



T.C

AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**OSTEOPOROTİK, OSTEOPENİK VE OSTEoarTRİTİK FEMUR
BAŞLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE
BİYOKİMYASAL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

ARŞ. GÖR. DR. MOHAMED SALAH AHMED ALİ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. GÖKHAN MARALCAN

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AFYONKARAHİSAR, 2021

T.C
AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

**OSTEOPOROTİK,OSTEOPENİK VEOSTEOARTRİTİK FEMUR
BAŞLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASALVE BİYOKİMYASAL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. MOHAMED SALAH AHMED ALİ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. GÖKHAN MARALCAN

AFYONKARAHİSAR, 2021

TEŞEKKÜR

Ortopedi ve Travmatoloji asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinde benden destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Gökhan Maralcan'a, eğitimimde büyük emekleri olan, daima bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Özal Özcan, Dr.Öğr. Üyesi Murat Yeşil'e, Doç. Dr. Mehmet Nuri Konya, Doç. Dr. Ali Fuat Karataş'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hayatımda bana her zaman destek olan uzmanDr. Kutay Yılmaz, Dr. Recep Abdullah Erten, Dr. Ömer Ali Kaya ve Dr. Sadık Emre Erginoğlu'na, araştırma görevlisi arkadaşlarım, Dr. Recep Altın, Dr. Uğur Yüzügüldü, Dr. Mustafa Reha Dodurgalı, Dr. Bilge Kağan Yılmaz, Dr. Çağlar Tuna Issı, Dr. Turan Njafov, Dr. İbrahim Ethem Bütüner, Dr. Mohamed Hamid Shirzad, Dr. Erdal Keskin, Dr. Sakhı Ahmad Fazlı, Dr. Osman Emre Tosun, Dr. Serkan Savaş, Dr. Halil Sami Postallı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin sürecinde çok büyük katkısı olanDr.Öğr. Üyesi Fatma Fırat'a ve rahmetli Prof. Dr. Murat Tosun hocama sonsuz teşekkür ederim.Yine tez sürecinde katkısı olan Prof.Dr İsmet Doğan ve Doç.Dr Ayhan Vurmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, yıllarca çok uzaklarda olmalarına rağmen hep en yakınımda hissettiğim, en büyük fedakarlığı yapan sevgili annem Nacat Osman ve babam Salah Ahmed'e, kardeşlerim Osman Salah, Ahmed Salah ve Tasneem Salah'asansuz teşekkürü borç bilirim.

Zor günümde yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen Berrin Zilkar ve Nihat Zilkar'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte ve her zorlukta her daim yanımda olup sevgisini ve desteğini hep hissettiren ve yalnız bırakmayan yol arkadaşım sevgili eşim Dr. Hilal Zilkar Ali'ye teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım.

KABUL VE ONAY FORMU

**Tez Başlığı: OSTEOPOROTİK, OSTEOPENİK VE
OSTEOARTRİTİK FEMUR BAŞLARININ
İMMÜNOHİSTOKİMYASALVE BİYOKİMYASAL OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Mohamed Salah Ahmed Ali

Tez Savunma Tarihi:

Tez Kabul Tarihi:

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Gökhan Maralcan

**İş bu çalışma jürimiz tarafından ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI’
nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

Başkan

Prof. Dr. Özal Özcan

Üye

Prof. Dr.Gökhan Maralcan

Üye

Prof. Dr. Ulukan İnan

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
KABUL VE ONAY FORMU	2
İÇİNDEKİLER	3
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	5
TABLOLAR ÇİZELGESİ	7
1-GİRİŞ VE AMAÇ	8
2-GENEL BİLGİLER	9
2.1 ANATOMİ	9
2.1.1 Kalça Eklemi	9
2.1.2 Proksimal Femur Trabeküler Yapısı	12
2.1.3 Eklem Bağları	15
2.1.4 Kalçanın Vasküler Anatomisi	16
2.1.5 Kalça Eklemi İnervasyonu	18
2.1.6 Kalça Ekleminin Kas Grupları	20
2.2 KALÇA EKLEMİ BİYOMEKANIĞI	23
2.3 ARTROPLASTİ SONRASI KALÇA EKLEM BİYOMEKANIĞI	25
2.4 KALÇA KIRIKLARI	27
2.4.1 Tanı ve Fizik Muayene	28
2.4.2 Görüntüleme	28
2.4.3 Sınıflandırma	28
2.4.4 Femur Başı Kırıkları	28
2.4.5 Femur Boyun Kırıkları	31
2.4.6 Femur İntertrokanterik Kırıkları	34
2.4.7 Tedavi	37
2.4.7.1 Konservatif Tedavi	38
2.4.7.2 İnternal Tespit	38
2.4.7.3 Artroplasti	40
2.4.7.4 Komplikasyonlar	44
2.5 KEMİĞİN YAPISI VE METABOLİZMASI	45
2.5.1 Kemik Hücreleri	49
2.6 OSTEOPOROZ	51

2.6.1 Tanım	51
2.6.2 Patogenez.....	51
2.6.3 Sınıflandırma	52
2.6.4 Epidemiyoloji.....	53
2.6.4.1 Osteoporotik Kalça Kırıkları.....	53
2.6.5 Risk Faktörleri.....	53
2.6.6 Tanı Yöntemleri	55
2.6.6.1 Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri	55
2.6.6.2 Biyokimyasal Belirteçler	60
2.6.7 Tedavi.....	62
2.7 OSTEOARTRİT	64
2.7.1 Osteoartritte Patofizyoloji.....	64
2.7.2 Risk Faktörleri.....	66
2.7.3 Klinik ve Tanı	67
2.7.4 Kalça Osteoartriti	69
2.7.5 Tedavi.....	70
2.7.5.1 Nonfarmakolojik Tedavi	70
2.7.5.2 Farmakolojik Tedavi	70
2.7.5.3 Cerrahi Tedavi	71
3- MATERYAL-METOD	72
3.1 HASTA SEÇİMİ	72
3.2 AMELİYAT SONRASI YAPILAN TETKİKLER	72
3.2.1 Biyokimyasal Materyal-Metod	72
3.3 AMELİYAT YÖNTEMİ.....	73
3.4 AMELİYAT SONRASI YAPILAN İŞLEMLER	73
3.5 HİSTOLOJİK MATERYAL-METOD.....	73
3.5.1 Histolojik İnceleme İçin Dokuların Hazırlanması.....	73
3.5.2 Histolojik Kesitlerin Hazırlanması.....	74
3.5.2.1 Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü.....	74
3.5.2.2 Masson Trikrom Boyama Prosedürü.....	75
3.5.2.3 Dokuların İmmünohistokimyasal Yöntemle İncelenmesi	76
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	79
4.BULGULAR.....	80

5. TARTIŞMA.....	83
6. SONUÇ.....	106
7. ÖZET	108
8- ABSTACT.....	110
Kaynakça	112

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1 : Asetabulumu oluşturan kemik ve kırıldak yapılar	9
Şekil 2 : Kalça eklemi, lateral görünümü.....	11
Şekil 3 : Proksimal femur, anterior görünüm	11
Şekil 4 : Femur proksimalinin trabeküler yapıları	13
Şekil 5 : Osteoporozun radyolojik sınıflaması	13
Şekil 6 : Femoral kalkar	14
Şekil 7: Kalça eklem bağları	15
Şekil 8: Kalça ekleminin vasküler anatomisi	17
Şekil 9: Femur başı ve boynu damarsal anatomisi.....	18
Şekil 10: Kalça inervasyonu	20
Şekil 11 : Kalçanın kas anatomisi, arkadan görünüm	21
Şekil 12 : uyluk kasları, önden görünüm	22
Şekil 13 : Kalça ekleminde dinamik denge durumunda fizyolojik yüklenme	24
Şekil 14 :Femoral ofset	26
Şekil 15 : Eklem hareket açıklığı küçük çaplı başta (A) büyük çap başa (B) göre daha az olmakta.....	26
Şekil 16 : Atlama mesafesi. Küçük başın (A) sublukse olmadan önce katetmesi gereken mesafe büyük başa (B) göre daha kısadır.	27
Şekil 17 : Koronal planda (A) kuvvetler kalça eklemini mediale döndürmeye çalışırken, sagittal planda (B) özellikle fleksiyonda, kalçayı posteriora itmeye çalışır. İki kuvvet birleştğinde torsiyonel kuvvet oluşturur.	27
Şekil 18 : Pipkin sınıflaması	29
Şekil 19 : Brumbeck sınıflaması	30
Şekil 20 : 78 yaşında sol kaça ağrısı olan, xray'de kırık hattı görülmezken, MRG'de nondeplese kırık hattı görüldü.	32
Şekil 21 : Anatomik lokalizasyonuna göre femur boyun kırıkları	33
Şekil 22 : Pauwels sınıflaması	33
Şekil 23 : Garden sınıflaması	34
Şekil 24 : Boyd ve Griffin sınıflaması	35
Şekil 25 : Evans sınıflaması	36
Şekil 26 : Russel - Taylor sınıflaması	37
Şekil 27 : OTA sınıflaması	37
Şekil 28 : Garden indeksi	38
Şekil 29 : Femur boyun kırığın 3 adet kanlı vida ile tespiti	39

Şekil 30 :Solda femur boyun kırığı, a) DHS ve ilave vida, b) Sabit açılı çivi plak ve ilave vida ile tespiti.....	40
Şekil 31 : Proksimal femur çivisi.....	40
Şekil 32 : Yüzey değiştirme artroplastisi	41
Şekil 33 : Modüler tip bipolar protez . hem poroz kaplaması hem longitudinal olukları kemik içine büyüme yarar	43
Şekil 34 : Solda 3. kuşak sementleme, sağda 1. kuşak sementleme örneği	43
Şekil 35 : Gruen'in tariflediği zonlar	45
Şekil 36 : Kortikal ve trabeküler kemik	49
Şekil 37 : FRAX hesaplama aracı	60
Şekil 38 : Kellgren Lawrence evrelemesi.....	68
Şekil 39 : Hematoksilen-Eozin boyama sonrası kesit örneği.....	75
Şekil 40 : Mason trikrom boyama sonrası kesit örneği.....	76
Şekil 41 :Solda : NFκB sonrası ostoporotik kırık grubundan bir hastanın (81 yaş erkek) görüntüsü, Sağda: osteoartrit grubundan bir hastanın (67 yaşında erkek) NFκB görüntüsü	80
Şekil 42 : Osteoporotik kırık grubunda bir hastanın (87 yaş kadın) kaspaz-3 antikoru sonrası görüntüsü	81
Şekil 43 :Osteoartrit hasta grubundan bir hastanın (49 yaş Erkek) Hematoksilen eozin boyama sonrası osteoklast hücre yüzey alanı ve tüm kemik yüzey alanı ölçümleri (µm)	81
Şekil 44 :Osteoartrit hasta grubundan bir hastanın (49 yaş Erkek) Hematoksilen eozin boyama sonrası osteoklast hücre yüzey alanı ve tüm kemik yüzey alanı ölçümleri (µm)	82
Şekil 45 : Osteoporotik kırık grubunda bir hasta (89 yaş kadın) masson trikrom boyama sonrası görüntüsü	82

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo 1 Remodelingi etkileyen hormonal ve lokal faktörler	47
Tablo 2 Doku takibi prosedürü.....	74



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz(OP), kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması ve kemik kitlesinin azalmasıyla ve buna bağlı kırılabilirliğin artmasıyla karakterize olan sistemik bir hastalıktır.

Osteoartrit ise, erişkin nüfusta fiziksel sakatlığa yol açan, mekanik yüklenmeler ile eklem kıkırdığı, subkondral kemik ve kapsül gibi yapılar arasındaki dengenin bozulmasına bağlı gelişen kronik, ilerleyici geri dönüşümsüz ve inflamatuvar olmayan bir tür hastalıktır. Dünyada yaklaşık 250 milyon insan etkilenmiştir. Genel prevalansı yaklaşık %14'tür ve yaşla görülme sıklığı artar.

Bu iki hastalık arasında ilişki olup olmadığı konusunda literatüre bakıldığında tam bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar iki hastalık arasında ters ilişki olduğunu(1)(2)(3) ve osteoartritin osteoporoza karşı koruyucu olduğunu gösterse de (4), iki hastalığın arasında ilişki olmadığını gösteren(5), iki hastalığın aynı hastada olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur(6)(7)(8).

Bu çalışmanın amacı,iki hastalık arasında ilişki olup olmadığını, kalça osteoartritinde osteoporozun etkisini, kemik histomorfolojisini ve protein yapısını, her iki hastalık ile osteonekroz arasında ilişki olup olmadığını, inflamasyonun, nekrozun ve subkondral kemiğin İki hastalık patofizyolojisinde rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmamızda osteoporoza bağlı kalça kırığı ve koksartroz hasta gruplarını histomorfolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal olarak değerlendirmeyi hedefledik ve bu parametreler arasındaki korelasyonu araştırdık.

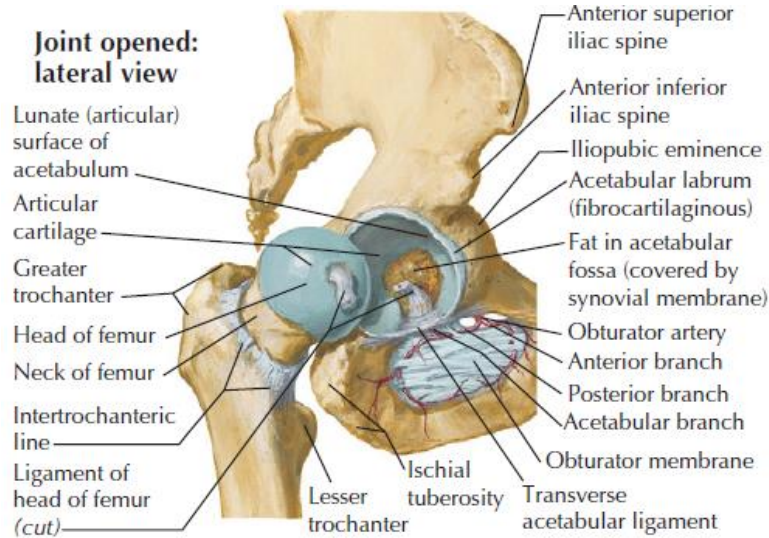
2-GENEL BİLGİLER

2.1 ANATOMİ

2.1.1 Kalça Eklemi

Kalça eklemi (coxa), sferoidal tip eklemdir. Üç ekseninde birlikte hareket edebilen bu eklem, frontal ekseninde abduksiyon–addüksiyon, horizontal planda rotasyon, sagittal ekseninde fleksiyon–ekstansiyon hareketleri yapabilir. Koksa eklemi yüzeyleri kıkırdakla kaplı ve membran tarafından üretilen sinoviyal sıvısına sahiptir, kas ve bağlarla desteklenmiş bir kapsülle korunmuştur. Kapsül önde trokanter major ve transtrokanterik hat boyunca, posteriorda ise sadece boyunun küçük bir kısmı kapsülle çevrilmiştir(9).

