

Melihcan Savaşçı¹ , Mehmet Yiğit Akgün² , Uzay Erdoğan¹ 

¹T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye
✉ mcansavasci@gmail.com

Derleme / Review

Geliş tarihi: 05.01.2024

Kabul tarihi: 18.01.2024

Dinamik Sistemlerin Rijit Sistemler ile Biyomekanik Açından Karşılaştırılması. Kullanılan Dinamik Sistemler Gerçekte Ne Kadar Dinamik?

Comparing Dynamic Systems with Rigid Systems in Terms of Biomechanics. How Dynamic are the Dynamic Systems being Used?

ÖZ

Bel ağrısı, intervertebral disk dejenerasyonunun bir sonucu olabilir. Tedavi seçenekleri arasında konservatif tedaviler ve cerrahi yöntemler bulunmaktadır. Spinal füzyon cerrahisi sıkça kullanılmakla birlikte, komplikasyonlar ve komşu segment dejenerasyonu gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Dinamik stabilizasyon sistemleri, füzyonun alternatifi olarak geliştirilmiştir ve spinal segmentteki hareketi korumayı amaçlar. Bu sistemler, pedikül vida tabanlı ve interspinöz spacerlar olarak iki ana grupta incelenir. Dinamik sistemlerin çeşitli avantajları ve dezavantajları vardır ve klinik uygulamalarda farklı sonuçlar doğurabilir. Yapılan çalışmalar, dinamik sistemlerin segmentel hareketi azaltabileceğini ve komşu segmentlerdeki stresi azaltabileceğini göstermektedir. Bu sistemlerin cerrahi planlamada hastanın durumuna göre dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Dinamik stabilizasyonun rijit sistemlere kıyasla belirli avantajları bulunmakla birlikte, uzun vadeli etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dinamik stabilizasyon, Biyomekanik, Füzyon

ABSTRACT

Low back pain is considered a major global health issue, often attributed to intervertebral disc degeneration. Treatment options include conservative therapies and surgical techniques. While spinal fusion surgery is commonly used, it can present complications such as adjacent segment degeneration. Dynamic stabilization systems have emerged as an alternative to fusion, aiming to preserve motion in the spinal segment. These systems are classified into pedicle screw-based and interspinous spacers. They offer various advantages and disadvantages, yielding different outcomes in clinical applications. Studies indicate that dynamic systems can reduce segmental motion and stress on adjacent segments. Careful consideration of these systems based on the patient's condition is essential in surgical planning. Despite the specific advantages of dynamic stabilization over rigid systems, further research on their long-term effects is warranted.

Keywords: Dynamic stabilization, Biomechanics, Fusion

GİRİŞ

Bel ağrısı, küresel çapta önemli bir sağlık sorunudur. Bu ağrının başlıca sebeplerinden biri intervertebral disklerin dejenerasyonu olarak kabul edilmektedir. Disk herniasyonu, spondilolistezis, spondiloz ve spinal stenoz gibi durumlar, intervertebral disk dejenerasyonunu takip edebilir. Disk herniasyonu, arka kısımdaki diskin sinir köklerini sıkıştırması sonucu ortaya çıkar ve bel ağrısına yol açabilir.

Benzer şekilde, spinal stenoz durumunda da sinir köklerinin sıkıştığı gözlemlenebilir; bu durum omurilik kanalının çapının azalmasıyla karakterize edilir.

Bel ağrısının tedavi seçenekleri, vakadaki şiddetine göre değişebilir. Tedaviler arasında konservatif tedavi veya cerrahi teknikler yer alır. Konservatif tedaviler egzersiz, ilaçlar, fizyoterapi ve rehabilitasyonu içerir. Cerrahi müdahale, bel ağrısının günlük aktiviteleri kısıtladığı durumlarda veya diğer tedavilere yanıt vermediğinde düşünülebilir. Cerrahi yöntemler arasında spinal füzyon, dekompresyon ve non-füzyon cihazları bulunur.

