



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA FEMORAL KIKIRDAK
KALINLIĞININ ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
OSTEOPOROZ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gamze ALTUĞ ÖZÖVEZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DİZ OSTEOPOROZLU HASTALARDA FEMORAL KIKIRDAK
KALINLIĞININ ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
OSTEOPOROZ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gamze ALTUĞ ÖZÖVEZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alev ALP

BURSA - 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	31
Tartışma ve Sonuç	42
Kaynaklar.....	50
Ekler.....	59
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

ÖZET

Bu çalışmanın amacı diz osteoartriti (OA) olan kadın hastalarda osteoporozu (OP) olan ve olmayanların femoral kıkırdak kalınlıklarını ultrason yardımıyla karşılaştırarak OP varlığı ile femoral kıkırdak kalınlığı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi, OA-OP ilişkisinin araştırılması ve OA'nın kliniği ile femoral kıkırdak kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre her iki dizinde osteoartrit bulunan 118 kadın hasta dahil edildi. Hastaların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) OP tanı kriterlerine göre 58'inde OP mevcut iken (Grup-1), 60'ında OP yoktu (Grup-2). Hastaların yaş, menopoz yaşları, çay tüketimi ve OP tedavi durumu sorgulandı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalarda Ağrı değerlendirmesi için Vizüel Analog Skala (VAS), fonksiyon ve disabilitenin değerlendirilmesi için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC), yaşam kalitesi değerlendirmesi için genel sağlık ölçütü Kısa form-36 (KF-36), iki yönlü diz grafilerinin değerlendirilmesi için Kellgren-Lawrence (K-L) radyolojik evreleme skalası, Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümü için DEXA kullanıldı. Hastaların ultrasonografik incelemesinde femoral kıkırdak kalınlığı ölçümü yapıldı.

Gruplar kilo ve VKİ açısından karşılaştırıldığında OP olmayan grupta kilo ve VKİ değerleri osteoporoz olanlara göre daha yüksek saptandı ($p=0,000$). Gruplar K-L evreleme açısından karşılaştırıldığında sağ ve sol diz için ileri evrede OP görülme oranının azaldığı saptandı. DEXA ile değerlendirilen Kalça ve Lomber T skor ölçümleri ile K-L diz OA evreleme arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde sağ ve sol dizde ileri evre OA'da Femur boyun (FN), Lomber total (LT) ölçümleri yüksek bulundu. K-L evreleme ile VKİ arasında pozitif yönde ilişki saptandı. K-L evreleme ile ultrasonografik femoral kıkırdak kalınlığı ölçümü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Gruplar ultrasonografik femoral kıkırdak kalınlığı ölçümü açısından

değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı. Gruplar WOMAC ve KF-36 skorları açısından karşılaştırıldığında OP olmayan grupta istatistiksel olarak WOMAC ağrı, tutukluk, fonksiyon ve total skorları daha yüksek; KF-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı, sosyal fonksiyon skorları daha düşük bulundu. Femoral kırık kalınlığı ile VAS, WOMAC ve KF-36 skorları arasında ilişki saptanmadı. Hastalar OP tedavi açısından değerlendirildiğinde antirezorptif tedavi alan grupta sağ diz ($p=0,036$) ve sol dizde ($p=0,021$) ultrasonografik femoral kırık kalınlığı daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak radyografik olarak değerlendirildiğinde, OA-OP arasında negatif bir ilişki saptanmasına rağmen bu hastalarda ultrasonografik femoral kırık kalınlığı açısından anlamlı bir ilişki gözlenmedi. OA'nın kliniği ile femoral kırık kalınlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. OA'yı radyografik olarak değerlendirmenin kişisel yoruma açık ve değişikliklere duyarlılığının az olması nedeniyle ultrason gibi kantitatif ölçümlerin daha güvenilir sonuçlar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Osteoartrit, Ultrasonografi, Femoral Kırık Kalınlığı, Osteoporoz.

ABSTRACT

Evaluation of Femoral Cartilage Thickness by Ultrasonography in Patients with Knee Osteoarthritis and Investigation of Relationship with Osteoporosis

The aim of this study is to compare ultrasonographic femoral cartilage thickness of female individuals with knee osteoarthritis (OA) which have or don't have osteoporosis (OP) to understand whether there is a relationship between OP and femoral cartilage thickness and evaluate radiographic relationship between OA-OP and clinical features of OA with femoral cartilage thickness.

118 women with bilateral knee osteoarthritis are included in the study which are diagnosed according to ACR (American College of Rheumatology) criteria. 58 of them had OP according to World Health Organization's (WHO) diagnosis criteria (Group 1) while the other 60 didn't have (Group 2). Age of the patients, their menopause age, tea consumption and their OP treatment history were examined. Body mass index (BMI) was calculated for each of them as kg/m². Visual Analogue Scale (VAS), The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) and Short form-36 (SF-36) were used to assess pain, functionality-disability and quality of life, respectively. Kellgren-Lawrence (K-L) classification was used to grade knee osteoarthritis radiographically. DEXA was used to measure of bone mineral density (BMD). Femoral cartilage thickness measurements were done during the ultrasonographic evaluation.

After comparing the groups according to weight and BMI, patients without OP (Group 2) had the higher weight and BMI values when compared with the group of OP patients (Group 1) ($p=0,000$). When the groups were compared according to radiographic K-L grades for both of the knees, rate of OP was lower as the K-L grades increased. When DEXA and radiographic K-

L grades were evaluated, Femoral Neck (FN) and Lumbar Total (LT) measurements were found to be higher in further grades of OA both at right and left knees. There was also a positive relationship found between radiographic K-L grade and BMI. There was no significant correlation between radiographic K-L grading and ultrasonographic femoral cartilage thickness measurements. When compared according to ultrasonographic measurements, no difference was found between two groups. When the groups are compared regarding to WOMAC and SF-36, the group with no OP had higher scores in WOMAC pain, stiffness, function sub scores and total score and, lower score in SF-36 physical function, physical role limitation, pain and social function. Femoral cartilage thickness, VAS, WOMAC and SF-36 scores showed no significant difference either. When the patients were evaluated according to their OP treatment history, patients who were having antiresorptive treatment had higher femoral cartilage thickness at right knee ($p=0,036$) and left knee ($p=0,021$) with regard to others.

In conclusion, although there was a negative correlation between OA and OP in the radiographic assesment of the knee OA, no significant correlation was observed between these patients in terms of ultrasonographic femoral cartilage thickness. No relationship was found between clinical signs of OA and femoral cartilage thickness. Due to the low sensitivity on deviations and dependence on subjective interpretation of radiographic OA examination, it is considered that quantitative measurements like ultrasound will provide more reliable results.

Key words: Osteoarthritis, Ultrasonography, Femoral Cartilage Thickness, Osteoporosis.

GİRİŞ

Osteoartrit (OA); mikro veya makro yaralanmaların kalıtsal immünitinin proinflatuar yolaklarını içeren maladaptif onarım cevabını aktive etmesi ile başlatılan, hücre stresi ve ekstrasellüler matriks degradasyonu ile karakterize yarı-tam oynar eklemleri tutan bir hastalıktır (1). Osteoartritin en önemli göstergesi kıkırdak hasarı ve kaybıdır (2). İlerleyici eklem hasarı; ağrı, fiziksel engellilik, psikolojik bozukluğa neden olur.

Osteoporoz (OP) ise düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (3).

OA ve OP özellikle ileri yaştaki bireylerde sıklıkla görülen ve fonksiyon bozukluğuna neden olarak yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği hastalıklardandır. Her ikisinin de yaşla sıklığı artmaktadır. Uzun bir süredir bu iki hastalığın birbiri ile ilişkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Uzun zamandır sistemik veya lokal kemik mineral yoğunluğunun (KMY) kıkırdak yıkımının patogeneğinde rol aldığı hipotezi ileri sürülmüştür (4). Daha sonra yapılan çalışmalarda uzun süredir bilinenin tersine, kemik dansitesinin düşük olmasının kıkırdak hasarını azaltmak yerine arttırabileceği ve kemik rezorpsiyonunun artmasıyla kıkırdak hasarının da hızlandığı gösterilmiştir (5,6). Daha önce OA-OP ilişkisinin araştırılmasında femoral kıkırdak kalınlık ölçümünün kullanıldığı çalışmalar genellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmıştır (7,8). Ultrasonun kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada diz OA'sı olan kadın hastalarda OP'si olan ve olmayanların femoral kıkırdak kalınlıklarını Ultrason (US) yardımıyla karşılaştırarak, OP varlığı ile femoral kıkırdak kalınlığı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesini, OA-OP ilişkisinin araştırılmasını ve OA'nın kliniği ile femoral kıkırdak kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

Osteoartrit

OA, ilk olarak moleküler bozulma (anormal eklem doku metabolizması) ile başlar. Moleküler bozulmayı takiben, kıkırdak dejenerasyonu, kemik remodellingi, osteofit oluşumu, travmatik sinovit atakları sonucu eklem inflamasyonu ve normal eklem fonksiyonunun kaybı ile karakterize anatomik ve fizyolojik bozukluklar ortaya çıkar (1).

Epidemiyoloji

OA insidansı yaşla birlikte artmakta ve özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Kalça ve diz OA'da kadın erkek oranı 2:1'dir (9). Framingham osteoartrit çalışması verileri ise, semptomatik diz osteoartrit prevalansını kadınlarda %11, erkeklerde %7 olarak bildirmektedir (10).

Yapılan bir prevalans çalışmasında, 45 yaş üzerinde radyografik diz OA prevalansı %27,8 ve semptomatik diz OA prevalansı %16,7 olarak bildirilmiştir (11). Başka bir prevalans çalışmasında ise 60 yaşın üstünde radyografik diz OA prevalansı yaklaşık %37,4 ve semptomatik diz OA prevalansı %12,1 olarak saptanmıştır (12). Türkiye'de yapılan bir prevalans çalışmasında 50 yaş ve üzeri popülasyonda semptomatik diz OA prevalansı %14,8 olup kadınlarda %22,5, erkeklerde ise %8 olarak bildirilmiştir (13).

Risk Faktörleri;

Kişi Düzeyinde Risk Faktörleri

Yaş: Tüm eklemlerin OA'sı için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan kıkırdak incelmesi, kas kuvvetindeki azalma, proprioepsiyon duyusunun azalması, oksidatif hasar gibi durumlar OA prevalans ve insidansını artırır (14).

Cinsiyet: Kadınlar sadece OA'ya erkeklerden daha fazla sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda daha şiddetli OA'ya da sahiptirler. Menopoz döneminde kadınlarda OA'da belirgin artış, araştırmalarda hormonal faktörlerin OA gelişiminde rol oynayabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (15).

İrk: OA prevalansı ve tutulan eklem paterni ırklar ve etnik gruplar arasında farklıdır. Framingham çalışmasında kalça ve el OA sarı ırkta beyaz ırka göre çok daha az saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada sarı ırkta hastalık şiddeti beyaz ırka göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (16). Johnston County OA kohortunda kalça OA'sının Afrikalı Amerikan kadınlarda en az beyazlar kadar yaygın olduğu bildirilmiştir (17).

Genetik: Özellikle generalize nodal OA'da genetik güçlü bir risk faktörüdür. OA'da kalıtsal komponentin %40 ila %65 olduğu tahmin edilmektedir. Kalça ve el OA'sında genetik etkiler diz OA'sına göre fazladır (14). Jeneralize OA ile heberden nodülleri arasında güçlü korelasyon bulunduğu ve heberden nodüllerinin jeneralize OA göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Jeneralize OA'nın kadınlarda heterozigot (otozomal dominant), erkeklerde homozigot (otozomal resesif) geçiş gösterdiği belirtilmiştir (18).

Diyet: Diyet faktörleri OA'da büyük ilgi konusu olup, çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan kadınlarda diz OA progresyonunun daha kötü olduğu saptanmış; fakat başka bir çalışmada D vitamininin diz OA gelişiminde koruyucu etkisi olduğunu gösteren bir kanıt bulunamamıştır (19).

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY): Kemiğin yapısal özellikleri OA'ya yatkınlığı etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada yüksek KMY değerleri OA insidansında artış ile ilişkili bulunmakla birlikte OA progresyonu ile ilişkili bulunmamıştır (20). Bu bulgunun genetik olarak belirlenen kemik remodellingi, doruk kemik kütlesi ya da OA başlangıcından önceki yıllarda yüksek vücut kitle indeksinden (VKİ) kaynaklanan yüksek KMY ile ilişkili olabilir. Tek başına KMY'nin OA üzerindeki risk faktörü net değildir (21).

Başka bir çalışmada düşük KMY, mevcut OA'nın etkileri olabilecek kalça eklem aralığı daralması ile ilişkili bulunmuştur. Semptomatik OA geliştiğinde ekleme binen yükü azaltmak amacıyla fiziksel aktivitenin azaltılmasının düşük KMY'ye neden olabileceği belirtilmiştir (22).

Obezite: Obezite, OA için özellikle de diz OA için potent bir risk faktörüdür (15). Framingham çalışmasında 5 kg kaybeden kadınlarda semptomatik diz OA oluşma riskinin %50 oranında azaldığı belirtilmiştir (23).

Obezite ile kalça OA arasındaki ilişki diz OA ile olan ilişki kadar tutarlı ve kuvvetli değildir (15).

Obezite ile semptomatik ve radyografik el OA insidansı arasında da ilişki bulunmuştur (24). Bu ilişki obezitenin OA üzerindeki metabolik ve inflamatuvar etkilerini desteklemektedir. Obezitenin diz ekleminde artmış biyomekanik yüklenmeye ek olarak adipokinler denilen adipoz doku kökenli sitokinlerin salınmasına neden olmasıyla düşük dereceli sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Obez hastalarda interlökin (IL) -1 β , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokin salınımının artması matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını uyararak, ekstrasellüler matriks ve kondrosit hasarına neden olmaktadır (25).

Obezite, tip 2 diyabet gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür. Diyabete bağlı kanda yüksek seyreden şeker düzeyleri sonucu gelişen non-enzimatik glikozilasyona bağlı oluşan ürünler, kondrositlerdeki hem proteoglikan hem de kollajen sentezini azaltarak eklem kıkırdağında sertliğe ve kırılabilirliğe neden olur ve OA gelişimine zemin hazırlar (26).

Eklem Düzeyinde Risk Faktörleri

Meslek ve Fiziksel Aktivite: Tekrarlayan eklem kullanımı OA risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Çömelerek çalışanlarda diz OA 2 kat daha fazla saptanmıştır. Özellikle kilolu ve taşıma-kaldırma işi yapanlarda risk daha da artmaktadır (27).

Periartiküler kas güçlendirmesi şeklinde yapılan fiziksel aktivite, eklem stabilizasyonunda yararlı olmasına rağmen eğer eklem üzerine aşırı yük bindiriyorsa zararlı olma potansiyeline sahiptir. Daha yüksek fiziksel aktivitesi olanlarda kıkırdak, menisküs ve ligaman anomalileri için daha yüksek risk mevcuttur (14).

Mekanik Faktörler: Kas kuvvetsizliği ve atrofi diz OA ile ilişkilidir. OA'da ağrı nedeniyle kullanmamaya bağlı kas gücü ve proprioepsiyonda azalma gelişir (14). Kuadriseps kas kuvvetindeki azalma patellanın laterale tiltine neden olmaktadır. Bu da patellofemoral eklemden kıkırdak kaybına zemin hazırlamaktadır (28).