Kalça eklemi en önemli görevi, vücut ağırlığının hem yürürken hem statik durumdaki desteklenmesidir(10). Kalça eklemi, femur proksimal ucu ile os coxae eklemleşmesi ile oluşur. Os coxae, asetabulumun üst kısmını oluşturan ilium, alt kısmını oluşturan iskiüm, ön kısmını oluşturan pubisten oluşur (11). Bu üç kemiğin asetabulum içinde gelişimsel olarak triradiat kartilajın birleşmesinden oluşur (Şekil 1)(12)(13).



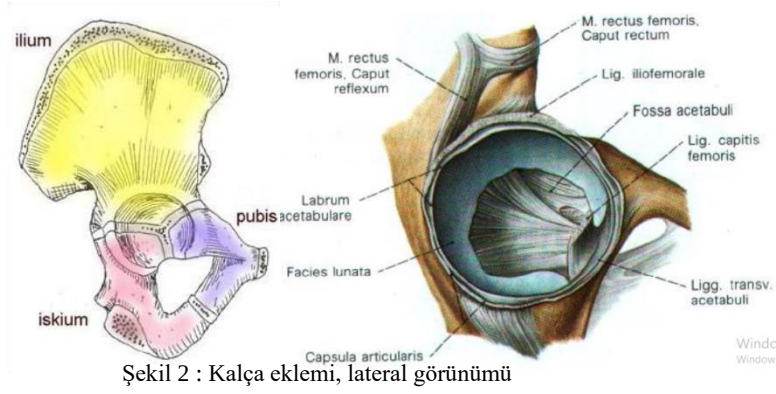
Şekil 1 : Asetabulumu oluşturan kemik ve kıkırdak yapılar

Os ilium, kalça kemiğinin geniş olan üst kısmını oluşturur. Os iliumun dış kısmı önde konveks, arkada konkav yapıdadır. Üstte krista iliaka yer alır ve onunda üstünde apofiz bulunur. Apofiz ossifikasyonun tamamlanması, uzunlamasına büyümenin bittiğinin göstergesidir. Krista iliakanın önü spina iliaka anterior superior (SİAS), arkası spina iliaka posterior superior olarak sonlanır. Spina iliaka anterior superior, lig. inguinale ve m.sartorius'un origosunu oluşturur (Şekil 2).

Os pubis, ramus superior, ramus inferior ve korpustan oluşmaktadır ve iki pubis kemiğin ön-medialinde fibrokartilaj yapısında olan simfizis pubis yer alır.

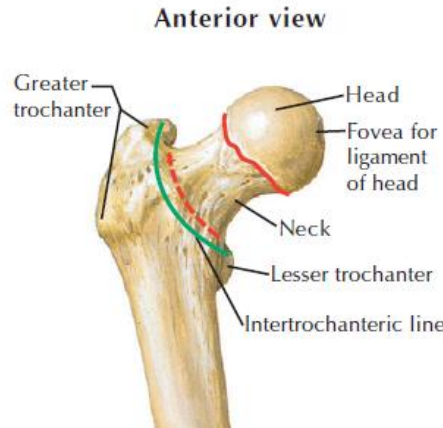
Os ischii ise altta yer alır ve L harfi şeklindedir. Korpus ve ramus bölümleri vardır. Korpusun arka-alt kısmında tuber ischiadicum yer alır ve hamstring kaslarının yapıştığı yerdir.

Asetabulum, hiyalin kıkırdaktan oluşan, yarım ay şeklinde olan, femur başı ile sferik bir uyum gösteren bölümdür. İki santimetre (cm) genişliğinde olan asıl eklem yüzü facies lunata'dır. Burası vücut ağırlığının femur başına aktarıldığı yer olduğundan oldukça kalın yapıdadır. Fossa asetabulum, tam ortada yer alan, pulvinar, yağ dokusu ve lig. teres'in yer aldığı yerdir(14). İskium, pubis ve ilium yaşamın yaklaşık 25. yılında birleşerek asetabulumu oluşturur (15)(16). Labrum ise kemik çukurun femur başına göre sığ olma özelliğine karşı derinliği arttırır ve negatif basınç oluşturarak stabilite sağlar(14). Alt kısımda olan incisura asetabuli hariç labrum asetabulumun çevresini dolandır. Fibröz kıkırdak yapısında olan bu yapının kanlanması gluteal arterin obturator ve superioinferior dallarınca sağlanıp, labral yırtıklar eklem kıkırdağı-labrum bileşkesinde (watershed) oluşmaktadır(17). Asetabulumun anteversiyonu 20-40 derece, inklinasyonu da yaklaşık 40-50 derece arasındadır.



Şekil 2 : Kalça eklemi, lateral görünümü

Kalça eklemine distal kısmını proksimal femur oluşturur. Proksimal femur, femur başı, boynu, trokanter major ve minörün yaklaşık 5 cm distaline kadar uzanan alanı kapsar (Şekil 3). Femur başı, ligamentum teresin yapışma yeri olan fovea capitis hariç, tamamiyle hiyalinkıkırdakla örtülüdür ve superiorde kıkırdak kalınlığı yaklaşık 4 milimetre (mm) iken periferde gittikçe kıkırdak incir. Sürtünmeyi azaltıcı ve yükü emici özelliği olan başın çapı yaklaşık 40-60 mm arasındadır. Femur başının distalinde subkapital sulkustan sonra yaklaşık 5 cm uzunlukta olan femur boynu devam eder (18)(19). Femur boynu ile cismi arasında ön-arka planda olan kollodialfizer açısı yaklaşık 125-135 derece iken, boyun anteversiyonu yaklaşık 14 derecedir (14)(20).



Şekil 3 : Proksimal femur, anterior görünüm

Trokanter major, boyun ve cismi bağlayan, abduktör kasların (gluteus medius ve minimus) yapıştığı yerdir (Şekil 3) (13). Normal kalçalarda trokanter major tipinden çizilen horizontal çizgi, femur başının merkezinden geçer. Trokanter minör ise, boyun altında ve cismin posteriomedial yüzünde yer alan,

aynı zamanda kalça iç fleksörü ve iç rotatoru olan m.iliopsoas'ın yapışma yeridir (21).Cerrahi sırasında femoral stem yerleştirmesi için hem transkondiler çizgiye ek bir referans noktası oluşturur hem de steme medial destek sağlar. İki trokanter arasında anteriorda intertrokanterik hat, posteriorda ise intertrokanterik krista yer alır (15).

2.1.2 Proksimal Femur Trabeküler Yapısı

Femur başını oluşturan sert kemik, proksimale ve distale gittikçe incelir ve başın içindeki kaviteyi trabeküler kemik kaplar ki, bu ilk defa 1938 yılında Ward tarafından tanımlanmıştır. Sağlıklı bir kemikte, femur başına etki eden kuvvatlere göre bu sistem, 5 grupta ve bunların arasında kalan 2 üçgende incelenebilir (22)(19)(13)(Şekil 4).

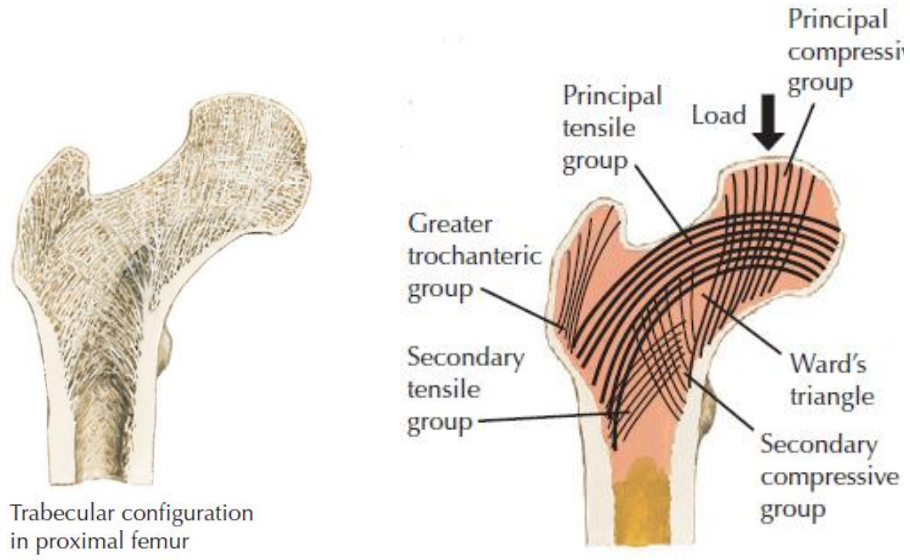
Primer kompresif grup; boynun inferiorundan başın superioruna uzanır.

Primer tensil grup; femur cismi lateralinden, femur başına doğru geniş bir kavis çizen, en kalın trabeküler yapıdır. Osteoporozda en son etkilenen bölgedir.

Sekonder kompresif grup: femur cismi medialinden, büyük trokantere uzanır.

Sekonder tensil grup: femur cismi lateralinden başlayarak boynun ortasında sonlanır.

Trokanter major grubu; trokanter majorün üst-alt bölümler arasındadır ve proksimal femura biyomekanik dayanıklılık sağlar.

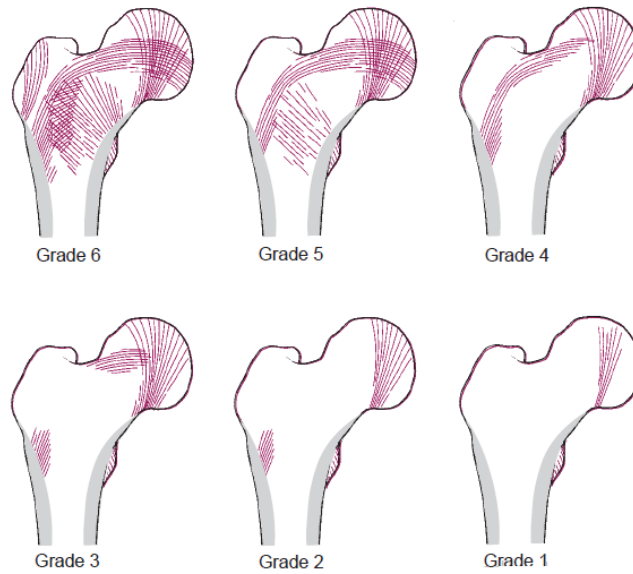


Şekil 4 : Femur proksimalinin trabeküler yapıları

Ward üçgeni; kemik doku hacminin daha az olduğu, trabeküler yapının ortasında olup kesişmenin olmadığı bölgedir.

Babcock üçgeni: femur başındaki altta kalan boşluktur.

Femur proksimalindeki trabeküler yapı, osteoporoz ile değişiklik göstermektedir. 1970 yılında Singh ve arkadaşları, trabeküler yapıyı kalça anterior-posterior (AP) radyografisindeki görünümüne göre osteoporozu altı evrede değerlendirmiştir(23)(24)(Şekil 5).



Şekil 5 : Osteoporozun radyolojik sınıflaması

Grade 6: Trabeküler gruplar görünür ve kansellöz kemik bu bölgeyi doldurur.

Grade5: Primer kompresif ve tensil gruplar belirginleşir, ward üçgeni genişlemiştir.

Grade 4: Primer kompresif ve tensil trabeküller sayıca azalmış ama hala dış korteksten femur boynun alt kısmına doğru farkedilebilir.

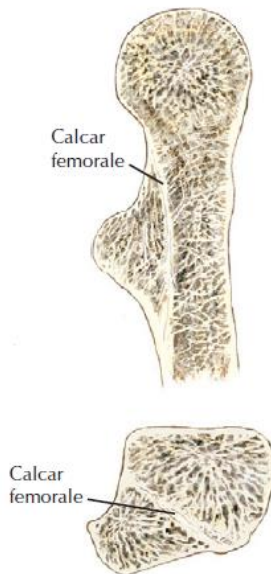
Grade 3: Primer tensil grubun devamlılığı kırılmıştır. Grade 3 ve sonrası kesin osteoporozun göstergesidir.

Grade 2: Sadece primer kompresif trabeküller görülür.

Grade 1: Primer kompresif trabeküller bile belirsizdir.

Grade 3 ve sonrasına bağlı olan kırıklar patolojik kırık olarak değerlendirilip tedavisi buna göre planlanmalıdır (22).

Femoral kalkar, femur cismin posteromedialinde yer alan, lateralde trokanter majora uzanıp medialde femur boynun posteriorunda sonlanan ve bu bölgeye sağlamlık kazandıran yapıdır. Boyundan diyafize yük aktarımında posteromediale destek sağlar. Femoral kalkar kırıkları instabil olarak değerlendirilir ve redüksiyonda buranın devamlılığını sağlamak önemlidir. Femur boynun medial korteksi olarak yanlış bir şekilde bilinir (13)(25)(26)(27)(Şekil 6).



