

T1166



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

OSTEOPOROZ OSTEOARTRİT İLİŞKİSİ

T1166 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Günsel SÜNBÜLOĞLU

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Mehmet İhsan ARMAN

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

"Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimime önemli katkıları nedeniyle saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Aker AKYOKUŐ'a, ayrıca tez alıŐmalarımıdaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet İ. ARMAN'a, Prof. Dr. Tiraje TUNCER'e, Doç Dr. Bülent BÜTÜN'e ve Yrd. Doç Dr. Cahit KAÇAR'a saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıŐmaktan her zaman onur duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma ve klinik fizyoterapistlerine de teŐekkür ederim.

Ayrıca tez çalıŐmam sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen Biyoistatistik ABD araştırma görevlisi Evren Tercan'a da teŐekkürü borç bilirim.

Dr.Günsel SÜNBÜLOĞLU

Antalya, 1999

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 58
OSTEOPOROZ	3
<i>Kemiğin Yapısı</i>	<i>3</i>
<i>Kemiğin Bileşenleri</i>	<i>6</i>
<i>Kemik Formasyon – Kemik Rezorpsiyon Eşleşmesi</i>	<i>8</i>
<i>Kemik Formasyon Ve Rezorpsiyonunun</i>	
<i>Biyokimyasal Belirleyicileri</i>	<i>10</i>
<i>Osteoporozun Sınıflandırılması</i>	<i>12</i>
<i>Klinik Bulgular</i>	<i>15</i>
<i>Patogenez</i>	<i>15</i>
<i>Tedavi</i>	<i>24</i>
OSTEOARTRİT	30
<i>Kıkırdak Bütünlüğü Ve Homeostasis</i>	
<i>Eklemlerin Kıkırdağının Yapısı</i>	<i>30</i>
<i>Kıkırdak Homeostasisi</i>	<i>36</i>
<i>Osteoartritin Etiyopatogenezi</i>	<i>39</i>
<i>Patoloji</i>	<i>43</i>
<i>Epidemiyoloji</i>	<i>45</i>
<i>Sınıflama</i>	<i>46</i>
<i>Klinik Bulgular</i>	<i>49</i>
<i>Görüntüleme Yöntemleri</i>	<i>52</i>
<i>Labaratuar</i>	<i>54</i>
<i>Osteoartritin Alt Grupları</i>	<i>54</i>
<i>Tedavi</i>	<i>55</i>
HASTALAR VE YÖNTEM	59 - 61
BULGULAR	62 – 76
TARTIŞMA	77 – 84
SONUÇ	85 – 86
ÖZET	87
KAYNAKLAR	88 - 99

GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve bunların sonucunda da, kemik kırılabilirliğinde ve fraktür riskinde artma ile karakterize, sistemik bir kemik hastalığıdır^{69,83}. OP'un neden olduğu fraktürler, özellikle de kalça fraktürleri, gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonun artmasıyla önemli sağlık problemi haline gelmiştir¹⁰.

Osteoartrit (OA) ise, eklem kıkırdağının fokal kaybı, eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik yapımı ile karakterize, sinovyal eklemlerin kalıtsal olmayan, non-enflamatuar hastalığıdır^{5,47,74}. OA'in, 50 yaş civarında 10 kişiden 1'ini ve 75 yaş civarındakilerin yarısından fazlasını etkilediği tahmin edilmektedir¹³⁰. Gelişmiş ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemidir. Diz ve kalçada cerrahi müdahale gerektirebilen hastalıkların başında gelirler²³.

Klinik olarak, Primer OP ile jeneralize OA (GOA) arasındaki ters ilişki, kırk yıl önce klinisyenlerin dikkatini çekmiştir³⁴. En çarpıcı klinik gözlemler, fraktür nedeniyle cerrahi olarak çıkarılan femur başlarında OA'in olmaması^{25,34,42,59,107,139} ve OA vakalarında vertebra ve kalça fraktürlerinin nadir görülmesi olmuştur³⁴. Kemik yoğunluğu ölçümünde doğru ve güvenilir yöntemlerin bulunması, bu ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesine olanak tanımıştır^{34,42}. OP ve OA'in aynı hastada görülmesinin tesadüfi olabileceği ve olursa da bunun çok ileri yaşlarda olabileceği ve OA'in OP'u geciktirdiği iddia edilmiştir^{34,112,138}.

OA ve OP arasındaki ilişkiyi açıklamak için, ilk önce mekanik güçlere cevap çevresinde odaklanılmıştır. Daha sert subkondral kemiğin, daha fazla kemik yoğunluğunu yansıttığı gibi, normal yüklenmeyle kıkırdak haraplanmasına yol açarak OA'in gelişmesine yol açacağı öne sürülmüştür^{117,118,130}. Bununla birlikte genetik yapı, overyan hormon düzeylerindeki değişikliklere farklı cevap, vitamin D veya büyüme faktörleri gibi metabolik faktörlerdeki farklılıklara dayanan alternatif açıklamalar, OP-OA ilişkisini açıklamada yetersiz kalmıştır¹³⁰.

Hem GOA ve hem de OP genetik olarak belirlenmiştir. OA-OP arasındaki ilişki hakkında yayınlanan çalışmaların hepsi Avrupa, ABD ve Avustralya'ya aittir. Doğu ülkeleri, Afrika'dan yayınlar yoktur³⁴.

Yaşlı populasyonun artmasıyla, önemli sağlık problemi haline gelen bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmak, OA alt gruplarında OP'un görülme sıklığını saptamak ve bu iki hastalığın tanı, tedavi ve önlenmesinde daha doğru kararlar verebilmeye yardımcı olmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

OSTEOPOROZ (OP)

KEMİĞİN YAPISI

Fonksiyonel Yapı

Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendini tamamen yenileyebilen, metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir¹³⁴. Kemik, esas olarak mineral, organik matriks, hücreler ve sudan yapılmıştır¹³⁷. Olağanüstü dayanıklılığı nedeniyle, ideal destekleyici materyaldir. İki zıt yapıdan oluşan iki fazlı materyaldir. Kollajen kemiğe gerilme gücü sağlarken, apatit kemiğe baskı gücü sağlar. Apatit kristalleri son derece küçüktür ve kollajen fibrilleri arasında dizilmiştir⁴³.

Makroskopik Yapı

Mikroskopik düzeyde iki major tipi vardır. Kompakt veya kortikal kemik ve trabeküler veya sponjiöz kemik⁴³. Kortikal kemik, uzun kemiklerin diyafizinde ve yassı kemiklerin yüzeyinde lokalizedir^{8,43,137}. Uzun kemiklerin epifiz ve metafizinde de ince kortikal kemik bulunur⁴³. Trabeküler kemik, uzun kemiklerin epifizyal ve metafizyal alanlarında sınırlıdır. Küçük yassı ve kısa kemiklerin kortikal örtüsü içinde de vardır. Sonuç olarak, iki kemik yüzeyi vardır. Yumuşak dokuyla bağlantılı olan dış yüzey (periostal yüzey) ve kemik iliği ile temasta olan iç yüzey (endosteal yüzey). Bu yüzeylerde, tabakalar halinde osteojenik hücreler dizilmiştir ve periostum ve endosteum olarak adlandırılırlar^{8,43}.

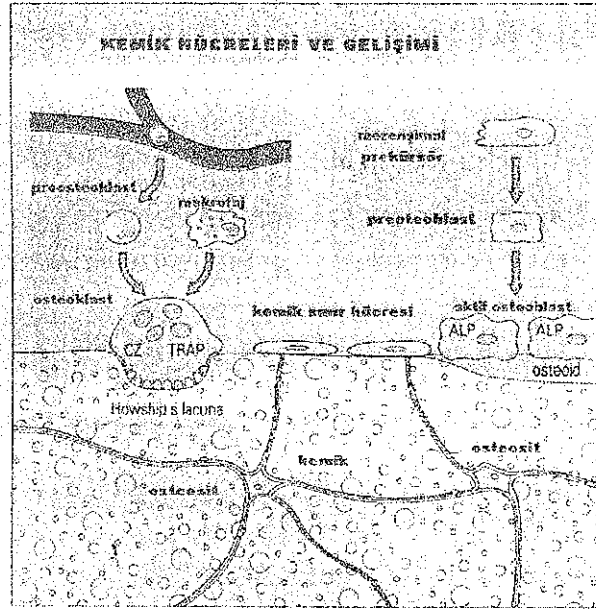
Kortikal ve trabeküler kemik arasında, yapısal ve fonksiyonel farklılıklar vardır. Yine de, aynı hücre ve matriks elemanlarından yapılmışlardır. Yapısal değişiklikler, esas olarak kantitatifdir. Kompakt kemiğin % 80-90'ı kalsifiye iken, trabeküler kemiğin %15-25'i kalsifiyedir. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu fonksiyon görürken, trabeküler kemik metabolik fonksiyon görür^{8,43}.

Mikroskopik Yapı

Kemik Matrisi Ve Mineral

Kemik, kollajen lifleri ve esas maddeden yapılmıştır. İğ şeklindeki hidroksiapatit kristalleri, kollajen fibrilleri üzerinde ve esas madde içinde bulunur. Esas madde glukoprotein ve proteoglikandan oluşmuştur, yüksek oranda anyoniktir, iyon bağlama kapasitesi vardır ve kalsifikasyon sürecinde önemli rol oynar. Hidroksiapatit kristallerini, kollajen fibrillerine sabitler^{8,43}.

Kemik Matrisi İçinde Hücresel Dağılım



Şekil 1. Kemik hücreleri ve gelişimi.

Osteositler

Osteoblastlar, kemik formasyon ve mineralizasyon süreci sırasında, kendi ürettikleri kemik matrisi içinde gömülerek osteosit haline dönüşürler. Bunlar, lakuna içinde lokalizedir ve çok sayıda uzun sitoplazmik çıkıntılarıyla, kendi aralarında, osteoblastlarla ve sınır hücreleriyle bağlantı kurarlar. Osteosit plazma membranı ve kemik matrisi arasında, periosteositik boşluk denilen, ekstrasellüler sıvı ile dolu boşluk vardır^{8,43,137}. Osteositlerin, bu kemik sıvısının kompozisyonunu etkilediği düşünülür. Bu nedenle kalsiyum regülasyonunda rol oynuyor olabilirler⁵³. Ayrıca, osteositlerin, yeni

kemik matriksini sentezleyebildikleri de gösterilmiştir Osteositlerin akıbeti, osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında kemiğin diğer komponentleri ile birlikte fagosite edilmek ve sindirilmektir. Bu hücreler, lokal olarak, kemik turnoverinin aktivasyonunda da rol oynuyor olabilirler^{8,43}

Osteoblast ve Kemik Yapımı

Osteoblastlar, kemik iliğinde lokalize mezenkimal ana hücrelerden gelişirler^{43,137}. Bu öncü hücreler, stimülasyonu takiben çoğalır ve proosteoblast ve matur osteoblastlara dönüşürler. Matriks üretiminden sorumludurlar^{8,43,137}. Kalsifikasyon sürecinde de kısmen rol oynarlar^{8,43}. Kendi ürettikleri, henüz kalsifiye olmayan matriksin sınır tabakasında bulunurlar. Kemik matriksin yapım sürecinde osteoblastlar düzleşirler ve istirahat osteoblastı veya sınır hücreleri olarak adlandırılırlar^{8,43,137}.

Osteoblastların plazma membranı, karakteristik olarak alkalin fosfatazdan zengindir ve PTH reseptörüne sahip olduğu gösterilmiştir. Fakat kalsitonin reseptörleri yoktur. Osteoblastlar, nükleuslarında, östrajen ve vit. D 3 için de reseptöre sahiptirler^{8,43}.

Osteoklast ve Kemik Rezorpsiyonu

Osteoklastlar, kaynağını, hemopoetik kompartımandaki granülosit-makrofaj-koloni yapıcı birimden alırlar. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu kemik sınır hücreleridir. Osteoklastlar, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Lakuna içinde, kalsifiye kemik yüzeyiyle bağlantılı olarak bulunurlar. Kemikle temasta olan yüzeyi, dişil kenarın varlığıyla karakterizedir ve temizleyici zon olarak adlandırılır. Temizleyici zon, dişil kenardan ekstrasellüler yüzeyle ayrılır ve kemiğin eritilmesiyle sonlanan hücresel aktiviteyi bu izole aralıkta gerçekleştirir. Osteoklastların karakteristik enzimatik markeri, tartrate-resistant-asid fosfatazdır (TRAP).

Lizozomal enzimler, osteoklastlar tarafından sentezlenir ve dişil kenar yoluyla ekstrasellüler kemik rezorpsiyon kavitesine salınır. Düşük PH'da matriks içeriği yıkılır ve kristaller eritilir. Kristaller, kollajen bağlarının sindirilmesiyle ayrılır ve asit çevrede eritilir. Kalan kollajen lifleri, ya latent kollajenazların aktivasyonu ya da katepsin aktivitesiyle sindirilir¹³⁷.

KEMİĞİN BİLEŞENLERİ

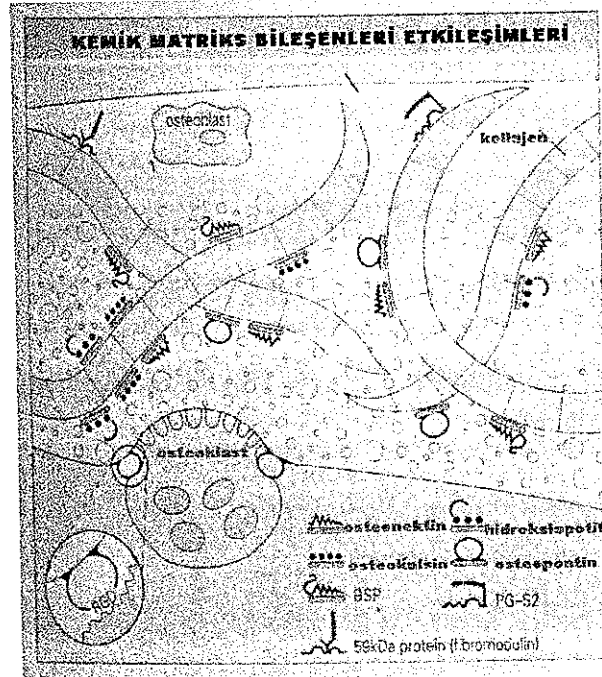
Kemik, birden fazla doku komponenti içeren, kompleks bir dokudur. Baskın komponent mineraldir. Kemığın kuru ağırlığının üçte ikisini meydana getirir. Kemığın ana makromolekülü, kristal depolanması için çatı oluşturan kollajendir^{43,137}

Mineral Kimyası

Kimyasal olarak, kalsiyum, fosfat tuzları, küçük ama önemli miktarda karbonat ve çok az miktarda da diğer iyonları (Na, K, Mg, Florid, Klorid) içerir. İskeletin mekanik ve morfolojik fonksiyonunda, kollajeni tamamlayıcı rol oynarlar. Ayrıca, kemığın mineral metabolizması ve homeostasisinde oynadığı yegane rolde iskeletin mineral kısmı gereklidir⁴³

Kemik Matrisi

Kemığın kuru ağırlığının %35'ini oluştururlar. %90'ı kollajenden oluşmuştur ve bunun da %85-90'ı tip 1 kollajendir¹³⁷



Şekil 2. Kemik matrisi bileşenleri ve etkileşimleri.

Kollajen

Kemiğin kollajen fibrilleri, yüksek oranda çözünmez özelliktedirler. Bunun nedeni, intra ve intermoleküler kovalan çapraz bağlardır. Kemik matriks lif ağının temel yapıtaşı tip 1 kollajen molekülüdür ve üçlü helikal, çift sarmal, iki aynı alfa 1 zinciri ve bir alfa 2 zincirinden oluşur. Kollajenin alfa 1 ve alfa 2 zincirlerinin genleri, sırasıyla, kromozom 17 ve 7'de bulunur¹³². Kemikte, kollajenin çözünmeyen fibrilleri özel tropokollajen moleküllerinden yapılmıştır ve hidroksilizin ve lizinin aldehit formlarından türeyen intramoleküler çapraz bağlarla sağlamlaştırılmıştır. Yaşlanmayla çapraz bağların artması nedeniyle, daha az kollajen dokudan ayrılabilir⁴³.

Kollajen Olmayan Proteinler

Kollajen olmayan proteinler, tüm kemik içeriğinin %10-15'ini oluştururlar. Kemiğin kollajen olmayan proteinleri, proteoglikanlar, gamma-karboksiglutamik asit (Gla) içeren protein, glukoproteinler, fosfoproteinler ve plazma proteinleridir. Osteokalsin ve kemik siyaloproteini, osteojenik fenotipin ifadesidir⁴³.

Proteoglikanlar

Kemikte, 2 küçük proteoglikan tanımlanmıştır. Proteoglikan-1 (biglikan) ve proteoglikan- 2 (decorin). Kollajen fibrillerinin gelişim hızını ve kollajen fibrillerinin çapını etkilemeleri mümkündür. Olgun kemiğin gelişiminde tanımlanmış rolü yoktur^{43,132}.

Osteokalsin

Osteokalsin ismi, bu proteinin kemik dokusundaki bolluğundan ve kalsiyuma olan afinitesinden kaynaklanır. Osteokalsin, kemiğin vitamin K'ya bağımlı proteini olarak da adlandırılır⁴³. Osteokalsinin dolaşımdaki düzeyi ve Gla'nın idrarla atılımı, kemik ve kalsiyum metabolizması bozukluklarında tanı açısından anlamlıdır. Serum osteokalsin, kemik formasyonunun ve kemik turnoverinin arttığı durumlarda artar^{43,132}. Bu proteinin, mineralize kemiğin oluşturulmasında fonksiyonu olduğuna⁴³ kemik turnover kaskatında sinyal görevi gördüğüne¹³² ve hidroksiapatit kristal gelişiminde düzenleyici katkısı olduğuna⁴³ inanılır. Kemikte, sentezi, vit D3 tarafından uyarılır^{43,132}.

Glukoproteinler

Kemikte bulunan glukoproteinlerden başlıcaları; kemik siyaloprotein, osteopontin, osteonektin, Alkalin fosfataz (ALP), kemik büyüme faktörleri örneğin kemik morfojenetik protein (KMP) ve insülin benzeri büyüme faktörleridir (IGF) ⁴³.

Siyaloproteinler

2 siyaloprotein, osteopontin ve kemik siyaloprotein her ikisi de, hücre yapışmasını yöneten hücre adezyon molekülleridir^{43,132}. Ek olarak, siyaloprotein, hidroksiapatite de güçlü olarak bağlanır. Ayrıca, osteopontinin osteoklast öncü hücrelerinin toplanmasında ve onların mineralize matrikse bağlanmalarında da rol oynadığı düşünülmektedir⁴³.

Osteonektin Ve Diğer Yapışma Proteinleri

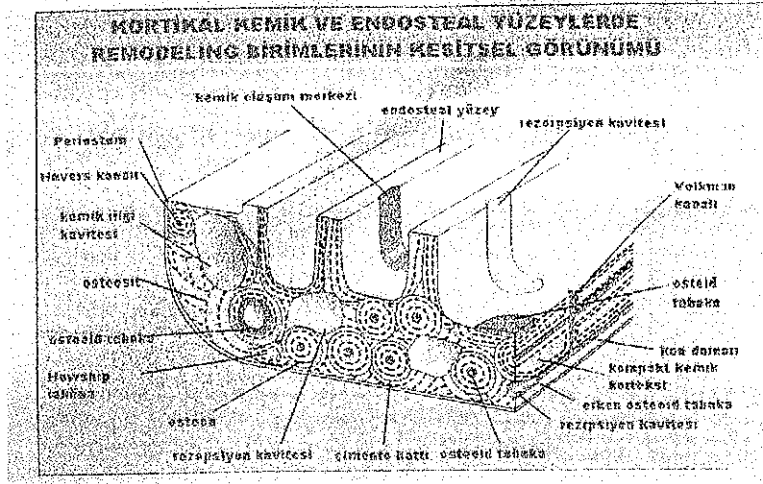
Osteonektinin iyonik kalsiyuma yüksek oranda afinitesi vardır ve hidroksiapatiti de bağlar. Osteoblast gelişme ve veya çoğalması, matriks mineralizasyonu, migrasyon ve farklılaşmasını da içeren biyolojik fonksiyonları vardır⁴³.

ALP

Bu enzim, ilk olarak osteoblast plazma membranında bulunmuştur^{43,132}. Sinyal taşıyıcı fonksiyon görür⁴³.

KEMİK FORMASYON- KEMİK REZORPSİYON EŞLEŞMESİ

Kemik yüzeyi boyunca (özellikle endosteal yüzey) kemik hücrelerinin aktivasyonu kemiğin yeniden şekillenmesi ile sonlanır^{8,43,137}. Kemik formasyon ve rezorpsiyonu tesadüfi olmaz^{8,43}. Bunlar, kısmen yeni kemiğin eski kemiğin yerini aldığı turnover mekanizmasıdır. Normal adult iskeletinde, kemik formasyonu, yalnızca daha önce rezorpsiyonun olduğu yerde olur^{8,43,136,137}. Remodeling alanında olayların oluş sırası: aktivasyon-rezorpsiyon-formasyondur. Rezorpsiyon ve formasyon arasında, reversal faz yer alır^{8,43,137}. Bu dönem yapısı henüz belli olmamış ve yeniden şekillenmenin işareti olan çimento hattının ve eski ve yeni kemiğin birlikte bulunduğu çimentolaşmanın görüldüğü fazdır¹³⁷.



Şekil 3. Kortikal kemik ve endosteal yüzeylerde remodeling birimlerinin görüntüsü.

Fetal hayattan başlayarak iskelette tam bir maturasyon sağlanıncaya kadar, kemik doku devamlı bir büyüme gösterir. Kemik yıkım ve yapım olayı hayat boyunca devam eder^{43,136,137}. Büyüme, metabolik aktivitenin daha çok yapım tarafında kalması sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denir. Kemik remodelingi, kemik matriksinin yenilenmesine yol açar^{8,43,136,137}. Kemik remodeling siklusu adult insan kemiğinde yaklaşık üç ay sürer. İnsan iskeletinde, yaklaşık bir milyon kemik remodeling birimi vardır. Remodeling zincirinin başlangıcı, osteoklast farklılaşmasına uyan aktivasyon fazıdır. İn vitro çalışmalar, bu faz için, osteoblastlardan M-CSF faktörlerinin serbestleşmesinin gerektiğini göstermiştir. Yaklaşık 15 gün süren osteoklastlar tarafından rezorpsiyon, ikinci fazdır. Olgun matriksin osteoklastlar tarafından rezorpsiyonunu durdurucu sinyal bilgi tam olarak anlaşılammıştır¹³⁷. Bundan sonra reversal faz gelir. Bu fazda, osteoblast prekürsörleri, rezorpsiyon kavitesini doldurmaya başlarlar. Büyüme faktörleri, kemik matriksinde depolanmıştır. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlardan aktif formlar serbestleşir ve takiben osteoblast çoğalması aktive olur^{43,136,137}. Bunlar, hep birden, rezorpsiyon ve formasyon arasında fizyolojik birleşmeyi içerirler. Bu birleşme, eski matriksden osteoklastlar tarafından salınan lokal faktörlere bağlıdır^{8,137}. Osteoblastlar tarafından yeni matriksin yapılması ve yeni matriks tarafından kavitenin tamamen doldurulması son fazdır. Bu süreç, kemik yoğunluğunun sürdürülmesini ve rezorpsiyon ve formasyon arasında dengeyi sağlar^{8,43,136}.

KEMİKFORMASYON VE REZORPSİYONUNUN BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ

Kemik yıkım ve yapım ürünlerinin ölçümü, kemik turnoverinin derecesini değerlendirmeye olanak tanır¹¹⁴. Bu belirleyicilerden hiçbiri hastalığa spesifik değildir. Fakat kemik turnoverini değerlendirmede, bir metabolik kemik hastalığında diğerinden daha duyarlı olabilir³². Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri

Formasyon	Resorpsiyon
Serum	Plazma
Osteokalsin	Tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP)
Total ve kemik ALP	Piridinolin ve piridinolin içeren peptitler
Prokollajen 1 karboksiterminal	İdrar
	Piridinolin ve deokspiridinolin
	Hidroksilizin glikozidleri
	Kalsiyum

Formasyon Belirleyicileri

ALP

Normal kişilerde, serum ALP'nin yarısı iskelet kaynaklıdır^{32,114}. Kalanı, karaciğerden köken alır. Barsak ve plasenta da serum ALP'na katkıda bulunur. Osteoporozdan şüphelenilen hastada, ALP üst limitin birbuçuk katından yüksekse ek veya alternatif hastalık düşünülmelidir¹¹⁴. Adütlerde, serum ALP'nin ancak yarısının kemikten kaynaklanması nedeniyle, orta derecede ALP yüksekliğinin yorumu zordur. Çünkü, mineralizasyon bozukluğunu yansıtıyor olabilir veya hepatik izoenzimlerin artışına neden olan tıbbi durumlardan kaynaklanıyor olabilir. Serum ALP'nin duyarlık ve özgüllüğünü artırmak için, kemik ve karaciğer izoenzimlerinin ayırımını sağlayacak teknikler geliştirilmiştir³². Akut renal yetmezlikte, kemik hastalığının olmaması ve ALP'nin renal atılımının olmaması nedeniyle ALP yüksekliği olmaz⁵⁰.

Serum Osteokalsin (Kemik Gla Protein)

3 gamma karboksil asit rezidüsü içeren 49 aminoasitli bir proteindir²⁴. Osteoblastlar tarafından sentezlenir^{24,32,33,114}. Büyük kısmı matriksin yapısına girer, az bir kısmı seruma salınır²⁴ ve RIA ile saptanabilir^{24,33} ALP'a benzemeyen bir şekilde, böbrek tarafından yıkılır ve/veya sekrete edilir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde serum osteokalsin hemen daima artar¹¹⁴. Osteoblastlar tarafından sentezi, invivo olarak vit. D 3 düzeyine aşikar şekilde bağlıdır²⁴. Romatoid artrit ve postmenapozal osteoporoz gibi negatif balanslı yüksek turnover'li kemik hastalıklarında osteokalsin yükselebilir¹¹⁴.

Prokollogen Tip 1 Peptitleri

Kollogen yapımı sırasında, fibril oluşumundan önce, prokollajen peptitlerin amino ve karboksi terminali ayrılır ve kemik formasyonunun yararlı göstergesidir³².

Rezorpsiyon Belirleyicileri

TRAP

Plazmada 5 izoenzimi vardır. Osteoklastlardan dolaşıma salınır. Plazma TRAP, kemik turnover'nin arttığı çeşitli metabolik kemik hastalıklarında ve oofektomiden sonra artar. Plazma TRAP'ın osteoklasta spesifitesi azdır. Ama TRAP'ın kemik izoenzimine karşı özel monoklonal antikorların kullanıldığı yeni immünassay metodunun geliştirilmesi, bu belirleyicinin osteoporozda osteoklast aktivitesini değerlendirmede daha değerli hale gelmesini sağlayacaktır³².

Piridinium Bileşikleri (Pridinolin Ve Deoksiipridinolin) (Pyr-Dpd)

PYR ve DPD, ekstrasellüler matriks içinde kollajen zincirlerini stabilize eden indirgenemeyen çapraz bağlardır. İdrarla atılımları, kemik yıkımının en duyarlı ve en özgül göstergesidir^{32,134}. Kemik matriksinden, matriksin osteoklastlar tarafından yıkılması sırasında serbestleşir³². İdrar ölçümlerinin, hidroksiprolin'e birkaç üstünlüğü vardır. Nispeten kemik turnover'ine özgüdür. Yeni sentezlenen proteinlerin parçalanmasından etkilenmez, çünkü sadece olgun kollajenin yıkımını yansıtır. Üriner atılımdan önce invivo metabolize olmazlar. İntestinal absorpsiyonu olmadığından herhangi bir diyet kısıtlamasına gidilmeden toplanabilirler. Diyet, fizik egzersiz ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmezler. Buna karşılık, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve aktif artrit PYD'nin idrar atılımında artışa neden olur. Atılımları diüurnal ritm gösterir. Menapozda 2-3 katına çıkar ve

östrojen tedavisinden sonra premenapozal düzeye iner. Hiperparatyroidi, hipertiroidizm ve Paget hastalığında da miktarları artar. Bifosfonatlarla tedaviden sonra aşikar olarak düşer^{32,134}

Hidroksiprolin ve Hidroksilizin Glikozidleri

Hidroksiprolin ve hidroksilizin, kollajenin içerdiği diğer aminoasitlerdir. Kemik yıkımının göstergesi olarak kullanılırlar. İdrar hidroksiprolini total vücut kollajen turnoverinin özgül olmayan, duyarsız bir göstergesidir. Çünkü yeni sentezlenen kollajende de vardır ve idrardaki miktarının % 10'u olgunlaşmamış kollajen yıkımından kaynaklanır. Karaciğerde metabolize edilir ve ancak küçük kısmı idrarla atılır ve diyetdeki protein miktarından etkilenir.

