sonuca ulaşamadıkları zaman; ağrı, fonksiyon kaybı, işgücü kaybı ve yaşam kalitesinde düşme gibi nedenlerden dolayı tamamlayıcı tıp tedavi yöntemlerini tercih etmeye başladılar.

Fitoterapi, şifalı bitkilerin sağlık alanında kullanımını ve son yıllarda kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde önemli bir ilgi görmektedir. Kas ve iskelet sistemi, vücudun ana destek yapısını oluşturarak hareket ve stabiliteyi sağlar. Ancak, yaşlanma, fiziksel travmalar ve çeşitli hastalıklar bu sistemi olumsuz etkiler. Fitoterapi birçok medikal tedavinin yanında destekleyici tedavi özelliği ile kas ve iskelet sağlığını da destekler.

Getat kliniklerine gelen hastalar incelendiğinde; en çok başvuru nedeni, kas iskelet sistemine bağlı ağrılar ve romatolojik hastalıklardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bitkisel ürünlerin osteoporoz gibi iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde potansiyel yararları ortaya konmuştur. Bitkisel ürünlerin kemik mineral yoğunluğunu

artırmadaki ve kemik sağlığını iyileştirmedeki etkileri sayesinde her geçen gün tedavilerine destek amacıyla kullanımları artmaktadır.

Bu bölümde, kas-iskelet sistemindeki etkileri, yararları ve mekanizmaları hakkında, literatürdeki güncel bulgulara dayanarak, fitoterapinin kas ve iskelet sağlığı üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilecektir.

FİTOTERAPİ

Geleneksel Tamamlayıcı Tıp Yöntemlerinin temelini oluşturan fitoterapi; köken olarak Antik Yunanca'daki bitki (fito) ve tedavi (terapi) sözcüklerinin birleştirilmesiyle meydana gelmektedir. Çok eski çağlardan beri insanlar bitkileri tedavi amaçlı kullanmaktadırlar. Tıbbi ve aromatik bitkilerin çeşitli kısımlarını, alg, mantar ve likenleri, bitkilerin salgıladığı zambak, balzamlar, reçine gibi eksüdatları, ekstreleri, uçucu yağları, mumlar ve sabit yağları hammadde olarak kullanarak değişik formlarda hazırlanan bitkisel preparatlarla, hastalıklardan korunmayı, hastalıkları iyileştirmeyi veya tedaviye yardımcı olmayı konu alan bir bilim dalıdır(1).

¹ Uzm. Dr., Fulden Küçük Muayenehanesi, drfulden@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7929-3453

moleküler ve hücresel düzeyde mekanizmaları aydınlatmaya odaklanmalıdır. Örneğin, bitkilerin osteoblast ve osteoklast aktivitesi üzerindeki etkileri, sinyal yolları ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri daha detaylı araştırılmalıdır. Bu tür çalışmalar, yeni fitoterapötik stratejilerin geliştirilmesine ve mevcut uygulamaların gözden geçirilerek hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılması için önemlidir.

Bitkisel ürünlerin kullanılmasındaki bir diğer önemli husus da, bu ürünlerin kullanımı sırasında çok dikkatli olunması, mutlaka hekim kontrolünde kullanılmasıdır. Ayrıca, ürünler standardize edilmiş dozlarda ve son kullanma tarihleri ile saklanma koşulları uygun olan yerlerden temin edilmelidir. Bitkisel ürünler, tek başına bir tedavi seçeneği olmaktan ziyade, dengeli bir diyet, sağlıklı ve hareketli yaşam tarzı ile birlikte kullanıldığında etkilerinden daha iyi faydalanılır.

Fitoterapik ürünleri her ne kadar uzun yıllardır kullanılmakta olsalarda, etkilerini değerlendirmek için daha fazla bilimsel araştırma yapılmasına gerek vardır. Her bireyin sağlık durumu farklı olduğundan, bitkisel ürünlerin kullanımı kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Bitkisel ürünlerin mevcut tıbbi tedavilerin yerini almadığı ve sağlık profesyonellerinin önerileri doğrultusunda kullanılmasının önemli olduğu unutulmamalıdır.

SONUÇ

Kas iskelet sistemi sağlığı, yaşlanma, çevresel faktörler, düzensiz yaşam ve beslenme, kullanılan ilaçlar ve çeşitli sağlık sorunları ile doğrudan ilişkilidir. Fitoterapi, kas iskelet sistemi sağlığının korunması ve iyileştirilmesinde umut verici bir alandır. Çörek otu, yeşil çay, kekik, ısırgan otu, zencefil, alıç gibi bitkisel ürünler, kemik mineral yoğunluğunu artırabilir, kemik yapıcı hücrelerin aktivitesini teşvik edebilir, kemik rezorpsiyonunu önlerken inflamasyonu azaltabilir. Ayrıca, kalsiyum ve D vitamini içeren bitkisel ürünler, kemik

sağlığını destekler. Zerdeçal, güçlü antiinflamatuar etkisiyle kas ağrılarını hafifletir ve iyileşmeyi hızlandırırken, Zencefil, kas kramplarını azaltır, kas yorgunluğunu önleyebilir. Magnezyum açısından zengin olan ıspanak gibi besinler, kasların gevşemesine ve rahatlamasına katkıda bulunur.

Bitkisel ürünlerin kullanımı, dengeli bir diyet ve sağlıklı bir yaşam tarzı ile birleştiğinde daha etkili sonuçlar verebilir. Ancak, bitkisel tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için daha pek çok bilimsel araştırma yapılmaya devam edilmelidir. Bitkisel ürünler, tıbbi tedavi yerine geçmemeli, medikal ve cerrahi tedavilerle bütüncül bir yaklaşım içinde kombinasyon yapılmalıdır. Herhangi bir sağlık sorunu için mutlaka hekime danışılması gerektiği asla gözden çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ozyiğit F. Obeziteye Multidisipliner Yaklaşım Ankara: Akademisyen Yayınevi; 2020
2. Koryucu ks, Oksay a. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları kapsamında fitoterapi ve homeopati. SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi; 2023, 5 (2) 97-113
3. Türkiye İstatistik Kurumu Resmi Web sitesi - 2019 Türkiye Sağlık Araştırma Raporu
4. Harrison's Principles Of Internal Medicine 20.Baskı Türkçe; Nobel Tıp Kitapevleri; 2022
5. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Romatoloji Ders Kitabı, 11. Baskı; Elsevier; 2020
6. Mozaffari-KhosraviH., Naderi Z., Dehghan A. Et al.Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics 2016; Volume 35(3)
7. Grzanna, R., Lindmark, L et al. Ginger - An herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions Journal of Medicinal Food, 2005; 8(2), 125-132
8. Aggarwal, B.B., Harikumar, K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the antiinflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune, and neoplastic diseases. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2009; 41(1), 40-59.
9. Bent, S., Padula, A., Moore, D. Valerian for sleep: A systematic review and meta-analysis. The American Journal of Medicine, 2006; 119(12), 1005-1012
10. Özüpek B, Pekacar S, Orhan D.D., Boswellia Serrata'nın Osteoartritteki Etkisine Klinik Bir Yaklaşım Acad. J. Homeopat. & Integ. Med. 2023;1(1):11-9 doi: 10.56054/ajohoim.2022-90992

11. Sengupta K., Alluri K.V., Satish, A. R. et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Research & Therapy*, 2008;10(4), R85
12. Leventhal, L.J., Boyce, E.G., Zurier, R.B. Treatment of rheumatoid arthritis with gamma-linolenic acid. *Annals of Internal Medicine*, 1993;119(9), 867-873
13. Pantoja, C., Rodriguez-Rocha, H., Vega-Monroy, et al. Rosmarinic acid induces apoptosis in a cell model of oxidative stress: Possible involvement of intracellular calcium release. *Chemico-Biological Interactions*, 2014, 222, 59-65
14. Blumberg, J.B., Camesano, T.A., Cassidy, A., Kris-Etherton, P. et al. Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Advances in Nutrition*, 2013; 4(6), 618-632
15. Ross, S. M. Pain reduction and improvement in activities of daily living with topical Arnica montana gel following elective carpal tunnel release surgery. *Holistic Nursing Practice*, 2008; 22(4), 215-219
16. Shen, C. L., Yeh, J. K., Cao, J. J., Chyu, M. C., & Wang, J. S. (2008). Green tea and bone metabolism. *Nutrition Research*, 28(7), 437-456.
17. Deepak V., Kasonga A., Kruger M.C., Carvacrol Inhibits Osteoclastogenesis and Negatively Regulates the Survival of Mature Osteoclasts, *Biol Pharm Bull* 2016; Jul 1; 39(7):1150-8. doi: 10.1248/bpb.b16-00117
18. Upton, R. Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine. *Journal of Herbal Medicine*, 2018; 3(1), 9-38.
19. Franceschi, C., Campisi, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology*: 2014; Series-A, 69(Suppl-1), S4-9.
20. Gupta, V., et al. Nettle: A review of its therapeutic potential. *Herbal Medicine Journal*. 2017 doi:10.7554/eLife.23961
21. Mashhadi, N. S., Ghiasvand R. et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *International Journal of Preventive Medicine*, 2013; 4(Suppl-1), S36-42. PMID: 23717767
22. Atashak, S., Peeri M, Azarbayjan M.A. et al. Effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) supplementation and resistance training on some blood oxidative stress markers in obese men. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 2016; 14(1), 30-36. PMID: 29541110
23. Hosseinimehr S.J., Azadbakht M., Abadi A.J., Protective effect of hawthorn extract against genotoxicity induced by cyclophosphamide in mouse bone marrow cells *Environ Toxicol Pharmacol* 2008 Jan;25(1):51-6. doi:10.1016/j.etap.2007.08.006.
24. Papoutsis, Z., Kassi, E., Chinou, I., Halabalaki, M., et al. Walnut extract (*Juglans regia* L.) and its component ellagic acid exhibit anti-inflammatory activity in human aorta endothelial cells and osteoblastic activity in the cell line KS483. *Br J Nutr*. 2008 Apr;99(4):715-22. doi: 10.1017/S0007114507837421.
25. Hardman W.E., Primerano D.A., Legenza M.T. Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast cancer patients: a pilot clinical trial *Nutr Res* 2019 Jun;66:82-94. doi:10.1016/j.nutres.2019.03.004.
26. Wong R.H.,Thaung Zaw J.J., Xian C.J. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial *J Bone Miner Res* 2020 Nov;35(11):2121-2131.
27. Xiaoqian L., Gustavo C.M., Eyles J.P. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis *Br J Sports Med*, 2018; Feb;52(3):167-175. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333.
28. Zeybek A.U. , Özgüç S. Modern ve Rasyonel Fitoterapi-I Dünya Tıp Kitapevi; 2019
29. Bauer B.A. , Kermott C.A., Millman M.P., çeviri editörleri Alpaydın T., Aşçı C. Daha iyi bir sağlık için Mayo Klinik Bütüncül Tıp Kılavuzu Kongre Kitapevi, 2021



Romatoid Artrit Tanılı Geriatrik Hastalarda Hemşirelik Bakımı

Serkan BUDAK¹
Şenay ŞENSÖZ²

GİRİŞ

Romatoid artrit, geriatrik bireylerde sıkça görülen bir hastalıktır. Bu hastalığın etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte en çok el ve ayakların küçük eklemlerini etkilemektedir. Bu hastalık, hem yaşlı hem de genç hastalarda görülebilmektedir. Ancak, romatoid artrit görülme sıklığı, yaş ile beraber artış göstermektedir (1-4).

Yaşlanma ile birlikte geriatrik bireylerde, bu hastalığın yanında, geriatrik semptomlar da görülebilmektedir. Geriatrik bireyler, romatoid artrit hastalığı sürecinde, malnütrisyon, fiziksel harekette bozulma, ağrı, beden imajında bozulma, yorgunluk, düşme gibi birçok problem ile karşı karşıya kalabilmektedirler. Bu sorunların önlenmesi için bu sürecin etkili ve verimli bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir (1-4).

Geriatrik bireylerde, bu sürecin yönetilmesinde, sağlık profesyonelleri arasında hastalar ve bakım vericiler ile en çok etkileşim halinde olan gruplardan biri olan hemşirelere büyük bir yük düşmektedir. Bu çalışmanın amacı, romatoid artrit tanılı geriatrik bireylere uygulanacak olan hemşirelik bakım planlarının açıklanmasıdır (1-4).

ROMATOİD ARTRİT

Tanım

Romatoid artrit, hem eklemleri hem de eklem dışı organları olumsuz yönde etkileyebilen ve kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, sinir sistemi, gastrointestinal sistem, üriner sistem gibi vücudumuzun önemli bölgelerine zarar verebilen kronik, sistemik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır (2-4).

Etiyoloji

Romatoid artrit etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, bu hastalığın gelişmesinde, bazı faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler, çevresel ortam, genetik, cinsiyet ve virüsler olarak sıralanabilir (5-7).

Genetik faktörlere bakıldığında; HLA-DR4 ve HLA-DR1 antijenlerinin bu hastalığın gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler incelendiğinde, sigara kullanan ve beden kütle endeksi yüksek olan bireylerde, romatoid artrit hastalığı daha yüksek oranda görülebilmektedir. Sosyo-ekonomik düzeyin düşük

¹ Öğr. Gör. Dr., Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, serkan.budak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6999-3528

² Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, senay.sensoz@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5888-5815

KAYNAKLAR

1. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*; 2021; 10(11): 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*; 2018;320(13): 1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103
3. Weyand CM, Goronzy J. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nature immunology*; 2021;22(1): 10-18. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00816-x>
4. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*; 2022;55(12): 2255-2270. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.11.009>
5. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*; 2020;110: 102400. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
6. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: a state-of-the-art review. *Frontiers in medicine*; 2021;8: 689698. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689698>
7. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & pharmacotherapy*; 2017;92: 615-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
8. Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology*; 2014;53(9): 1560-1569. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket414>
9. Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*; 2019;21: 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>
10. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunological reviews*; 2020;294(1): 148-163. <https://doi.org/10.1111/imr.12829>
11. Rocha SDB, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*; 2019;59: 2. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0042-8>
12. Jutley GS, Latif ZP, Raza K. Symptoms in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*; 2017;31(1): 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.016>
13. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*; 2021;73(11): 1606-1616. <https://doi.org/10.1002/acr.24369>
14. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*; 2014;48: 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.027>
15. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*; 2015;74(5): 806-812. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206047>
16. Soulis G, Kotovskaya Y, Bahat G, et al. Geriatric care in European countries where geriatric medicine is still emerging. *European Geriatric Medicine*; 2021;12: 205-211. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00419-7>
17. Wressle E and Törnvall E. Comprehensive geriatric assessment in Swedish acute geriatric settings. *International Journal of Health Care Quality Assurance*; 2019;32(4), 752-764. <https://doi.org/10.1108/IJH-CQA-05-2018-0130>
18. Puts MT and Alibhai SM. Fighting back against the dilution of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Journal of Geriatric Oncology*; 2018;9(1), 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.08.009>
19. Morley JE. The future of geriatrics. *The journal of nutrition, health & aging*; 2020;24, 1-2. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1308-5>
20. Atmış V, Bahşi R, Öztörün HS, et al. Public awareness of geriatrics in the 50th year of geriatrics in Turkey. *Eur J Geriatr Gerontol*; 2019;1(1), 24-28. DOI: 10.4274/ejgg.galenos.2019.35
21. Palmer K and Onder G. Comprehensive geriatric assessment: benefits and limitations. *European journal of internal medicine*; 2018;54, e8-e9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.02.016>
22. Achterberg WP, Cameron ID, Bauer JM., et al. Geriatric rehabilitation—state of the art and future priorities. *Journal of the American Medical Directors Association*; 2019;20(4), 396-398. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.02.014>
23. Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, et al. Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int*; 2017;17(7), 1045-1047. doi: 10.1111/ggi.13118
24. Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *European journal of internal medicine*; 2016;27, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.025>
25. Upadhyaya B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Geriatrics Society*; 2017;65(11), 2431-2440. <https://doi.org/10.1111/jgs.15141>
26. Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, et al. The role of frailty in acute coronary syndromes in the elderly. *Gerontology*; 2018;64(5), 422-429. <https://doi.org/10.1159/000488390>
27. Cleutjens F, Boonen A, van Onna, MGB. Geriatric syndromes in patients with rheumatoid arthritis: a literature overview. *Clin Exp Rheumatol*; 2019;37(3): 496-501.
28. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmunity reviews*; 2020;19(6): 102528. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102528>

29. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*; 2018;10(1): 3-11. <https://doi.org/10.1177/1759720X17740075>
30. van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC musculoskeletal disorders*; 2016;17: 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1038-3>
31. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: a review. *Geriatrics & gerontology international*; 2014;14(1): 8-22. <https://doi.org/10.1111/ggi.12062>
32. Erdil F, Bayraktar, N. Yaşlı bireylerde kas-iskelet sorunlarına yönelik hemşirelik yaklaşımları. *Florence Nightingale Journal of Nursing*; 2010;18(2): 106-113.
33. Chou RC, Kane M, Ghimire S, et al. Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: a nested case-control analysis. *CNS drugs*; 2016;30: 1111-1120. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0374-z>
34. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*; 2019;18(7): 706-713. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.007>
35. Garner S, Lopatina E, Rankin JA, et al. Nurse-led care for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the effect on quality of care. *The Journal of rheumatology*; 2017;44(6): 757-765. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160535>
36. Primdahl J, Sørensen J, Horn HC, et al. Shared care or nursing consultations as an alternative to rheumatologist follow-up for rheumatoid arthritis outpatients with low disease activity—patient outcomes from a 2-year, randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*; 2014;73(2): 357-364. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202695>
37. Ndosi M, Lewis M, Hale C, et al. The outcome and cost-effectiveness of nurse-led care in people with rheumatoid arthritis: a multicentre randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*; 2014;73(11): 1975-1982. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203403>
38. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*; 2014;10(10): 581-592. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.64>
39. McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin exp rheumatol*; 2017;35(107): 94-101.
40. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, et al. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: can diet influence disease development and clinical manifestations?. *Nutrients*; 2020;12(5): 1456. <https://doi.org/10.3390/nu12051456>
41. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, et al. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Annals of the rheumatic diseases*; 2017;76(8): 1357-1364. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210431>
42. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: effectiveness, mechanisms and implementation. *Best practice & research Clinical rheumatology*; 2018;32(5): 669-682. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.013>
43. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED, et al. Perceived barriers, facilitators and benefits for regular physical activity and exercise in patients with rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Sports medicine*; 2015;45: 1401-1412. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0363-2>
44. Dykes PC, Burns Z, Adelman J, et al. Evaluation of a patient-centered fall-prevention tool kit to reduce falls and injuries: a nonrandomized controlled trial. *JAMA network open*; 2020;3(11): e2025889-e2025889. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.25889
45. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*; 2019;29(4): 589-595. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1510565>
46. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, et al. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis & rheumatology*; 2014;66(8): 1998-2005. DOI:10.1002/art.38634
47. Liu X, Tedeschi SK, Barbhuiya M, et al. Impact and timing of smoking cessation on reducing risk of rheumatoid arthritis among women in the nurses' health studies. *Arthritis care & research*; 2019;71(7): 914-924. <https://doi.org/10.1002/acr.23837>



Kinezyolojik Bantlamanın Kas İskelet Sistemi Üzerindeki Etki Mekanizmaları

İsmail BACAĞ 1

GİRİŞ

KT kavramı, atletik performansın raporlanması geleneğinden doğmuştur. Bant, eklemleri veya kasları hareketsiz hale getirerek stabilize eder ve ROM'u kısıtlayarak ikincil yaralanmayı etkili bir şekilde önleyebilir, ödem ve ağrıyı azaltabilir ve tedavi alanını tamamen hareketsiz hale getirebilir.

KT yöntemi, 1973'ten 1979'a kadar Dr. Kenzo Kase tarafından, hareketin tamamen kısıtlanması ve bunun yan etkileri olmadan kas-iskelet sistemine destek sağlama amacıyla geliştirilmiştir. Kase, KT için elastik, kohezif, hafif ve havalandırma özelliklerine sahip bantı 1982'de ticari olarak tanıtmıştır. Hedeflenen amaç olarak ödem kontrolü, yumuşak doku desteği, eklem koruması ve aktif inflamasyondan kaynaklanan ısıyı hafifletmek olarak belirlenmiştir. Daha ileri hedefler, manuel terapinin etkilerinin klinikten evde bakıma ve günlük yaşam aktivitesine kadar sürdürmek olarak belirlenmiştir. KT'nin 1988'deki Seul Olimpiyatları'nda Japon atletizmi için uygulanmasından sonra, bu yöntem dünya çapında ilgi görmüştür. Bu doküma pamuk ve elastik bant için Kinesio adı, bant hareket kontrolü ve işlevsel hedefler için

kasların üzerine ve etrafına uygulandığı için "kinezyoloji" kelimesinden türemiştir. Pamuk içine sarılmış elastik çekirdekli ve %140-150'ye kadar esneyebilen bu bant, özellikle çocuklarda kullanılan lateks alerjisi riskini önlemek için ısıya duyarlı akrilik yapıştırıcı formdadır. Tıbbi özellikleri olmayan bant suya dayanıklıdır ve 3 ila 5 gün boyunca ciltte kalabilir. Dalgalı yapıya sahip özel tasarımın, propriosepsiyon ve somatosensoryal girdileri değiştirebileceği bildirilmiştir. Callagan ve ark. (1), KT'nin propriosepsiyon üzerindeki olumlu etkisini göstermişlerdir. Bu elastik bant, insan vücudunun desteklenmesi için kolayca uygulanabilir veya özel desende kesilebilir.

Kinezyolojik bantlama, son yıllarda özellikle ortopedik rehabilitasyon alanında kullanılan önemli bir fizyoterapi ajanı olarak göze çarpmaktadır. Bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların sayısının git gide arttığı gözlemlenmektedir. Klinik uygulamalarda kinezyolojik bantlamanın etki mekanizmaları merak konusu olmuştur. Artan bilimsel çalışmalarla birlikte bantlamanın iyileşme üzerine nasıl bir etkisinin olduğu üzerine yoğunlaşmaktadır. Farklı hastalıklarda çok sayıda

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ismail.bacak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3328-5933

SONUÇ

2020 yılında yapılan bir sistematik incelemede KT uygulanıp meta-analizi yapılabilen spor performansı ve ayak bileği fonksiyonları şu şekilde sıralanmıştır:

- Yürüyüş fonksiyonları
- Eklem ROM'u
- Kas aktivasyonu
- Salınım parametreleri
- Dinamik denge
- Monopodalik düşüşten yanal iniş
- Çeviklik

İlgili çalışmanın verilerinde KT'nin şu sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır:

- Yürüyüş hızı, adım uzunluğu, adım uzunluğu ve destek tabanının Topuk-Topuk (H-H) mesafesini içeren Kim ve ark. (28) tarafından bildirilen yürüyüş fonksiyonları
- İnversiyon-eversiyonda ayak bileği eklemi ROM'unun azaltılması
- Peroneus longus'un kas aktivasyonunun azaltılması
- Sarvestan ve ark. (29) tarafından bildirildiği gibi, orta-lateral hareketlerde duruşsal salınımın azaltılması .

KT üzerine yapılan çalışmaların bazı sınırlılıkları göze çarpmaktadır. İncelenen çalışmaların genelinde örneklem büyüklüklerinin küçük olduğu ve bu durumun etki büyüklüğünü sınırladığı düşünülmektedir. Ayrıca KT'nin yalnızca anlık etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Bu etkilerin 15 dakikadan uzun süre devam edip etmediği konusunda literatür yeterince açık değildir. Bazı çalışmalarda dirençli izometrik kontraksiyonla birlikte oluşan ağrının KT ile azaltılması amaçlanmıştır. Fakat direnç miktarı konusunda kesin bir fikir birliğinin oluşmadığı görülmüştür. Bu konuların, sporcu rehabilitasyonunda bantlama uygulamasından önce dikkate alınması gereken konular olduğu düşünülmektedir. Bir diğer kısıtlılık oluşturan konu ise katılım-

cılarda oluşan fayda beklentisinin oluşturduğu plasebo etkisidir. İncelenen bir çalışmada örneklemlemin sporculardan seçilmesinin kısıtlılık oluşturabileceği konusu üzerinde durulmuştur (2)

Literatür incelendiğinde rehabilitasyon programlarında kinezyolojik bantlamanın iyileşme sürecine katkı sağladığı görülmektedir. Ancak KT uygulamalarının direkt etkisinin ölçülebilmesi için daha kaliteli laboratuvar çalışmalarının yapılması gerektiği düşünülmektedir. Bu tür çalışmaların sayısının ve niteliğinin artmasıyla KT uygulamalarının kanıt düzeyinin artacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Callaghan MJ, Selfe J, Bagley PJ et al (2002) The effects of patel lar taping on knee joint proprioception. *J Athl Train* 37(1):19–24.
2. Cho et al. (2018) Kinesio taping reduces elbow pain during resisted wrist extension in patients with chronic lateral epicondylitis: a randomized, double-blinded, cross-over study *BMC Musculoskeletal Disorders* 19:193 <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2118-3>
3. Bolognini N, Russo C, Edwards DJ (2016) The sensory side of post-stroke motor rehabilitation. *Restor Neurol Neurosci* 34(4):571–586. <https://doi.org/10.3233/RNN-150606>
4. Csapo, R.; Alegre, L.M. Effects of Kinesio® taping on skeletal muscle strength-A meta-analysis of current evidence. *J. Sci. Med. Sport* 2015, 18, 450–456. [CrossRef] [PubMed]
5. Yang JM, Lee JH (2018) Is kinesio taping to generate skin con volutions effective for increasing local blood circulation? *Med Sci Monit* 24:288–293. <https://doi.org/10.12659/msm.905708>
6. Nadali S, Khabazan MA, Amir S Aryamanesh, Bakhshizadeh A. Effectof Kinesio Taping on Vertical Jump After ACLR econstruction. 2014.
7. Hammer,W.Functional Soft-Tissue Examination and Treatment by Manual Methods, 3rd ed.; Jones and Bartlett Publishers: Boston, MA,USA,2006.
8. Kim HH, Kim KH. Effects of Kinesio Taping with Squat Exerciseon the Muscle Activity, Muscle Strength, Muscle Tension, and Dynamic Stability of Softball Players in the Lower Extremities: A Ran domizedControlled Study. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 19 (1). <https://doi.org/10.3390/ijerph19010276> PMID: 35010536
9. Yeung SS, Yeung EW, Sakunkaruna Y, Mingsoongnern S, Hung WY, Fan YL, Iao HC. Acute effects of kinesio taping on knee extensor peak torque and electromyographic activity after exhaustive isometric knee extension in healthy young adults. *Clin J Sport Med*. 2015;25:284–90.