Şekil 6 : Femoral kalkar

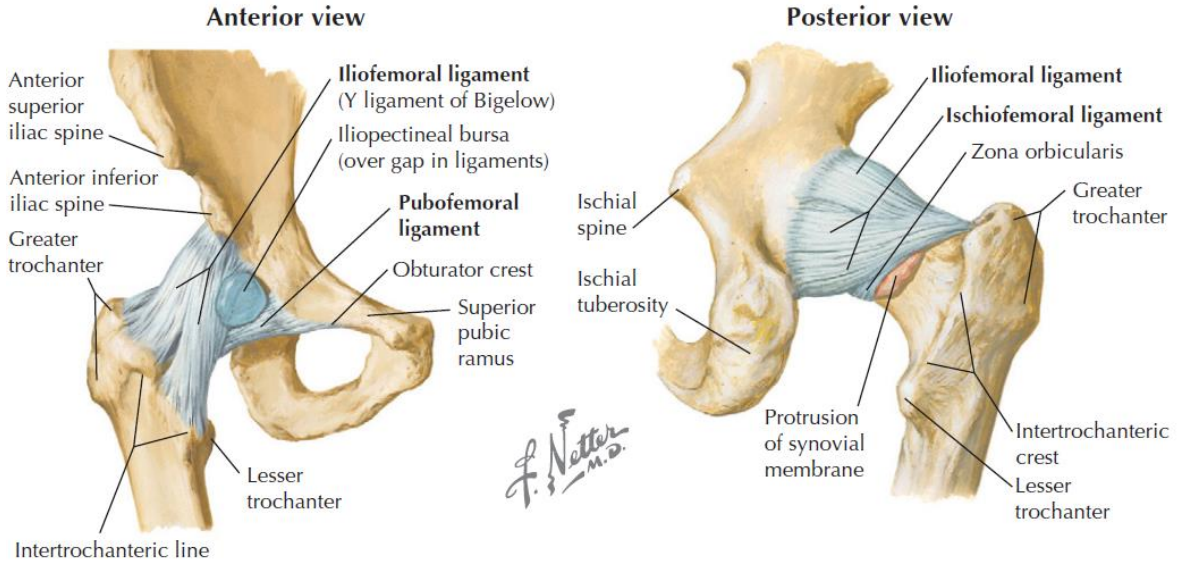
2.1.3 Eklem Bağları

İliofemoral bağ (Bigelow bağı):

Kapsülün ön bölümünde yer alan ve onun en kalın ve kuvvetli bölümüdür. Proksimalde spina iliaca superior inferiora, distalde intertrokanterik hatta yapışır. Geniş yelpaze ve ters Y şeklinde uzanır. Ayakta dururken femurun arkaya, yani hiperekstansiyonagitmesini engelleyen önemli stabilizatördür(28)(29)(13)(Şekil7).

Pubofemoral bağ:

Kapsül inferiorunun kalınlaşmış bölümüdür ve üçgen şeklinde uzanır. Pubis ramus superiorundan başlar, intertrokanterik hatta kapsülün medialine yapışır. Uyluğun aşırı abduksiyona ve ekstansiyona gitmesini engeller.



Şekil 7: Kalça eklem bağları

İskiofemoral bağ:

Arkada tuber ischiadicumdan başlar, öne ve yukarıya dönerek önde intertrokanterik hatta sonlanır. Kalçanın hem arkaya translasyonunu hem de aşırı iç rotasyonunu engeller.

Zona orbikularis:

Bu üç bağın kemiğe temasını sağlar. Femur boyunu en içten sarılarak kapsüle bağlar ve sinoviyuma yakın seyreder.

Transvers asetabular bağ:

Asetabular çentik(insicura) kenarları arasında uzanır. Altındaki foramenden kalçayı besleyen arter ve sinirler geçer. Yassı ve kuvvetli fibril liflerinden oluşur.

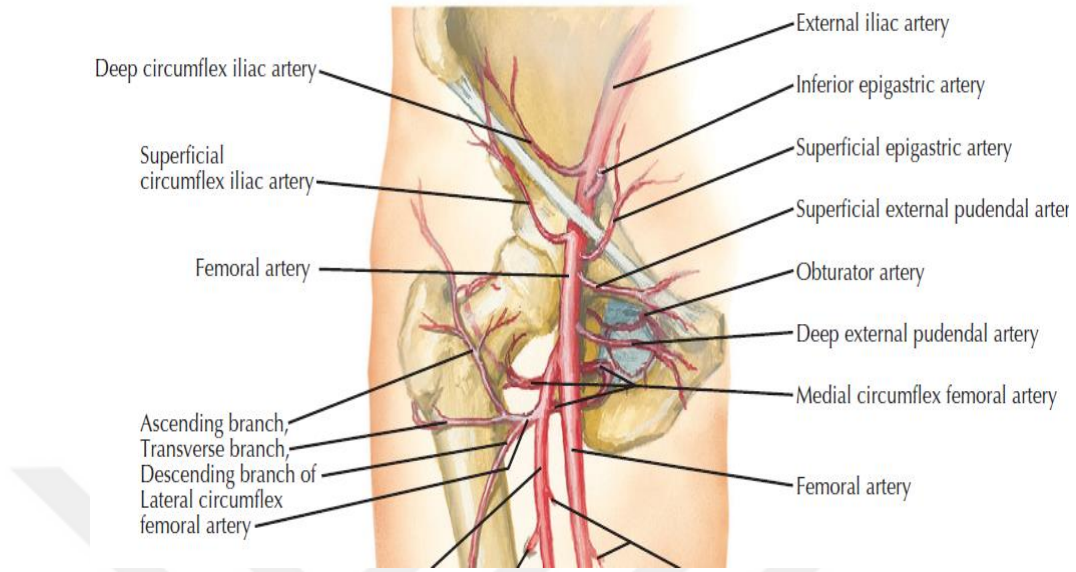
Kapitis femoris bağı (Round ligament):

Ligamentum teres olarak da bilinir. Fovea kapitisten asetabular çentiğın dış kenarına ve transvers asetabular bağa karışarak yelpaze şeklinde uzanır. Eklem içi olan bu bağın içinden obturator arterin dalı geçer ve epifiz kapanmadan önce başın beslenmesine yardımcı olur. Başın adduksiyon ve dış rotasyon hareketini sınırlar (30).

2.1.4 Kalçanın Vasküler Anatomisi

İnternal iliak arterin posterior dalı olan **superior gluteal arter**, siyatik çentikten pelvisten çıkar. Daha sonra gluteus maksimus, medius, minimus ve tensor fascia lata'nın kanlanmasını sağlar. İnternal iliak arterin ön dalı olan **inferior gluteal arter** ise m.piriformisin altından geçer ve kısa dış rotator kasları ve m.gluteus maksimus besler.

İnternal iliak arter anterior dalı **obturator arter** olarak devam eder. Obturator foramenden geçip kalça eklemine girerek femur başını ve medial kasların kanlanmasını sağlar (13).



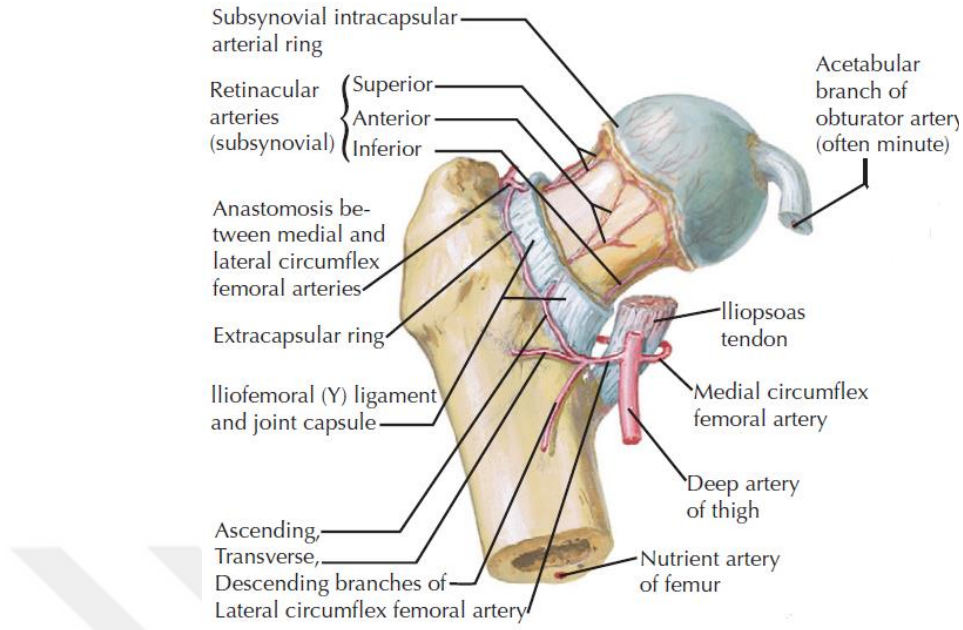
Şekil 8: Kalça ekleminin vasküler anatomisi

Femoral arter, eksternal iliak arterin inguinal ligamenti geçtikten sonra devamıdır (Şekil 8). Medial ve lateral sirkümfleks dalları verir. Bunlardan **medial sirkümfleks arter**, femur başı kanlanmasının primer sorumlusudur. İliopsaos ve pektineus kasları arasından geçer (Şekil 9).

Lateral sirkumfleksarter ise rektus femoris ve sartorius kasları arasından geçip femur başının kanlanmasına katılır. Kalçaya anterior cerrahi yaklaşımda risk altındadır.

Proksimal femur kanlanması, 3 damar ağı tarafından sağlanır (31):

Ekstrakapsüler sirkümfleks arterler; medial ve lateral sirkümfleks arterlerin dalların birleşmesiyle oluşan ağıdır. Bunlara superior ve inferior gluteal arterin dalları da katılır. Anteriordan ve posteriordan kapsüle girer. Femur boyun kırıklarında deplasman fazla ise intramedüller kanlanma ile beraber burası da bozulur.



Şekil 9: Femur başı ve boynu damarsal anatomisi

Asendan servikal dallar;kapsülü delerek başa girer. Dört kısmı vardır: anterior, posterior, medial ve lateral. Baş ve boynu besleyen en önemli kısmı lateral gruptur. Eklem kıkırdağına kadar uzanıp “sinoviyal arter çember” oluşturan gruba asendan retineklar arterler denir. Buradan femur başına giren epifizyel arterler ayrılır.

Ligamentum teres arteri;obturator arterin asetabular dalından ayrılıp femur proksimalin 1/5’ini besler. Yaşlılarda genelde yetersizdir.

Venöz dolaşım, v.iliaka interna, v.femoralis ve v.femoris profunda tarafından sağlanır.Lenfatik drenaj ise nodi inguinalis profunda tarafından sağlanır.

2.1.5 Kalça Eklemi İnervasyonu

Üç sinir tarafından sağlanır (Şekil 10):

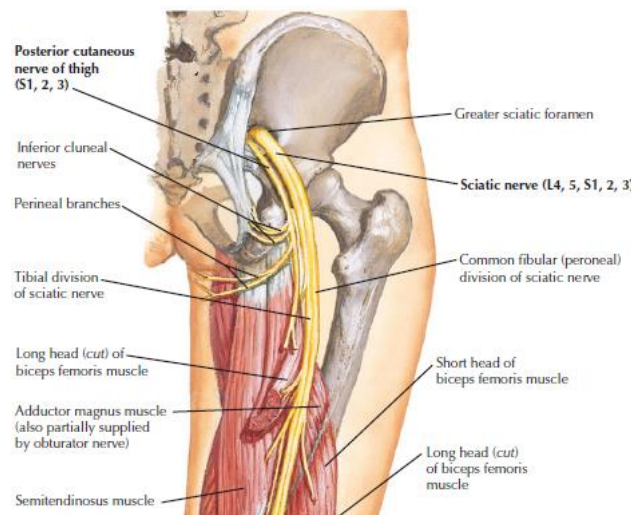
N.ischiadicus: Vücudun en geniş siniri olan siyatik sinir, sakral pleksustan (L4-S3) kök alır. Büyük siyatik çentikten (insicura ischiadicus) geçerek m.piriformisin önünden ve medialinden geçerek pelvisten çıkar. İnfrapiriformis fossadan çıktıktan sonra asetabulum arka kolonun posteriolateralinden geçer. Trokanter major ile tuber osses ischi arasından geçip distale gider (32)(Şekil 10).

N.tibialis ve n.peronealis communis uç dallarına uyluk distalinde ayrılır. Biceps femoris kasının kısa başını n.peronealis communis innerve eder. Biceps femoris kasının uzun başı, m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m.adduktor magnus n.tibialis tarafından inerve olur.

N.femoralis: L2-4 kökten oluşur. M.kuadriseps, m.sartorius, m. iliakus, m.pektineus kasların motor inervasyonunu, uyluğun anteromediali ve medial inervasyonunu sağlar.

N.obturatoris: L2-4 kökten oluşur, pelvisi obturator forameni geçtikten sonra terkeder. Ön dalı ile m. adduktor longus ve brevis, m gracilis ve m.pektinosusu inerve eder.

N.gluteus superior: L4-S1den kök alır, tensor fasia lata, gluteus medius ve minimus kaslarını inerve eder. **N.gluteus inferior** ise L5-S1den kök alan ve m.gluteus maximus inerve eden sinirdir.



Şekil 10: Kalça inervasyonu

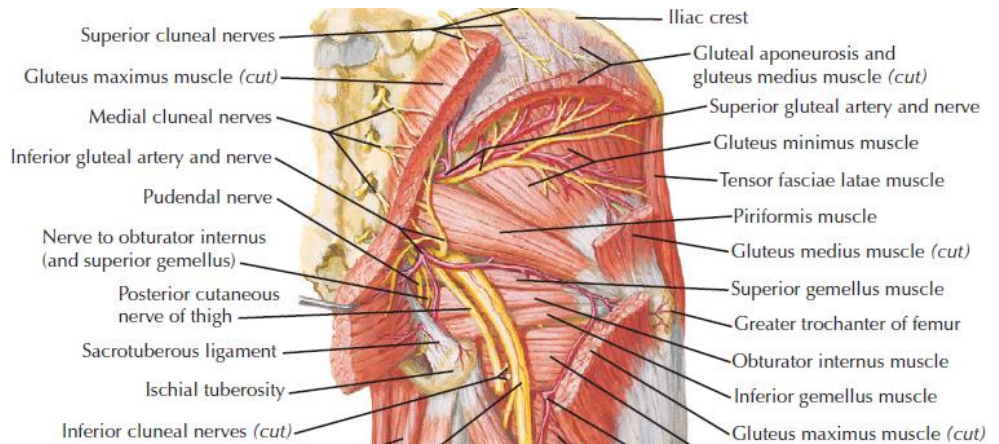
2.1.6 Kalça Ekleminin Kas Grupları

A. Gluteal kas grubu:

M.gluteus maksimus: Vücudun en geniş kası, kalçanın en güçlü ekstansörüdür. Ayrıca kalçaya dış rotasyon yaptırır. İliak krest (linea glutea posterior) arkasından sakrum ve koksikse, sakrotuberöz ligamentten orjin alarak, gluteal tuberosite ve iliotibial banda yapışır.