Hidroksilizinin beta 1 galaktozil OH formu kemik kollajenine özgül olabilir. Hidroksiprolinden farklı olarak, metabolize edilmezler ve diyetten etkilenmezler³².

İdrar Kalsiyumu

İdrar kalsiyum atılımı, diyet kalsiyum, sodyum, proteini ve glomerül filtrasyon hızından etkilenir. Başta tiazidler olmak üzere, birçok ilacın kalsiyum atılımını etkilediği bilinir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve primer hiperparatroidide atılım azalır. Kalsiyumun idrar atılımının artması, rezorpsiyonun arttığını gösterir. 4 mg/kg üzerindeki günlük atılım hiperkalsiüri olarak değerlendirilir¹¹⁴.

OSTEOPOROZUN SINIFLANDIRILMASI

Osteoporoz etyolojik ve patogenetik yönden birden çok biçimde sınıflandırılabilir¹³⁴.

1. Etyolojik yönden

Primer ve sekonder osteoporoz

2. Patogenetik yönden

Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz

3. Klinik yönden

Postmenapozal ,senil, juvenil postpartum osteoporoz

Primer Osteoporoz

Postmenapozal osteoporoz (Tip 1) ve senil osteoporoz (Tip 2), juvenil osteoporoz ve İdiopatik osteoporoz bu gruptadır.

Sekonder Osteoporoz

A. Endokrin nedenlere bağlı olanlar

1. Glukokortikoid
2. Troid hormon
3. Hipogonadizm
4. Hiperprolaktinemi
5. Diabetes mellitus
6. Hiperparatiroidizm

B. Malign hastalığa bağlı olanlar

1. Mltipl myelom
2. Lösemi
3. Lenfoma
4. Mastositozis
5. Dięerleri (meme, akciğer, prostat metastazları ve radyoterapi)

C. İlaçlar

1. Heparin
2. Etanol
3. Troid hormonu
4. Antikonvülzanlar
5. Kemoterapotikler

D. Kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar

1. Homosistinüri
2. Ehler- Danlos sendromu
3. Osteogenezis imperfekta

E. Karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar

1. Primer bilier siroz
2. Hemakromatozis
3. Subtotal gastrektomi

F. Romatolojik hastalıklar

1. Romatoid artrit

G. Dięerleri

1. İmmobilizasyon

2.KOAH

3.Yetişkin hipofosfatasya

4.Malnutrisyon

5.Yüksek Na, protein alımı

6.Radyoterapi

Primer osteoporoz gelişen fraktürün modelini esas alan tip 1 ve tip 2 olarak sınıflanabilir¹³⁴. Tip 1 ve Tip 2 osteoporozun özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 osteoporozun özellikleri

ÖZELLİK	TİP1	TİP2
KADIN/ERKEK	6/1	2/1
YAŞ	51-65	>75
KEMİK TUTULUMU	TRABEKÜLER	KORTİKAL/TRABEKÜLER
KIRIK BÖLGESİ	VERTEBRA, DİSTAL RADIUS	KALÇA
KEMİK KAYBI	HIZLI	YAVAŞ
PARATİROİD FONKSİYONU	AZALMIŞ	İLİMLİ ARTIŞ
PATOFİZYOLOJİ	REZORPSİYON ARTMIŞ	YAPIM AZALMIŞ

Postmenapozal OP (tip 1)

- 1.Serum 1,25 (OH) D3 azalmıştır
- 2.Kalsiyumun barsaktan emilimi azalmıştır
- 3.Östrojen düzeyleri azalmış, IL-1 düzeyleri artmıştır.
- 4.İdrar kalsiyum kaybı artmıştır.
- 5.Sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir

Senil OP

- 1.Diyetle alınan kalsiyum miktarı azalmıştır.
- 2.Kalsiyumun barsaktan emilimi azalmıştır
- 3.Serum 1,25 (OH) D3 azalmıştır
- 4.PTH ile 1-alfa hidroksilaz uyarılması azalmıştır.
- 5.Böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesi azalmıştır.
- 6 İdrar kalsiyum kaybı artmıştır.
- 7.Kalsitonin düzeyleri azalmıştır.

KLİNİK BULGULAR

Jeneralize OP'un esas bulgusu fraktürdür. Fraktürler, tipik olarak günlük aktiviteler sırasında minimal travmadan sonra olur. OP'tik fraktür herhangi bir kemikte olabilir ve klinik bulgular fraktürün yerine göre değişir^{41,69,96}

Vertebral Fraktürler

Tipik olarak ani eğilme, öksürme ve ağırlık kaldırma sonrasında akut bel ağrısı olur. Fakat, asemptomatik de olabilir ve ilerleyici kifoz vardır. Vertebral fraktürlerin çoğu, orta ve alt torasik ve üst lomber vertebralarda olur^{41,69}. En sık 12. Torasik ve 1. Lomber vertebradır. Fraktürle olan ağrının kalitesi değişiktir. Keskin, hafif ve rahatsız edici olabilir ve sıklıkla hareketle artar. Ağrı, sıklıkla lokalize olma eğilimindedir. Bazen öne doğru kırına yayılabilir. Bacaklara doğru yayılması sık değildir⁴¹. Ağrının akut epizodu 4-6 hafta sonra geçer^{41,69}. Birçok haftalar boyunca şiddetli bel ağrısının azalmaması alışılmış bir durum değildir ve bu durumda komplike olmayan vertebral fraktür tanısı şüphelidir⁴¹. Bazı hastalarda, diğer yerlerde ve multipl fraktürler aylar yıllar süresince olabilir ve devamlı hafif bel ağrısı ve ilerleyici dorsal kifozla birlikte dir^{41,69,96}. Bazı vakalarda vertebral fraktür ağrısızdır. Bu hastalarda fraktürün belirtisi boy kısalmasıdır. Bir vertebrada tam çökme boyda yaklaşık 1 cm lik kayba neden olur. Multipl fraktürlü hastalarda boy kısalması 10-20 cm yi bulabilir. Şiddetli kifozlu bazı hastalarda restriktif tipte akciğer problemleri gelişebilir⁴¹.

Proksimal Femur, Kalça Ve Ön Kol Fraktürleri

Distal ön kol ve proksimal femur fraktürleri genellikle düşmeyi takip eder. Düşme ihtimalini artıran faktörler, görme bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, anormal yürüme, eşlik eden nörolojik ve romatik hastalık ve sedatif ve diğer ilaç kullanımıdır^{35,41}. Öne doğru düşmeler kolles fraktürü ile sonlanırken, arkaya doğru düşmeler daha sıklıkla kalça fraktürü ile sonlanır^{41,69}. Kalça fraktürleri 2-5 hafta arası hastanede kalarak cerrahi tedavi gerektirir ve %20'lik mortalitesi vardır⁴¹.

PATOGENEZ

Osteoporoz, minimal travmayla kırık oluşması durumu veya kemik yoğunluğunun minimal travmayla fraktür oluşacak düzeyin altına inmesi olarak tanımlanır. Azalmış kemik mineral dansitesi (KMD), fraktüre eğilim yaratan faktörlerden biridir fakat tek

faktör değildir^{48,103}. Fraktürün oluşumu birçok faktör tarafından etkilenir. Bunlar, kemik gücü tayini (kemik yoğunluğu, kemik kalitesi, yaş, iskelet geometrisi) ve traumanın etkisi, sıklığı ve tipidir¹⁰³. Adütlerde kemik yoğunluğunun düzeyi, iskelet gelişimi sırasında kazanılan pik kemik yoğunluk düzeyi ve daha sonra olan kemik kaybının süre ve hızıyla belirlenir^{48,103}. Pik kemik yoğunluğuna 20-25 yaşlarında ulaşılır ve hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir. Pik kemik yoğunluğunun tayininde hereditenin rolü dominanttır ve pik kemik yoğunluğundaki farklılıkların %60-80'inden sorumludur. Etki kısmen vücut yapısı ve büyüklüğüyle ilgilidir fakat diğer faktörlerle de bağlantılıdır¹⁰³. Pik kemik yoğunluğu beslenme (özellikle kalsiyum ve kalori alımı), fiziksel aktivite ve seks steroid durumunu içeren çeşitli çevresel faktörler tarafından iyileştirilebilir. İskelet olgunluğunun kazanılmasını takiben kemik kaybı genç adütl yaşlara kadar nispeten sabittir^{90,102,103}. Kadınlarda iskelet durumunda belirgin değişiklikler menapozda olur^{16,90,102,103}. Östrojen eksikliği sonucu kemik turnover hızı artar ve rezorpsiyon – formasyon arasında dengesizlik gelişir. Sonuç olarak, kemik kayıp hızı yaklaşık her yıl % 2'dir. 5 yıl içinde kemik kayıp hızı yılda % 1'in altına iner¹⁰³. Yeni çalışmalar kemik kayıp hızının ilerleyen yaşla yeniden hızlandığını göstermiştir^{16,90,102,103}. Kemik yoğunluğu ve fraktür riski arasındaki bağlantı 65 yaş üzerindeki kadınlarda iyi çalışılmıştır. Kemik yoğunluğu azaldıkça fraktür riski eksponansiyel olarak artar. KMD'nde her standart deviasyon azalmada fraktür riski 1,5-2 kat artar. Fraktür riskinin klinik olarak anlamlı hale gelmesi, KMD'nde genç normal değerlerden nispeten büyük düşüş gerektirir. Bununla birlikte, çok düşük kemik yoğunluklu hastalarda çok küçük değişiklik fraktür riskinde anlamlı artışla sonuçlanır. Kemik dansitesi ve fraktür riski arasındaki bağlantı eksponansiyel olduğundan fraktür riskinin başladığı kemik dansite düzeyi olan fraktür eşiği yoktur. Kemik dansitesi azaldıkça fraktür riskinde giderek artan bir hızlanma vardır. Kemik dansitesi ortalama genç adütl değerlerinin 2,5 SD içinde olanlarda fraktür olağan değilken, bu değerlerin altındakilerde birkaç yıl içinde fraktür riski epey yüksektir. Kemik mineral dansitesindeki azalmaya ek olarak kemik remodeling hızında artış fraktür riskini artırır¹⁰³.

Kemik kaybı oldukça iskelet gücünü azaltan yapısal değişikliklerde artar. Trabeküler plakların sayısı azalır. Kemik kalitesini azaltan yapısal değişikliklerin başlamasından önce ne kadar kemik kaybının olması gerektiği bilinmez. Makroskopik yapısal değişikliklere ek olarak kemik içindeki mikroharaplanmaya bağlı olarak da kemik kalitesinde daha ince değişiklikler olur. Sonuçta kemik frajilitesi artar. Normal kemik

remodelingi bu mikroharaplanmayı onararak bu problemi azaltır. Düşük turnoverli hastalarda bu onarım azalarak fragilite artar¹⁰³

Fiziksel Aktivite

Fraktüre bağlı immobilizasyonun, basit radyografilerde bile gözlenebilen kemik kaybıyla sonlandığı bilinmektedir. Hatta büyük trauma veya hastalığı takiben immobilizasyon büyük oranda kemik kaybıyla birlikte olabilir. Bu yoğun kemik rezorpsiyonu ile birlikte ve renal yetmezlikli hastada bile hiperkalsemiyle sonlanabilir. İlginç olarak uçuş sırasında yerçekimi azalmasına bağlı olarak kemik kaybı önemli problemdir ve uzun süreli uçuşlar için kısıtlayıcı faktör olabilir. Öte yandan hamallar ve yüksek atlayıcılarda kemik dansitesinin arttığı bulunmuştur⁴⁸.

Fiziksel aktivitenin kemik dokusu üzerine anabolik etkisi olduğu bilinir. Genç adult ve gelişmekte olan çocuklarda KMD'ni artırdığı gösterilmiştir. Fakat, çocuklarda özellikle prepubertal dönemde yoğun fiziksel aktivitenin etkisi hakkında az bilgi vardır. Fiziksel aktivitenin çocukluk çağına KMD gelişiminde önemli faktör olduğu, fakat bu sporun kemik yüklenmesini artırıcı özellikte (yüzme değil, jimnastik gibi) olması gerektiği düşünülmektedir²⁸.

Aktif kadınlarda menstrüel bozukluğun klinik yansımaları ve iskelete etkisi incelenmiştir. Menstrüel bozukluğun kliniğe yansması birkaç faktörle ilgilidir. Bunlar sporun tipi, genetik temel, vücut tipi, kalsiyum alımıdır. Menstrüel bozukluklu atletlerin hemen hepsinde osteoporoz gelişir. Menstrüel bozukluklu ve düşük mineral dansiteli atletlerde stres fraktürü riski artmıştır. Bununla birlikte, daha sonraki yaşamlarında osteoporoz için fazla risk taşıyıp taşımadıkları bilinmemektedir. Kemik kaybı kısmen reverzibl olabilir, özellikle menstruasyonların tekrar başlamasıyla kemik kaybı geri dönebilir¹¹.

Düzenli egzersiz pik kemik yoğunluğunu artırmada yararlıdır ve ileride osteoporoz ve ilgili fraktürleri önlemede katkıda bulunur^{28,48}.

Diyet

Diyet kalsiyumunun osteoporozda önemli bir faktör olduğu düşünülür⁴⁸. Uygun ve yeterli kalsiyum alımının besinsel kaynaklarla sağlanabilmesine karşın pratikte 800 mg/gün üzerinde alımının diyetle başarılması zordur. Kalori kısıtlaması ve kolesterol

kaçınma süt ürünlerinin kısıtlanmasını gerektirir⁹⁴. Diğer kalsiyum kaynakları yeşil sebzeler, kabuklu yemiş ve balıktır. Yiyeceklerdeki kalsiyumun yararlanımı yaklaşık %30'dur. Yalnızca ıspanak kalsiyumu absorpsiyon için uygun değildir^{48,94}. Önerilen kalsiyum alımı 10 yaşa kadar 800 mg, adolesanda 1500 mg, daha sonra 1200 mg'dır. Gebelik, laktasyon ve osteoporoz riskinin arttığı durumlarda 1500 mg'a çıkar⁹⁴. Postmenapozal kadınlarda 1500 mg/gün olarak önerilen kalsiyum miktarı, eğer hormon replasman tedavisi alıyorsa 1000 mg/gün olarak önerilir. Bazı çalışmalarda, kalsiyum eklenmesinin erken postmenapozal kaybı önlediği öne sürülmüştür. Kalsiyum eklenmesi diyetle kalsiyum alımının yetersiz olduğu durumlarda en yararlıdır. Price ve arkadaşları kemik kaybının egzersiz ve kalsiyum eklenmesi kombinasyonu ile durdurulduğunu, fakat bunun erken postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi kadar etkili olmadığını bildirmişler. Birçok çalışmada uzun süre diyetle kalsiyum alımının pik KMD'nin geliştirilmesi ve devam ettirilmesine olanak sağladığı gösterilmiştir⁴⁸.

Aşırı tuz ve kafein alımı kemiğe istenmeyen etkiye sahiptir. Bunlar idrarla kalsiyum kaybını direkt olarak artırabilir ve böylece olumsuz etkide bulunurlar. Yine de bu etkiler minimaldir⁴⁸.

Alkol diğer önemli diyet faktörüdür. Alkoliklerin osteoporotik kırık riskinin arttığı ve kemik dansitelerinin azaldığı düşünülmektedir. Artmış riskte, azalmış KMD'nin yanında düşmede artmanın da katkısı vardır. İlginç olarak bazı çalışmalarda orta derecede alkol alımının kemik yoğunluğuna zararlı etkisi olmadığı ve hatta biraz yararlı etkisi olabileceği iddia edilmiştir⁴⁸.

Genetik Faktörler

Osteoporozun ailesel özelliği klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Osteoporotik annelerin kızları, annelerinin, teyze ve büyükannelerinin akıbetinden kaçınmak için düzenli aralıklarla dikkatlice incelenmişlerdir. İkiz ve aile çalışmaları kalıtsal genetik faktörlerin etkisini tanımlamıştır. Monozigot ve dizigot ikiz çalışmaları, bu genetik faktörlerin KMD'ndeki değişikliklerin %80'den fazlasını açıklayabileceğini göstermiştir. Böylece, aile öyküsü, menapoz ve kortikosteroid kullanımı gibi durumlarda önlem alınacak kişileri saptamada yardımcı olabilir.

Yeni çalışmalar, kemik turnoverini denetleyen genetik faktörleri desteklemiştir. Yüksek turnoverli olanlar düşük kemik yoğunluğuna sahiptirler.

Osteoporozun genetik temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Vitamin D reseptör geni (VDR) , östrogen reseptör geni (ER) polimorfizmi kemik yoğunluğunun önemli genetik belirleyicileri olarak belirlenmiştir VDR, değişik doku ve hücre tiplerindeki genler arası ağı düzenleyen, 1,25 dihidroksi vitamin D etkisine aracı olan intrasellüler bir reseptördür. Osteokalsin seviyeleri ile korelasyonu olan VDR geninde sık görülen allelik varyasyonlar ile kemik yoğunluğu arasında ilişki bulunmuştur.

Yine de güçlü aile öyküsünün olması kaçınılmazlık hissi doğurmamalıdır. Fakat mümkün olabilen bütün önleyici işlemleri yerine getirmek için son derece hızlı olmayı sağlamalıdır⁴⁸.

Genetik ve Çevresel Etkileşimler

Pik kemik yoğunluğu ve sonraki kemik kaybını etkileyen faktörler çeşitlidir. Genetik faktörler erişilebilecek en fazla pik kemik yoğunluğunu oluşturmada önemlidir. Diyet, yaşam tarzı ve ilaçlar gibi çevresel faktörler de pik kemik yoğunluğunun oluşturulmasında rol oynar Aynı çevresel faktörler ilerdeki olacak kemik kaybını da etkiler. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri arasındaki etkileşim önemlidir. Yeterli fiziksel aktivite, uygun kalsiyum alımı , kötü yaşam tarzından kaçınma ve tıbbi faktörler, her bir şahsın genetik potansiyeliyle oluşturulan en iyi kemik yoğunluğunun kazanılması ve devam ettirilmesinde önemlidir⁴⁸.

Kemik Yoğunluk ve Dansitesinin İnvaziv Olmayan Ölçümleri

Osteoporozla bağlı mortalite ve morbiditenin artışının farkına varılması, fraktürleri önlemeye yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesinde büyük çabalara yol açmıştır. Bu gelişmelerle birlikte iskelet durumunun değerlendirilmesi için yeni tekniklerde de hızlı gelişmeler olmuştur^{13,14,114} Kemik dansitometrisinin klinik uygulamasında en yeni gelişim Dual foton X Ray absorpsiyometridir (DEXA). Periferik ve axial iskeletin değerlendirilmesinde en sık uygulanan yöntemler DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT) ve kantitatif ultrason (KUS) dur. DEXA, 1980'lerin ortasında dual foton absorpsiyometri (DPA) tekniğindeki X Ray tüpü yerini Gadolinium radyonuclid kaynağının almasıyla geliştirilmiştir. Avantajları, vertebra ve kalçanın KMD'ni daha yüksek doğrulukla ölçmesi, kısa zaman alması ve hastaya düşük doz radyasyon vermesidir^{13,14,51,62,83,114,126}.

Direk Radyografi

Elde edilmesi kolaydır ve metabolik kemik hastalıklarındaki morfolojik değişiklikler ve fraktürlerin varlığı ve büyüklüğü hakkında bilgi verir^{14,60,114}. Radyografilerle kemik dansitesini değerlendirmek yumuşak doku, filmin sertliği ve filmin karakteristikleri gibi faktörler nedeniyle duyarsızdır. Radyografilerde demineralizasyonun saptanmasından önce % 20-30'luk kemik kaybı olmalıdır. Axial iskelette trabeküler kemik rezorpsiyonu, primer tüberkülün nispeten korunmasıyla transvers trabekülün kaybolması veya aşikar incilmesiyle sonlanır. Pelviste çizgili kemik görüntüsü ortaya çıkar. Trabeküler kemik kaybı kortikal hattı belirginleştirir ve vertebra gövdesinde resim çerçevesi veya boş kutu görüntüsü oluşturur. Vertebra gövdesi zayıflar ve intervertebral disk komşu vertebra gövdesi içine prodrüde olabilir (Schmorl nodülü oluşumu). Daha ilerleyen vakalarda vertebra gövdesinin tam kompresyonu olur.

Radyografilerde apendeküler iskelette kemik kaybı en aşikar olarak uzun ve tübüler kemiklerin sonlarında görülür. Korteks incilir, medüller kanal genişler ve endosteal yüzeyler düzleşir. Tüm bu ilerleyici osteopeni ve kemik kaybının sonunda iskelet sistemi zayıflar ve fraktürler olur. Bu fraktürler sıklıkla vertebra gövdesi, femur boynu, femoral intertrokanterik alan, distal radius, kostalar ve pelviste olur⁶⁰.

Radyografik Morfometri (Radyogrammetri)

Uzun silindirik kemiklerin kortikal kalınlığını ölçen nispeten kolay, ucuz bir metoddur. Metakarp veya diğer uzun kemiklerin korteksinin iç ve dış çapı pergeli yardımıyla ölçülür ve kortikal kalınlık hesaplanır. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır ve endosteal kemik kaybını ölçen tek invaziv olmayan metoddur. Yinede intrakortikal kemiğin porozitesi ölçülemez¹¹⁴.

Radyografik Absorbsiyometri (Fotodansitometri)

Referans aliminyum kama kullanarak radyografilerin optik dansitesi kıyaslanır¹¹⁴.

Tek Enerjili Foton Absorbsiyometrisi (SPA)

SPA kullanılarak yoğun yumuşak doku ile sarılmayan uzun kemiklerde kemik mineral içeriği (KMI) ve KMD ölçülebilir. Radyasyon kaynağı olarak I-125 kullanılır, ışınlar toplanır ve ölçülecek alana gönderilir. Detektör sistem tarafından kemikten geçen ışınların oranı ölçülür. Nispeten basit ve yapılması kolaydır¹¹⁴.

Çift Enerjili Foton Absorbsiyometrisi (DPA)

SPA ile aynı prensibe dayanır, fakat 2 enerji düzeyinden ışın yayan kaynak kullanılır. Bu çevredeki yumuşak dokunun düzeltilmesinden sonra KMI'nin hesaplanmasına olanak tanır. Böylece lumbal vertebralar, femur boynu veya iskeletin herhangi bir yerinde KMI ölçülebilir¹¹⁴.

Tek Enerjili X Ray Absorbsiyometri (SXA)

SPA dan farklı olarak radyasyon kaynağı olarak tek enerjili X ışını kullanılır¹¹⁴.

Çift Enerjili X Ray Absorbsiyometri (DEXA)

DPA'den farklı olarak radyasyon kaynağı olarak X Ray kullanılır. İskelette lumbal vertebralar ve proksimal femurun kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde geçerli bir tekniktir. Kemik kalınlığı ve boyutunu birleştirerek gerçek hacimsel dansite kadar alansal (trabeküler-kortikal) dansiteyi değerlendirir ve fraktür riski hakkında yararlı bilgiler sağlar. Her ne kadar lateral ölçümün, osteoartritin osteofit ve posterior elementlerinden kaçınmak açısından ön-arka ölçüme avantajlı olduğu ileri sürülse de, tanısal duyarlılığı üstün gibi görünmektedir. Bunun tek istisnası kortikosteroid kullanımıyla olan kemik kaybıdır. Femur boynu KMD, proksimal femur fraktürlerinin tahmininde daha iyi gibidir. Bu ölçüm, osteoartrit tarafından etkilenmediğinden yaşlılardaki osteoporozun tanısında en uygundur^{13,14,83,114}.

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Kemik dansitesini değerlendirir ve vertebra gibi kemikler içindeki trabeküler kemik dansitesinin hesaplanabildiği tek methodur. Doku eşdeğerli fantomlar kullanılarak referans mineral standardına göre L1-L4 arasındaki vertebraların orta bölümünde kalsiyumhidroksiapatit değerleri mg/ml veya trabeküler KMD gr/cm³ cinsinden ölçülür. Çift enerjili kantitatif bilgisayarlı tomografinin hassasiyeti daha iyidir, fakat intravertebral yağın etkisiyle daha az doğruluk oranı vardır. DEXA'ya oranla radyasyon dozu nispeten yüksektir^{114,115}.

Kemik Yoğunluğu Ölçüm Endikasyonları

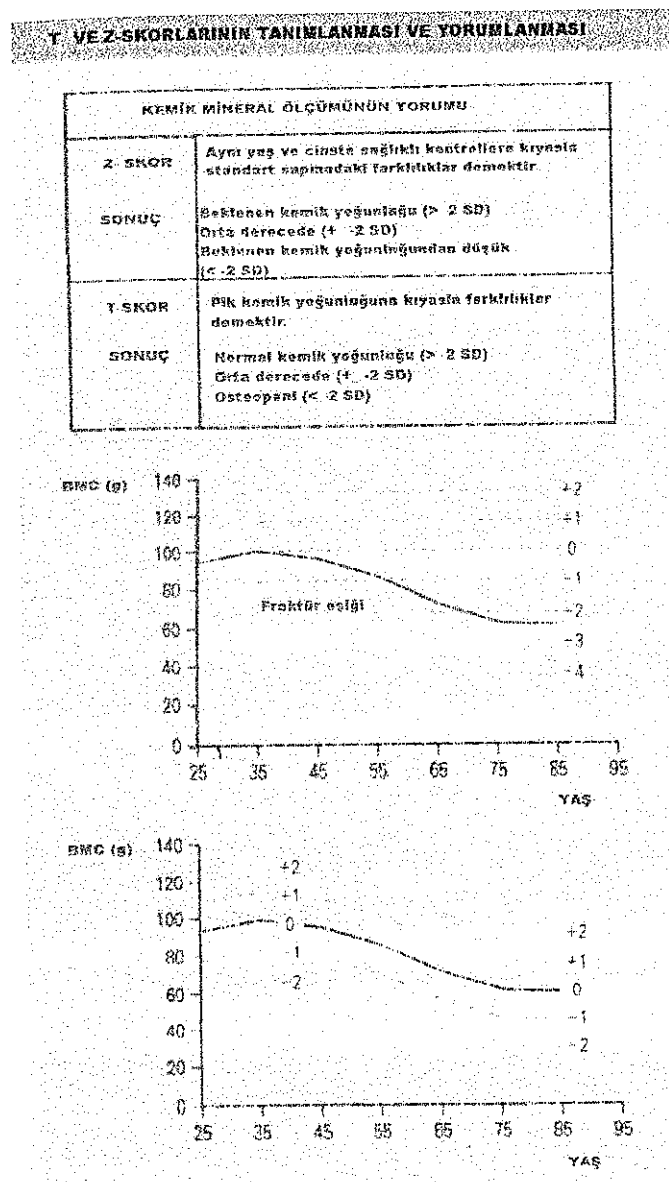
Kemik yoğunluk ölçümü, hastanın gelecek fraktürünü tahmin ettirir ve fraktür yokluğunda bile osteoporoz tanısını koydurur^{83,114}. Klinik pratikte kemik yoğunluğu ölçümünün endikasyonları üzerine gelişmiş konsensus vardır. Ulusal Osteoporoz Vakfı'nın bilimsel danışma kurulu kemik yoğunluk ölçümü için özel endikasyonlar tanımlamıştır^{13,15,114}.

- Kesin ölçüm endikasyonları şunlardır^{13,15,114} :
- Östrajen yetersizliği olan kadınlarda, hormon replasman tedavisine karar vermek için anlamlı derecede düşük kemik yoğunluğu tanısını koymak.
 - Vertebral anormaliteli veya radyografik osteopenili hastalarda diğer diagnostik değerlendirme ve tedavi hakkında karar vermek.
 - Uzun zaman kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, düşük kemik yoğunluğu tanısını koymak ve böylece uygun tedavi düzenlemek.
 - Asemptomatik primer hiperparatiroidizmlili hastalarda, cerrahi girişim için endikasyon yaratabilecek şiddetli iskelet hastalığı riskini ayırtmak.