10. DonecV,Kris ˇciunasA. Theeffectiveness of KinesioTaping ® after total knee replacement in early post operative rehabilitation period. A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014; 50(4):363 71. Epub2014/05/14.
11. Silva Parreira PdC, Menezes Costa LdC, Takahashi R et al (2013) Do convolutions in kinesio taping matter? Comparison of two kinesio taping approaches in patients with chronic non-specific low back pain: protocol of a randomised trial. *Journal of Physiotherapy.* 59(1):52. [https:// doi. org/ 10. 1016/ s1836- 9553\(13\) 70147-4](https://doi.org/10.1016/s1836-9553(13)70147-4)
12. De Leo JA. Basic science of pain. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(Suppl 2):58–62.
13. T. M. Skirven, A. L. Osterman, J. M. Fedorczyk, and P. C. Amadio, “Elastic taping,” in *Rehabilitation of the Hand and Upper Extremity*, pp. 1529–1538, 6th edition, 2011.
14. J.-Y. Shim, H.-R.Lee,andD.-C.Lee,“Theuseofelasticadhesive tape to promote lymphatic flow in the rabbit hind leg,” *Yonsei Medical Journal*,vol.44,no.6,pp.1045–1052,2003.
15. D. C. K. Kase, *Illustrated Kinesio Taping Manual*, Kent-Kai, Tokyo, Japan, 2nd edition, 1997.
16. L. Pedretti, *Occupational Therapy: Practice Skills for Physical Dysfunction*, Mosby, St. Louis, Mo, USA, 1996.
17. K. MacGregor, S. Gerlach, R. Mellor, and P. W. Hodges, “Cutaneous stimulation from patella tape causes a differential increase in vastus muscle activity in people with patellofemoral pain,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol.23,no.2,pp.351 358, 2005.
18. A. Shumway-Cook and M. Woollacott, *Motor Control: Theory and Practical Applications*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2nd edition, 2001.
19. Wei-Ting Wu et al. *The Kinesio Taping Method for Myofascial Pain Control. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2015, Article ID 950519, 9 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/950519>
20. E. Kaya, M. Zinnuroglu, and I. Tugcu, “Kinesio taping compared to physical therapy modalities for the treatment of shoulder impingement syndrome,” *Clinical Rheumatology*,vol. 30, no. 2, pp. 201–207, 2011.
21. H. H. Simsek, S. Balki, S. S. Keklik, H. Ozturk, and H. Elden, “Does Kinesio taping in addition to exercise therapy improve the outcomes in subacromial impingement syndrome? A randomized, double-blind, controlled clinical trial,” *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*,vol.47,no.2,pp.104 110, 2013.
22. Jackson, K.; Simon, J.E.; Docherty, C.L. Extended use of kinesiology tape and balance in participants with chronic ankle instability. *J. Athl. Train.* 2016, 51, 16–21. [CrossRef]
23. Kase K, Wallis J, Kase T. *Clinical Therapeutic Applications of the Kinesio Taping Method*. Albuquerque, NM: Kinesio Taping Association International; 2013.
24. Javier González-Iglesias et al. Short-Term Effects of Cervical Kinesio Taping on Pain and Cervical Range of Motion in Patients With Acute Whiplash Injury: A Randomized Clinical Trial. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39(7):515-521. doi:10.2519/jospt.2009.3072
25. Ozer ST et al. (2018) Taping to Improve Scapular Dyskinesia, Scapular Upward Rotation, and Pectoralis Minor Length in Overhead Athletes. *Journal of Athletic Training* 53(11):1063–1070 Shoulder doi: 10.4085/1062-6050-342-17
26. Labianca L, Andreozzi V, Princi G, Princi AA, Calderaro C, Guzzini M, et al. The effectiveness of Kinesio Taping in improving pain and edema during early rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Randomized, Control Study. *Acta Biomed.* 2022; 92(6):e2021336. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.10875> PMID: 35075087
27. Castro Sánchez AM, Lara-Palomo IC, Matarán-Peñarocha GA, Fernández-Sánchez M, Sánchez-Labraca N, Arroyo-Morales M (2012) Kinesio Taping reduces disability and pain slightly in chronic non-specific low back pain: a randomised trial. *Journal of Physiotherapy* 58: 89–95
28. Kim, M.K.; Shin, Y.J. Immediate Effects of Ankle Balance Taping with Kinesiology Tape for Amateur Soccer Players with Lateral Ankle Sprain: A Randomized Cross-Over Design. *Med. Sci. Monit.* 2017, 23, 5534–5541. [CrossRef]
29. Sarvestan, J.; Ataabadi, P.A.; Svoboda, Z.; Kovačikova, Z.; Needle, A.R. The effect of ankle Kinesio™ taping on ankle joint biomechanics during unilateral balance status among collegiate athletes with chronic ankle sprain. *Phys. Ther. Sport* 2020, 45, 161–167. [CrossRef] [PubMed]



Kas İskelet Sistemi Yaralanmalarında Kinezyolojik Bantlama

İsmail BACAĞ 1

GİRİŞ

Kinezyolojik bantlama, ekonomik uygunluğu ve invaziv olmaması gibi avantajları nedeniyle sporcu rehabilitasyonunda yaygın olarak kullanılan yapışkan elastik bant uygulamasıdır (1). Kinezyo bantları klinik uygulamalarda Kinesio Tape (KT) olarak da adlandırılmaktadır. Orijinal uzunluğunun %140'ına kadar gerilebilen, akrilik yapışkanlı renkli elastik pamuk şeritler olan bu bantlar, 1970'lerde Japon bilim insanı Kenzo Kase tarafından icat edilmiştir. KT, hem klinik hem de spor alanlarında yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. KT, insan derisinin elastikiyetine benzerdir, bu nedenle daha fazla hareket imkânı sağlar ve daha rahat hissettirir. İlk kullanıma sunan bilim insanlarına göre KT, ağrının engellenmesi, dolaşımın ve lenfatik drenajın iyileştirilmesi veya gecikmiş kas ağrısının azaltılması dâhil olmak üzere farklı terapötik hedefleri destekleyebilmektedir. Diğer klinik etkilerinin yanı sıra Kase, bantların kas tonusunu modüle etmek için de kullanılabileceğini öne sürmüştür (2). Bu iddianın, KT uygulamasıyla birlikte kasın origosundan insersiyosuna kadar kas aktivi-

tesinin arttığını gösteren raporlarla desteklendiği görülmüştür (3).

KT uygulamasının klinik olarak anlamlı herhangi bir fayda sağlayıp sağlayamayacağı sorusu devam eden araştırmaların konusudur ve bazı sistematik incelemeler kayda değer bilimsel veriler elde etmişlerdir. Daha fazla motor nöron katılımının altında yatan kesin fizyolojik mekanizmalar henüz açıklanamamıştır. Buna rağmen bantların dışarıdan uygulanması gibi basit bir müdahale aracılığıyla bir kasın fonksiyonunu olumlu yönde etkileyebilme ihtimali, KT tarafından sağlanan kutanöz stimülasyonun gerçekten de kas gücünü artırmaya yardım edebileceği hipotezini test etmek amacıyla tasarlanan çalışmaların katlanarak artmasına neden olmuştur. 2012 yılında yapılmış bir çalışmada, kas-iskelet sistemi yaralanmalarının önlenmesi veya tedavisi için KT'nin kullanımını önerecek kaliteli kanıt sayısının az olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda KT uygulamalarını içeren son bilimsel çalışmalar incelenerek bu durumun ne ölçüde değiştiğinin gösterilmesi amaçlanmaktadır (4).

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ismail.bacak@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3328-5933

SONUÇ

Kas gücü ve dolaşım insan biyomekaniğinde fonksiyonel gelişimi sağlayan önemli parametrelerdir. Enerji transferinin sağlanarak mobilizasyon yeteneğinin en verimli şekilde kullanılması bu iki mekanizmanın sağlıklı çalışmasına bağlıdır. Ağrı ve kas güçsüzlüğü, fizyoterapi ünitelerine başvurma nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu problemlerin iyileştirilmesine yönelik bilimsel araştırmaların sayısı artarak devam etmektedir. KT uygulamasının sağlıklı bireylerde kuvvet artırma potansiyeli birçok bilimsel çalışmada araştırılmıştır. Meta analiz çalışmaları incelendiğinde KT'nin kas gücünü iyileştirmedeki etkinliğinin çok sayıda araştırmada test edildiği görülmektedir. Çalışmaların kontrollü olmasının, kanıt düzeyini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. İncelenen çalışmalarda yapılan kas gücü karşılaştırmalarının hesaplanan etki büyüklüklerinin değişkenliğinin büyük olmasına rağmen, genel popülasyona olan etkisi sıfıra yakın bulunmuştur. Bu durumun direkt KT uygulayarak kas gücünün artırılmasının, ihmal edilebilir düzeyde kalmasından kaynaklandığı söylenmiştir. Csapo ve ark. (6) elde ettikleri verilerde KT'nin etkinliğinin kas grubuna bağlı olmadığını göstermişlerdir. KT'nin kas gücünü artırma potansiyelini araştıran çalışmaların genel metodolojik kalitesinin orta ila iyi düzeyde olduğu bildirilmiştir ve anlamlı bulgular bildiren çalışmalarda daha düşük olma eğiliminde olduğu iddia edilmiştir.

KT'nin kronik ayak bileği burkulması olan sporcuların spor performansları ve ayak bileği fonksiyonları üzerindeki etkisini araştıran bir sistematik incelemede, tek tedavi uygulaması olarak KT analiz edilmiştir. Bu sayede kaydedilen potansiyel iyileştirme parametreleri diğer fizyoterapi uygulamalarından bağımsız olarak yalnızca KT'ye atfedilmiştir. Elde edilen verilerde belirli proprioseptif egzersizlerle ilişkili KT uygulamalarının kronik ayak bileği burkulması üzerinde en etkili yaklaşım olduğu desteklenmektedir

(39). Balki ve ark. (16) yaptıkları bir çalışmada, ön çapraz bağı rekonstrüksiyonunun akut rehabilitasyon programına ek olarak uygulanan KT uygulamalarının ağrıyı ve ödemi azaltmada, diz fleksiyonu ve hamstring kas gücünü iyileştirmede faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Literatür araştırmasından elde edilen verilere göre ön çapraz bağı rekonstrüksiyonu sonrası erken postoperatif dönemde KT uygulamasının diz ağrısını güvenli bir şekilde giderebileceği ve ödemi azaltabileceği sonucunu çıkarmak mümkündür. Bu ek olarak KT'nin kas aktivasyonunu ve gücünü iyileştirmedeki potansiyel faydalarının daha uzun bir takiple araştırılması gerektiği inancı hâkimdir. Çalışmalarda KT uygulamaları ön çapraz bağı rekonstrüksiyonu sonrası rehabilitasyon programına eklenmesi önerilmektedir (16).

KAYNAKLAR

1. Lu Z, Li X, Chen R, Guo C. Kinesiotaping improve pain and function in patients with knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018; 59:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ij-su.2018.09.015> PMID: 30273684
2. Kase K, Wallis J, Kase T. *Clinical Therapeutic Applications of the Kinesio Taping Method*, 2nd ed. Tokyo, Kinesio Taping Association, 2003.
3. Csapo R, Hecceg M, Alegre LM et al. Do kinaesthetic tapes affect plantarflexor muscle performance? *J Sports Sci* 2012; 30(14):1513–1519.
4. Williams S, Whatman C, Hume PA et al. Kinesio taping in treatment and prevention of sports injuries: a meta-analysis of the evidence for its effectiveness. *Sports Med* 2012; 42(2):153–164.
5. Drouin JL, McAlpine CT, Primak KA et al. The effects of kinesiotape on athletic-based performance outcomes in healthy, active individuals: a literature synthesis. *J Can Chiropr Assoc* 2013; 57(4):356–365.
6. R. Csapo and L.M. Alegre. Effects of Kinesio®taping on skeletal muscle strength. A meta-analysis of current evidence. *Journal of Science and Medicine in Sport* 18 (2015) 450–456
7. Lim EC, Tay MG (2015) Kinesio taping in musculoskeletal pain and disability that lasts for more than 4 weeks: is it time to peel off the tape and throw it out with the sweat? A systematic review with meta-analysis focused on pain and also methods of tape application. *Br J Sports Med* 49(24):1558–1566. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094151>
8. Piva SR, Fitzgerald GK, Wisniewski S, Delitto A. Predictorsof pain and function outcome after rehabilitation in patients with patellofemoral pain syndro-

- me. *J Rehabil Med.* 2009; 41(8):604–12. <https://doi.org/10.2340/16501977-0372> PMID: 19565153
9. Montalvo AM, Cara EL, Myer GD. Effect of kinesiology taping on pain in individuals with musculoskeletal injuries: systematic review and meta-analysis. *Phys Sports-med.* 2014; 42(2):48–57. <https://doi.org/10.3810/psm.2014.05.2057> PMID: 24875972
 10. Ravichandran H, Janakiraman B, Sundaram S et al (2019) Systematic review on effectiveness of shoulder taping in hemiplegia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28(6):1463–1473. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.021>
 11. L. Kalichman, E. Vered, and L. Volchek, “Relieving symptoms of meralgia paresthetica using kinesio taping: a pilot study,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 91, no. 7, pp. 1137–1139, 2010.
 12. Y.-H. Wang, S.-M. Chen, J.-T. Chen, W.-C. Yen, T.-S. Kuan, and C.-Z. Hong, “The effect of taping therapy on patients with Myofascial pain syndrome: a pilot study,” *Taiwan Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 36, no. 3, pp. 145–150, 2008.
 13. Ghozy S, Dung NM, Morra ME et al (2019) Efficacy of kinesio taping in treatment of shoulder pain and disability: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Physiotherapy* 107:176–188. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2019.12.001>
 14. Javier González-Iglesias et al. Short-Term Effects of Cervical Kinesio Taping on Pain and Cervical Range of Motion in Patients With Acute Whiplash Injury: A Randomized Clinical Trial. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39(7):515–521. doi:10.2519/jospt.2009.3072
 15. Balki S, Göktepe HE, Öztemur Z. Kinesio taping as a treatment method in the acute phase of ACL reconstruction: A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50(6):628–634
 16. Labianca L, Andreozzi V, Princi G, Princi AA, Calderaro C, Guzzini M, et al. The effectiveness of Kinesio Taping in improving pain and edema during early rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective, Randomized, Control Study. *Acta Biomed.* 2022; 92(6):e2021336. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.10875> PMID: 35075087
 17. Baltacı G, Ozunlu Pekyavas N, Atay OA. Short-time Effect of Sterile Kinesio Tape applied during Anterior Cruciate Ligament Reconstruction on Edema, Pain and Range of Motion. *Res Sports Med.* 2021; 12. <https://doi.org/10.1080/15438627.2021.2010203> PMID: 34856838
 18. Boguszewski D, Tomaszewska I, Adamczyk JG, Białoszewski D. Evaluation of effectiveness of kinesiology taping as an adjunct to rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction. Preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013; 15(5):469–78. <https://doi.org/10.5604/15093492.1084361> PMID: 24431257
 19. Ewajaraczewska CL (2006) Kinesio taping in stroke: improving functional use of the upper extremity in hemiplegia. *Top Stroke Rehabil* 13(3):31–42
 20. Hu Y, Zhong D, Xiao Q et al (2019) Kinesio taping for balance function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019:8470235. <https://doi.org/10.1155/2019/8470235>
 21. Grampurohit N, Pradhan S, Kartir D (2015) Efficacy of adhesive taping as an adjunct to physical rehabilitation to influence outcomes post-stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 22(1):72–82. <https://doi.org/10.1179/1074935714Z.0000000031>
 22. Wang Y. et al. Effectiveness of kinesiology taping on the functions of upper limbs in patients with stroke: a meta-analysis of randomized trial. *Neurological Sciences* (2022) 43:4145–4156 <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06010-1>
 23. Donec V, Kubilius R (2019) The effectiveness of kinesio taping (R) for pain management in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 11:1759720X19869135. <https://doi.org/10.1177/1759720X19869135>
 24. Deng P, Zhao Z, Zhang S, et al. (2020) Effect of kinesio taping on hemiplegic shoulder pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 269215520964950. <https://doi.org/10.1177/0269215520964950>
 25. Hu Y, Zhong D, Xiao Q et al (2019) Kinesio taping for balance function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019:8470235. <https://doi.org/10.1155/2019/8470235>
 26. Grampurohit N, Pradhan S, Kartir D (2015) Efficacy of adhesive taping as an adjunct to physical rehabilitation to influence outcomes post-stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 22(1):72–82. <https://doi.org/10.1179/1074935714Z.0000000031>
 27. Aghapour E, Kamali F, Sinaei E. Effect of Kinesio Taping on knee function and pain in athletes with patellofemoral pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther.* 2017; 21(4):835–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2017.01.012> PMID: 29037636
 28. Amel Khabazan M, Soltani H. The immediate effect of kinesio taping on peak power of quadriceps and hamstring muscles after anterior cruciate ligament reconstruction. *Physical education of students.* 2017; 21:27. <https://doi.org/10.15561/20755279.2017.0105>
 29. Oliveira AK, Borges DT, Lins CA, Cavalcanti RL, Macedo LB, Brasileiro JS. Immediate effects of Kinesio Taping on neuromuscular performance of quadriceps and balance in individuals submitted to anterior cruciate ligament reconstruction: A randomized clinical trial. *J Sci Med Sport.* 2016; 19(1):2–6. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.12.002> PMID: 25601016
 30. M. Johnston, *New Research Developments in Understanding Lymphovenous Disorders*, Lymphovenous Canada: New Research Developments, Lymphovenous Association of Ontario, Toronto, Canada, 1997.
 31. J. Casley-Smith and J. R. Casley-Smith, *Modern Treatment for Lymphoedema*, The Lymphoedema Association of Australia, Malvern, Australia, 5th edition, 1997.
 32. M.E. Aguilar-Ferrández, A.M. Castro-Sánchez, G. A. Matarán Peñarocha, F. Garcíá-Muro, T. Serge, and C. Moreno-Lorenzo, “Effects of kinesio taping on venous symptoms, bioelectrical activity of the gastrocnemius muscle, range of ankle motion, and quality of

- life in postmenopausal women with chronic venous insufficiency: a randomized controlled trial,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol.94, no. 12, pp.2315-2328, 2013.
33. O.Ristow, B.Hohlweg-Majert, V.Kehl, S.Koerdt, L.Hahnefeld, and C. Pautke, “Does elastic therapeutic tape reduce postoperative swelling, pain, and trismus after open reduction and internal fixation of mandibular fractures?” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 71, no. 8, pp. 1387–1396, 2013.
 34. Balki S, Göktaş HE. Short-Term Effects of the Kinesio-Taping® on Early Postoperative Hip Muscle Weakness in Male Patients With Hamstring Autograft or Allograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Sport Rehabil*. 2019; 28(4):311–7. <https://doi.org/10.1123/jsr.2017-0219> PMID: 29252113
 35. Lietz-Kijak D, Kijak E, Krajczyk M, Bogacz K, Łuniewski J, Szczegieliński J. The Impact of the Use of Kinesio Taping Method on the Reduction of Swelling in Patients After Orthognathic Surgery: A Pilot Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2018; 24:3736–43. <https://doi.org/10.12659/MSM.909915> PMID: 29861496
 36. Chan MC, Wee JW, Lim MH. Does Kinesiology Taping Improve the Early Postoperative Outcomes in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? A Randomized Controlled Study. *Clin J Sport Med*. 2017; 27(3):260–5. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000345> PMID: 27428680
 37. Donec V, Krisčiūnas A. The effectiveness of KinesioTaping® after total knee replacement in early postoperative rehabilitation period. A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014; 50(4):363–71. Epub2014/05/14.
 38. D. Białoszewski, W. Woźniak, and S. Zarek, “Clinical efficacy of kinesiology taping in reducing edema of the lower limbs in patients treated with the ilizarov method—preliminary report,” *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, vol.11, no.1, pp.46–54, 2009.
 39. Doherty, C.; Bleakley, C.; Delahunt, E.; Holden, S. Treatment and prevention of acute and recurrent ankle sprain: An overview of systematic reviews with meta-analysis. *Br. J. Sports Med*. 2017, 51, 113–125. [CrossRef]

Mahmut ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Miyopatiler kas iskelet sisteminin inflamasyonla seyreden hastalığıdır. Doğuştan ya da edinsel olabilir. Miyopati nedenleri arasında inflamasyon, endokrin, nörolojik, metabolik hastalıklar, enfeksiyon ve kullanılan ilaçlar yer almaktadır. Edinilmiş miyopatinin nedenleri arasında ilaçlara bağlı miyopatiler önemli bir yere sahiptir. Hipolipidemik ilaçlar başta olmak üzere yaygın olarak kullanılan birçok ilaç miyopati ile ilişkilendirilmiştir.

Miyopati yalın kas ağrısı şeklinde görülebildiği gibi, serum kreatinin düzeyindeki asemptomatik artıştan, hayatı tehdit eden rabdomyolize kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. İlaçlardan kaynaklanan miyopatilerde halsizlik, kas ağrısı ve güçsüzlüğü en sık görülen semptomlardır. Ciddi olgularda rabdomyoliz ve buna bağlı böbrek yetmezliği görülebilir. Erken dönemde bu belirtilerin ilaçtan kaynaklanabileceğinin düşünülmesi ve ilacın kesilmesi klinik tablonun kötüleşmesini önleyebilir.

Miyalji yaygın kas ağrısı, hassasiyet ve kramp- larla karakterizedir ve bu bulgulara bazen kas

zayıflığı eşlik edebilir. Serum kreatin kinaz (KK) düzeylerinde artış gözlenmez. Bazı hastalarda bu belirtiler rabdomyoliz habercisi olabilir (1). Çoğu zaman miyopati ile karıştırılan bir kavram olan miyozit, iskelet kası liflerinin iltihaplanmasıdır, kas ağrısı yanında KK düzeylerinde yükselme olur. Bu belirtiler egzersiz, kas travması, kalıtsal ya da edinilmiş hastalıklar ve kullanılan ilaçlara da bağlı olabilir.

Kas ağrısı ve güçsüzlüğü yakınması olan hastalarda kullanılan ilaçların sorgulanması veya miyopati yapma potansiyeli olan ilaçlar hastaya reçete edilirken hastanın uyarılması klinik tablonun kötüleşmesini, morbidite ve mortaliteyi önleyebilir.

Kitabın bu bölümünde miyopati yapma potansiyeli olan ilaçlar hakkında bilgi verilecek ve muhtemel mekanizmalar tartışılacaktır.

1. MİYOPATİLER

Miyopatiler, iskelet kaslarının fonksiyon ve yapısındaki bozukluklara bağlı olarak oluşan hastalıklardır. Genellikle günlük yaşamı etkileyen

¹ Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD., mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1124-6957

2.9. Gastrointestinal sistem ilaçları

2.9.1. Simetidin

Peptik ülser tedavisinde kullanılan H₂ reseptör blokörü simetidin için bildirilen çok nadir olarak miyopati olguları vardır. Yaygın güçsüzlük ve miyalji yakınması ile birlikte serum KK düzeyleri çok yükselir. Biyopside lenfositlerden zengin perivasküler inflamasyon görülür (143,144). Sime-tidine bağlı distonik reaksiyon da bildirilmiştir (145).

2.9.2. Proton pompası inhibitörleri

Proton pompası inhibitörleri (PPI) mide paryetal hücrelerinde H⁺/K⁺-ATPaz'ı inhibe ederek hem bazal hem de uyarılmış asid salgısını azaltan ilaçlardır. Peptik ülser ve reflü tedavisinde son yıllarda kullanımları oldukça artmıştır. PPI nadiren de olsa nöromiyopatiye neden olabilirler. Bildirilen olguların çoğu omeprazol ile ilişkilidir. Bir hastada rbdomyoliz gelişmiş ve ilacın kesilmesinden sonra 2 haftada iyileşmiştir (146). Diğer PPI ile de miyopati gösterilmiştir (147-149). Hastalarda çorap şeklinde duyusal kayıp ve paretezilerle birlikte miyalji ve proksimal güçsüzlük görülür. Serum KK düzeyleri fazla değişmez. Kas biyopsisinde tip 2 kas lifi atrofisine rastlanır. İlacın kesilmesi ile hastalar iyileşir (150-151).

2.9.3. Emetin

İpeka (emetin) günümüzde antiemetik olarak kullanılmaya devam etmektedir. Yeme bozukluğu olan hastalar tarafında kötüye kullanımları sonucunda proksimal güçsüzlük ve kardiyomiyopati gelişebilir (152). Hastalarda kas ağrısı, hassasiyeti ve sertliği yakınmaları vardır. bradikardi, hipotansiyon ve aritmiler kardiyomiyopati gelişen hastalarda görülebilir (153). Serum KK düzeyleri normal veya hafif artmıştır. Kas biyopsisinde nekrotik ve atrofik lifler (miyofibriler miyopati) görülür (154). Patogeneizde protein sentezinin emetin ile inhibisyonu rol oynayabilir. Emetinin kesilmesiyle semptomlar düzelir.

2.9.4. A vitamini türevleri

İzoretinoin şiddetli akne tedavisinde, etretinat da psöriyazis tedavisinde kullanılan A vitamini türevleridir. İzoretinoin kullanan hastalarda egzersiz kaynaklı miyaljiler ve proksimal güçsüzlük gelişebilir. Birkaç rbdomyoliz olgusu da bildirilmiştir (155). Serum KK düzeyleri değişkendir, karnitin düzeyleri düşmüş olabilir. Kas biyopsisinde kas liflerinde atrofi görülür. İlacın kesilmesi ile semptomlar düzelir (156-159).

Etretinat ile miyopati nadiren görülür. Hastalarda hafif proksimal güçsüzlük ve kas hassasiyeti vardır. KK düzeylerinde fazla bir yükselme olmaz. Kas biyopsisinde segmental kas nekrozu görülmüştür (160).