M.gluteus medius: Linea glutea anterior ve posterior arasından başlar, trokanter majorün dışına yapışır. Kısa ve kuvvetli bir tendondur. Kalçanın en kuvvetli abduktörüdür. Aynı zamanda iç rotasyon yaptırır. Pelvisin, yerden teması kesilmiş ekstremité tarafına düşmesini önler.

M.gluteus minimus: Linea glutea anterior ve inferior arası, iliumdan orjin alan ve trokanter major önüne yapışan kastır. Bu kas da abduksiyona yardımcı olur.



Şekil 11 : Kalçanın kas anatomisi, arkadan görünüm

Uyluk dış rotatorları: M.gluteus maksimus ile örtünmüş 6 kas:

M.piriformis: Sakrum – trokanter major arasında uzanan, siyatik çentikten çıkan ve altından siyatik sinir geçen bilinmesi gereken kastır.

Diğer dış rotatorlar: M.Gemellus superior ve inferior, m. obturator eksternus ve internus, m. kuadratus femoris, m.piriformis, m.obturator eksternus ve internus ve m.kuadratus femoris aynı zamanda adduksyon da yaptırabilir (13)(Şekil 11).

İç rotatorlar: M.gluteus medius ve minimus ve tensor fascia lata.

M.tensor fascia lata: İliak krestten orjin alan, abduktörleri örten ve iliotibial bandı gerginleştiren kastır. Aynı zamanda fleksiyon yaptırır.

Fleksör kaslar: M.iliaksu ve m.psaos major (m.iliopsoas), m. rektus femoris, m.sartorius ve m.tensor fascia lata.

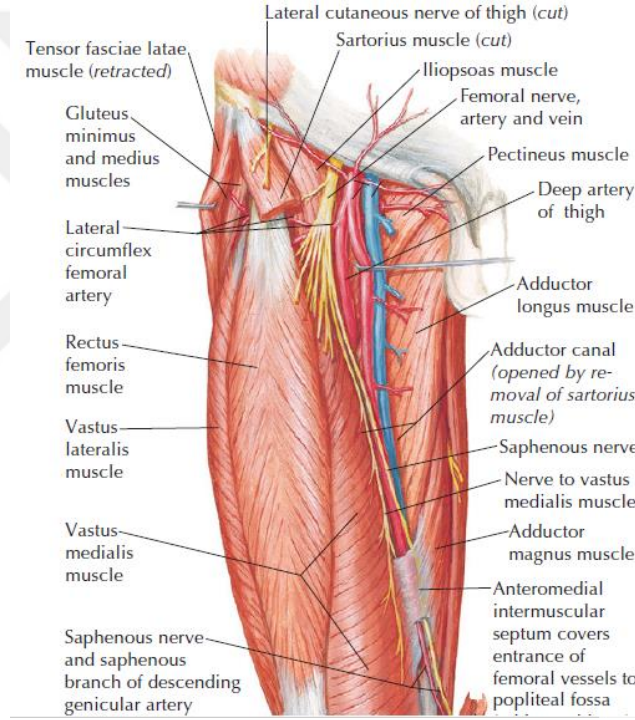
M.İliopsoas: İliakus ve psaos kaslarını birleşimidir. Kalçanın ana fleksörüdür. Psaos kası T12-L5 ‘ten kök alırken iliakus iliak kanattan orjin alır ve trokanter minöre yapışarak dış rotasyon ve fleksiyon yaptırır.

M. Kuadriceps femoris: Rektus femoris, vastus medialis, lateralis ve intermedius kaslarından oluşur. Dördü de patellaya patellar tendon olarak yapışır ve dizin en güçlü ekstensörüdür. Rektus femorisin iki başı vardır, biri asetabulum anterior

kenarına diğeri spina iliaca anterior inferiora yapışır ve kalçanın proksimalinden orjin aldığı için kalçaya fleksiyon da yaptırır.

M. Sartorius: Uyluğu çaprazlayan, spina iliaca anterior superiora'dan başlar, tibia proksimaline medialde diğer pes anserinusla beraber yapışır. Kalçaya fleksiyon, abduksiyon ve dış rotasyon da yaptırır.

M. Pectineus: Pubis ramustan başlayıp proksimal femura yapışır, kalçaya fleksiyon ve adduksiyon yaptırır.



Şekil 12 :uyluk kasları, önden görünüm

Ekstensör kaslar: M. gluteus maksimus ve hamstring grubu (m. biceps femorisin uzun başı, m. semimembranosus ve m. semitendinosus). Hamstring grubu iki eklemi çaprazlar ve kalçaya ekstansiyon, dize fleksiyon yaptırır. M. adductor magnus da ekstansiyona yardımcı olur.

M. Biceps femoris: Kısa başı femurdaki linea asperadan, uzun başı iskiyal tuberositten orjin alarak distalde fibula başına yapışırlar. Ayrıca bacağa dış rotasyon yaptırır.

M. Semitendinosus: Pes anserinus, o yüzden tibia proksimale mediale yapışır, iskiyal tuberkülden orjin alır.Ayrıca dize iç rotasyon da yaptırır.

M. Semimembranosus: İskiya tuberositten orjin alarak tibia posteromedialine yapışır. Ayrıca dize iç rotasyon da yaptırır.

Adduktör kaslar:M.adduktor magnus, longus ve brevis.M.gracilis ve m. pektineusda yardımcı olur.

Abduktor kaslar: M.gluteus medius ve minimus. Tensor fascia lata ve m.sartorius da yardımcı olur.

Kalçanın eklem hareket açıklıkları:Fleksiyonu 135°, ekstansiyonu 30°, adduksiyonu 30°, abduksiyonu 45°, iç rotasyon 45°, dış rotasyonu 45° 'dir.

2.2 KALÇA EKLEMİ BİYOMEKANİĞİ

Kalçanın yapısını ve sorunlarının mekanik kurallarına uygun olarak değerlendirilmesi, bu sorunların tedavisi ve rekonstrüktif yöntemlerin seçilmesi ve geliştirilmesinde önemlidir(33). İlk kez Koch tarafından tariflendi. Buna göre, vücut ağırlığı ile abduktor kuvvet kolları arasındaki oran 2:1'dir. Fakat yürüme esnasında tek ayak basma evresinde vücudun diğer tarafa devrilmesini engellemek için abduktor kaslar iki kat fazla kuvvet sarfetmek zorundadır (34). Rydell ise yürüme sırasında kalçaya vücut ağırlığının yaklaşık üç katı yük bindiğini göstermiştir. (35)

Yük femur başı merkezinden geçerken pelvisin devrilmesini engellemek için abduktor kol dengelemeye çalışır.

İki bacak üzerinde durma fazında, vücut ağırlık merkezi S4 iken, tek bacak üzerinde dururken S5 referans alınır. Yürümenin farklı fazlarında kalça farklı biyomekanik özellik gösterebilir, sadece frontal planda değerlendirilerek iki ana

durumda incelenir: Statik (her iki ayakta durma) ve dinamik (yürüme esnasında tek ayak üzerinde durma) denge.

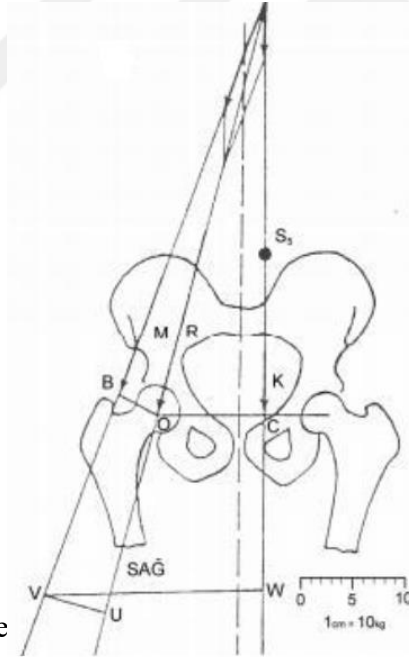
Kalça eklemine üç adet kuvvet etki eder: yerçekimi kuvveti (K) (vücut ağırlığı – karşı alt ekstremité ağırlığı – vücut ağırlığı 5/6 kadardır), abduktör kol kuvveti (M) ve eklem reaksiyon gücü (R)(femur başına etki eden kuvvetlerin toplamı) . Dolayısıyla yürüme esnasında tek ayak üzerinde durma fazında:

$$R = K + M$$

Vücut ağırlığı kaldıraç kol uzunluğu (OC), abduktör kaldıraç kol uzunluğu (OB) olduğu düşünülürse, kaldıraç kolu prensibine göre:

$$K \times OC = M \times OB$$

Yani her kuvvet, kaldıraç kolu uzunluğu ile ters orantılıdır (Şekil 13).



Pawels'e göre

'a etki eden kuvvetler eşittir.

Her bir alt Şekil 13 : Kalça eklemine dinamik denge durumunda fizyolojik yüklenme ağırlığının yaklaşık 1/3'ü biner (36)(37). Tek ayak basma fazında, ağırlık merkezi basmayan tarafa kayar, koltuk değneğinin karşı tarafta kullanılması pelvisi tutmak için gereken abduktör kol gücünü(vücut ağırlığını) ve eklem reaksiyon gücünü azaltmaya hedefler.

Pawels, tek ayak üzerinde durma fazında, vücut ağırlığı kaldıraç kolu (OC) abduktör kaldıraç kol uzunluğunun (OB) yaklaşık üç katı olduğunu hesaplamıştır. Yani pelvisi dengede tutabilmek için abduktör kas kuvvetinin vücut ağırlığından daha çok kuvvet sarf etmesi gerekir. Bu durum merdiven çıkma ve inme, koşma, çömelme gibi durumlarda daha da artmaktadır.

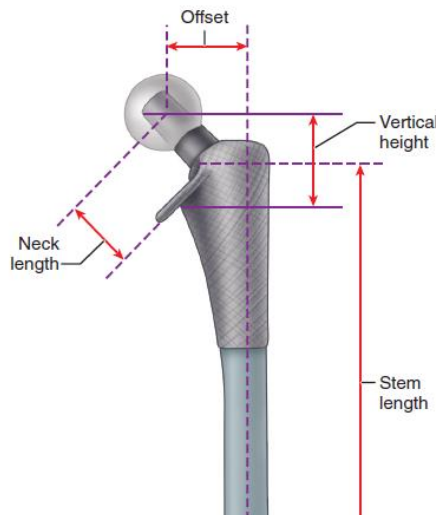
Bu yükü azaltmak için kilo verilmesi, koltuk değneği kullanmak ve abduktör kol gücünü azaltmak için kaldıraç kolunu uzatıp vücut ağırlığı kuvvet kolunu kısaltılabilir(38).

Deformite düzeltilmesinde bu biyomekaniği anlamak önemlidir. Örneğin aşırı antevert veya koksa valgus olan hastalarda abduktör kol kısalır, eklem reaksiyon kuvveti artar, dolayısıyla ekleme binen yük artmış olur ve zamanla abduktör kol yemezliği ve tredelenburg yürüyüşü gelişebilir. Bu durumda abduktör kolu uzatmak için varus osteotomisi yapılabilir(39)(40)(41).

2.3 ARTROPLASTİ SONRASI KALÇA EKLEM BİYOMEKANİĞİ

Ağrı veya deformiteye bağlı artroz için yapılan kalça artroplastisi, normal kalça anatomisi ve biyomekaniğinin restore etmeye hedefler. Bunun için kalça normal ekleşmesini ve yumuşak doku gerginliğini sağlamak gerekir (42).

Kalça artroplastisi biyomekaniğini etkileyen femoral komponentine bağlı üç faktör vardır:

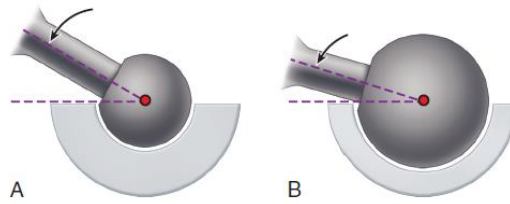


Şekil 14 :Femoral ofset

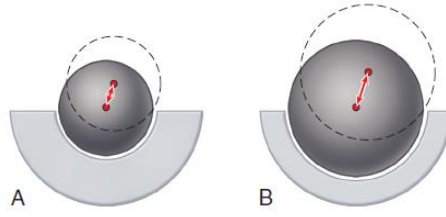
Femoral ofset: Femur diyafiz ortasından geçen hat ile femur başı rotasyon merkezi arasındaki mesafedir. Bu ofset artroplastide korunmalıdır. Yüksek femoral ofset kullanmak abduktör kaldıraç kol uzunluğunu da artırır ve göreceli varus yaratır, vücut ağırlığının aktarılmasını artırır ve stemdeki bükülme kuvvetini artırır, sonuçta gevşemeye neden olur(43)(44).

Femoral anteversiyon:Femur boynunun şafta göre ön rotasyon derecesidir. Aksiyel planda, femur interkondiler arasından geçen hat ile femur boyun ortasından geçen hat arasındaki açıdır. Ortalama 10-15 derecedir. Normal femoral anteversiyon, kalça fleksiyon ve iç rotasyona asetabulumu takılmadan izin verir. Bu değer artması femoral ofseti kısaltarak stabiliteyi de etkiler.

Baş boyun oranı: Bu oranın artması eklem hareket genişliğini ve stabiliteyi artırır. Baş çapının artması ile atlama mesafesi (başın çıkması için geçmesi gereken mesafe) artar (43)(44) (Şekil 15 ve 16).