Dizilim: Dizde dizilim yük dağılımının anahtar belirleyicisidir. Dizilim bozukluğu ilerleyici diz OA için en önemli belirleyicilerden biridir. Varus deformitesinde diz medialine, valgus deformitesinde diz lateraline aşırı yük biner. Dizilim bozukluklarından femoral anteversiyon iliotal bantı gerer. Gergin iliotal bant dizde valgus vektörünü artırarak patellanın laterale çekilmesini kolaylaştırır ve patellofemoral eklem stresini artırır. Bu durum patellar subluksasyona, kıkırdak hasarına, kondromalazi patella ve patellar stres kırığına neden olabilmektedir (29).

Laksisite: Diz laksisitesi diz OA gelişimi ve ilerlemesinde diğer potansiyel risk faktörüdür.

Yaralanma ve Cerrahi: Eklemde ciddi yaralanmaları, özellikle transartiküler kırık, menisektomi gerektiren menisküs yırtıkları veya ön çapraz bağ yaralanmaları gelecekte OA gelişme riskini artırır (14). Ön çapraz bağ rüptürü, en sık rastlanan ligamantöz diz yaralanmasıdır. Travma sonrası ön çapraz bağ rüptürü ile eş zamanlı medial kollateral bağ ve medial menisküs rüptürünün gelişmesi O'Donoghue triadı olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda eklem cerrahisi endikasyonu vardır. Aksi halde diz OA gelişim riskine neden olabilmektedir (30).

OA risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak da 2'ye ayrılır (14) (Şekil-1).



Şekil-1: OA risk faktörleri

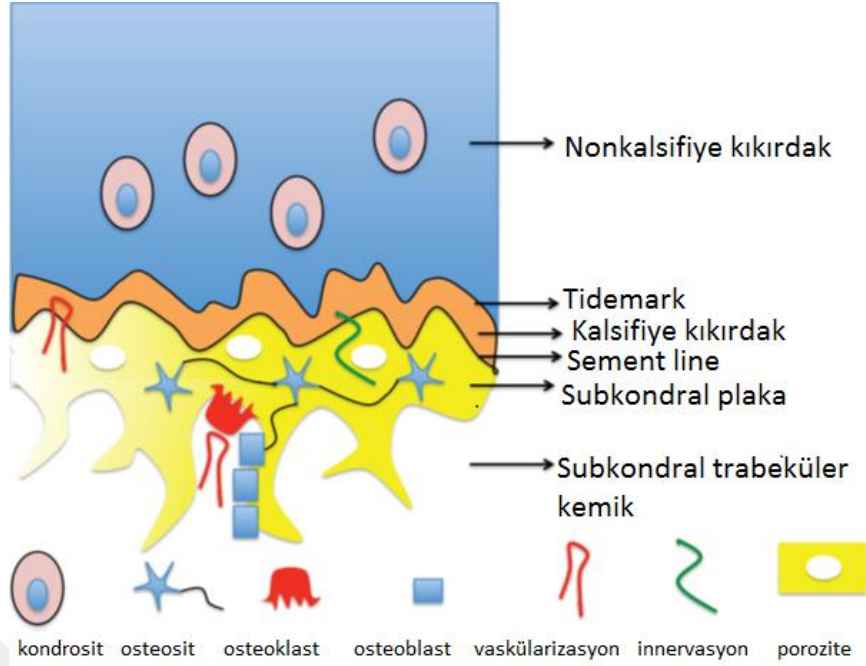
Patogenez

OA, başlangıçta eklem kıkırdak hastalığı olarak bilinirdi. Fakat son araştırmalar OA'nın sadece eklem kıkırdağını değil, tüm eklem yapılarını ilgilendiren bir hastalık olduğunu göstermektedir. Eklem kıkırdak kaybının primer değişim olduğu düşünülmektedir. Hücresel değişiklikler ve biyomekanik stres sonucu subkondral kemik remodellingi, osteofit formasyonu, kemik iliği lezyonları, sinoviyum değişikliği, eklem kapsülü, ligaman ve kas yırtılması gibi çeşitli sekonder değişimler de meydana gelmektedir (2).

Eklem Kıkırdağı: Osteoartritin en önemli göstergesi kıkırdak hasarıdır. Çoğu hastada kıkırdak hasarını başlatan etken, normal eklem üzerine binen anormal mekanik yüklenmelerdir. Daha nadir, yapısal olarak anormal olan kıkırdağa normal yüklenmeler sonucu gelişebilir (31).

Eklem fonksiyonlarında önemli rolü olan eklem kıkırdağı, mekanik yükün eklem yüzeylerine eşit olarak dağıtılmasını ve sürtünmenin azaltılmasını sağlar. Normal eklem kıkırdağı hiyalin kıkırdaktan meydana gelir ve kan damarları, lenfatikleri ve innervasyonu yoktur. Eklem kıkırdağı kondrositler ile temel olarak proteoglikan ve kollajen lifleri içeren ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Kondrositler mekanik yüklenmeye hassas hücrelerdir, ayrıca bazı sitokinleri, kemokinleri ve diğer inflamatuvar mediyatörleri sentezleme yeteneğine de sahiptirler (32). Proteoglikan ise bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan (GAG) oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Kıkırdaktaki proteoglikanların büyük bir bölümünü oluşturan agrekan, bir protein çekirdeğe kovalan bağlarla bağlanmış olan kondroitin-6 sülfat, kondroitin-4 sülfat ve keratan sülfat moleküllerini içerir (33).

Eklem kıkırdağının en derin tabakası olan kalsifiye kıkırdak tabakası, hiyalin kıkırdağı kortikal yapıdaki subkondral kemikten ayırır. Bu tabaka kıkırdağın kemikle bağlantısını sağlayan özellikler taşır. Sınır tayin edici durumundan ötürü kalsifiye kıkırdak tabakaya tidemark denir (34) (Şekil-2).



Şekil-2: Kemik-kıkırdak bileşkesindeki hücreler ve anatomi

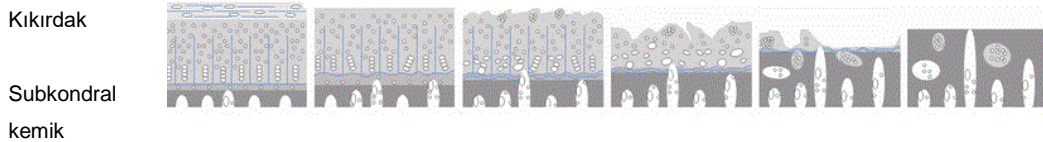
OA'da kondrositlerin ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlama görevi bozulmuştur. Kıkırdak yapım ve yıkım arasındaki dengesizliği neyin başlattığı tam olarak bilinmiyor. Ancak ilk yıkıcı aktivitenin disintegrin-metalloproteinaz (ADAMTS) ailesinin üyesi olan agrekanazlar tarafından agrekanın parçalanması olduğu bilinmektedir (35). Agrekanaz aktivitesi ile proteoglikan miktarı azalır ve GAG zincirlerinin boyu kısalmır. Yeni sentezlenen proteoglikanlar immatür kıkırdakta olduğu gibi ekstrasellüler matrikste agregatlar şeklinde toplanır ve GAG zinciri daha da kısalmır. Geç dönem OA'da keratan sülfat azalırken, kondroitin-4 sülfat/kondroitin-6 sülfat oranı artar (36).

Travma sonucu meydana gelen inflamasyon, mikrofraktür ve enzimatik aktivitede artış inflamasyon mediatörü olan aşınma partiküllerinin oluşumuna neden olur. Sinovyal makrofajlar tarafından da alınan kollajen ve proteoglikan parçalanmasından gelen moleküller, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu sitokinler MMP'lerin daha fazla salınmasına ve tip II kollajen üretiminin engellenmesine yol açar, böylece kıkırdak yıkımı artar (2). IL-1 α , Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ederek OA

kıkırdağında sklerostin (SOST) tarafından inhibe edilen kıkırdak dejenerasyonunu artırır. Wnt/ β -kateninin, kıkırdak matrisindeki bozunmayı kolaylaştıran transkripsiyon faktörü 2 (RUNX-2), MMP-13, ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 gibi OA patogenezinde yer alan çeşitli faktörlerin ekspresyon düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (37,38).

Homeostazın bu şekilde bozulması su içeriğinin artmasına ve ekstrasellüler matriksin proteoglikan içeriğinin azalmasına neden olur. Tip II kollajen sentezinde azalma, önceden var olan kollajenin parçalanması ve rejenerasyonun yetersiz oluşu sonucu kollajen ağı zayıflar (2).

Osteoartritik kıkırdak anabolik ve katabolik aktivitede artış ile karakterizedir. Başlangıçta, matriks moleküllerinin artan sentezi (kollajen, proteoglikanlar ve hiyalüronat) ve kıkırdağın daha derin katmanlarındaki kondrositlerin proliferasyonu gibi telafi mekanizmaları eklem kıkırdağının bütünlüğünü korumaktadır. Fakat sonunda kondrosit kaybı ve ekstrasellüler matriksdeki değişiklikler baskın hale gelir ve osteoartritik değişiklikler oluşur. Eklem kıkırdağındaki ilk dejeneratif değişiklikler kıkırdak yumuşaması ve histolojik olarak fibriler bir görünümdür. Sonrasında fissürleşme ve kıkırdak kalınlığında azalma meydana gelir. Kıkırdak tamamen tahrip olduğunda alttaki subkondral kemik tabakası dejenerasyona maruz kalır (2) (Şekil-3).



Şekil-3: OA histopatolojik progresyonu

Subkondral Kemik: Subkondral kemik plakası, altta yatan trabeküler kemik ve kemik iliği alanından oluşur. Subkondral kemik plakası kalsifiye kıkırdak bölgesi ile eklem kıkırdağından ayrılır. OA'da eklem kıkırdağı kaybının birincil değişim olduğu düşünülmeyle birlikte hücresel değişiklikler ve biyomekanik streslerin kombinasyonu sonucu sekonder değişim olarak subkondral kemik değişiklikleri de meydana gelmektedir. Subkondral kemikteki değişiklikler, kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu ile karakterize hücresel düzeyde remodelling sonucu oluşur. OA'da subkondral

kemik kalınlığında erken dönemlerde azalma, geç dönemde ise progresif artış, eklem kenarlarında yeni kemik oluşumları (osteofitler), subkondral kemik kisti oluşumu ve trabeküler kemik yapısında değişiklikler görülür (2).

Erken dönemde trabeküler kemik kaybını gösteren N-telopeptid (Ntx) ve C-telopeptid (Ctx) düzeyleri artar (39). Kondrosit hasarı sonucu osteoklastogenez indükleyici faktör olan nükleer faktör κ -B ligandının reseptör aktivatör (RANKL) salınımı artar. RANKL'nin artmış ekspresyonu, OA'nın erken evrelerinde subkondral kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur (40).

OA'da subkondral kemikten anormal yapıda tip 1 kollajen salınımı sonucu subkondral kemikte hipomineralizasyon gelişir. Hipomineralizasyon sonucu subkondral kemiğin enerjiyi absorbe etme ve dağıtma yeteneği azalır böylece eklem yoluyla iletilen kuvvetler artar ve eklem yüzeyi deformasyona yatkınlaşır (2).

Enkondral ossifikasyon yoluyla osteofit oluşumu ve subkondral skleroz görülür. Doku büyüme faktörü- β 'nin (TGF- β) osteofitlerde miktarının arttığı ve osteofit oluşumunu indüklediği gözlenmiştir (41). Osteofit lokalizasyonunun eklem yüklenme bölgelerinde olması, oluşumlarında lokal mekanik faktörlerin de rolü olduğunu kuvvetle desteklemektedir. OA'da Wnt sinyalleri kondrositlerin, osteoblastların ve osteoklastların biyolojisinde kritik rollere sahiptirler. Wnt/ β -katenin sinyalini olumlu yönde etkileyen mutasyonlar da artmış enkondral kemikleşme veya daha fazla kortikal ve trabeküler kemik oluşumuna neden olur (42).

OA'da subkondral kemikte görülen bir diğer değişiklik olan kemik iliği lezyonları; ödem, kemik iliği nekrozu, fibrozis ve trabeküler anormalliklerden oluşan dejeneratif lezyonlardır. Bu değişiklikler artmış metabolik aktivitenin göstergesi olup, kalıcılıkları lokal kırıldak hasarıyla ve kırıldak kaybının kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir (2).

Sinovyal İnflamasyon: OA'da hem erken hem de geç dönemlerinde sık görülür, kırıldak kaybının şiddet ve progresyonu ile ilişkilidir. Kırıldak ve kemik hasarı komşuluğundaki bölgelerde görülür. Sinovyal membranda mononükleer hücre infiltrasyonu ile IL-1 β , TNF- α , kemokinler gibi

proinflamatuar mediatörlerin salınımı sonucu kıkırdak harabiyeti hızlanır (43). Kıkırdak yıkım ürünleri sinovyal hücrelerden kollajenaz ve diğer hidrolitik enzimlerin salınmasını uyararak sinovyal membranda vasküler hiperplaziye yol açar (44).

Bifosfonatların kıkırdak üzerine etkisi;

Bifosfonatlar, osteoklastlar üzerinde doğrudan inhibisyon etkisiyle kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için en sık kullanılan terapötik maddelerdir. Kemik rezorpsiyon inhibisyonu ile subkondral kemik remodellingini geciktirerek osteofit ve skleroz oluşumunu azaltığı düşünülmektedir (45). Hayvan modelleriyle yapılmış çeşitli çalışmalarda kemik döngüsünü baskılamak için bifosfanat verilmiş ve etkisi araştırılmıştır. Ön çapraz bağ lezyonu yaparak oluşturulan OA modelinde alendronatın kıkırdak iyileştirici etkileri histolojik olarak gösterilmiştir. Histolojik düzelmenin yanısıra kemik döngüsü ve kıkırdak yıkım belirteçleri de azalmıştır (46).

Osteoartritin Sınıflandırılması (47)

1)İdiyopatik (Primer)

A- Lokalize

El: Heberden ve Bouchard nodülleri, eroziv interfalangeal (nodal, non-nodal)

Ayak: Halluks valgus, halluks rigidus, çekiç parmak, cock-up parmak, talonaviküler

Diz: Medial kompartman, lateral kompartman, patellofemoral kompartman

Kalça: Eksentrik (superior), konsantrik (aksiyel ve medial), diffüz (koksa senilis)

Omurga: Apofizer eklemler, intervertebral disk, spondilozis (osteofitler)

Diğer bölgeler (tekil olarak): Akromiyoklaviküler, glenohumeral, tibiotalar, temporomandibular

B- Generalize: 3 veya daha fazla alanı etkiler

C- Hereditör

Alt Gruplar (Varyant)

Generalize OA
Erozif inflamatuvar OA
Diffüz idiopatik hiperosklerozi (DISH)
Kondromalazi patella

2) Sekonder

A-Travma

Akut: Majör eklem travması (intraartiküler kırık)
Kronik: Eklem cerrahisi (menisektomi)

B-Konjenital veya gelişimsel hastalıklar

Lokalize: Leg-Calve-Perthes, konjenital kalça çıkığı, epifiz kayması, asetabuler displazi, protrüzyo asetabuli
Mekanik faktörler: Ekstremiteler arası uzunluk farkı, valgus/varus deformitesi, hipermobilité sendromu
Kemik displazileri: Epifizyal displazi, spondiloepifizyal displazi, osteokondrodistrofi
Kollagenozlar: Stickler sendromu
Blount hastalığı
Hipermobilité sendromu
Morquio sendromu

C- Metabolik hastalıklar

Okronozis (alkaptonuri)
Hemokromatozis
Wilson hastalığı
Gaucher hastalığı

D- Endokrin hastalıklar

Akromegali
Hiperparatirodizm
Diabetes melitus (DM)
Obezite
Hipotirodizm

E- Kalsiyum depo hastalıkları ve diğer kristal artropatileri

Kalsiyum pirofosfat dihidrat depozisyonu, hidroksiapatit artropatisi, oktakalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat

Gut

F- Diğer kemik ve eklem hastalıkları

Lokalize: Kırık, avasküler lezyon (osteonekroz), enfeksiyon, gut.