3. SONUÇ

Yaygın olarak reçete edilen ilaçlar da dahil olmak üzere bir çok ilaç kaslar üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak olumsuz etkiler yapabilir. Hastalarda bu etkiler, hafif bir kas ağrısı ve kramp- larından böbrek yetmezliğine ve ölüme yol açabilen rbdomyolize kadar geniş bir klinik tablo oluşturabilir.

İlaca bağlı toksik miyopatilerin erken tanısı, ciddi komplikasyonların ve kalıcı bozuklukların önlenmesinde önemlidir. Hekimler, hastalarına miyotoksik olduğu bilinen ilaçları reçete ederken dikkatli olmalı ve hastalarını semptomlar konusunda uyarmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee A, editor. *Adverse Drug Reactions*. 2nd ed. Great Britain: Pharmaceutical Press; 2009.
2. Sieb JP, Gillessen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve* 2003; 27:142.
3. von Kemp K, Herregodts P, Duynslaeger L, et al. Muscular fibrosis due to chronic intramuscular administration of narcotic analgesics. *Acta Clin Belg* 1989; 44:383.
4. Schultzel MM, Johnson MH, Rosenthal HG. Bilateral deltoid myositis ossificans in a weightlifter using anabolic steroids. *Orthopedics* 2014; 37:e844.

5. Stricker BH, van Kasteren BJ. Diclofenac-induced isolated myonecrosis and the Nicolau syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 117:1058.
6. Argov Z. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2000 Oct;13(5):541-5.
7. Tocut M, Brenner R, Znadman-Goddard. Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev* 2018;17(6):610-6.
8. Ching JK, Ju JS, Pittman SK, et al. Increased autophagy accelerates colchicine-induced muscle toxicity. *Autophagy* 2013; 9:2115.
9. Saliba WR, Elias M. Myopathy from the combination of simvastatin and amiodarone. *Eur J Intern Med* 2006; 17:148
10. Fernando Roth R, Itabashi H, Louie J, et al. Amiodarone toxicity: myopathy and neuropathy. *Am Heart J* 1990; 119:1223.
11. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006 Aug;34(2):153-62.
12. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968;123:15873.
13. Anagnos A, Ruff RL, Kaminski HJ. Endocrine neuromyopathies. *Neurol Clin* 1997;15:67396.
14. Saleh FG, Seidman RJ. Drug-induced myopathy and neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2003 Dec;5(2):81-92
15. Hoffman EP, Nader GA. Balancing muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Med* 2004;10:5845.
16. Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. The IGF1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 2004;14:395403.
17. Hasselgren PO, Alamdari N, Aversa Z, et al. Corticosteroids and muscle wasting: Role of transcription factors, nuclear cofactors, and hyperacetylation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:4238.
18. Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, et al. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997;48:12348.
19. Herzog AG. Proximal myopathy associated with inhaled steroids. *JAMA* 1999;281:37.
20. Haran M, Schattner A, Kozak N, et al. Acute steroid myopathy: A highly overlooked entity. *QJM* 2018;111:30711.
21. Hirano M, Ott BR, Raps EC, et al. Acute quadriplegic myopathy: A complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 1992;42:20827.
22. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008;12:238.
23. Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):565-9.
24. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:258590.
25. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S5871.
26. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008 November 6, 2008;337(nov06_3):a2286-.
27. Hansen K, Hildebrand, JP, Ferguson EE, et al. Outcomes in 45 patients with statin associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005;165:2671-6.
28. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Australian Adverse Drug Reaction Bulletin. Statins and muscle disorders - be careful with the dose [serial on the Internet]. 2008; 27(3).
29. Alonso R, Mata N, Mata P. Benefits and risks assessment of simvastatin in familial hypercholesterolaemia. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2005;4(2):171-81.
30. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:40314.
31. Catapano AL. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:25767.
32. Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. *Drug Safety*. 2006;29(11):1061-7.
33. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Risk factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins [serial on the Internet]. 2004; 23(1).
34. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):18-28.
35. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015;90:2434.
36. Hanai J, Cao P, Tanksale P, et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J Clin Invest* 2007;117:394051.
37. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:12131.
38. Mohassel P, Mammen AL. AntiHMGCR myopathy. *J Neuromuscul Dis* 2018;5:1120.
39. Selva O'Callaghan A, Alvarado Cardenas M, Pinal Fernández I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: An update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:21524.
40. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci* 2015;351:137.
41. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMSCI): Revision for clinical use, content validation, and interrater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:17986.
42. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, et al. Application of the statin-associated muscle symptoms clinical index

- to a randomized trial on statin myopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:16801
43. AlsheikhAli AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004;94:9358.
 44. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: What the clinician needs to know. *Int J Clin Pract* 2008;62:8896.
 45. Estes ML, EwingWilson D, Chou SM, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med* 1987;82:44755.
 46. Khosa S, Khanlou N, Khosa GS, et al. Hydroxychloroquine-induced autophagic vacuolar myopathy with mitochondrial abnormalities. *Neuropathology* 2018;38:646–52.
 47. Cotroneo J, Sleik KM, Rene Rodriguez E, et al. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:24751.
 48. Abbasi S, Tarter L, Farzaneh-Far R, et al. Hydroxychloroquine: a treatable cause of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:786.
 49. Tönnesmann E, Stroehmann I, Kandolf R, et al. Cardiomyopathy caused by longterm treatment with chloroquine: a rare disease, or a rare diagnosis? *J Rheumatol*. 2012;39:1099–1103.
 50. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, et al. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology*. 2007;107:73–80.
 51. Brinkman K & Kakuda TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Current Opinion in Infectious Diseases* 2000; 13:5–1
 52. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322(16):1098–105.
 53. Cupler EJ, Danon MJ, Jay C, et al. Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. *Acta Neuropathol* 1995;90(1):1–6
 54. Kohler JJ, Lewis W. A brief overview of mechanisms of mitochondrial toxicity from NRTIs. *Environ Mol Mutagen* 2007;48:16672.
 55. Chalmers AC, Greco CM, Miller RG. Prognosis in AZT myopathy. *Neurology* 1991;41(8):1181–4.
 56. Cupler EJ, Danon MJ, Jay C, et al. Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. *Acta Neuropathol* 1995;90(1):1–6.
 57. Benbrik E, Chariot P, Bonavaud S, et al. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells. *J Neurol Sci* 1997;149(1):19–25.
 58. Pedrol E, Masane' s F, Ferna' ndez-Sola' J, et al. Lack of muscle toxicity with didanosine (ddI). Clinical and experimental studies. *J Neurol Sci* 1996;138(1–2):42–8
 59. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018;91:e985e994.
 60. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73:18.
 61. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) inhibitörlerinin nöromusküler komplikasyonları. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18 : 63.
 62. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 inhibitörüyle ilişkili miyopatiler: ortaya çıkan bağışıklık aracılı miyopatiler . *J Immunother* 2018; 41 : 208–11.
 63. Fellner A, Makranz C, Lotem M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol* 2018;137:6019.
 64. Calabrese L, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(10):569–79.
 65. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
 66. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: asco guideline update. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073–126. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
 67. Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, et al. The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *J Neurol Sci* 1970;10:10731.
 68. Adenis A, Bouché O, Bertucci F, et al. Serum creatine kinase increase in patients treated with tyrosine kinase inhibitors for solid tumors. *Med Oncol* 2012;29:30038.
 69. PerelWinkler A, Belokovskaya R, Amigues I, et al. A case of docetaxel induced myositis and review of the literature. *Case Rep Rheumatol* 2015;2015:795242.
 70. Saibil S, Fitzgerald B, Freedman OC, et al. Incidence of taxane-induced pain and distress in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a retrospective, outcomes-based survey. *Current Oncology* . 2010; 17 (4):42–47.
 71. Adenis A, Bouche' O, Bertucci F, et al. Serum creatine kinase increase in patients treated with tyrosine kinase inhibitors for solid tumors. *J Med Oncol* 2012;29(4):3003–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-012-0204-1>.
 72. Setoguchi S, Higgins JM, Mogun H, et al. Propranolol and the risk of hospitalized myopathy: Translating chemical genomics findings into population-level hypotheses. *American heart journal* 159:428–433, 2010
 73. Teicher A, Rosenthal T, Kissin E, et al. Labetalol-induced toxic myopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6279):1824–5.
 74. Willis JK, Tilton AH, Harkin JC, et al. Reversible myopathy due to labetalol. *Pediatr Neurol* 1990;6(4):275–6.
 75. Aihara M, Takahashi R, Ohtake T, et al. Pindolol-induced rhabdomyolysis in sarcoid myopathy. *Rinsho shinkeigaku. Clinical neurology* 30:103– 106, 1990
 76. Imai, Y, Watanabe N, Hashimoto J, et al. Muscle cramps and elevated serum creatine phosphokinase levels in-

- duced by beta-adrenoceptor blockers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48:29–34
77. Lynch GS, Ryall JG: Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiological reviews* 88:729-767, 2008
 78. Tomlinson B, Cruickshank J, Hayes Y, et al. Selective beta adrenoceptor partial agonist effects of pindolol and xamoterol on skeletal muscle assessed by plasma creatine kinase changes in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology* 30:665-672, 1990
 79. Pulipaka U, Lacomis D, Omalu B. Amiodarone-induced neuromyopathy: three cases and a review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002;3(3): 97–105.
 80. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev Cardiol* 2005;8(2):95–7.
 81. Fernando Roth R, Itabashi H, Louie J, et al. Amiodarone toxicity: myopathy and neuropathy. *Am Heart J* 1990;119:12235.
 82. Lewis CA, Boheimer N, Rose P, et al. Myopathy after short term administration of procainamide. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6520):593–4.
 83. Agius MA, Zhu S, Fairclough RH. Antirapsyn antibodies in chronic procainamide associated myopathy (CPAM). *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:527–9
 84. Yousuf Bhat Z, Reddy S, Pillai U, et al. Colchicine-induced myopathy in a tacrolimus-treated renal transplant recipient: Case report and literature review. *Am J Ther* 2016;23:e6146.
 85. Kuncl RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987;316(25):1562–8.
 86. Caglar K, Odabasi Z, Safali M, et al. Colchicine-induced myopathy with myotonia in a patient with chronic renal failure. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105(4):274–6.
 87. Teener JW. Inflammatory and toxic myopathy. *Semin Neurol* 2012;32(5): 491–9.
 88. Baker SK, Goodwin S, Sur M, et al. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicine. *Muscle Nerve* 2004;30(6):799–802.
 89. Rutkove SB, De Girolami U, Preston DC, et al. Myotonia in colchicine myoneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19(7):870–5.
 90. Fernandez C, Figarella-Branger D, Alla P, et al. Colchicine myopathy: a vacuolar myopathy with selective type I muscle fiber involvement. An immunohistochemical and electron microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol* 2002; 103(2):100–6.
 91. Halla JT, Fallahi S, Koopman WJ. Penicillamine-induced myositis. Observations and unique features in two patients and review of the literature. *Am J Med* 1984;77:71922.
 92. Morgan GJ, McGuire JL, Ochoa J. Penicillamine-induced myositis in rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 1981, 4, 137–140. [CrossRef] [PubMed]
 93. Drosos AA, Christou L, Galanopoulou V, et al. Dpenicillamine induced myasthenia gravis: Clinical, serological and genetic findings. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:38791.
 94. Carroll GJ, Will RK, Peter JB, et al. Penicillamine induced polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1987;14:9951001.
 95. Brunasso AM, Aberer W, Massone C. New onset of dermatomyositis/polymyositis during AntiTNF α therapies: A systematic literature review. *Sci World J* 2014;2014:19.
 96. Moran EM, Mastaglia FL. Cytokines in immunemediated inflammatory myopathies: Cellular sources, multiple actions and therapeutic implications. *Clin Exp Immunol* 2014;178:40515.
 97. Atkison P, Joubert G, Barron A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet* 1995;345:8946.
 98. Ding H, Li Z, Zhang J. A case report of cyclosporine-induced myopathy with subacute muscular atrophy as initial presentation. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15206.
 99. Hudson MB, Price SR. Calcineurin: A poorly understood regulator of muscle mass. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:21738.
 100. Cirigliano G, Della Rossa A, Tavoni A, et al. Polymyositis occurring during alpha interferon treatment for malignant melanoma: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 1999;19(1–2):65–7.
 101. Hengstman GJ, Vogels OJ, ter Laak HJ, et al. Myositis during long-term interferon-alpha treatment. *Neurology* 2000;54(11):2186.
 102. Greenberg SA. Type 1 interferons and myositis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(Suppl 1):S4.
 103. Carris NW, Tsalatsanis A, Tipparaju SM, et al. Metformin's impact on statin-associated muscle symptoms: An analysis of ACCORD study data and research materials from the NHLBI Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar 25. doi: 10.1111/dom.13302.
 104. Keunhyeong Bak, Suhyeon Moon, Minjung Ko, et al. Impact of metformin on statin-associated myopathy risk in dyslipidemia patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2023;11:e01114. <https://doi.org/10.1002/prp2.1114>
 105. Slim R, Ben Salem C, Zamy M, Biour M. Pioglitazone-induced acute rhabdomyolysis. *Diabetes Care* 2009;32:e84.
 106. Kennie N, Antoniou T, Berger P. Elevated creatine kinase and myalgia in a patient taking rosiglitazone. *Ann Pharmacother* 2007;41:521–524
 107. Yokoyama M, Izumiya Y, Yoshizawa M, et al. Acute rhabdomyolysis associated with troglitazone. *Diabetes Care* 2000;23:421–422
 108. Haan J, Hollander JM, van Duinen SG, et al. Reversible severe myopathy during treatment with finasteride. *Muscle Nerve* 1997;20(4):502–4
 109. Al-Harbi TM, Kagan J, Tarnopolsky MA. Finasteride-induced myalgia and Hypercalcemia. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008 Dec;10(2):76–8.
 110. Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17(1):77–89.
 111. Shimizu J, Tabata T, Tsujita Y, et al. Propofol infusion syndrome complicated with mitochondrial myopathy,

- encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report
Acute Med Surg. 2020 Jan-Dec; 7(1): e473.
112. Strickland RA, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship? *Crit Care Med* 1995;23(2):405–9.
 113. Siniscalchi A, Gallelli L, De Sarro G, et al. Antiepileptic drugs for central poststroke pain management. *Pharmacological Research.* 2012;65(2):171–175. Epub 2011/09/20.
 114. Siniscalchi A, Gallelli L, Russo E, et al. A review on antiepileptic drugs-dependent fatigue: pathophysiological mechanisms and incidence. *European Journal of Pharmacology.* 2013;718(1–3):10–16. Epub 2013/09/21.
 115. Engel JN, Mellul VG, Goodman DB. Phenytoin hypersensitivity: a case of severe acute rhabdomyolysis. *The American Journal of Medicine.* 1986;81(5):928–930.
 116. Santos-Calle FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, et al. Unsuspected rhabdomyolysis associated with phenytoin. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2005;43(9):436–440.
 117. Korman LB, Olson MJ. Phenytoin-induced hepatitis, rhabdomyolysis, and renal dysfunction. *Clinical Pharmacology.* 1989;8(7):514–515. Epub 1989/07/01.
 118. di Russo P, Perrini P, Benedetto N, Siciliano G. Phenytoin-induced rhabdomyolysis: Timely recognition for safely remission. *Neurology India.* 2016;64(4):793–794.
 119. Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. *The American Journal of Emergency Medicine.* 1997;15(5):504–506.
 120. Roodhooft AM, Van Dam K, Haentjens D, et al. Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with haemoperfusion-haemodialysis. *European Journal of Pediatrics.* 1990;149(5):363–364.
 121. Walker CP, Deb S. Rhabdomyolysis and Hepatotoxicity From Valproic Acid: Case Reports. *Journal of Pharmacy Practice.* 2019;897190019882880.
 122. Chattergoon DS, McGuigan MA, Koren G, Hwang P, Ito S. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in children receiving lamotrigine and valproic acid. *Neurology.* 1997;49(5):1442–1444. Epub 1997/12/31.
 123. Akiyama H, Haga Y, Sasaki N, et al. A case of rhabdomyolysis in which levetiracetam was suspected as the cause. *Epilepsy & Behavior Case Reports.* 2014;2:152–155.
 124. Isaacson JE, Choe DJ, Doherty MJ. Creatine phosphokinase elevation exacerbated by levetiracetam therapy. *Epilepsy & Behavior Case Reports.* 2014;2:189–191.
 125. Incecik F, Herguner OM, Besen S, et al. Acute rhabdomyolysis associated with levetiracetam therapy in a child. *Acta neurologica Belgica.* 2016;116(3):369–370.
 126. Thomas L, Mirza MMF, Shaikh NA, et al. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of levetiracetam. *BMJ Case Reports.* 2019;12(8). Epub 2019/08/28.
 127. Moinuddin IA. Suspected Levetiracetam-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report and Literature Review. *The American Journal of Case Reports.* 2020;21:e926064.
 128. Tuccori M, Lombardo G, Lapi F, et al. Gabapentin-induced severe myopathy. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2007;41(7):1301–1305.
 129. Bilgir O, Calan M, Bilgir F, et al. Gabapentin-induced rhabdomyolysis in a patient with diabetic neuropathy. *Intern Med.* 2009;48(12):1085–1087.
 130. Falconi D, Tattoli F, Brunetti C, et al. Rhabdomyolysis from gabapentin: a case report. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia.* 2015;32(2).
 131. Coupal TM, Chang DR, Pennycooke K, et al. Radiologic Findings in Gabapentin- Induced Myositis. *Journal of Radiology Case Reports.* 2017;11(4):30–37. Epub 2017/06/02.
 132. Choi MS, Jeon H, Kim HS, et al. A case of gabapentin-induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Hemodialysis International International Symposium on Home Hemodialysis.* 2017;21(1):E4–E8.
 133. Qiu X, Tackett E, Khitan Z. A case of gabapentin overdose induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Clinical Case Reports.* 2019;7(8):1596–1599.
 134. Schaub JE, Williamson PJ, Barnes EW, et al. Multisystem adverse reaction to lamotrigine. *Lancet.* 1994;344(8920):481.
 135. Schwartz MD, Geller RJ. Seizures and altered mental status after lamotrigine overdose. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2007;29(6):843–844.
 136. Karaoulanis SE, Syngelakis M, Fokas K. Rhabdomyolysis after lamotrigine overdose: a case report and review of the literature. *Annals of General Psychiatry.* 2016;15:6
 137. Boot E, de Haan L. Massive increase in serum creatine kinase during olanzapine and quetiapine treatment, not during treatment with clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:347–348.
 138. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:395–405.
 139. Scelsa SN, Simpson DM, McQuiston HL, et al. Clozapine-induced myotoxicity in patients with chronic psychotic disorders. *Neurology* 1996;47:1518–1523.
 140. Meltzer HY. Massive serum creatine kinase increases with atypical antipsychotic drugs: what is the mechanism and the message? *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:349–350.
 141. Visoju M, Young MC, Wieland K, et al. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2014;118(2):388–96.
 142. Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg* 2014;118(2):369–74.
 143. Watson AJ, Dalbow MH, Stachura I, et al. Immunologic studies in cimetidine induced nephropathy and polymyositis. *N Engl J Med* 1983;308(3):142–5.
 144. Hawkins RA, Eckhoff PJ Jr, MacCarter DK, et al. Cimetidine and polymyositis. *N Engl J Med* 1983;309(3):187–8.

145. Ralph SP, Bradley FP. Cimetidine-induced dystonic reaction. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 21, No. 1, pp. 27–29, 2001
146. Tanaka K, Nakada T, Abe R, et al. Omeprazole-associated rhabdomyolysis. *Crit Care*. 2014;18:462.
147. Tröger U, Reiche I, Jepsen MS, et al. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure. *Intensive Care Med*. 2010;36:1278-1279.
148. Rajabally YA, Jacob S. Neuropathy associated with lansoprazole treatment. *Muscle Nerve*. 2005;31:124-125.
149. Alfonzo CA, Bobo WV, Almond MD. Not a usual suspect; rabeprazole therapy presenting as a severe neuropsychiatric illness: case report. *Int J Psychiatry Med*. 2003;33:311-315.
150. Clark DW, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:473-479.
151. Faucheux JM, Tournebize P, Viguier A, et al. Neuromyopathy secondary to omeprazole treatment. *Muscle Nerve* 1998;21(2):261–2.
152. Dresser LP, Massey EW, Johnson EE, et al. Ipecac myopathy and cardiomyopathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(5):560–2.
153. Vanin JR. Ipecac abuse danger. *J Am Coll Health* 1992;40: 237–238.
154. Kuntzer T, Bogousslavsky J, Deruaz JP, et al. Reversible emetine-induced myopathy with ECG abnormalities: a toxic myopathy. *J Neurol* 1989;236(4): 246–8.
155. Hartung B, Merk HF, Huckenbeck W et al: Severe generalised rhabdomyolysis with fatal outcome associated with isotretinoin. *Int J Legal Med*, 2012; 126: 953–5
156. Chroni E, Monastirli A, Tsambaos D. Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: monitoring and treatment algorithm for clinicians. *Drug Saf* 2010;33(1):25–34.
157. Sarifakioglu E, Onur O, Kart H, et al. Acute myopathy and acne fulminans triggered by isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2011;21(5):794–5.
158. Semira SF: Isotretinoin-induced acute severe myopathy involving pelvic girdle muscles: A case report. *Indian J Pharmacol*, 2016; 48: 601–3
159. Mangodt TC, Joos R, Siozopoulou V, et al: Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis, oligoarthritis, tendinitis, and myositis associated with isotretinoin in a 15-year-old boy: Case report and review of literature. *Pediatr Dermatol*, 2018; 35: e173–77
160. Hodak E, David M, Gadoth N, Sandbank M. Etretnate induced skeletal muscle damage. *Br J Dermatol* 1987;116: 623–626.



Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Biyobelirteçler

Gül AKAR¹
Fatma ŞENGÜL BAĞ²

GİRİŞ

Kas-iskelet sistemi hastalıkları, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyen hastalık grubudur. Kas-iskelet sistemi hastalıklarının patofizyolojisinin karmaşıklığı, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde biyobelirteçlerin önemini daha da artırmıştır (1).

Biyobelirteçler, hastalığın biyolojik süreçlerini yansıtan ölçülebilir göstergelerdir. Bunlar, iskelet dokularının ekstraselüler matriksinden (ECM) kaynaklanan moleküller veya bunların parçalanma ürünleridir. Bu moleküller veya parçalanma ürünleri, aksiyel iskeletin omurlar arası disklerinden ve kemiğinden gelenleri içerebilir. Biyolojik belirteçler, kan ve idrar gibi vücut sıvılarında tespit edilebilir; bunların varlığı, bilinen bir doku yerinde belirli bir matriks molekülünün bozunması, sentezi veya dönüşümü gibi belirli bir biyolojik süreci yansıtır (2).

Ekstraselüler matriks metabolitleri, inflamatuvar sitokinler/kemokinler ve ağrıyla ilişkili nöropeptitler olmak üzere üç ana kategoriye ayrılan biyobelirteçler, kas-iskelet sistemi hastalıklarının tanı, prognoz, tedavi etkinliği izleme ve hastalık süreçlerinin anlaşılması gibi çeşitli klinik amaçlar için kullanılabilirler (3).

Özellikle dejeneratif kas-iskelet sistemi hastalıkları için biyobelirteçlerin geliştirilmesi büyük önem taşır; çünkü bu belirteçler, doku hasarını, şiddetini ve inflamasyonu değerlendirmek için erken dönemde invaziv olmayan yöntemler sunabilir. Ayrıca, hastalığın mekanizmalarını ana hatlarıyla belirleyerek daha fazla tedavi hedefinin formüle edilmesine ve hastaları biyobelirteç profillerine göre farklı gruplara ayırarak daha etkili tedavilerin sağlanmasına olanak tanıyabilir (4).

1. EKSTRASELÜLER MATRİKS METABOLİTLERİ

Kas-iskelet sistemi hastalıklarında, ECM metabolitleri önemli biyobelirteçler olarak öne çıkar. ECM, hücreler arası boşlukları dolduran ve dokulara yapısal destek sağlayan kompleks bir protein ve polisakkarit ağıdır. Bu ağ, kas-iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynayan kollajen, elastin, proteoglikanlar, glikoproteinler ve çeşitli enzimler gibi biyomoleküllerden

¹ Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, gul.akar@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0009-0004-3805-4829

² Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD., fsengul@adiyaman.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7097-6266

lamatuar sitokinlerin (örneğin TNF- α ve IL-1 β) üretimini inhibe ederek, inflamasyonu azaltıcı etkiler gösterirler. RA'da, bu peptitlerin endojen seviyelerinin artırılması veya dışarıdan verilmesi hem ağrıyı kontrol altına almak hem de inflamasyonu azaltmak için potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir (115, 116).

3.5. Bradikinin

Bradikinin, güçlü bir proinflamatuvar peptid olup, vasküler geçirgenlik, ağrı ve inflamasyon gibi süreçlerde kritik bir rol oynar. RA'da, bradikininin düzeylerinde artış gözlemlenmiş ve bu artış, hastalığın ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Bradikinin, sinovyal dokuda inflamatuvar hücrelerin birikimini artırarak ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek eklem inflamasyonunu şiddetlendirir. Ayrıca, bradikininin sinir uçlarında nosiseptif reseptörleri aktive ederek ağrı sinyallerini artırır ve bu yolla RA'ya bağlı kronik ağrının sürdürülmesine katkıda bulunur. RA'da, bu reseptörlerin ekspresyonu artar ve bu da bradikinine duyarlılığı artırır. Bradikinin, ayrıca, sinovyal hücrelerde inflamatuvar mediatörlerin üretimini artırarak eklem dokusunda yapısal hasara yol açar. Bu nöropeptidler, kas-iskelet sistemi hastalıklarında ağrı mekanizmalarının anlaşılmasında kritik rol oynar ve kronik ağrının azaltılmasına yönelik tedavi hedefleri olarak önem taşır (117).

SONUÇ

ECM bileşenleri ve bu bileşenlerin metabolitleri, kas-iskelet sistemi hastalıklarının patofizyolojisinin anlaşılmasında ve bu hastalıkların izlenmesinde büyük öneme sahiptir. ECM'nin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünde meydana gelen değişiklikler, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için biyobelirteç olarak kullanılabilir.

İnflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin spesifik inhibitörleri, bu tür hastalıkların tedavisin-

de potansiyel hedefler olarak araştırılmaktadır. Bu moleküller, kas-iskelet sistemi hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynayan hücresel süreçleri etkiler.

Kas-iskelet sistemi hastalıklarında ağrıyla ilişkili nöropeptidler, ağrı gelişimi ve devamlılığında önemli bir rol oynar. Bu nöropeptidler, sinir sistemi içinde ağrı sinyallerinin iletiminde kritik öneme sahiptir ve kas-iskelet sistemi bozukluklarına eşlik eden kronik ağrı durumlarında sıkça yer alır.

KAYNAKLAR

1. Jin Z, Wang D, Zhang H, Liang J, Feng X, Zhao J, et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1014-22.
2. Poole AR. Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(4):803-18.
3. Huang W, Sowa G. Biomarker development for musculoskeletal diseases. *PM&R.* 2011;3(6):S39-S44.
4. Jayabalan P, Sowa GA. The development of biomarkers for degenerative musculoskeletal conditions. *Discov Med.* 2014;17(92):59-66.
5. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:31-47.
6. Theocharis AD, Manou D, Karamanos NK. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *Febs j.* 2019;286(15):2830-69.
7. Kadler KE, Baldock C, Bella J, Boot-Handford RP. Collagens at a glance. *J Cell Sci.* 2007;120(Pt 12):1955-8.
8. Arseni L, Lombardi A, Orioli D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5).
9. Ouyang Z, Dong L, Yao F, Wang K, Chen Y, Li S, et al. Cartilage-Related Collagens in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: From Pathogenesis to Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12).
10. Henriksen K, Karsdal M. Type I collagen. *Biochemistry of collagens, laminins and elastin: Elsevier;* 2024. p. 1-11.
11. Chubb SP. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clinical biochemistry.* 2012;45(12):928-35.
12. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation

- to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2541-56.
13. Nagy EE, Nagy-Finna C, Popoviciu H, Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. *Clin Interv Aging*. 2020;15:501-18.
 14. Vallet S, Hoyle NR, Kyle RA, Podar K, Pecherstorfer M. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(10):2431-8.
 15. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*. 2009;1(6):461-8.
 16. Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, Saibaba B, Ahn ME, Lee SS. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3).
 17. Bancroft JD, Layton C. Connective and other mesenchymal tissues with their stains. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. 2018:153-75.
 18. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med*. 2023;7(1):5-16.
 19. Berry SD, Ramachandran VS, Cawthon PM, Gona P, McLean RR, Cupples LA, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study. *J Frailty Aging*. 2013;2(3):129-34.
 20. Schaefer L, Schaefer RM. Proteoglycans: from structural compounds to signaling molecules. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):237-46.
 21. Hurysz B, Bottini N. Emerging proteoglycans and proteoglycan-targeted therapies in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(6):C1061-c7.
 23. Kiani C, Chen L, Wu YJ, Yee AJ, Yang BB. Structure and function of aggrecan. *Cell Research*. 2002;12(1):19-32.
 24. Roughley PJ, Mort JS. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *J Exp Orthop*. 2014;1(1):8.
 25. Robinson KA, Sun M, Barnum CE, Weiss SN, Huegel J, Shetye SS, et al. Decorin and biglycan are necessary for maintaining collagen fibril structure, fiber realignment, and mechanical properties of mature tendons. *Matrix Biol*. 2017;64:81-93.
 26. Farach-Carson MC, Carson DD. Perlecan--a multifunctional extracellular proteoglycan scaffold. *Glycobiology*. 2007;17(9):897-905.
 27. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):193-207.
 28. Pomin VH, Mulloy B. Glycosaminoglycans and Proteoglycans. *Pharmaceuticals*. 2018;11(1):27.
 29. Sodhi H, Panitch A. Glycosaminoglycans in Tissue Engineering: A Review. *Biomolecules*. 2020;11(1).
 30. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11(10).
 31. Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(1):31-3.
 33. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:969012.
 34. Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology*. 2002;12(9):117r-25r.
 35. Caterson B, Melrose J. Keratan sulfate, a complex glycosaminoglycan with unique functional capability. *Glycobiology*. 2018;28(4):182-206.
 36. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(7).
 37. Matsuzaka Y, Yashiro R. Classification and Molecular Functions of Heparan Sulfate Proteoglycans and Their Molecular Mechanisms with the Receptor. *Biologics*. 2024;4(2):105-29.
 38. Varki A, Cummings R, Esko J, Freeze H, Hart G, Marth J. Proteoglycans and glycosaminoglycans. *Essentials of glycobiology: Cold Spring Harbor Laboratory Press*; 1999.
 39. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev*. 2004;84(2):649-98.
 45. Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, Chambers AF. Role of the metastasis-promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment. *J Cell Mol Med*. 2010;14(8):2037-44.
 46. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol*. 2006;16(2):79-87.
 47. Bai RJ, Li YS, Zhang FJ. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1012508.
 48. Gravalles EM. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system. *J Clin Invest*. 2003;112(2):147-9.
 51. Dakin SG, Buckley CD, Al-Mossawi MH, Hedley R, Martinez FO, Wheway K, et al. Persistent stromal fibroblast activation is present in chronic tendinopathy. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):16.
 52. Du Y, Mao L, Wang Z, Yan K, Zhang L, Zou J. Osteopontin - The stirring multifunctional regulatory factor in multisystem aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1014853.
 53. Lee HJ, Tomasini-Johansson BR, Gupta N, Kwon GS. Fibronectin-targeted FUD and PEGylated FUD peptides for fibrotic diseases. *J Control Release*. 2023;360:69-81.
 54. Pérez-García S, Carrión M, Gutiérrez-Cañas I, Villanueva-Romero R, Castro D, Martínez C, et al. Profile of Matrix-Remodeling Proteinases in Osteoarthritis: Impact of Fibronectin. *Cells*. 2019;9(1).
 57. Przybysz M, Borysewicz K, Szechinski J, Katnik-Prasowska I. Synovial fibronectin fragmentation and domain expressions in relation to rheumatoid arthritis progression. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1071-5.
 58. Iacobini C, Fantauzzi CB, Pugliese G, Menini S. Role

- of Galectin-3 in Bone Cell Differentiation, Bone Pathophysiology and Vascular Osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
59. Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology.* 2015;25(2):136-50.
 60. Durbeej M. Laminins. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):259-68.
 62. Gawlik KI, Durbeej M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skelet Muscle.* 2011;1(1):9.
 63. Durbeej M. Laminin- α 2 Chain-Deficient Congenital Muscular Dystrophy: Pathophysiology and Development of Treatment. *Curr Top Membr.* 2015;76:31-60.
 64. Moazed-Fuerst FC, Gruber G, Stradner MH, Guidolin D, Jones JC, Bodo K, et al. Effect of Laminin-A4 inhibition on cluster formation of human osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Res.* 2016;34(3):419-26.
 65. Uehara N, Kukita A, Kyumoto-Nakamura Y, Yamaza T, Yasuda H, Kukita T. Osteoblast-derived Laminin-332 is a novel negative regulator of osteoclastogenesis in bone microenvironments. *Lab Invest.* 2017;97(10):1235-44.
 66. Subramanian A, Kanzaki LF, Galloway JL, Schilling TF. Mechanical force regulates tendon extracellular matrix organization and tenocyte morphogenesis through TGF β signaling. *Elife.* 2018;7.
 67. Liu Z, Chen R, Jiang Y, Yang Y, He L, Luo C, et al. A meta-analysis of serum osteocalcin level in postmenopausal osteoporotic women compared to controls. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):532.
 69. Iline-Vul T, Kulpanovich A, Nadav-Tsubery M, Semionov A, Keinan-Adamsky K, Goobes G. How does osteocalcin lacking γ -glutamic groups affect biomimetic apatite formation and what can we say about its structure in mineral-bound form? *J Struct Biol.* 2019;207(2):104-14.
 70. Martiniakova M, Biro R, Kovacova V, Babikova M, Zemanova N, Mondockova V, et al. Current knowledge of bone-derived factor osteocalcin: its role in the management and treatment of diabetes mellitus, osteoporosis, osteopetrosis and inflammatory joint diseases. *J Mol Med (Berl).* 2024;102(4):435-52.
 72. Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPathies and beyond. *Matrix Biol.* 2018;71-72:161-73.
 73. Gentili C, Cancedda R. Cartilage and bone extracellular matrix. *Curr Pharm Des.* 2009;15(12):1334-48.
 74. Lu J, Chen H, Lyu K, Jiang L, Chen Y, Long L, et al. The Functions and Mechanisms of Tendon Stem/Progenitor Cells in Tendon Healing. *Stem Cells Int.* 2023;2023:1258024.
 76. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal.* 2009;3(3-4):287-310.
 77. Page TH, Charles PJ, Piccinini AM, Nicolaidou V, Taylor PC, Midwood KS. Raised circulating tenascin-C in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R260.
 78. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1).
 79. Iyer S, Visse R, Nagase H, Acharya KR. Crystal structure of an active form of human MMP-1. *J Mol Biol.* 2006;362(1):78-88.
 80. Del Buono A, Oliva F, Osti L, Maffulli N. Metalloproteinases and tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(1):51-7.
 81. Nikolov A, Popovski N. Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3).
 82. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 2018;81:241-330.
 83. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827-39.
 84. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JE, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24).
 86. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5).
 87. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423(6937):356-61.
 88. Renström L, Stål P, Song Y, Forsgren S. Bilateral muscle fiber and nerve influences by TNF-alpha in response to unilateral muscle overuse - studies on TNF receptor expressions. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):498.
 90. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology.* 2002;41(9):972-80.
 92. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
 93. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis.* 2011;2011:765624.
 94. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167-78.
 95. Suyama K, Sakai D, Watanabe M. The Role of IL-17-Mediated Inflammatory Processes in the Pathogenesis of Intervertebral Disc Degeneration and Herniation: A Comprehensive Review. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:857164.
 96. Lin D, Li L, Sun Y, Wang W, Wang X, Ye Y, et al. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- κ B pathways. *Immunology.* 2014;144(3):472-85.
 97. Zwicky P, Unger S, Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective.

- J Exp Med. 2020;217(1).
98. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-26.
 100. Raghu H, Lepus CM, Wang Q, Wong HH, Lingampalli N, Oliviero F, et al. CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):914-22.
 101. Malesud CJ. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology. *Progress in molecular biology and translational science.* 2017;148:305-25.
 102. Mukherjee A, Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst.* 2024;13:100090.
 103. Siddiqui JA, Partridge NC. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Parathyroid Hormone Action on Bone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:49.
 104. Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *International Immunopharmacology.* 2018;65:348-59.
 105. Gremese E, Tolusso B, Bruno D, Perniola S, Ferraccioli G, Alivernini S. The forgotten key players in rheumatoid arthritis: IL-8 and IL-17 - Unmet needs and therapeutic perspectives. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:956127.
 106. Koh SM, Chan CK, Teo SH, Singh S, Merican A, Ng WM, et al. Elevated plasma and synovial fluid interleukin-8 and interleukin-18 may be associated with the pathogenesis of knee osteoarthritis. *The Knee.* 2020;27(1):26-35.
 108. Murayama MA, Shimizu J, Miyabe C, Yudo K, Miyabe Y. Chemokines and chemokine receptors as promising targets in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1100869.
 109. Stanczyk J, Kowalski ML, Grzegorzczak J, Szkudlinska B, Jarzebska M, Marciniak M, et al. RANTES and chemotactic activity in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Mediators of inflammation.* 2005;2005(6):343-8.
 110. Ko KR, Lee H, Han SH, Ahn W, Kim DK, Kim IS, et al. Substance P, A Promising Therapeutic Target in Musculoskeletal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5).
 111. Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *British journal of clinical pharmacology.* 2015;80(5):965-78.
 113. Ramirez-Villafañã M, Saldaña-Cruz AM, Aceves-Aceves JA, Perez-Guerrero EE, Fajardo-Robledo NS, Rubio-Arellano ED, et al. Serum Neuropeptide Y Levels Are Associated with TNF- α Levels and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2020;2020:8982163.
 117. Vanarsa K, Henderson J, Soomro S, Qin L, Zhang T, Jordan N, et al. Upregulation of Proinflammatory Bradykinin Peptides in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *J Immunol.* 2020;205(2):369-76.



Kas İskelet ve Kemik Sağlığında Ozon Gazı Tedavisinin Yeri

Fulden KÜÇÜK¹

GİRİŞ

Ozon tedavisi, son yıllarda özellikle corona pandemisi döneminde ve sonrasında kıymeti bilinen, tıp dünyasında giderek artan bir ilgi ve uygulama alanda yerini bulmuştur. Özellikle Ozon tedavisi, yaşam süresi uzadıkça sıklıkla karşımıza gelen kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde dikkat çeken bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Ozon, güçlü oksidatif özelliklere sahiptir. Bu etkisi nedeniyle tıbbın pek çok alanında tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır.

Kas iskelet kemik sistemi, hareket ve destek işlevlerini yerine getiren karmaşık bir yapıdır. Bu sistem pek çok faktörden etkilenmesinden dolayı farklı hastalık ve rahatsızlığa eğilimlidir. En sık karşılaşılan sorunlar arasında; kronik ağrılar, eklem iltihapları, disk problemleri, kemik erimeleri ve kas zorlanmaları görülür. Geleneksel tıp yöntemleri ile kombine yapılan medikal ve cerrahi tedavilerle, bu rahatsızlıkların tedavilerinde önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da, bazı hastalarda hala yeterli sonuçlar sağlanamamaktadır. Bu noktada, ozon tedavisinin sunduğu tamamlayıcı tedavi yöntemleri devreye girmektedir.

Ozon tedavisinin kas iskelet sistemi üzerindeki etkileri, yapılan prelinik ve klinik çalışmalarla incelenmiş ve pek çok olumlu sonuç elde edilmiştir. Ozon, vücutta çeşitli biyokimyasal reaksiyonları etkileyerek antiinflamatuvar, analjezik ve iyileştirici etkiler gösterir. Özellikle Ozon, antiinflamatuvar etkisi sayesinde inflamatuvar eklem hastalıklarının ve kas iskelet sistemi problemlerinin tedavisinde önemli bir tedavi ajanı olmaya başlamıştır. Ayrıca, ozon gazı tedavisinin hücre sel onarıma ve metabolizmanın iyileştirilmesine katkıda bulunması ile en sık görülen semptomlardan ağrıyı azaltmada ve fonksiyonel iyileşmeyi desteklemede etkinliği saptanmıştır.

Ancak, hala Ozon Gazı Tedavisinin etkileri ve mekanizmaları hakkında akıllarda pek çok soru işareti bulunmaktadır. Tedavi yönteminin etkinliği ve güvenilirliği üzerine bugüne kadar yapılan araştırmalar, genellikle küçük ölçekli çalışmalar. Bu nedenle geniş kapsamlı ve uzun dönemli klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca, Ozon Tedavisinin uygulama protokolleri, yan etkileri ve kontrendike durumları ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

¹ Uzm. Dr., Fulden Küçük Muayenehanesi, drfulden@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7929-3453

iyileşme süreçlerinde önemli bir avantajdır. Hızlı iyileşme süreci, hastaların fiziksel aktivitelerine ve spor performanslarına daha kısa sürede geri dönmelerine, iş gücü kaybının azalmasına olanak tanır.

Ozon gazı tedavisinin geniş endikasyon yelpazesi de dikkat çekicidir. Ozon, sadece kas iskelet ve eklem sorunlarının tedavisinde değil, aynı zamanda çeşitli diğer sağlık sorunlarının tedavisinde de kullanılabilir. Bu geniş uygulama ağı, ozon gazı tedavisinin çok yönlülüğünü ve tedavi seçenekleri arasındaki yerini güçlendirir. Farklı hastalıklar ve rahatsızlıklar için özelleştirilmiş ozon gazı tedavi protokolleri ile hastaların, hem kas iskelet sistemi hastalıkları hem de diğer hastalıkları, bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanabilir.

Ozon gazı tedavisinin diğer bir önemli avantajı ise düşük yan etki profilidir. İlaç tedavileriyle karşılaştırıldığında, ozon gazı tedavisi genellikle daha az yan etki riski taşır ve bu nedenle, tedavi sürecinin daha güvenli geçmesine yardımcı olabilir. Güvenli doz aralığında uygulanan ozon gazı tedavisi, bu düşük yan etki profili, hastaların tedavi sürecinde daha az rahatsızlık yaşamasını ve tedaviye daha iyi uyum sağlamasını destekler.

Bu faydaların dışında, ozon gazı tedavisinin uygulama yöntemi çeşitliliği de önemli bir avantajdır. Ozon gazı tedavisi, yukarıda da bahsettiğim gibi intravenöz (IV) ozon uygulamaları, ozon sauna, lokal ozon uygulamaları (12) ve diğer çeşitli yöntemlerle uygulanabilir. Bu çeşitlilik, ozon tedavisinin daha geniş bir hasta grubuna hitap etmesine olanak tanır.

SONUÇ

Ozon gazının kas iskelet sistemi üzerindeki etkileri, yapılan prelinik ve klinik çalışmalar doğrultusunda umut verici bulgular sunmaktadır. Ozon gazı tedavisi, inflamasyonu azaltmada, ağrıyı yönetmede, kan akımını hızlandırmada ve doku iyileşmesini desteklemede potansiyel etkilere sahiptir. Ancak, bu tedavi yönteminin etkinliği, gü-

venliği ve yan etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ozonun kas iskelet sistemi ve kemik hastalıklarındaki rolü, gelecekte daha fazla bilimsel çalışma ile netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Hansler R. V. , Fernandez O.S.L., Ozonun Tıpta Kullanımı Bilimden Kılavuzlara ve Tedavi Konseptlerine. Çev. edi: Lale Yeprem, 2020
2. Doğan H. Ozon Tedavisi ve Nöral Terapi, US Akademi, 2018
3. Bocci V. , Zanardi L, Travagli V., Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects Med Gas Res; 2011 Apr 28;1(1):6. doi: 10.1186/2045-9912-1-6.
4. Lamberto Re 1, Gregorio Martínez-Sánchez 2, Marica Bordicchia Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result Eur J Pharmacol, 2014; Nov 5:742:158-62. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.029
5. Milillo C., Falcone L., Di Carlo P. Ozone effect on the inflammatory and proteomic profile of human macrophages and airway epithelial cells Respir Physiol Neurobiol, 2023; Jan:307:103979. doi: 10.1016/j.resp.2022.103979
6. Tartari A.P.S., Moreira F.F., Pereira M.C.S. et al. Anti-inflammatory Effect of Ozone Therapy in an Experimental Model of Rheumatoid Arthritis Inflammation, 2020; Jun;43(3):985-993. doi: 10.1007/s10753-020-01184-2
7. Andreula C.F., Simonetti L, Santis F et al. Minimally Invasive Oxygen-Ozone Therapy for Lumbar Disk Herniation. JNR Am J Neuroradiol. 2003; May; 24(5): 996-1000.
8. Sire A., Marotta N., Ferrillo M. et al Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2022; Mar. 23(5): 2528. doi: 10.3390/ijms23052528
9. Biazzo A., Corriero A.S., Confalonieri N., Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain Acta Biomed. 2018; 89(1): 41-46. doi: 10.23750/abm.v89i1.5315
10. León O.S., Menéndez S., Merino N. et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals Mediators Inflamm. 1998;7(4):289-94. doi: 10.1080/09629359890983.
11. Hidalgo-Tallón F.J., Torres-Morera L.M., Baeza-Noci J. et al. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine Front Physiol 2022; Feb 23:13:840623. doi: 10.3389/fphys.2022.840623.
12. Noori-Zadeh A., Bakhtiyari S., Khooz R. et al. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis Complement Ther Med. 2019; Feb:42:240-247. doi: 10.1016/j.ctim.2018.11.023.

Nergis KAYACAN¹

GİRİŞ

Meslek hastalığı sigortalının çalıştığı işyerinden ya da yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir nedenle veya işin yürütüm şartları sebebiyle uğradığı geçici veya sürekli hastalık durumu, bedensel veya ruhsal engellilik halleri olarak tariflenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Çalışma Örgütü gibi kuruluşların uluslararası kaynaklarında meslek hastalıkları kavramı ile ilgili hastalığa neden olan etken ile insan arasında, yapılan işe özgü bir neden-sonuç ilişkisi vurgulanmaktadır (1).

Kas iskelet sisteminde çalışılan işe, yaşa, aktivite düzeyine, genetik faktörlere ve yaşam şekline bağlı olarak akut veya kronik olarak bazı problemler gerçekleşebilmektedir (2).

Mesleki kas iskelet sistemi hastalıkları (MKİH), çalışma süresince fiziksel ve psikososyal risklere maruziyete bağlı olarak gelişen hareket kısıtlılığı, sakatlık ve ağrı ile seyredilen hastalıklardır (3,4).

Birikimli travmalar ve tekrarlayan hareketler sonucu kaslar, eklemler, sinirler, tendonlar ve kemik yapılarında değişiklikler meydana gelmekte ve bu değişiklikler neticesinde birçok farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (5).

ABD'de bildirilen MKİH'nın %76,5'inin nedeni burkulma 'zorlanma ve gerilmedir (6).

Mesleki kas iskelet sistemi hastalıkları sonucunda kişilerin çalışmaları ve zihinsel refah üzerinde de önemli bir etki sağlayan sosyal rollere katılım oranları azalır ve toplumların refahı etkilenmiş olur (7).

Kas iskelet sistemi ile ilgili ağırlı tabloların önemli bir bölümünün tamamen veya kısmen çalışma hayatı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (8). Kas-iskelet sistemi bozuklukları ve hastalıkları, gelişmiş ülkelerde 50 yaşından büyük kişilerdeki kronik durumların yarısından fazlasından sorumlu tutulmaktadır ve ABD'de en önde gelen engellilik nedenidir (9).

Ani travmalar ile de oluşmakta olan kas iskelet sistemi sorunları benzer semptomlar göstermekle birlikte kısa süreli etkilenimle oluşmaları

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD., İş ve Meslek Hastalıkları Uzmanı, nkayacan@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1922-5835

Demografik özellikler, sosyoekonomik ve işyeri psikososyal faktörleri İKİH ile yakından ilişkilidir. Düşük gelirli, daha az eğitilmiş, alt sosyal sınıf üyeleri, kol gücü ile çalışanlar, olumsuz çalışma koşullarında çalışanlar dezavantajlı olmak üzere MKİH için kişiler arasında eşitsizlikler vardır.

MKİH açısından ülkelerarası farklı dinamikler görülmekle birlikte coğrafi eşitsizlikler de bulunmaktadır.

İKİH'nın önlenmesine yönelik ulusal düzeydeki girişimleri geliştirebilmek için öncelikle Türkiye'deki durumun saptanması zorunludur. Mevcut durum ortaya konulduktan sonra saptanan riskler halk sağlığı ve iş sağlığının temel yaklaşımı olan multidisipliner yaklaşımla farklı bilim dallarının birlikte çalışması sonucu azaltılabilir.

Verilere dayalı olarak bilinenin ötesinde çok daha fazla olduğu düşünülen İKİH olgularının, sadece şikayetlere ve bulgulara dayalı tedavileri, hastalığın görünmeyen kısmının büyümesine ve üzerinin örtülmesine neden olacaktır.

İKİH olgularında; çalışanlar çevresi, sosyoekonomik durumu ve yaptığı iş ile bir bütün olarak değerlendirilmeli, çalışılan iş yerinde yapılan iş ayrıntılı anamnez ile sorgulanmalı, iş ve gelir düzeyinin hastalık prognozunu etkileyeceği unutulmamalıdır.

Eğitimin, çoğunlukla gelir düzeyini de arttırdığı düşünüldüğünde kişilerin eğitime ulaşmada eşit olanaklara sahip olması sağlanmalıdır.

Olumsuz çalışma koşullarının İKİH karşılaşılan eşitsizliklerin önemli bir bölümünün sebebi olarak bildirilmiştir. Bu nedenle işyeri çalışma ortamına bağlı şartlarının çalışan sağlığı ve güvenliğini önceleyen biçimde düzenlenmesi gerekliliktir.

KAYNAKLAR

1. Tanır F. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara: Akademisyen Yayın Evi;2020
2. Keçeçi S, Yıldız Z. Mesleki Kas İskelet Sistemi Sorunları Çözüm Yöntemleri. Derleme, Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi; 2020; 14(3): 99-105
3. Akbal A ve ark. Mesleki Maruziyetler ve Kas İskelet Sistemi Bulguları. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi; 2012; 15:73-76
4. Hagberg M, Silverstein B, Wells R, et al. In:Kuorinka I, Forcier L, eds. Work Related Musculoskeletal Disorders (WMSD's):A Reference Book for Prevention. London:-Taylor&Francis, 1995:17-137.
5. Özcan E, Kesiktaş N. Mesleki kas iskelet sistemi hastalıklarından korunma ve ergonomi. İş Sağlığı ve güvenliği dergisi 2007; 34:6-9.
6. Department of Health and Human Services. Worker Health Chartbook, 2004. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 2004; p. 58-80.
7. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/musculoskeletal-conditions> Erişim tarihi: 29.08.2024
8. Bilir N. İş sağlığı ve güvenliği. 1. Baskı. Ankara, Güneş Kitapevleri; 2016, 277-282.
9. Oğuzöncül AF, Kurt O. Halk Sağlığı Bakışıyla Türkiye'de Kas İskelet Hastalıkları. Saka G, editör. Halk Sağlığı Bakışıyla Türkiye'de Kronik Hastalıklar 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020: 52-54.
10. Türkkan A. İşe Bağlı Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları ve Sosyoekonomik Eşitsizlikler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi; 2009; 35(2): 101-106.
11. Sağlık İstatistikleri Yıllığı;2022 <https://www.sgk.gov.tr/Istatistik/Yillik/fcd5e59b-6af9-4d90-a451-ee7500e-b1cb4/>
12. Parent-Thirion A, Fernández Macías E, Hurley J, Vermeylen G. Fourth European Working Conditions Survey. Luxembourg:Office for Official Publications of the European Communities;2007:p. 11-62 <https://www.eurofound.europa.eu/en/publications/2007/fourth-european-working-conditions-survey>
13. Leino-Arjas P, Hanninen K, Puska P. Socioeconomic variation in back and joint pain in Finland. European Journal of Epidemiology 1998; 14: 79-87. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1007448402954>
14. Meslek Hastalıkları-ÇASGEM 2013, www.casgem.gov.tr ' dosyalar ' kitap ' dosya-81-8942 Erişim tarihi: 28.08.2024
15. Melchior M, Roquelaure Y, Evanoff B, Chastang JF, Ha C, Imbernon E, et al. Why are manual workers at high risk of upper limb disorders? The role of physical work factors in a random sample of workers in France. Occupational and Environmental Medicine 2006;63:754-761.
16. Kasapoğlu A. Güncel Sosyal Sorunlar ve Sağlık. Toplum Bilim Sağlık Sosyolojisi Özel Sayısı 2001;13: 23-37.