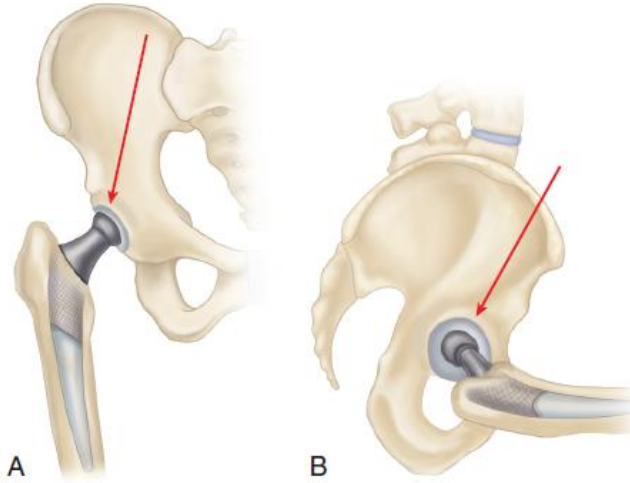


Şekil 15 : Eklem hareket açıklığı küçük çaplı başta (A) büyük çap başa (B) göre daha az olmaktadır



Şekil 16 : Atlama mesafesi. Küçük başın (A) sublukse olmadan önce katetmesi gereken mesafe büyük başa(B) göre daha kısadır.

Kalça biyomekaniği sadece koronal planda değil, sagittal planda da incelenmelidir. Sagittal planda bakıldığında, vücut ağırlığı merkezi S2 önünde, yani kalça ekleminin posteriorunda yer alır.Yani femoral steme posteriora doğru kuvvet uygulanmaktadır. Bahsedilen koronal ve sagittal plandaki kuvvetler birleştiğinde steme torsiyonel kuvvet uygular (44). Kalçanın dış rotatorları bu kuvveti dengelemeye çalışır (45) (Şekil 17). Stemin metafize oturan kısmının genişliğinin artırılması, rotasyonel stabiliteyi sağlamaya hedefler (44).



Şekil 17 : Koronal planda (A) kuvvetler kalça eklemini mediale döndürmeye çalışırken, sagittal planda (B) özellikle fleksiyonda, kalçayı posteriora itmeye çalışır. İki kuvvet birleştiğinde torsiyonel kuvvet oluşturur.

2.4 KALÇA KIRIKLARI

Dünyada yaşlı nüfusun artmasıyla kalça kırığı görülme sıklığı da artmaktadır. Kalça kırıklarının %80'i 60 yaş üzerinde görülür(46). Yaş ilerledikçe eşlik eden kas gücü azalması, denge bozuklukları, reflekslerde azalma, görme problemleri, eşlik eden hastalıklar (tansiyon, osteoporoz vs.) nedeniyle basit travmalardan sonra bile görülebilir (47). Yaşlı insanların ayaktayken kendi seviyesinden yere düşmesi kalça kırığı için gerekli olan enerjinin 16 katını

oluşturur (48). Menapoza bağı hormonal değışiklikler, günlük aktivite azalması ve eşlik eden hastalıkların da olması kemik kalitesini etkilemektedir.

Bu kırıkların yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyrettiğini, her geçen gün ilk bir yıl içindeki ölüm oranını 2 kat arttırdığını göz önünde bulundurarak ameliyat kararını ivedilikle verilmelidir (49).

2.4.1 Tanı ve Fizik Muayene

Travma sonrası yürüyememe ve kasık ağrısı şikayetleri ile başvurur. Kalça hareketleri ile artan inguinal bölgede hassasiyet olur. Şişlik ve ekimoz da görülebilir. Genelde etkilenen ekstremitede dış rotasyon ve kısalık mevcuttur(48). Eşlik eden travmaya bağı kırık, nörolojik ve bilinç muayenesi, etkilenen ekstremitede kas gücü ve nörovasküler muayene de unutulmamalıdır.

2.4.2 Görüntüleme

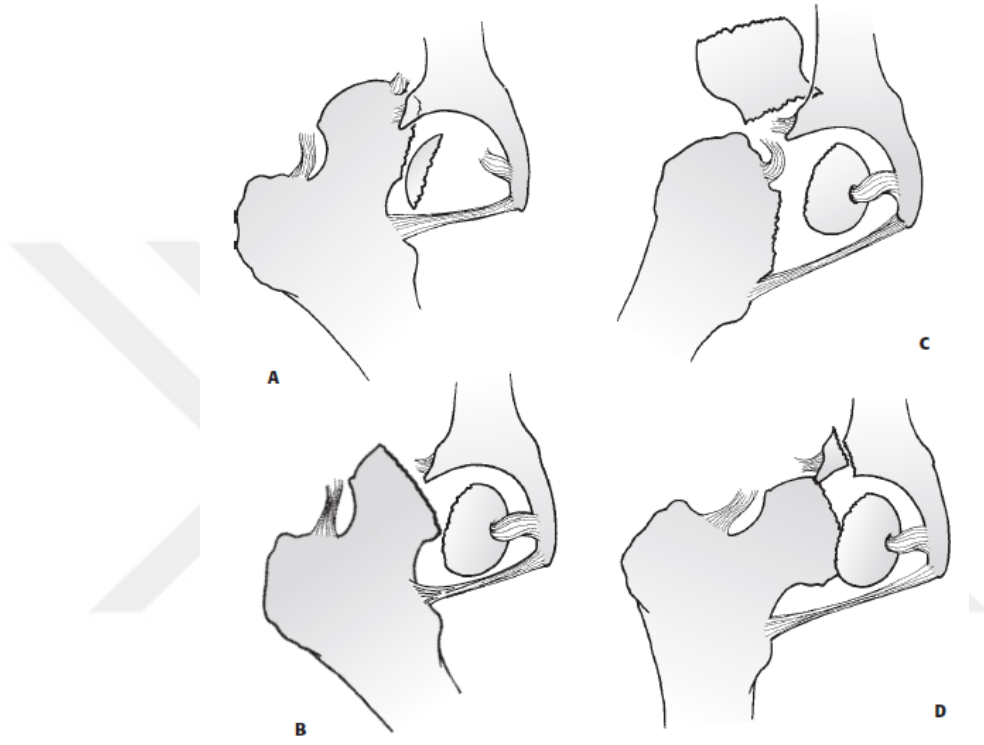
Kırık sınıflaması ve kemik kalitesini (Singh indeksi) değerlendirmek için doğru çekilmiş x-ray önemlidir. Bunun için hem kırık tarafta trokanter minörün 10mm distalini de içeren ön- arka filmi hem karşı tarafı de gösteren pelvis ön-arka filmi önemlidir(50). Lateral grafi de kırık deplasman miktarını göstermede faydalı olabilir. Bilgisayarlı tomografi tanıyı kesinleştirmede ve x-ray'ların tekrar etme zorunluluğun olmaması, eşlik eden kırıkları taramada faydalıdır ve günümüzde yaygın olarak kullanılır. Teknesyum 99m kemik sintigrafisi de 3 gün sonra %100 pozitif olduğu gösterilmiştir (51).

2.4.3 Sınıflandırma

AO sınıflamasına göre 3 grupta incelenir: femur başı, boynu ve intertrokanterik bölge kırıkları.

2.4.4 Femur Başı Kırıkları

Yüksek enerjili travma sonrası gelişir. Bu kırıklara asetabulum kırığı, femur boyun kırığı veya kalça çıkığı da eşlik edebilir. Femur başı kanlanması genelde bozulmuştur, siyatik sinir yaralanması (%10) da eşlik edebilir(52)(53)(54). Femur başı kırıklarının Pipkin sınıflamasına göre 4 tipi vardır (Şekil 18) (55):



Şekil 18 : Pipkin sınıflaması

Tip1: Kırık hattı foveanın üstünde (şekil 18 A)

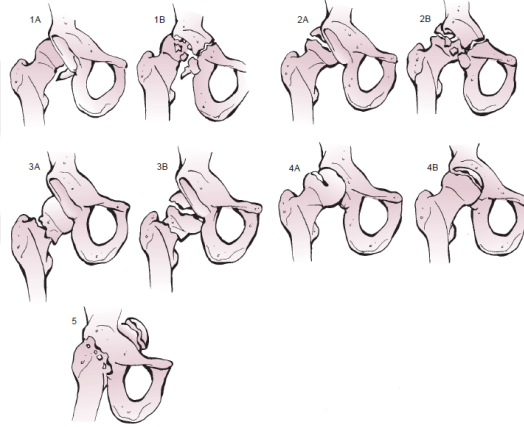
Tip 2: Kırık hattı foveanın altında (şekil 18 B)

Tip 3: Femur baş + boyun kırığı (şekil 18 C)

Tip 4: Femur baş + asetabulum kırığı (şekil 18 D)

Kırığa çıkık da eşlik ediyorsa hemen redükte edilmeli. Kırık açık redüksiyon internal fiksasyon ile onarılmalı. Sonrasında karşı sağlam tarafın eklem aralığı ile karşılaştırılmalı. Labrum veya ligamentum teres yırtığı eklemi geniş gösterebilir. Tip 2'deki küçük fragmanlı (<1cm) kırık parçaları eklem hareketine kısıtlılık yaratmadığı sürece redüksiyon gerektirmez, fakat yaratırsa çıkarılabilir (56)(57).

Travmaya bağlı gelişen kalça çıkıklarının çoğu (yaklaşık %90) posterior çıkıktır (şekil 19)(55). Çıkıkların da eşlik ettiği baş kırıklarında, posterior (Kocher – Langenbech) cerrahi yaklaşımın anteriorda sağlam kalan damarları da yaralamamak için önerilsede, femur başı için iyi görüş sağlamaz. Anterior (Smith Petersen) yaklaşım daha iyi görüş sağlar, daha kısa operasyon süresi gerektirir fakat heterotopik ossifikasyon riski yüksektir (58)(59).



Şekil 19 : Brumbeck sınıflaması

İntrafoveal (tip1) kırıklar, ligamentum teresin yapışma yerinin altındadır ve cerrahi yapılmayabilir. Eksizyon veya stabilizasyon için anterior yaklaşım önerilir.

Suprafoveal (tip2) kırıkları başın ağırlık taşıyan kırıkta yüzde, ligamentum teresin üstündedir ve redüksiyon gerektirir. Açık redüksiyonla redükte edilmezse instabilite gelişebilir(60).Eksizyon instabiliteye neden olduğu için önerilmez(54).

Femur boynun da eşlik ettiği tip3 femur başı kırıkları en kötü prognoza sahiptir. Femur başı kanlanması genellikle bozulduğu için total kalça replasmanı

önerilir. Genç ve başın beslenmesinin bozulmadığı düşünülürse eklem koruyucu cerrahi düşünülmeli ve kanlı vida ile tespit yapılabilir.

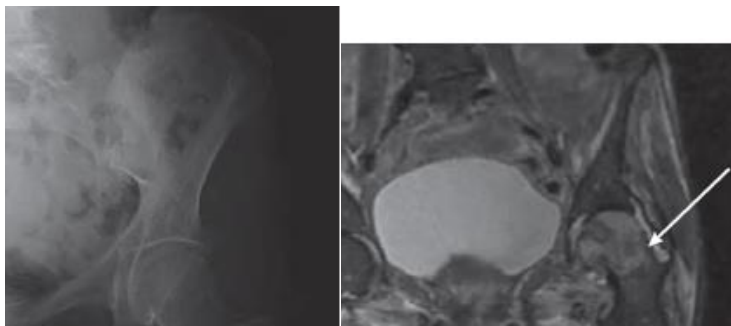
İyi bir tespit yapılsa bile bu tipteki kırıklardan sonra avasküler nekroz ve artroz kaçınılmaz olabilir. Heterotopik ossifikasyon riskini azaltmak için indometazin verilebilir, kafa travması da eşlik ediyorsa radyoterapi de verilebilir.

2.4.5 Femur Boyun Kırıkları

Kemik periostunda kamibiyum tabakası bulunmayan bu bölgenin iyileşmesi endostealdır. Ayrıca intrakapsüler olması ve sinoviyal sıvısındaki hiyalüronik asidin kanlanması ve kallusun oluşmasını da engeller. Kapsül içi olması ayrıca kırık hematomunun intrakapsüler basıncı artırıp başın beslenmesini azaltabileceği düşünülür, bu yüzden hematoma aspirasyonu ve dekompresif kapsülotomi yapılabilir(61).

Kırık ile ameliyat zamanı arasındaki süre de avasküler nekroz riski açısından önemli olduğu bilinir. İlk 12 saat içinde operasyon yapılan hastalarda avasküler nekroz gelişme riski %25 iken, bu oran 1 hafta sonra %100'e çıkar (62)(63). Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme (DMRG) kullanarak avasküler nekroz derecesi belirlenip tedavi şekli seçilebilir (64). Femur başı perfüzyonu iyi olan hastalarda kanlı vida ile tespit tercih edilirken, perfüzyonu kötü olanlarda artroplasti seçilebilir. Kırık deplasman miktarı ve redüksiyon kalitesi de avasküler nekroz gelişme riskini etkileyen diğer faktörlerdendir(65).

Travmaya bağlı gelişen kırıklar, yaşlı osteoporotik hastalarda düşük enerjili ve basit travmalara, genç hastalarda ise yüksek enerjili travmalara bağlı gelişir. Deplase kırıklarda kalça genelde dış rotasyonda ve adduksiyondadır, kısalık vardır ve hastalar yürüyemezler. Nondeplase veya stres kırıklarında hasta ağrıyı dizin iç kısmında veya topuğuna vurunca hissedebilir ve topallayarak da başvurabilir. Bu kırıklar maratoncu veya atletlerde görülebilir. Stres kırıkları normal grafilerde görmek zordur ve MRG gerekebilir(66)(55) (Şekil20).



Şekil 20 : 78 yaşında sol kaça ağrısı olan, xray'de kırık hattı görülmezken, MRG'de nondeplese kırık hattı görüldü.