Diffüz: Romatoid artrit, paget, osteopetrozis, osteokondritis

G- Nöropatik artropati

Tabes Dorsalis, DM, diğer nöropatiler, intraartiküler steroid aşırı kullanımı

H- Endemik bozukluklar

Kashin-Beck, mseleni, malmad hastalığı, Handigodu hastalığı

I- Sınıflanamayan durumlar

Donma, Hemoglobinopatiler

Klinik Özellikler

OA'nın klinik özellikleri, ağrı, sertlik, hareket kısıtlılığı, krepitasyon, zaman zaman değişik derecelerde inflamasyon ve efüzyon, engellilik, fonksiyonel yetersizlik, günlük yaşam aktivitelerinde kayıp, yaşam kalitesinde bozulmayı içerir.

Ağrı: Karakteristik olarak dinlenmeyle azalır, aktivite ve ekleme yüklenmenin artmasıyla şiddetlenir. İleri olgularda dinlenme ve uyku sırasında da ağrı ortaya çıkabilir ve uykuyu bozabilir. OA ağrısının birçok nedeni vardır. Eklem instabilitesi, menisküs yırtığı, osteofitlerin basısı, sinovyum kanlanması azalması, tendon ya da ligamanlardaki yapısal değişiklikler osteoartrit ağrının en yaygın nedenleridir. Periostal gerginlik, entezit, bursit, osseöz hipertansiyon, ligamantöz gerginlik, kapsül gerginliği, sinovyal iskemi, sinovit, kas kaynaklı ağrılar da görülebilir. Eklem kırıkdağı avasküler ve anöral olduğundan, doğrudan ağrı kaynağı değildir. Subkondral kemik, periost, periartiküler ligamanlar, periartiküler kaslar, sinovyum ve eklem kapsülü ise zengin innervasyona sahiptir ve önemli nosiseptif kaynaklardır (48).

Tutukluk: Eklemlerde genellikle sabahları ya da uzun süreli dinlenme döneminden sonra ortaya çıkan gerginlik hissidir. Süre çoğunlukla yarım saati

geçmez. Eklemdeki dejenere kıkırdak veya menisküs döküntüleri, nispeten sert artiküler yüzeylerde artmış yapışkanlık, kas güçsüzlüğü ya da doku iltihabı nedeniyle tutululuk hissi gelişmektedir (49).

Hareket kısıtlılığı: Eklem içinde sinovyal sıvı artışı, serbest fragmanlar ya da osteofitlere bağlı eklem hareketleri azalır (50).

Krepitasyon: Hasarlı kıkırdak yüzeylerinin düzgün kıkırdak yüzeylerinde kayma hareketini engellemesi sonucu oluşur.

Atrofi: Ağrı ve buna bağlı immobilizasyon, periartiküler kaslarda atrofiye ve güçsüzlüğe neden olur (50).

Şekil Bozukluğu: Küçük eklemlerde subluksasyonlar, büyük eklemlerde varus/valgus şeklindeki açısal deformiteler görülebilir. Genu varum ve valgus en iyi hasta ayakta iken değerlendirilir.

İnstabilite: Eklem kıkırdağının yokluğu, periartiküler yapısal değişiklikler ve eklem çevresi kaslardaki güç kaybına bağlı gelişebilir.

Laboratuvar

Primer osteoartritli hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası normal sınırlar içindedir. Sinovyal sıvıda bugüne kadar osteoartrite spesifik bir özellik bulunmamıştır. Genel olarak OA sinovyal sıvısı soluk sarı renkli, berrak ve normal vizkositeye sahiptir. Beyaz küre sayısı genellikle mm³'te 1500'den azdır (51). İdrar C-terminal telopeptid (CTX-II) ve serum kıkırdak oligometrik matriks protein (COMP) kıkırdak yıkımını gösteren en iyi belirteçlerdir.

C-terminal telopeptid (CTX-II); OA başlangıcında, kollajenin kollajenazlarla yıkıma uğraması sonucu açığa çıkar. Birçok çalışmada, OA'lı hastalarda özellikle idrar seviyeleri kontrollere göre yüksek bulunmuş ve tanısal belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (52).

Kıkırdak oligometrik matriks protein (COMP); Kıkırdağın ekstrasellüler matriksinde kollajenlere bağlı beş alt ünitenin oluşturduğu trombospondin ailesinden bir proteindir. Eklem kıkırdağı dışında bağ, tendon ve sinovyal dokuda bulunur (53). Pek çok çalışmada OA'lı hastaların vücut sıvılarında COMP seviyelerinin arttığı, yüksek COMP düzeylerinin eklem

aralığındaki daralmayı, osteofit oluşumunu ve kıkırdak kaybını öngörebildiği gösterilmiştir (53).

Radyoloji

Osteoartritte sıklıkla başvuru olan görüntüleme yöntemleri direkt grafi, ultrason (US) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG).

Konvansiyonel Radyografi: Direkt grafi ile eklem aralığında daralma, vakum fenomeni, subkondral skleroz, subkondral kist, osteofit oluşumları, sinovyal osteokondromlar ya da eklem içi serbest fragmanlar/kalsifikasyonlar, deformiteler ve subluksasyonlar saptanabilir. Eklem içi yapıları (menisküs, ligaman vb.) değerlendirmede, kıkırdak ve sinovyum değerlendirmesinde yetersizdir. Erken evrede morfolojik değişiklikleri yansıtamaması dezavantajdır. Diz OA'lı hastalarda radyolojik ilerlemeyi değerlendirmek için Kellgren ve Lawrence'ın (K-L) tanımladığı radyolojik evreleme skalası kullanılmaktadır (Tablo-1) (54).

Tablo-1: Diz OA radyolojik evreleme

Kellgren ve Lawrence Radyolojik Evrelemesi
Evre 0 Normal
Evre 1 Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit
Evre 2 Kesin osteofit, olası eklem aralığı daralması
Evre 3 Orta derecede multipl osteofit, kesin eklem aralığı daralması, skleroz başlangıcı
Evre 4 Eklem aralığında ileri derecede daralma, şiddetli skleroz, subkondral kistler

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG ile kıkırdak, kemik, kemik bütünlüğü, kemik iliği anormallikleri, kemik kistleri, marjinal ve santral osteofitler, ligamentlerdeki değişiklikler, sinovit-effüzyon, eklem faresi, eklem çevresi kist ve bursitler ayrıntılı olarak değerlendirilmektedir (55).

Diz Osteoartritte Ultrasonografi (US)

Kas iskelet sistem ultrasonografisi, kemik yüzeyler ve yumuşak dokuların (sinir, tendon, kas, ligaman, bursa vb.) yüksek çözünürlüklü görüntülerinin elde edilmesi amacıyla yüksek frekanslı ses dalgalarının (1-20

megahertz) kullanılmasıdır. Kas iskelet sistemini görüntülemeye US hastalar tarafından kabul gören, ucuz, doğru ve non-invaziv bir yöntemdir.

US sinoviyumu değerlendirmede yararlıdır. Sinovyal hipertrofi ya da proliferasyon durumlarını gösterebilir. Doppler ile birlikte yapıldığında kanlanma paternine bakılarak aktif sinovit yönünden yorum yapılabilir. Pratikte en sık kullanım yeri effüzyon varlığını ve yaklaşık miktarını saptamak, eklem çevresi kistik yapıları (Baker kisti, pes anserinus bursiti vb) değerlendirmektir. Sinovyal sıvıdan örnekleme yapılması durumlarında, kist ya da bursit aspirasyonlarında işleme kılavuzluk amacıyla da kullanılabilir (56). US ile eklem kıkırdağını değerlendirmek de mümkündür. Eklem kıkırdağı hiperekoik görünümde olan kemik korteksi ile yumuşak dokular arasında, yüksek oranda su içeren homojen anekoik bant şeklinde görünür. OA başlangıcında kıkırdağın ultrasonografik görünümü, yüzeydeki fibrilasyona bağlı keskin kontur kaybı ve kıkırdak matriksinin ekojenitesindeki değişikliklerle karakterizedir. Derin fissür veya yarıklar artmış ekojeniteye neden olur. Daha sonraki aşamalarda, kıkırdak tabakasının asimetrik daralması ve dejenerasyonun ilerlemesine bağlı kıkırdak kalınlığında azalma da US ile değerlendirilebilir (57). Çeşitli çalışmalarda femoral kıkırdak kalınlığının US ile gözlem içi ve gözlemciler arası güvenilirlik ile ölçülebileceği gösterilmiştir (58,59).

Kas iskelet sistemi görüntülemeye US kullanımının başlıca avantaj ve dezavantajları Tablo-2'de belirtilmiştir (60).

Tablo-2: US'nin avantaj ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Radyasyon riski yoktur• İnvaziv değildir• Güvenlidir, kontrendikasyonu yoktur• Hastalarca iyi tolere edilir• Ucuzdur• Kolay erişilebilir• Kısa değerlendirme süresi vardır• Dinamik inceleme olanağı sağlar• Hasta başı uygulama yapılabilir• Bir seansta birçok bölgeyi değerlendirilebilir	<ul style="list-style-type: none">• Kullanıcı bağımlıdır• Uzun süreli eğitim gerektirir• Sınırlı akustik penceresi vardır• Cihaz maliyeti pahalı olabilir.• Bazı anatomik yapıları görüntüleyemez (kemik dokuyu geçemez)

Tanı

En yaygın olarak Amerikan Romatoloji Cemiyeti (American College of Rheumatology, ACR) tarafından geliştirilen kriterler kullanılmaktadır (61).

Tablo-3: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

Diz OA için ACR Klinik Tanı Kriterleri
1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3. Dizde ≤ 30 dakika süreli sabah tutukluğu
4. Yaş ≥ 38
5. Fizik muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi
OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 kriterlerinin varlığı gereklidir

Diz OA için ACR Klinik, Radyolojik ve laboratuvar Tanı Kriterleri
1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyografik osteofitler
3. OA için tipik sinovyal sıvı analizi
4. Yaş ≥ 40
5. Dizde ≤ 30 dakika süreli sabah tutukluğu
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
OA tanısı için; 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerinin varlığı gereklidir

Ayırıcı Tanı

Diz OA'da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar;
Periartiküler hastalıklar; tendinit, bursit
Ligaman hasarı; sprain
Kıkırdak hasarı, menisküs yırtığı
Kemik hastalığı; kırık, malignite, iyi huylu kemik tümörleri, Paget hastalığı, osteomalazi
Kas hastalıkları; kontüzyon, hematoma, piyomyozit, diyabetik kas infarktı
Cilt ve cilt altı dokuların hastalıkları; selülit, pannikülit, fasiit

Nöropatik ağrı

Yansıyan ağrı; kalça patolojisine bağlı dizde ağrı

Yayılan ağrı (radikülopati)

İskemik ağrı; klodikasyon, tromboembolik hastalık, vaskülit

Osteoporoz

Tanım

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (3).

Epidemiyoloji

Günümüzde OP'nin dünyada 200 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. 2000 yılında kardiyovasküler ve onkolojik hastalıklardan sonra dünyada üçüncü önemli toplumsal hastalık olduğu belirlenmiştir ve 2020'ye kadar da ikinci sırada yer alması beklenmektedir (62). OP, dünyadaki yaygınlığı yüksek olduğundan halk sağlığı için büyük bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (63).

Kemik rezorpsiyonu yaşlanma sonucu ortaya çıkan doğal bir olaydır. OP, herhangi bir yaşta erkek ve kadınları etkileyebilmektedir. Fakat daha yaygın olarak postmenopozal ve 50 yaşın üzerindeki kadınları etkiler (64). OP, kadınlarda erkeklerden daha yaygındır; 50 yaş üstündeki osteoporotik kadınların %50'si ve erkeklerin %25'inde yaşamları boyunca osteoporozla ilgili kırık riski mevcuttur (65). Kırılma riski her iki cinsiyette de yaşla birlikte artar ve kemik mineral dansitesinde azalma ile ilişkilidir (66).

Türkiye'de kalça kırığı ve osteoporoz prevalansını belirlemek amacıyla yapılan FRAKTÜRK çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de 50 yaş ve üzeri kişilerin %50'sinde osteopeni, %25'inde osteoporoz saptanmıştır (67).

Risk Faktörleri

Kanada Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre OP majör ve minör risk faktörleri olarak 2'ye ayrılmıştır (68) (Tablo-4).

Tablo-4: Kanada Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre OP majör ve minör risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Yaş> 65 yaş	Romatoid artrit
Vertebral kompresyon kırığı	Geçmişte hipertiroidi hikayesi
40 yaş sonrası frajilite kırığı	Uzun süre antikonvülsan tedavi
Ailede kırık hikayesi olması	Diyetle yetersiz kalsiyum alımı
3 aydan uzun süre steroid kullanımı	Sigara içmek
Malabsorbsiyon sendromu	Fazla alkol kullanmak
Düşmeye yatkınlık	Fazla kafein (kahve) tüketimi
Hipogonadizm	Kilo<57 kg (BMI<19 kg/m ²)
Erken menopoz (<45 yaş)	Kilo kaybı (25 yaşındaki ağırlığının %10 daha fazlasının kaybı)
Primer hiperparatiroidizm	Kronik heparin tedavisi
X-ray'de osteopeni görünümü	

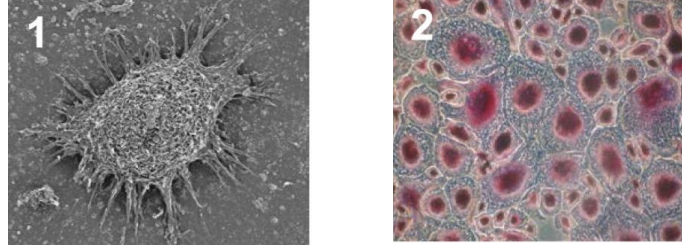
DSÖ tarafından FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) olarak anılan ve osteoporotik kırık riski hesaplanmasında kullanılan web tabanlı logaritmik bir tablo geliştirilmiştir (69). FRAX, klinik risk faktörleriyle femur boynu KMY ölçümünün ya da T skorunun kullanıldığı bireysel hasta modellerini temel alır. FRAX bu risk faktörlerini kullanarak 10 yıllık kalça kırığı ve major osteoporotik kırık olasılığını hesaplar. FRAX risk değerlendirmesi yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, mevcut sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit öyküsü, sekonder osteoporoz ile ilişkili hastalık, alkol tüketimi öyküsü ve femur boynu KMY değeri (g/cm²) parametrelerini içermektedir.

Osteoporoz Patogenezi

Osteoporozun patogenezi doku, hücresel ve moleküler düzeydeki proseslerle bağlantılıdır. Hücresel seviyede, ana kemik hücre tipleri olan kemik oluşturan osteoblastlar ve kemik yıkıcı osteoklastlar arasındaki iletişim ve bağlanma en küçük fonksiyonel birimi oluşturmaktadır (70).