Spinal füzyon, rijit enstrümantasyon desteğiyle çeşitli spinal bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 1911'de Albee ve Hibbs tarafından tanıtılan bu prosedür, lomber omurgada yapılan operasyonlarda önemli bir rol oynamıştır. Füzyonun ideal sonucu, omurganın normal yapısını ve fonksiyonunu minimum düzeyde bozarak gerekli terapötik hedeflere ulaşmaktır. Ancak, rijit enstrümantasyonun kullanımı ciddi morbidite ve komplikasyonlara neden olabilir.

Birçok araştırmacı tarafından bildirilen bir sorun, füzyon tekniğindeki problemlerden biri olan komşu disk dejenerasyonudur. Bu durum genellikle bu bölgelerde uzun vadeli dejeneratif değişikliklere yol açar ve ek füzyon cerrahisine ihtiyaç duyulabilir.

Pedikül vida gevşemesi/bozulması, rijit pedikül vida tabanlı stabilizasyon sistemleri için bildirilen başka sorunlardır. Bu gibi nedenlerle bu spinal füzyon cerrahisi daha yakından incelenmektedir.

Klinik bakış açısından, bu cihazlar, işlem gören segmentin füzyonunu sağlar; ancak birçok durumda ilişkili ağrı rahatlamaz. Bu nedenle, rijit fiksasyonlar klinikte tam bir başarı olarak kabul edilmemiştir. Segmentel hareketi kaldırmak için rijit sistemlerin kullanılması, bel ağrısı için tek çözüm olmadığını belirten Sengupta (2005) tarafından vurgulanmıştır (8). Onun açıklamasına göre, tedavi edilen segmente istenen hareketin sağlanması, klinik başarının daha uygun bir göstergesi olabilir.

Son yıllarda, posterior dinamik stabilizasyon cihazları, füzyonun alternatifi olarak tanıtıldı ve giderek popülerlik kazandı. Bu cihazların füzyonla karşılaştırıldığında avantajları arasında intervertebral disklerin korunması, erken cerrahi müdahale ve minimal invaziv teknikler yer alır (10). Dinamik stabilizasyon tekniği, tedavi edilen segmentteki hareketin devamını amaçlar. Bu, füzyonda endişe kaynağı olan komşu seviyelerdeki hızlı dejenerasyon riskini azaltabilir (12). Ancak dinamik stabilizasyon yöntemi dikkatli bir yaklaşım gerektirir. Füzyon implantı, füzyon gerçekleşene kadar stabilizasyon sağlamalıdır; fakat dinamik stabilizasyon sistemleri ömür boyu stabilite sağlamalıdır (1).

Literatürde çeşitli posterior dinamik stabilizasyon sistemleri bildirilmiştir ve bunlar genellikle pedikül vida tabanlı sistemler ve posterior interspinöz spacerlar olarak sınıflandırılabilir. Dinamik sistemler, yük paylaşımını geliştirmeyi, yeterli segmental stabilite sağlamayı ve ağrıyı hafifletmeyi amaçlar (4). Ayrıca, dinamik stabilizasyon cihazları, rijit sistemlere göre işlem gören segmentin intervertebral diskine daha fazla yük uygulayabilir; bu da hastalığın erken aşamalarında disk rejenerasyonu için bir ortam sağlayabilir (14). Dinamik fiksasyon sistemlerinin komşu segmentlerdeki dejeneratif etkileri azaltma veya ortadan kaldırma potansiyeli, onların önemli bir avantajıdır (6).

Pedikül Vida Tabanlı Stabilizasyon Sistemleri

Dynesys, Graf, Cosmic, PercuDyn, Accuflex ve BioFlex gibi çeşitli dinamik sistemler, dejeneratif lomber disk sorunlarına alternatif çözümler sunar. Bu sistemler, pedikül vida tabanlıdır ve komşu segmentler üzerindeki olumsuz etkileri azaltarak segment stabilizasyonunu veya hareketliliğini korumayı amaçlar. Yapılan biyomekanik çalışmalar, Dynesys gibi bazı dinamik sistemlerin stabilizasyon sağladığını ancak komşu segmentlerdeki hareketi etkilemediğini göstermiştir. Yük-

sek sertlikteki dinamik implantlar, rijit sistemlerle benzer etki gösterirken, daha düşük sertlikte olanlar, spinal segmenti stabilizasyonu için yeterli olabilir. Graf Ligament, Cosmic ve BioFlex gibi sistemler, segment hareketini korurken anormal dönme hareketini engelleyebilir.