Femur boyu stres kırıkları Fullerton Snowdy sınıflamasına göre 3 tiptir:

Tip 1 lateral gerilim tipidir, deplase ve instabil kırıklardır ve genelde cerrahitedavi gerektirir.

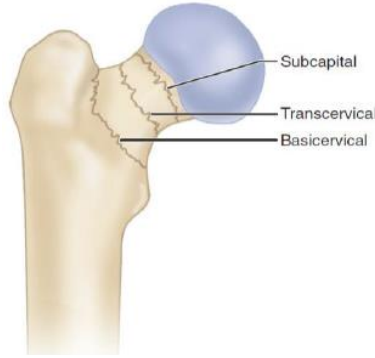
Tip 2 medial kompresyon tiptir. Deplase olmadığı sürece istirahat ve aktivite kısıtlaması, tedrici yük vermeyi içeren konservatif tedavi işe yarayabilir.

Tip 3 kırıklar ise deplase kırıklardır ve hastanın komorbid, yaşı ve genel durumuna göre artroplasti veya kanlü vida ile tespit yapılabilir (52).

Kalçada patolojik kırıklar çoğunlukla trokanterik bölgede görülsede, nadiren femur boynunda da görülebilir. Trokanterik bölge patolojik kırıklar rekonstrüksiyon çivilerle tedavi edilirken, femur boynunda olan, yaşlı ve beklentisi az olan hastalarda çimentolu kalça artroplastisi ile tedavi edilir.

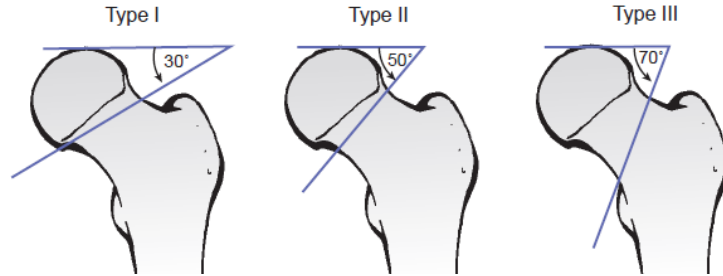
Maligniteye bağlı radyoterapi sonrası gelişen kırıklar ise genellikle nondeplase veya çok az deplase, kırık bölgesinin kanlanması da arttırdığı için de avasküler nekroz riski de azdır. Bu nedenle tedavi edilmese bile kaynar. Genç hastalarda kanlü vida ile tespit yeterliyken, yaşlı veya deplase kırıklar çimentolu artroplasti ile tedavi edilebilir. Kırık genelde subkapitalde düzensiz dansite artışı ile başlarken, kırık iyileşme süresinde aşırı skleroz görülür(52)(63).

Anatomik lokalizasyonuna göre, femur boyun kırıkları 3 tipe ayrılır: subkapital, transservikal ve basiservikal(Şekil21).



Şekil 21 : Anatomik lokalizasyonuna göre femur boyun kırıkları

Pauwels sınıflamasına göre ise, ön-arka grafide, her iki spina iliaka anterior süperior arasından geçen çizgi ile kırık hattından geçen çizgi arasında kalan açı değerlendirilir. Tip1’de açı 30 dereceden az ve transverse en yakın tiptir. Tip 2’de açı 30-70 derece arasındadır. Tip 3’te açı 70 dereceden fazladır ve varus tipi olup instabil kırıklardır, kaynamama oranı yaklaşık %8 iken, avasküler nekroz oranı yaklaşık %33’tür. Tip1’den tip3’e gittikçe makaslama kuvvetleri de artmaktadır (Şekil 22) (55).



Şekil 22 : Pauwels sınıflaması

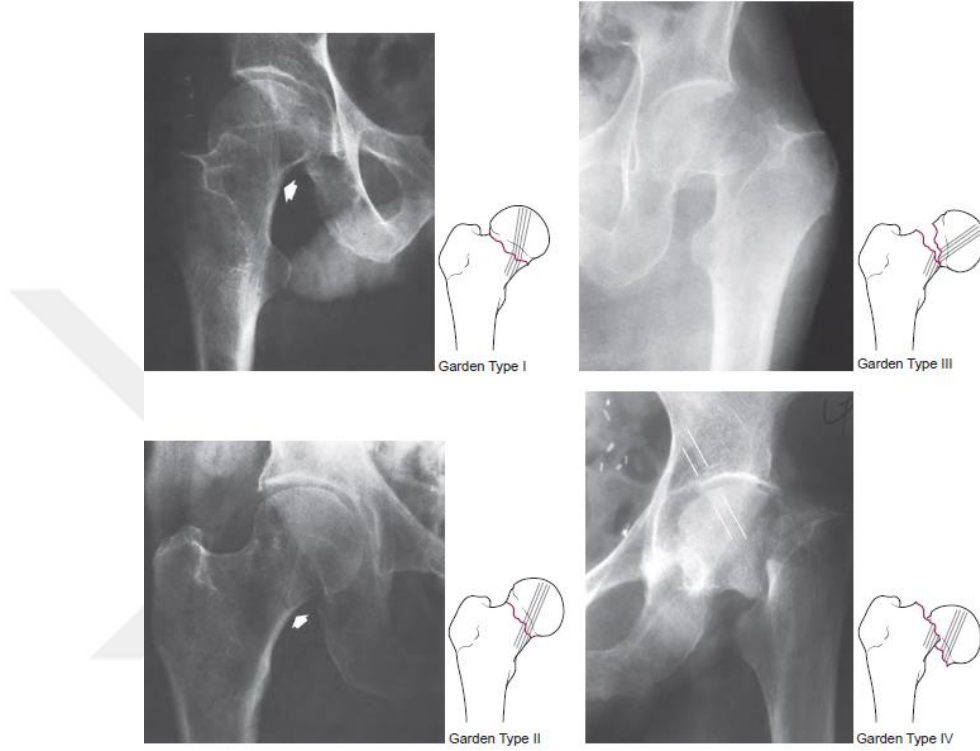
Garden sınıflaması:

Tip 1: İnkomplet, valgusta impakte kırıklardır. Bacağın dış rotasyon, pelvisin de karşı yönde zorlanması ile oluşur. Konservatif tedavi edilirse %30’a varan oranda deplase hale gelebilir.

Tip 2: Nondeplase komplet kırıklardır. Tip1’deki dış rotasyonun devamı ile oluşur.

Tip 3: %50'den az deplase komplet kırıklar. Kırık uçlarında, özellikle posterior kortekste, hala temas vardır.

Tip 4: %50'den fazla deplase komplet. Posterior korteks de kırılmıştır ve kırık uçlarında temas yoktur(Şekil 23) (55).



Şekil 23 : Garden sınıflaması

2.4.6 Femur İntertrokanterik Kırıkları

Femur boyun kırıklarından daha sık görülür. Düşme sonucu femur aksı boyunca trokantere direk kuvvetlerle olabilirken, abduktör kasların büyük trokantere, iliopsaosun küçük trokantere çekme kuvvetleri veya uyluk abduksyondayken düşme gibi indirek kuvvetlerle olabilir(67)(68)(69)(70).

Bu kırıkların çoğu ileri yaşlılarda, basit düşmeler sonucu olur, sadece yaklaşık %25 oranında gençlerde, trafik kazaları gibi yüksek enerjili travmalar sonucu olur.

Küçük trokanterin kırık olması, varus dizilimi, ters oblik veya vertikal kırıklar, subtrokantere uzanan parçalı kırıklar instabil kabul edilir ve korteks devamlılığın olmadığı yöne çöker. Stabil kırıklar ise redükte edildiğinde medial ve posterior korteks devamlılığın olduğu, yani trokanter minörün kırık olmadığı

kırıklardır. Bu devamlılık varusa ve retroversiyona deplasmanı önler. Stabil ve instabil kırıkları ayırmak çok önemlidir, çünkü stabil kırıklarda yük femur boyunca iletilir ve böylece implantın üzerine az yük biner. Yük instabil kırıklarda daha çok implant üzerine binerse yorgunluk ve kırılma olur ve sonuçta varus deformitesi gelişir.

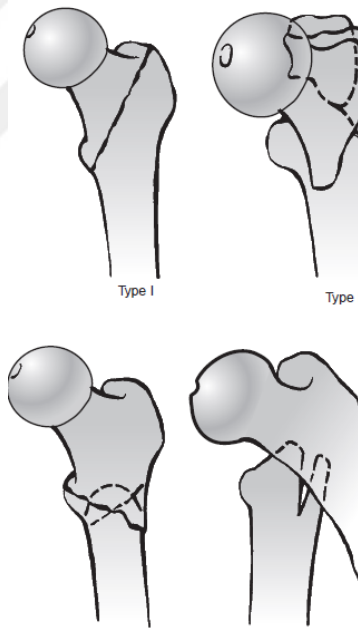
Sınıflandırmada Boyd ve Griffin sınıflması kullanılır (Şekil 24) (55):

Tip 1: Nondeplase, trokanter hat boyunca iki parça kırık

Tip 2: Parçalı, instabil, ana fragman trokanter hattın üzerindedir

Tip 3: Ters oblik kırık, instabil

Tip 4: İntertrokanterik + subtrokanterik iki planlı kırık, instabil



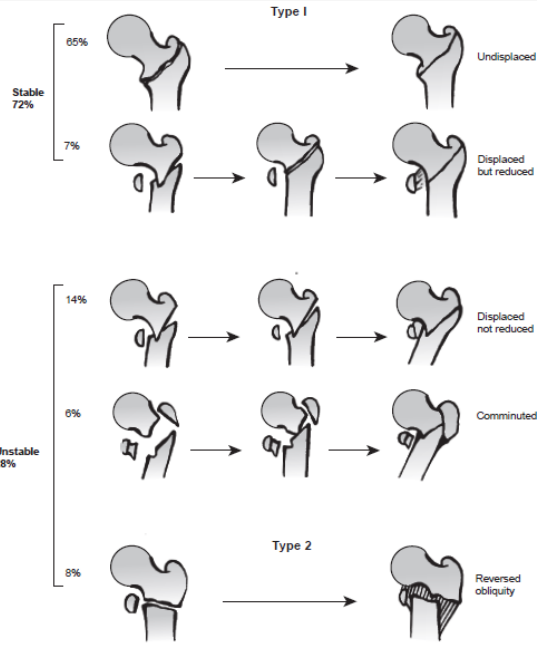
Şekil 24: Boyd ve Griffin sınıflaması

Evans sınıflamasında stabil ve instabil olarak ayrılır (Şekil 25) (55):

Tip 1: intertrokanterik hat boyunca uzanan kırıklar:

- a- Nondeplase, iki parça, stabil
- b- Deplase, iki parça, stabil
- c- Trokanter minör kırık, instabil
- d- Trokanter major ve minör deplase parçalı kırık, instabil

Tip 2: Ters oblik, instabil, adduktor kaslar çektiği için diyafiz mediale deplase olma meyilinde.



Şekil 25 : Evans sınıflaması

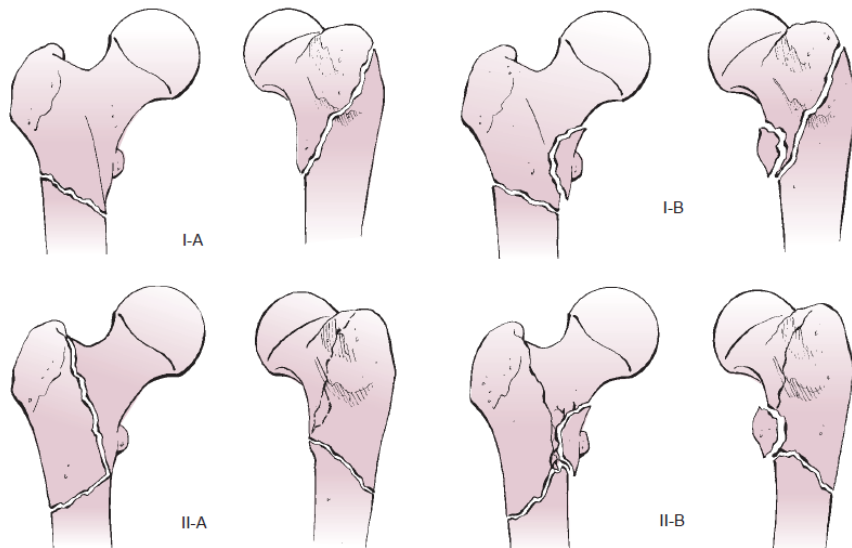
Subtrokanterik kırıklar ise, trokanter minör seviyesinden 5 cm distaline kadar olan bölgeyi kapsar. Russel-Taylor sınıflaması kullanılır (Şekil 26):

Tip 1: Piriformis fossanın etkilenmediği kırıklar:

(1A: Trokanter minör sağlam, 1B: Trokanter minör kırık)

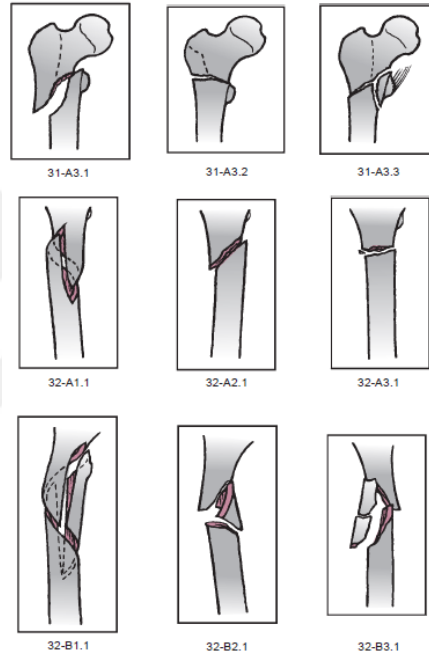
Tip 2: Piriformis fossaya uzanan kırık:

(2A: Trokanter minör sağlam, 2B: Trokanter minör kırık)



Şekil 26 : Russel - Taylor sınıflaması

OTA sınıflaması ise, kırığın yeri, geometrisi ve parçalı olup olmamasına dayanır (Şekil27) (55).