Osteoklat ve Kemik Rezorpsiyonu

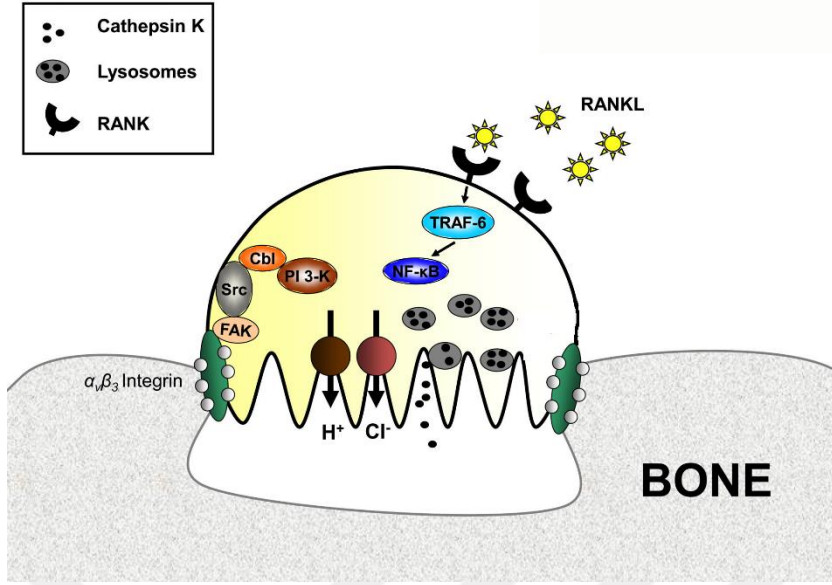
Osteoklastlar, hematopoietik kök hücrelerden köken alır, monositler ve makrofajlarla yakından ilişkilidir (70) (Şekil-4).



Şekil-4: Osteoklast histolojisi

Osteoklast prekürsör hücrelerinin tamamen aktifleştirilmiş çok çekirdekli osteoklastlara farklılaşması, RANK-L ve TNF ailesinin bir üyesi olan makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) rolüne bağlıdır.

RANK-L, kemik yapıcı osteoblastların yanı sıra kemik iliği stromal hücreleri tarafından da bol miktarda eksprese edilir. RANK, preosteoklastlara RANK-L'nin bağlanmasını sağlayan tek reseptördür, T ve B lenfositleri ile öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunur. RANK'ın RANK-L tarafından uyarılması öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmelerini sağlar. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonu indüklenir (Şekil-5). Osteoprotegerin (OPG), RANK-L'nin doğal olarak oluşan antagonistidir. RANK-L'ye bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller (70). Çeşitli hormonlar ve inflamatuvar sitokinler RANK-L yolu ile osteoklast biyolojisini modüle eder (71). Romatoid artrit, periodontal hastalık, multipl miyelom ve osteolitik kemik metastazı gibi immünolojik ve malign kemik hastalıkları yüksek RANK-L aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (72).

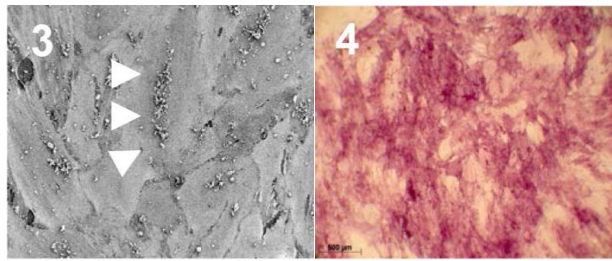


Şekil-5: RANK-RANKL aktivasyonu

Katepsin K, osteoklastın kemik matriks rezorpsiyonu için gereken önemli bir sistein proteinaz enzimidir. Katepsin K, mikroçatlaklarda biriken kalitesiz kemiğin osteoklastlar tarafından rezorpsiyonu açısından kritik öneme sahiptir (70).

Osteoblast ve Kemik Formasyonu

Osteoblast, mezenşimal kök hücrelerden farklılaşan kemik yapımını sağlayan bir hücredir (Şekil-6).



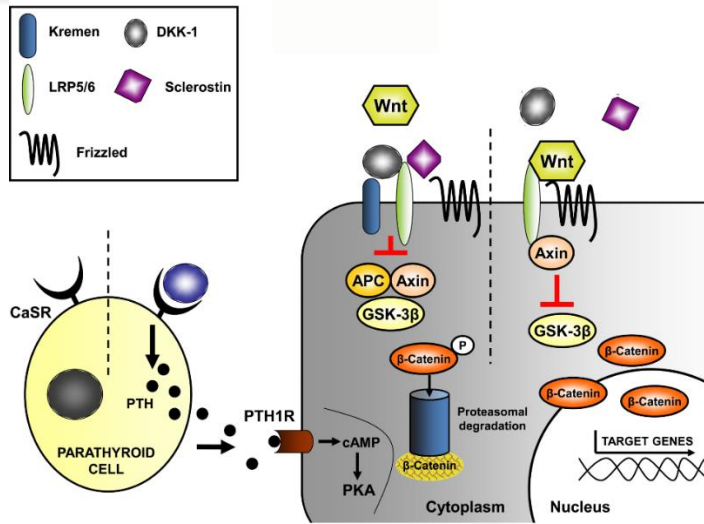
Şekil-6: Osteoblast histolojisi

Osteoblastlar, başta kollajen olmak üzere tüm kemik matriks elemanlarının sentezini, organizasyonunu ve mineralizasyonunu yaparlar. Osteoblastlar tarafından sentezlenen matriks elemanları; Tip 1 kollajen, kemik sialoproteini, osteopontin, osteokalsin, osteonektin ve proteoglikanlardır.

Kemik matriks elemanları D vitamini, kalsiyum ve fosfatın etkisi altında mineralleşir (70).

Paratiroid bezindeki kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR), serum kalsiyum düzeylerini fizyolojik aralıkta tutmak için PTH salımını kontrol eder. Hipokalsemide, serum kalsiyum düzeylerini yükseltmek için CaSR stimüle olur ve PTH salımını uyarılır, hiperkalsemide ters durum söz konusudur. PTH aralıklı verildiğinde (postmenopozal OP tedavisinde 1-34 PTH fragmanı olarak) kemik iliği hücrelerini etkileyerek osteoblast prekürsörlerinin fonksiyonel yani matriks sentez eden olgun osteoblastlara dönüşmesini sağladığı gibi, sayılarını artırarak ve apoptozu önleyerek de trabeküler kemik kütlelerinde artışa neden olur. Sürekli olarak verildiğinde ise kemik rezorpsiyonunu uyarır (73).

Moleküler seviyede, Wnt/ β -katenin yolağının aktivasyonu, osteoblastik farklılaşmanın ana anahtardır. Bu anahtar anabolik yolak, Wnt inhibitörü olan Dickkopf-1 (Dkk-1) ve Wnt reseptörü LRP-5'e bağlanıp bloke eden Sklerostin tarafından inhibe edilir (74) (Şekil-7).



Şekil-7: Wnt/ β -katenin sinyalizasyonu

OA-OP arasında kompleks ilişkiler mevcuttur. OA ve OP patogenezinde yer alan yollara bakıldığında; Wnt/ β -katenin sinyalizasyonu OA'da kırık derejelerinde bulunurken osteoblastik aktiviteyi artırarak OP'yi önler.

Dolayısıyla OA-OP'nin negatif ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak aynı zamanda OA'da erken dönemde artmış RANK/RANK-L aktivasyonu ise OP patogenezinde rol oynamaktadır.

OP patogenezinde rol oynayan faktörler;

1) Doruk Kemik Kütlesi: Genellikle normal büyümenin sonucunda elde edilen ve kemik kaybı başlamadan önce sahip olunan en yüksek kemik kütlesi olarak tanımlanır. Genetik, hormonal (seks hormonları, IGF-1) ve çevresel faktörlerden etkilenir (75).

2) Genetik Faktörler: Osteoporotik fraktür risklerinden kalıtsal komponente sahip olan faktörlerin femur boyun geometrisi ve kalça aksis uzunluğu, kemiğin ultrason özellikleri, doruk kemik kütlesi, menarş yaşı, menopoz yaşı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (76).

3) Yaş: Yaşlanma ile her iki cinsiyette seks steroidlerinin azalması (kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron ve östrojen), fizyolojik sekonder hiperparatiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, immobilizasyon, böbrekte ve deride D vitamini hidrosilasyonunun azalması, barsaklarda D vitamini direnç sonucu osteoporoz gözlenir (77).

Sistemik Hormonlar;

4) Östrojen: Östrojen eksikliğinde kemik kaybı hücre ve moleküler mekanizmalar ile olmaktadır. Östrojen eksikliğinde RANK-L artar ve osteoklast farklılaşması artarak aktive olur, RANK-L/Osteoprotegerin oranı kemik rezorpsiyonu yönünde değişir.

Östrojen aynı zamanda kemik iliği stromal mononükleer hücrelerin ve osteoblastlardan osteoklast aktivitesini kontrol eden sitokinlerin üretimini düzenler. IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF ve prostoglandinler gibi kemik rezorptif etkili sitokinlerin üretimini baskılar (63).

5) Testosteron: Testosteron antirezorptif etkilidir. Osteoblastik hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır (78).

6) D Vitamini: D vitamini aktif metaboliti olan 1,25 dihidrosikolekalsiferol (1,25 dihidroksi vitamin D) barsaklardan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır, kemik mineralizasyonunu ve direkt osteoblastik aktiviteyi uyarır (79).

7) Glukokortikoidler: İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi lokal büyüme faktörleri ve kollajen sentezini azaltırlar. Osteoklast apoptozisini erteleyerek kemik rezorbsiyonunu arttırlar. Böbrekte vitamin D hidroksilasyonunu inhibe ederler (63).

8) Beslenme: Proteinden zengin diyetler kalsiyumun idrarla atılımını arttırmaktadır. Diyetle aşırı tuz alınması kandaki iyonize kalsiyum düzeyini azaltarak ve idrarla atılımını arttırarak kemik üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir (80). Aşırı miktarda kahve tüketimi, barsaktan kalsiyum emilimini azaltır, böbrekten kalsiyum atılımını artırır. Çay tüketiminin KMY ile pozitif ilişkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır; günlük 300 ml (iki çay bardağı) ve üzeri çay tüketiminin kemik mineral yoğunluğu üzerinde pozitif etkisi olduğu belirlenmiştir (81, 82).

9) Sigara ve Alkol: Nikotin barsaklardan kalsiyum emilimini azalttığı, RANK-RANKL sistemi üzerine etkileri ve direkt kemik hücreleri üzerine toksik etkileri çalışmalarla gösterilmiştir. Kronik aşırı alkol tüketimi düşük kemik dansitesi ve osteoporotik kırıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (63).

10) Fiziksel Aktivite: Egzersiz, kemik kitlesinin korunmasında en önemli faktörlerden birisidir. Kompresif ve traktif güçlerin etkisi ile kemiğin dendritik hücreleri olan ve osteoblastik aktiviteyi sağlayan osteositler uyarılır (83).

Tanı

Osteoporoz teşhisi 3 metod ile yapılabilir (84).

1. Görüntüleme Yöntemleri
2. Biyokimyasal Belirteçler
3. Kemik Biyopsisi

Bu üç diyagnostik yöntemden en yararlısı görüntülemeye dayanan yöntemlerdir.

Görüntüleme Yöntemleri

1) Konvansiyonel Radyografi:

OP'nin radyografide görülen temel bulguları (84);

- Artmış radyolusensi
- Değişmiş trabeküler patern

- Kortikal incelme
- Fraktür ve deformiteler

2) Dual x-ray absorpsiyometri (DEXA): 1987’de kullanıma giren DEXA ile KMY ölçümü OP tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmektedir ve klinik pratikte en yaygın kullanılan tekniktir (85, 86). WHO, DEXA tekniği kullanarak osteopeni ve OP teşhisi için eşik düzeylerini tanımlamıştır (Tablo-5) (87). Nispeten ucuz olması, yaygın olarak bulunması, kısa tarama zamanı, düşük radyasyon yayması diğer tercih nedenlerini oluşturur.

Tablo-5: WHO’nun DEXA Ölçümlerine Dayanan Osteoporoz Tanısal Sınıflandırması

Normal	T-skoru ≥ -1 SD
Osteopeni	T-skoru -1 SD ile $-2,5$ SD arasında
Osteoporoz	T-skoru $\leq -2,5$ SD
Şiddetli Osteoporoz	T-skoru $\leq -2,5$ SD ve bir veya daha fazla sayıda kırığın radyolojik kanıtı

Günümüzde DEXA sonuçlarına dayanan OP teşhisi yapılırken KMY (gr/cm²) değerleri yerine T ve Z skorları kullanılmaktadır. T skoru, muayene edilen hastanın KMY ile standart genç erişkin (20-30 yaş) popülasyonun ortalama KMY arasındaki farkı standart deviasyon olarak tanımlar ve pik kemik kitlesini ifade eder. Z skoru ise hastanın KMY sonuçları ile aynı cinsiyet ve yaş grubundaki kontrollerin ortalama KMY farkını standart deviasyon olarak ifade eder.

DEXA ile ölçüm aksiyal ve periferik konumlardan yapılabilir.

Aksiyel ölçüm osteoporotik kırıkların sık olduğu lomber omurga ve proksimal femur bölgelerinden yapılır. Lomber omurga KMY ölçümleri; total lomber omurga (L1-L4), birbirinden ayrı vertebra düzeyleri ve vertebra düzeylerinin çeşitli kombinasyonlarından elde edilir. Proksimal femur KMY ölçümleri; femoral boyun, trokanter, Ward’s bölgesi, intertrokanterik bölge ve

total kalça ölçümü şeklinde gerçekleştirilir. Proksimal femur KMY, kalça kırığı için en iyi prediktördür (86).

Periferal ölçüm, distal radius ve kalkaneustan yapılır. Periferal ölçüm için küçük taşınabilir DEXA cihazları geliştirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı diz OA'sı olan kadın hastalarda OP'si olan ve olmayanların femoral kıkırdak kalınlıklarını US yardımıyla karşılaştırarak OP varlığı ile femoral kıkırdak kalınlığı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi, OA-OP ilişkisinin araştırılması ve OA'nın kliniği ile femoral kıkırdak kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Kükürtlü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Temmuz 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında diz ağrısı ile başvuran, klinik ve radyolojik olarak her iki dizine OA tanısı konulan ve OP açısından tetkik edilmiş (DEXA) 118 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçildi:

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) 50-75 yaş arası
- 2) Kadın cinsiyet
- 3) ACR kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı alan ve K-L radyolojik evrelemesine göre Evre 1-3 diz osteoartriti olan hastalar
- 4) Eş zamanlı DEXA ölçümü olanlar
- 5) Koopere olabilen hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1) K-L radyolojik evrelemesine göre Evre 4 diz osteoartriti olanlar
- 2) Diz eklemine yönelik cerrahi operasyon geçirilmesi
- 3) İnflamatuvar eklem hastalığı olanlar
- 4) Parezi veya pleji mevcudiyeti

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12/04/2016 tarih ve 2016-7/13 nolu kararı ile onaylandı. Çalışma kriterlerine uyan hastaların tümüne çalışmanın amacı anlatılıp gerekli izinleri alınarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Hastaların yaş, menopoz yaşları ve çay tüketimi (ml/gün), OP tedavi durumu sorgulandı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (kg/m²) hesaplandı. Hastaların ayrıntılı fizik muayenesi yapıldıktan sonra her iki dizine bölümümüzde bulunan ultrasonografi cihazı ile görüntüleme yapıldı ve sonuçları kaydedildi.

Değerlendirme Parametreleri:

Ağrı Değerlendirmesi

Hastaların istirahat ve hareket ağrısı Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak sorgulandı. 0: Hiç ağrı olmaması, 10: Çok şiddetli ağrı olarak düzenlenmiş 10 cm'lik bir ölçek üzerinde hastaların kendisine uygun ağrı düzeyini işaretlemeleri istendi.