Bu iyi tanımlanmış endikasyonlar dışında kemik yoğunluk ölçümünün nispeten gerekli olduğu durumlar da tanımlanmıştır. Bunlar; hızlı kemik kaybı olanları ayırmak, tedavi takibi, sekonder osteoporozluları saptamaktır. Kemik yoğunluğu ölçümü, hasta veya hekimin tavrını etkilemeyecek veya uygun şekilde takibi yapılamayacaksa önerilmez¹¹⁴.

KMD Ölçümlerinin Tanımı Ve Yorumlanması (Şekil 4)

Bir KMD ölçüm metodunun ölçülebilirlik veya doğruluğu çok önemlidir. Bu, gerçek değere yakın sonuç elde edebilme demektir. Doğruluk değeri ne kadar küçükse, yöntem o kadar iyidir. KMD değerlerinin yorumlanması için sıklıkla ortalama pik kemik yoğunluğu (T-skor) ve aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollerin ortalamasından (Z-skor) standart sapmadaki farklılıklar göz önünde bulundurulur.



Şekil 4. T ve Z skorlarının tanımlanması ve yorumlanması

Dünya Sağlık Örgütü çalışma grubu kemik dansitometrisinin T-skora sonuçlarına dayanan tanısal sınıflama önermiştir:

1. Normal: Kemik dansitesi genç adult değerin 1SD (standart sapma) içinde olanlar
 2. Osteopeni: Kemik dansitesi genç adult değerin 1-2,5 SD arasında olanlar
 3. Osteoporoz: Kemik dansitesi genç adult değerin 2,5 SD veya daha altında olanlar
 4. Şiddetli veya yerleşmiş osteoporoz: 1 veya daha fazla fragilite fraktürünün varlığında, kemik dansitesi genç adult değerin 2,5 SD altında olanlar
- T-skora göre her 1 SD azalmada fraktür riski 1,5 -2 kat artar^{13,14,114}

TEDAVİ

Osteoporoz, kemiğin yeniden oluşum hızında farklılıklar, farklı anatomik alanlardaki kemik yoğunluğunda farklılıklar ve fraktürle karakterize bir sendromdur. OP'un tedavi yaklaşımında bu farklılıklar hesaba katılmalıdır. Sıklıkla, OP'u önleyici tedavinin yerine fraktür ve onun sonuçlarının tedavisi yapılır⁴⁴

Osteoporozun Önlenmesi

Kemik yoğunluğunun sürdürülmesi onu yeniden yapmaktan daha kolay olduğundan, kemik kaybının önlenmesi birincil amaç olmalıdır^{44,93}

Birincil Önleme

OP'un birincil önlenmesi sağlıklı iskeletle başılır. İnsanlar kemik yoğunluğunun genetik belirleyicilerini seçemediği için beslenme, fiziksel aktivite, vit D ve güneşlenme gibi çevresel faktörler önem kazanır. En önemli dönemler adolesan, gebelik, emzirme ve perimenapozdur. Uygun diyet, düzenli yük bindirici egzersiz gelişme döneminde önemlidir^{44,48,93}. Adult kemik yoğunluğu elde edildikten sonra yoğun kalsiyum alımı, düzenli egzersiz ve düzenli menstruasyon adult yaşam boyunca kemik yoğunluğunu koruyacaktır^{11,28,44,48,63,93}

İkincil Önleme

İkincil önleme, kemik kayıp hızını azaltmayı hedefler. Örneğin menapoz sonrası, immobilizasyon, kortikosteroid tedavisi gibi^{44,93}

Tedavi Yaklaşımı

Beslenme ve yaşam tarzı gibi faktörlerle bağlantılı olarak kemik kaybının önlenmesinde hormonal ve farmakolojik yaklaşımlar vardır. Özellikle trabeküler kemik kaybında östrojen eksikliğinin rol oynadığı bilinir^{44,83}. Östrojen eksikliği ve immobilizasyon kemiği PTH'a daha duyarlı hale getirir. Serum kalsiyum (Ca) seviyesi kalsiyum absorpsiyonuna bağlıdır ve gece serum Ca'unun düşmesi PTH'u artırır. Bu nedenle gece Ca alımı önemlidir ve postmenapozal kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir⁴⁴. Östrojen eksikliği olan kadınlara östrojen verildiğinde tüm iskelet alanlarında uzun süreli kemik kaybını önler. Epidemiyolojik veriler, bunun fraktür sıklığını da anlamlı oranda azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte östrojenin yararları ve zararları ölçülerek kullanılmalıdır. Östrojen tedavisinin kontrendikasyonları; östrojene bağlı endometrium ve meme kanseri öyküsüdür. Nispi kontrendikasyonu ise tromboflebittir. Meme kanseri riskinde artma bulunurken, iskemik kalp hastalığı ve stroktan ölüme azalma kaydedilmiştir^{44,83}.

Östrojenlerle OP tedavisi, postmenapozal semptomların tedavisiyle aynı değildir. Birincisi, östrojen dozu önemlidir ve günlük 0,625 mg konjüge östrojen eşdeğerinden az olmamalıdır^{44,83}. İkincisi tedavi en az 5 yıl verilmelidir. İdeal olanı 10-15 yıldır. Histerektomili kadınlarda önemli bir risk olmadan tek başına östrojen verilebilir. Histerektomi olmayanlarda endometrium kanseri riskini azaltmak için progesteron eklenmiştir⁴⁴.

Semptomatik Osteoporozun Tedavisi

Tedavi gerektiren hastalarda öyle çok kemik kaybı vardır ki, bunlar bir veya daha çok fraktüre sahiptir. Semptomatik tedavide ağrıyı azaltmaya ek olarak amaç, teorik olarak osteoporotik sürecin durdurulması, kemik yoğunluğunun fraktür eşliğinin üzerindeki düzeye çıkarılarak mekanik olarak sağlamlığı sağlamak, kemik kaybının ilerlemesini durdurmak ve/veya diğer fraktürleri önlemek olmalıdır. OP tedavisi için bu kadar ideal ilaç yoktur ve bunların sağlanması için artık çok geçtir⁴⁴.

Periferik ve aksiyel iskeletin geçerli ve duyarlı, noninvaziv ölçüm metodlarının gelişimini ile, kemik aktive edici ajanların farklı alanlarda eşit etki göstermediği anlaşılmıştır. Bir alanın kazanılması diğerini kaybedilmesini getirebilir. Bu yüzden hastanın gereksinimine uygun olarak tedavi düzenlenmeli ve izlenmelidir⁴⁴.

Aksiyel ve periferik KMI (KMI) üzerine, çeşitli önleyici ve tedavi edici rejimlerden beklenen etkiler Tablo 3 ve Tablo 4'de görülmektedir⁴⁴

Tablo 3 Osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçlar.

İlaç	Kemik üzerine etki		Turnover		Endikasyon		Uyanılar
	Kortikal Trabeküler		Yüksek	Alçak	Önleme	Tedavi	
Kalsiyum	+	+	+	±	+	+	Yatarken
Tiazidler	+	+	+	±	+	+	Hiperkalsüri Hipertansiyon
Vitamin D	+	+	+	±	+	+	Hiperkalsemi Hiperkalsüri
Östrojenler	+	+	+	-	++	+?	Uyum zayıf Yılda 1 mammografi Biyopsi
Kalsitonin	-	+	++	-	+?	+	Ağrı giderici Aktivitede azalma
Bifosfanatlar	-	+	+		+?	+	İntermitan Kemik kalitesi?

Tablo 4 Osteoporoz tedavisinde kullanılan formasyon artırıcı ilaçlar.

İlaç	Kemik üzerine etki		Turnover		Endikasyon		Uyanılar
	Kortikal Trabeküler		Yüksek	Alçak	Önleme	Tedavi	
Sodyum florid	-	+++	+	+	-	+	Yan etkiler: Gastrointestinal, Artiküler Kemik kalitesi?
Anabolik steroid	++	+	+	++	-	++	Pozitif etki Virilizan etki
Vitamin D metabolitleri	--	+(+)	+	++	-	+	Kortikosteroid Osteoporozu
Kombinasyon tedavisi (östr/prog/andr)	+	++	+	+	+	+	Lipit değişiklikleri İyi uyum

Osteoporotik bir hasta için önerilen herhangi bir tedavi rejiminde, fraktür oranında azalma esas alınmalıdır. Daha detaylı çalışmalarla yeni bulgular elde edilinceye kadar, tedavinin ağrıyı azaltmak ve kemik yoğunluğunu artırmak veya durdurmaya odaklanması uygun olur. Kemik yoğunluk ölçümleri, yeniden oluşum süreci değişiklikleri ve tedavi kararını vermede bunların etkileri Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Kemik oluşum süreci değişiklikleri ve tedavi kararını vermede etkileri

Yeniden oluşum değişkenleri	Uygun sonuç
Düşük kemik kapasitesi Klinik ölçümler: boy, ağırlık vb. KMI kortikal (kalça) KMI trabeküler (vertebra, el bileği)	Kalsiyum Östrojen, kalsitonin, bifosfonat?, vitamin D? Egzersiz
Yüksek dönüşüm hızlı kemik kaybı 2 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin, hidroksiprolin/kreatinin, Deoksipridinolin/kreatinin, osteokalsin, alkalen fosfataz artmış	Antirezorptif tedavi Östrojen, kalsitonin, bifosfonat, vitamin D
Düşük dönüşüm hızlı kemik kaybı 2 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin hidroksiprolin/ kreatinin, osteokalsin, alkalen fosfataz azalmış	Kemik yapımını artırıcı tedavi Florid, anabolik steroid, PTH, vitamin D Egzersiz

Tedavi Seçimi

Yatarken kalsiyum alınması düzenlenmiş tüm tedavi rejimlerinin temeli olmalıdır^{44,83}. Fakat OP için daha etkili olduğu düşünülen tedavilere tercih edilmez⁴⁴.

Östrojenler

Histerektomili hastalar dışında yerleşmiş OP tedavisi için sık olarak kullanılmaz. Çünkü hastaların uyumu iyi değildir ve tekrarlayan düzensiz menstrüel kanamalar, endometrel biyopsi ve mammografiyi de içeren yıllık jinekolojik muayeneler rahatsızlık vericidir⁴⁴.

Progesteronlar

Kabul edilebilir yarar/risk oranıyla özellikle çok yaşlı kadınlarda östrojene tercih edilebilir. Uterusu alınmamış kadınlarda, progesteron endometrium kanserini önlemede endikedir. Teorik olarak glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinitesi nedeniyle kortikosteroid OP'na karşı etkili önleme sağlar Bazı progesteronlar aterojenik lipit dağılımına yol açar. Düşük androjen dağılımı olanlar önerilebilir (Örneğin; medroksiprogesteron asetat) ⁴⁴.

Kombinasyon Tedavisi

Aylık çekilme kanamaları ve endometrium biyopsisinden kaçınmak için ^{44,83}, peşpeşe östrojen-progesteron kombine tedavi önerilir Progesteron eklenmesi endometriumu korur ve endometriyel hiperplazi ve neoplaziyi önler ⁴⁴.

Tiazidler

Hipertansiyonu olan hiperkalsiürik OP hastalarında kullanılır Bazı prospektif çalışmalar tiazid kullanımıyla kalça fraktür riskinde 1/3 oranında azalma bildirilmiştir ⁴⁴.

Kalsitonin

Özellikle yüksek dönüşüm hızı olanlarda, perimenapozal ağırlı OP'da yararlıdır. Uzun dönemde aktivitesi azalır (44,83) Kontrendikasyonu yoktur, yan etkisi çok azdır ⁴⁴.

Anabolik Steroidler

Özellikle oral alındığı zaman ciddi yan etkileri olması ve atletik performansı artırmak amacıyla kötüye kullanılmaları nedeniyle anabolik steroidler, OP tedavisi için etkili tedavi edici ajan olarak önerenleri haklı çıkarmamıştır ⁴⁴. Kadınlarda, yerleşmiş OP ve kortikosteroidin neden olduğu OP'da, kas ve kemik yoğunluğu üzerine yararlı etkisi, ateroskleroza hızlandırma riskinden ağır gelmiştir ^{44,83}. Özellikle, düşük dönüşüm hızı olan çok yaşlı hastalarda yararlıdır ⁴⁴.

Sodyum Florid

Trabeküler kemik üzerine anabolik etkisi olduğu bilinen tek ajandır. Seçilmiş vakalarda osteoporotik süreci geri döndürmesi beklenebilir. Bununla birlikte floridle tedavi edilen kemiğin kalitesi, kortikal kemiğe olumsuz etkiyle kalça fraktür riskinde artma yapması gibi endişeler vardır. Dozu renal fonksiyona göre ayarlanmalıdır. 75 mg dozun kalsiyum ile kombinasyonunun fraktür üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir⁴⁴.

Vitamin D Metabolitleri

Primer kaynağı U V ışınıyla cilt sentezi olduğundan, fizyolojik dozda vitamin D yetersiz güneş ışınına maruz kalan tüm insanlara verilmelidir. Günlük farmakolojik doz olan 10000 IU veya 0,5 mikrogram 1,25 vitamin D₃, (kalsitriol) kalsiyum malabsorpsiyonu, kortikosteroide bağlı OP, renal kemik distrofisi ve muhtemelen postmenapozal OP'da yararlıdır. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olabilir^{44,83}.

Bifosfonatlar

Bifosfanatlar kemiğe güçlü etkilidirler ve mineralizasyon hızını azaltabilirler. Düşük doz siklik etidronat verilmesini takiben trabeküler kemik kaybının durduğu gösterilmiştir^{44,83}. Yine de fraktür hızında azalma doğrulanmamıştır. Yeni üretilen pamidronat, alendronat, tiludronat ve residronat daha az toksiktir ve yarar/risk oranı daha fazladır⁴⁴.

OSTEOARTRİT

KIKIRDAK BÜTÜNLÜĞÜ VE HOMEOSTASİS EKLEM KIKIRDAĞININ YAPISI

Adült eklem kıkırdağı histolojik olarak 4 bölgeye ayrılır:

Birinci bölge: yüzeysel (tanjansiyel) bölge

İkinci bölge: orta (transizyonel) bölge

Üçüncü bölge: derin (radyal) bölge

Dördüncü bölge: kalsifiye bölge

Birinci ve ikinci bölge ve özellikle ikinci ve üçüncü bölge arasında keskin sınır yoktur. Fakat, kompozisyon ve yapısında değişiklikler vardır. Kalsifiye olmayan ve kalsifiye eklem kıkırdağı arasında geçiş 'tide mark' olarak bilinir ve dekalsifiye dokunun boyanmış kesitlerinde çizgi halinde görülür^{82,113}

Hücresel Dağılım

Adült insan kıkırdağında hücre dansitesi dokunun derinliğiyle değişiklik gösterir. Birinci bölgede hücre dansitesi en fazlayken, dördüncü bölgeye doğru giderek azalır. Kıkırdak bazı eklemlerde diğerlerinden daha sellülerdir^{82,113}

Ekstrasellüler Matriks

Eklem kıkırdağı, içinde az sayıda kondrositin gömüldüğü hidrate ekstrasellüler matriksten oluşmuştur. Adütlerde, hücreler total doku volümünün %5'den azını oluşturur. Adült eklem kondrositlerinin esas bulgusu hücre-hücre temasının olmamasıdır. Bu nedenle hücreler arası iletişim ekstrasellüler matriks yoluyla olur. Ayrıca lenf ve kan damarlarının olmaması, beslenme ve artık hücrelerin ortadan kaldırılmasının ekstrasellüler matriks yoluyla olmasını gerektirir.

Sinir liflerinin yokluğu nedeniyle, kıkırdak haraplanmasının nöral sinyalleri dokudan direk olarak iletilmez. Doku içindeki kondrositlerin metabolik olarak oldukça aktif olmasına rağmen, kondrositler, adölesandan sonra normal olarak bölünmezler. Hipoksik çevrede yaşarlar ve metabolizmaları anaerobik yolla olur.

Her bir kondrosit, metabolik olarak kıkırdağın fonksiyonel birimidir. Hemen etrafını saran ekstrasellüler matriksin üretilmesinden ve devamlılığında sorumludurlar.

Ekstrasellüler matriks, büyük oranda kollajenin dağılımına bağlı olarak, bölümlere ayrılmıştır. Hemen kondrosit membranına komşu ekstrasellüler matriks, perisellüler veya laküner matriks olarak adlandırılır. Fibriler kollajenin yokluğu ve yüksek oranda proteoglikan ve hyalüronik asit içermesiyle karakterizedir. Territorial matriks çapraz bağlı fibriler kollajenin basket şeklindeki ağından oluşmuştur. Kondrositler, ankorin gibi özel matriks molekülleri veya mikroflamanlardan zengin çok sayıda sitoplazmik uzantıları yoluyla matriksle bağlantı kurarlar. Ekstrasellüler matriksin en büyük kısmı, kondrositlerden tamamen uzakta, kollajen fibril ve proteoglikanların çoğunu içeren interterritorial matrikstir.

Ekstrasellüler matriksin 3 bölüme ayrılması adult eklem kıkırdağına özeldir. Her bir bölümün nispi oranı eklemden ekleme hatta aynı kıkırdak içinde bile değişir.

Kıkırdak, primer olarak ekstrasellüler matriksten oluşur. Ekstrasellüler matriks, kondrositler tarafından sentezlenir, kurulur ve düzenlenir. Ekstrasellüler matriksin ana komponenti sudur ve su, adult dokuda total ağırlığın % 70'ini oluşturur. Su, ekstrasellüler matriksin kollajen, proteoglikan ve kollajen olmayan proteinler gibi makromoleküler kısımlarının fiziksel özelliklerinden dolayı, matriks içinde sıkıca bağlanmıştır^{82,113}.

Kollajen

Ekstrasellüler aralıkta, çözünmeyen çapraz bağlı üç boyutlu kollajen ağın içinde diğer çözünür bölümler (proteoglikanlar, glukoproteinler ve doku proteinleri) yer alır.

Kollajen Yapısı ve Sınıflama

Kollajen, eklem kıkırdağında, dokunun biyokimyasal özelliklerini veren esas yapısal elementtir. Eklem kıkırdağının organik kuru ağırlığının % 50'sini ve yaş ağırlığının 10-20'sini meydana getirir. Eklem kıkırdağında, kollajenin % 90'ı tip 2 yapısındadır ve diğer birçok dokuda da bulunur. Ek olarak 9,10,11 ve az miktarda da tip 6 kollajen de eklem kıkırdağında bulunur^{82,113}.

Tip 2 Kollajen

3 aynı alfa 1 polipeptit zincirinden oluşmuştur. Prokollajen molekülü olarak sentez edilir ve salınır. Matriksin yapısına katılmadan önce enzimler tarafından helikal olmayan eki ayrılır. Bu işlem sırasında, tip 2 karboksi terminal prokollajen peptit (kondrokalsin) ayrılır ve kondrositler tarafından gerçekleştirilen kollajen anabolizmasının belirleyicisi olarak kullanılır. Kondrokalsinin hidroksiapatit kristallerine bağlanma afinitesi yüksektir ve kalsifikasyon sürecinde gereklidir. Uçlu kollajen molekülü hücrelerden ayrıldıktan sonra matriks içinde fibril yapısını alır. Adült eklem kıkırdağında fibriller dizilim, derin tabakalarda daha kalın lifler ve yüzeyel tabakalarda ince fibrillerin horizontal dizilimi şeklindedir.^{82,113}

Tip 2 kollajen fibriller ağı gerilim gücü sağlar ve doku hacminin ve şeklinin sürdürülmesinde esastır. Bu gerilme gücü tip 2 kollajen molekülleri arasında intramoleküler kovalan çapraz bağlarla artırılır. Hücre dışında lizil oksidaz enzimi, hidroksilizini aldehite çevirerek hidroksilizil pridinolin üretir. Çapraz bağlar yaşlanmayla artar. Snovyal sıvıda hidroksilizil pridinolin içeren peptitlerin görülmesi tip 2 kollajen yıkımına özel belirleyicidir.^{82,113}

Yeni çalışmalar vücut sıvılarında çapraz bağ düzeyinin kemik ve kıkırdağdaki kollajen turnoverinin belirleyicisi olarak kullanılabileceği umudunu getirmiştir.⁸²

Minör Kollajenler

Adült eklem kıkırdağında toplam kollajenin %10'dan fazlasını yaparlar

Tip 9 Kollajen

3 farklı zincirin helikal yapı oluşturmamasından meydana gelmiştir. Komşu kollajen lifler arasında intramoleküler veya interfibriler köprü veya bağlayıcı molekül olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Lifler arasındaki çapraz bağlar fibriller 3 boyutlu ağı mekanik dayanıklılığını artırır, enzimatik saldırılara direncini artırır, tuzaklanmış proteoglikanların şişme basıncını kısıtlar ve deformasyonu artırır.⁸²

Tip 11 Kollajen

3 farklı alfa zincirinden oluşmuştur. Tip 2 kollajen molekülleri içinde yerleştiği elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir. Lateral fibril gelişmesini kontrol ederek ve final heterotipik kollajen fibrillerinin çapını belirleyerek tip 2 kollajen molekülünü düzenleyebilir ve böylece doku düzenlenmesinde büyük rol oynar⁸².

Tip 10 Kollajen

Kısa helikal yapıdadır, bir homotrimerdir. Yalnızca eklem kıkırdağının hipertrofik kondrosit alanlarında bulunur^{82,113}.

Tip 6 Kollajen

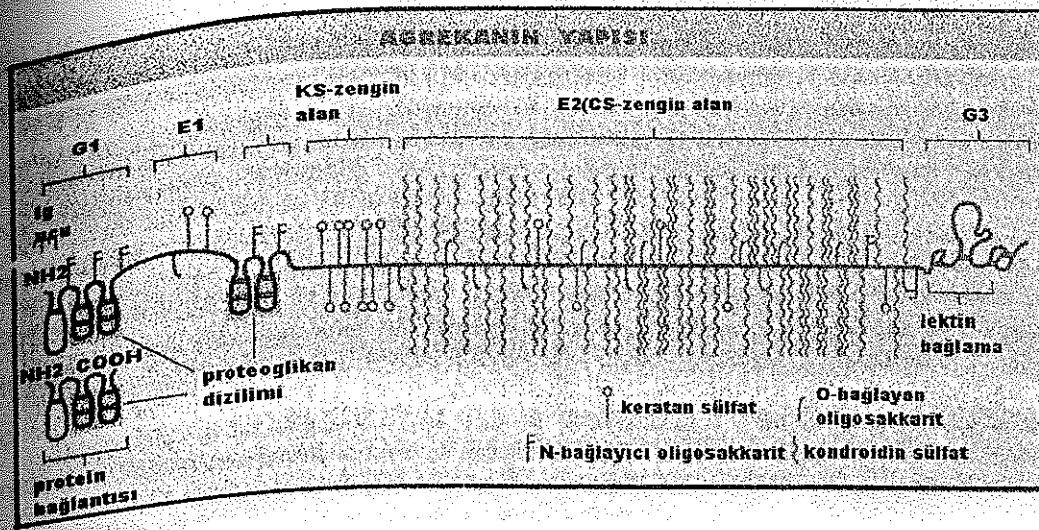
Üçlü helikal yapıya ek olarak, molekülün her 2 ucunda büyük globüler yapılar içerir. Bu kollajen, kapsüler matriksde yoğun olarak farklı mikrofibriller yapar. Osteoartritte miktarının arttığı bildirilmiştir⁸².

Proteoglikanlar (PG)

Yüksek oranda hidrofilitiktir ve hacim dolduran ana matriks makromolekülüdür. Fibriller kollajen ağı içinde, sıkışmış halde gömülmüşlerdir. Eklem kıkırdağına reverzibl deformasyon yeteneği verir⁸².

Agrekan

Kıkırdaktaki proteoglikanların %90'ını oluşturur. Agrekanın %90'ını başlıca keratan sülfat (KS) ve konroidin sülfat (CS) olan glikozaminoglikan zincirleri oluşturur. Agrekanın çekirdek proteini 3 globüler (G1,G2,G3) ve 2 uzun interglobüler (E1,E2) alan içerir. Amino terminal bölgesi, G1 ve G2 alanını kapsar ve G1 ve G2 alanında E1 segmenti uzanır. G3, karboksi terminalinde yer alır ve G2'den E2 alanıyla ayrılır. E2 alanına CS zincirleri ve KS zincirlerine ek olarak, O- bağlı oligosakkaritler bağlanır. N- bağlı oligosakkaritler ise G1-E1-G2 bölgesine bağlanır. Glikozaminoglikanlar 2 alanda yoğunlaşmışlardır. En büyüğü CS bağlayan alandır ve tüm CS zincirlerini bağlarken, KS zincirlerinin bazılarını bağlar. KS taşıyan alan E2-G2 alanları arasında, CS bağlayan alandan önce yer alır^{43,55,125}.



Şekil 5. Agrekanın yapısı.

Agrekanın G1 bölgesinin N terminalinde, yapısal olarak Ig kıvrımına benzeyen bir motif ve C terminalinde 2 peptit lupu bulunur. Bunlar aracılığıyla bağlantı proteini ve hyalüronik asitle (HA) bağlanır. Tek bir HA molekülüne 200 agrekan molekülü bağlanabilir.

G2 bölgesinde de 2 peptit lupu vardır ama Ig lupu yoktur. Bu bölgenin fonksiyonu bilinmez. Ama HA bağlama özelliği yoktur. PG agregasyonunda herhangi direk bir rolü yoktur.

G3 ucu ise yapısal olarak lektin ve kompleman B sıralanması içerir. Zayıf karbonhidrat bağlama fonksiyonu vardır ama bunun kıkırdak matriksinde fonksiyonel önemi bilinmez.

CS, PG'a yalnızca uzun E2 segmentinden bağlanır. KS'da bu bölgeye yapışır ama daha yoğun olarak E1-G2 arasındaki KS'dan zengin alana bağlanır.

PG'lar, yüksek molekül ağırlıklıdır ve bir protein çekirdeğine yapışmış 100 KS ve 50 CS içerir. Bu glikozaminoglikan zincirleri birçok sülfat ve karboksilat gruplarıyla hayli polianyoniktir. Bunların yüksek konsantrasyonda varlığı, kollajen ağı içinde immobilize olması, osmotik şişme basıncı yaratır ve suyu doku içine çeker^{65,82,100}

Biglikan ve Dekorin

Eklem kıkırdağında agrekanın dışında 2 tane daha küçük PG vardır. Biglikan 2 dermatan sülfat zinciri içerirken, dekorin yalnızca 1 dermatan sülfat zinciri içerir^{82,113}. Bunların konsantrasyonu yaşla artar. Dekorindeki artış daha belirgindir. Biglikan, dokunun yüzeyel tabakalarına yerleşmiştir. Bu PG'lar kollajen, fibronektin, büyüme faktörleriyle etkileşirler. Özellikle dekorin, kollajen liflerin yüzeyinde yerleşir ve kollajen fibril oluşumunu inhibe eder. Dekorin ve biglikan fibronektine bağlanarak hücre adezyon ve göçünü ve pıhtı oluşumunu engeller, böylece doku onarımını inhibe eder. OA'in patogenezinde doku onarımı önemli derecede gecikmiştir ve bu dermatan sülfat içeren PG'ların etkisine bağlı olabilir⁸².

Fibromodülin

Keratan sülfat zinciri ve oligosakkarit içerir. Dekorin gibi kollajen fibrillerin yüzeyinde yerleşmiştir ve kollajen fibrillerin gelişimini etkiler^{82,113}.

Ankorin

Kondrositlerin yüzeyinde bulunur ve tip 2 kollajene bağlanır. Hücre - matriks etkileşimine aracılık eder ve mekanoreseptör olarak görev yapar^{82,113}.

Fibronektin

Kıkırdağın çok küçük bir parçasıdır ve plazma fibronektinden farklıdır. Diğer dokularda doku onarımında rol oynar. OA'te kondrositler tarafından sentezinin artması, kıkırdağta da onarımda rol oynadığı iddialarına yol açmıştır⁸².

Diğer Kısımlar

36 kDa kıkırdağ matriks proteini, kondrosite afinite gösterir ve hücre-matriks etkileşiminde rol oynar⁸².

21 kDa protein hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenir ve tip 10 kollajenle etkileşir. (82,113) Tide mark bölgesinde de fonksiyonu olabilir⁸².