Şekil 27 : OTA sınıflaması

2.4.7 Tedavi

Hastanın yaşı, komorbid hastalığı, kemik kalitesi, kırığın tipi ve geçen süre gibi faktörlere bağlı cerrahi veya konservatif tedavi değişebilir. Ana prensip, hastanın kendi kemiğini redükte edip kaynatmaktır. Fakat bu her zaman olmayabiliyor. Hastayı en kısa sürede ayağa kaldırıp komplikasyonları azaltmak gerekir.

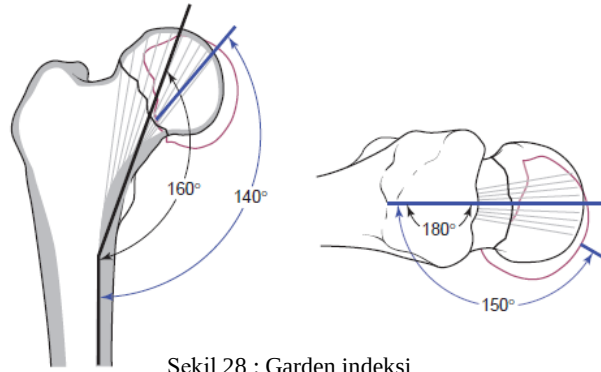
2.4.7.1 Konservatif Tedavi

Kalça kırıklarında yeri çok sınırlıdır. Operasyonu kabul etmeyen, kırık öncesi de mobilize olamayan, septik, cerrahi insizyon yerinde ciddi cilt hastalığı olan hastalarda tercih edilebilir. Yüksek tromboemboli riski ve solunum, üriner sistem hastalıkları ve dekübit yaralar gibi ciddi komplikasyonları vardır. 3 ay traksiyon sonrası kısmı yük verilir. %40'e varan aseptik nekroz riski vardır ve yerini internal tespite bırakmıştır (71)(72).

2.4.7.2 İnternal Tespit

Genç hastalarda ilk seçenektir.65 yaş altında, kemik stoğu iyi ve yüksek fonksiyonel beklentisi olan hastalarda tercih edilir.Hastanın hemodinamiği ilk 24 saatte stabil hale geldiği için cerrahi o zaman yapılır. Bu süreyi geçen hastalarda komplikasyon ve ölüm oranları yükselir(73).

Femur boyun kırıkları için Leadbetter manevrası ile kapalı redüksiyon yapılabilir.Kalça 90 derece fleksiyondayken traksiyonla kısalık düzeltilir, sonra kalça ve diz ekstansiyon ve iç rotasyon ve 20 derece abduksiyon ile redüksiyon tamamlanır . Garden indeksi grafide redüksiyon derecesini gösterir (Şekil28).

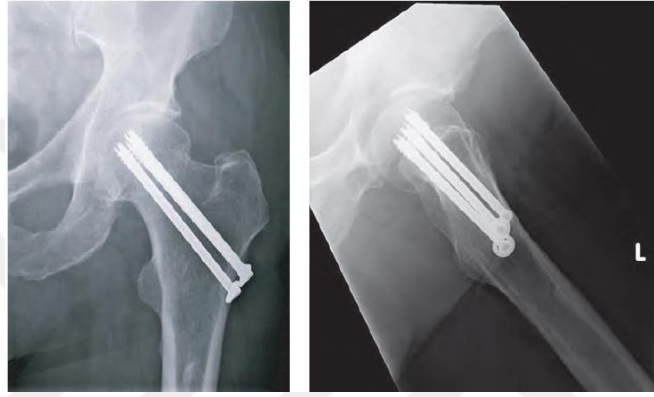


Şekil 28 : Garden indeksi

AP grafide primer kompresif trabeküllerle diyafiz arasında 160 derece, lateral grafide ise trabeküler femur boyununun aksı üzerindedir ve bu açılarda redüksiyon sağlanırsa avasküler nekroz riski azaltılır (74). 2 mm kayma, 0-15 derece valgus kabul edilirken, >5mm kayma ve >5 derecelik varus kötü redüksiyon göstergesidir(75). Kapalı redüksiyonda zorlayıcı traksiyondan kaçınılmalı ve gerekirse lateral insizyon ve anterior kapsülotomi ile açık

redüksiyon yapılmalı. Abduksiyon ve lateral traksiyon ile redükte olmayan posterior ve inferiorda olan kırık fragmanlar için kemik çengeli kullanılabilir(76).

Tespit materyali olarak femur boyun kırığı olan hastalarda kanlü vida kullanılır. Distal ucu yivli, yiv çapı 7.0 veya 7.3 mm ve ortası kanüllü vidalar kullanılır. Üç adet vida, birbirine paralel ve üçgen şeklinde gönderilir. Kompresyon yapma özelliğinesahip olan bu vidaların yivli kısmı kırık hattını geçmesi gerekir (Şekil29)(44).

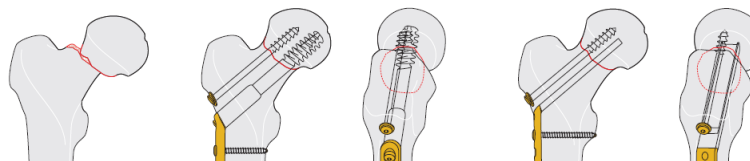


Şekil 29 : Femur boyun kırığın 3 adet kanlü vida ile tespiti

Kayıcı çivi plaklar (DHS) de redükte edilmiş femur boyun kırıklarında kullanılır, hatta tek başına kullanılan vidalara göre üstün olduğu gösterilmiştir(76). Buradaki rotasyonel stabiliteyi sağlamak için, DHS proksimalinden ilave bir vida gönderilebilir. Osteoporotik hastalarda boyunun proksimalinde daha çok kemik bırakmak için kalkara yakın, posterioinferior kadranı kullanmak önerilir. Vidanın giriş yeri kanlü vida yöntemindeki gibi trokanter minörle aynı seviyede olmalı. Tip(vidanın ucu)- baş mesafesi AP ve lateral grafideki ölçümünün toplamı 2.5 cm'den az olmalı.

Bu yöntemdeki kayma özelliğinden dolayı vida plağa yaklaşacak ve makaslama kuvvetlerine daha dayanıklı olacaktır.

Sabit açılı (130 derece) çivi plaklar da redükte edilmiş vakalarda kullanılabilir. Fakat başı penetre riski (cut-off), kemik kalitesi iyi olan hastalarda



kırıkta distraksiyon riski(iltave vida kullanılabilir) ve teknik zorluğu nedeniyle az tercih edilir (Şekil 30) (76).

Şekil 30 :Solda femur boyun kırığı, a) DHS ve iltave vida, b) Sabit açılı çivi plak ve iltave vida ile tespiti

Femur intertrokanterik kırıklar için ise, proksimal femur çivisi (PFN) yaygın kullanılır. Biyomekanik özelliğinden dolayı parçalı kırıklarda bile kullanılabilir (Şekil31)(44).

Bu bölge kırıklar için DHS de standart yöntem olarak yerini korumakta. Fakat ters oblik kırıklar ve lateral duvarın da kırık olduğu pantrokanterik kırıklarda kullanılması durumunda postoperatif kırık deplasmanına ve revizyona neden olduğu için önerilmemekte(77)(78). Stabil kırıklarda DHS ile PFN arasında fark bulunmasa da, özellikle instabil kırıklarda üstün PFN bulunmuştur (79).



Şekil 31 : Proksimal femur çivisi

2.4.7.3 Artroplastisi

70 yaş üstü, genel durumu veya fonksiyonel beklentisi düşük, çok parçalı posteromedial kırığı,ileri derecede instabil veya patolojik kırığı olan veya internal tespiti başarılammayan hastalarda artroplastisi tercih edilir. Ayrıca avasküler nekroz gelişmiş veya gelişmesi beklenen hastalarda kullanılır. Bunun için operasyon

öncesi sintigrafi veya MRI çekilebilir ve internal tespit ile arasındaki seçim buna göre yapılabilir. Kırık sonrası geçen süre de önemlidir.

Erken hareket ve yük verebilme ve düşük revizyon olanları gibi avantajları olsa dadislokasyon, gevşeme, asetabular protüzyon ve artritis gibi dezavantajları da mevcut. Aktif enfeksiyon, genç hasta, yetersiz kemik stoğu veya charcot eklemi olan hastalarda kontrendikedir(19)(48).

Bipolar, unipolar,total veya yüzey değiştirme artroplastisi gibi seçenekleri vardı .

Yüzey değiştirme (resurfacing)artroplastisi, femur başı kırığı, osteonekrozu veya primer veya sekonder osteoartritis olan tüm hastalarda kullanılabilir. Femur başındaki rezeksiyon miktarı az dolayısı ile kemik stoğunu korur. Fakat teknik zorluğu ve komplikasyonları yüzünden az tercih edilir.



Şekil 32 : Yüzey değiştirme artroplastisi

Ünipolar protezler ise 2 parçadan oluşan ve birbirine metal temas ile bağlanan baş ve femoral stemden oluşur. Boyun için boyları yoktur, bu yüzden merkez dönüş noktası sabittir. Basit yapısı nedeniyle ucuzdur.

Birinci nesil Austin Moore tipi protez (sementsiz, sapındaki deliklerin içine kemik dolar) çok ileri yaşlılarda uygulama kolaylığı nedeniyle tercih edilmiş fakat yapılan çalışmalarda gevşeme sorunu ve revizyonun zorluğu gözlenmiştir.

Frederick R. Thompson da birinci nesil unipolar olup femur boyun açısı dik ve uzun olan protezdir, medial korteksi yetersiz ve femur boynu kalmamış vakalarda tercih edilir. Pencere yoktur ve sementlemeye müsaittir. Ünipolar protezlerasetabulumda aşınmaya ve ağrıya neden olduğu için boyun kırıklarında bipolar ve total kalça protezlerine yerini bırakmıştır (80)(81).

Bipolar protezler Moore ile total kalça protezi arasındaki ara protezdir. Üç ayrı parçası vardır ve femoral ofset bu sayede ayarlanabilir. Küçük baş, ara polietilen parça ve en dışta asetabulumu uyan metal baştan oluşur .Bu yapısı sayesinde hareketi kıkırdak yüzeyinden metal-polietilen yüzeyine taşımak asetabulumun aşınmasını ve protüzyonu azaltmaktır .Fakat yapılan çalışmalar parçalar arasına fibrotik dokular girdiği ve parçalar hareketsiz kaldığı için asetabular aşınmayı tamamen önleyemediğini göstermiştir . Unipolara göre karmaşık ve pahalı olsa da eklem hareket açıklığı arttırmaya, ileride olası bir total kalça protezi gerekliliği halinde stemde gevşeme yoksa sadece baş ayarlaması ile dönüş imkanı sağlar (Şekil33) (44).

Bipolar protezlerin sementli ve sementsiz kullanımı vardır (82). Özellikle osteoporotik hastalardaki metafiz çapının geniş olması stemin tam yerleşmesi zor olduğu vakalarda polimetilmetakrilatin (PMMA) kullanımı başlanmıştır. Bu grup hastada PMMA hem yük aktarımı, hem boşluk doldurması nedeniyle kullanımı iyi klinik sonuçlar vermiştir. Kendiliğinden polimerize olan bu madde, tensil gücünün tamamına ulaşması için 24 saat geçmelidir ve kortikal kemiğe göre elastik modülünde ve kompresif güçlerde zayıflık gösterir. Ortopedik kullanım alanında sıvı ve toz kısımların karıştırılması ile kullanılan PMMA, elle, santrifüjle veya vakumla karıştırılabilir. Yapılan çalışmalar aralarında fark olmadığı, elle karıştırmanın daha ucuz, güçlü ve zaman kazandırdığı yönündedir. Sementin içine hava boşlukların oluşması sement porositesine neden olur ve aşırı karıştırmakla artar, santrifüjle veya vakum kullanımı ile azaltılabilir. Polimerizasyon sonrası egzotermik bir reaksiyonla ısınır ve çalışmanın sonuna gelinmiş olur(83)(84).

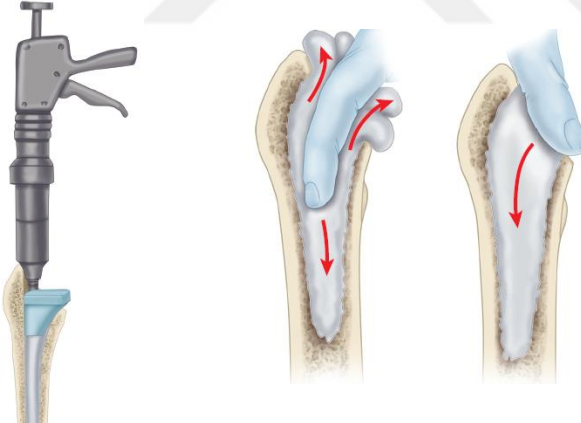
Sementin mekanik olarak yeterli olabilmesi için, çok hızlı veya yavaş karıştırmamak, yabancı madde (kan, kemik vb.) içermemelidir. Oda sıcaklığından vücut sıcaklığına yaklaşmak gücünü azaltırken, sivri veya köşeli protezler strese ve sement kırığına neden olur.



Şekil 33 : Modüler tip bipolar protez .hem poroz kaplaması hem longitudinal olukları kemik içine büyümeye yarar

Sementleme tekniğine göre sementler 3 kuşakta incelenebilir. Birinci kuşak orijinal teknikteki gibi karıldıktan sonra parmakla femoral kanala iterek doldurulur. Tıkaç yerleştirilip sement tabancasıyla gönderilen teknik ikinci kuşaktır. Üçüncü kuşağın ikinci kuşaktan farkı ise tabanca ile gönderirken basınçlı doldurarak kanal tamamen dolar. Biyoaktif sement uygulaması da yeni nesil sement olarak tanımlanmıştır (Şekil 34) (44).

Günümüzde poroz kaplama kemik içine büyümesine olanak sağladığı için sementsiz kullanımı, parlak yüzeyli protezlerin ise sementli kullanımı tercih edilmektedir .