Radyografik Değerlendirme

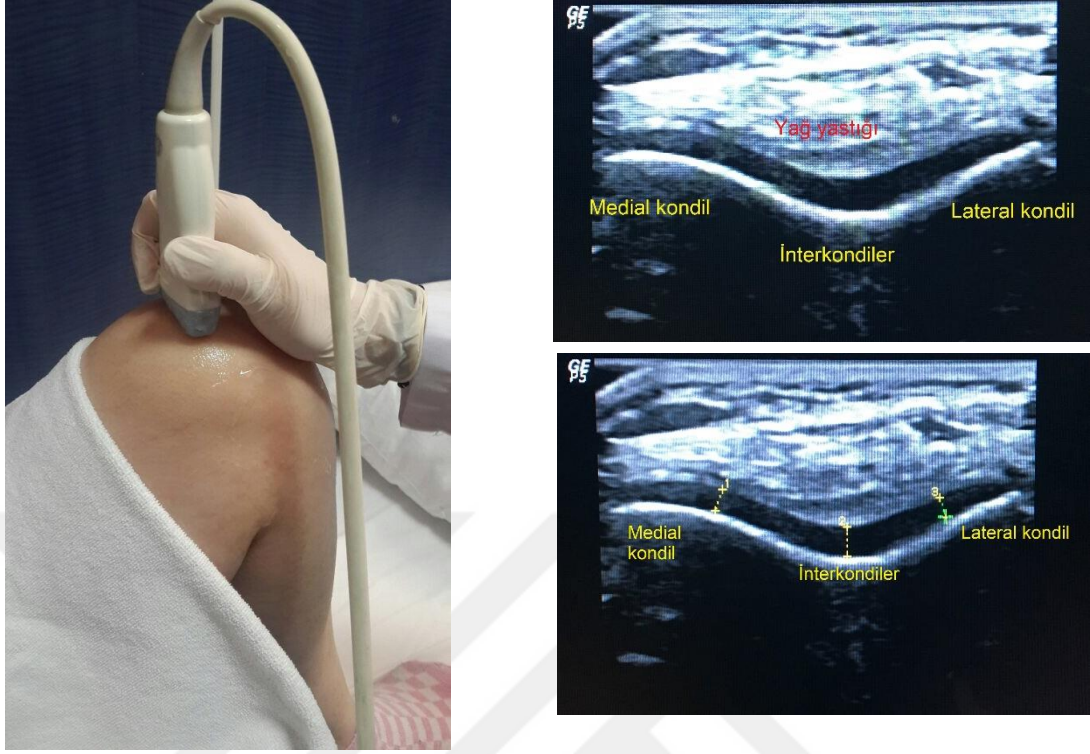
Diz OA radyografik değerlendirmesinde her iki diz ön-arka ve yan grafileri incelendi. Kellgren ve Lawrence radyolojik evreleme skalası kullanılarak OA derecelendirmesi yapıldı (54).

Ultrasonografik Değerlendirme

Ultrasonografik görüntüleme, UÜTF Kükürtlü FTR polikliniği bünyesinde mevcut olan 11-lineer transducer, GE Healthcare, Loqic P5 marka ultrasonografi cihazı ile sorumlu araştırmacı gözetiminde yardımcı araştırmacı tarafından hastalar polikliniğe başvurdukları gün içerisinde yapıldı.

Ultrason ile femoral kıkırdak kalınlık ölçümü için hasta muayene masasına supin pozisyonda yatırıldı, dizini mümkün olduğunca maksimum fleksiyona getirmesi sağlandı. Ultrason probu suprapatellar bölgeye aksiyal planda yerleştirildi.

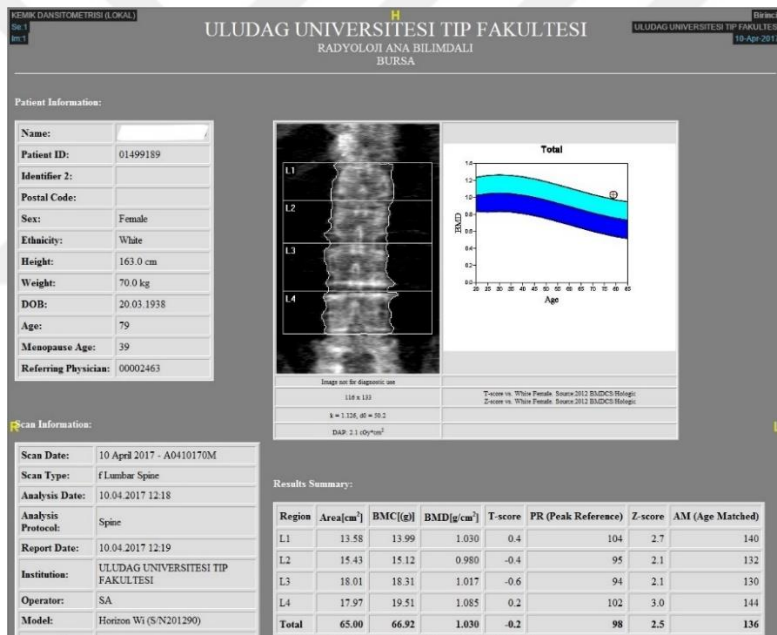
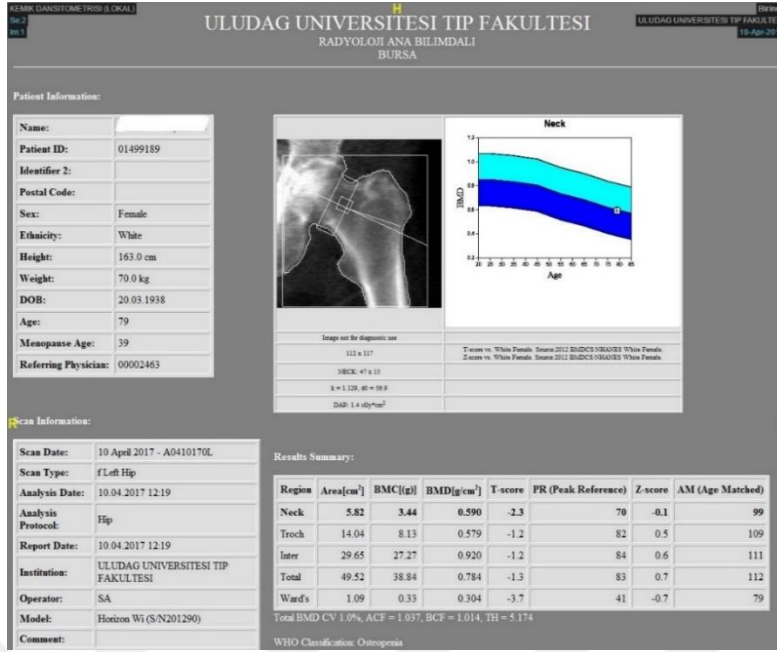
Ultrason ile femoral kıkırdak, kemik korteksi ve suprapatellar yağ arasındaki anekoik yapı olarak görselleştirildi. Femoral kıkırdak kalınlığı her iki diz için lateral, interkondiler ve medial orta noktalardan ölçüldü (58,59). Ortalama kıkırdak kalınlığı için 3 ölçümün aritmetik ortalaması hesaplandı (Şekil-8).



Şekil-8: Ultrasonografik değerlendirilmede diz ve probun pozisyonu ile femoral kırkırdak kalınlığının 3 yerden (medial, interkondiler ve lateral) ölçümü

Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirmesi

Tüm hastaların kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde Hologic Horizon Wi S/N 201290 cihazı ile çekilmiş DEXA ölçümleri kullanıldı. KMY değerlendirmesinde, WHO'nun OP sınıflandırmasına göre T skoru kriter olarak kullanıldı (87). Kalça total, Femur boyun ya da Lomber total T skoru -2,5 üzerinde olan hastalarda OP olmadığı, -2,5 ve altındaki değerleri olan hastalarda ise OP olduğu kabul edildi.



Şekil-9: Bir hastanın DEXA tetkiki

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)

WOMAC, kalça ve/veya diz osteoartrinde, osteoartritle ilişkili özürülülüğü değerlendiren bir sağlık durum ölçütüdür. Ağrı (5 soru), tutukluk (2 soru), fiziksel fonksiyon (17 soru) olmak üzere 3 bölümden ve 24 sorudan oluşmaktadır. Değerlendirmede her soru Likert skalasına göre 0-4 arasında

puanlanır. Ağrı için 0,50, tutukluk için 1,25, fiziksel fonksiyon için 0,147 düzeltme faktörü uygulanır. Elde edilen bu skorlar toplanarak total skor elde edilir. Skor yükseldikçe semptomlar kötüleşir, kısıtlanma artar ve genel sağlık durumu bozular. Anketin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (88).

Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36)

Kısa form-36 (KF-36) fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık ve genel sağlık olmak üzere 8 alt skalada 36 soru içeren, genel sağlık durumunu değerlendiren bir ölçektir (89). KF-36'nın skorlanması bir bilgisayar yazılımı ile yapılır. Skorlar 0-100 arasında değişmekte ve yüksek skorlar iyi sağlık durumunu, düşük skorlar kötü sağlık durumunu göstermektedir. KF-36'nın Türk hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (90).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle incelendi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uygunluk gösterenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerde ise medyan, minimum ve maksimum değerler ile birlikte raporlandı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde değerler olarak verildi. Normal dağılan bağımsız gruplar için Bağımsız İki Örneklem t-testi, normal dağılmayan bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik verilerin analizinde bağımsız gruplar için Ki-kare bağımsızlık testi, Yates düzeltilmeli Ki-kare testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarının ileri ikili karşılaştırmasında One-Way ANOVA düzeltilmesi yapıldı. Değişkenler arası ilişkiler normal dağılım gözlenen değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım gözlenmeyen değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılmayan değişkenler için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya diz osteoartritli toplam 118 kadın hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 58'inde osteoporoz mevcut iken (Grup 1), 60'ında osteoporoz yoktu (Grup 2). Gruplar arasında yaş ($p=0,516$), boy ($p=0,192$) ve menopoş yaşı ($p=0,282$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalar kilo ve VKİ açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$). OP olmayan hastaların kilo ve VKİ değerleri OP olanlara göre daha yüksek saptandı. OP olmayan hastalarda ortalama kilo $77\pm10,67$ ve ortanca VKİ $31,22(23-42)$, OP olanlarda ortalama kilo $69,10\pm10,82$ ve ortanca VKİ $27,51(20-40)$ idi (Tablo-6).

Tablo-6: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler (n=118)	OP olan-Grup 1 (n=58)	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	p değeri
Yaş (yıl)	64,5 (50-75)	62 (51-75)	0,516
Boy (m)	1,55 (1,40-1,73)	1,58 (1,40-1,69)	0,192
Menopoş yaşı (yıl)	46,67 \pm 5,42	45,53 \pm 6,00	0,282
Kilo (kg)	69,10 \pm 10,82	77,43 \pm 10,67	0,000
VKİ (kg/m ²)	27,51 (20-40)	31,22 (23-42)	0,000

Veriler ortalama \pm standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Gruplar sigara, kahve ve çay kullanımı açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında sigara ve kahve kullanımı açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), çay kullanımı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,031$). Çay kullanmayan hastalarda OP olma oranı %70,8 ($n=17$), OP olmama oranı %29,2 ($n=7$) idi (Tablo-7).

Tablo-7: Grupların çay kullanımı açısından karşılaştırılması

Çay tüketimi	OP olan-Grup 1 (n=58)	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	p değeri
Çay kullanan (≥ 300 ml/gün)	41 (%43,6)	53 (%56,4)	0,031
Çay kullanmayan (< 300 ml/gün)	17 (%70,8)	7 (%29,2)	

Sağ ve sol diz için kendi içerisinde ultrasonografik femoral medial, lateral, interkondiler ve ortalama kıkırdak kalınlığı ile K-L diz OA evrelemesi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-8.1, Tablo 8.2).

Tablo-8.1: Sağ diz femoral kıkırdak kalınlığı ile K-L evreleme arasındaki ilişki

Sağ diz K-L Evreleme	Medial Kıkırdak Kalınlığı (mm)	İnterkondiler Kıkırdak Kalınlığı (mm)	Lateral Kıkırdak Kalınlığı (mm)	Ortalama Kıkırdak Kalınlığı (mm)
Evre 1	1,35 \pm 0,33	1,83 \pm 0,46	1,48 \pm 0,29	1,55 \pm 0,29
Evre 2	1,44 \pm 0,42	1,74 \pm 0,58	1,55 \pm 0,48	1,58 \pm 0,42
Evre 3	1,47 \pm 0,56	1,70 \pm 0,71	1,66 \pm 0,60	1,61 \pm 0,50
p değeri	0,522	0,694	0,339	0,853

Tablo-8.2: Sol diz femoral kıkırdak kalınlığı ile K-L evreleme arasındaki ilişki

Sol diz K-L Evreleme	Medial Kıkırdak Kalınlığı (mm)	İnterkondiler Kıkırdak Kalınlığı (mm)	Lateral Kıkırdak Kalınlığı (mm)	Ortalama Kıkırdak Kalınlığı (mm)
Evre 1	1,37 (0,71-2,43)	1,77 (1,11-2,78)	1,50±0,35	1,51 (1,03-2,39)
Evre 2	1,37 (0,45-2,23)	1,66 (0,63-2,77)	1,40±0,39	1,50 (0,60-2,18)
Evre 3	1,29 (0,46-2,82)	1,55 (0,67-2,66)	1,39±0,56	1,49 (0,45-2,22)
p değeri	0,706	0,117	0,466	0,333

Gruplar K-L diz OA evrelemesine göre karşılaştırıldığında sağ dizde evreler arasında hasta sayısının dağılımı düzensiz olduğu için grup genelinde Evre ile OP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadı ($p=0,100$). Ancak Evre 1 ve Evre 3 grubu ayrı karşılaştırıldığında Evre ile OP arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,003$). OP olan grupta Evre 1 diz OA oranı %60,6 ($n=20$), OP olmayan grupta Evre 3 diz OA oranı %65,6 ($n=21$) fazla saptandı (Tablo-9.1, Tablo-9.2).

Tablo-9.1: Sağ diz için grupların K-L evrelemelerine göre karşılaştırılması

Sağ diz K-L Evreleme	OP olan-Grup 1 (n=58)	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	p değeri
Evre 1	20 (%60,6)	13 (%39,4)	0,100
Evre 2	27 (%50,9)	28 (%49,1)	
Evre 3	11 (%34,4)	21 (%65,6)	

Tablo-9.2: Sağ diz için grupların K-L evrelemelerine göre karşılaştırılması

Sağ diz K-L Evreleme	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	OP olan-Grup 1 (n=58)	p değeri
Evre 1	13 (%39,4)	20 (%60,6)	0,003
Evre 3	21 (%65,6)	11 (%34,4)	

Sol dizde OP ile K-L Evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,010$). Evre arttıkça OP olma oranı azalmaktaydı (Tablo-10).

Tablo-10: Sol diz için grupların K-L evrelemelerine göre karşılaştırılması

Sol diz K-L Evreleme	OP olan-Grup 1 (n=58)	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	p değeri
Evre 1	29 (%64,7)	14 (%35,3)	0,010
Evre 2	18 (%40,0)	27 (%60,0)	
Evre 3	11 (%36,7)	19 (%63,3)	

Kalça ve Lomber T skor ölçümleri ile K-L diz OA evreleme arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde K-L evreleme ile Femur boyun (FN) T skoru arasında sağ diz ($p=0,015$) ve sol diz için ($p=0,045$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. K-L Evreleme ile Lomber total (LT) T skoru arasında da sağ diz ($p=0,003$) ve sol diz için ($p=0,012$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Kalça total (KT) ile K-L evreleme arasında ise sağ diz ($p=0,066$) ve sol diz ($p=0,206$) için anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo-11.1, Tablo-11.2).