Trombospondin hücre bağlayıcı alan içerir ve onarım sırasında hücre yapışmasında rol oynar⁸².

KIKIRDAK HOMEOSTASİSİ

Fizyolojik koşullar altında, kondrositler matriks yıkım ve yapımının dengelendiği dinamik metabolik durumu sürdürürler. Adütlerde bu süreç, ekstrasellüler matriks parçalarının sabit konsantrasyonlarının sürdürülmesine yardım ederken, gelişme sırasında bu durum net büyüme elde edecek şekilde değişir ve regüle edilir. Metabolik olarak aktif insan kıkırdağında PG'nin ortalama yarı ömrü yaklaşık 25 gündür. Ekstrasellüler matriksin farklı kısımlarının 2 farklı metabolik turnover hızı vardır. Kondrosite yakın agrekan molekülleri, (perisellüler veya territorial matriks) interterritorial matrikstekilerden daha kısa yarı ömürlüdürler. İnterterritorial matrikstekilerin daha yavaş turnover'li olduklarına inanılır. Tip 2 kollajenin yarı ömrü, en azından birkaç yıl olarak tahmin edilir. Bu, bu fibröz proteinin üçlü helikal yapısının çoğunun nötral proteazlara dirençli olmasına bağlı olabilir.

Ekstrasellüler matriksteki minör kollajen ve kollajen olmayan proteinlerin çoğunun yarı ömrü ve turnover hızı hakkında hala çok az şey bilinir⁸²

Agrekanın Metabolizması

Uzun zaman boyunca eklem kıkırdağında fonksiyonun uygun bir şekilde sürdürülmesi, kondrositler tarafından agrekanın sürekli yenilenmesiyle olur. Böylece katabolik yıkım anabolizmayla doldurulur. Kondrositlerin ilkel bir hafızası vardır, matriks kaybını hisseder ve onarıcı mekanizmalarla uygun şekilde cevap verir. Bu feedback üzenlemeyi etkileyen faktörler bilinmez. Ama, kondrositlerin OA'te bu yeteneklerini kayb ettikleri düşünülür.

Kondrositler tarafından kontrol edilen katabolik mekanizmada, HA ve agrekanın katabolizması eşleşir. Metabolizmanın sabit olduğu durumda anabolizma ve katabolizma arasında ince bir denge vardır ve agrekan ve HA turnover hızı aynıdır.

Katabolik yol baskın olduğunda, agrekanın çoğu matriksten ayrılır ve makromoleküllere yıkılır. Bu büyük parçacıklar kaybedilse de, HA ile bağlanma yeteneği sürer. Bu, agrekan molekülünün enzimatik yıkımının ilk başta G1-G2 alanı yakınında olabileceğini ve ekstrasellüler matriksin hala HA filamanlarına yapışacak durumda kaldığını gösterir. Bu seçici yıkım yaşam boyu olduğundan, yaşlı kişilerde, doku içinde G1 fragmanının birikimi olur. Bu fragmanların birikerek HA filamanlarının büyük

kısmını işgal ettiği ve yeni sentezlenen moleküllerin bağlanması için yetersiz alan kaldığı gerçeğini ortaya koyar. Eninde sonunda bu süreç yaşlı eklem kıkırdağının incelmelerinden sorumludur.

Yıkılmış agrekan parçaları, sinovyal sıvıya geçip sinovyal hücreler tarafından yıkılır. Ya da sinovyal sıvıdan lenfatik sisteme geçip bölgesel lenf nodlarında yıkılabilir. Kalan PG parçalarının çoğu, kana geçer ve karaciğer veya böbrek yoluyla uzaklaştırılır. Sinovyal sıvıda, bu parçaların konsantrasyonları, eklemde PG'nin yıkımı hakkında bilgi verirken, aynı fragmanların kanda ölçümü, vücuttaki tüm kıkırdağın agrekan yıkımına oranını: indirek ölçümünü sağlar⁸²

Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Matriks Sentezi ve Hücre Yıkımı Üzerine Etkileri

Kıkırdak homeostasisinde, yapım ve yıkım olayları arasında iyi ayarlanmış bir denge vardır. Çeşitli sitokinler ve proteazlar bu dengeyi bozabilir ve spesifik büyüme faktörleri bu dengeyi yeniden kurabilir^{82,113}

Sitokinler, Ig özelliğinde olmayan, savunma hücreleri tarafından salınan hücre fonksiyonunu düzenleyen çözünür glukoproteinlerdir. Sitokinler, dokunun kurulması ve yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde, fizyolojik rol oynayan intrasellüler sinyal proteinleridir⁸²

Dört büyük grup tanımlanmıştır, bunlardan bazıları kıkırdak metabolizmasında önemli rol oynar

Interlökinler (IL-1 alfa, IL -1 beta, IL-6, TNF-alfa)

İnterferonlar (IFN-gama)

Koloni uyarıcı faktörler

Peptit büyüme faktörleri: Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGFs), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF-alfa, TGF-beta

Sitokinler dışında, bakteriyel lipopolisakkaritler ve bazı retinoidler de direk olarak kıkırdak metabolizmasını etkileyebilirler. Genel olarak inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler kıkırdak yıkımını uyarıp, yapımını inhibe ederken, peptit büyüme faktörleri kıkırdak yapımını uyarırlar^{82,113}

İnterlökin-1

Doza bağımlı olarak, PG yıkımını artırır, agrekan sentezini inhibe ederler^{82,113}. Bu etki geçicidir, çünkü, kollajen ağı sağlamısa, sitokinler ortadan kalktığında doku yeniden matriksle doldurulur. IL-1'in PG üzerine etkisi son derece hızlıyken, kollajen fibrillerine yıkıcı etkisi ancak yüksek dozda ve uzun süre verildikten sonra ortaya çıkar. IL-1 ve TNF- α 'ın yıkımı artırıcı etkisine paralel olarak yapım da inhibe olur. IL-1'in PG sentezini inhibe edici dozu, kondrosit kondrolizisini başlatıcı dozundan daha düşüktür⁸².

IL-1 beta, IL-1 alfa'dan daha güçlüdür. IL-1, IL-6'nın da sentezini uyarır^{82,113}. Bazılarına göre IL-6'nın PG sentezine hiçbir etkisi yoktur, bazılarıncı da IL-1 aracılığıyla olan inhibisyona yardımcı olurlar⁸².

İnterferon-Gama

İnsan kondrositlerinde, tip 1-2-3 kollajen sentezini inhibe ederler^{82,113}.

TGF-Beta

İnvitro olarak IL-1'in sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kondrositler tarafından sentezlenir ve otokrin fonksiyon gösterirler^{82,113}.

IGF-1

PG sentezinde önemli düzenleyici faktördür. Güçlü anabolik mediatördür^{82,113}. IL-1 tarafından PG sentezinin inhibisyonunu engeller ve katabolik etkisini azaltırlar. Böylece, IL-1'in her iki etkisine karşı koruyucu ajan olarak etkilerler⁸². IGF-1'de kondrositler tarafından sentezlenir ve matriks içinde depolanırlar^{82,113}.

IGF-1 ve IGF-1 beta'nın eklem kıkırdığına etkisi yaşa bağımlıdır. PG sentezini artırma kabiliyeti olgun kıkırdakta olgun olmayan kıkırdaktan daha azdır.

Kıkırdak metabolizmasını etkileyen diğer büyüme faktörleri olan PDGF kondrosit toplanmasını, FGF ise kondrosit çoğalmasını uyarırlar^{82,113}.

Kıkırdak yıkımı, esas olarak, endojen yıkıcı enzimlerle yönlendirilir. Yıkım ürünlerinin az bir kısmı kondrositlerin lizozimleri içindeki proteaz ve glukozidazlarca tamamen sindirilir. Yine de çoğu PG parçası doku dışına kaçarak lenfatik sistem, karaciğer ve böbrek tarafından temizlenir. Primer proteolitik enzimler, aktif bölgesine Zn bağlı ve kalsiyum gereksinen metalloproteazlardır (MMP)

-MMP-1 (Kollajenaz)

-MMP-2 (Jelatinaz)

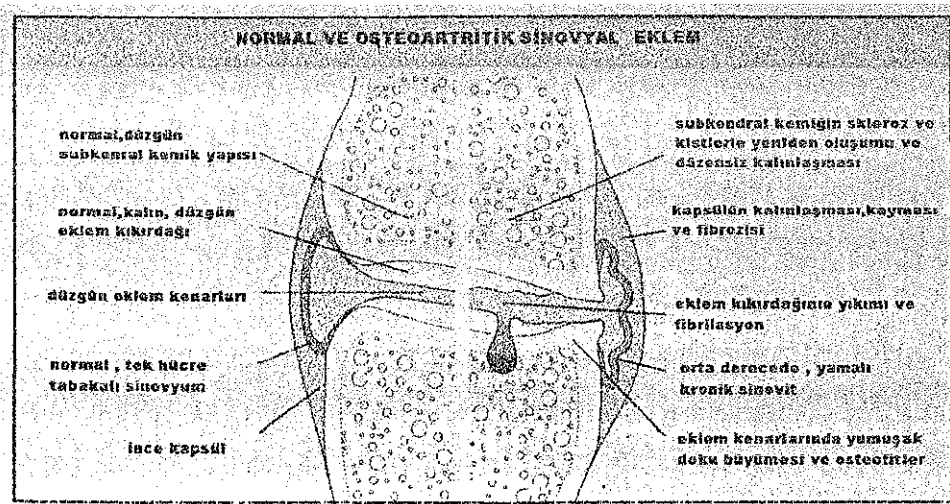
-MMP-3 (Stromelizin)

Metalloproteinazlar kondrositler tarafından inaktif formda salgılanır ve ekstrasellüler olarak aktive edilir. Bu aktivasyon, stromelizin ve plazmin tarafından olur. Bu çok basamaklı aktivasyon, matriks yıkım ve turnoverinin anahtar düzenleyici adımıdır.

Metalloproteinazların inhibisyonu, metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) tarafından sağlanır. Alfa 2 - makroglobülin de güçlü bir metalloproteaz inhibitörüdür, ancak matrikse geçemediğinden dolayı daha çok sinovyal sıvıda etkilidir. OA patogeneğinde TIMP ile MMP ler arasında dengenin bozulduğu öne sürülmektedir.⁸²

OSTEOARTRİTİN ETYOPATOGENEZİ

OA, kırıkdağ, kemik ve sinovyumun yıkım ve onarım süreçlerinin kompleksidir. Genel olarak iki yolla gelişir. Birinci yol, esas olarak defektif kırıkdağı gerektirir. Böylece, eklemin normal yükü altında kırıkdağ matriksi yetersiz kalır. Bu yola örnek olarak, tip 2 kollajen gen defekti tanımlanmıştır. Okronotik kırıkdağın normal yük altında zararlı pigment depolanması ile sonlanması diğer örneği gösterir. OA, biyomekanik yetersizlik sonucu olur.



Şekil 6. Normal ve osteoartritlik sinovyal eklemler.

İkincisi ve daha fazla kabul göreni, normal eklem kıkırdak matriksinin haraplanmasına neden olan fiziksel güçlerin esas rol oynadığı kuramına dayanır. İki alt yol gerektirir. Birincisi, matrikse direk travmadır. İkincisi, matrikse gömülü kondrositlerin harap edilmesidir. Zamanla bu kondrositler, traumaya yanıt olarak, hazırladıkları yıkıcı enzimlerle uygun olmayan onarım cevabı geliştirirler. Daha yeni araştırmalar, kıkırdağın enzimatik yıkımının hastalık ilerlemesinde anahtar faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tekrarlayan ufak travmalar veya tek büyük travma neden olabilir. Ek olarak, normal şiddette fiziksel güçlerin anormal aktarımı neden olarak önemlidir. Normal yük aktarımında eklem yüzleri arasında hafif uygunsuzluk vardır ve normal lökomotor siklus sırasında yük aktarımında iyi bir dağılım vardır¹¹⁰.

Bireysel Risk Faktörleri

OA için bireysel risk faktörleri 2 önemli mekanizmadan etkilenir

- 1) Genel olarak OA' e eğilimi etkileyen faktörler
- 2) Bazı eklem alanlarında anormal biyomekanik yüklenmeye neden olan faktörler(27)

Genel Duyarlılık

Obezite

Obezite ve diz OA'i arasındaki ilişki daha belirginken, kalça OA'i ile daha az belirgindir, el OA ile ise şüphelidir. Yakın zamanlarda, obezitenin OA'in nedeni olarak önceden mi olduğu, yoksa OA'li hastaların sedanter yaşam tarzı nedeniyle sonuç mu olduğu tartışılmaktadır. Son iddialar, ilkinin doğru olduğunu destekler. Obezite ve OA arasında neden ilişkisi tartışmalıdır. İlk bakışta mekanik yüklenme hazırlayıcı faktör gibi görünse de kalça ve diz OA'ne obezitenin farklı etkisini açıklayamaz. Bazı çalışmalar obezite ve OA arasındaki ilişkinin kadınlarda daha belirgin olmasına dikkat çekerek bu bağlantıyı mekanik faktörlerden çok metabolik faktörlerle açıklamışlardır^{23,27,54,56}. Obez kişilerde, dolaşımda, kıkırdak yıkımını hızlandıran ve osteoartrite yol açan kıkırdak büyüme faktörü veya kemik faktörü olması muhtemeldir. Yağ dokusunun postmenapozal kadınlarda metabolik olarak aktif olmasının da katkısı olabilir^{27,56}.

Heredité

Özellikle GOA formunda baskındır. İkiz ve aile çalışmaları OA'te aşikar herediter birlikteliği göstermiştir. Kalıtımın, otozomal resessif ve poligenik olduğu tanımlanmıştır²⁷. Son yıllardaki çalışmalar, kollajen sentezini kodlayan bir gendeki anormallik üzerine odaklanmıştır^{27,110}. 12. kromozom üzerinde tip 2 prokollajen geninde lokalizedir. Üçlü helikal yapıdaki tip 2 prokollajen zincirinde 519. aa olan arjinin yerine sisteinin girmesi mutasyonun nedenidir. Bu mutasyon sonucunda eklemlerde matriks yetmezliği olduğu ileri sürülür¹¹⁰.

Hormonal Faktörler

GOA'in kadınlardaki baskınlığı bu subgrupta hormonal faktörlerin önemini düşündürmektedir. Yakın zamanlarda, osteoblast yüzeylerinde östrajen reseptörleri bulunmuş ve invitro çalışmalar kondrosit kültürlerinde kadın seks hormonlarının kondrositleri yönettiğini göstermiştir²⁷. Ancak postmenapozal hormon replasman tedavisinin kullanımıyla OA'in gelişimini geciktirme çabaları başarısız kalmıştır^{27,86}.

Hipermobilite

Yaygın ligamentöz laksite kadınlarda erkeklerden, beyazlarda Asyalılardan daha sıktır. OA ile birlikteliği vardır fakat kesin mekanizma bilinmemektedir^{27,110}.

Diyet

Osteoartrit üzerine diyetin etkisi bilinmemektedir. Mantar yemenin Kashin-Beck hastalığında gözlenen OA'e neden olduğu ileri sürülmüştür. Askorbik asitli diyet verilmesinin bazı OA türlerinde kırıkdağı koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir. Düşük kalorili diyetin kalça osteoartritinde koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bunu destekleyen yeterli veri sağlanamamıştır. Deneysel vit B6 eksikliği OA'i anımsatan kırıkdağı lezyonlarına neden olur^{27,110}.

Sigara İçimi

Bazı populasyon çalışmaları, OA gelişiminde sigaranın koruyucu etkisi olduğunu desteklemiştir^{27,54,110}. Sigara içenlerin içmeyenlerden daha zayıf olmasının rol oynadığı

düşünülürse de, kilo ayarlamaları bu negatif ilişkiyi değiştirememiştir. Sigara içmenin kıkırdak kaybının gelişimini ve eklem dejenerasyonunu geciktirdiği iddia edilmiştir⁵⁴.

Diğer Hastalıklar

Diaüete mellitus ve hipertansiyon ile OA arasında obeziteden bağımsız olarak birliktelik bulunmuştur⁴⁰.

Mekanik Faktörler

Travma

Büyük yaralanmalar diz OA'nin nedeni olabilir. İki tip yaralanma olabilir. Krusiat ligaman hasarı ve menisküs yırtığı. Büyük travmalar özellikle fraktür mekanik fonksiyonu değiştirerek diğer alanlarda OA gelişimine eğilim yaratır. En belirgin ilişki femur shaftı kırığı ve kalça OA, tibia kırığı ile ayak bileği OA, humerus kırığı ile omuz OA, skafoid kırığı ile bilek OA arasında bulunmuştur²⁷.

Aşırı yüklenme, sporlar, mesleki trauma ve yoğun egzersizin OA etyopatogenezinde önemli katkısı vardır^{27,110}.

Fiziksel Egzersiz

Atletlerde yapılan yeni çalışmalar ağır spor yapanlarda radyografik OA riskinde artma olduğunu göstermiştir. Birkaç küçük çalışmada, atletizmde OA riskinin artmadığı ileri sürülmüştür^{54,117}. Futbol gibi diz trauması oluşturan fiziksel aktiviteler diz OA'ine eğilimi artırır⁵⁶.

Eklemlerin Özellikleri

Eklem şeklinin OA gelişimi ile ilişkili olduğu eklemler kalça ve dizdir. Epifizyel displazi, Pertes hastalığı, konjenital kalça dislokasyonu erken kalça OA'ne yol açarlar²⁷. Dizde varus deformitesi medial tibiofemoral kompartmanı trumaya açık hale getirirken, valgus deformitesi lateral kompartmana aşırı yük bindirir¹¹⁰.

Kullanmama Etkisi

Kullanmama veya immobilizasyona bağı atrofi, kıkırdak materyalin daha zayıf hale gelmesine ve onu takiben egzersiz sırasında traumayla daha yaralanabilir hale gelmesine neden olur¹¹⁰

Yaşlanma

Hiyalin eklem kıkırdağı, subkondral kemik remodelingi ve tide mark çoğalması ile zarar görebilir. Bu 50 yaştan sonraki dekat boyunca hızlanır. Böylece eklem kıkırdağındaki OA lezyonlarının ilerlemesi en iyi kemik remodelingi ve damarsal dağılım ile tahmin edilir¹¹⁰. El OA'nun ilerlemesiyle birlikte olan en önemli faktör ileri yaşlıdır, aksine el OA'i BMI'den etkilenmez⁷².

PATOLOJİ

Osteoartrit, eklem kıkırdağının bozulması ve eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik oluşumuyla karakterize, sinovyal eklemlerin kalıtsal olmayan, nonenflamatuvar hastalığıdır^{5,47,74}.

OA'nın erken döneminde, genellikle diğer lezyonların gelişiminden önce eklem kıkırdağının fibrilasyonunun olduğu ileri sürülür. Kıkırdağın biyopsisi, erken OA'te, fibrilasyonun en erken değişiklik olduğunu göstermiştir. Yine de, kemik yapıların doku değişikliği, kıkırdak değişikliklerinden önce gelebilir. Radin ve arkadaşları subkondral kemikte mikrofraktürlerin kıkırdak harabiyetinden önce geldiğini ileri sürerler. Bu mikrofraktürlerin onarımının sonucu kemik sertliğinde artıştır ve kıkırdağa enerjinin yayılımı kıkırdak dejenerasyonu ile sonuçlanır^{74,117,118}. Osteoartiküler bileşkenin haraplanması ve kıkırdak yüzeyinin aşınması, eklem yüzeyi ve kenarlarında, yeni kemik ve kıkırdak proliferasyonu ile sonuçlanır. Marjinal osteofit eklem haraplanmasına karşı proliferatif bir cevap olarak ortaya çıkar^{68,97}. Her ne kadar osteofitler, ilerlemiş OA'in bariz bulgusuysa da eklem lezyonunun gelişiminde yalnızca geç değişiklik olarak ortaya çıkan yanlış bir sonuçtur⁷⁴.

Eklemler Kıkırdağı

Mikroskopik Değişiklikler

Fokal kondromukoid dejenerasyon olarak adlandırılan, kıkırdak matriksinin fokal şişmesiyle hematoksiline afinitesinin artması, OA sürecinin başlangıç olayıdır ve komşu kondrositlerin sayısında artmayla birlikte Eklemler yüzeyindeki küçük çatlaklara cevap olarak, küçük kondrosit kümelenmeleri görülür. Eklemler kıkırdağının tüm katlarında kondrosit kaybı olur. İnterterritorial matrikste ince yağ depoları kıkırdağın erken dejenerasyonunu gösterir. Yüzeyel tabakadaki kollajen fibrillerin giderek artan radial dağılımı dikkat çeker. Kıkırdak lakunası içinde matriksin kondroklastik hücreler tarafından odaksal erimesi OA’te de görülürse de, romatoid artrit için daha spesifiktir⁷⁴.

Gross Değişiklikler

Kıkırdağın lokalize alanlarda yumuşaması, yüzeyin ince, yumuşak bozulmasıyla birlikte. Bu alanlarda kıkırdağın çatladığı görülür. Yüzeyel tanjansiyal tabakada sınırlı bozulma flaking (soyulma) olarak kabul edilir. Olay daha derindeki radyal tabakaya yayıldığı zaman fibrilasyon olarak adlandırılır. Fibrile kıkırdağın aşınması, altta yatan kemik korteksinin giderek artan soyulmasına yol açar⁷⁴.

Geç Histolojik Değişiklikler

Fibrile alanlarda eklem yüzeyinin devamlılığı bozulmuştur. Esas maddenin metakromazisi azalır ve matriks fibrili darmadağınık görüntü alır. Kollajen fibrillerinin çift kırıcılığı artmıştır. ‘Brood kapsul’ olarak bilinen kondrosit kümelenmesi, çatlakların kenarına yakın lokalizedir. Kümeler içinde kollajen ya görülmez veya çok az görülür ve bunun kondrolitik enzimlerin matriksi kaldırarak yeni hücreler için odacıklar yapmak için olduğu tahmin edilir.

İlerlemiş lezyonlarda, kıkırdak, yeni ve olgunlaşmamış tiptedir. Fibriler kollajen ve daha az yoğun boyanan proteoglikan içerir.

Tide markın iki kat artması, fibrile kıkırdağın yakınlarında abartılıdır. Matriks veziküllerinin enzim aktivitesi OA’in histolojik bulgularıyla birlikte artar⁷⁴.

Kemik

Yeni kemik yapımı, eklem aralığı içine ve eklem kenarlarına doğru olabilir. Osteofitin yönü uygulanan mekanik gücün yönüyle belirlenir ve genel olarak osteofit çıkıntısıyla eklem yüzeyi konturu yöndeştir. Osteofit, subkondral kemiğin trabeküler dokusu ve kortikal kemikten oluşmuştur. Subkondral kemiğin proliferasyonu en aşikar olarak, onu kaplayan kıkırdağın aşındığı alanlardadır. Bu alanlarda eklem yüzeyleri sürtünmeyle tahriş olmuş kemikten oluşmuştur. Bu parlak sklerotik yüzeyin cilalı görüntüsü fildişini akla getirir. Bu nedenle eburnasyon olarak adlandırılır. Yeni çoğalmış kıkırdağın çıkıntıları eburne kemiğin içine doğru sokulur.

Kemiğin kistik alanları eburne yüzeylerin hemen altında olur, nadiren müköz sıvı içerir ve böylece gerçekten kistik değildirler. Altta yatan korteks içindeki minik yarıklar mikrofraktürlerle sonlanır⁷⁴

Yumuşak Doku

Her ne kadar, OA, kalıtsal olmayan, noninflamatuvar durum olarak tanımlanırsa da, semptomatik vakaların çoğunda bir miktar sinovyal villöz hipertrofi ve fibrozis görülür. Orta derecede fokal kronik sinovitis, cerrahi olarak alınan numunelerin yaklaşık 1/5'inde tanımlanmıştır. Bu sinovitis, sinovyal sınır hücrelerinin büyümesi ve çoğalması ve orta derecede lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Çok nadiren, inflamasyon, romatoid artrit düşündürülecek kadar şiddetlidir. İmmünopatolojik çalışmalar, iki hastalığın infiltrat karakterleri arasında anlamlı farklılıklar gösterir⁷⁴

EPİDEMİYOLOJİ

OA dünyada en sık görülen eklem hastalığıdır^{27,52,53,56,72}. 65 yaşın üzerindeki insanların çoğunda OA'nin radyografik belirtileri gelişirken, 75 yaş üzerindeki kişilerde bu oran yaklaşık %80'dir. Hastalığın prevalansının değerlendirilmesi otopsi çalışmalarına dayanmaktadır. 1926 yılında Heine'nin 1000 vakalık serisinde, 65 yaş üzerindeki insanların hemen hepsinde kıkırdak haraplanması görülmüştür. Daha yeni bir çalışmada Stankoviç ve arkadaşları, 70-80 yaş arasındaki kadınların %70 ve erkeklerin % 60'ında dizde kıkırdak erozyonu, subkondral reaksiyon ve osteofit bulmuşlardır²⁷.

Radyografik OA'nin prevalansı, tüm eklemlerde yaşla artar^{5,27}. 6585 rasgele seçilmiş populasyon çalışmasında 60-70 yaş arasındaki kadınların %75'inde distal interfalajiyal

(DİF) eklemlerin OA'yi bulunurken, 40 yaş civarındaki kadınların %10-20'sinin el ve ayaklarında şiddetli radyografik hastalık bulunmuştur Diz hastalığı, el ve ayak tutulumundan daha seyrekdir Populasyon çalışmalarında 25-34 yaş arasında %1'den az iken, 75 yaş üzerindekilerde bu oran %30'dur El ve diz OA'yi kadınlarda erkeklerden siktir^{27,52,53}. K/E oranı farklı çalışmalarda 1,5-4 arasında değişir Kalça OA'yi diz OA'inden daha az görülür ve prevalansı kadın ve erkeklerde birbirine yakındır Bazı çalışmalarda kalça OA'inde erkek baskınlığı bildirilmiştir²⁷

OA, dünyanın her tarafında görülen bir hastalık olmakla beraber, prevalansta coğrafik farklılıklar bildirilmektedir El ve diz OA'yi açısından Amerika ve Avrupa oranları farklı değildir. Kalça OA'inin dağılımında aşikar farklılıklar bulunmuştur.

OA'ın insidansına yönelik bir çalışma da ABD'nin kuzey bölgesinde yapılmıştır. Bu çalışmada semptomatik diz ve kalça OA'inin insidansı 200/100000 olarak bulunmuştur²⁷

SINIFLAMA

OA, altta yatan herhangi bir hazırlayıcı faktörün olmaması halinde primer veya idiopatik, altta yatan lokal veya sistemik patogenetik faktör olduğunda ise sekonder olarak sınıflandırılır^{4,45}.

Primer (İdiopatik)

Periferik eklemler

- Kalça; süperior (eksantrik), konsantrik (medial aksiyel), diffüz (koksa senilis)
- Diz; madial, lateral, patello-femoral¹
- El; Heberden ve bouchard nodülü (nodal), eroziv interfalangeal (non-nodal) Skafo-metakarpal, skafo-trafezyal
- Omurga; Apofizyal, İntervertebral, ligamentöz

Spesifik Bulguların Olduğu Alt Gruplar

- Eroziv OA
- Enflamatuar OA
- Atrofik veya destrüktif OA
- Kondrokalsinozisle birlikte OA

Sekonder

-Travma

Akut eklem travması

Eklem bölgesinde kırık, osteonekroz

Eklem cerrahisi (menisektomi)

Kronik (iş ve uğraşı, sporla ilişkili)

-Konjenital veya gelişimsel hastalıklar

Lokal: Hipermobile sendromu, Perthes' hastalığı, Konjenital kalça çıkığı Bacak boylarında eşitsizlik

Genel: Kondrodizplazi, Epifizyel dizplazi, epifizyoliz, Hemakromatoz

-Kalsiyum depo hastalıkları

Kalsiyum pirofosfat dihidrat (psödogut), Apatit artropatisi

-Diğer kemik ve eklem hastalıkları

Avasküler nekroz, romatoid artrit, gut artrit, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis

-Diğer hastalıklar

Endokrin hastalıklar (Diabetes mellitus, akromegali, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm)

Nöropatik hastalıklar

Az rastlananlar: Kashin-Beck hastalığı, caisson hastalığı.

OA'in heterojen olması, çeşitli eklem bölgelerindeki hastalık için ayrı tanı kriterlerinin doğmasına neden olmuştur. En yaygın kullanılan ACR tarafından önerilendir.