17. Guo HR, Chang YC, Yeh WY, Chen CW, Guo YL. Prevalence of Musculoskeletal Disorder among Workers in Taiwan: A Nationwide Study. *Journal of Occupational Health* 2004; 246:26-36.
18. Kaikkonen R, Rahkonen O, Lallukka T, Lahelma E. Physical and psychosocial working conditions as explanations for occupational class inequalities in self-rated health. *European Journal of Public Health* 2009;19(5):458-463).
19. Coşkun Beyan A, Turşucu D. Mesleksel Kas İskelet Sistemi Hastalıklarını Azaltmada Davranış Odaklı Güvenlik Sistemi Uygulaması *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2017; 74(4): 321-332
20. Hales TR, Bernard BP. Epidemiology of Work-related Musculoskeletal Disorders. *Orthop Clin North Am* 1996; 27(4): 679-709.
21. The Swedish Work Environment Authority. Musculoskeletal ergonomics statistics. The Swedish Work Environment Authority Statistics Division, Barbro Köhler Krantz; 2006. p. 6-11
22. Krantz G, Berntsson L, Lundberg U. Total workload, work stress and perceived. *European Journal of Public Health* 2005; 15(2): 209-214.
23. Yılmaz E, Özkan S. Hastanede Çalışan Hemşirelerde Bel Ağrısı Prevalansının Saptanması. *Türk Fiziktedavi Tıp Rehabilitasyon Dergisi* 2008; 54:8-12.
24. Geller ES. Behavior-based safety and occupational risk management. *Behav Modif*, 2005; 29(3): 539-561
25. Carter N. Behavior analysis and the primary prevention of occupational injuries. *Scan J Behav Therapy*. 1992;21 (2): 89-103



Çocuklarda Ortopedik Yaralanmaların Acil Servis Yönetimi

Gülşen ÖZTÜRK ÖRMECİ¹

GENEL BİLGİLER VE TANIMLAR

Giriş

Ortopedik yaralanmalar acil servise sık başvuru sebeplerindedir ve bu yaralanmalar bir organ veya uzvu etkileyerek işlev kaybına veya bozukluğuna neden olabilir. Bu hastaların yönetiminde erken dönemde tanı ve uygun tedavi, oluşabilecek komplikasyon ve işlev bozukluklarının önüne geçmektedir. Özellikle pediatrik yaş grubunun bazı farklılıklarının farkında olunması, yaralanma tiplerinin bilinmesi ve doğru tanımlama hasta yönetimini kolaylaştıracaktır. Tüm yaş grubunda olduğu gibi çocuk yaş grubunda da ilk değerlendirmede anamnez önemlidir. Özellikle bu yaş grubunda da atlanabilecek istismar durumlarının olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta değerlendirilirken sorgulamada;

- Travmanın ne zaman olduğu
- Nerede olduğu
- Neden olduğu ve benzer yaralanmanın daha önce olup olmadığı
- Eşlik eden başka travmanın olup olmadığı

- Nasıl olduğu
- Aile içi istismar olup olmadığı detaylı olarak sorgulanmalıdır.

Hasta değerlendirmede fizik muayene bulgularında;

- Hastanın hareket açıklığı
- Muayene edene karşı direnci
- Dokunma duyusu
- Palpasyon bulguları
- Eklem stabilizasyonu not edilmelidir.

Hastaların fizik muayene ve travma tipine göre radyolojik görüntüleme seçimi yapılmalıdır. Uygun çekimi yapılmamış görüntülemeler hasta yönetiminde soruna neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Yapılan görüntüleme sonrasında kırık veya yaralanma bulgusu şüphesi varsa mutlaka immobilizasyon tedavileri uygulanmalıdır ve ilgili bölüm muayenesi önerilmelidir. Endikasyon durumunda (deplase kırık, açık kırık, nörovasküler yaralanma gibi) hastanın ortopedi ve travmatoloji uzmanı ile konsültasyonu yapılmalıdır. Redükte edilmesi gereken kırıklarda, redüksiyon öncesi ve sonrasında hastanın nörovasküler muayenesi detaylı olarak yapılmalı ve not edilmelidir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD., gormeci@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3501-1530

KAYNAKLAR

1. Boutis K. The Emergency Evaluation and Management of Pediatric Extremity Fractures. *Emergency medicine clinics of North America*. 2020;38(1): 31-59. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.09.003>.
2. Yeşilaras S., Turgut A., Çocuklarda Ortopedik Travma Yaralanmaları, Kılıç TY (Ed.), Ortopedik Aciller içinde. Ankara: Kongre Kitabevi; 2019. p. 231-254.
3. Cataldi JK, Pritchard KA, Hart JM, et al. Cryotherapy Effects, Part 2: Time to Numbness Onset and Numbness Duration. *International Journal of Athletic Therapy and Training*. 2013;18(5):26-28. doi:10.1123/ijatt.18.5.26
4. Walls M. Orthopedic trauma! *RN*. 2002 Jul;65(7):52-6; quiz 58. PMID: 12136530.
5. Wilkins KE. Principles of fracture remodeling in children. *Injury*. 2005;36 Suppl 1:A3-A11. doi:10.1016/j.injury.2004.12.007
6. Shaterian A, Santos PJF, Lee CJ, et al. Management Modalities and Outcomes Following Acute Scaphoid Fractures in Children: A Quantitative Review and Meta-Analysis. *HAND*. 2019;14(3):305-310. doi:10.1177/1558944717735948
7. Lankachandra M, Wells CR, Cheng CJ, et al. Complications of distal phalanx fractures in children. *The Journal of Hand Surgery*. 2017;42(7), 574-e1. doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.03.042
8. Caviglia H, Garrido CP, Palazzi FF, et al. Pediatric fractures of the humerus. *Clinical orthopaedics and related research*. 2005;(432):49-56. doi:10.1097/01.blo.0000156452.91271.fb
9. Ladenhauf HN, Schaffert M, Bauer J. The displaced supracondylar humerus fracture: indications for surgery and surgical options: a 2014 update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014;26(1):64-69. doi:10.1097/MOP.0000000000000044
10. Knapik DM, Gilmore A, Liu RW. Conservative Management of Minimally Displaced (≤ 2 mm) Fractures of the Lateral Humeral Condyle in Pediatric Patients: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2017;37(2):e83-e87. doi:10.1097/BPO.0000000000000722
11. Tarallo L, Mugnai R, Fiacchi F. et al. Pediatric medial epicondyle fractures with intra-articular elbow incarceration. *Journal of orthopaedics and traumatology*. 2015;16: 117-123. doi.org/10.1007/s10195-014-0310-2
12. Symons S, Rowsell M, Bhowal B, et al. Hospital versus home management of children with buckle fractures of the distal radius. A prospective, randomised trial. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2001;83(4):556-560. doi:10.1302/0301-620x.83b4.11211
13. Hamilton TW, Hutchings L, Alsousou J, et al. The treatment of stable paediatric forearm fractures using a cast that may be removed at home: comparison with traditional management in a randomised controlled trial. *Bone and Joint Journal*. 2013;95-B(12):1714-1720. doi:10.1302/0301-620X.95B12.31299
14. Alhammoud A, Moghamis I, Abdelrahman H, et al. Clinical characteristics, injury pattern and management of pediatric pelvic fracture: An observational retrospective study from a level I trauma center. *BMC Musculoskelet Disorders* 22. 2021; 26. doi.org/10.1186/s12891-021-04448-6
15. Spina M, Luppi V, Chiappi J, et al. Triradiate cartilage fracture of the acetabulum treated surgically. *Acta Biomedica*. 2019;90(1):116-21. doi.org/10.23750/abm.v90i1.7263
16. Nguyen ATM, Drynan DP, Holland AJA. Paediatric pelvic fractures - an updated literature review. *ANZ Journal of Surgery*. 2022;92(12): 3182-3194. doi:10.1111/ans.17890
17. Salašek M, Havranek P, Havlas V et al. Paediatric pelvic injuries: a retrospective epidemiological study from four level 1 trauma centers. *International Orthopaedics*. 2021; 45: 2033-48.
18. Guillaume JM, Pesenti S, Jouve JL, et al. Pelvic fractures in children (pelvic ring and acetabulum). *Orthopaedics and Traumatology Surgery and Research*. 2020;106(1S): 125-33.
19. Amorosa LF, Kloen P, Helfet DL. High-energy pediatric pelvic and acetabular fractures. *Orthopaedic Clinics of North America*. 2014;45: 483-500.
20. Karunakar MA, Goulet JA, Mueller KL, et al. Operative treatment of unstable pediatric pelvis and acetabular fractures. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2005; 25: 34-8.
21. Capra L, Levin AV, Howard A, et al. Characteristics of femur fractures in ambulatory young children. *Emergency Medicine Journal*. 2013;30(9): 749-753. doi:10.1136/emered-2012-201547
22. Adamich JS, Camp MW. Do toddler's fractures of the tibia require evaluation and management by an orthopaedic surgeon routinely? *European Journal of Emergency Medicine*. 2018;25(6): 423-428. doi:10.1097/MEJ.0000000000000478
23. Boutis K, Grootendorst P, Willan A, et al. Effect of the Low Risk Ankle Rule on the frequency of radiography in children with ankle injuries. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(15): E731-E738. doi:10.1503/cmaj.122050
24. Adamson J, Waterfield T. Fifteen-minute consultation: The limping child. *Archive and Disease in Childhood. Education and Practice*. 2020;105(3):137-141. doi:10.1136/archdischild-2018-315905
25. Krul M, van der Wouden JC, Schellevis FG, et al. Acute non-traumatic hip pathology in children: incidence and presentation in family practice. *Family Practice*. 2010;27(2):166-170. doi:10.1093/fampra/cmp092
26. Flaherty EG, Perez-Rossello JM, Levine MA, et al. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics*. 2014;133(2): e477-e489. doi:10.1542/peds.2013-3793
27. Lee MS, Pusic M, Carrière B, et al. Building Emergency Medicine Trainee Competency in Pediatric Musculoskeletal Radiograph Interpretation: A Multicenter Prospective Cohort Study. *AEM Education and Training*. 2019;3(3):269-279. doi:10.1002/aet2.10329



Otoimmün Romatolojik Hastalıkların Laboratuvar Tanısı: Otoantikorlar

Alev ÇETİN DURAN¹
Uğur ERGÜN²

GİRİŞ

İmmün sistem, çok sayıda mikroorganizmaya karşı vücudu savunurken, öz antijenlerimize (self antijen), doku ve organlarımıza karşı yanıt-sız kalır. Öz antijenlere yanıt-sızlık durumu **immünolojik tolerans** olarak da tanımlanmaktadır. Öz antijenleri tanıyabilen lenfositler, çeşitli mekanizmalar ile ortadan kaldırılmaktadır. Bu mekanizmalardaki bir aksaklık, immün sistemin öz antijenlere, doku ve organlara saldırmasına neden olmaktadır. Bu tür yanıtlara otoimmünite ve oluşturdukları hastalıklara da otoimmün hastalıklar denilmektedir (1).

OTOİMMÜNİTE VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Otoreaktif lenfositlerin saldırısı sonucu, dokuda klinik hasar oluştuğunda otoimmün hastalıklar (OİH) ortaya çıkmaktadır. Otoimmünite oluşumunda; genetik faktörler, hormonal faktörler, çevresel faktörler ve enfeksiyonlar etkilidir. Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Otoimmünite ile ilişkili genlerin çoğu insan lökosit an-

tijeni (HLA) (özellikle HLA sınıf II) genleridir. Örneğin HLA-DR geninin bazı allelleri romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozis (SLE) gelişimi için riski artırır. Ankilozan spondilit HLA-B27 taşıyan kişilerde daha fazla görülür. OİH sınıflaması oluşan klinik tablo ile ilgilidir (1).

- Organ-spesifik OİH:** Belirli bir dokunun antijeni hedef alınmaktadır. Tutulan bir organ veya ilgili organlara karşı otoantikorlar oluşur.
- Sistemik OİH:** Antijen-antikor kompleksi-immün kompleks oluşturarak tüm vücuda yayılmakta ve çeşitli dokularda birikerek harabiyete neden olmaktadır. Sistemik OİH'lar içinde romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozis (SLE), skleroderma, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, polimiyozit, dermatomyozit, mikts bağ dokusu hastalığı sayılabilir (1,2).

OİH'ların laboratuvar tanısı büyük ölçüde otoantikorların saptanmasına dayanır. Fakat şunu bilmek gerekir ki, otoantikorlar, belirli bir hastalık bulunmadan da normal bireylerde de saptanabilir. Bazı otoantikorlar, hastalık başlama-

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Temel İmmünoloji, alevctndrn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1681-8240

² Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, mdbalkes10@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6111-0030

SONUÇ

Otoimmün romatolojik hastalıklar tanı aşamasında çeşitli otoantikörleri içerirler. Otoantikörler tanıya yardımcı olmadıkça, prognozün ön görümesinde ve tedavi sürecine katkı sağlamada son derece önem arz etmektedir. Bu nedenle bu otoantikörlerin biyobelirteç olarak değerleri, klinik bulgularla beraber değerlendirildiğinde tanıya önemli katkılar sağlar.

KAYNAKLAR

1. Abul K. Abbas , Andrew H. Lichtman , Shiv Pillai. Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System. 6th Edition. Elsevier; 2020.
2. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt. Roitt's Essential Immunology 11th Edition. Blackwell Publishing; 2008.
3. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, et al. Epidemiology and risk factors associated with avascular necrosis in patients with autoimmune diseases: a nationwide study. *Korean J Intern Med*; 2022; 7(3):864-876.
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*; 2016;10(22):388(10055):2023-2038.
5. Smith V, Scire CA, Talarico R, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018; 4: e000782.
6. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjögren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol*; 2018;36 Suppl 112(3):198-209.
7. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 2016;30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002.
8. https://www.klimud.org.otoantikörlerin_laboratuvar_tanisi_rehberi
9. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*; 2019;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
10. <https://www.anapatterns.org> (erişim tarihi: 21.09.2024)
11. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, et al. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*; 2014;10(1):35-43. doi: 10.1038/nrrheum.2013.180.
12. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*; 2014;73(1):17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863.
13. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, et al. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res*; 2014;2014:315179. doi: 10.1155/2014/315179.
14. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*; 2002;47(4):434-444. doi: 10.1002/art.10561.
15. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med*; 2000;124(1):71-81. doi: 10.5858/2000-124-0071-GF-CUOT.
16. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, et al. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*; 2014;10(1):35-43. doi: 10.1038/nrrheum.2013.180.
17. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*; 2012;2012:494356. doi: 10.1155/2012/494356.
18. Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev*; 2007;7(1):77-84. doi: 10.1016/j.autrev.2007.08.003.
19. Meroni PL, Bizzaro N, Cavazzana I, et al. Automated tests of ANA immunofluorescence as throughput autoantibody detection technology: strengths and limitations. *BMC Med*; 2014;12:38. doi: 10.1186/1741-7015-12-38.
20. Wiik AS, Høier-Madsen M, Forslid J, et al. Antinuclear antibodies: a contemporary nomenclature using HEp-2 cells. *J Autoimmun*; 2010;35(3):276-290. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.019.
21. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*; 2006;64(3):227-235. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01819.x.
22. Brito Fde A, Santos SM, Ferreira GA, et al. Detection of anti-nuclear antibodies by indirect immunofluorescence on HEp-2 cells: setting the appropriate screening dilution for the diagnosis of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*; 2014;54(1):13-20.
23. Hu CJ, Zhang FC, Li YZ, et al. Primary biliary cirrhosis: what do autoantibodies tell us? *World J Gastroenterol*; 2010;16(29):3616-3629. doi: 10.3748/wjg.v16.i29.3616.
24. Khan S, Alvi A, Holding S, et al. The clinical significance of antinuclear antibodies. *J Clin Pathol*; 2008;61(3):283-286. doi: 10.1136/jcp.2007.049692.
25. Phan TG, Wong RC, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. *Clin Diagn Lab Immunol*; 2002;9(1):1-7. doi: 10.1128/cdli.9.1.1-7.2002.



Bir Kas-İskelet Sistemi Patolojisi: “Kırılgnlık (Frailty) Sendromu”

Said ALTİKAT¹

GİRİŞ

İnsan organizmasında bulunan ve genellikle yaşlılığa bağlı olarak iki ve daha fazla fizyolojik sistemlerde oluşan süregen ve birikici kayıplardan hareketle, fiziksel, biyolojik veya psikojenik çeşitli travmalara karşı vücutta dayanıksızlığa neden olan ve aynı zamanda azalmış rezerv ve stres faktörlerine karşı azalmış direncin biyolojik sendromu” (1) şeklinde tarif edilen Kırılgnlık (Frailty) Sendromu (KS), son zamanlarda özellikle romatolojik bilimlerde önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır (1-2). Kırılgnlık (Frailty) Sendromu (FS) romatolojik bir tanım olup “Olumsuz hadiselerde meydana gelen elverişsiz neticelerde savunmasız kalabilecek genelde yaşlı olan hedef şahısların tespitinde” olayın anlaşılmasını sağlayan bir kavramı temsil etmektedir.

Tanımlanmış kırılgnlık parametrelerinde; kuvvet, fiziksel beceri, şuur durumu ve tıbbi sağlık olmak üzere psikofizyolojik bütünlüğün kaybını içeren ve çok yönlü pek çok beceri kaybıyla ilgili karmaşık, bir bozukluklar zinciri mevcuttur ve bu durum bireyin olumsuzluklarla karşılaşması halinde savunmasızlığını artırmaktadır (3).

Yukarıda dile getirilen eksik sayısı az olan vakalar göreceli olarak formda kabul edilirken, bu olgularda eksikler arttıkça giderek daha kırılgn ve haliyle olumsuz sonuçlara karşı daha savunmasız olabilmektedirler.

Toplumda kırılgnlığın yaygınlığı yaşla birlikte artar. 65 yaş üstü kişilerde %7 ila %10 arasında ve seksenliklerde %20 ila %40 arasında değişir. Romatoid artritli (RA) hastalar arasında kırılgnlığın yaygınlığı, yaşlı geriatric kohortlarla göre çok daha yaygındır. Avrupa ülkelerindeki yaşlılarda kırılgnlık durumu normal geriatric kohortlarla %10,2 iken, Klinik Osteoartrit (OA) vakalarında %51,0 oranına kadar artmıştır. Osteoartrit ve Romatoid artrit başta olmak üzere bazı kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ileri yaşlardaki bedensel engelliliğin en önemli sebeplerinden kabul edilmektedir.

Kırılgnlık Sendromunda tanı çoğunlukla kliniğe dayanır. Bu durumda kriterlerde genelde bellibelirsiz bir durum söz konusudur. Bu durum nedeniyle sağlam biyobelirteçlerin tanımlaması ve doğrulaması gerekmektedir.

¹ Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., sayit.altikat@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5763-3787

Egzersiz:

Egzersiz şimdiye kadar, KS ve onun temel bileşenlerinin tedavisinde fayda gösteren en etkin tedavi yöntemi olmuştur (146). Egzersiz, hemen hemen tüm organ ve sistemleri, özellikle kas-iskelet sistemi, endokrin ve bağışıklık sistemleri olmak üzere müsbet yararlı fizyolojik etki göstermiştir. Çok sayıdaki çalışmalar bu yöntemin kas gücü ve fonksiyonel hareketlilik dâhil olmak üzere kırılabilirlik sendromunun temel bileşenleri üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir (147,148).

Beslenme:

Beslenme faktörü, vitamin, mineraller ve mikro gıdalarla beslenmedeki boşlukları dolduran yanlışları düzeltebilen ve kırılabilirlik sendromundaki kilo problemini yok edebilen bir yerine koyma tedavisidir. Ancak, güçlü klinik değerlendirme gerekmektedir. Bunun etkinliğini destekleyen kanıtlar zayıftır.

Farmakolojik Yaklaşım:

Özellikle testosteron gibi hormonal tedaviler kas gücünü artırırken önemli sistemik yan etkilere sebep olmaktadır (149). Postmenopozal dönemde östrojen replasman tedavisinin de maalesef olumsuz ünü vardır. (150) bazı çalışmalar IGF-1 tedavisinin klinik IGF-1 eksikliği olmayan yaşlı kadınlarda kemik yoğunluğu, kas gücü veya fiziksel işlev üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (151). Klinik çalışmalarda açıkça değerlendirilmemiş olsa da, mevcut anti-inflamatuar ajanların da yaşlılarda gene önemli yan etkileri bulunmuştur. D vitamini ve ACE inhibitörleri olumlu farmakolojik ve güvenlik profillerine sahip olsa da zayıflığın önlenmesi ve tedavisinde klinik faydaları henüz araştırılmamıştır (152).

Antistres Yaşam:

Biyolojik, sosyoekonomik ve çevresel stres faktörlerini önlemek ve kırılabilirliği geri döndür-

lemez yaşlı hastalarda klinik sonuçları iyileştirmek Müdahalelerin bir diğer önemli alanı olup geniş bir disiplinler arası geriatik değerlendirme gerekmektedir. Bu faktörlerin düzenlenmesi ve stres faktörlerinin ortadan kaldırılması KS de sağlık sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu müdahale yönteminin genel hedefleri, fiziksel ve psikolojik işlevi iyileştirmek, hastaneye yatışı ve iatrojenik olumsuz olayları azaltmak, engellilik ve bağımlılığı ele alan uyarlanabilir stratejiler geliştirmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve yaşlı yetişkinlerde erken ölüm oranını azaltmaktır. Özetle, egzersiz ve kapsamlı geriatik disiplinlerarası değerlendirme ve tedavi, şu anda kırılabilirlik sendromu için temel müdahalelerdir. KS nin bu karmaşık yapısına dikkat edildiğinde tek bir organ ve sistemin hedeflendiği herhangi bir tek ajan veya yaklaşım mükemmel sonuçlar veremeyecektir. Bu bağlamda KS'li yaşlılar için potansiyel biyolojik, sosyo-davranışsal ve çevresel stres faktörlerine müdahale eden çok-modlu stratejiler düşünülmelidir. Kırılabilirliğin biyolojik temeline ilişkin anlayış daha da geliştikçe, belirli fizyolojik sistemleri ve yenilikçi geriatik bakım modellerini hedef alan daha etkili müdahale stratejilerinin geliştirilmesi muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M156
2. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American geriatrics society/national institute on aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:991-1001.
3. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:17-2614.
4. Choi J, Ahn A, Kim S, Global prevalence of physical frailty by Fried's criteria in community-dwelling elderly with national population based surveys. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(7):548-50.
5. Michel JP, Cruz-Jentoft AJ, Cederholm T. Frailty, exercise and nutrition. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(3):375.87
6. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(12):1399-406.

7. Shinkai S, Yoshida H, Taniguchi Y, et al. Public health approach to preventing frailty in the community and its effect on healthy aging in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;(16 Suppl 1):87–97.
8. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487–1492.
9. Mulasso A, Roppolo M, Giannotta F, Associations of frailty and psychosocial factors with autonomy in daily activities: a cross-sectional study in Italian community-dwelling older adults. *Clin Interv Aging*. 2016;11(11):37-45
10. Wick JY. Understanding frailty in the geriatric population. *Consult Pharm*. 2011;26(9):634–45.
11. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2012;42(4):333–340
12. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24.
13. Subramaniam S, Aalberg JJ, Soriano RP, et al. New 5-Factor Modified Frailty Index Using American College of Surgeons NSQIP Data. *J Am Coll Surg*. 2018 Feb;226(2):173-181.e8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.005. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29155268.
14. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85–94.
15. Soler V, Sourdet S, Balardy L, et al. Visual Impairment Screening at the Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability at the Geron-topôle. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(8):870–877
16. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World Journal*. 2001;1:323–336.
17. Steverink N, Slaets J, Schuurmans H, et al. Measuring frailty: developing and testing of the Groningen frailty indicator (GFI) *Gerontologist*. 2001;41(1):236–237.
18. Peters LL, Boter H, Buskens E, et al. Measurement properties of the Groningen frailty indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(6):546–51.
19. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton frail scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526–529.
20. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691–1699.
21. Stuck AE, Iliffe S. Comprehensive geriatric assessment for older adults. *BMJ*. 2011;343
22. Hoover M, Rotermann M, Sanmartin C, et al. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health Rep*. 2013;24(9):10–17.
23. Gobbens RJ, Krans A, van Assen MA. Validation of an integral conceptual model of frailty in older residents of assisted living facilities. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(3):400–10.
24. Hebert R, Carrier R, Bilodeau A. The Functional Autonomy Measurement System (SMAF): description and validation of an instrument for the measurement of handicaps. *Age Ageing*. 1988;17(5):293–302.
25. Tocchi C, Dixon J, Naylor M, et al. Development of a frailty index measure for older adults: The Frailty Index for Elders. *Journal of Nursing Measurement*. 2014;22(2):223–240.
26. De Lepeleire J, Ylief M, Stessens J, et al. The validity of the Frail instrument in general practice. *Arch Public Health*. 2004;62:185–196.
27. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM, Jr, et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med*. 1990;112(9):699–706.
28. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, et al. Frailty predicts long-ter mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(12):723–730.
29. De Witte N, Gobbens R, De Donder L, et al. Validation of the comprehensive frailty assessment instrument against the Tilburg frailty indicator. *Eur Geriatr Med*. 2013;4:248–254.
30. Warnier RMJ, van Rossum E, van Leendert J, et al. Screening for frailty in older hospitalized patients: Reliability and feasibility of the Maastricht frailty screening tool for hospitalized patients (MFST-HP) *Res Gerontol Nurs*. 2016;9:243–251
31. Sewo Sampaio PY, Sampaio RAC, Yamada M, et al. Validation and Translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;14(3):561–569.
32. Kajsa E, Katarina W, Sten L, et al. Screening for frailty among older emergency department visitors: Validation of the new FRESH-screening instrument. *BMC Emerg Med*. 2016;16(1):27.
33. National Institute for Clinical Excellence. *NICE, ed*. London: 2016. Multimorbidity: clinical assessment and management, NICE guidelines NG56; p. 443.
34. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QMortality risk prediction algorithm to estimate short term risk of death and assess frailty: cohort study. *BMJ*. 2017;20:358. j4208.
35. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, et al Development and validation of a multidimensional frailty screening instrument in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: the Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF) index. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 (in press)
36. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W MARche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819–28.
37. Cimmino MA, Salaffi F. The fate of the patient with musculoskeletal disorders in Italy: an epidemiological insight. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6):803–805.
38. Harris ED, Jr Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322:1277–1289.