PercuDyn genellikle bilateral facet augmentasyon sistemi olup, ameliyat sonrası iyileşme gözlemlenmiştir, ancak bazı durumlarda donanımın çıkarılmasına neden olabilir. Bu dinamik sistemler, pedikül vida tabanlı yapılarla kullanılarak spinal stabilizasyon sağlamakta ve rijit sistemlerle karşılaştırıldığında farklı avantajlar ve dezavantajlar sunmaktadır.

Interspinöz Spacerlar

İlk olarak, ABD'de spinal stenoz nedeniyle nörojenik aralıklı kladikasyon yaşayan hastaların tedavisi için X-STOP (St Francis Medical Technologies, Alameda, CA, ABD) adlı interspinöz cihazın tanıtıldığı belirtilmektedir. Bu cihaz, stenotik seviyenin uzantı hareketini sınırlayarak tedavi edilen ve edilmeyen seviyelerde normal hareketi sağlamayı amaçlamaktadır. X-STOP, lateral resessleri ve diskleri ayırmak, foraminal alanları artırmak ve posterior kolonu stabilize etmek için tasarlanmıştır.

X-STOP'un kinematiği üzerindeki etkisi incelenmiş ve Siddiqui ve ekibi tarafından lomber omurgadaki kinematiği sagittal düzlemde inceleyen bir çalışmada, ameliyat sonrası disk yükseklikleri ve segmental hareketlerde önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Kondrashov ve ekibi, 18 X-STOP hastası üzerinde 4 yıllık bir takip yapmış ve altı hastada Grade I spondilolistezis tespit etmiştir (5).

Coflex cihazı (Paradigm Spine, LCC, New York City, NY, ABD), arthrodesis alternatifi olarak Fransız ortopedik cerrah Jacques Samani tarafından tanıtılmış ve titanyumdan yapılan bu U şeklindeki sıkışabilir cihaz, facet eklemlerini boşaltmayı, foraminal yüksekliği geri kazandırmayı ve cerrahinin klinik sonucunu iyileştirmeyi amaçlamıştır (5).

Diam implantı (Medtronic, Memphis, TN, ABD) sistemi, bir interspinöz spacerdir ve polietilen kaplı bir silikon çekirdeğe sahiptir. Bu implantı güvence altına almak için üç ağı bandı tasarlanmıştır.

Ayrıca, 1980'lerin ortalarında Senégas tarafından "floating system" olarak tanıtılan bir interspinöz implanttan bahsedilmektedir. İmplant sistemi, lomber omurganın spinöz süreçleri arasına yerleştirilen bir titanyum spacerden oluşmaktadır. Dacron ligamentler, implantı sabitlemek için spinöz süreçlerin etrafına sarılmıştır. Sonuçlar olumlu olsa da, işlevselliği artırmak amacıyla Wallis adlı ikinci nesil bir cihaz geliştirilmiştir. Yeni implantta polietilen tereftalat (PEEK) titanyumla değiştirilmiştir. Senégas, bu tasarımın lomber disk hastalığı için kullanılabileceği endikasyonları belirtmiştir.

Bu yazı, spinal cerrahide kullanılan dinamik ve rijit sistemlerin biyomekanik özelliklerini karşılaştırmayı ve dinamik sistemlerin optimizasyonunu incelemeyi amaçlamaktadır. 2015 yılında Erbulut ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen finite element çalışması, interspinöz süreç cihazlarının omurga hastalıklarının tedavisindeki etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır (3). Bu çalışma, deneysel ve hesaplamalı modelleme kullanarak, dinamik test protokolü uygulayarak, bu cihazların omurga hareketliliği üzerindeki etkilerini hem ameliyat edilen bölgede (indeks seviyesi) hem de komşu seviyelerde değerlendirmeyi hedeflemiştir.