Bu kriterlerde, klinik, labaratuvar ve/veya radyolojik özellikler ele alınmaktadır^{2,3,4}

Diz OA'i tanı kriterleri

Klinik

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı

2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

3. Dizde 30 dakika veya altında sabah tutukluğu

4. Yaşın 38 üzerinde olması.

5. Krepitasyon; dizde kemik büyümesi

6. Krepitasyon yok; kemik büyümesi

1,2,3,4 veya 1,2,3,5 veya 1,3,4,6 varsa Osteoartrit vardır

Klinik ve Radyolojik

1. Önceki ayın çoğunda diz ağrısı.
 2. Eklem kenarında radyografik osteofitler.
 3. Osteoartrit sinovyal sıvısı. (en az ikisi: berrak, visköz, lokosit < 2000/ml)
 4. Sinovyal sıvı yok; yaş 40 veya üzeri.
 5. Dizde < 30dk süreli sabah tutukluğu.
 6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon.
- 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 varsa Osteoartrit vardır

Kalça Osteoartriti tanı kriterleri

Klinik

1. Önceki ayın çoğunda kalça ağrısı.
 2. Kalça internal rotasyonu < 15 derece.
 3. Kalça internal rotasyonu > 15 derece.
 4. Sedimentasyon < 45 mm/saat.
 5. Sedimentasyon bakılmamış, kalça fleksiyonu < 115 derece.
 6. Kalçada sabah tutukluğu < 60 dakika.
 7. Yaş > 50.
- 1,2,4 veya 1,2,5 veya 1,3,6,7 varsa Osteoartrit vardır.

Klinik ve Radyografik

1. Önceki ayın çoğu gününde kalça ağrısı.
 2. Sedimentasyon < 20 mm/saat.
 3. Radyografik femoral ve/veya asetebular osteofitler.
 4. Radyografik kalça eklem aralığında daralma.
- 1,2,3 veya 1,3,4 veya 1,2,4 varsa Osteoartrit vardır

El Osteoartriti tanı kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde el ağrısı veya tutukluk.
1. 10 seçilmiş el ekleminde 2 veya fazlasında sert doku büyümesi.

- 1.2 veya daha fazla MKF eklem şişliği
4.1 veya daha fazla DİF eklemdede sert doku şişliği
1.10 seçilmiş el ekleminde 1'den fazlasında deforme
1,2,3,4 veya 1,2,3,5 varsa Osteoartrit vardır

KLİNİK BULGULAR

Başlangıç

OA'in patolojik ve radyografik bulgularını gösteren birçok eklem semptomsuz olabilir^{9,45} Kliniğin olduğu durumlarda, başlangıç yavaş ve belirsizdir ve hasta başlangıç zamanı ve şeklini nadiren tam olarak tanımlayabilir. En sık erken bulgu diffüz, intermitan ağrıdır ve genellikle eklem kullanımıyla ilgilidir ve hemen sonra gelişir. (45) Eklemdede orta derecede tutukluk hissi, komşu kaslarda hafif lokalize ağrıyla birlikte olabilir (9,45,88) Bazı hastalar etkilenen eklem hareket açıklığının giderek azaldığını farkedebilir. Hastaların az bir kısmında, eklem travmasıyla birlikte olabilen daha ani başlangıç olur. (45)

Semptom ve Bulgular

Ağrı ve Duyarlılık

OA'de, ağrı en önemli semptomdur Radyografik evreleme ve ağrının bildirimi arasında uygunsuzluk vardır. Ayrıca, farklı eklem alanları arasında da ağrı şiddeti açısından farklılıklar vardır^{9,45,106} Radyografik evrelemeye göre, kalçanın en ağrılı ve dizinde en az ağrılı olduğu gözlenmiştir. Lawrence'nin çalışmalarında, kadınların erkeklerden daha fazla ağrı bildirdiği saptanmıştır. Radyografik değişikliklerin şiddeti ağrıya artışla birlikte dir. Yine de, şiddetli eklem haraplanması asemptomatik olabilir⁴⁵ Aktivite ile oluşan ağrı genellikle saniyeler, dakikalar içinde başlar. Fakat, aktivite kesildikten sonra saatlerce sürebilir. Hemen neredeyse tüm semptomatik hastalarda kullanımla ilişkili ağrı varken, yalnızca %50'sinde istirahat ağrısı ve yaklaşık %30'unda da gece ağrısı vardır. Gece ağrısı olan vakalarda, sıklıkla radyografilerde de görülebilen kemiğin haraplanmasıyla, şiddetli veya progressif OA görülür^{45,106}

OA'de ağrı ve hassasiyetin birkaç olası nedeni incelenmiştir. Osteofit ve ilerlemiş olgulardaki destrüksiyon ve stabilite bozukluğu, ligaman, kapsül gibi yapılar üzerine anormal mekanik güce neden olarak ağrıyı doğurabilir. Bu, lokal periartiküler hassasiyet ve aktivite ile oluşan keskin ağrıdan sorumludur. OA'de, subkondral kemikte intraosseöz basıncın arttığına dair deliller vardır. Bu mekanizmanın, şiddetli, uzamış, istirahat ve gece ağrısından en sorumlu mekanizma olduğu iddia edilir. Hafif sinovit, ileri OA'in bir bulgusudur ve semptomlara katkıda bulunabilir. Ağrının NSAİ ilaçlara kısmi yanıtı sinovitin ağrıya etkili olduğunu düşündürmektedir^{45,106}

OA'li eklemlerde anormal biyomekanik, bursit veya tenosinovit gibi sekonder periartiküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunur^{45,106}. OA'li hastalar çevre kaslarında hassasiyet ve ağrıdan yakınabilir, kas güçsüzlüğü olur ve kasın güçlendirilmesi ağrıyı azaltır. Bu kas disfonksiyonunun ağrıya etkili olabileceğini düşündürür^{45,57,88,106}

Tutukluk

Tutukluk hissi, hastaların çoğu tarafından bildirilmiştir. Hareketi başlatmakta zorluk, eklem hareket açıklığı boyunca harekette problem veya hareket sırasında ağrı olarak tanımlanabilir^{41,127}. İstirahat periyodundan sonra, eklemi hareket ettirmede problem olabilir ve genellikle birkaç dakika sürer^{45,106}. Bazı hastalar sabah uzun süreli tutukluktan bahsedebilirler. Ama, romatoid artrit aksine nadiren 30 dakikayı aşar^{9,45} ve sınırlı sayıda eklemlerde lokalizedir. OA'de eklem tutukluğunun nedeni bilinmez. Kapsüller kalınlaşma ve diğer periartiküler değişikliklerle bağlantılı olabilir. Uzun süreli sabah tutukluğu sinovite bağlı olabilir^{45,106}

Şişlik ve Krepitasyon

Eklem kenarlarındaki sert şişlikler, yumuşak doku, kıkırdak ve eklem kenarlarındaki kemik büyümelerine bağlı olabilir. Genellikle, eklem hareketiyle hissedilir. İlerlemiş vakalarda krepitasyon açıkça duyulabilir. Yürürken kalça ve dizden ses duyulabilir. Eklem yüzeylerinin düzensizliğine ve eklem kenarlarında aşırı büyümeye bağlı olabilir. OA'deki krepitasyon, genellikle, tüm eklem hareket açıklığı boyunca duyulur. OA'deki krepitasyon, tenosinovit ve diğer inflamatuvar bozukluklardaki ince krepitasyona göre daha kaba hissedilir⁴⁵.

Şişlik ve İnflamasyon Bulguları

OA'de, eklem kenarlarındaki sert şişlikler, yumuşak doku, kıkırdak ve eklem kenarlarındaki kemik büyümelerine bağlı olabilir. Effüzyon veya sinovite bağlı yumuşak doku şişliği aşikar olabilir. Diz eklemi sıklıkla şişir ve parmak eklemlerinin kızarıklık ve şiş olduğu dönemler olabilir. Bunlar, OA'in inflamatuvar özelliğinin diğer klinik delilleridir. Alevlenme periyodlarında, birkaç gün veya hafta semptomlar kötüleşir ve etkilenen eklemlerde inflamasyon bulguları olabilir.

Bazı OA'li eklemlerde, genellikle soğuk, nispeten büyük effüzyonlar gelişebilir. Bu psodogut gibi kristal sinovitinin araya giren ataklarına bağlı olabilir. Fakat sıvı genellikle yüksek vizkoziteli, düşük hücre sayımlıdır ve kristal saptanamaz⁴⁵.

Eklem Destruksiyonu

İlerlemiş OA'de, kıkırdak, kemik ve çevreleyen yumuşak dokunun destrüksiyon bulguları olabilir. Bunlar, dizde medial kompartıman haraplanmasına bağlı varus açılanması, ligaman laksitesi ve instabiliteyi içerir. DİF eklemlerde instabilite sık gelişir. Kalça ekleminde kemik destrüksiyonu, bacakta kısalma ve diğer eklem alanlarında büyük deformitelere yol açabilir⁴⁵.

Fonksiyon Kaybı ve Sakatlık

Ağrı, fonksiyonu azaltan önemli faktördür. Fakat güç kaybı ve azalmış eklem hareket açıklığı gibi diğer faktörler de sakatlığa önemli katkıda bulunur^{9,45,57,88}.

Hastalığın Seyri

Hastalığın seyri, farklı eklem alanları ve farklı hastalarda farklıdır. Bu yüzden genelleme yapmak zordur. Hastaların çoğunda durumun gelişmesi yıllar alır. Bu zaman boyunca genellikle alevlenir ve günler, aylar boyunca semptomlar şiddetli olabilir. Aksine, bazı hastalarda aylarca semptomsuz dönemler olabilir. Periferik eklem alanlarından, parmak eklemlerinde hastalık daha yavaş gelişirken dizde en yavaş ve kalçada orta derecededir. Hızlı ilerleme, semptom ve radyografik değişikliklerde aylar boyunca büyük değişiklikler olması anlamına gelir. Ama çok seyrek. Özellikle yaşlı kadınlarda zamanla bazen kemik destrüksiyonu görülür⁴⁵.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Direk Radyografi

Kolayca elde edilebilen, nispeten ucuz ve OA'in incelemesinde en önemli görüntüleme yöntemidir²⁰

OA'de direk radyografi bulguları şunlardır:

Osteofit

Eklem kenarlarında yaşla ilgili osteofitler ile gerçek patoloji arasında ayırım yapılmalıdır^{20,106}. Yaşla ilgili değişiklikler eklem kenarlarının kareleşmesi ve küçük kemik kenarlı osteofitlerdir. OA'de ise osteofitler daha büyük ve anormal şekillidir²⁰

Eklem Aralığının Daralması

Direk radyografi, kondrokalsinozis veya hava fenomeni olmadıkça, kemik uçları arasındaki aralığın içeriğini göstermez. Kemikler arası aralık eklem kıkırdağının tüm hacmini yansıtır. Yine de hastanın pozisyonlanması yapılarak bu aralığın görüntüsü sağlanabilir ve kıkırdağın fokal ülserasyonu saptanabilir²⁰.

Subkondral Kemik Sklerozu

Yük binen alanlarda, hemen kortikal kemik altındaki trabeküler kemikte yoğunlaşmanın olması normaldir. Bu normal değişiklik anormal yüklenmenin erken bulgusu olabilir. Bununla birlikte, sklerozun yaygın olması patolojiktir ve sıklıkla OA'in bulgusudur²⁰.

Subkondral Kistler

Bu lezyonlar gerçek kist değildirler. Çünkü eklem yüzeyiyle bağlantı gösterirler. Daha geniş lezyonlar, romatik hastalık üzerine yerleşmiş OA değişiklikleri için daha tipiktir veya pirofosfat depolanmasıyla ilgilidirler²⁰.

Kemiğin Remodelingi

İlerlemiş OA'te, bazen, kortikal yüzey haraplanarak eklem yüzeyi merkezinde erozyona yol açar ve subkondral kemiğin çökmesine neden olur. Ek olarak, subkondral kemiğin kontur ve şeklinde de bazı değişiklikler olabilir²⁰.

Yumuşak Doku Değişiklikleri

OA'in önemli bir özelliği olmasına rağmen, kapsüler kalınlaşmanın direk radyografilerde izlenmesi zordur. Eklem effüzyonları iyi kalitedeki filmlerde izlenebilir. Bu durumda lokal yağ planlarında yer değiştirme gözlenir. Kondrokalsinozis ve yumuşak doku ossifikasyonu da gözlenebilir²⁰.

Radyonükleid Tarama

Kemik ve sinoviyadaki fizyolojik değişiklikler için çok duyarlı bir methodur^{9,20}. OA'de sintigrafinin esas rolü artritın erken saptanmasıdır²⁰. Sintigrafi, radyografik değişikliklerin ortaya çıktığı zamandan çok daha erken pozitifleşir^{20,106}. OA'de sintigrafinin diğer rolü, enfeksiyon, osteonekroz ve stres fraktürü gibi komplikasyonları saptamaktır²⁰.

Artrografi

Osteokondral defekt ve menisküs yaralanması gibi bazı lokal değişikliklerin ve eklem rüptürü, eklem faresi gibi OA komplikasyonlarının saptanmasında yararlıdır²⁰.

Ultrasonografi

Kalça gibi ulaşılamayan alanlarda eklem effüzyonu görüntülenebilir ve effüzyon-sinovyal kalınlaşma ayırımı yapılabilir^{9,20}. Tendon ve diğer periartiküler yapılar gibi yumuşak doku değişiklikleri görüntülenebilir. Ek olarak, baker kisti ve eklem rüptürleri saptanabilir²⁰.

Artroskopi

OA'in araştırılmasında standart yöntem değildir. Ama, kıkırdak ve diğer yapıları eklem içinde direk görme avantajı vardır. Radyografilerin normal olduğu erken dönemde minör kıkırdak değişikliklerini gösterebilir^{9,20}. Diğer avantajları, sinovyum görülebilir ve biyopsi yapılabilir, diz OA'i ile birlikte olan menisküs lezyonları tanınabilir²⁰.

LABARATUAR

Komplikasyonsuz OA'te rutin labaratuvar testleri normaldir^{20,106} Diğer hastalıklardan ayırımında kullanılır

Sinovyal sıvı hafif inflamatuvar karakterdedir. Berrak olup, saman rengindedir. Viskozite orta-ileri derecede artmıştır. Protein hafif artmış ve mononükleer hücreler hafif artmıştır²⁰.

OSTEOARTRİTİN ALT GRUPLARI

Genç Erişkinlerin Erken Kalça Osteoartriti

Kadınlardan çok erkekleri etkiler. Ünilateral veya bilateral olabilir. 20-40 yaşları arasında başlar. Nedeni bilinmez. Cerrahisiz yıllarca idare edebilirler. Ancak, vakaların çoğu bir safhadan sonra kalça artroplastisine gider. Bazı vakalarda tip 2 kollajenin genetik anormalliğinin yol açtığı bir displazi formu sorumlu olabilir⁴⁵.

Hızla İlerleyen Osteoartrit

Radyografilerde eklem aralığı kaybının görüldüğü ağrılı kalça OA formudur. 6 ayda eklem aralığında 2 mm ve daha fazla kayıp görüldüğünde, bu formun geliştiğini söylenmektedir. Patogenezi bilinmemektedir. Vakaların çoğu erken dönemde cerrahiye gittiğinden, olayın seyri de bilinmemektedir. Bir süre ağırlık yüklememeyle sürecin durdurulabileceği iddia edilmektedir⁴⁵.

Enflamatuvar (Eroziv) Osteoartrit

Ellerde interfalanjiyal eklemlerde çarpıcı enflamasyon ve/veya radyografik erozyon görülür^{45,106}. Çok nadiren, diğer eklemlerde de benzer değişiklikler görülebilir. Sinovyal dokuda enflamatuvar değişiklikler görülebilir^{45,106}. Minör akut faz cevabı ve hipergamaglobülinemi de bildirilmiştir. Ancak, yeni kontrollü çalışmalarda sistemik komponenti gösterilememiştir. OA'in farklı bir alt grubu olduğu, OA ile romatoid artrit gibi enflamatuvar artropatiler arası bir hastalık olduğu veya interfalanjiyal OA'in şiddetli formu olduğu öne sürülmektedir. Çoğu vakada erozyonlar iyileşir. Kollajen doku hastalıkları ve tipik romatoid artrite ilerlediği de bildirilmiştir⁴⁵.

Primer Jeneralize Osteoartrit

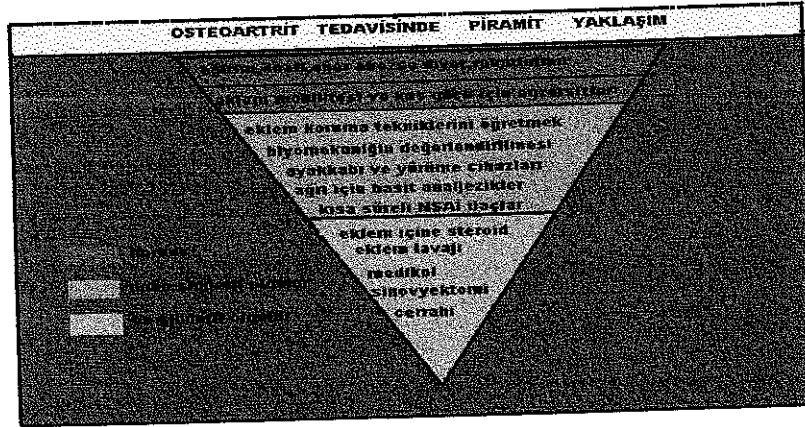
İlk olarak 1952'de Kellgren ve Moore tarafından ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Kellgren ve Moore, orta yaşlı kadınlarda DIF eklem, birinci MKF eklem, ayak başparmak ve birinci TMT eklem, vertebranın faset eklemleri, diz, kalçaların tutulumuyla karakterli bir tablo olarak tanımlamışlardır. Başlangıçta akut ağrılı artritik bir faz olduğunu ve arkasından kronik faza geçildiğini bildirmişlerdir^{26,86,106}

TEDAVİ

OA'de, basit eğitimden, gelişmiş fiziksel, tıbbi ve cerrahi girişime kadar tedavi seçenekleri vardır. Amaç, semptomları azaltmak, fonksiyonu düzeltmek ve yaşam kalitesini düzeltmektir⁴⁸

Tedavinin ana hatları şu şekilde özetlenebilir:

- İlaç tedavisi ve cerrahi tedaviden önce eğitim ve fiziksel modaliteler ile başlamak ve 'piramit yaklaşımı' uygulamak



Şekil 7. Osteoartrit tedavisinde piramit yaklaşım.

- Kilo vermek, baston kullanmak, yükü azaltacak tabanlık kullanmak gibi basit önlemlerle OA'li eklem yükten kurtarılması
- EHA ve kasın güçlendirme egzersizleri
- İlaçların, semptom alevlenmesi için saklanması ve aktivitenin devamı için yardımcı yöntemler kullanılması
- NSAİİ ve intra-artiküler tedavi dikkatli kullanılmalıdır
- Cerrahi inatçı semptomları olan hastalar için saklanmalıdır⁴⁸

Osteoartrit Tedavisi İçin Mevcut Tedavi Modaliteleri

Eğitim

Eğitim programının önceliği ve içeriği üzerine değişik düşünceler vardır. Hastaya, OA'in neden olduğunun ve normal ve OA'li eklem arasındaki farklılıkların basitçe açıklanması önemlidir⁴⁸. Aktivite ve egzersizler üzerine öğretici öneriler verilir. Eklem korumasına yönelik basit yardımcı yürüme cihazları ve obez hastaların zayıflamasının önerilmesi önemlidir^{48,70}.

En önemli eğitim amacı hastaya pozitif düşünceler yerleştirmek olmalıdır. Hastalarda sık olan, hastalığının kaçınılmaz ilerlemesi, ileri yaşlarda tekerlekli sandalyeye mahkum olacağı, eklemde daha fazla haraplanma olmaması için egzersizden kaçınma gibi negatif düşünceler uzaklaştırılmalıdır⁴⁸.

Fiziksel Tedavi ve Hidroterapi

Özellikle diz ve kalça gibi büyük eklemlerin orta-şiddetli OA'inin tedavisinde önemli role sahiptir. Hastaya daha pozitif düşünce sağlar ve yaşam kalitesini artırarak hayattan zevk almalarına olanak tanır. İzometrik kas güçlendirme egzersizleri, tutuk eklemlerin hafif mobilizasyonu ve yeniden eğitim önemli tekniklerdir. Lokal uygulamaların (örneğin sıcak, ultrason) ağrıyı azaltmada kısıtlı rolleri vardır. Terapistle aktif çalışma çok daha önemlidir⁴⁴. OA'li hastalarda kas fonksiyonu ve fonksiyonel performans azalmıştır. Çeşitli egzersiz programları, (izometrik, progressif güçlendirme, aerobik egzersiz) bunlara fizik tedavi programının eklenmesi hastanın kas fonksiyonu ve gücünü artırarak fonksiyonel performansı artırır^{48,57,58,70}. Hidroterapi, ağrıyı azaltmada yardımcı olur ve kas gevşemesini sağlar. OA'de en fazla orta-şiddetli kalça OA'de değerlidir.

Yardımcı Cihazlar ve Uygulamalar

Çeşitli splintler, ortezler, yürümede yardımcı cihazlar ve ek olarak ev içi ve yaşam tarzındaki değişiklikler yerleşmiş OA'li hastalarda yardımcıdır^{48,70}. Ayakkabı, alt ekstremite OA'li hastalarda önemlidir. Ayakkabıda topuk kısmının yastıkçıkla desteklenmesi, yükü absorbe edip yürüyüş sırasındaki yakınımları azaltabilir. Yeni çalışmalar diz OA'de topuk kamasının, varus ve valgus deformitesinin etkisini azalttığını

tedavi ederler. Basit yürüme cihazları (örneğin kanedyen) yükü azaltarak ağrıyı azaltırlar. İlerlemiş OA'lilerde, splint ve ortezler instabiliteyi kontrol etmede gereklidirler⁴⁸.

İlaçlar

OA tedavisinde ilaç kullanımı çok tatminkar değildir ve tartışmalıdır. Doktor tarafından reçete edilen ve hasta tarafından tüketilen ilaçların çoğu ağrıyı azaltmak amacıyla taşınırlar. Son zamanlarda, bazı ajanların OA'li eklemi bozucu veya koruyucu etkisi olduğuna dair bir kanı gelişmiştir. Özellikle, yaşlılarda potansiyel toksik etkisi nedeniyle kullanımlarında son derece tutucu davranılmalıdır.

Basit Analjezikler

Parasetamol (asetaminofen), kodéin, deksapropofen, düşük doz salisilatlar gibi basit analjezikler, OA'de ağrı için yaygın olarak kullanılmaktadırlar (48,70). Hafif-orta derecedeki OA, bu ajanlara kısmen cevaplıdır. Kullanımı 2 şekildedir. Birincisi, gerektiğinde kullanımıdır. Ağrı çok olduğunda veya ağrı oluşturacağı düşünülen bir aktiviteden önce alınır. İkincisi ise düzenli kullanımdır. Bu kullanım şekli, daha sabit ağrısı olanlarda önerilmektedir⁴⁸.

Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Dünyanın birçok yerinde NSAİİ kullanımı, basit analjezik kullanımından daha popüler hale gelmiştir ve OA'deki ağrı ve tutukluğun rutin tıbbi tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Düzenli kullanımından çok gerektiğinde kullanılması tercih edilir. Bazı otoriteler, sadece kısa zaman süresince kullanmayı (birkaç hafta) ve düzenli kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testi yaptırmayı önerirler. Ama, pratikte OA'li hastalar aylar, yıllarca herhangi bir kan testi yaptırmazlar.

Bu ajanların bir kısmının, OA'teki eklem hasarını artırdığı, bazılarının da, tam tersine koruyucu etkisi olduğuna dair görüşler vardır. Ancak, bu görüşlerin çoğu in-vitro deneylere ve hayvan modellerine dayanmaktadır. İnsanlardaki etkileri hakkında kesin veriler yoktur.

NSAİİ'lara bağlı yan etkiler, en çok yaşlı kadınlarda görülür. OA tedavisine en fazla gereksinim grupta bu gruptur. Bundan dolayı, ilacı yazacak hekim yarar zarar oranını göz önünde bulundurmalıdır. Yaşlı hastalarda NSAİİ kullanırken, tedaviye başlamadan

önce ve başladıktan sonra da düzenli aralıklarla kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yaptırılması önerilmektedir. Yine de bu rejimin değeri bilinmemektedir ve yaşlı kişilerde NSAİİ kullanımındaki problemleri çözecek acil araştırmalara gereksinim vardır.

NSAİİ'lerin jel ve krem şeklinde lokal uygulanması sistemik kullanımına alternatiftir. Özellikle, tek eklem hastalığı olanlarda ve birkaç el eklemi tutulduğunda yararlı olabilir. Klinik çalışmalarda semptomatik düzelme elde edildiği iddia edilmiştir⁴⁸.

Kortikosteroid (KS) Kullanımı

Sistemik kortikosteroid kullanımının OA üzerine herhangi bir yararı yoktur ve kullanımı önerilmez. İntraartiküler kullanımının ise sınırlı rolü vardır. Erken, kontrolsüz deneysel gözlemler, uzun ve kısa etkili KS'lerin eklem içine enjeksiyonunun semptomları büyük oranda azalttığını iddia etmişlerdir^{48,70}. Daha sonraki plasebo kontrollü çalışmalarda ise, etkisinin sadece birkaç hafta sürdüğü ve plaseboya oranla çok az etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, her eklem bölgesi iyi yanıt vermez. Başparmak tabanının diğer eklem alanlarından daha iyi yanıt verdiği düşünülmektedir. Aksine parmak eklemine yapılması, yumuşak doku kalsifikasyonu ve eklem füzyonuna neden olabileceğinden kontrendikedir. Kalça eklemine hasarı hızlandırdığından kaçınılmalıdır⁴⁸.

Pratikte üç durumda önerilir:

- Başparmak tabanından doğan şiddetli semptomların varlığında.
- Eklem effüzyonu ile birlikte olan OA alevlenmelerinde
- Fizik tedaviye yardımcı olarak.

Son endikasyon en önemlisidir. Enjeksiyonu takip eden 1-2 gün eklem istirahate alınmalı ve takiben kas güçlendirici ve EHA'nı artırıcı yoğun egzersiz tedavisi uygulanmalıdır^{48,70}.

Kıkırdak Koruyucu Ajanlar

Bunlar glukozaminoglikan polisülfat esterleri, glukozaminoglikan-peptid kompleksi, pentozan polisülfat, hyalüronik asit ve diğerleridir. İv-vitro çalışmalarda proteaz inhibisyonunu da içeren önemli etkileri olmakla birlikte insan OA 'de yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur⁴⁸.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterlerine göre 12 diz OA, 10 lomber SPA ve diz OA, 12 lomber SPA ve 12 el OA tanısı almış toplam 46 kadın olgu alındı. Kontrol grubu benzer yaş ve cinste 26 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Hasta Seçimi

Tüm hasta ve kontrol grubu olguları tam bir lökomotor sistem muayenesinden geçirildi. Hasta grubu öykü, muayene ve radyografik bulgularla OA saptanan olgulardan oluşturuldu. Sekonder OA veya OP'a neden olabilen romatoid artrit, gut, psödogut, diabetes mellitus, troid ve paratiroid hastalığı gibi hastalığı olan, kemik metabolizmasını etkilediği bilinen steroid, antikonvülzan, tiazid diüretik gibi ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmadılar.

Yöntem

Diz OA'nin tanısı öykü ve lökomotor sistem muayenesi diz OA'yi tanısı düşündürülen hastaların yüklenmede ön-arka diz grafisi, lomber SPA tanısı bel ağrısı olan hastaların ön-arka ve yan lumbo-sakral grafisi ve el OA'nin tanısı ellerde ağrısı ve heberden nodülleri olan hastaların ön-arka el grafisi alınarak doğrulandı. Kontrol grubu OA'le ilgili yakınımı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Ayrıca tüm hasta ve kontrol grubu olguların ön-arka ve yan lumbo-sakral grafileri alındı.