39. Choi SJ, Rho YH, Ji JD, et al. Genome scan meta-analysis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:166–170.
40. Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, et al Arche Pain; Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):829–39.
41. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, et al. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: a comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomed*. 2019;89(4):541–557.
42. Hastings SN, Purser JL, Johnson KS, et al. Frailty predicts some but not all adverse outcomes in older adults discharged from the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1651–1657.
43. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, et al. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(4):255–63.
44. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, et al Italian Group for Study of the Costs of Arthritis. Direct and indirect costs of osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6):699–706
45. Van Saase JLCM, van Romunde LKJ, Cats A, et al Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:271–280.
46. Miguel Rde C, Dias RC, Dias JM, et al. Frailty syndrome in the community-dwelling elderly with osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):331–47.
47. Misra D, Felson DT, Silliman RA, et al. Knee osteoarthritis and frailty: Findings from the multicenter osteoarthritis study and osteoarthritis initiative. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(3):339–449.
48. Shega JW, Dale W, Andrew M, et al. Persistent pain and frailty: A case for homeostenosis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):113–117.
49. Bindawas SM, Vennu V, Stubbs B. Longitudinal Relationship Between Knee Pain Status and Incident Frailty: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Pain Med*. 2018 Nov 1;19(11):2146–2153.
50. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
51. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(6):623–7.
52. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middleaged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24:87–98.
53. Cooper C, Dere W, Evans W, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int*. 2012;23:1839–48.
54. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clinical Physiology*. 1983;3:209–18. [PubMed] [Google Scholar]
55. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-Related Changes In The Structure And Function Of Skeletal Muscles. 2007:1091–6.
56. Liu LK, Lee WJ, Liu CL, et al. Age-related skeletal muscle mass loss and physical performance in Taiwan: implications to diagnostic strategy of sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:964–971
57. Rockwood K, Bergman H. FRAILITY: a report from the 3(rd) Joint Workshop of IAGG/WHO/SFGG, Athens, Jan 2012. *Can Geriatr J*. 2012;15:31–36
58. Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:115–125.
59. Fried LP, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56A:M1–M11.
60. Sternberg SA, Levin R, Dkaidek S, Edelman S, Resnick T, Menczel J. Frailty and osteoporosis in older women a prospective study. *Osteoporos Int*. 2013 Sep 4; Epub.
61. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet (London England)* (2019) 393(10169):36476. 10.1016/s0140-6736(18)32112-3
62. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. *BMC Musculoskeletal Disord* (2011) 12:105. 10.1186 /1471-2474-12-105
63. Cook MJ, Oldroyd A, Pye SR, et al. Frailty and bone health in European men. *Age Ageing* (2017) 46(4):635–41.10.1093 /ageing /afw
64. Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone* (2016) 90:116–22. 10.1016/j.bone.2016.06.009
65. Li G, Papaioannou A, Thabane L, et al Frailty Change and Major Osteoporotic Fracture in the Elderly: Data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women 3-Year Hamilton Cohort. *J Bone Miner Res* (2016) 31(4):718–24. 10.1002/jbmr.2739
66. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for C. Economic Aspects of O et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* (2019) 30(1):3–44. 10.1007/s00198-018-4704-5
67. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al Frailty in elderly people. *Lancet* (2013) 381(9868):752–62. 10.1016/S0140-6736(12)62167-9 [
68. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clinics North America* (2020) 104(5):873.84. 10.1016/j.mcna.2020.06.004
- 69- Francesca Motta ,1, 2 Antonio Sica , 3, 4 ve Carlo Selmi 1, 2, * Frailty in Rheumatic Diseases Front Immunol. 2020; 11: 576134. Published online 2020 Oct 29. doi: 10.3389/fimmu.2020.576134
70. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* (2011) 365(22):2110–21.10.1056/NEJMra1100359
71. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet (London England)* (2014) 384(9957):1878–88. 10.1016/s0140-6736(14)60128-8

72. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78(6):736–45. 10.1136/annrheumdis-2019-215089
73. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* (2008) 35(11):2152–8. 10.3899/jrheum.080214
74. Katz PP, Andrews J, Yazdany J, et al. Is frailty a relevant concept in SLE? *Lupus Sci Med* (2017) 4(1):e000186–e. 10.1136/lupus-2016-000186
75. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet (London England)* (2017) 390(10103):1685–99. 10.1016/s0140-6736(17)30933-9
76. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford)* (2012) 51(6):1017–26. 10.1093/rheumatology/ker269
77. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* (2017) 76(8):1327–39. 10.1136/annrheumdis-2016-209909
78. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, the Scleroderma Algorithm G Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol* (2018) 70(11):1820–8. 10.1002/art.40560
79. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* (2018) 1(1):CD010908–CD. 10.1002/14651858.CD010908.pub2
80. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics* (2008) 8:24–. 10.1186/1471-2318-8-24
81. Rockwood MR, MacDonald E, Sutton E, et al Canadian Scleroderma Research G. Frailty index to measure health status in people with systemic sclerosis. *J Rheumatol* (2014) 41(4):698–705. 10.3899/jrheum.130182
82. Guler SA, Kwan JM, Winstone TA, et al. Severity and features of frailty in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* (2017) 129:1,7.10.1016/j.rmed.2017.05.012
83. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)* (2017) 17(1):60–4. 10.7861/clinmedicine.17-1-60
84. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* (2016) 75(9):1583–94. 10.1136/annrheumdis-2016-209133
85. Emejuaiwe N. Treatment Strategies in ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* (2019) 21(7):33. 10.1007/s11926-019-0835-8
86. Thomas K, Vassilopoulos D. Infections and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* (2017) 29(1):17–23. 10.1097/BOR.0000000000000348
87. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:1049–1057.
88. Leng S, Chaves P, Koenig K, et al Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1268–1271.
89. Leng S, Fried LP. Inflammatory markers and frailty. In: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G, editors. *Handbook on Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Applications*. New York: Springer; 2009. pp. 1293–1303.
90. Li HF, Manwani B, Leng S. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis*. 2001;2:466–473.
91. Leng S, Yang H, Walston J. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:249–252
92. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev*. 2012;133:456–466.
93. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM., Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*. 2009;13:3103–3109
94. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical morbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2333–2341.
95. Leng SX, Tian X, Matteini A, et al. IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults. *Age Ageing*. 2011;40:475–481.
96. Ramarathan R, Kohli A, Ingaramo MC, et al. Serum chitotriosidase, a putative marker of chronically activated macrophages, increases with normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1303–1309.
97. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:864–871.
98. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al Association of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. *Exp Gerontol*. 2009;44:511–516.
99. Qu T, Yang H, Walston JD, et al Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*. 2009;46:319–324.
100. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M326–M332.
101. Puts MT, Visser M, Twisk JW, et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:403–411.
102. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of com-

- munity-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:729–735.
103. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:153–157.
 104. Vasto S, Mocchegiani E, Malavolta M, et al. Zinc and inflammatory/immune response in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100:111–122.
 105. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:369–375
 106. Leng SX, Yang H, Walston JD. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging Clin Exp Res* (2004) 16(3):249–52. 10.1007/bf03327392
 107. Walston J, Fedarko N, Yang H, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2008) 63(4):391–8. 10.1093/gerona/63.4.391
 108. Qu T, Yang H, Walston JD. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* (2009) 46(3):319–24. 10.1016/j.cyto.2009.02.015
 109. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* (2009) 13(9B):3103–9. 10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x
 110. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev* (2012) 133(6):456–66. 10.1016/j.mad.2012.05.005
 111. Leng SX, Tian X, Matteini A, et al. IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults. *Age Ageing* (2011) 40(4):475–81. 10.1093/ageing/afr047
 112. Schmaltz HN, Fried LP, Xue Q-L, et al. Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent frailty in community-dwelling older women. *J Am Geriatrics Soc* (2005) 53(5):747–54. 10.1111/j.1532-5415.2005.53250.x
 113. Wang GC, Kao WHL, Murakami P, et al. Cytomegalovirus infection and the risk of mortality and frailty in older women: a prospective observational cohort study. *Am J Epidemiol* (2010) 171(10):1144–52. 10.1093/aje/kwq062
 114. D. Kumar, K. Shankar, S. Patel, et al. Chronic hyperinsulinemia promotes meta-inflammation and extracellular matrix deposition in adipose tissue: Implications of nitric oxide *Mol Cell Endocrinol*.477 (2018), pp. 15–28
 115. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* (2013) 229(2):176–85. 10.1002/path.4133
 116. Novak ML, Koh TJ. Phenotypic Transitions of Macrophages Orchestrate Tissue Repair. *Am J Pathol* (2013) 183(5):1352–63. 10.1016/j.ajpath.2013.06.034
 117. Sica A, Erreni M, Allavena P, et al. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* (2015) 72(21):4111–26. 10.1007/s00018-015-1995-y
 118. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* (2012)122(3):787–95. 10.1172/jci59643
 119. Pai S, Thomas R. Immune deficiency or hyperactivity-Nf- κ b illuminates autoimmunity. *J Autoimmun* (2008) 31(3):245–51. 10.1016/j.jaut.2008.04.012
 120. Takeuchi O, Akira S. Epigenetic control of macrophage polarization. *Eur J Immunol* (2011) 41(9):2490–3. 10.1002/eji.201141792
 121. Yoshino J, Mills Kathryn F, Yoon Myeong J. et al. Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD⁺ Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice. *Cell Metab* (2011) 14(4): 528–36. 10.1016/j.cmet.2011.08.014
 122. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. AMPK/Snfl signaling regulates histone acetylation: Impact on gene expression and epigenetic functions. *Cell Signal* (2016) 28(8):887–95. 10.1016/j.cellsig.2016.03.009
 123. Ghosh D, Levault KR, Brewer GJ. Relative importance of redox buffers GSH and NAD(P)H in age-related neurodegeneration and Alzheimer disease-like mouse neurons. *Aging Cell* (2014) 13(4):631–40. 10.1111/accel.12216
 124. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* (2011) 10(3): 319–29. 10.1016/j.arr.2010.11.002
 125. Burgos ES, Veticatt MJ, Schramm VL. Recycling Nicotinamide. The Transition-State Structure of Human Nicotinamide Phosphoribosyltransferase. *J Am Chem Soc* (2013) 135(9):3485–93. 10.1021/ja310180c
 126. Ramakrishnan SK, Zhang H, Ma X, Jung I, Schwartz AJ, Triner D, et al. Intestinal non-canonical NF κ B signaling shapes the local and systemic immune response. *Nat Commun* (2019) 10(1):660. 10.1038/s41467-019-08581-8
 127. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* (2016) 352(6284):aaf1098.10.1126/science.aaf1098
 128. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* (2018) 15(9):505–22. 10.1038/s41569-018-0064-2
 129. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res* (2017) 29(1):11–7. 10.1007/s40520-016-0704-5
 130. Liguori I, Russo G, Aran L, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging* (2018) 13:913–27. 10.2147/cia.s149232

131. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2018) 6(9):743–52. 10.1016/s2213-8587(18)30110-4
132. Leng SX, Hung W, Cappola AR, et al. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:499–502.
133. Martín AI, Priego T, López-Calderón A. Hormones and Muscle Atrophy. In: Xiao J, editor. *Muscle Atrophy*. Singapore: Springer Singapore; (2018). p. 207–33
134. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:69–75.
135. Varadhan R, Walston J, Cappola AR. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:190–195.
136. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz M, et al. Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96(12):3838–45. 10.1210/jc.2011-1600
137. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MDL, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing* (2013) 42(3):352–9. 10.1093/ageing/afs162
138. Caprio M, Infante M, Calanchini M, et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia Bulimia Obes* (2017) 22(1):27–41. 10.1007/s40519-016-0312-6
139. Yin K, Agrawal DK, Vitamin D. and inflammatory diseases. *J Inflammation Res* (2014) 7:69–87. 10.2147/jir.s63898
140. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2020) 24(7):4048–52. 10.26355/eur-rev_202004_20876
141. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology* (2011) 77(3):227–34. 10.1212/WNL.0b013e318225c6bc
142. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatrics Soc* (2010) 58(2):248–55. 10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x
143. Soysal P, Veronese N, Thompson T, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* (2017) 36:78–87. 10.1016/j.arr.2017.03.005
144. Collard RM, Arts MHL, Schene AH, et al. The impact of frailty on depressive disorder in later life: Findings from the Netherlands Study of depression in older persons. *Eur Psychiatry* (2017) 43:66–72. 10.1016/j.eurpsy.2017.01.003
145. Chang H-Y, Fang H-L, Ting T-T, et al. The Co-Occurrence Of Frailty (Accumulation Of Functional Deficits) And Depressive Symptoms, And Its Effect On Mortality In Older Adults: A Longitudinal Study. *Clin Interv Aging* (2019) 14:1671–80. 10.2147/cia.s210072
146. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011;2011:569194. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
147. Forster A, Lambley R, Hardy J, et al. Rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004294.
148. Clegg AP, Barber SE, Young JB, et al. Do home-based exercise interventions improve outcomes for frail older people? Findings from a systemic review. *Rev Clin Gerontol*. 2012;22:68–78. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–122.
150. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–333.
151. Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S, et al. One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1496–1503.
152. Campbell S, Szoeki C. Pharmacological treatment of frailty in the elderly. *J Pharm Pract Res* 2009;39:147–151.



Ağır Metallerin Kemik Dokusu Üzerinde Klinik ve Biyokimyasal Etkileri

Said ALTİKAT¹

GİRİŞ

Jeolojik bir olgu olarak doğada, özellikle su kaynaklarını da içeren toprak zeminde, kayalarda pek çok ağır metal ve diğer kimyasal elementler mevcuttur. Bu durum yer kabuğunun doğal bileşenlerinin bunları içermesinden dolayıdır. Çevresel doğal faktörlerin dünyanın oluşumu, geliştirilim ve dönüştürülüm süreçlerindeki etkisiyle meydana getirilmiş olan sucul ortamlar ve toprak zemin yapıları canlı beslenmesine zemin oluşturulması bakımından bu doğal yapılar; tüm canlıların ve dolayısıyla insanların yaşamında yadsınamaz bir konuma sahiptirler. Suda ve toprakta bulunan çeşitli elementlerin canlı ve insan sağlığına dolaylı ve doğrudan etkileri tarih boyunca bilinmektedir ve sağlığın ve hastalığın nedenleri olarak söylenmektedir. Tarih boyunca kültürel, bilimsel pek çok konunun içinde bu gerçek zamanımıza kadar intikal etmiştir.

Doğal ortamlarında, kayalarda, yeraltı ve yerüstü rezervuar alanlarında bulunan bu elementler içlerinde toksik elementler ve ağır metaller de olmak üzere, çeşitli nedenlerle serbestleşerek içme sularına ve tarım arazilerine nüfuz etmiş-

lerdir. Bu sayede canlı organizmalara intikal eden bu faktörler tarih boyunca zehir ve panzehir hikayelerinin başlıca aktörleri olarak karşımıza çıkmışlardır. Batı Sanayi devrimi sonrası özellikle son yüz elli iki yüz yıldır tüm doğa ve muhteviyatı; tarih boyunca karşılaşılandan çok çok daha yoğun ve uzun süreli bir kronik intoksikasyon hastası veya adayı olmuştur. Özellikle kimyasal ajanların son elli yıldır ulaşmadığı hane ve bireyin kalmadığı göz önüne alındığı zaman bu portföyün genişliği tahmin edilmektedir.

Gerek evsel gerekse sanayi kökenli intoksikasyon vakalarının çok büyük bir ekseriyeti yapay maddelerden ve malzemelerden kaynaklı olmaktadır. Bu madde ve malzemelerin yapımında kullanılan Periyodik tabloda yer alan çoğu kimyasal element, toksisitesini son derece reaktif olan tabiatlarından almaktadır. Bu reaktif ajanlar; intraselüler, ekstra selüler tüm yapılarda, biyokimyasal yollarda, fizyolojik ve histolojik alt yapılarda meydana gelecek patolojik sürecin tetikçisi veya azmettiricisi olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Sonuçta biyolojik sistemlerde, nekroz, apoptoz, maliniteler, nükleer bozunumlar ve daha niceleri meydana gelmektedir. Özellikle intoksikasyonun

¹ Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., sayit.altikat@ksbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5763-3787

Bu metallerin osteoklastlar üzerindeki etkileri metalin tabiatına göre değişir, TRAP enzim aktivitesini artırır veya azaltır ve öncüllerin uygulanmasını engeller. Bu durum kemik yeniden şekillenme sürecinde bir dengesizliğin olmasına sebep olur sonuçta, kemik oluşumunu azaltır ve osteopeni ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunur. Son olarak özellikle bir noktaya vurgu yapılması gerekmektedir. Bu eser elementlerin hücre dışı kemik matriksindeki birikme yeteneği nedeniyle özellikle az miktarlarda da olsa kronik bir intoksikasyon varsa önemli bir biyoakümülyasyon meydana gelir. Bu birikim tüm vücutta metalin yarı ömrünün ciddi oranda artmasına yol açar. Düşük miktarlarla da olsa uzun vadeli birikici ve zararlı etkiler; metalin yüksek seviyelerdeki akut etkileri kadar tehlikeli hatta daha ciddi sonuçlar doğurabilir.

KAYNAKLAR

- Rusyniak D.E., Arroyo A., Acciani J., et al. Heavy metal poisoning: Management of intoxication and antidotes. *Exs.* 2010;100:365–396. doi: 10.1007/978-3-7643-8338-1_11.
- Ibrahim D., Froberg B., Wolf A. et al., Heavy metal poisoning: Clinical presentations and pathophysiology. *Clin. Lab. Med.* 2006;26:67–97. doi: 10.1016/j.cll.2006.02.003.
- Wiley J.F., II Difficult diagnoses in toxicology: Poisons not detected by the comprehensive drug screen. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1991;38:725–737. doi: 10.1016/S0031-3955(16)38127-5.
- Desenclos J.C., Wilder M.H., Coppenger G.W., et al. Thallium poisoning: An outbreak in Florida, 1988. *South Med. J.* 1992;85:1203–1206. doi: 10.1097/00007611-199212000-00012.
- Peter A.L., Viraraghavan T. Thallium: A review of public health and environmental concerns. *Environ. Int.* 2005;31:493–501. doi:10.1016/j.envint. 2004. 09.003.
- Sharquie K.E., Ibrahim G.A., Noaimi A.A. et al. Outbreak of thallium poisoning among Iraqi patients. *J. Saudi Soc. Dermatol. Dermatol. Surg.* 2011;15:29–32. doi: 10.1016/j.jssdds.2010.10.006
- Garg V. K., Yadav P., Mor S., et al. Heavy metals bio-concentration from soil to vegetables and assessment of health risk caused by their ingestion. *Biological Trace Element Research.* 2014;157(3):256–265. doi:10.1007/s12011-014-9892-z.
- Priest N. D. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: Review and study update. *Journal of Environmental Monitoring.* 2004;6(5):375–403. doi: 10.1039/b314329p.
- Soni M. G., White S. M., Flamm W. G., et al. Safety evaluation of dietary aluminum. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2001;33(1):66–79. doi: 10.1006/rtp.2000.1441
- Boran A. M., Al-Khatib A. J., Alanazi B. S et al. Investigation of aluminum toxicity among workers in aluminum industry sector. *European Scientific Journal.* 2019; 9:24.
- Gupta N., Gaurav S. S., Kumar A. Molecular basis of aluminium toxicity in plants: a review. *American Journal of Plant Sciences.* 2013;4(12):21–37. doi: 10.4236/ajps.2013.412a3004.
- Herndon J. M. Aluminum poisoning of humanity and Earth's biota by clandestine geoengineering activity: implications for India. *Current Science.* 2015;108(12):2173–2177.
- Lavoie A. R., Dubin V., Plombon J., et al. Selective aluminum doping of copper interconnects and structures formed thereby. 2008. Google Patents.
- Ng C., Yahaya S., Majid A. Reviews on aluminum alloy series and its applications. *Academia Journal of Scientific Research.* 2017;5(12):708–716.
- Skejić D., Boko I., Torić N. Aluminium as a material for modern structures. *Grđevinar.* 2016;11:1075–1085.
- Gándara M. F. Aluminium: the metal of choice. *Mater Tehnol.* 2013;47(3):261–265.
- Grund, Sabina C., Hanusch, et al. "Arsenic and Arsenic Compounds". Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. Doi: 10.1002/14356007.a03_113.pub2. ISBN 978-3527306732.
- Anke M. (1986) "Arsenic", pp. 347–372 in Mertz W. (ed.), Trace elements in human and Animal Nutrition, 5th ed. Orlando, FL: Academic Press
- Uthus EO (1992). "Evidency for arsenical essentiality". *Environmental Geochemistry and Health.* 14 (2): 55–58. Bibcode:1992EnvGH.14...55U. doi:10.1007/BF01783629.
- Dibyendu S, Datta R (2007). "Biogeochemistry of Arsenic in Contaminated Soils of Superfund Sites". EPA. United States Environmental Protection Agency. Retrieved 25 February 2018.
- Carelton J (2007). "Final Report: Biogeochemistry of Arsenic in Contaminated Soils of Superfund Sites". United States Environmental Protection Agency. Archived from the original on 28 July 2018. Retrieved 25 February 2018.
- Fowler B. A., Chou C. H. S. J., Jones D R. L., et al. *Handbook on the Toxicology of Metals.* 4th. Chapter 28. Vol. 28. Academic Press; 2014.
- Onishi H. Arsenic. In: Wedepohl K.H., editor. *Handbook of Geochemistry.* Volume II Springer; New York, NY, USA: 1969.
- Hughes M.F., Beck B.D., Chen Y., et al. Arsenic exposure and toxicology: A historical perspective. *Toxicol. Sci.* 2011;123:305–332. doi: 10.1093/toxsci/kfr184

- 25-Singh R., Singh S., Parihar P., et al. Arsenic contamination, consequences and remediation techniques: A review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2015;112:247–270. doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.10.009
- 26-Ravenscroft P., Brammer H., Richards K. *Arsenic Pollution A Global Synthesis*. Wiley-Blackwell; Oxford, UK: 2009.
- 27-Mochizuki H., Phyu K.P., Aung M.N., et al. Peripheral neuropathy induced by drinking water contaminated with low-dose arsenic in Myanmar. *Environ. Health Prev. Med.* 2019;24:23. doi: 10.1186/s12199-019-0781-0
- 28-<https://www.mta.gov.tr/v3.0/metalik-madenler/bakir>
- 29-Doebrich J.L. *Copper: A Metal for the Ages*. US Department of the Interior, US Geological Survey; Liston, VA, USA: 2009
- 30-Gamakaranage C.S., Rodrigo C., Weerasinghe S., et al. Complications and management of acute copper sulphate poisoning; a case discussion. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2011; 6:34. doi: 10.1186/1745-6673-6-34
- 31-Peña M.M., Lee J., Thiele D.J. A delicate balance: Homeostatic control of copper uptake and distribution. *J. Nutr.* 1999; 129:1251–1260. doi: 10.1093/jn/129.7.1251.
- 32-Rotilio G., Carr M., Rossi L et al.. Copper-dependent oxidative stress and neuro degeneration. *IUBMB Life.* 2000;50:309–314. doi: 10.1080/15216540051081074
- 33-Gu M., Cooper J., Butler P., et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet.* 2000; 356:469–474. doi:10.1016/S01406736(00)02556-3.
- 34-Peter A. Mayes Robert K. Murray. *Harper's Biochemistry* 25.edition McGraw-Hill Publishing Co; 25th edition (January 1, 1999) pp;106-107
- 35-Berlin M., Zalups R. K., Fowler B. A. *Mercury, in Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd. chapter 33. Nordberg G. F., Fowler A. B., Nordberg M., et al. editors. New York, NY, USA: Elsevier; 2007.
- 36-Syversen T., Kaur P. The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2012;26(4):215–226. doi: 10.1016/j.jtmb.2012.02.004.
- 37-Mahaffey K. R., Clickner R. P., Bodurow C. C. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environmental Health Perspectives.*2004;112(5):562–570. doi:10.1289/ehp.6587.
- 38-Bernhoft R. A. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health.* 2012; 2012:10. doi:10.1155/2012/460508.460508.
- 39-Maqbool F., Niaz K., Hassan F. I., et al. Immunotoxicity of mercury: Pathological and toxicological effects. *Journal of Environmental Science and Health- Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews.* 2017;35(1):29–46. doi: 10.1080/10590501.2016.1278299.
- 40-Rice K. M., Walker E. M., Jr., et al. Environmental mercury and its toxic effects. *Journal of Preventive Medicine & Public Health.* 2014;47(2):74–83. doi: 10.3961/jpmph.2014.47.2.74.
- 41-Nordberg G., Fowler B., Nordberg M. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4th. Vol. 61. Academic Press; 2014
- 42-Trakulsrichai S., Kosanyawat N., Atiksawedparit P., et al. Clinical characteristics of zinc phosphide poisoning in Thailand. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2017; 13:335–340. doi: 10.2147/TCRM.S129610
- 43-El Idrissi A., van Berkel L., Bonekamp N. E., et al. The toxicology of zinc chloride smoke producing bombs and screens. *Clinical Toxicology.* 2017;55(3):167–174. doi: 10.1080/15563650.2016.1271125.
- 44-Abhilash K.P., Arul J.J., Bala D. Fatal overdose of iron tablets in adults. *Indian J. Crit. Care Med.* 2013; 17:311–313. doi: 10.4103/0972-5229.120326.]
- 45-Mackenzie E.L., Iwasaki K., Tsuji Y. Comprehensive Invited Review. *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10
- 46-Gerlach M., Ben-Shachar D., Riederer P., et al. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J. Neurochem.* 1994; 63:793–807. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63030793.x.
- 47-Jia P., Xu Y. J., Zhang Z. L., et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species. *Journal of Orthopaedic Research.* 2012;30(11):1843–1852. doi: 10.1002/jor.22133.
- 48-Guggenbuhl P., Brissot P., Loréal O. Haemochromatosis: The bone and the joint. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2011;25(5):649–664. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.014.
- 49-Leung A. O. W., Duzgoren-Aydin N. S., Cheung K. C., Wong M. H. Heavy metals concentrations of surface dust from e-waste recycling and its human health implications in southeast China. *Environmental Science & Technology.* 2008;42(7):2674–2680. doi: 10.1021/es071873x.
- 50-Guo Y., Huo X., Li Y., et al. Monitoring of lead, cadmium, chromium and nickel in placenta from an e-waste recycling town in China. *Science of the Total Environment.* 2010;408(16):3113–3117. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.018
- 51-Weidenhamer J. D., Miller J., Guinn D., Pearson J. Bioavailability of cadmium in inexpensive jewelry. *Environmental Health Perspectives.* 2011;119(7):1029–1033. doi: 10.1289/ehp.1003011
- 52-Järup L., Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2009;238(3):201–208. doi: 10.1016/j.taap.2009.04.020.
- 53-Nogawa K. Kanazawa Medical University Uchinada, Ishikawa, Japan; Proceedings of the Changing Metal Cycles and Human Health: Report of the Dahlem Workshop on Changing Metal Cycles and Human Health; Berlin, Germany. 20–25 March 1983; Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; p. 275.
- 54-Probst G. Cadmium: Absorption and excretion in mammals. In: Mennear J.H., editor. Cadmium Toxicity. Marcel Dekker, Inc.; New York, NY, USA: 1979. pp. 29–59.
- 55-Świergosz R., Zakrzewska M., Sawicka-Kapusta K et al. Accumulation of cadmium in and its effect on bank vole tissues after chronic exposure. *Ecotoxicol. Envi-*