Sağ diz için FN ölçümlerinde Evre 2 ve Evre 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p değeri =0,014). Evre 3'te FN (T skor) değeri Evre 2'ye göre daha yüksek bulundu. Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). LT ölçümlerinde ise Evre 3'ün hem Evre 1 ($p=0,013$) hem de Evre 2 ($p=0,050$) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptandı. Evre 3'te LT (T skor) değeri Evre 1 ve Evre 2'ye göre daha yüksek bulundu. Evre 1 ve Evre 2 arasında yakın sonuçlar gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo-11.1).

Tablo-11.1: Sağ diz K-L evreleme ile lomber ve kalça T skor ilişkisi

Sağ diz K-L Evreleme	FN (T skoru)	LT (T skoru)	KT (T skoru)
Evre 1	-1,40±1,06	-2,04±1,10	-0,87±1,10
Evre 2	-1,50±0,94	-2,03±0,94	-1,03±0,95
Evre 3	-0,80±1,47	-1,22±1,39	-0,48±1,11
p değeri	0,015	0,003	0,066

FN:Femur boyun, LT:Lomber total KT:Kalça total

Sol diz için FN ölçümlerinde Evre 1 ile Evre 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p değeri =0,041). Evre 3'te FN (T skor) değeri Evre 1'e göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). LT ölçümlerinde ise Evre 1 ile 3 Evre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$). Evre 3'te LT (T skor) ölçümleri Evre 1'e göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-11.2).

Tablo-11.2: Sol diz K-L evreleme ile lomber ve kalça T skor ilişkisi

Sol diz K-L Evreleme	FN (T skoru)	LT (T skoru)	KT (T skoru)
Evre 1	-1,47±1,17	-2,5 (-3,8-0,1)	-0,93±1,13
Evre 2	-1,43±0,80	-2,1 (-3,1-0,9)	-0,94±0,87
Evre 3	-0,84±1,45	-1,3 (-4,5-2,0)	0,54±1,12
p değeri	0,045	0,012	0,206

FN:Femur boyun, LT:Lomber total KT:Kalça total

Gruplar femoral kıkırdak kalınlıklarına göre karşılaştırıldığında sağ diz için medial, interkondiler, lateral, ortalama kıkırdak kalınlıkları ve sol diz için medial, interkondiler, lateral, ortalama kalınlıkları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo-12: Grupların ultrasonografik femoral kıkırdak kalınlıklarına göre karşılaştırılması

US femoral kıkırdak kalınlığı	OP olan- Grup 1 (n=58)	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	p değeri
Sağ diz medial (mm)	1,46±0,50	1,39±0,39	0,421
Sağ diz interkondiler (mm)	1,60 (0,33-2,99)	1,73 (0,89-3,70)	0,228
Sağ diz lateral (mm)	1,56 (0,22-2,74)	1,56 (0,80-2,92)	0,454
Sağ diz ortalama (mm)	1,54±0,44	1,61±0,38	0,370
Sol diz medial (mm)	1,44±0,49	1,40±0,35	0,667
Sol diz interkondiler (mm)	1,73±0,51	1,73±0,41	0,874
Sol diz lateral (mm)	1,39±0,44	1,47±0,42	0,319
Sol diz ortalama (mm)	1,52±0,39	1,53±0,30	0,849

Veriler ortalama±standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir

K-L Evreleme ile VKİ arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sağ diz ($p=0,000$) ve sol diz için ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. VKİ değerleri arttıkça K-L Evre de artmaktaydı (Tablo-13.1, Tablo-13.2).

Tablo 13.1: Sağ diz K-L evreleme ile VKİ arasındaki ilişki

Sağ diz K-L Evreleme	VKİ	p değeri
Evre 1	27,79±17,41	0,000
Evre 2	29,29±18,45	
Evre 3	31,92±20,72	

Tablo 13.2: Sol diz K-L evreleme ile VKİ arasındaki ilişki

Sol diz K-L Evreleme	VKİ	p değeri
Evre 1	27,75±18,41	0,001
Evre 2	29,28±17,61	
Evre 3	31,91±22,30	

Gruplar WOMAC ve KF-36 skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). OP olmayan grupta WOMAC ağrı, tutukluk, fonksiyon ve total skorları daha yüksek, KF-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı, sosyal fonksiyon skorları da daha düşüktü (Tablo-14).

Tablo-14: Gruplar arası WOMAC ve KF-36 skorlarının karşılaştırılması

	OP olan-Grup1 (n=58)	OP olmayan-Grup 2 (n=60)	p değeri
WOMAC-ağrı	2 (0-8)	3,5 (0,5-7,5)	0,003
WOMAC-tutukluk	2,5 (0-10)	3,75 (0-10)	0,019
WOMAC-fonksiyon	2,13 (0-6,91)	3,45 (0,44-6,91)	0,000
WOMAC-total	6,35 (0,5-23,38)	10,49 (0,94-22,37)	0,001
KF-FF	55,0 (10-100)	42,5 (0-95)	0,008
KF-FRK	100 (0-100)	0 (0-100)	0,017
KF-A	51,0 (22-100)	41,0 (2-84)	0,006
KF-GS	61,0 (15-82)	60 (5-86)	0,326
KF-E	45,0 (0-95)	40,0 (0-90)	0,320
KF-SF	87 (25-100)	68,5 (25-100)	0,040
KF-ERK	100 (0-100)	100 (0-100)	0,191
KF-MS	72,0 (20-180)	60,0 (14-100)	0,710

KF: Kısa form, FF: Fiziksel fonksiyon, FRK: Fiziksel rol kısıtlanması, A: Ağrı, GS: Genel sağlık, E: Enerji, SF: Sosyal fonksiyon, ERK: Emosyonel rol kısıtlanması, MS: Mental sağlık, WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

VKİ ile WOMAC skorları arasında yapılan korelasyon analizinde VKİ ile WOMAC ağrı ($p=0,000$), tutukluk ($p=0,002$), fonksiyon ($p=0,000$) skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. VKİ değerleri arttıkça WOMAC skorları da artmaktaydı (Tablo-15).

Tablo-15: VKİ ve WOMAC skorları arasındaki ilişki

WOMAC Skorları	VKİ	
	r	p
WOMAC-ağrı	0,346	0,000
WOMAC-sertlik	0,240	0,002
WOMAC-fiziksel fonksiyon	0,400	0,000

r: korelasyon katsayısı

Hastaların ortalama kıkırdak kalınlıkları ile yaş, VKİ, boy, VAS, KF-36 ve WOMAC skorları arasındaki korelasyon değerlendirildi. Yaş, VAS, KF-36 ve WOMAC skorları ile ortalama kıkırdak kalınlığı arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). VKİ ile ortalama kıkırdak kalınlığı arasında sol diz için anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,041$, $r=-0,189$). Boy ve ortalama kıkırdak kalınlığı arasında sağ diz ($p=0,005$, $r=0,255$) ve sol diz ($p=,011$, $r=0,232$) her ikisi için de anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Tablo-16).

Tablo-16: Kıkırdak kalınlıkları ile yaş, boy, VKİ, VAS, Womac ve KF-36 skorları arasındaki ilişki

	Sağ diz ortalama kıkırdak kalınlığı		Sol diz ortalama kıkırdak kalınlığı	
	r	p	r	p
Yaş	-0,096	0,301	-0,052	0,173
VKİ	-0,158	0,088	-0,189	0,041
Boy	0,255	0,005	0,232	0,011
VAS	0,064	0,494	-0,060	0,518
WOMAC-ağrı	0,100	0,281	0,083	0,374
WOMAC-tutukluk	0,001	0,992	0,013	0,893
WOMAC-fonksiyon	0,058	0,531	0,034	0,716
WOMAC-total	0,060	0,519	0,044	0,637
KF-FF	-0,070	0,453	-0,020	0,828
KF-FRK	0,054	0,560	0,022	0,811
KF-A	-0,020	0,832	0,001	0,992
KF-GS	-0,014	0,882	0,079	0,393
KF-E	0,052	0,574	0,102	0,272
KF-SF	-0,007	0,942	-0,021	0,818
KF-ERK	0,042	0,655	0,063	0,499
KF-MS	0,136	0,141	0,161	0,081

VAS: Vizüel analog skala, KF: Kısa form, FF: Fiziksel fonksiyon, FRK: Fiziksel rol

kısıtlanması, A: Ağrı, GS: Genel sağlık, E: Enerji, SF: Sosyal fonksiyon, ERK: Emosyonel rol

kısıtlanması, MS: Mental sağlık, WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi, r: korelasyon katsayısı

Sağ ve sol diz ortalama kıkırdak kalınlıkları antirezorptif tedavi alan ve almayan olarak gruplandırılarak değerlendirildiğinde sağ diz ($p=0,036$) ve sol diz ($p=0,021$) için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ortalama kıkırdak kalınlıkları antirezorptif tedavi alan grupta daha yüksek bulundu. Sağ dizde antirezorptif tedavi alanlarda ortalama kıkırdak kalınlığı $1,70\pm0,43$, tedavi almayan grupta ise $1,53\pm0,40$ idi. Sol dizde antirezorptif tedavi alanlarda ortalama kıkırdak kalınlığı $1,64\pm0,32$, tedavi almayan grupta ise $1,48\pm0,34$ idi (Tablo-17).

Tablo-17: Femoral kıkırdak kalınlığı ile antirezorptif tedavi arasındaki ilişki

Ortalama kıkırdak kalınlığı	Antirezorptif OP tedavi alan (n=35)	Antirezorptif OP tedavi almayan (n=83)	p değeri
Sağ diz ortalama femoral kıkırdak kalınlığı (mm)	$1,70\pm0,43$	$1,53\pm0,40$	0,036
Sol diz ortalama femoral kıkırdak kalınlığı (mm)	$1,64\pm0,32$	$1,48\pm0,34$	0,021

Veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız KMY ile diz OA evresi arasında radyografik açıdan değerlendirildiğinde pozitif ilişki olduğunu, diz OA olan hastalarda OP'nin femoral kıkırdak kalınlığı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını, yüksek VKI'nin OA progresyonu artırdığı ve OP riskini azalttığını, diz OA ve OP birlikteliğinde OA semptom şiddeti ve disabilitenin azaldığını ancak OP'li hastalarda düşük VKI'nin buna neden olabileceğini, OP tedavisinde kullanılan antirezorptif ajanların femoral kıkırdak kalınlığı üzerine olumlu etki ettiğini ve OA'nın kliniği ile femoral kıkırdak kalınlığı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.

OA, eklem kıkırdağının ilerleyici kaybı sonucu oluşan, en sık görülen dejeneratif artrit türüdür. Artmış eklem kıkırdağı kaybı ve dejenerasyonu ile birlikte tüm eklemlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile karakterizedir (91). Osteoporoz ise düşük kemik mineral yoğunluğu ya da frajilite kırığı hikayesi ile birlikte gelecekte artmış kırık riski ile karakterize bir hastalıktır (3). İlk kez 70'li yıllarda OA ile OP'nin ters ilişkili olduğu yönünde iddialar ortaya atılmış ve daha sonra da bu ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışmada femur boyun kırığı olan hastalarda osteoartritin nadir olduğu ileri sürülmüştür (92). Hart ve arkadaşlarının 1994 yılında yayınladığı, genel popülasyonda OA-OP ilişkisini araştıran Chingford çalışmasında ellerde, dizlerde ve lomber omurgada erken radyolojik bulguların olduğu osteoartritli orta yaşlı kadınlarda radyolojik bulgusu olmayanlarla karşılaştırıldığında KMY'de hafif artış olduğu belirlenmiş ve bu iki hastalığın negatif ilişkili olduğu yönündeki hipotez desteklenmiştir (93). Proksimal femur ve radius KMY ölçümü ile diz OA arasındaki ilişkiyi araştıran Framingham çalışmasında radius KMY ölçümü ile diz OA arasında ilişkili bulunmamış, dizde osteofit bulunan kadın hastalarda femur KMY ölçümü osteofit olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (94). Radyografik diz OA'sı ile lomber ve kalça KMY ölçümleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, radyografik diz OA'sı olan bireylerde lomber KMY değerleri daha yüksek saptanmış, kalça KMY ile radyografik diz

OA arasında bir ilişki saptanmamıştır (95). Kalça OA ile kalça, omurga ve ekstremitelerde KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen Osteoporotik Fraktür çalışmasında orta ve şiddetli kalça OA olan hastalarda kalça, omurga ve ekstremitelerde KMY ölçümleri kalça OA olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (96). Bunlara karşılık osteoporotik fraktürlerin izlendiği bir diğer çalışmada osteoartriti olan bireylerde normal bireylere göre KMY artmış bulunmasına rağmen fraktür riskinin azalmadığı belirtilmiş ve OA'lı hastalarda kırık riskinin düşük olduğunun düşünülmemesi gerektiği vurgulanmıştır (97). Geniş hasta serisinde yapılan Rotterdam çalışmasında ileri yaştaki bireylerde radyolojik osteoartrit ile fraktür riski ilişkisi araştırılmış ve radyolojik diz OA'sı olanlarda vertebral ve nonvertebral fraktür riskinin artmış olduğu, bu artışın KMY'den bağımsız olduğu bildirilmiştir (98). Falangeal KMY ile radyografik diz OA arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, OP grubunda osteofitik diz OA prevalansının normal gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu fakat eklem aralığında daralmanın osteopeni ve OP grubunda anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Yüksek vücut ağırlığı gibi ortak risk faktörlerine ek olarak, genetik faktörler, subkondral skleroz, IGF- I ve IGF – II, TGF- β gibi büyüme faktörlerinin de diz OA'lı hastalarda yüksek KMY'ye katkıda bulunabileceği ancak KMY ile spesifik ilişkilerinin henüz tanımlanmadığı belirtilmiştir (99). Biz de çalışmamızda K-L diz OA evrelemesine göre diz OA ve OP birlikteliğine baktığımızda negatif ilişki olduğunu, diz OA'nın yüksek evresinin OP olmayan hastalarda daha fazla olduğunu bulduk. Bu sonuç literatürdeki (20,96) OA ile OP'nin negatif ilişkili olduğu yönündeki iddiaları destekler nitelikteydi.

KMY ile diz OA insidans ve progresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, diz OA insidansı ile femur boyun ve lomber omurga KMY arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Lomber KMY ile diz OA'nın progresyonu arasında da aynı şekilde pozitif yönde ilişki saptanmış ancak femur boynu KMY ile OA progresyonu arasında ilişki bulunamamıştır (100). Chingford çalışmasında omurga ve kalça KMY'si osteofitlerin bulunduğu diz OA'sı olan kadınlarda daha yüksek saptanmış, kalçadaki düşük KMY ile OA progresyonu arasında da zayıf bir ilişkili bulunmuştur (101). Bu konuda yapılan büyük prospektif bir çalışmada,

femur boyun ve tüm vücut KMY'si yüksek olanlarda, artmış diz OA riski bulunmuştur. Mevcut OA'lı dizlerde OA progresyonu ile KMY arasında anlamlı ilişkili saptanmamıştır (20). Radyolojik diz OA şiddeti ile KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada, K-L diz OA evresi arttıkça ipsilateral proksimal femur KMY ölçümlerinin daha düşük olduğu saptanmış ve K-L evre ile lomber KMY ile arasında ise ilişki saptanmamıştır. Etkilenen ekstremitenin ağrı nedeniyle kullanılmaması aynı taraftaki proksimal femur KMY'sinde lokal bir azalmaya neden olabilirken, omurga KMY'sinin bu etkilerden nispeten etkilenmemiş olabileceği belirtilmiştir (102). KMY ile el ve diz OA arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, el ve diz OA evresi ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır (103). Atalar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, postmenopozal diz OA'lı kadınlarda diz OA şiddeti ile KMY arasındaki ilişki incelenmiş ve diz OA şiddeti ile lomber, femur KMY ölçümleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Böyle bir ilişki olmamasının, çevresel ve/veya genetik faktörlerden kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (104). Bu konuda yapılan başka bir çalışmada diz OA'da K-L evre ile femur boyun KMY arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (105). Bizim çalışmamızda da OA'nın ileri evresinde femur boyun ve lomber KMY ölçümlerinde artış saptanmıştır ve literatürdeki KMY ile diz OA progresyonu arasındaki pozitif ilişkiyi destekleyen iddialar ile uyumludur. Çalışmalarda osteofitler ve yüksek KMY arasında kuvvetli ilişkiler gözlenmiştir (106,107,108). Biz de osteofitlerin, OA'lı hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümlerini artırabileceğini düşünmekteyiz.