Yapılan hesaplamalı modellemeler ve deneysel veriler, interspinöz süreç cihazlarının ekstansiyon hareketinde omurga hareketliliğini sınırladığını ve indeks seviyesindeki yükü azalttığını göstermektedir. Ancak, komşu seviyelerde bu cihazların hareketlilik ve yük dağılımını değiştirdiği ve bu durumun uzun vadede komşu seviyelerdeki faset eklemlerini etkileyebileceği ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, interspinöz cihazlarının başarı oranını etkileyebilecek olası komplikasyonlara ve bu cihazların omurga biyomekaniği üzerindeki etkilerine odaklanarak, klinik uygulamalarda dikkate alınması gereken bazı önemli bulgular sunmaktadır.

2014'te Erbulut ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen biyomedikal deneylerde, L4-L5 seviyesindeki spinal segmentte gerçekleşen hareket, farklı yüklenme durumlarında incelenmiştir (2). Diskektomi sonrasında, enstrümente edilmiş segmentteki hareket, önceki duruma göre artış göstermiştir. Dinamik sistemlerin kullanımı, çoğu durumda, segmental hareketi eski hâline getirmiş veya azaltmıştır.

Sonuçlar, Dinamik-Stabilizasyon Destekli Rijitlik (DSDR) modelinde bazı durumlarda eski hareketin üzerine çıkabileceğini göstermiştir. Ancak, rijit vidaların dinamik çubuklarla birlikte kullanıldığı durumlarda (RSDR), segmental hareketin azaldığı gözlemlenmiştir. Dinamik sistemlerin (DSRR) kullanılmasıyla indeks segmentindeki hareket, rijit sistemlere (RSRR) kıyasla belirgin bir şekilde azalmıştır.

Deneyler ayrıca, stabilize edilmemiş ve enstrümente edilmiş yapılarıdaki komşu segmentlerdeki hareket aralıklarını incelemiştir. Segmental hareketin enstrümente edilen segmentin üstünde (L3-L4) ve altında (L5-S1) yapılan ölçümler, kullanılan sistemlere bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Dinamik sistemlerin (DSDR ve RSDR) kullanılması, komşu segmentlerdeki hareketi minimize etme eğilimi gösterirken, rijit sistemler (DSRR ve RSRR) daha yüksek hareket aralıklarına neden olmuştur.

Ayrıca, enstrümente edilmiş ve stabilize edilmemiş vakalarda komşu segmentlerdeki intradiskal basınçları (IDP) incelenmiştir. Destabilizasyon sonrasında IDP'de azalma gözlemlenirken, rijit ve dinamik sistemlerin kullanımı genellikle IDP'de artışa sebep olmuştur. Ancak, Dinamik-Stabilizasyon Destekli Rijitlik (DSDR) modelinde IDP'nin stabil duruma benzer veya ona yakın olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca, enstrümente edilen segmentin faset eklemlerindeki yükler de incelenmiştir. Dinamik sistemlerin (DSDR) kullanılması, belirli durumlarda faset eklemlerindeki yükleri minimum düzeyde tutarken, rijit sistemler (DSRR ve RSRR) genellikle daha yüksek faset yüklerine neden olmuştur.

Sonuç olarak, dinamik sistemlerin gerçekte ne kadar dinamik olduğunu anlamak için yapılan bu çalışmalar, dinamik sistemlerin daha az komşu segment hareketine ve daha düşük faset yüklerine yol açtığını göstermektedir (11). Bununla birlikte, dinamik sistemlerin spinal cerrahide kullanımının, stabilizasyon düzeyinde gerçekleşen hareketin azaltılması ve faset yüklerinin minimize edilmesi açısından önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir.

Öktenoğlu ve meslektaşlarının 2014'teki çalışması, dinamik stabilizasyon sistemlerinin, segmentin stabilizasyonunu sağlayarak yük aktarımını değiştirme ve fizyolojik segmental hareketi koruma üzerine odaklandığını belirtmektedir. Bu araştırma, farklı kombinasyonlardaki sert ve dinamik vidalar ile

rodların kullanımıyla elde edilen segmental hareket aralıklarını incelemiştir. Bu sistemlerin hedefi, tedavi edilen segmenti stabil hâle getirerek anormal segment hareketini kontrol altına almak, yük dağılımını optimize ederek ağrıyı hafifletmek ve yan segment dejenerasyonunu önlemektir (9).