- ron. Saf. 1998; 41:130–136. doi: 10.1006/eesa.1998.1677
- 56-Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br. Med. Bull.* 2003; 68:167–182. doi: 10.1093/bmb/ldg032.
- 57-Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C., et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2006; 1:22. doi: 10.1186/1745-6673-1-22.
- 58-Johri N., Jacquillet G., Unwin R. Heavy metal poisoning: The effects of cadmium on the kidney. *Biometals.* 2010; 23:783–792. doi: 10.1007/s10534-010-9328-y.
- 59-Järup L., Berglund M., Elinder C.G., et al. Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1998; 24:1–51
- 60-Hogervost J., Plusquin M., Vangronsveld J., et al. House dust as possible route of environmental exposure to cadmium and lead in the adult general population. *Environ. Res.* 2007; 103:30–37. doi: 10.1016/j.envres.2006.05.009.
- 61-Casado M., Anawar H.M., Garcia-Sanchez A., et al. Cadmium and zinc in polluted mining soils and uptake by plants (El Losar mine, Spain) *Int. Environ. Pollut.* 2008; 33:146–159. doi: 10.1504/IJEP.2008.019389.
- 62-World Health Organization. OMS- IPCS. Concise International Chemical Assessment 78. Inorganic Chromium (VI) Compounds. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad78.pdf?ua=1>, 2013.
- 63-Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) *Toxicological Profile for Chromium.* Atlanta, GA, USA: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 212.
- 64-Remy L. L., Byers V., Clay T. Reproductive outcomes after non-occupational exposure to hexavalent chromium, Willits California, 1983-2014. *Environmental Health.* 2017;16(1) doi: 10.1186/s12940-017-0222-8.
- 65-Sun H., Brocato J., Costa M. Oral Chromium Exposure and Toxicity. *Current Environmental Health Reports.* 2015;2(3):295–303. doi: 10.1007/s40572-015-0054-z.
- 66-Shah KM, Quinn PD, Gartland A, et al. Understanding the tissue effects of tribo-corrosion: uptake, distribution, and speciation of cobalt and chromium in human bone cells. *J Orthop Res.* 2015 Jan;33(1):114-21. doi: 10.1002/jor.22729. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25251692.
- 67-Assi M. A., Hezmee M. N. M., Haron A. W., et al. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Veterinary World.* 2016;9(6):660–671. doi: 10.14202/vetworld.2016.660-671
- 68-Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin.* 2003;68(1):167–182. doi: 10.1093/bmb/ldg032.
- 69-Klein C., Costa M. *Handbook on the Toxicology of Metals.* 3th. Academic Press; 2007.
- 70-Duda-Chodak A., Błaszczuk U. The impact of nickel on human health. *Journal of Elementology.* 2008;13(4):685–696.
- 71-Taiyi J., Berlin M. *Handbook on the Toxicology of Metals.* 4th. Chapter 57. Academic Press; 2014.
- 72-Shea J. E., Miller S. C. Skeletal function and structure: implications for tissue-targeted therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2005;57(7):945–957. doi: 10.1016/j.addr.2004.12.017.
- 73-Choi JY. Healthy bone tissue homeostasis. *Exp Mol Med.* 2020 Aug;52(8):1165. doi: 10.1038/s12276-020-0472-3. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32788654;
- 74-Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. *Bone.* 2019 Apr; 121:121-133. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.015. Epub 2019 Jan 16.
- 75-Lee JY, Taub PJ, Wang L, et al. Identification of CITED2 as a negative regulator of fracture healing. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Oct 2;387(4):641-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.07.029. Epub 2009 Jul 14.
- 76-Calvo-Gallego JL, Manchado-Morales P, Pivonka P, Martínez-Reina J. Spatio-temporal simulations of bone remodelling using a bone cell population model based on cell availability. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Mar 7; 11:1060158. doi: 10.3389/fbioe.2023.1060158.
- 77-Cohn, D. V. & Forscher, B. K. Aerobic metabolism of glucose by bone. *J. Biological Chem.* 237, 615–618 (1962).
- 78-Peck, W. A., Birge, S. J. Jr., Fedak, S. A. Bone cells: biochemical and biological studies after enzymatic isolation. *Science* 146, 1476–1477 (1964).
- 79-Misra, B. B., Jayapalan, S., Richards, A. K., et al. Untargeted metabolomics in primary murine bone marrow stromal cells reveals distinct profile throughout osteoblast differentiation. *Metabolomics* 17, 86 (2021).
- 80-Komarova, S. V., Ataulkhanov, F. I., Globus, R. K. Bioenergetics and mitochondrial transmembrane potential during differentiation of cultured osteoblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 279, C1220–1229 (2000).
- 81-Passi-Even, L., Gazit, D., Bab, I. Ontogenesis of ultrastructural features during osteogenic differentiation in diffusion chamber cultures of marrow cells. *J. Bone Min. Res.* 8, 589–595 (1993).
- 82-Pino, A. M., Miranda, M., Figueroa, C., et al. Qualitative Aspects of Bone Marrow Adiposity in Osteoporosis. *Front. Endocrinol.* 7, 139 (2016).
- 83-Brown, A. L. Jr., Taylor, W. F., Carter, R. E. The reliability of measures of amphibole fiber concentration in water. *Environ. Res.* 12, 150–160 (1976).
- 84-Jensen, V. F. H., Molck, A. M., Dalgaard, M., et al. Changes in bone mass associated with obesity and weight loss in humans: Applicability of animal models. *Bone* 145, 115781 (2021).
- 85-Taubmann, J. et al. Metabolic reprogramming of osteoclasts represents a therapeutic target during the treatment of osteoporosis. *Sci. Rep.* 10, 21020 (2020).
- 86-Indo, Y. et al. Metabolic regulation of osteoclast differentiation and function. *J. Bone Min. Res.* 28, 2392–2399 (2013).
- 87-Park-Min, K. H. Metabolic reprogramming in osteoclasts. *Semin. Immunopathol.* 41, 565–572 (2019).
- 88-Lemma, S. et al. Energy metabolism in osteoclast formation and activity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 79, 168–180 (2016).
- 89-Indo, Y. et al. Metabolic regulation of osteoclast differentiation and function. *J. Bone Min. Res.* 28, 2392–2399 (2013).

- 90-Bae, S. et al. MYC-dependent oxidative metabolism regulates osteoclastogenesis via nuclear receptor ERR α . *J. Clin. Invest.* 127, 2555–2568 (2017).
- 91-Yang, M. & Vousden, K. H. Serine and one-carbon metabolism in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 16, 650–662 (2016).
- 92-Sato, T., Morita, I., Murota, S. Involvement of cholesterol in osteoclast-like cell formation via cellular fusion. *Bone* 23, 135–140 (1998).
- 93-Okayasu, M. et al. Low-density lipoprotein receptor deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice because of defect in osteoclastic cell-cell fusion. *J. Biol. Chem.* 287, 19229–19241 (2012).
- 94-Zhou, R. et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Res.* 9, 25 (2021).
- 95-Moser, S. C. & van der Eerden, B. C. J. Osteocalcin-A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front. Endocrinol.* 9, 794 (2018).
- 96-Karsenty, G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab.* 4, 341–348 (2006).
- 97-Schneeweis LA, Willard D, Milla ME (December 2005). “Functional dissection of osteoprotegerin and its interaction with receptor activator of NF-kappaB ligand”. *The Journal of Biological Chemistry.* 280 (50): 41155–64. doi:10.1074/jbc.M506366200.
- 98-Baud’huin M, Duplomb L, Teletchea S, (October 2013). “Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions”. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 24 (5): 401–9. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.06.001. PMID 23827649.
- 99-Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, (April 1997). “Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density”. *Cell.* 89 (2): 309–19. doi:10.1016/s1525-0016(16)39531-4. PMID 9108485.
- 100-Reid PE, Brown NJ, Holen I (July 2009). “Breast cancer cells stimulate osteoprotegerin (OPG) production by endothelial cells through direct cell contact”. *Molecular Cancer.* 8 (1): 49. doi:10.1186/1476-4598-8-49. PMC 2719583.
- 101-Yano K, Shibata O, Mizuno A, E (October 2001). “Immunological study on circulating murine osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor (OPG/OCIF): possible role of OPG/OCIF in the prevention of osteoporosis in pregnancy”. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 288 (1): 217–24. doi:10.1006/bbrc.2001.5745.
- 102-Fortner RT, Sarink D, Schock H, (February 2017). “Osteoprotegerin and breast cancer risk by hormone receptor subtype: a nested case-control study in the EPIC cohort”. *BMC Medicine.* 15 (1): 26. doi:10.1186/s12916-017-0786-8.
- 103-Schneeweis LA, Willard D, Milla ME (December 2005). “Functional dissection of osteoprotegerin and its interaction with receptor activator of NF-kappaB ligand”. *The Journal of Biological Chemistry.* 280 (50): 41155–64. doi:10.1074/jbc.M506366200
- 104-Kobayashi Y, Thirukonda GJ, Nakamura Y, (August 2015). “Wnt16 regulates osteoclast differentiation in conjunction with Wnt5a”. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 463 (4): 1278–83. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.06.102.
- 105-Delgado-Calle J, Sañudo C, Fernández AF, (January 2012). “Role of DNA methylation in the regulation of the RANKL-OPG system in human bone”. *Epigenetics.* 7 (1): 83–91. doi:10.4161/epi.7.1.18753.
- 106-Michael H, Härkönen PL, Väänänen HK (December 2005). “Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption”. *Journal of Bone and Mineral Research.* 20 (12): 2224–32. doi:10.1359/JBMR.050803.
- 107-Millán MM (2015). “The Role of Estrogen Receptor in Bone Cells”. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 13 (2): 105–112. doi:10.1007/s12018-015-9188-7. S2CID 195318812.
- 108-Jia J, Zhou H, Zeng X, (April 2017). “Estrogen stimulates osteoprotegerin expression via the suppression of miR-145 expression in MG-63 cells”. *Molecular Medicine Reports.* 15 (4): 1539–1546. doi:10.3892/mmr.2017.6168. PMC 5364970. PMID 28260003.
- 109-Piperigkou Z, Franchi M, Götte M (December 2017). “Estrogen receptor beta as epigenetic mediator of miR-10b and miR-145 in mammary cancer”. *Matrix Biology.* 64: 94–111. doi: 10.1016/j.matbio.2017.08.002. PMID 28797712.
- 110-Li B., Wang P, Jiao J., et al. Roles of the RANKL–RANK Axis in Immunity—Implications for Pathogenesis and Treatment of Bone Metastasis. *Front. Immunol.* 2022; 13:824117. doi: 10.3389/fimmu.2022.824117.
- 111-Pfützner B.M., Branstetter D., Loibl S., et al. RANK Expression as a Prognostic and Predictive Marker in Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;145:307–315. doi: 10.1007/s10549-014-2955-1.
- 112-Lacey D.L., Timms E., Tan H., et al. Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine That Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell.* 1998;93:165–176. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81569-X.
- 113-D. D.L.Oliva, S.B.Blázquez,L.J.Álvarez, et al. The RANK–RANKL–OPG System: A Multifaceted Regulator of Homeostasis, Immunity, and Cancer2023 Sep30. doi:10.3390/medicina59101752 *Medicina.* 2023 Oct; 59(10): 1752.
- 114-Cao J,Venton L,Sakata T,et al.Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2003;18(2):270–277. doi:10.1359/jbmr.2003.18.2 .270.
- 115-Boyce BF, Xing L (May 2008). “Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling”. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 473 (2): 139–46. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.018. PMC 2413418. PMID 18395508.
- 116-Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (May 2003). “Osteoclast differentiation and activation”. *Nature.* 423 (6937): 337–42. Bibcode:2003 Natur. 423..337B. doi:10.1038/nature01658.
- 117-Boyce BF, Xiu Y, Li J, (March 2015). “NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis”. *Endocrinology and Metabolism.* 30 (1): 35–44. doi:10.3803/EnM.2015.30.1.35.
- 118-Kim JH, Kim N (November 2014). “Regulation of

- NFATc1 in Osteoclast Differentiation". *Journal of Bone Metabolism*. 21 (4): 233–41. doi:10.11005/jbm.2014.21.4.233.
- 119-Yen ML, Hsu PN, Liao HJ, (2012). "TRAF-6 dependent signaling pathway is essential for TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces osteoclast differentiation". *PLOS ONE*. 7 (6): e38048. Bibcode:2012P-LoSO...738048Y. doi: 10.1371/journal.pone.0038048.
- 120-Chamoux E, Houde N, L'Eriger K, (August 2008). "Osteoprotegerin decreases human osteoclast apoptosis by inhibiting the TRAIL pathway". *Journal of Cellular Physiology*. 216 (2): 536–42. doi:10.1002/jcp.21430.
- 121-Colucci S, Brunetti G, Cantatore FP, (September 2007). "The death receptor DR5 is involved in TRAIL-mediated human osteoclast apoptosis". *Apoptosis*. 12 (9): 1623–32. doi:10.1007/s10495-007-0095-3.
- 122-Vitovski S, Phillips JS, Sayers J, (October 2007). "Investigating the interaction between osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappaB or tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand: evidence for a pivotal role for osteoprotegerin in regulating two distinct pathways". *The Journal of Biological Chemistry*. 282 (43): 31601–9. doi:10.1074/jbc.M706078200.
- 123-Gao Y, Chen N, Fu Z, et al. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules*. 2023 Mar 6;13(3):483. doi: 10.3390/biom13030483.
- 124-De A. Wnt/Ca²⁺ signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2011 Oct;43(10):745-56. doi: 10.1093/abbs/gmr079. Epub 2011 Sep 7.
- 125-Maly I. P., Eppler E., Müller-Gerbl M. High metabolic activity of tissue-nonspecific alkaline phosphatase not only in young but also in adult bone as demonstrated using a new histochemical detection protocol. *General and Comparative Endocrinology*. 2018;258:109-118. doi:10.1016/j.ygcen.2017.05.008
- 126-Chappard D., Mabilieu G., Moukoko D., et al. Aluminum and iron can be deposited in the calcified matrix of bone exostoses. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2015;152:174–179. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.09.008.
- 127-Yang X., Huo H., Xiu C., et al. Inhibition of osteoblast differentiation by aluminum trichloride exposure is associated with inhibition of BMP-2/Smad pathway component expression. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;97:120–126. doi: 10.1016/j.fct.2016.09.004.
- 128-Song M., Huo H., Cao Z., et al. Aluminum trichloride inhibits the rat osteoblasts mineralization in vitro. *Biological Trace Element Research*. 2017;175(1):186–193. doi: 10.1007/s12011-016-0761-9.
- 129-Degeratu C. N., Mabilieu G., Cincu C., Chappard D. Aluminum inhibits the growth of hydroxyapatite crystals developed on a biomimetic methacrylic polymer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013;27(4):346–351. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.05.004.
- 130-Li X., Hu C., Zhu Y., et al. Effects of aluminum exposure on bone mineral density, mineral, and trace elements in rats. *Biological Trace Element Research*. 2011;143(1):378–385. doi: 10.1007/s12011-010-8861-4.
- 131-Sun X., Wang H., Huang W., et al. Inhibition of bone formation in rats by aluminum exposure via Wnt/B-catenin pathway. *Chemosphere*. 2017;176:1–7. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.02.086.
- 132-Zhang F., Sun X., Yu H., et al. Effects of aluminum trichloride on the cartilage stimulatory growth factors in rats. *BioMetals*. 2017;30(1):143–150. doi: 10.1007/s10534-016-9982-9.
- 133-Aaseth J., Boivin G., Andersen O. Osteoporosis and trace elements. An overview. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2012;26(2-3):149–152. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.03.017.
- 134-Chappard D., Bizot P., Mabilieu G., et al. Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al³⁺ deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie*. 2016;100(329):95-105. doi:10.1016/j.morpho.2015.12.001
- 135-Nebeker H. G., Coburn J. W. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annual Review of Medicine*. 1986; 37:79–95. doi:10.1146/annurev.me.37.020186.000455
- 136-Stahl T., Falk S., Rohrbeck A., et al. Migration of aluminum from food contact materials to food a health risk for consumers? Part I of III: exposure to aluminum, release of aluminum, tolerable weekly intake (TWI), toxicological effects of aluminum, study design, and methods. *Environmental Sciences Europe*. 2017;29(1)
- 137-Bhattacharya S. Medicinal plants and natural products in amelioration of arsenic toxicity: A short review. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):349–354. doi : 10.1080/13880209.2016.1235207.
- 138-Liu Z, Hou Y, Li L. Nrf2 deficiency aggravates the increase in osteoclastogenesis and bone loss induced by inorganic arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019 Mar 15; 367:62-70. doi: 10.1016/j.taap.2019.02.003. Epub 2019 Feb 8. Erratum in: *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022 Jan 15; 435:115801. doi: 10.1016/j.taap.2021.115801.
- 139-Dani S. U. Osteoresorptive arsenic intoxication. *Bone*. 2013;53(2):541–545. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.017.
- 140-Lever J. H. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: A speculative hypothesis. *Bone*. 2002;31(3):434–436. doi: 10.1016/S8756-3282(02)00833-5
- 141-Chen G., Sung P.-T. Gingival and localized alveolar bone necrosis related to the use of arsenic trioxide paste—Two case reports. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(3):187–190. doi: 10.1016/j.jfma.2012.07.023.
- 142-Hu Y.-C., Cheng H.-L., Hsieh B.-S., et al. Arsenic trioxide affects bone remodeling by effects on osteoblast differentiation and function. *Bone*. 2012;50(6):1406–1415. doi: 10.1016/j.bone.2012.03.012
- 143-Chiu P. R., Hu Y. C., Hsieh B. S., et al. Osteoblasts active the Nrf2 signalling pathway in response to arsenic trioxide treatment. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2016;79:327–336.
- 144-C.T. Wu, T.Y. Lu, D.C. Chan, Effects of arsenic on osteo-

- oblast differentiation in vitro and on bone mineral density and microstructure in rats *Environ. Health Perspect.*, 122 (2014), pp. 559-565
- 145-K.H. Szymczyk, B.A. Kerr, T.A. Freeman, Involvement of hydrogen peroxide in the differentiation and apoptosis of preosteoclastic cells exposed to arsenite *Biochem. Pharmacol.*, 72 (2006), pp. 761-769
- 146-C. Bohm, S. Hayer, A. Kilian, et al. The alpha-isoform of p38 MAPK specifically regulates arthritic bone loss *J. Immunol.* (Baltimore, MD: 1950), 183 (2009), pp. 5938-5947
- 147-L. Chang, M. Karin Mammalian MAP kinase signalling cascades *Nature*, 410 (2001), pp. 37-40
- 148-N.K. Lee, Y.G. Choi, J.Y. Baik, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation *Blood*, 106 (2005), pp. 852-859
- 149- Q. Ma. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.*,53(2013), pp.401-426
- 150- J. Pi, B.A. Diwan, Y. Sun, et al. Arsenic-induced malignant transformation of human keratinocytes: involvement of Nrf2 *Free Radic. Biol. Med.*, 45 (2008), pp. 651-658.
- 151- H. Kanzaki, F. Shinohara, M. Kajiya, et al. Nuclear Nrf2 induction by protein transduction attenuates osteoclastogenesis *Free Radic. Biol. Med.*, 77 (2014), pp. 239-248
- 152-Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) *Toxicological Profile for Copper*. Atlanta, GA, USA: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2004.
- 153-Fuentealba I.C., Aburto E.M. Animal models of copper-associated liver disease. *Comp. Hepatol.* 2003; 2:5. doi: 10.1186/1476-5926-2-5
- 154-Chowdhury A., Ghosh S., Pal D. Acute copper sulphate poisoning. *J. Indian Med. Assoc.* 1961;36:330-336.
- 155-Nastoulis E., Karakasi M., Couvaris C., et al. Greenish-blue gastric content: Literature review and case report on acute copper sulphate poisoning. *Forensic Sci. Rev.* 2017; 29:77-91.
- 156-Cozma I., Atherley C., James N. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. *Eye.* 2005; 19:924-925. doi: 10.1038/sj.eye.6701677.
- 157-Hsieh Y.-C., Tsai Y.-Y. Sunflower cataract. *Postgrad. Med. J.* 2016;92:366. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133929.
- 158-Suzuki N., Yamamoto M., Watanabe K., et al. Both mercury and cadmium directly influence calcium homeostasis resulting from the suppression of scale bone cells: The scale is a good model for the evaluation of heavy metals in bone metabolism. *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* 2004;22(5):439-446. doi: 10.1007/s00774-004-0505-3
- 159-Yachiguchi K., Sekiguchi T., Nakano M., et al. Effects of inorganic mercury and methylmercury on osteoclasts and osteoblasts in the scales of the marine teleost as a model system of bone. *Zoological Science.* 2014;31(5):330-337. doi: 10.2108/zs130265.
- 160-Abd El-Aziz G. S., El-Fark M. M. O., Saleh H. A. M. The prenatal toxic effect of methylmercury on the development of the appendicular skeleton of rat fetuses and the protective role of vitamin E. *Anatomical Record.* 2012;295(6):939-949. doi: 10.1002/ar.22485.
- 161-Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol. Cell. Biochem.* 2010;338: 241-254. doi: 10.1007/s11010-009-0358-0.
- 162-Haumont S. Distribution of zinc in bone tissue. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* 1961;9:141-145. doi: 10.1177/9.2.141
- 163-Lappalainen R., Knuutila M., Lammi S., et al. Fluoride content related to the elemental composition, mineral density and strength of bone in healthy and chronically diseased persons. *J. Chronic Dis.* 1983;36:707-713. doi: 10.1016/0021-9681(83)90164-9.
- 164-Jones D.C., Wein M.N., Oukka M., Hofstaetter J.G., Glimcher M.J., Glimcher L.H. Regulation of adult bone mass by the zinc finger adapter protein Schnurri-3. *Science.* 2006;312:1223-1227. doi: 10.1126/science.1126313.
- 165-Levaot N., Hershinkel M. How cellular Zn²⁺ signaling drives physiological functions. *Cell Calcium.* 2018;75:53-63. doi: 10.1016/j.ceca.2018.08.004
- 166-Shu C.C., Jackson M.T., Smith M.M et al. Ablation of Perlecan Domain 1 Heparan Sulfate Reduces Progressive Cartilage Degradation, Synovitis, and Osteophyte Size in a Preclinical Model of Posttraumatic Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:868-879. doi: 10.1002/art.39529.
- 167-Kim J.H., Jeon J., Shin M., et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis. *Cell.* 2014;156:730-743. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.007.
- 168-Baranwal A.K.,Singhi S.C. Acute iron poisoning: Management guidelines.*Indian Pediatr.*2003;40:534.540
- 169-Sane M.R., Malukani K., Kulkarni R., et al.Fatal Iron Toxicity in an Adult: Clinical Profile and Review. *Indian J. Crit. Care Med.* 2018;22:801-803. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_188_18.
- 170-Lacoste H., Goyert G.L., Goldman L.S., et al. Acute iron intoxication in pregnancy: Case report and review of the literature. *Obstet. Gynecol.* 1992;80:500-501. doi: 10.1016/0020-7292(93)90211-E. [
- 171-Wang W.C., Ahmed N., Hanna M. Non-transferin-bound iron in long-term transfusion in children with congenital anemias. *J. Pediatr.* 1986;108:552-557. doi: 10.1016/S0022-3476(86)80832-0.
- 172-Simonse E., Valk-Swinkels C.G., van 't Veer N.E., et al. Iron autointoxication in a 16-year-old girl: A protective role for hepcidin? *Ann. Clin. Biochem.* 2013;50:76-79. doi: 10.1258/acb.2012.012038.
- 173-Mahesh K., Rani R. A case of iron poisoning-case report. *Int. J. Basic Appl. Med. Sci.* 2014;4:101-103.
- 174-Robertson A., Tenenbein M. Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005;24:559-562. doi: 10.1191/0960327105ht564oa
- 175-Gandhi R.K., Robarts F.H. Hour-glass stricture of the stomach and pyloric stenosis due to ferrous sulphate poisoning. *Br. J. Surg.* 1962;49:613-617. doi: 10.1002/bjs.18004921811.