Diz ve lomber vertebra (L2,L3,L4) radyografileri Kellgren ve Lawrence'in radyografik kriterlerine göre;

Skor 0=normal

Skor 1=yalnızca minimal osteofit

Skor 2=küçük osteofit ve minimal eklem aralığı daralması

Skor 3=orta büyüklükte osteofit ve/veya belirgin eklem aralığı daralması

Skor 4=büyük osteofit ve/veya şiddetli eklem aralığı daralması ve/veya kemik sklerozu olarak skorlandı

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü ön-arka ışınlamayla lomber 2-3-4 vertebralardan ve femur boynundan DXA ile yapıldı, t ve z skorları saptandı

Çalışmaya alınan tüm olguların BUN, kreatinin, ALT, AST, GGT, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH), serum kalsiyum, fosfor, total ALP, osteokalsin, PTH intakt, growth hormon (GH) ve 24 saatlik idrar kalsiyumu değerleri incelendi. Radyoimmünassay ile çalışılan osteokalsin için referans aralığı 2-12 ng/ml, kemiluminesan immünassay yöntemiyle çalışılan PTH intakt için ise 12-72 pg/ml olarak alındı

Tüm olgulara diyet, ilaç kullanımı, menstruasyon durumu, gebelik, yaşam tarzı, uv yararlanımı, eğitim durumu, sigara, alkol ve kahve alışkanlığını içeren detaylı anket uygulandı

Olguların diyetle süt ve süt ürünlerini ne kadar tükettiği sorularak, süt ve süt ürünleri ile aldıkları günlük kalsiyum miktarı mg cinsinden hesaplandı 200 mg ve altında alanlar, 200-400mg arasında alanlar ve 400mg ve üzerinde alanlar olarak sınıflandı

Bütün olgular ev kadını ve/veya emekli olduklarından mesleki aktivite sorgulanmadı. Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesinde sedanter yaşayanlar, yalnız ev işi yapanlar ve düzenli egzersiz yapanlar olarak gruplandırıldı Hastaların eğitim düzeyi sorularak okuma yazma bilmeyenler, ilk ve ortaokul mezunu olanlar ve lise ve yüksek okul mezunu olanlar olarak gruplandırıldı.

Olguların doğum sayısı sorularak kaydedildi. Menarş ve menapoz yaşı arasındaki fark toplam süre ovülasyon süresi olarak kaydedildi

Kahve alımı hiç içmeyenler, nadiren içenler ve düzenli olarak günde 1 fincan ve fazlasını içenler, sigara kullanımı hiç sigara içmeyenler, günde 1-10 arası sigara içenler ve günde 10'dan fazla sigara içenler olarak sınıflandı.

Olguların sadece 2 tanesi nadiren alkol aldıklarını bildirdiklerinden alkolle ilgili skora yapılamadı.

Olguların boy ve vücut ağırlıkları kendilerinden öğrenilerek, kg olarak vücut ağırlıkları, metre olarak boyun karesine bölünerek BMI hesaplandı

UV alımı sınıflaması; hiç güneşlenmeyenler, arada güneşlenenler ve düzenli olarak güneşlenenler olarak sınıflandı. Düzenli olarak güneşlenenlerin sayısı az olduğu için arada güneşlenenlerle aynı grup altında toplandı.

İstatistiksel Metod

Gruplar arası ikili karşılaştırmalar; Mann-Whitney U testi ve Student T testi ile yapıldı. Ancak bağımsız örneklerde T-testi ve ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis ve Tek yönlü Anova testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonlarda Spearman's rho testi kullanıldı. Sayıyla belirtilen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 50-70 yaş arasında 46 OA ve 26 kontrol olmak üzere toplam 72 kadın alındı. Kontrol, OA ve OA alt grubu olguların demografik özellikleri Tablo 6, Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 6. Kontrol, OA ve OA alt grubu olgularının demografik özellikleri.

	Diz OA (12)	Lomber SPA + diz OA (10)	Lomber SPA (12)	El OA (12)	Toplam OA (46)	Kontrol (26)
Yaş	59.42±5.74	59.9±7.42	56.17±6.2	57.17±5.7	27.27±5.70	58.09±6.24
Vücut ağırlığı (kg)	71.32±12.2	84.10±15.56†	70.0±6.16	69.83±10.7	73.57±12.7†	65.38±8.86
Boy (metre)	1.58±0.05	1.60±0.052	1.56±0.048	1.56±0.069	1.57±0.05	1.58±0.061
BMI (kg/m ²)	29.22±5.47	33.05±5.37*	28.9±2.28	29.29±3.95	30.06±4.61*	27.42±3.79
Doğum sayısı (sayı)	1.0±0.4	1.5±0.7	1.2±0.5	1.0±0.0	1.15±0.5	1.3±0.4
Ovulasyon süresi (yıl)	30.4±6.6	29.9±7.1	32.3±6.8	31.9±4.7	31.2±6.2	32.9±4.5

* p < 0.05

† p < 0.01

Toplam OA grubu, Lomber SPA, diz ve el OA grubunu içermektedir.

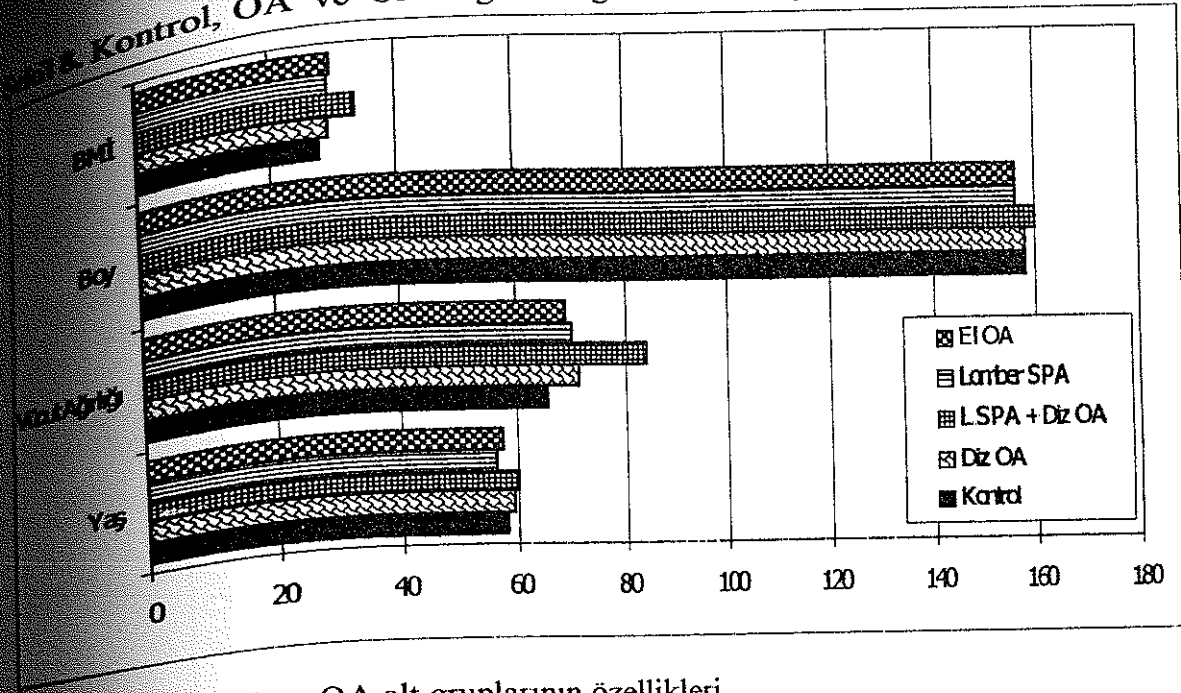
• Yaş açısından kontrol, OA ve OA alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

• Lomber SPA+diz OA'li olgularda BMI (p<0.05) ve vücut ağırlığı (p<0.01) kontrollerden yüksekti.

• Toplam OA olgularında BMI (p<0.05) ve vücut ağırlığı (p<0.01) kontrollerden yüksekti.

• Doğum sayısı ve ovulasyon süresi açısından kontrol, OA ve OA alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 7. Kontrol, OA ve OA alt grubu olgularının demografik özellikleri



Tablo 7. Kontrol ve OA alt gruplarının özellikleri

		Diz OA		Diz+lomber		Lomber		Ei OA		Kontrol		Total	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sigara	Hiç içmeyen	9	75.0	8	80.0	10	83.3	9	75.0	21	80.8	57	79.2
	1-10 adet/gün	0	0	1	10.0	1	8.3	1	8.3	2	7.7	5	6.9
	>10 adet/gün	3	25.0	1	10.0	1	8.3	2	16.7	3	11.5	10	13.9
Kalsiyum Alımı	<200mg	1	8.3	4	44.4	3	25.0	4	33.3	0	0	12	17.1
	200-400mg	5	41.7	3	33.3	2	16.7	2	16.7	9	36.0	21	30.0
	>400mg	6	50.0	2	22.2	7	58.3	6	50.0	16	64.0*	37	52.9
Fiziksel Aktivite	Sedanter	3	25.0	6	60.0	4	33.3	4	33.3	7	26.9	24	33.3
	Yalnız ev işi	3	25.0	2	20.0	3	25.0	5	25.0	8	30.8	21	29.2
	Düzenli	6	50.0	2	20.0	5	41.7	3	25.0	11	42.3	27	37.5
UV Alımı	Var	9	75.0	10	100.0	10	83.3	7	58.3	17	65.4	53	73.6
	Yok	3	25.0	0	0	2	16.7	5	41.7	9	34.6	19	26.4
Eğitim Düzeyi	GYD	4	33.3	4	44.4	3	27.3	1	10.0	4	19.0	16	25.4
	İlk-orta	5	41.7	5	55.6	7	63.6	7	70.0	12	57.1	36	57.1
	Lise ve üzeri	3	25.0	0	0	1	9.1	2	20.0	5	23.8	11	17.5
Alkol Alımı	Yok	12	100.0	9	90.0	12	100	12	100.0	25	96.2	70	97.2
	Nadiren	0	0	1	10.0	0	0	0	0	1	3.8	2	2.8
Kahve Alımı	Yok	7	58.3	5	50.0	4	33.3	4	36.4	10	38.5	30	42.3
	Nadiren	5	41.7	4	40.0	6	50.0	4	36.4	9	34.6	28	39.4
	Her gün	0	0	1	10.0	2	16.7	3	27.3	7	26.9	13	18.3

* p < 0.05

- Kontrol grubunun kalsiyum alımı OA grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p < 0.05).
- Sigara, UV, kahve, alkol alımı, eğitim düzeyi ve fiziksel aktivite açısından OA alt grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı

Tablo 8 Kontrol, Toplam OA ve OA alı gruplarının laboratuvar değerleri

	Diz OA (12)	Lomber SPA + diz OA (10)	LomberSPA (12)	El OA (12)	Toplam OA (46)	Kontrol (26)
Serum Ca (mg/dL)	9.65±0.5	9.74±0.31	9.97±0.79	9.61±0.52	9.74±0.56	9.78±0.76
Serum P (mg/dL)	3.8±0.6	3.78±0.71	3.71±0.35	3.92±0.41	3.81±0.51	3.90±0.68
ALP (U/L)	192.7±45.6	160.4±27.9	151.45±44.3	149.1±56.2	162.9±47.4	167.4±48.8
Osteokalsin (ng/ml)	6.88±3.36 *	4.43±3.05	2.83±1.99	4.14±2.77	4.55±3.09	3.59±2.64
PTH (pg/mL)	55.89±27.4	55.99±29.9	49.48±23.05	50.44±16.2	52.81±23.7	52.8±27.2
GH(ng/ml)	0.79±1.2	0.48±0.33	0.83±0.58	1.05±0.89	0.81±0.84	1.12±1.57
idrar Ca (mg/ gün)	188.2±66.0	121.9±61.9	186.8±69.1	179.5±85.0	170.8±74.0	94.94±18.6

* p<0.05

- Diz OA olgularının osteokalsin düzeyleri , kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.001).
- Serum Ca, P,ALP,PTH,GH ve 24 saatlik idrar Ca' u açısından OA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 9. Toplam OA ve Kontrol grubu olguların Lomber ve femur boynu DEXA değerleri

	Toplam OA (46)	Kontrol (26)
DEXA lomber t	-1.06±1.75*	-2.48±1.26
DEXA lomber z	-0.06±1.71*	-0.98±1.03
DEXA femur t	-1.16±1.27†	-1.55±1.07
DEXA femur z	-0.09±1.28††	-0.32±0.85

* p<0.05

† p=0.170

†† p=0.197

- Toplam OA grubunda lomber DEXA değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).
- Femur boyun DEXA değerlerinde ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunamadı.

Tablo 10. Kontrol ve OA alt gruplarının lomber ve femur boyun DEXA değerleri

(n)	Lomber t	Lomber z	Femur t	Femur z
Diz OA (12)	-1.15±1.35 *	0.04±1.40 * †	-1.31±1.22	-0.05±1.36
Diz+lomber SPA (10)	0.089±2.26 * †	1.08±2.25 * †	-0.84±1.45	0.33±1.64
Lomber SPA (12)	-0.72±1.52 * †	-0.05±1.41 *	-0.71±1.42	0.09±1.06 †
El OA (12)	-2.29±1.09	-1.10±1.19	-1.72±0.80	-0.65±0.96
Kontrol (26)	-2.48±1.26	-0.98±1.03	-1.55±1.07	-0.32±0.84

* p<0.05 Kontrol grubuna karşı

† p<0.05 El OA'ne karşı

OA alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında;

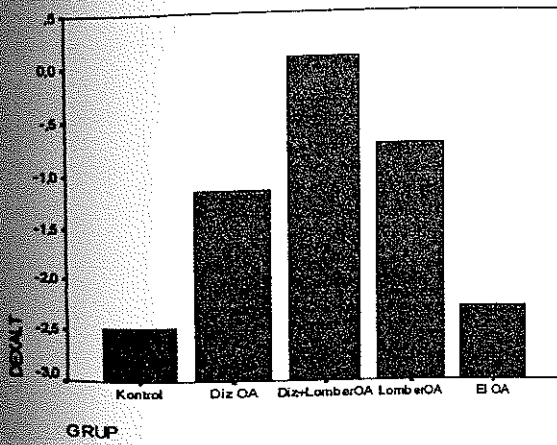
Diz, lomber SPA+diz OA ve lomber SPA grupları arasında lomber ve femur boyun DEXA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

El OA'inin ise lomber ve femur boyun DEXA değerleri diğer OA alt gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05)

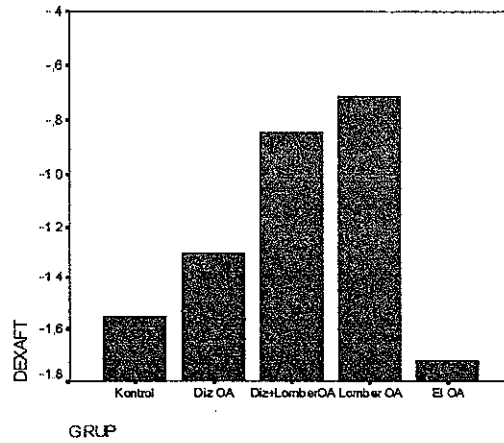
Kontrol ve OA alt gruplarının lomber ve femur boyun DEXA değerleri Tablo 10,

Şekil 9 ve 10'da görülmektedir

Şekil 9. Kontrol, OA ve OA alt gruplarının Lomber DEXA t değerleri



Şekil 10. Kontrol, OA ve OA alt gruplarının femur boyun DEXA t değerleri

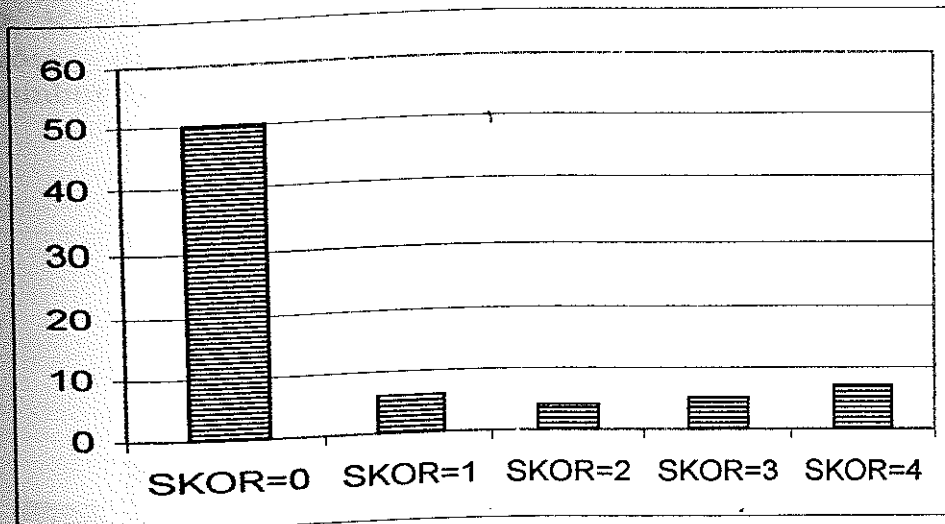


Diz ve diz+lomber SPA olgularının diz grafilerinin Kellgren skorlamasına göre gruplar arasındaki dağılımı Tablo 11 ve Şekil 11'de görülmektedir. Skor 0, kontrol, lomber SPA ve el OA olgularının diz grafilerinin Kellgren skorlamasını vermektedir.

Tablo 11. Kellgren skorlamasına göre diz OA'li olguların dağılımı

Kellgren skor	Diz OA		Diz OA+Lomber SPA		Total	
	n	%	N	%	n	%
0	0	0	0	0	50	69.4
1	4	33.3	2	20.0	6	8.3
2	2	16.7	2	20.0	4	5.6
3	3	25.0	2	20.0	5	6.9
4	3	25.0	4	40.0	7	9.7

Şekil 11. Kellgren skorlamasına göre diz OA'li olguların dağılımı



Tablo 12. Kellgren'in diz skorlarına göre diz OA'li olguların lomber ve femur boyun DEXA değerleri

(n)	Lomber t	Lomber z	Femur boyun t	Femur boyun z
Skor 0 (50)	-2.01±1.46	-0.78±1.22	-1.39±1.15	-0.29±0.94
Skor 1 (6)	-1.26±1.48	-0.41±1.75	-1.60±0.83	-0.74±1.08
Skor 2 (4)	-0.98±2.66	-0.48±2.25	-0.54±1.74	1.02±2.14
Skor 3 (5)	0.39±0.94 * †	1.39±1.06 *	-0.62±0.77	0.51±0.19 * †
+Skor 4 (7)	-0.46±2.25	0.68±2.14	-1.31±1.70	0.068±1.66

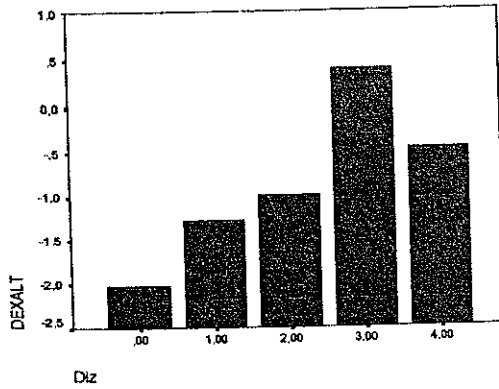
* p<0.05 Skor 0'a karşı

DEXA değerleri açısından Kellgren diz skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında

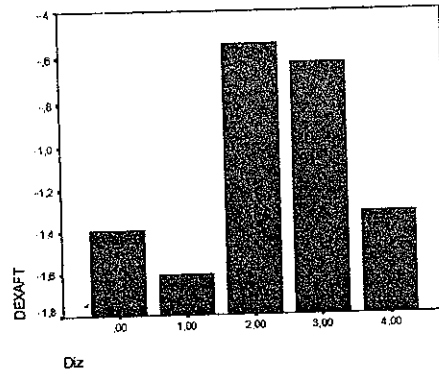
- Skor 0 ,skor 1, skor 2 ve skor 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı
- Skor 3'ün lomber ve femur boyun DEXA değerleri skor 0 ve skor 1'den anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05).

Kellgren'in diz skorlarına göre diz OA'li olguların lomber ve femur boyun DEXA değerleri Tablo 12 ve Şekil 12 ve 13'de görülmektedir.

Şekil 12 Kellgren'in diz skorlarına göre diz OA'li olguların lomber DEXA t değerleri

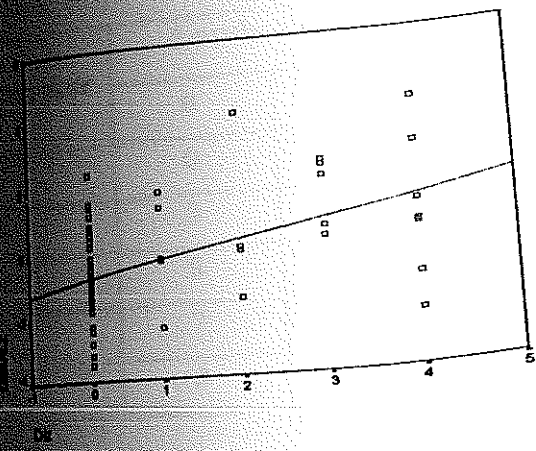


Şekil 13 Kellgren'in diz skorlarına göre diz OA'li olguların femur boyun DEXA t değerleri

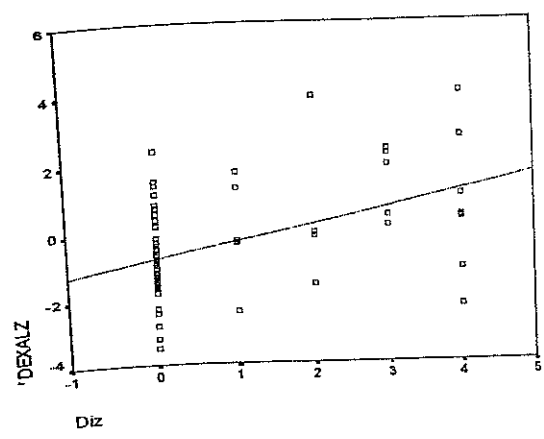


Kellgren diz skorları ile lomber DEXA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Şekil 14 ve 15) ($r_t=0.36, p<0.05$; $r_z=0.37, p<0.05$) Benzer bir ilişki lomber DEXA arasında bulunamadı.

Şekil 14. Kellgren diz skorları ile lomber DEXA t korelasyon grafiği



Şekil 15. Kellgren diz skorları ile lomber DEXA z korelasyon grafiği



Diz Kellgren skorlarına göre olguların fiziksel aktivite dağılımı Tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13. Diz Kellgren skorlarına göre olguların fiziksel aktivite dağılımı.

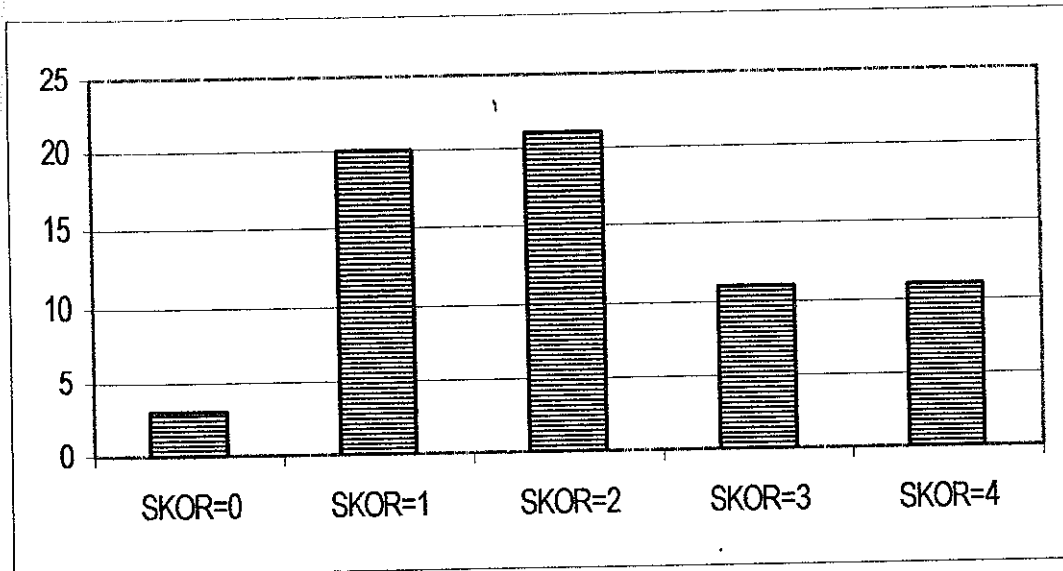
Kellgren skor		0		1		2		3		4		Total	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fiziksel Aktivite	Sedanter	15	30	1	16.7	0	0	3	60	5	71.4	24	33.3
	Yalnız ev işleri	16	32.0	1	16.7	3	75.0	0	0	1	14.3	21	29.2
	Düzenli egzersiz	19	38.0	4	66.7	1	25.0	2	40.0	1	14.3	27	37.5
	Total	50	100	4	100	4	100	5	100	7	100	72	100

• Lomber SPA ve diz + lomber SPA olgularının lomber graflerinin Kellgren skorlamasına göre gruplar arasındaki dağılımı Tablo 14 ve Şekil 16'da görülmektedir. Skor 0, kontrol, lomber SPA ve el OA olgularının lomber graflerinin Kellgren skorlamasını içermektedir.

Tablo 14 Kellgren skorlarına göre lomber SPA olgularının dağılımı

Kellgren skor	Lomber SPA		Diz OA+Lomber SPA		Total	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0	3	4.54	3	4.54
1	5	7.57	15	22.7	20	30.3
2	8	12.1	13	19.7	21	31.8
3	7	10.6	4	6.06	11	16.6
4	8	12.1	3	4.54	11	16.6

Şekil 16. Kellgren skorlarına göre lomber SPA olgularının dağılımı.



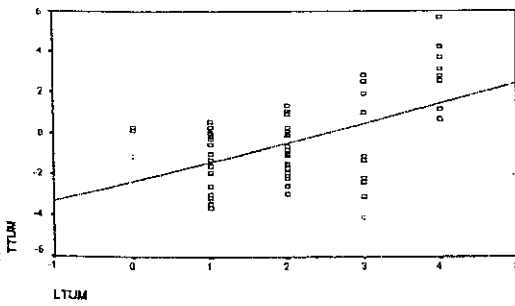
- Lomber SPA ve diz+lomber SPA olgularının lomber grafilerinin Kellgren skorlamasına göre lomber DEXA t ve z değerleri Tablo 15'de görülmektedir

Tablo 15. Lomber vertebraların Kellgren skorlarının DEXA t ve z değerleri.