Dinamik stabilizasyon sistemlerinin bazı ticari olarak mevcut pedikül vida tabanlı sistemlerin, örneğin Dynesys'in, başlangıçta beklenenden daha yüksek bir sertlik sağladığını gösteren çalışmalar olduğunu vurgulamaktadır. Bazı biyomekanik çalışmalar, posterior dinamik stabilizasyonun sert enstrümantasyonla benzer etkilere sahip olduğunu öne sürmüştür. Daha düşük sertlikteki bir dinamik implantın omurga segmentini stabilize etmek için yeterli olabileceğine dair son çalışmalar bulunmaktadır.

Bir diğer sorun, sert pedikül vida tabanlı posterior stabilizasyonun, füzyon oluşmadan önce vida kırılması riskiyle ilişkilendirilmesidir. Dinamik sistemler, vida başarısızlığını veya kırılmasını en aza indiren segmental esneklik sağlayabilir. Ancak, kemik grefti entegrasyonu olmadan sürekli yüklemeye bağlı olarak dinamik yapılar uzun vadeli dayanıklılık gerektirebilir. Bu nedenle, bir vida ne kadar süre yüke maruz kalırsa, kemik arayüzünde gevşeme olasılığı o kadar artar. Bu durum, vida gevşemesinin dinamik stabilizasyon sistemleri için bir dezavantaj olarak kabul edilir (7).

Çalışma, dinamik vida kullanımının, daha düşük gerilme seviyeleri ve daha fazla hareket serbesitesi sağlayarak implant gevşemesini ve başarısızlığını en aza indirebileceğini göstermektedir. Dinamik-Stabilizasyon Destekli Rijitlik (DSDR) ile diğer dinamik stabilizasyon cihazları arasındaki karşılaştırmanın, hareketlilik ve segmental ROM üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Wang ve ekibinin 2023 çalışmasında, Roussouly sınıflandırmasına göre yapılan finite element çalışmasında, Coflex dinamik sistem ve rijit sistemler karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, Coflex dinamik fiksasyonunun, komşu segmentlerdeki stres konsantrasyonunu azaltarak, Komşu Segment Hastalığı oluşumunu engelleme potansiyeline sahip olabileceğini ve geleneksel posterior pedikül fiksasyon tekniklerine belirli morfolojik tiplerde üstünlük gösterebileceğini öne sürmektedir.

Ancak, hastanın durumunun ciddiyetine bağlı olarak Coflex'in endikasyon aralığının sınırlı olduğu vurgulanmıştır. Sonuçlar, cerrahi planlamanın hastanın morfolojisine göre optimize edilmesi gerektiğini önerirken, çalışmanın bazı kısıtlamalara sahip olduğunu da belirtmektedir. Gelecekteki araştırmaların, değişik dejenerasyon evrelerinde dört modelin biyomekanik yanıtlarını ve cerrahi müdahalelerin etkinliğini daha ayrıntılı bir şekilde incelemesi gerekebilir (13).

Sonuç olarak, yapılan çeşitli çalışmalarda, tüm sistemlerin farklı derecelerde stabilizeyi geri kazandırdığını gösterdiği belirtilmektedir. Rijit fiksasyon (RSRR), hareketin en büyük azalmasını göstermiştir. Karşılaştırmalar, dinamik vida kullanımının, posterior stabilizasyonun sertliğini azalttığını göstermiştir. Ancak, sonuçlar, düşük sertlikteki posterior dinamik stabilizasyon sisteminin istenen stabilizasyonu sağlamakla kalmayıp neredeyse sağlıklı harekete izin verdiğini göstermiştir. Finite element analizi, stabilizasyon sistemlerinin esnekliğinden kaynaklanan stres değişikliklerini öngörmüştür. Analiz sonuçları, dinamik vida ile dinamik rod arasında, kemik-implant arayüzünde daha iyi bir yük paylaşımına izin