- 176-Ekanayake D., Roddick C., Powell L.W. Recent advances in hemochromatosis: A 2015 update: A summary of proceedings of the 2014 conference held under the auspices of Hemochromatosis Australia. *Hepato. Int.* 2015;9:174–182. doi: 10.1007/s12072-015-9608-2
- 177-Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2383–2397. doi: 10.1056/NEJMra031573.
- 178-Valenti L., Varenna M., Fracanzani A. L., et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporosis International.* 2009;20(4):549–555. doi: 10.1007/s00198-008-07014.
- 179-Marcucci G., Brandi M. L. Rare causes of osteoporosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015;12(2):151–156.
- 180-Wang X., Chen B., Sun J., et al. Iron-induced oxidative stress stimulates osteoclast differentiation via NF- κ B signaling pathway in mouse model. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 2018;83:167–176. doi:10.1016/j.metabol.2018.01.005.
- 181-Tsay J., Yang Z., Ross F. P., et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: Importance of oxidative stress. *Blood.* 2010;116(14):2582–2589. doi: 10.1182/blood-2009-12-260083.
- 182-Yuang Y., Xu F., Cao Y., et al. Iron accumulation leads to bone loss by inducing mesenchymal stem cells apoptosis through the activation of caspase 3. *Biological Trace Element Research.* 2018
- 183-Mandalunis P. M., Ubios A. M. Experimental renal failure and iron overload: a histomorphometric study in rat tibia. *Toxicologic Pathology.* 2005;33(3):398–403. doi: 10.1080/01926230590935826.
- 184-Isidori A., Borin L., Elli E., et al. Iron toxicity – Its effect on the bone marrow. *Blood Reviews.* 2018 doi: 10.1016/j.blre.2018.04.004
- 185-He Y., Ma Y., Gao C., et al. Iron overload inhibits osteoblast biological activity through oxidative stress. *Biological Trace Element Research.* 2013;152(2):292–296. doi: 10.1007/s12011-013-9605-z.
- 186-Guggenbuhl P., Filmon R., Mabileau G., et al. Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth in vitro. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 2008;57(7):903–910. doi: 10.1016/j.metabol.2008.02.004.
- 187-Jia P., Xu Y. J., Zhang Z. L., et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species. *Journal of Orthopaedic Research Month.* 2012:1–10.
- 188-Balogh E., Tolnai E., Nagy B., et al. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Basis of Disease.* 2016; 1862(9):1640–1649. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.06.003
- 189-Zhao G.Y., Zhao L.P., He Y.F., et al. A comparison of the biological activities of human osteoblast hFOB1.19 between iron excess and iron deficiency. *Biological Trace Element Research.* 2012;150(1-3):487–495. doi: 10.1007/s12011-012-9511-9
- 190-Messer J. G., Kilbarger A. K., Erikson K. M., et al. Iron overload alters iron-regulatory genes and proteins, down-regulates osteoblastic phenotype, and is associated with apoptosis in fetal rat calvaria cultures. *Bone.* 2009;45(5):972–979. doi: 10.1016/j.bone.2009.07.073.
- 191-WHO. *Environmental Health Criteria.* Volume 134 World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1992. Cadmium.
- 192-Elinder C.G., Lind B., Kjellström T., Linnman L., Friberg L. Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch. Environ. Health.* 1976;31:292–302. doi: 10.1080/00039896.1976.10667239.
- 193-Zalups R.K., Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 186:163–188. doi: 10.1016/S0041-008X(02)00021-2.
- 194-Prabu S.M., Shagirtha K. Cadmium and Apoptosis: A Molecular Approach. *Res. Rev.J. Toxicol.* 2019; 6:8–17
- 195-Han Y.L., Sheng Z., Liu G.D., Long L.L., Wang Y.F., Yang W.X., Zhu J.Q. Cloning, characterization and cadmium inducibility of metallothionein in the testes of the mudskipper *Boleophthalmus pectinirostris*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2015; 119:1–8. doi: 10.1016/j.ecoenv.2015.04.055.
- 196-Satarug S. Dietary Cadmium intake and its effects on kidneys. *Toxics.* 2018;6: 15. doi:10.3390/toxics.6010015
- 197-Tinkov A.A., Gritsenko V.A., Skalnaya M.G., Cherkasov S.V., Aaseth J., Skalny A.V. Gut as a target for cadmium toxicity. *Environ. Pollut.* 2018; 235:429–434. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.114
- 198-Tinkov A.A., Filippini T., Ajsuvakovae O.P., et al. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ. Res.* 2018; 162:240–260. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.008.
- 199-IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC Scientific Publications; Lyon, France: 1993. pp. 119–238.
- 200-IARC. Summary of Data Reported and Evaluation. Volume 58 International Agency for Cancer Research-World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1997. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans-Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry.
- 201-Mezynska M., Brzóska M.M. Environmental exposure to cadmium—A risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018;25:3211–3232. doi: 10.1007/s11356-017-0827-z.
- 202-Buha A., Jugdaohsingh R., Matovic V., et al. Bone mineral health is sensitively related to environmental cadmium exposure-experimental and human data.

- Environ. Res. 2019;176:108539. doi: 10.1016/j.envres.2019.108539.
- 203-Bulmer F.M.R., Rothwel H.E., Frankish E.R. Industrial cadmium poisoning. *Can. Public Health.* 1938;29:19–26.
- 204-Hagino N., Yoshioka Y. A study of the etiology of Itai-Itai disease. *J. Jpn. Orthop. Assoc.* 1960;35:812–815.
- 205-Engström A., Michaëlsson K., Vahter M., et al. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone.* 2012;50(6):1372–1378. doi: 10.1016/j.bone.2012.03.018.
- 206-Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *BioMetals.* 2004;17(5):493–498. doi: 10.1023/B:BIOM.0000045727.76054.f3.
- 207-Åkesson A., Bjellerup P., Lundh T., et al. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environmental Health Perspectives.* 2006; 114(6): 830–834. doi: 10.1289/ehp.8763.
- 208 -Bernard A. Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian Journal of Medicine Research.* 2008;128(4):557–564.
- 209-Yuan G., Dai S., Yin Z., et al. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: Acute and sub-chronic toxicity study in rats. *Food and Chemical Toxicology.* 2014; 65:260–268. doi: 10.1016/j.fct.2013.12.041.
- 210-Kumar S., Sharma A. Cadmium toxicity: Effects on human reproduction and fertility. *Rev. Environ. Health.* 2019; 34:327–338. doi: 10.1515/reveh-2019-0016.
- 211-Kippler M., Ekström E.C., Lönnnerdal B., et al. Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 222:221–226. doi: 10.1016/j.taap.2007.04.009.
- 212-Reyes-Hinojosa D., Lozada-Pérez C.A., Zamudio Cuevas Y., et al. Toxicity of cadmium in musculoskeletal diseases. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2019; 72:103219. doi: 10.1016/j.etap.2019.103219.
- 213-Brzóska M. M., Moniuszko-Jakoniuk J. Low-level exposure to cadmium during the lifetime increases the risk of osteoporosis and fractures of the lumbar spine in the elderly: Studies on a rat model of human environmental exposure. *Toxicological Sciences.* 2004;82(2):468–477. doi: 10.1093/toxsci/kfh275.
- 214-Wang Y., Fang J., Leonard S.S., et al. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36:1434–1443. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.03.010.
- 215-Brzóska M. M., Moniuszko-Jakoniuk J. Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2005;202(1):68–83. doi: 10.1016/j.taap.2004.06.007.
- 216-Chen X., Zhu G., Jin T., et al. Cadmium induces differentiation of RAW264.7 cells into osteoclasts in the presence of RANKL. *Food and Chemical Toxicology.* 2011;49(9):2392–2397. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.053.
- 217-Chen X., Zhu G., Gu S., et al. Effects of cadmium on osteoblasts and osteoclasts in vitro. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2009;28(2):232–236. doi: 10.1016/j.etap.2009.04.010.
- 218-Papa V., Bimonte V. M., Wannenes F., et al. The endocrine disruptor cadmium alters human osteoblast-like Saos-2 cells homeostasis in vitro by alteration of Wnt/ β -catenin pathway and activation of caspases. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2015;38(12):1345–1356. doi: 10.1007/s40618-015-0380-x.
- 219- Oliveira H., Monteiro C., Pinho F., et al. Cadmium-induced genotoxicity in human osteoblast-like cells. *Mutation Research- Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2014;775-776:38–47. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.10.002.
- 220-Hu K.-H., Li W.-X., Sun M.-Y., et al. Cadmium induced apoptosis in MG63 cells by increasing ROS, activation of p38 MAPK and inhibition of ERK 1/2 pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2015;36(2):642–654. doi: 10.1159/000430127.
- 221-Keane Tahmaseb GC, Keane AM, Foppiani JA, Mykатыn TM. An Update on Implant-Associated Malignancies and Their Biocompatibility. *Int J Mol Sci.* 2024 A et al. pr 24;25(9):4653. doi: 10.3390/ijms25094653. PMID: 38731871;
- 222-Lee W.F., Wang J.C., Hsu C.Y., et al. Microstructure, mechanical properties, and retentive forces of cobalt-chromium removable partial denture frameworks fabricated by selective laser melting followed by heat treatment. *J. Prosthet. Dent.* 2022; 127:115–121. doi: 10.1016/j.prodent.2020.06.038.
- 223-Sankaramanivel S., Jeyapriya R., Hemalatha D., et al. Effect of chromium on vertebrae, femur and calvaria of adult male rats. *Human & Experimental Toxicology.* 2006;25(6):311–318. doi: 10.1191/0960327105ht627oa.
- 224-De Lucca R. C., Dutrey P. L., Villarino M. E., et al. Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2009;61(4):347–352. doi: 10.1016/j.etp.2008.10.001.
- 225-Andrews R. E., Shah K. M., Wilkinson J. M., Gartland A. Effects of cobalt and chromium ions at clinically equivalent concentrations after metal-on-metal hip replacement on human osteoblasts and osteoclasts: implications for skeletal health. *Bone.* 2011;49(4):717–723. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.007.
- 226-Shah K. M., Wilkinson J. M., Gartland A. Cobalt and chromium exposure affects osteoblast function and impairs the mineralization of prosthesis surfaces in vitro. *Journal of Orthopaedic Research.* 2015;33(11):1663–1670. doi: 10.1002/jor.22932.
- 227-Shah K. M., Quinn P. D., Gartland A., et al. Understanding the tissue effects of tribo-corrosion: Uptake, distribution, and speciation of cobalt and chromium in human bone cells. *Journal of Orthopaedic Research.* 2015;33(1):114–121. doi: 10.1002/jor.22729.
- 228-Andrews RE, Shah KM, Wilkinson JM, et al. 2011. Effects of cobalt and chromium ions at clinically equivalent concentrations after metal-on-metal hip replacement on human osteoblasts and osteoclasts: implications for

- skeletal health. *Bone* 49: 717–723.
- 229-Prentice JR, Clark MJ, Hoggard N, et al. 2013. Metal-on-metal hip prostheses and systemic health: a cross-sectional association study 8 years after implantation. *PLoS One* 8: e66186.
- 230-Gartland A, Hipskind RA, Gallagher JA, et al. 2001. Expression of a P2X7 receptor by a subpopulation of human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 16: 846–856.
- 231-Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. 1997. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388:482–488
- 232-Gray SJ, Sterling K. 1950. The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *J Clin Invest* 29: 1604–1613.
- 233-Tkaczyk C, Huk OL, Mwale F, et al. 2010. Investigation of the binding of Cr (III) complexes to bovine and human serum proteins: a proteomic approach. *J Biomed Mater Res A* 94: 214–222.
- 234-Muter E, Karl AN, Jacobson HK, et al. Chronic tubulointerstitial nephritis, *Nephrology*, 1995St Louis, MO-Mosby (pg. 220-1)
- 235-Kocak R, Anarat A, Altintas G, et al. Lead poisoning from contaminated flour in a family of 11 members, *Human Toxicol*, 1989, vol. 8 (pg. 385-6)
- 236-Nolan CV, Shaikh ZA. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms, *Toxicology*, 1992, vol. 73 (pg. 127-46)
- 237-Popovic M, McNeill FE, Webber CE, et al. The effect of lead in bone densitometry, *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2004, vol. 213 (pg. 599-602)
- 238-Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead, *Environ Health Perspect*, 1991, vol. 91 (pg. 33-7)
- 239-Franklin CA, Inskip MJ, Baccanale CL, et al. Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead during pregnancy in a nonhuman primate (*Macaca fascicularis*), *Fundam Appl Toxicol*, 1997, vol. 39 (pg. 109-19)
- 240-Marika B, Agneta A, Per B, et al. Metal-bone interactions, *Toxicol Lett*, 2000, vol. 112–113 (pg. 219-25)
- 241-Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women, *Environ Res*, 1988, vol.47 (79-94)
- 242-Alfven T, Jarup L, Elinder C-G. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria, *Environ Health Perspect*, 2002, vol. 110 (pg. 699-702)
- 243-Dongre N. N., Suryakar A. N., Patil A. J., et al. Biochemical effects of lead exposure on battery manufacture workers with reference to blood pressure, calcium metabolism and bone mineral density. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013;28(1):65–70. doi: 10.1007/s12291-012-0241-8.
- 244-Skerfving S., Bergdahl I. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3th. Chapter 31 2007.
- 245-Flora G., Gupta D., Tiwari A. Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*. 2012;5(2):47–58. doi: 10.2478/v10102-012-0009-2
- 246-Wong A. K., Beattie K. A., Bhargava A., et al. Bone lead (Pb) content at the tibia is associated with thinner distal tibia cortices and lower volumetric bone density in postmenopausal women. *Bone*. 2015; 79:58–64. doi: 10.1016/j.bone. 2015.05. 010.
- 247-Carmouche J. J., Puzas J. E., Zhang X., et al. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(6):749–755. doi: 10.1289/ehp.7596.
- 248-Shukla R., Bornschein R. L., Dietrich K. N., et al. Fetal and infant lead exposure: Effects on growth in stature. *Pediatrics*. 1989;84(4):604–612.
- 249-Monir A. U., Gundberg C. M., Yagerman S. E., et al. The effect of lead on bone mineral properties from female adult C57/BL6 mice. *Bone*. 2010;47(5):888–894. doi: 10.1016/j.bone.2010.07.013.
- 250-Beier E. E., Sheu T.-J., Dang D., et al. Heavy metal ion regulation of gene expression: Mechanisms by which lead inhibits osteoblastic bone-forming activity through modulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(29):18216.18226. doi:10.1074/jbc.M114.62920 4
- 251-Ma Y., Fu D., Liu Z. Effect of lead on apoptosis in cultured rat primary osteoblasts. *Toxicology & Industrial Health*. 2012;28(2):136–146. doi:10.1177/0748233711407956.
- 252-González-Riola J., Hernández E. R., Escribano A., et al. Effect of lead on bone and cartilage in sexually mature rats: A morphometric and histomorphometry study. *Environmental Research*. 1997;74(1):91–93. doi: 10.1006/enrs. 1997.37 60
- 253-Hicks D. G., O’Keefe R. J., Reynolds K. J., et al. Effects of lead on growth plate chondrocyte phenotype. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1996;140(1):164–172. doi: 10.1006/taap.1996.0209.
- 254-Morais S., Sousa J. P., Fernandes M. H. et al. In vitro biomineralization by osteoblast-like cells I. Retardation of tissue mineralization by metal salts. *Biomaterials*. 1998;19(1-3):13–21. doi: 10.1016/S0142-9612(97)00149-X.
- 255-Kanaji A., Orhue V., Caicedo M. S., et al. Cytotoxic effects of cobalt and nickel ions on osteocytes in vitro. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2014;9(1, article no. 91) doi: 10.1186/s13018-014-0091-6.
- 256-C.H. Lohmann, Z. Schwartz, G. Koster, et al. Phagocytosis of wear debris by osteoblasts affects differentiation and local factor production in a manner dependent on particle composition *Biomaterials*, 21 (6) (2000), pp. 551-561
- 257-N.J. Hallab, C. Vermes, C. Messina, et al. Concentration- and composition-dependent effects of metal ions on human MG-63 osteoblasts *Journal of Biomedical Materials Research*, 60 (3) (2002), pp. 420-433
- 258-J.Y. Wang, B.H. Wicklund, R.B. Gustilo, et al. Titanium, chromium and cobalt ions modulate the release of bone-associated cytokines by human monocytes/macrophages in vitro *Biomaterials*,17(23) (1996), pp.2233-2240

- 259-Kanaji A, Orhue V, Caicedo MS, et al. Cytotoxic effects of cobalt and nickel ions on osteocytes in vitro. *J Orthop Surg Res.* 2014 Oct 8; 9:91. doi: 10.1186/s13018-014-0091-6. PMID: 25288055; PMCID: PMC4194407.
- 260-Zhang X, Song Y, Gong H, et al. Neurotoxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles: A Comprehensive Review. *Int J Nanomedicine.* 2023 Dec 5; 18:7183-7204. doi: 10.2147/IJN.S442801. PMID: 38076727;
- 261-Grande F, Tucci P. Titanium dioxide nanoparticles: a risk for human health? *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(9):762-769. doi: 10.2174/1389557516666160321114341
- 262-Mueller NC, Nowack B. Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment. *Environ Sci Technol.* 2008;42(12):4447-4453. doi: 10.1021/es7029637
- 263-Shakeel M, Jabeen F, Shabbir S, et al. Toxicity of Nano-Titanium Dioxide (TiO₂-NP) through various routes of exposure: a review. *Biol Trace Elem Res.* 2016;172(1):1-36. doi: 10.1007/s12011-015-0550-x
- 264-Ali SA, Rizk MZ, Hamed MA, et al. Assessment of titanium dioxide nanoparticles toxicity via oral exposure in mice: effect of dose and particle size. *Biomarkers.* 2019;24(5):492-498. doi: 10.1080/1354750X.2019.1620336
- 265-Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect.* 2005 Jul;113(7):823-39. doi: 10.1289/ehp.7339. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2010 Sep;118(9): A380.
- 266-Grenón M. S., Robledo J, Ibáñez J. C., et al. Titanium diffusion in shinbone of rats with osseointegrated implants. *Journal of Microscopy.* 2016;264(2):182-188. doi: 10.1111/jmi.12428.
- 267-Wennerberg A., Ide-Ektessabi A., Hatkamata S., et al. Titanium release from implants prepared with different surface roughness: An in vitro and in vivo study. *Clinical Oral Implants Research.* 2004;15(5):505-512. doi: 10.1111/j.1600-0501.2004.01053.x.
- 268-Mine Y, Makihira S., Nikawa H., et al. Impact of titanium ions on osteoblast-, osteoclast- and gingival epithelial-like cells. *Journal of Prosthodontic Research.* 2010;54(1):1-6. doi: 10.1016/j.jpor.2009.07.003.
- 269-Zhu W.-Q., Ming P.-P., Qiu J., et al. Effect of titanium ions on the Hippo/YAP signaling pathway in regulating biological behaviors of MC3T3-E1 osteoblasts. *Journal of Applied Toxicology.* 2018; 38:824-833.
- 270-Liao H., Wurtz T., Li J. Influence of titanium ion on mineral formation and properties of osteoid nodules in rat calvaria cultures. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.* 1999;47(2):220.227. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199911)47:2<220:AID-JBM12>3.0.CO;2-9.
- 271-Sun S. X., Guo H. H., Zhang J., et al. BMP-2 and titanium particles synergistically activate osteoclast formation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2014;47(6):461-469. doi: 10.1590/1414-43120132966.
- 272-Yanming B. I., Van De Motter R. R., Ragab A. A et al. Titanium particles stimulate bone resorption by inducing differentiation of murine osteoclasts. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 2001;83(4):501-508.
- 273-Zofkova I., Davis M., Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiological Research.* 2017;66(3):391 - 402.



Kas ve İskelet Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Uygulamaları

Pelin TOROS¹

GİRİŞ

Dejeneratif kas-iskelet sistemi hastalıkları, kas-iskelet sisteminin yaşa bağlı çeşitli bozukluklarını içerir; bunlar arasında osteoporoz, osteoartrit, sarkopeni ve dejeneratif eklem hastalıkları en yüksek insidansa sahiptir. Hastalarda artan ağrı, azalan hareket aralığı ve fonksiyonel eksiklikler yaşam kalitesinde önemli bir azalmaya neden olabilir. Dünya çapında nüfusun yaşlanmasıyla birlikte, kemik, tendon, iskelet kası, kıkırdak ve omurlar arası diskler de dahil olmak üzere, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının yaygınlığı artmaktadır ve bu nedenle, etkili tedaviler geliştirmek zorunludur ve ele alınması gerekmektedir.

Dejeneratif kas-iskelet sistemi hastalıklarında klinik tedavi stratejilerinin konservatif tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere iki ana kategorisi vardır. Cerrahi genellikle dejeneratif kas-iskelet sistemi hastalıkları için son tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Bifosfonatlar gibi çeşitli ilaçlar osteoporozun ilerlemesini yavaşlatabilir. Ancak, dejeneratif süreci durdurmak, kusurlu dokuları onarmak ve kas-iskelet fonksiyonlarını geri ka-

zandırmak için doku rejenerasyonu yaklaşımları geliştirmeye acil ihtiyaç vardır.

Hücre bazlı tedaviler rejeneratif tıp alanında büyük bir potansiyele sahiptir. Farklı hücre tipleri ve türevleri, kardiyovasküler hastalık, kanser ve nörolojik bozukluklar gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarında dışındaki hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Kök hücreler, yüksek kendini yenileme kapasiteleri ve farklılaşma potansiyelleri nedeniyle, kas-iskelet sistemi bozukluklarında doku rejenerasyonu ve mühendisliği için umut verici bir hücre aracı olarak vurgulanmıştır (1).

KÖK HÜCRELER

Kök hücre nedir?

Kök hücreler kendini yenileme yeteneğine sahip ve çeşitli doku ve organlarda hizmet edebilen işlevsel olarak aktif hücrelere çoğalabilen ve farklılaşabilen hücrelerdir. Kök hücreleri tamamen farklılaşmış hücrelerden ayıran özellikler, uygun bir uyararla uyarılana kadar hareketsiz,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., ptoros@bandirma.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8733-2096

yeniden kurulmasında rol oynayan intraosseöz anjiyogenezi teşvik ederek postmenopozal osteoporoz gelişimini etkili bir şekilde öndediklerini gösterdiler.

iPSC'lerin osteogenik farklılaşma potansiyeli hem in vivo hem de in vitro olarak doğrulanmıştır, ancak mezenkimal kök hücrelerinki kadar etkili değildir. Tashiro ve arkadaşları, Runx-2'nin ekzojen aşırı ekspresyonu yoluyla iPSC'lerin osteoblastlara farklılaşmasını başarıyla indükleyen bir transdüksiyon yöntemi tanıtmıştır. Ayrıca, iPSC'ler uzun kemik segmental defektlerini onarabildiği ve iPSC'den türetilen MSC'lerin kranial kemik defektlerini onarmak için yeni kemikler oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak, iPSC'lerin osteoporoz tedavisinde uygulanmasına ilişkin kanıtlar eksiktir. Ayrıca, iPSC'lerin osteoblastlara veya hatta MSC'lere in situ farklılaşması zorlu bir süreç olmaya devam etmektedir. Bu zorluğun üstesinden gelmenin olası bir yolu, iPSC'lerin in vitro osteoblastlara farklılaşmasını sağlamak ve ardından bu osteoblastları osteoporoz lezyon bölgesine iletmek olabilir. Bu stratejinin etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (11).

SONUÇ

Kas ve iskelet sistemi hastalıkları için etkili hücre tabanlı tedaviler geliştirmeye yönelik devam eden ilerlemeye rağmen, klinik ve ticari olarak uygulanabilir ürünler yaratmak bir dizi zorluğun üstesinden gelmeyi gerektirir. Donör-hücre değişkenliği, transplantasyon uygulanabilirliği, klinik öncesi kullanımdan klinik kullanıma ölçeklenebilirlik en belirgin sorunlar arasındadır. Bu zorluklar, hücre kaynaklarının tanımlanması, üretim ve teslimat dahil olmak üzere tedavilerin geliştirilmesinde birden fazla adımda karşılaşılar. Son zamanlarda, gen manipülasyon teknolojilerinin, ve biyomalzemelerin kullanımı dahil olmak üzere bu zorlukların üstesinden gelmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lyu FJ, Peng S, Li J. Editorial: Progress on musculoskeletal disorders and stem cell therapies. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1153525. Published 2023 Feb 23. doi:10.3389/fbioe.2023.1153525
2. Gates CB, Karthikeyan T, Fu F, Huard J. Regenerative medicine for the musculoskeletal system based on muscle-derived stem cells. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16(2):68-76. doi:10.5435/00124635-200802000-00004
3. Wei CC, Lin AB, Hung SC. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine for musculoskeletal diseases: bench, bedside, and industry. *Cell Transplant.* 2014;23(4-5):505-512. doi:10.3727/096368914X678328
4. Diederichs S, Shine KM, Tuan RS. The promise and challenges of stem cell-based therapies for skeletal diseases: stem cell applications in skeletal medicine: potential, cell sources and characteristics, and challenges of clinical translation. *Bioessays.* 2013;35(3):220-230. doi:10.1002/bies.201200068
5. Labusca L, Zugun-Eloae F, Mashayekhi K. Stem cells for the treatment of musculoskeletal pain. *World J Stem Cells.* 2015;7(1):96-105. doi:10.4252/wjsc.v7.i1.96
6. Torres-Torrillas M, Rubio M, Damia E, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Promising Tool in the Treatment of Musculoskeletal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3105. Published 2019 Jun 25. doi:10.3390/ijms20123105
7. Chung MJ, Son JY, Park S, et al. Mesenchymal Stem Cell and MicroRNA Therapy of Musculoskeletal Diseases. *Int J Stem Cells.* 2021;14(2):150-167. doi:10.15283/ijsc20167
8. Griffith, Lauren & Houghton, Francesca & Tare, Rahul. (2017). Augmentation of Musculoskeletal Regeneration: Role for Pluripotent Stem Cells. *Regenerative Medicine.* 13. 10.2217/rme-2017-0113.
9. Matsushita Y, Ono W, Ono N. Skeletal Stem Cells for Bone Development and Repair: Diversity Matters. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Jun;18(3):189-198. doi: 10.1007/s11914-020-00572-9. PMID: 32172443; PMCID: PMC7255932.
10. Maniar HH, Tawari AA, Suk M, Horwitz DS. The Current Role of Stem Cells in Orthopaedic Surgery. *Malays Orthop J.* 2015 Nov;9(3):1-7. doi: 10.5704/MOJ.1511.016.
11. Yin P, Jiang Y, Fang X, et al. Cell-Based Therapies for Degenerative Musculoskeletal Diseases. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(21):e2207050. doi:10.1002/advs.202207050