KMY ile radyolojik OA insidansı veya progresyonu arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar halen tartışmalıdır. Radyolojik OA ile KMY arasındaki tutarsızlıkların, OA progresyonunun radyolojik olarak değerlendirilmesinin duyarlılığının düşük ve daha çok kişisel yoruma açık olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündüğümüzden femoral kıkırdak kalınlık ölçümünü değerlendirmenin daha değerli ve objektif olduğunu düşünmekteyiz.

Diz kıkırdak kalınlığını değerlendirmede MRG altın standart yöntem olmakla birlikte US ile MRG arasında orta-kuvvetli korelasyon olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte bir çalışmada ultrasonografik kıkırdak kalınlığı MRG'ye göre daha az bulunmuştur (109). Başka bir çalışmada da

ultrasonografik distal femoral kıkırdak kalınlık ölçümlerinin MRG ile yüksek korelasyon gösterdiği ve interkondiler çentiğın dizin kıkırdak kalınlığı ölçümleri için en iyi anatomik nokta olabileceği belirtilmiştir (110). Biz çalışmamızda femoral kıkırdak kalınlığını değerlendirmede hem ucuz ve kullanışlı hem de MRG'ye yakın güvenilirlikte olduğu için US'yi tercih ettik.

Uzun zamandır sistemik veya lokal KMY'nin kıkırdak yıkımının patogenezinde rol aldığı hipotezi ileri sürülmüştür (4). Dequeker'e göre kartilaj hasarı başladığında subkondral kemiğın sertliği ileri progresyona ve kondrosit disfonksiyonuna neden olmaktadır (111). Yüklenme sırasındaki kartilajdaki pik mekanik stresin daha yüksek KMY'de artacağı, osteoporotik kemikte ise azalacağı fikri kabul edilmekteydi (112). Daha sonra yapılan çalışmalarda uzun süredir bilinenin tersine, kemik dansitesinin düşük olmasının kıkırdak hasarını azaltmak yerine arttırılabileceği söylenmiş ve kemik remodelizasyonunun artmasıyla kıkırdak hasarının da hızlandığı gösterilmiştir (5,6). Bu konuda yapılan femoral kıkırdak kalınlığının MRG ile değerlendirildiği bir çalışmada, 2 yıl içerisindeki KMY ile diz OA progresyonundaki değişim arasındaki ilişki incelenmiş ve KMY kaybı ilerleyici kıkırdak kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Kemik kalitesinin OA stresörlerine yanıt olarak subkondral kemik döngüsü ve yeniden şekillenmeyi destekleyen optimum bir ortam sağlayıp eklem stabilizasyonunu desteklediği belirtilmiştir (7). Yuelong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da kıkırdak kalınlığı MRG ile değerlendirilmiş, radyolojik diz OA olan hastalarda sistemik ve subkondral KMY ile kartilaj kalınlığı arasında pozitif yönde ilişki olduğu bulunmuş, diz OA'sının daha hızlı ilerlemesinin subkondral kemik döngüsüne bağlı olduğu belirtilmiştir (8). Bu da KMY yüksek bireylerde OA gelişiminin beklendiği görüş ile çelişmektedir. Bu çelişkiler bu iki hastalık arasında daha kompleks ilişkiler olduğunu ve her iki hastalığın etyolojisinde genetik, metabolik, mekanik ya da endokrin gibi faktörlerin yer aldığını düşündürmektedir. Örneğın yapısal faktörlerden düşük VKİ, OP için önemli risk faktörü iken, OA'da yüksek VKİ rol oynamaktadır. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüksek VKİ'nin OA progresyonuna, düşük VKİ'nin OP'ye neden olduğunu bulduk. OP ile femoral kıkırdak kalınlığı ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada diz OA'sı olan kadın hastalarda OP'nin femoral

kıkırdak kalınlığına olası etkisi US kullanılarak değerlendirilmiş ve OP'nin femoral kıkırdak kalınlığı üzerine etkisi saptanmamıştır (113). Biz de çalışmamızda ultrasonografik olarak değerlendirdiğimizde OP'nin femoral kıkırdak kalınlığı üzerinde etkisi olmadığını ve dolayısıyla OA-OP arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulduk.

OA etyopatogenezindeki önemli faktörlerden birisi obezitedir. Ancak obezite OA için risk faktörü iken, osteoporoz için ise koruyucu bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. VKİ veya yağ kitlesinde artış ile KMY arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte (114-117) negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (118-121). Obez postmenopozal kadınlarda yağ dokusu en önemli östrojen kaynağıdır. Östrojen osteoblastlardan IGF-1 ve TGF- β salınımını artırmakta ve buna bağlı olarak da KMY artmakta veya KMY'nin azalması yavaşlamaktadır (122). Genç erişkinlikte obez olan bireylerin zayıf olanlara göre daha yüksek bir tepe KMY'ye ulaşma eğilimi gösterdiği ve obeziteye bağlı ağırlık taşıyan eklemlere daha fazla yük uygulanmasının daha yüksek KMY gelişimine neden olduğu belirtilmektedir (123). Obezite ile ilişkili hiperinsülineminin, osteoblastlarda mitojenik etki ile kemik formasyonu üzerine direkt etki ettiği düşünülmektedir. Diyabetlilerin sağlıklı kontrollerden daha yüksek KMY'si olduğu da bilinmektedir (124). Obezlerde leptin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve ayrıca vücut ağırlığındaki azalmanın leptin konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (125). Leptinin in vitro çalışmalarda kemik iliği stromal hücrelerinde osteoblastik farklılaşmayı arttırdığı gösterilmiştir (126). Bizim çalışmamızda osteoporozu olmayan hastaların VKİ'leri daha yüksek bulundu. Obezitede eklemlere daha fazla yük binmesi ayrıca hormonal faktörlerin de etkisiyle KMY değerlerinin daha yüksek olabileceği düşünüldü.

Obezite sıklıkla diz, kalça, lomber omurga gibi yük taşıyan eklemlerde dejeneratif süreç ile ilişkilendirilmiştir. Obezite ile ilişkili yük taşıyan eklemlerde biyomekanik değişiklikler, inflamatuvar ve metabolik faktörler diz OA gelişimi için önemli risk faktörüdür. VKİ ile korele olarak artan adipokin düzeylerine bağlı inflamasyon ve OA patogenezindeki yeri son dönemde giderek önem kazanan bir konudur. Adipokinlerin eklem ve kıkırdak hasarı üzerine etkileri

olduğu ve OA patogenezinde rol oynadıkları düşünölmektedir (25,127). Martin ve arkadaşları diz osteoartriti olan hastaların konvansiyonel radyografilerini K-L evre ölçütlerine göre değerlendirerek evre 2 ve üzerini radyografik diz osteoartriti olarak tanımlamış ve obezitenin radyografik diz osteoartriti ile birlikteliğini göstermişlerdir (128). Başka bir çalışmada da VKİ ve abdominal obezite ile radyolojik diz OA'nın K-L evresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (129). Bizim çalışmamızda da VKİ'si yüksek olan hastaların K-L evreleri de yüksek bulundu.

OA tanısıyla başvuran hastaların en önemli yakınması ağrıdır. Obezite ile birlikte OA gelişme riskinde artışa ek olarak, hastalık progresyonu ve semptom şiddeti de artmaktadır. Beşbin hastayı içeren bir çalışmada; aşırı kilolu bireylerde OA riskinde 7 katlık bir artışa ek olarak, diz OA'lı aşırı kilolularda daha şiddetli ağrı ve daha fazla tutukluk görüldüğü, fonksiyonelliğin daha az ve hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (130). OA'lı hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlamalarını değerlendirmek için bazı ölçütler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan WOMAC indeksi ile hastaların ağrı, tutukluk ve fonksiyonel kapasitesi ile ilgili değerlendirme yapılmaktadır. Biz çalışmamızda hastalarımıza WOMAC skorlarını uyguladık. OP olmayan grupta WOMAC ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyon parametrelerini daha yüksek bulduk. Bu sonuca OP olmayan hastalarda VKİ'nin daha yüksek olmasının neden olduğunu düşünmekteyiz. VKİ ile VAS ve WOMAC skorları arasında da pozitif korelasyon bulunması bu sonuçları desteklemektedir. Dolayısıyla obezite, diz OA'da önemli bir disabilite determinantı ve ağrı kaynağıdır. Semptomlarda rahatlama sağlanabilmesi için Osteoarthritis Research Society International (OARSI), aşırı kilolu hastalarda vücut ağırlığının 20 haftalık bir sürede en az %5 azaltılmasını önermektedir (131). Belirgin ağrı azalması için %10 kilo kaybı olması gerektiği de savunulmaktadır (132). Femoral kıkırdak kalınlığının ağrı ve disabilite ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda, kıkırdak kalınlığı ya da kaybı ile WOMAC ve VAS skorları arasında bir ilişki bulunmamıştır (133,134). Eklem kıkırdağı avasküler ve anöral olduğundan, doğrudan ağrı kaynağı olmadığı bilinmektedir.

Biz de çalışmamızda kıkırdak kalınlığı ile WOMAC ve VAS skorları arasında anlamlı bir ilişki bulmadık.

Bisfosfonatlar, osteoklastlar üzerinde doğrudan inhibisyon etkisiyle kemik rezorpsiyonunu inhibe eden osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için en sık kullanılan terapötik maddelerdir (135). Bisfosfonatların bu etkisi subkondral kemik remodellingini geciktirerek subkondral kemiğin osteofit ve skleroz oluşumu üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir (45). Bisfosfonatların subkondral kemik remodellingi üzerindeki bu olumlu etkileri, bisfosfonatların OA'nın klinik bulguları, radyografik progresyonu ve kıkırdak yıkımının biyolojik belirteçleri üzerine olan çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Erken dönemde yapılan kesitsel bir çalışmada alendronat kullanımının daha az şiddetli diz ağrısı ile ilişkili olduğu ve MRG ile değerlendirildiğinde subkondral kemik yıpranması ve kemik iliği ödemi anormalliklerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuş fakat diz OA'nın radyografik özellikleri ile ilişkisi bulunmamıştır (136). Çeşitli çalışmalarda zolendronik asit, alendronat, risedronat ve ibandronik asit gibi antirezorptiflerin OA ilerlemesini, kemik döngüsünü, kıkırdak yıkım belirteçlerini azalttığı ve kondroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (137-140). RA'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada RANK-L inhibitörü olan denosumabın eklem yıkımını önleme potansiyeli olduğu belirtilmiştir (141). Biz de çalışmamızda bisfosfonat ya da denosumab olarak antirezorptif tedavi alan hastalarda tedavi almayan gruba göre kıkırdak kalınlığını daha yüksek bulduk. Antirezorptif tedavinin sadece kemik yıkımını değil kıkırdak yıkımını da azalttığı düşünülebilir. Bisfosfonat ve denosumab kullanan hastaları ayrı gruplandırarak değerlendirmememiz bir kısıtlılık olabilir.

Çalışmamızın nispeten az sayıda hasta ile yapılması, US ile diz OA evrelemesinin yapılmamış olması ve kıkırdak yıkım belirteçlerinin değerlendirmede kullanılmamış olması önemli kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, diz OA olan hastalarda OP'nin femoral kıkırdak kalınlığı üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. KMY ile diz OA evresi arasında radyografik olarak değerlendirildiğinde pozitif ilişki saptanmıştır. İleri evre OA yüksek KMY ile birlikte olduğu şeklinde genelleme yapılabilir ancak eşlik eden bir

bulgu mu yoksa sonuç mu olduğu tartışmalıdır. VKİ ykseklilđinin OA progresyonuna ve disabiliteye neden olmakla birlikte OP'den koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Antirezorptif ajanların kıkırdak kalınlığı üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Antirezorptiflerin OA'nın erken dönemlerinde görülen subkondral rezorpsiyonunu azaltarak kıkırdak kalınlığı üzerine olumlu etki ettiği düşünülebilir. OA'yı radyografik olarak değerlendirmenin kişisel yoruma açık ve değerlişliklere duyarlılığının az olması ve OA'da osteofit ve skleroz gibi değerlişliklerin KMY ölçümünü etkileyebilmesi nedeniyle OA-OP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için daha kapsamlı, US ile yapılan kıkırdak ölçümleriyle ve kollajen yıkım ürünlerinin serumdaki miktarının da ölçülerek desteklendiği çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: Clinical. *Osteoarthritis and Cartilage / OARSI*. 2016;24(1):36-48.
2. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*. 2014;7(1):37-41.
3. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis International*. 2000;11(3):192-202.
4. Hunter DJ, Spector TD. The role of bone metabolism in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(1):15-9.
5. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):152.
6. Lo GH, Hunter DJ, Zhang Y, et al. Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2814-21.
7. Lee JY, Harvey WF, Price LL, et al. Relationship of bone mineral density to progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1541-6.
8. Cao Y, Stannus OP, Aitken D, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between systemic, subchondral bone mineral density and knee cartilage thickness in older adults with or without radiographic osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(11):2003-9.
9. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995;38(8):1134-41.
10. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987;30(8):914-8.
11. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: The Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2007;34(1):172-80.
12. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2271-9.
13. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int*. 2005;25(3):201-4.
14. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(1):5-15.
15. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):355-69.
16. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al. Comparison of the Prevalence of Knee Osteoarthritis between the Elderly Chinese Population in Beijing and Whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. In: *Arthritis*

- and Rheumatism. 2001;44(9):2065–71.
17. Nelson AE, Braga L, Renner JB, et al. Characterization of individual radiographic features of hip osteoarthritis in African American and white women and men: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res.* 2010;62(2):190–7.
 18. Irlenbusch U, Schaller T. Investigations in generalized osteoarthritis. Part 1: Genetic study of Heberden's nodes. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(5):423–7.
 19. Felson D, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis & Rheum.* 2007;56:129–36.
 20. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: The MOST Study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):163–8.
 21. Naganathan V, Zochling J, March L, Sambrook PN. Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis. In: *Bone.* 2002;30(1):287–92.
 22. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, Hyldstrup L, Sonne-Holm S. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. In: *Menopause.* 2007;14(6):1025–30.
 23. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1992;116(7):535–9.
 24. Visser AW, Ioan-Facsinay A, de Mutsert R, et al. Adiposity and hand osteoarthritis: the Netherlands Epidemiology of Obesity study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R19.
 25. Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16044.
 26. Hirose J, Yamabe S, Takada K, et al. Immunohistochemical distribution of advanced glycation end products (AGEs) in human osteoarthritic cartilage. *Acta Histochem.* 2011;113(6):613–8.
 27. Messier SP, Legault C, Mihalko S, Nicklas BJ. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: Design and rationale. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10(1):93.
 28. Cheung PP, Gossec L, Dougados M. What are the best markers for disease progression in osteoarthritis (OA)? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1):81–92.
 29. Dixit S, DiFiori JP, Burton M, Mines B. Management of patellofemoral pain syndrome. *American Family Physician.* 2007;15(75):194–202.
 30. Teske W. Rupture of the anterior cruciate ligament. [Diagnostics and therapy]. *Orthopade.* 2010;39(9):883-98.
 31. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007;213(3):626-34.
 32. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):224.
 33. Huang K, Wu LD. Aggrecanase and aggrecan degradation in