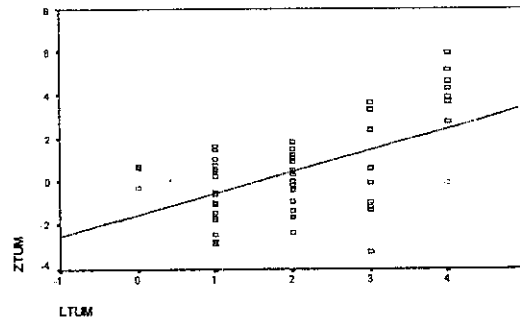
Kellgren skoru (n)	DEXA Lomber t	DEXA Lomber z
Skor 0 (3)	-0.2±0.78	0.30±0.55
Skor 1 (20)	-1.32±1.44	-0.54±1.36
Skor 2 (21)	-0.097±1.52	0.06±1.17
Skor 3 (11)	-1.41±2.17	0.53±2.31
Skor 4(11)	1.67±1.94	3.76±1.83

- Lomber vertebralarda Kellgren skorları ile lomber DEXA t ve z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Şekil 17 ve 18) ($r_t=0.27, p<0.05$; $r_z=0.42, p<0.05$)

Şekil 17. Lomber vertebraların Kellgren skorları ile Lomber DEXA t değerleri korelasyon grafiği

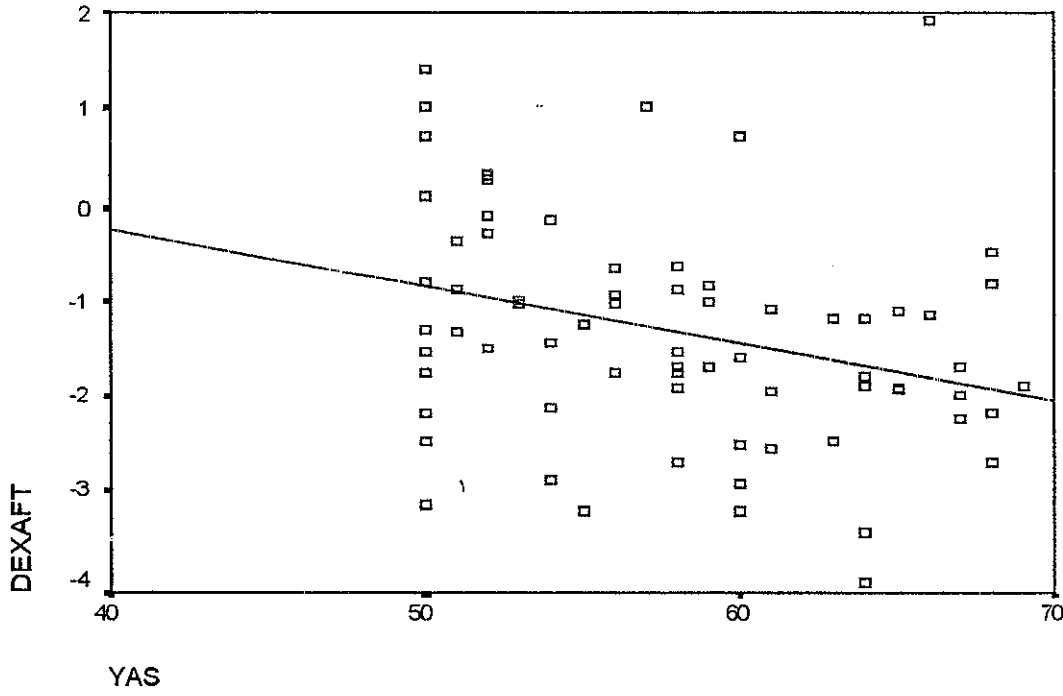


Şekil 18. Lomber vertebraların Kellgren skorları ile Lomber DEXA z değerlerinin korelasyon grafiği



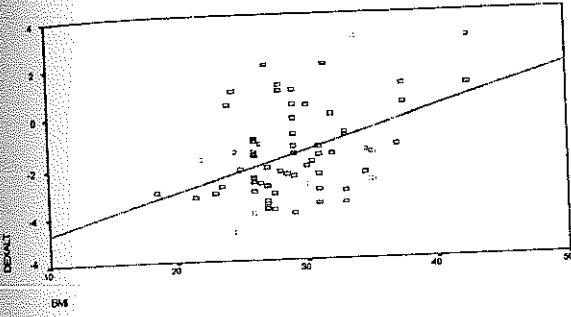
- Hasta ve kontrol grubu olguların tümünde yaş ile femur boyun DEXA t skoru arasında negatif bir korelasyon bulundu ($r = -0.34$, $p < 0.001$) (Şekil 19)
- Lomber DEXA skorları ve femur boyun DEXA z skoru ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Şekil 19 Yaş ile femur boyun DEXA t korelasyonu

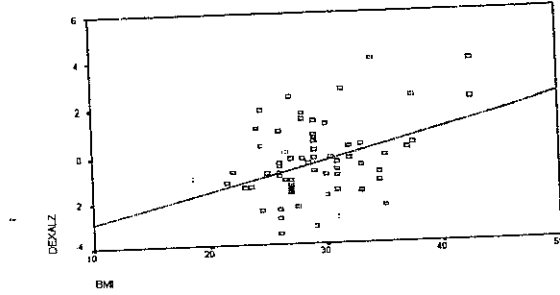


- BMI ile lomber DEXA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r_t=0.33$, $p<0.01$; $r_z=0.27$, $p<0.05$) (Şekil 20 ve Şekil 21) BMI değerlerine göre lomber ve femur boyun DEXA değerleri Tablo 16'da görülmektedir
- BMI ile femur boyun DEXA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Şekil 20. BMI - Lomber DEXA t korelasyon grafiği



Şekil 21. BMI - Lomber DEXA z korelasyon grafiği

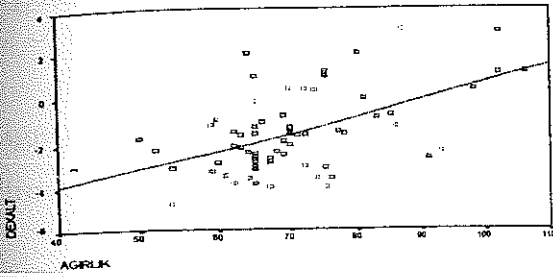


Tablo 16. BMI değerlerine göre lomber ve femur boyun DEXA değerleri

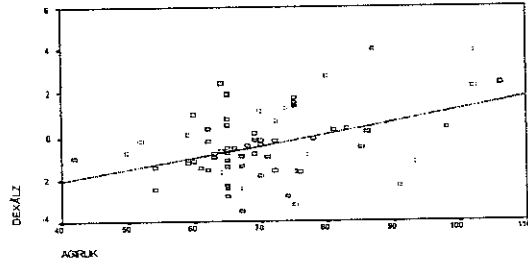
BMI (n)	Lomber t	Lomber z	Femur t	Femur z
18,5-25 (10) (zayıf)	-2.14±1.70	-0.55±1.31	-1.73±0.84	-0.29±0.68
25-30 (36) (normal)	-1.85±1.56	-0.64±1.44	-1.44±1.12	-0.34±1.06
>30 (23) (obez)	-1.02±1.93	0.068±1.83	-1.09±1.30	0.055±1.37

- Vücut ağırlığı ile lomber DEXA t ($r_t = 0.44$, $p < 0.05$) ve z ($r_z = 0.30$, $p < 0.05$) ve femur boyun DEXA t ($r_t = 0.30$, $p < 0.05$) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (Şekil 22, Şekil 23 ve Şekil 24).
- Vücut ağırlığı ile femur boyun DEXA z değeri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı

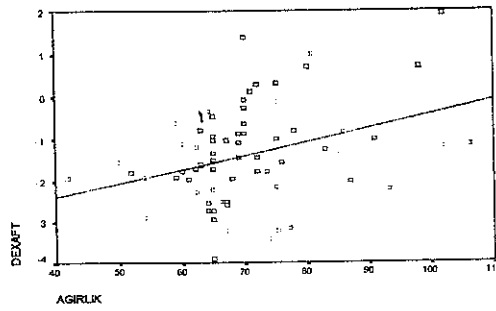
Şekil 22. Vücut ağırlığı ile lomber DEXA t korelasyon grafiği



Şekil 23. Vücut ağırlığı ile lomber DEXA z korelasyon grafiği



Şekil 24. Vücut ağırlığı ile femur boyun DEXA t korelasyon grafiği



Tablo 17. Olguların sigara içme açısından lomber ve femur boyun DEXA değerleri.

(n)	Lomber t	Lomber z	Femur boyun t	Femur boyun z
Sigara içmeyen (57)	-1.58±1.71	-0.29±1.49	-1.37±1.15	-0.14±1.15
0-10 sigara/gün (5)	-1.14±1.93	-0.29±1.41	-0.43±0.76	0.12±0.32
>10 sigara/gün (10)	-1.77±1.87	-0.98±1.94	-1.35±1.57*	-0.52±1.36

*p<0.05

• Sigara içenlerde femur boyun DEXA t değeri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 17)

• Benzer bir ilişki lomber DEXA skorları ve femur boyun DEXA z skoru ile bulunamadı

Tablo 18. Olguların sigara içme açısından BMI ve ağırlık değerleri

(n)	BMI	Ağırlık
Sigara içmeyen (57)	29.02±4.70	70.1±12.5
0-10 sigara/gün (5)	29.60±4.54	74.2±14.1
>10 sigara/gün (10)	29.1±3.12	70.8±7.08

• Sigara içen, az içen ve içmeyenlerde BMI ve ağırlık açısından farklılık bulunamadı

Tablo 19. UV alan ve almayanların lomber ve femur boyun DEXA değerleri

	Lomber t	Lomber z	Femur boyun t	Femur boyun z
UV alanlar (19)	-2.75±1.35 *	-1.15±1.33 *	-1.38±1.21	-0.36±1.12
UV almayanlar (53)	-1.33±1.79	-0.12±1.55	-1.27±1.22	-0.10±1.15

* p < 0.05

• UV alanlarda lomber DEXA skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu (P<0.05).

• UV alımı ile femur boyun DEXA değerleri arasında benzer bir ilişki bulunamadı

• Fiziksel aktivite, kahve alımı, boy, doğum sayısı, ovulasyon süresi eğitim düzeyi açısından kontrol ve OA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı Ayrıca bu parametreler ve kalsiyum alımı ile lomber ve femur boyun DEXA değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

• PTH, 24 saatlik idrar kalsiyumu, serum kalsiyum, fosfor, ALP, GH düzeyleri açısından kontrol, OA ve OA alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ve DEXA ile korelasyon bulunamadı

TARTIŞMA

OA, en sık görülen eklem hastalığıdır⁹¹. OP ise, en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır⁸⁵. Her ikisi de ileri yaşlarda görülür^{42,54,107,112}. OP ve OA arasındaki ters ilişki ilk olarak kalça OA'li vakalarında OP'tik fraktürlerin nadir görülmesi nedeniyle dikkat çekmiştir^{25,34,42,59}. Kemik yoğunluğu ölçümünde non-invaziv yöntemlerin bulunması, bu ilişkinin araştırılmasında kolaylık sağlamıştır^{34,42}. OP ve OA'in aynı hastada görülmesinin raslantısal veya çok ileri yaşlarda olabileceği ve OA'in OP'u geciktirdiği iddia edilmiştir.^{28,112,138}

GOA ve OP'un kemik dansitesindeki ters ilişkinin açıklanması, bu iki hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu amaçla GOA'li hastalarda yapılan patofizyoloji çalışmalarında, bu hastaların kemiklerinde kemik yapımını artıran ve kemik kaybına karşı koruyan intrinsik değişiklikler olabileceği iddia edilmiştir²⁸. Radin, GOA'in, lokal mikrofraktürlerin iyileşmesine yanıt olarak subkondral kemik sertliği olarak başladığını savunmuştur^{117,118}. Dequeker ise, subkondral kemik sertliğinin lokal mikrofraktürlerin iyileşmesine yanıt değil, daha genel kemik değişikliklerinin bir parçası olduğunu öne sürmüştür^{38,40,122}.

Dequeker, 1972-1996 yılları arasında Avrupa, ABD ve Avusturalya'dan 7 farklı yöntem ile 7 farklı alanda, OA'in kemik dansitesi üzerine etkilerini araştıran 36 yayını incelemiştir. Bu yayınlardan, 28'inde OA'li vakalarda kontrollere kıyasla kemik dansitesinde anlamlı artış, 8'inde ise artış olmadığını saptamıştır. Bu sekiz çalışmanın hepsinde 2. metakarpal kemik ve/veya radius ölçümleri yapılmıştır ve sonuçlar kemik mineral dansitesi (KMD) veya % kortikal alan (KA) olarak bildirilmiştir³⁴.

Çalışmamızda, el OA'li olguların lomber ve femur boyun KMD'nde kontrol grubundan farklılık bulamadık. Diğer OA alt gruplarından ise, hem lomber hem de femur boyun KMD'ni düşük bulduk. Hart'ın çalışmasında, el OA'inde DEXA ile ölçülen lomber ve femur KMD kontrollerden yüksek bulunmuştur⁶⁶. Ancak, bu çalışmada, el OA'li olguların %42'sinde radyografilerde lomber SPA de saptanmıştır. Hart'ın çalışmasında, el

OA'inde KMD artışından, eşlik eden lomber SPA sorumlu olabilir. Bizim el OA'li olgularımızda ise klinik ve radyografik olarak diz ve lomber SPA bulguları yoktu.

Price'nin çalışmasında, 60-80 yaşları arasında 40 GOA'li kadında KBT ile radius KMD ölçülüp, 41-85 yaşları arasında normal kontrollerle kıyaslanmıştır¹¹⁶. GOA'li hastalarda, trabeküler KMD'sinde artış bulurken, kortikal KMD'sinde artış bulamamışlardır. Ancak yaş, vücut ağırlığı ve boy ayarlamalarından sonra, trabeküler KMD'nde de farklılık olmadığını bulmuşlardır.

Sowers'in çalışmasında, el OA'li olgularda, ikinci metakarpal kemikte kortikal alan ölçümleri, kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur¹²⁹. Fakat, el OA'li vakalarda metakarp genişliği kontrollerden fazladır ve kemik genişliği, kortikal alanı belirleyen major faktördür. Kemik genişliğinin bu etkisi kortikal kemik alanlarında önemli rol oynar ve bundan dolayı, bel ve femur boyun ölçümleri bu durumdan daha az etkilenir³⁴.

Sowers'in, daha sonraki çalışmasında, DEXA ile lomber ve femur KMD'nde, el OA'inde kontrollerden farklılık bulunamazken, diz OA'inde kontrollerden yükseklik bulunmuştur. Sowers, her iki OA türünde de 3 yıl boyunca takipte, kemik turnoverini ve osteokalsin düzeylerini kontrollerden düşük bulmuştur. El ve diz OA'inin kemik yapıcı hücrelere farklı cevap verdiğini ve patogenezlerinin farklı olduğunu iddia etmiştir¹³⁰.

Dequeker, el OA'li hastaların iliak kemik biyopsisinde artmış büyüme faktörleri ve osteokalsin düzeyleri bulmuş ve bunun daha sert kemik yapısını gösterdiğini iddia etmiştir^{38,39,40,42,122}. Fakat, Dequeker, hastaların sadece el grafisini değerlendirmiştir, diz ve lomber grafilerini almamıştır. El OA'i, GAO'in en önemli komponentidir. GOA'li hastaların yarısından fazlasında aynı zamanda diz OA'i ve lomber SPA de bulunmaktadır⁸⁶. Dequeker'in hastalarında GOA veya eşlik eden diz OA'i ve lomber SPA olabilir ve kemikteki değişikliklerden bu OA türleri sorumlu olabilir.

Çalışmamızda, diz OA'li olgularda Lomber KMD'ni kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulduk. Femur boynundaki yükseklik ise istatistiksel olarak anlamlı boyutta değildi. Çejku'nun çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuştur. Onlar DPA ile diz OA'inde lomber KMD'ni yüksek bulurken, femur KMD'sinde anlamlı farklılık bulamamışlardır³⁰.

Hart'in çalışmasında⁶⁶, diz radyografik OA'inde DEXA ile lomber KMD'nde %3 0-9 3 oranında artış ve femur boynunda %1 3-6 3 oranında artış bulunmuştur.

Eğer OA, KMD ile ters ilişkiliyse, o zaman OA'in şiddetinde artış KMD'nde de artışa yol açmalıdır⁶⁶. Çalışmamızda, diz OA'inin şiddeti ile lomber vertebra KMD arasında pozitif korelasyon bulduk. Femur boyun KMD ile diz OA'inin şiddeti arasında korelasyon bulamadık.

Çejku'nun çalışmasında, 161 diz OA'li kadında, diz Kellgren skor 1'de lomber KMD'nde artış bulurken, skor 2-4'de bulamamışlardır. Diz OA'inin şiddeti ile femur KMD arasında korelasyon bulunamamıştır. Çejku'nun çalışmasında, Kellgren skor 4 olan olgu yoktur. Skor 3 olan olgu sayısı da 12 olduğundan, skor 2-4 aynı grup altında toplanmışlardır³⁰.

Hart'ın çalışmasında, diz OA'inin şiddetiyle, lomber ve femur KMD arasında ilişki bulunamamıştır. Fakat, tüm olguların lomber radyografisi alınmamıştır. Diz OA olgularının sayısı, (n=117) kontrollere (n=604) kıyasla az olduğundan, diz grafilerinin skorlanması osteofit (0) ve eklem aralığının daralması (1) olarak yapılmıştır⁶⁶.

Burger'in çalışmasında diz OA'li olgularda femur boyun KMD'nde Skor 0'dan skor 2'ye kadar artış, skor 3'ün değerinde ise azalma bulmuşlardır. Bu çalışmada da skor 3 ve 4 aynı grup altında toplanmıştır¹⁸.

Hannan'ın çalışmasında ise Kellgren skor 1-3 'te femur KMD kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Skor 4'ün KMD'sinde kontrollerden farklılık bulunamamıştır⁶⁴.

Bütün bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, diz OA'inde KMD'nde artış, lomber vertebralarda femur boynundan daha fazladır. Bu artış özellikle osteofitle birlikte olan skor 1 - skor 3'te belirgindir. Osteofitin, OP ve OA arasındaki ilişkideki rolü tam bilinmemektedir. Bazıları, dejeneratif kırık alanlarında kanlanmanın artmasına dayanarak, osteofitin bir onarım süreci olduğunu düşünürler^{77,105}. Osteofit, ekleme yük binmesi veya stres dağılımına, ve hatta eklem kenarlarındaki küçük mikrofraktürlere bir cevap olabilir^{68,97}. OA'de kemik dansite artışının osteofitle birlikteliği, kemik yapımıyla açıklanabilir. Belki de yüksek dansiteli kişiler kemik yapıcıdır ve osteofite eğilimleri artmıştır⁶⁴. Bu kemik yapma eğilimini dolaşımdaki kemik büyüme faktörlerinde artışa bağlayanlar da vardır^{77,97}.

Çalışmamızda, subkondral skleroz ve şiddetli eklem aralığı daralmasını temsil eden skor 4'de, KMD, kontrollerden ve skor 1,2'den farklı değilken, skor 3'den düşük bulunmuştur. Ağır OA sedanter yaşam tarzına yol açarak kemik kaybına neden olabilir. Çalışmamızda, Skor 4 diz OA'li 7 hastadan 5 tanesi sedanter yaşıyordu. Tüm olgularda

sedanteri yaşayanların oranı %34 iken, skor 4 diz OA'li hastalarda bu oran %71 olarak bulundu.

Campion çalışmasında²¹, destrüktif OA'li hastaların küçük bir kısmında yüksek osteokalsin düzeyleri, non-destrüktif olanlarda ise daha düşük düzeyler bulmuştur. Çalışmamızda, kontrol ve OA grubu arasında osteokalsin düzeylerinde farklılık bulamadık. Bu, belki de, bizim OA'li olgularımızda, destrüktif değişikliği olan ve olmayanların sayısının eşit veya yakın olmasına bağlanabilir. Diz OA'inde ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek osteokalsin düzeyleri bulduk. Bu, bizim diz OA'li olgularımızda destrüktif değişikliklerin fazla olması veya Sowers'in¹³⁰ iddiasında olduğu gibi, diz OA'inin diğer OA'lerden farklı patojenetik mekanizmaya sahip olduğu anlamına gelebilir. Osteokalsinin yüksek olması kemik yapıda sertleşme ve kemik mineral dansitesinde artışa yol açıyor olabilir.

GH, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yapımını etkilemesi nedeniyle, kemik yoğunluğunun önemli belirleyicisidir¹¹⁹. IGF-1, iskelet gelişiminin güçlü stimulatörüdür^{73,119}. IGF-1 ve GH'un yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik yoğunluğunun devam ettirilmesindeki rolü bilinmemektedir¹¹⁹. Dequeker ve Bennett, OP'u olanlar ve aynı yaş grubundan kontroller arasında serum IGF-1 düzeylerinde farklılık bulamamışlardır^{12,40}. Bununla birlikte GH, IGF-1'in sistemikten çok lokal üretimini değiştirerek iskelet büyümesini etkiliyor olabilir¹¹⁹. Calao'nun çalışmasında ise, çok şiddetli GH yetersizliği olanlarda, GH yetersizliği olmayanlardan düşük IGF-1 düzeyi ve DEXA ile düşük femur boyun kemik dansitesi bulunmuştur¹⁹.

Çalışmamızda, GH düzeyinde gruplar arasında farklılık bulamadık ve GH düzeyiyle KMD'si arasında korelasyon bulamadık. Ama biz, GH'u sabah aç karnına ve herhangi bir uyarım yapmadan çalıştık. Ghigo, çalışmasında Growth hormon releasing hormon (GHRH) ile arjinin veya piridostigmin kombinasyonu ile uyarım ile serum GH tayininin en geçerli test olduğunu bildirmiştir⁶¹.

Masud, çalışmasında, lomber SPA'in DEXA ile yapılan KMD'ni lomber vertebralarda %24 oranında ve femur boynunda ise %8.2 oranında etkilediğini bulmuştur⁹⁹. Çalışmamızda, Lomber SPA'lı olgularda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek KMD bulduk. Femur boynu KMD yüksek olmakla birlikte, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Jones çalışmasında, DEXA ile lomber ve femur KMD'nde artış bulmuştur. Femurda artışın daha az belirgin olduğunu bildirmiştir⁸⁰.

Çalışmamızda, lomber SPA'in şiddeti ile lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulduk. Masud, çalışmasında, osteofitli grupta, osteofit skorunda artışla lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulmuştur⁹⁹. Jones'in çalışmasında da benzer şekilde osteofit ve eklem aralığı daralmasının lomber ve femur kemik dansitesini etkilediği, fakat femurdaki etkilenmenin daha az olduğu saptanmıştır⁸⁰.

Çalışmamızda ön-arka lomber DEXA ölçümü yaptık. Ön-arka ölçümün osteofitten etkilenerek gerçek kemik dansitesini yansıtmadığını iddia edenler¹⁰⁹ olduğu gibi, aksini savunanlar da vardır¹²⁵. Çalışmamızda, lomber SPA de hem lomber vertebralarda hem de femur KMD'nde artış bulduk. Lomber SPA' de yüksek KMD osteofitin etkisine bağlansa da, femurda da artış olması daha jeneralize artış olduğunu düşündürmektedir. Yine de lateral DEXA veya KBT yöntemi kullanılarak, osteofitin etkisi elimine edilmesi daha uygun olabilirdi. Ayrıca, diz OA'inde de hem lomber vertebralarda hem de femur KMD'nde artış bulduk. Bizim diz OA'li olgularımızın lomber radyografilerinde osteofit yoktu.

Bu sonuçlar lomber SPA ve diz OA'in kemik dansitesinde artışa yol açtığı ve bu artışın hedef alanının vertebra olduğu, femur alanının ise bu artıştan daha az etkilendiğini düşündürür. El OA'inde ise biz, kemik dansitesinde artış bulamadık. Bizim olgularımız arasında GOA grubu yoktu. GOA; el OA'i dışında lomber, diz ve kalça OA'ini de içerdiğinden^{26,86}, GOA'de kemik dansitesinde artışından, bu OA türleri sorumlu olabilir. Çalışmamızda kalça OA grubu da yoktu. Fakat literatürde kalça OA'i ile yapılan çalışmalar kalça OA'de de lomber ve femur KMD'de artış ve kalça fraktür riskinde azalma olduğunu ortaya koymuşlardır^{25,29,59,107,112,139}.

Dequeker'e göre OA, OP ilişkisi sadece akademik bir merak değildir. OA, OP açısından önlem alınacak ve tedaviye karar verilecek olguların seçiminde iyi bir negatif gösterge olabilir^{34,42,39}. Kalça, diz OA'i ve lomber SPA'de artmış kemik dansitesi OP'a karşı önlem almada ve tedavi kararını vermede negatif bir gösterge olabilir. El OA'inin ise iyi bir negatif gösterge olduğu kanısında değiliz.

Dequeker, 60-75 yaş arası 38 kadın kadavradan alınan iliak kemik örneklerini, biyokimyasal, kantitatif histomorfolojik ve biyomekanik özellikler açısından analiz etmiştir. Osteoartritik kemikte kalitatif ve kantitatif farklılıkların subkondral kemiğin sertleşmesine ve yüke karşı deformasyon yeteneğinin artmasına yol açtığını iddia etmiştir.

Sert kemiğin altındaki kıkırdağa daha fazla yük ileterek , onun daha kolay yaralanabilir hale gelmesine yol açtığını iddia etmiştir. Radin'in hipotezinin^{117,118} aksine, subkondral kemik sertliğinin lokal mikrofraktürlerin iyileşmesine yanıt değil, daha genel kemik değişikliklerinin bir parçası olduğunu öne sürmüştür^{24,66,67}.

OA'li yaşlı kadınlarda artmış kemik dansitesinin osteoporotik fraktür riskine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı kesin değildir⁷. İki popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında; hastalardan öğrenilen kalça OA'i³⁷ ve herhangi bir eklem OA'i²⁹ ile kalça fraktürü arasında ilişki araştırılmıştır. Kalça fraktür riskinde azalma saptanmıştır. Aksine, Jones'in popülasyona dayalı prospektif çalışmasında OA'te artmış kemik dansitesine rağmen non-vertebral osteoporotik fraktür riskinde azalma bulunamamıştır⁸¹. Benzer şekilde, Arden'in radyografik kalça, diz, el ve lomber SPA'in popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında; diz ve el OA'inde fraktür riskinde azalma bulunamamıştır. Ancak kalça OA'li olgularda fraktür riskinde artış bulunmuştur⁶.

Biz, diz ve lomber SPA'de artmış kemik dansitesi bulmamıza rağmen, bunun fraktür riskinde azalma yapıp yapmadığını bilemiyoruz. Bu nedenle OP'un önlem veya tedavi kararını vermek için daha geniş kapsamlı çalışmalar ve OA alt gruplarında fraktür insidans çalışması yapılmasının yerinde olduğu kınısındayız.

Yaşın ilerlemesiyle, kemik değişikliklerinin iskeletin neresinde ve nasıl olduğu konusunda fikir birliği yoktur⁹⁰. Yine de, araştırmalar, lomber bölgede kemik dansitesinin premenapoz veya menapoza kadar stabil olduğu^{101,127}, femoral bölgede ise kemik kaybının hemen menapozdan önce başladığı yönündedir¹⁰¹⁻¹³¹. Çalışmamızda yaş aralığı 50-70 ve olguların çoğu postmenapozaktır. Biz, yaş ile femur boyun KMD arasında negatif anlamlı korelasyon bulduk. Mazess ve ark.ı, 60 yaş üzerindeki kadınlarda spinal osteopeninin radial osteopeniden iki kat fazla olduğu, 70 yaş üzerinde ise radius ve spinal dansite kaybının aynı olduğunu bulmuşlardır¹⁰². Bonnicks, premenapozal kadınlarda yaşın ilerlemesiyle proksimal femur ve lomber vertebra DEXA z skoru arasındaki farklılığın arttığını saptamıştır. Yaşlanmayla en erken kemik kaybının proksimal femurda olduğu sonucuna varmıştır¹⁶. Laitinen, femur boynunda 56 yaş altı ve üstünde farklılık bulurken, trokanterik alan KMD'nde yaşla ilgili farklılık bulamamıştır⁹⁰. Bizim çalışmamızın sonucu Laitinen'in çalışmasının sonucuyla uyumlu gibi görünmektedir.

Nikotin metabolitleri, zayıf androjenlerden östrajen yapımını azaltarak, hidroksile metabolitler oluştururlar. Ayrıca, kan kortizol düzeyini artırarak, 25 hidroksi D vitamininin

etkin şekli olan 1,25 -dihidroksi D-Vitaminine dönüşümünü azaltırlar¹³⁴ Çalışmamızda sigara içenlerde femur kemik dansitesini anlamlı düzeyde düşük bulduk. Krall, çalışmasında, postmenapozal kadınlarda sigara içme ile radius KMD arasında, negatif korelasyon bildirmiştir. Bir yıllık izlemde radiusta yıllık kemik kaybını fazla bulmuştur⁸⁹ Broulik, çalışmasında, 241 OP'tik ve 98 normal kadında sigara içmenin vertebral kemik dansitesi üzerine etkisini incelemiştir. Vertebral fraktürlü grupta KMD'ni, sigara içenlerde, içmeyenlerden düşük bulmuştur¹⁷. Silvennoinen, inflamatuvar barsak hastalıklı kadınlarda düşük kemik dansitesi ile sigara içme birlikteliğini bulmuştur. Bu birlikteliğin BMI ve medikal tedavi ile ilgili olmadığını saptamıştır¹²⁸. Bizim çalışmamızda da, sigara içen ve içmeyenlerde ağırlık ve BMI açısından farklılık bulunamadı.