veren daha düşük stresli bir ilişki olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Posterior dinamik stabilizasyon sistemiyle elde edilen sonuçlar oldukça umut vericidir; ancak, daha fazla analiz ve uzun vadeli değerlendirme, dinamik yapının genel değerlendirmesi için temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erbulut DU, Zafarparandeh I, Ozer AF, Goel VK: Biomechanics of posterior dynamic stabilization systems. *Adv Orthop* 2013;451956, 2013
2. Erbulut DU, Kiapour A, Oktenoglu T, Ozer AF, Goel VK: A computational biomechanical investigation of posterior dynamic instrumentation: Combination of dynamic rod and hinged (dynamic) screw. *J Biomech Eng* 136(5):051007, 2014
3. Erbulut DU, Zafarparandeh I, Hassan CR, Lazoglu I, Ozer AF: Determination of the biomechanical effect of an interspinous process device on implanted and adjacent lumbar spinal segments using a hybrid testing protocol: A finite-element study. *J Neurosurg Spine* 23(2):200-208, 2015
4. Gaonkar VB, Singh M, Srivastava S, Goyal P, Rajan SK, Gupta A: Letter to the editor. Dynamic pedicle-based stabilization: A true blessing? *J Neurosurg Spine* 39(3):440-442, 2023
5. Guo Z, Liu G, Wang L, Zhao Y, Zhao Y, Lu S, Cheng C: Biomechanical effect of Coflex and X-STOP spacers on the lumbar spine: A finite element analysis. *Am J Transl Res* 14(7):5155-5163, 2022
6. Karadag MK, Akgun MY, Basak AT, Ates O, Tepebasili MA, Gunerbuyuk C, Oktenoglu T, Sasani M, Ozer AF: Clinical and radiological analysis of the effects of three different lumbar transpedicular dynamic stabilization system on disc degeneration and regeneration. *Front Surg* 10:1297790, 2023
7. Remus R, Selkmann S, Lipphaus A, Neumann M, Bender B: Muscle-driven forward dynamic active hybrid model of the lumbosacral spine: Combined FEM and multibody simulation. *Front Bioeng Biotechnol* 11:1223007, 2023
8. Sengupta DK: Dynamic stabilization devices in the treatment of low back pain. *Neurol India* 53(4):466-474, 2005
9. Oktenoglu T, Erbulut DU, Kiapour A, Ozer AF, Lazoglu I, Kanner T, Sasani M, Goel VK: Pedicle screw-based posterior dynamic stabilisation of the lumbar spine: In vitro cadaver investigation and a finite element study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 18(11):1252-1261, 2015
10. Ozer AF, Goel VK, Alanay A, Sasani M, Oktenoglu T, Erbulut D: Posterior transpedicular dynamic systems in the treatment of chronic lumbar instability. *Adv Orthop* 2013:432520, 2013
11. Ozer AF, Oktenoglu T, Egemen E, Sasani M, Yilmaz A, Erbulut DU, Yaman O, Suzer T: Lumbar single-level dynamic stabilization with semi-rigid and full dynamic systems: A retrospective clinical and radiological analysis of 71 patients. *Clin Orthop Surg* 9(3):310-316, 2017
12. Ozer AF, Cevik OM, Erbulut DU, Yaman O, Senturk S, Oktenoglu T, Sasani M, Suzer T, Goel V: A novel modular dynamic stabilization system for the treatment of degenerative spinal pathologies. *Turk Neurosurg* 29(1):115-120, 2019
13. Wang W, Kong C, Pan F, Wu X, Pei B, Lu S: Effects of dynamic and rigid implantation on biomechanical characteristics of different sagittal alignment lumbar after single- or double-level spinal fixations: A finite-element modeling study. *Eur J Med Res* 28:583, 2023
14. Wang W, Huang W, Yu X, Wang L, Xu X: Lumbar disc rehydration after dynamic stabilization: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 102(15):e33163, 2023