- osteoarthritis: a review. *J Int Med Res.* 2008;36(6):1149–60.
34. Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):97–103.
35. Rogerson FM, Chung YM, Deutscher ME, Last K, Fosang AJ. Cytokine-induced increases in ADAMTS-4 messenger RNA expression do not lead to increased aggrecanase activity in ADAMTS-5-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3365–73.
36. Di Cesare PE HD, Samuels J, Abramson SB. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Firestein GS BR, Gabriel SE, McInnes IB OJ (eds). *KT of R 9th ed.* PES 2013;1617-35.
37. Chan BY, Fuller ES, Russell AK, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19(7):874–85.
38. Wu J, Ma L, Wu L, Jin Q. Wnt- β -catenin signaling pathway inhibition by sclerostin may protect against degradation in healthy but not osteoarthritic cartilage. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2423–32.
39. Davis CR, Karl J, Granell R, et al. Can biochemical markers serve as surrogates for imaging in knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4038–47.
40. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013;14(10):19805–30.
41. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R11.
42. Holmen SL, Giambernardi TA, Zylstra CR, et al. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both *Lrp5* and *Lrp6*. *J Bone Miner Res* 2004;19(12):2033–40.
43. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625–35.
44. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology.* 2005;44(1):7–16.
45. Saag KG. Bisphosphonates for osteoarthritis prevention : “ Holy Grail ” or not ? 2008;67(10):1358-9.
46. Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis and Cartilage.* 2008;16(6):638–46.
47. Karataş M. Osteoartrit Varyantları ve Sekonder Osteoartrit. *Türk Geriatri Derg.* 2011;1:19–30.
48. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The Symptoms of Osteoarthritis and the Genesis of Pain. *Medical Clinics of North America.* 2009;93(1):83–100.
49. Michael Sein MD ANWM. Knee Osteoarthritis. In: Walter R. Frontera MD, Thomas D Rizzo MD *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation 3th ed* Elsevier. 2015;361–8.
50. Altman R LC. Osteoartritin Klinik Özellikleri. In: *Romatoloji*, Eds

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (çev Ed Arasil T) 4 Basım Ankara: Rotatıp Kitapev. 2011;1073–9.

51. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–26.

52. Ruiz-Romero C, Blanco FJ. Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(4):500–9.

53. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(12):1396–404.

54. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.

55. Roemer FW, Guermazi A. MR Imaging-Based Semiquantitative Assessment in Osteoarthritis. *Radiologic Clinics of North America*. 2009;47(4):633–54.

56. Hayashi D, Roemer FW, Jarraya M, Guermazi A. Imaging of osteoarthritis. *Geriatr Imaging*. 2013:93–121.

57. Lee CL, Huang MH, Chai CY. The validity of in vivo ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: a comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthr Cartil*. 2008;16(3):352–8.

58. Castriota-Scanderbeg A, De Micheli V, Scarale MG, Bonetti MG, Cammisa M. Precision of sonographic measurement of articular cartilage: Inter- and intraobserver analysis. *Skeletal Radiol*. 1996;25(6):545–9.

59. Martino F, Ettore G.C, Angelelli G, et al. Validity of ecographic evaluation of cartilage in gonarthrosis. Preliminary report. *Clin Rheumatol*. 1993;12(2):178–83.

60. Filippucci E, Lagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1):1–5.

61. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1991;27:10–2.

62. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(3):186–91.

63. Ivanova S, Vasileva L, Peikova L, Obreshkova D. Osteoporosis: Therapeutic Options. *Folia Med*. 2015;57(3-4):181–90.

64. Sanders S GS. Osteoporosis in postmenopausal women: considerations in prevention and treatment: (women’s health series). *South Med J*. 2013;(106):698–706.

65. Schuit SCE, Van Der Klift M, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195–202.

66. Cummings-Vaughn LA, Gammack JK. Falls, Osteoporosis, and Hip Fractures. *Medical Clinics of North America*. 2011;95(3):495–506.

67. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):949–55.

68. Brown JP, Fortier M, Frame H, et al. Canadian Consensus Conference

- on Osteoporosis, 2006 Update. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2006;28(2):95–112.
69. Lévasséur R, Sabatier JP, Guilcher C, et al. Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Jt Bone Spine*. 2007;74(2):160–5.
70. Rachner T, Khosla S, Hofbauer L, Manuscript A. New Horizons in Osteoporosis. *Lancet*. 2011;377(9773):1276–87.
71. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 2013;140(9):4367–70.
72. Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(20):11581–6.
73. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem*. 2007;45:139–67.
74. Baron R, Rawadi G. Minireview: Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*. 2007;148(6):2635–43.
75. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex*. 2009;51(1):5-17.
76. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *JEndocrinol*. 2000;166(2):235–45.
77. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin N Am*. 2010;48(3):483–95.
78. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:385–409.
79. Winzenberg T, van der Mei I, Mason RS, Nowson C, Jones G. Vitamin D and the musculoskeletal health of older adults. *Aust Fam Physician*. 2012;41(3):92–9.
80. Sarıdoğan ME. Osteoporozda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Sarıdoğan ME, Kutsal YG ed. İstanbul: Osteoporoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu; 2005;15-23.
81. Wu CH, Yang YC, Yao WJ, et al. Epidemiological evidence of increased bone mineral density in habitual tea drinkers. *Arch Intern Med*. 2002;162(9):1001–6.
82. Nash LA, Ward WE. Tea and bone health: Findings from human studies, potential mechanisms, and identification of knowledge gaps. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(8):1603–17.
83. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:455–98.
84. Anil G, Guglielmi G, Peh WCG. Radiology of Osteoporosis. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(3):497–518.
85. Guglielmi G, Muscarella S, Leone A, Peh WCG. Imaging of Metabolic Bone Diseases. *Radiologic Clinics of North America*. 2008;46(4):735–54.
86. Dasher LG, Newton CD, Lenchik L. Dual X-ray Absorptiometry in Today's Clinical Practice. *Radiologic Clinics of North America*.

2010;48(3):541–60.

87. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368–81.

88. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil.* 2005;13(1):28–33.

89. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160–4.

90. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç Ted Derg.* 1999;12(2):102-6.

91. Mobasher A, Bay-Jensen A-C, Van Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers. *Osteoarthr Cartil.* 2017;25(2):199–208.

92. Foss M V, Byers PD. Bone density, osteoarthrosis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis .* 1972;31(4):259–64.

93. Hart DJ, Mootosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: The Chingford Study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(3):55.

94. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1993;36(12):1671–80.

95. Lethbridge-Cejku M, Tobin JD, Scott WWJ, et al. Axial and hip bone mineral density and radiographic changes of osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol.* 1996;23(11):1943–7.

96. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1995;38(7):907–16.

97. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1378–85.

98. Bergink AP, Van Der Klift M, Hofman A, et al. Osteoarthritis of the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly: the Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(5):648–57.

99. Deng ZH, Zeng C, Li YS, et al. Relation between phalangeal bone mineral density and radiographic knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):71.

100. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM, et al. Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone.* 2005;37(4):446–56.

101. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, et al. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:92–9.

102. Im GI, Kwon OJ, Kim CH. The relationship between osteoarthritis of the knee and bone mineral density of proximal femur: A cross-sectional study from a Korean population in women. *CiOS Clin Orthop Surg*. 2014;6(4):420–5.
103. Bae KJ, Gong HS, Kim KW, et al. Evaluation of femoral neck bone mineral density and radiographic hand and knee osteoarthritis in a Korean elderly population. *CiOS Clin Orthop Surg*. 2014;6(3):343–9.
104. Atalar H, Yanik B, Ozcakar B, Atalar E, Koktener A. Bone mineral density is not related to severity of osteoarthritis in the knee in postmenopausal women. *Rheumatol Int*. 2008;28(3):233–6.
105. Multanen J, Heinonen A, Häkkinen A, et al. Bone and cartilage characteristics in postmenopausal women with mild knee radiographic osteoarthritis and those without radiographic osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15(1):69–77.
106. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthr Cartil*. 2004;12:45-8.
107. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, et al. Osteophytes, enthesophytes, and high bone mass: A bone-forming triad with potential relevance in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2429–39.
108. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, et al. Prevalence of radiographic hip osteoarthritis is increased in high bone mass. *Osteoarthr Cartil*. 2014;22(8):1120–8.
109. Schmitz RJ, Wang HM, Polprasert DR, Kraft RA, Pietrosimone BG. Evaluation of knee cartilage thickness: A comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging methods. *Knee*. 2017;24(2):217–23.
110. Pradsgaard DØ, Fiirgaard B, Spannow AH, Heuck C, Herlin T. Cartilage Thickness of the Knee Joint in Juvenile Idiopathic Arthritis: Comparative Assessment by Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol*. 2015;42(3):534-40.
111. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J. Bone density and osteoarthritis. In: *Journal of Rheumatology*. 1995;43:98–100.
112. Sambrook P, Naganathan V. What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1997;11(4):695–710.
113. Carlı AB, Akarsu S, Tekin L, et al. Ultrasonographic assessment of the femoral cartilage in osteoarthritis patients with and without osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2013;26(4):411–5.
114. Gregson CL, Paggiosi MA, Crabtree N, et al. Analysis of body composition in individuals with high bone mass reveals a marked increase in fat mass in women but not men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):818–28.
115. Hoxha R, Islami H, Qorraj-Bytyqi H, Thaci S, Bahtiri E. Relationship of Weight and Body Mass Index with Bone Mineral Density in Adult Men from Kosovo. *Mater Socio Medica*. 2014;26(5):306.
116. Rexhepi S, Bahtiri E, Rexhepi M, Sahatciu-Meka V, Rexhepi B. Association of Body Weight and Body Mass Index with Bone Mineral Density in Women and Men from Kosovo. *Mater Sociomed*.

2015;27(4):259–62.

117. Tariq S, Lone KP. Relationship of anthropometric measures with bone mineral density in postmenopausal non-osteoporotic, osteopenic and osteoporotic women. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(4):590-94.

118. Zhu K, Hunter M, James A, et al. Discordance between fat mass index and body mass index is associated with reduced bone mineral density in women but not in men: the Busselton Healthy Ageing Study. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):259-68.

119. Chang CS, Chang YF, Wang MW, et al. Inverse relationship between central obesity and osteoporosis in osteoporotic drug naive elderly females: The tianliao old people (top) study. *J Clin Densitom.* 2013;16(2):204–11.

120. Kim JH, Choi HJ, Kim MJ, Shin CS, Cho NH. Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):2009–16.

121. Ahn SH, Lee SH, Kim H, Kim BJ, Koh JM. Different relationships between body compositions and bone mineral density according to gender and age in Korean populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3811–20.

122. Dequeker J, Johnell O, Dilsen G, et al. Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: The MEDOS study experience. *Bone.* 1993;14(1):51–6.

123. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The Association between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination. *J Women's Heal.* 2006;15(9):1028–34.

124. Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(3):144–55.

125. Considine RV, Sinha MK, Heimann ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292–5.

126. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999;140(4):1630–8.

127. Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop.* 2014;5(3):319–27.

128. Martin K, Lethbridge-Cejku M, Muller DC, et al. Metabolic correlates of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol.* 1997;24(4):702–7.

129. Singh-Manoux A, Sabia S, Bouillon K, et al. Association of body mass index and waist circumference with successful aging. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(4):1172–8.

130. Ackerman IN, Osborne RH. Obesity and increased burden of hip and knee joint disease in Australia: results from a national survey. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13(254):254.

131. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–88.

132. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight

loss: Evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev.* 2014;15(7):578–86.

133. Phan CM, Link TM, Blumenkrantz G, et al. MR imaging findings in the follow-up of patients with different stages of knee osteoarthritis and the correlation with clinical symptoms. *Eur Radiol.* 2006;16(3):608-18.

134. Illingworth KD, El Bitar Y, Siewert K, et al. Correlation of WOMAC and KOOS scores to tibiofemoral cartilage loss on plain radiography and 3 Tesla MRI: data from the osteoarthritis initiative. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(7):1649-58.

135. Bultink IEM, Lems WF. Osteoarthritis and osteoporosis: What is the overlap? *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(5):328.

136. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3516–25.

137. Lampropoulou-Adamidou K, Dontas I, Stathopoulos IP, et al. Chondroprotective effect of high-dose zoledronic acid: An experimental study in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2014;32(12).

138. Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K, et al. Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2011;29(10):1572–7.

139. Lehmann HJ, Mouritzen U, Christgau S, Cloos PC, Christiansen C. Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):530–3.

140. Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y. Analgesic and chondroprotective effects of risedronate in osteoarthritis assessed by electroalgometry and measurement of collagen type II fragments in urine. *J Int Med Res.* 2008;36(5):932–41.

141. Nakayamada S, Tanaka Y. Anti-RANKL antibody for the treatment of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Calcium.* 2015;25(12):1787-93.

EKLER

EK-1: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

İsim: _____ Tarih: _____

Açıklama: Lütfen her kategoride belirtilen aktiviteler için ağrı / zorlanma derecenize 0 ile 4 arasında bir puan verin: 0 = Yok, 1 = Hafif, 2 = Orta, 3 = Şiddetli, 4 = Çok şiddetli

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

Ağrı	Düz zeminde yürümekle ağrı	0	1	2	3	4
	Merdiven inip çıkmakla ağrı	0	1	2	3	4
	Gece yatakta ağrı	0	1	2	3	4
	Oturmak veya uzanmakla ağrı	0	1	2	3	4
	Ayakta durmakla ağrı	0	1	2	3	4
Sertlik	Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	0	1	2	3	4
	Gün içinde oturma, uzanma, istirahat sonrası sertlik	0	1	2	3	4
Fiziksel fonksiyon	Merdiven inme	0	1	2	3	4
	Merdiven çıkma	0	1	2	3	4
	Otururken ayağa kalkma	0	1	2	3	4
	Ayakta durma	0	1	2	3	4
	Yere eğilme (çömelme)	0	1	2	3	4
	Düz zemin üzerinde yürüme	0	1	2	3	4
	Arabaya inme-binme	0	1	2	3	4
	Alışveriş yapma	0	1	2	3	4
	Çorap giyme	0	1	2	3	4
	Çorap çıkartma	0	1	2	3	4
	Yataktan kalkma	0	1	2	3	4
	Yatakta uzanma	0	1	2	3	4
	Banyo küvetine girme-çıkma	0	1	2	3	4
	Oturma	0	1	2	3	4
	Tuvalete girme-çıkma	0	1	2	3	4
	Ağır ev işleri	0	1	2	3	4
Hafif ev işleri	0	1	2	3	4	

Toplam puan: _____ / 96 = _____ %

Yorumlar (hekim / araştırmacı tarafından doldurulacak):

EK-2: Kısa Form – 36

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır.

Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

AKTİVİTELER	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek			

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş ya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş ya da diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu?	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

AKTİVİTELER	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

AKTİVİTELER	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Alev Alp olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarıma, görevim süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma, bölüm hemŐirelerimize, fizyoterapistlerimize ve tüm sağlık personelimize teŐekkürü bir borç bilirim. Son olarak bugüne gelmemde büyük katkıları olan aileme ve her zaman yanımda olan sevgili eŐim Erdem'e sonsuz Őükranlarımı sunarım.

Dr. Gamze Altuğ Özövez

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Uşak'ta doğdum. İlköğrenimimi Kütahya Azot İlköğretim Okulu'nda, ortaöğrenimimi Kütahya Ali Güral Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2013 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.