Birçok araştırmacılar OP'un ince vücut yapısıyla ve OA'in obeziteyle birlikte olduğunu iddia ederler^{36,42} Dequeker, OP ve OA arasındaki antropometrik farklılıkları incelemiştir. Osteoporotik kadınların daha kısa, daha narin olup, daha az yağ, kas kitlesi ve kas gücüne sahip olduğu, osteoartritlik kadınların ise daha obez olup, daha fazla yağ, kas kitlesi ve kas gücüne sahip olduğunu saptamıştır³⁶. Obezitenin özellikle diz OA'inin gelişiminde önemli risk faktörü olduğu^{54,55,56}, ilginç olarak vücut ağırlığı fazla olan kadınlarda el OA riskinin de arttığını iddia edenler vardır⁵⁶. Vücut ağırlığı, iki farklı yolla OA'e yol açabilir. Birincisi, eklem binen yükü artırarak kıkırdak yıkımına yol açabilir. Bu açıklama, diz OA'i ile vücut ağırlığı arasındaki bağlantıyı açıklayabilir, fakat el OA'i ile olanı açıklamaz. Bunu açıklamak için, sistemik faktörler ileri sürülmüştür; buna göre şişman kadınlar kıkırdak veya kemik büyüme faktörlerine sahiptir ve bunlar kıkırdak yıkımını hızlandırarak OA'e yol açar⁵⁶. Cıcuttını çalışmasında 48-70 yaş arası kadınlarda obezitenin tibiofemoral ve patellofemoral diz OA'i ve elin KMK (karpometakarpal eklem) OA'inin gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu bulmuştur²³. Framingham diz OA risk faktörleri çalışmasında fazla kilonun diz OA'ine yol açtığı ve kilo vermenin semptomatik OA gelişimine karşı koruyucu olduğu iddia edilmiştir^{54,56,64}. Çalışmamızda, toplam OA'li olgularda ve diz OA + lomber SPA'li olgularda vücut ağırlığı ve BMI'i kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Diz OA ve lomber SPA olgularında ise, hem vücut ağırlığı hem de BMI kontrollerden yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı boyutlarda değildi.

OA'lilerde, vücut ağırlığının fazlalığı ve birlikte artmış subkütan yağ dokusu, subkütan yağ dokusunda androstenedionun östrajene periferik dönüşümüyle daha iyi

postmenapozal östrojen durumu sağlayarak, ek olarak kıkırdak ve kemik üzerine binen gücü artırarak, kemik dansitesinin korunması yönünde etki gösterebilir³⁹. Vücut tipi ve vücut ağırlığı, kemik dansitesini etkilediği bilinen faktörlerdir^{55,87,90,133}. Çalışmamızda, obez kadınlardaki KMD'ni, bütün aksiyel alanlarda non-obez kadınlardan yüksek bulduk. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yine, vücut ağırlığı ile lomber vertebra ve femur KMD, BMI ile lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulduk. Laitinen, 351 sağlıklı pre ve postmenapozal kadında vücut ağırlığı ile lomber vertebra ve femur KMD arasında pozitif korelasyon bildirmiştir⁹⁰. Felson, Framingham çalışmasındaki 693 kadında, BMI ve ağırlığın tüm alanlardaki KMD'ndeki değişikliklerden sorumlu olduğunu saptamıştır^{54,55}.

UV'nin, deride, ergosterolden kalsiferol ve 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol dönüşümünde rol oynadığı ve OP'dan korunmada önemli olduğu bilinir⁹³. Aksine, biz, UV alan olgularda lomber KMD'nde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulduk. Ancak, bizim oigularımızda, UV alımının gruplar arası dağılımı iyi değildi. Kontrol grubunda UV alanların oranı %34.6 iken, Toplam OA grubunda bu oran % 26,4 idi. OA alt grupları arasında ise; el OA olguları fazla UV alırken (%41.7), lomber SPA+diz OA grubunda hiç alan yoktu (% 0), lomber SPA grubunda ise sadece 1 kişi (%16.7) güneşleniyordu. Ayrıca biz, düzenli güneşlenen olgu sayısı az olduğu için, bu grupla arada güneşlenenleri aynı grup altında topladık. Sonuç olarak, çalışmamızda UV alımı ile lomber KMD arasındaki ters ilişki gruplar arası dağılımın iyi olmaması, düzenli güneşlenenlerin sayısının az olması ve standart sapmaların yüksek olmasına bağlanabilir. Ayrıca OA'li olgularda UV alımının az olmasına rağmen KMD'nde artış olması, OA-OP ters ilişkisini destekler niteliktedir.

SONUÇ

OP ve OA yaşlı popülasyonun en sık görülen kas-iskelet sistemi hastalıklarıdır. OP ve OA arasındaki ilişki, kırk yıl önce klinisyenlerin dikkatini çekmiştir ve kemik yoğunluğu ölçümünde noninvaziv yöntemlerin bulunması, bu ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesine olanak tanımıştır. OA ve OP arasındaki ilişkiyi açıklamak için, ilk önce mekanik güçlere cevap çevresinde odaklanılmıştır. Daha sert subkondral kemiğin, daha fazla kemik yoğunluğunu yansıttığı gibi, normal yüklenmeyle kırkırdak haraplanmasına yol açarak, OA'in gelişmesine yol açacağı da öne sürülmüştür. GOA'in kırkırdak hastalığından çok subkondral kemik hastalığı olarak başladığı iddia edilmiştir. GOA'de kalitatif ve kantitatif kemik değişikliklerinin bulunması, subkondral kemik değişikliklerinin, daha genel kemik değişikliklerinin bir parçası olduğu iddialarına yol açmıştır. Bununla birlikte genetik yapı, overyan hormon düzeylerindeki değişikliklere farklı cevap, vitamin D veya büyüme faktörleri gibi metabolik faktörlerdeki farklılıklara dayanan alternatif açıklamalar, OP-OA ilişkisini açıklamada yetersiz kalmıştır.

Dequeker'e göre OA-OP ilişkisi, yalnızca bu iki hastalığın patofizyolojisini açıklamaya yarayacak akademik bir merak değildir. Aynı zamanda OA, OP açısından önlem alınacak ve tedaviye karar verilecek olguların seçiminde iyi bir negatif gösterge olabilir.

Çalışmamızda, lomber SPA ve diz OA'inin kemik dansitesinde artışa yol açtığı ve bu artışın hedef alanının lomber vertebra olduğu, femur alanının ise bu artıştan daha az etkilendiğini bulduk. El OA'inde ise kemik dansitesinde artış bulamadık. Diz OA'i ve lomber SPA'de artmış kemik dansitesi, OP'a karşı önlem almada ve tedavi kararını vermede negatif bir gösterge olabilir. El OA'inin ise iyi bir negatif gösterge olduğu kanısında değiliz.

OA'li yaşlı kadınlarda artmış kemik dansitesinin osteoporotik fraktür riskine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı kesin değildir. Bu nedenle OP'un önlem veya tedavi kararını vermek için daha geniş kapsamlı çalışmalar ve OA alt gruplarında fraktür insidans çalışması yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız. Gözlemlerimiz diz OA'i ve lomber

SPA'in KMD'sini artırmada hedef alanının lomber vertebralar olduğu ve femur KMD'nin bu artıştan daha az etkilendiği yönündedir. Diz OA'i ve lomber SPA'li kadınlarda kalça fraktür riskini tahmin etmede, lomber vertebralar yerine femur KMD'nin değerlendirilmesinin daha yararlı olacağı kanısındayız.

ÖZET

OA-OP ters ilişkisi kırk yıl önce farkedilmiştir. Mekanik güçlere farklı cevap, genetik yapı, over hormon düzeylerindeki değişiklikler, vitamin D veya büyüme faktörleri gibi metabolik faktörlerdeki farklılıklara dayanan açıklamalar, OP-OA ilişkisini açıklamada yetersiz kalmıştır.

OA-OP ilişkisini araştırmak, OA alt gruplarında OP görülme sıklığını saptamak ve bu iki hastalığın tanı, tedavi ve önlenmesine yardımcı olmak amacıyla 46 OA'li hasta ve 26 sağlıklı kontrolde lomber ve femur boyun KMD ölçümleri yapıldı. KMD, diz ve lomber SPA'li hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmakla birlikte, sadece lomber vertebrada artış istatistiksel olarak anlamlıydı. El OA'li hastalarda ise lomber vertebra ve femur boyun KMD'nde kontrol grubundan farklılık bulunamadı. Ayrıca OA'in şiddetinde artışla lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulunurken, femur boyun KMD ile bulunamadı.

OA'li hastalarda artmış kemik dansitesinin fraktür riskinde azalmaya yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle OP'un önlem veya tedavi kararını vermek için daha geniş kapsamlı çalışmalar ve OA alt gruplarında fraktür insidans çalışması yapılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Alfredson H, Nordstrom P, Pietila T, Lorentzon R. Long-term loading and regional bone mass of the arm in female volleyball players *Calcif Tissue Int* 1998 ;62:303-8
2. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Feldman D, Greenwald R, Hochberg M, Howell D, Ike R, Kapila P. The American College of rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip *Arthritis and Rheumatism* 1991;34:505-16
3. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D. The American college of rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand *Arthritis and Rheumatism* 1990;33:1601-10
4. Altman R, Asch D, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, Howell D, Kaplan D, Koopman W, Longley S. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:1039-49
5. Altman RD. The syndrome of Osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 1997; 24: 766-7.
6. Arden NK, Griffiths GO, Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. The association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: the Chingford Study *British Journal of Rheumatology*, 1996;35:1299-304.
7. Arden NK, Nevitt C, Lane E, Gore L, Hochberg C, Scott C, Pressman R, Cummings R. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:1378-85.
8. Baron R. Anatomy and ultrastructure of Bone. In Favus MJ, ed *Primer on metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism* Philadelphia: Lippincott-Raven CO 1993;1:3-10
9. Bellamy N. Osteoarthritis Clinical Trials: Candidate Variables and Clinimetric Properties *Journal of Rheumatology*, 1997;24:768-78

10. Belmonte-Serrano MA, Bloch DA, Lane NE, Michel BE, Fries JF. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. *Journal of Rheumatology*, 1993;20:1005-13.
11. Bennell KL, Malcolm SA, Wark JD, Brukner PD. Skeletal effect of menstrual disturbances in athletes. *Scand J Med Sci Sports* 1997;7:261-73.
12. Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, Hintz RL. Insulin like büyüme faktörü-1 and 2: aging and bone density in women. *J. Clin Endocrinology* 1984;59:701-4.
13. Blake G, Fogelman I. The radiologic diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis Illustrated*. Arden NK, Spector TD. Ed. :4;53-71
14. Blake MB, Fogelman I. Bone densitometry, X-Ray and Quantitative ultrasound. In Geusens P. Ed. *Osteoporosis In Clinical Practice*. London Springer CO. 1998:41-49.
15. Bone density measurement and the management of Osteoporosis. In Favus MJ, ed. *Primer on metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven CO. 1993;26:137-146.
16. Bonnick SL, Nichols DL, Sanborn CF, Lloyd K, Payne SG, Lewis L, Reed CA. Dissimilar spine and femoral Z-scores in premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997;61:263-5.
17. Broulik PD, Kapaitola J. Interrelations between body weight, cigarette smoking spine mineral density in osteoporotic Czech women. *Endocr Regul* 1993;27:57-60
18. Burger H, Van Daele PLA, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age: the Rotterdam Study. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39:81-6.
19. Calao A, Di Sammo C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, Faggiano A, Cornelli G, Ghigo E, Lombardi G. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patient with hypopituitarism. *J Clin Metab* 1999; 84: 1919-24.
20. Champion G, Watt I. Imaging and Laboratory investigations. *Osteoarthritis In: Klippel JH, Dieppe PA. Ed. Rheumatology*. Philadelphia Mosby Co;1994;7:5 1-14
21. Champion GV, Delmas PD, Dieppe PA. Serum and synovial fluid osteocalcin (bone gla protein) levels in joint disease. *British Journal of Rheumatology*, 1989;28:393-8.

22. Canalis E. Regulation bone remodeling In Favus MJ ,ed. Primer on metabolik bone diseases and disorder of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven CO ;1993:33-41
23. Ciccutini F, Baker JR, Soector ID The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: A twin study. *Journal of Rheumatology*, 1996;23:1221-6.
24. Coen G , Mazzaferro S, Bonucci E, Taggi F Bone Gla protein in predialysis chronic renal failure. Effects of 1,25(OH) D3 administration in a long-term follow-up *Kidney International*. 1985;28:783-90.
25. Cooper C, Cook PL, Osmond C, Fisher L, Cawley MID. Osteoarthritis of the hip and osteoporosis of the proximal femur. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1991; 50:540-42.
26. Cooper C, Egger P, Coggon D, Hart JD, Masud T, Ciccutini T, Doyle DV, Spector TD. Generalised osteoarthritis in women: Pattern of joint involvement and approaches to definition for epidemiologic studies *Journal of Rheumatology*, 1996; 23: 1938-42.
27. Cooper C. Osteoarthritis: Epidemiology . In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. *Rheumatology*. Philadelphia Mosby Co;1994;7 2:1-6
28. Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, Obert P, Germain P, Benhamou CL: Effect of phtsical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-loading sports. *Osteoporosis Int* 1998;8:152-8.
29. Cumming RG, Klineberg RJ Epidemiological study of relationship between osteoarthritis of the hip and fractures *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1993;52:707-10
30. Çejku ML, Tobin JD, Scott WW, Reichle R, Roy TA, Plato CC, Hochberg MC. Axial and hip bone mineral density and radiographic changes osteoarthritis of the knee: Data from the Baltimore longitudinal study of aginig *Journal of Rheumatology*, 1996;21:1943-47.
31. Delmas OD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991;6:639-44.

32. Delmas PD Markers of Bone formation and Resorption. In Favus MJ, ed. Primer on metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism Philadelphia: Lippincott-Raven CO 1993;3:108-112
33. Delmas PD, Wilson M, Mann G, Riggs BL. Effect of renal function on plasma levels of Bone Gla protein. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1983;57:1028-30
34. Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R. Inverse relationship osteoarthritis – osteoporosis: What is the evidence? What are the consequences? *British Journal of Rheumatology*, 1996;35:813-20.
35. Dequeker J, Boonen S Extraskelatal Risk and Protective Factors for Fractures In Geusens P Ed Osteoporosis In Clinical Practice. London Springer CO 1998;10:53-58
36. Dequeker J, Goris P, Uytterhoeven R. Osteoporosis and Osteoarthritis (osteoarthrosis): Anthropometric distinctions. *J Am Med Assoc* 1983;249:1448-51
37. Dequeker J, Johnell O Osteoarthritis protects again femotal neck fracture: the MEDOS experience. *Bone* 1993;14:S51-6
38. Dequeker J, Mohan S, Finkelman R D, Aerssens J, Baylink DJ. Generalised Osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types 1 and 2 and transforming growth factor β in cortical bone from the iliac crest. *Arthritis and Rheumatism* 1993;36:1702-8
39. Dequeker J, Mokassa L, and Aerssens J. Bone density and Osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 1995;43:98-100
40. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J, Boonen S. Bone density and local growth factors in generalised osteoarthritis. *Microsc Res and Technique* 1997; 37: 358-71
41. Dequeker J, Raspe HH, Sambrook P. Osteoporozis. In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. *Rheumatology Philadelphia Mosby Co;1994;7:32 1-10.*
42. Dequeker J. Inverse Relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 1997;24:795-8
43. Dequeker J. Bone structure and function. In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. *Rheumatology Philadelphia Mosby Co;1994;7:30 1-12*
44. Dequeker J. Management of osteoporozis. In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. *Rheumatology Philadelphia Mosby Co;1994;7:34 1-6.*

- 45 Dieppe P Osteoarthritis: Clinical features and diagnostic problems. In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. Rheumatology Philadelphia Mosby Co;1994;7:4 1-16
- 46 Dieppe P Osteoarthritis: Management. In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. Rheumatology. Philadelphia Mosby Co;1994;7:8 1-8
- 47 Dieppe P. Some recent clinical approaches to Osteoarthritis research. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1990;20 (suppl 1):2-11
- 48 Eisman J. Pathogenesis of osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. Rheumatology. Philadelphia. Mosby Co;1994;7:33 1-6.
- 49 Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: Assessment of bone turnover. Endocrin Reviews 1998;9:437-449
- 50 Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: Assessment of bone turnover. Endocrine Reviews. 1998;9:437-449.
- 51 Felsenberg D, Gowin W. Bone densitometry by dual energy methods. Radiology 1999;39:186-93
- 52 Felson D, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan R. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly; The Framingham Osteoarthritis study. Arthritis and Rheumatism 1987;30:914-18.
- 53 Felson D, Zhang Y, Hannan M, Naimark A, Weissman BN, Alibadi P, Levy D. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly; The Framingham Osteoarthritis study. Arthritis and Rheumatism 1995;38:1500-5.
- 54 Felson DT, Zhang Y, Hannan M, Naimark A, Weissman B, Alibadi P, Levy D. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham study. Arthritis and Rheumatism 1997;40:728-33
- 55 Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effect of weight and body mass index on bone mineral density in men and women; the Framingham study. J Bone mineral Res 1993;8:567-73
- 56 Felson DT. Weight and Osteoarthritis. Journal of rheumatology, 1995;43:7-9
- 57 Fisher N, Pendergast DR, Gresham GE, Calkins E. Muscle rehabilitations: Its effect on muscular and functional performance of patient with knee Osteoarthritis. Arch Phys Med Rehabil. 1991;72:367-74

58. Fisher N, Pendergast DR, Gresham GE Effect of Quantitative Progressive Rehabilitation program applied unilaterally to the Osteoarthritic knee. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1319-26
59. Foss MVL, Byers PD Bone density, osteoarthrosis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1972;31:259-264
60. Genant HK. Radiology of Osteoporosis. In Favus MJ, ed Primer on metabolik bone diseases and disorder of mineral metabolism Philedelphia:Lippincott-Raven CO 1993;57:229-240.
61. Ghigo E, arvat E, Aimmaretti G, Broglio F, Giordano R, Camanni F Diagnostic and therapeutic uses of growth hormone-releasing substances in adult and elderly subjects *Bailieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:341-58.
62. Grampp S, Henk CB, Imhof H. Clinical application of densitometry. *Radiologe* 1999;39:222-7
63. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Oja P; Vuori I Effect of long-term unilatral activity on bone mineral density of female junior tennis players *J Bone Miner Res* 1998;13:310-19.
64. 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 and Rheumatism* 1993;36:1671-80
65. Hardingham T, Bayliss M. Proteoglycans of Articular cartilage: changes in aging and in joint disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1990;20 (suppl 1):12-33
66. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in general population: the Chingford Study *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1994;53:158-62
67. Healy JH, Vigorita VJ, Lane JM. The coexistence and characteristics of osteoarthritis and osteoporosis *J Bone Joint Surgery* 1985;67A:586-92.
68. Hernborg J, Nilsson BE. The relationship btrween osteophytes in the knee joint, osteoarthritis and aging *Acta Orthop Scand* 1973;44:69-74.
69. Hiller S, Cooper C. The epidemiology of Osteoporosis In: Arden KN, Spector TD Ed. *Osteoporosis illustrated*;1:1-17.

70. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ Guidelines for the medical management of Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38:1541-46.
71. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Schott WW, Plato CC, Tobin CC, Apendicular bone mass and osteoarthritis of hand in women: data from the Baltimore Longitudinal study of aging. *Journal of Rheumatology*, 1994;21:1532-6
72. Hochberg MC. Development and progression of Osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 1996;23:1497-99.
73. Hock JM, Centrella E. İnsülin like büyüme faktörü-1 has independent effect on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1998;122:254-60.
74. Hough AJ. Pathology of Osteoarthritis. *Arthritis and allied conditions*, Ed. Koopman WJ. Philadelphia 1997;10:1945-67
75. Hordon LD, Stewart SP, Troughton PR, Horsman A, Wright V, Smith MA. Bone mass in primary generalised osteoarthritis. *Clinics in Rheumatic diseases*. 1995;11:291-6.
76. Hordon LD, Wright V, Smith MA. Bone mass in Osteoarthritis. *Annals of the rheumatic disease* 1992;51:823-5
77. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, Kreipke DL, Slowman SD, Kalasinski LA. Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patient with type 2 diabetes mellitus and knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1992;35:336-42
78. Hough JA. Pathology of osteoarthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis, a textbook of rheumatology*. Baltimore; Williams and Wilkins Co 1997;1945-1967.
79. Ito M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Relationship of osteophytes to bone mineral density and spinal fracture in men. *Radiology* 1993;189:497-502.
80. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. A longitudinal study of effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *Journal of Rheumatology*, 1995;22:932-6.
81. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Lord SR, Kelly PJ, Eisman JA. Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study. *Journal of Rheumatology*, 1995;22:921-5.
82. Kauttner KE. Cartilage Integrity and Homeostasis. Osteoarthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA. Ed. *Rheumatology*. Philadelphia. Mosby Co;1994;7:6 1-16

83. Keen R. Treatment of Established Osteoporosis. *Osteoporosis Illustrated*. Arden NK, Spector TD. Ed 7;10-21
84. Keen RW, Spector TD. Pathophysiology of Fractures. In Geusens P. Ed. *Osteoporosis In Clinical Practice*. London Springer CO. 1998;5:22-29.
85. Keen RW; Hart DJ, Lanchbury, Spector TD. Association of early osteoarthritis of the knee with TAQ 1 polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40:1444-49.
86. Kellgren JH, Moore R. Generalised osteoarthritis and heberden's nodes. *British Journal of Rheumatology*, 1952;1:181-7
87. Kin K, Kushida K, Yamazaki K, Okamoto S, Inoue T. Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using Dual- Energy X-Ray absorptiometry: effect of obesity and menopausal status. *Calcif Tissue Int* 1991;49:101-6.
88. Knight SM. Bone mineral density and osteoarthritis. *Annals of the rheumatic disease* 1992;51:1025-6
89. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking bone loss among postmenopausal women. *J Bone Min Res* 1991;6:331-8.
90. Laitinen K, Valimaki M, Keto P. Bone mineral density measured by Dual- Energy X-Ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif Tissue Int* 1991;48:224-31.
91. Lane NE, Gore R, Cummings M, Hochberg MC, Williams EN, Nevitt MC. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:854-60
92. Lane NE, Bloch DA, Hubert HB, Jones HH, Simpson U, Fries JF. Running, osteoarthritis and bone density: Initial 2-year longitudinal study. *Am J Med* 1990;88:452-9
93. Law M. Preventing Osteoporotic Fractures. *Osteoporosis Illustrated*. Arden NK, Spector TD. Ed ;6:88-99.
94. Lindsay R. Prevention of Osteoporosis. In Favus MJ, ed. *Primer on metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven CO. 1993;5:240-5.
95. Lukert P, Higgins J, Stoskopf M. Serum osteocalcin is increased in patient with hypertyroidism and decreased in patient receiving glucocorticoids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1986 62:1056-58

96. Lyons AR, Short and Long term Outcome of Osteoporotic Fractures. In Geusens P. Ed Osteoporosis In Clinical Practice London Springer CO 1998;6:31-35.
97. Mankin HJ, Brandt KD Pathogenesis of osteoarthritis Text-book of Rheumatology. Third edition. Edited by WN Kelley, ED Harris Jr, S Ruddy, CB Sledge. Philadelphia WB Saunders, 1989.
98. Marcelli C, Favier F, Kotzki PO, Ferrazi V, Picot MC, Simon L. The relationship between osteoarthritis of the hand, bone mineral density and osteoporotic fracture in elderly women. *Osteoporosis Int* 1995;5:382-8.
99. Masud T, Langley S, Wiltshire P, Doyle DV, Spector TD. Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *Br Med J* 1993;307:172-3.
100. Mayne R. Structure, function and metabolism of cartilage proteoglycans. *Arthritis and allied conditions*, Ed Koopman WJ Philadelphia 1997;11:229-42.
101. Mazess B, Barden HS, Ettinger M, Johnston C, Dawson-Hughes B, Baran D, Powell M. Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in US white women. *Bone miner* 2:211-219.
102. Mazess B, Barden HS, Ettinger M. Radial and spinal bone mineral density in patient population. *Arthritis and Rheumatism* 1998;31:891-97.
103. McClung RM. Pathophysiology of Fractures. In Geusens P. Ed Osteoporosis In Clinical Practice. London Springer CO. 1998:23-31.
104. Mosekilde L. Biomechanics of Bone and Fracture. In Geusens P. Ed Osteoporosis In Clinical Practice London Springer CO. 1998;3:11-16.
105. Moskowitz RW, goldberg VM. Studies of osteophyte pathogenesis in expermentally induced osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 1987; 14:311-20.
106. Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in Osteoarthritis. *Arthritis and allied conditions*, Ed. Mc Carty, Koopman WJ Philadelphia. 1997;105:1985-2011.
107. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, Cummings SR. Radyographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38:907-16.
108. Norman AW, Henry HE. Vitamin D: metabolism and mechanism of action. In Favus MJ, ed. *Primer on metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism*. Philedelphia: Lippincott-Raven CO.;1993:63-70.

109. Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T. The impact of osteophytes and vascular calcification on vertebral mineral density in men.
110. Pelletier JP, Pelletier MP, Howell DS. Etiopathogenesis of Osteoarthritis Arthritis and allied conditions, Ed. Mc Carty, Koopman WJ. Philedelphia. 1997;104:1969-83.
111. Pelletier JP, Pelletier MP, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis In: Kooppman WJ, ed Arthritis , a textbook of rheumatology. Baltimore ;Williams and Wilkins Co.1997;1969-1983.
112. Pogrund H, Rutenberg M ,Myer M, Robin G, Menczel J, Steinberg R. Osteoarthritis of the hip and osteoporosis. Clinical Orthopaedica and Related research. 1982;164:130-35.
113. Poole AR. Cartilage in health and disease. Arthritis and allied conditions, Ed. Koopman WJ. Philedelphia 1997;13:255-305.
114. Posen S,Geusens P. Investigation of bone In: Klippel JH, Dieppe PA Ed. Rheumatology. Philadelphia Mosby Co;1994;7:31.1-8.
115. Prevrhal S, Genant HK. Quantitative computer tomography Radiologe 1999;39:194-202.
116. Price T, Hesp R, Michell R. Bone density and generalised osteoarthritis. British Journal of Rheumatology, 1992;31:823-5.
117. Radin EL, Igor LP, Rose MR. Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. The Lancet. 1972:519-21.
118. Radin EL, Rose MR. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. Clinical Orthopaedica and Related Research. 1986;213:34-40.
119. Raisz L. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. The New England Journal of Medicine. 1998;318:818-28.
120. Ravaud P, Chastang C, Auleley GR, Giraudeau B, Royant V, Amor B, Genent HK, Dougados M. Assessment of joint space width in patient with Osteoarthritis of the knee: A comparasion of measuring instruments. Journal of Rheumatology, 1996;23:1749-55.
121. Ravaud P,Dougados M. Radiographic Assessment in Osteoarthritis. Journal of rheumatology, 1997;24:786-91.

122. Raymaekers G, Aerssen J, Van den Eynde R, Peeters J, Geusens P, Devos P, Dequeker J. Alterations of mineralization profile and osteocalcin concentrations in osteoarthritic cortical iliac crest bone. *Calcif Tissue Int* 1992;51:269-75.
123. Reid DM, Kennedy NSJ, Smith MA, Tothill p, Nuki G. Bone mass in primary generalised osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1984;43:240-2.
124. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;72:1372-4.
125. Reid LR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;72:1372-4.
126. Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. The role of dual X-Ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *AM J Med* 1995 ;98:33-36.
127. Schaaf O, Bohr H. Different trends of age related diminution of bone mineral content in the lumbar spine, femoral neck and femoral shaft in women. *Calcif Tissue Int.* 1990;42:71-76
128. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:367-71.
129. Sowers M, Zobel D, Weissfeld L, Hawthorne VM, Carman W. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss: a twenty-year followup of cases. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34:36-42
130. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg M, Hollis B, Crutfield M, Jannausch ML. The association of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:483-89.
131. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factor for future osteoporosis. *Br. Med J* 1989;298:924-28.
132. Termine DJ. Bone matrix proteins and mineralization process. In Favus MJ, ed. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven CO. 1993;1:21-32

133. Tremolliers FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:683-6.
134. Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997
135. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odding E, Duijn CM, Hofman A, Birkenhager JC, Leeuwen J, Pols H. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest*;100:259-63.
136. Vanderschueren D., Bouillon R. Physiology of calcium homeostasis and bone remodeling. In Geusens P. Ed. *Osteoporosis In Clinical Practice*. London Springer CO. 1998;2:5-10.
137. Vernejoul MC. Bone structure and function. In Geusens P. Ed. *Osteoporosis In Clinical Practice*. London Springer CO. 1998;1:1-4.
138. Verstraeten A, Van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. Observation of the coexistence of osteoarthritis and osteoporosis. *Clin Orthop* 1991;264:169-77.
139. Wand JS, Hill D, Reeve J. Coxarthrosis and femoral neck fracture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1989:88-94.