Şekil 34 : Solda 3. kuşak sementleme, sağda 1. kuşak sementleme örneği

Unipolar ve bipolar hemiartroplasti kullanımı sonrası asetabular aşınmaya bağlı ağrı ve uzun vadeli fonksiyonel bir eklem oluşturmak amaçlı total kalça artroplastisi ortaya çıkmıştır. Femur boyun kırığı sonrası hemiartroplasti kadar kullanım alanı geniş olmasa da, özellikle genç ve aktif olan ve internal tespiti yapılamayan veya kırığa eşlik eden dejeneratif osteoartriti olan hastalarda tercih

edilebilir. Bunun dışında, kırığa eşlik eden romatoid artrit, parkinson gibi nöromusküler hastalıklar ve apaget hastalığı olan hastalarda da kullanılabilir(85)(86)(87).

2.4.7.4 Komplikasyonlar

Mortalite: Hastane yatış süresince %15 iken, ilk 1 yılda %30 olarak belirlenmiştir (24). En sık komplikasyon %9 oranla akciğer enfeksiyonudur ve bunların %43'ü ilk 1 ayda görülmüştür. Solunum problemi, kanser hastası veya komorbiditesi (%24 kardiyovasküler, %13 inme, %9 diyabet, %10 sigara) olanlar ilk 1 ayda ölenlerin çoğunu oluşturmuştur.

Yağ embolisi: Travmadan sonraki ilk 48-72 saatte başlayan solunum sıkıntısı, cilt döküntüleri ve nörolojik semptomlar yağ embolisini düşündürür. Uzun kemik kırıklarının %90'ında görülse de bunların sadece %1'inde semptomatik seyreder. Travma sonrası hasarlanan venlerden dolaşıma yağ damlacıklarının girmesi ile oluşur. Özellikle sementli protezlerde femur kanalına emboliyi tetkileyip daha ölümcül hale getirebilir(88)(89).

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli: Postoperatif ölümlerin yarısından sorumludur. Hastaların yarısından fazlasında görülsede çoğu asemptomatiktir ve düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarinin kullanımı ile %40 oranında görülme sıklığı azaltılabilir .

Enfeksiyon: Yüzeyel veya derin olabilir. İnternal tespit sonrası görülme sıklığı (%0-10) artroplasti sonrasına (%0-18) göre daha azdır(24). Bunun nedeni internal tespitinde operasyon süresi, daha küçük insizyon olmasıdır. Profilaktik antibiyotik (sefalosporin) preoperatif dönemden itibaren kullanımı ve genel temizlik kurallarının uyulması ile oranları düşürülebilir.

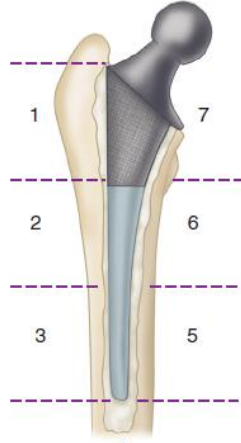
Dislokasyon: Artroplasti sonrası ilk 2 yılda revizyonun en sık sebebidir. Unipolarda görülme sıklığı %2, bipolarda %3 iken, total kalça artroplastisi sonrası bu oran %11'e kadar çıkabilmektedir(24).

Gevşeme: Bipolar hemiarthroplastisi sonrası gevşemeye bağlı revizyon oranları %1.6'dır. Öncelikle enfeksiyona bağlı gevşeme dışlanmalıdır.

Radyografide saptamak zor olabilir ve sintigrafi gerekebilir. Hasta kontrollerde komponentte, sementte veya kemikte ve bunların arasındaki bölgelerdeki değişiklikleri gözlemlemek gerek. Gruen'in tarif ettiği zonlar değerlendirilebilir. Örneğin zon 1'de radyolusen alan varlığı, zon 4'te sement kırılması veya zon 7'de sementte fragmentasyon varlığı değerlendirilmeli. Hastada ani başlayan ve istirahatatta geçen ağrı, basamama şikayetleri şüphe uyandırmalı (Şekil35)(44).

Heterotopik kalsifikasyon: Postoperatif 3. Ayda görülmeye başlayan ve %13 oranında gözlenen komplikasyondur.

Bunların dışında stemde kırılma, kaynamama, ağrı, protez çevresi kırıklar da görülen komplikasyonlardır.



Şekil 35 : Gruen'in tariflediği zonlar

2.5 KEMİĞİN YAPISI VE METABOLİZMASI

Kemik; mineralize kollajen yapısı olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemik gelişimi embriyonik dönemde başlar ve doğumdan sonra da devam eder. Dinamik bir yapıya sahip olan bu organ, ilk olarak intrauterin yaşamda yapılanma (modeling) ile başlar ve sürekli yıkılıp (rezorpsiyon) yapım (formasyon) halindedir. Büyüme döneminde bu döngü çok hızlı ve yapım lehinedir. Kızlarda 12-13, erkeklerde 16-17 yaşlarında büyüme (modeling) en hızlıdır ve büyüme plağı kapanınca modeling durur. Matürasyon sağlandıktan sonrarezorpsiyon ve formasyon arasında önce denge durumu olur ve kemik sürekli yenilenir (remodeling). Bu yaşlanan kemiğin yaşam boyunca sürekli tamir edilmesine

olanak sağlar (90).40 yaşından sonra formasyon rezorpsiyonun gerisinde kalmaya başlar.

Remodeling, trabeküler yüzeyde, havers kanallarında, endosteal ve perosteal yüzeylerde gerçekleşir ki bunlara kemik multiselüler üniteleri (BMU) denir(91). Remodeling 4 fazdan oluşur: aktivasyon, rezorpsiyon, proliferasyon ve formasyon. İlk önce sistemik ve lokal uyarının gelmesi ile osteoklast aktive olur (Tablo1) (92).Rezorpsiyon (yıkım) fazı mononükleer preosteoklastlar, çok çekirdekli osteoklastlara dönüşüp yüzeye göç etmesi ile başlar, ve kemik matriksini salgıladığı lizozomal enzimlerle rezorbe eder. Rezorpsiyon kavitesi belli bir derinliğe ulaşıncaya kollajenden fakir, glikoproteinden zengin dolgu maddesi (sement çizgisi) depolanır ve daha ileri kemik yıkımı önlenir. Rezorpsiyon tamamlanınca proliferasyon (çoğalma)evresi başlar ve rezorbe edilen kemiğin boşalttığı alanı doldurmak için osteoblastlar çoğalır ve yeni matriks sentezler. Formasyon fazı yeni oluşan osteoidlerin mineralizasyonu ile tamamlanır ve yeni bir remodeling döngüsü başlayana kadar dinlenmeye geçilir(91)(90).

Remodelingi düzenleyen lokal ve sistemik birçok faktör vardır. Hormonal faktörlerden parathormon (PTH), kemik rezorpsiyonunu düzenleyerek kalsiyum hemostazisinde rol oynayan en önemli faktördür. Böbrekten kalsitriol üretimini ve kalsiyum geri emilimini artırarak kalsiyumun konsantrasyonunu düzenler. PTH aralıklı verilmesi kemik yapımını artırırken, sürekli verilmesi yıkımını artırır.

D vitamini aktif formu kalsitriol(1-25(OH)2D3)da PTH etkisini arttıran,kalsiyum ve fosforun barsaktan emilimini arttıran, böbrekten atılımını azaltan ve mineralizasyonlarını sağlayan önemli düzenleyicidir. Kalsitonin ise özellikle osteoklasti ve salgıladığı enzimleri inhibe eden hormondur. Glukokortikoid ise hem osteoblastı inhibe eder hem osteoklast apoptozunu azaltan hormonlardır, böylece kemik yapımını azaltır. Östrojen ve androjen kemik yapımını ve iskelet büyümesini stimüle eden hormonlardır ve eksiklerinde osteoporoz gelişir. IGF ve TGF- β gibi büyüme faktörleri kemik hücre mitozis bölünmesini artırırken, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler ise kemik yıkımını artırır (93). Özellikle östrojen düşüklüğünde M-CSF ve nükleer faktör kappa B

reseptörü bulunduran IL-1 ve IL-6, bunların aracılığı ile osteoklast aktivasyonu sağlanır.

Hormonlar	Parakrin / Otokrin faktörler
PTH	İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
Kalsitonin	Transforming growth faktör-3 (TGF β)
Büyüme hormonu	Platelet derived growth faktör (PDGF)
Glukokortikoidler	Sitokinler (IL-1-6-11-17, TNF α)
Seks steroidleri	Koloni stimule eden faktör (M-CSF)
Tiroid hormonları	Prostanoidler (PGE2 vs.)
Kalsitriol (1-25 (OH)2D)	TNF reseptörleri (osteoprotegerin)

Tablo 1 Remodelingi etkileyen hormonal ve lokal faktörler

Kemik iki bölümden oluşur: organik ve inorganik. Organik kısmı %30 bölümü oluşturur ve %98 matriks (tip 1 kollajen ve diğer proteinler), %2 hücrelerden (osteosit, osteoblast ve osteoklast) oluşur. Bu bölüm kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerini belirler .

Büyüme faktörleri, sitokinler, osteopontin, osteonektin ve osteokalsin bu kısımda bulunan matriks proteinlerine örnektir.

Tip 1 kollajen, 2 adet alfa 1 ve bir adet alfa 2 polipeptid zincirinden oluşan ve kemiğe gerilmeye karşı direnç sağlayan bir proteindir.

Osteoblast tarafından prokollajen olarak sentezlenir ve ekstrasellüler ortamda değişime uğrayarak fibriler kollajen yapısını alır. Prokollajen üçlü helikal yapıyı oluşturmadan önce N ve C uçlarından propeptid kısmı uzaklaştırır ve sonra çapraz bağlarla güçlü yapısını alır.

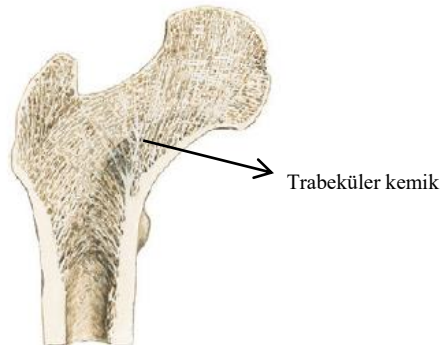
Kemiğin inorganik bölümü ise kemiğin %70 kısmını oluşturur ve bunun çoğu kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşmaktadır. Hidroksiapatit

kristalleri tip 1 kollajende belli bir düzende yerleşmiştir ve bu düzen sayesinde kemik sert ve sağlam bir yapıdadır.

İskelet, iki tip kemikten oluşur: kortikal ve trabeküler (kansellöz, spongioz). Kortikal kemik, iskelet kütlelerinin %80'i oluşturan, kalın ve yoğun kalsifiye tabakadır. Uzun kemiklerin diyafizi, kafatası bu kemikten oluşmaktadır. Metafiz ve epifizde ise korteks inceler ve trabeküler kemik hakimiyeti vardır. Kortikal kemik havers kanallarının (osteon) bir araya gelmesi ile oluşur. Bu osteonlar, silindirik şeklindeki havers kanalları ve onu çevreleyen lamellerin bir araya gelmesi ile oluşur ve kemiklerin uzun eksen boyunca uzanır ve volkman kanallarında bağlanır (90)(94)(95).

Trabeküler kemik ise iskelet kütlelerinin %20'ni oluşturur. Hücresel aktiviteler ve mekanik koruma kortikal kemik tarafından sağlanırken, metabolik aktivite trabeküler kemikte oluşmaktadır. Trabeküler kemik stres çizgileri boyunca yerleşir, bu dizilimi sayesinde kompresif güçlere karşı direnç sağlar. Trabeküler kemikte remodeling kortikal kemiğe göre çok fazladır ve bu nedenle hızlı kemik kaybı olduğu dönemlerde (örneğin postmenapozal dönem) kemik kaybı trabeküler kemikte daha çok olmaktadır. Vertebranın %50'si trabeküler kemik olduğu için de bu dönemde osteoporoz burada daha çok olmaktadır (90) (Şekil 36).

Makroskopik olarak iskelette iki tip kemik vardır: endokondral büyüme ile gelişen uzun kemikler (femur, tibia vb.) ve intramembranöz yolla gelişen yassı kemikler (kafa kemikleri, ilium vb.).





Şekil 36 : Kortikal ve trabeküler kemik

Kemiğe mikroskopik olarak bakıldığında woven ve lameller görülebilir. Woven kemik embriyonik ve büyüme dönemine özgün kemiktir ve kollajen liflerin düzensiz ve birbirine ayrı dizilimiyle oluşur. Erişkin döneme gelince woven kemik remodeling süreci sonunda yerini kollajen liflerin düzenli ve birbirine paralel dizilimiyle oluşan özgü lameller kemiğe bırakır, dolayısı ile woven sağlıklı erişkinde bulunmaz. Fakat paget hastalığı gibi hızlı kemik yapımı olan durumlarda görülebilir.

Kemiğin dış yüzeyinde periostium ve içte endosteum yer alır. Periosteum iki tabakadan oluşur . Dış fibröz tabaka kas ve yumuşak dokularla temas halinde olan tabakadır. İç katman (kambium) çoğun osteoblast ve kondrosit progenitor hücrelerinin bulunduğu tabakadır ve kemiğin enine de büyümesine olanak sağlar.

Vücut ağırlığın %15'ini oluşturan iskelet sistemi 220 kemikten oluşur. Kemiğin ana görevleri arasında akciğer, kalp ve beyin gibi önemli organları koruma, kalsiyum ve fosfat gibi önemli minerallerin ve kollajen gibi matriks proteinlerin depolanmasıdır. Ayrıca kaslara yapışma yeri sağlayarak hareket ve mekanik rol oynar.

2.5.1 Kemik Hücreleri

Osteoblast: Multipotent mezenşimal hücreden köken alan, büyük oval ve çok sayıda çekirdekli hücrelerdir. Kemik formasyonu ve mineralizasyonundan sorumlu hücrelerdir. Osteoblast, tüm kemik matriks elemanlarını (kollajen tip 1, ALP, osteokalsin, osteopontin, proteoglikanlar, sialoprotein, sitokinler ve büyüme faktörler) üretir. Ürettiği önemli büyüme faktörleri arasında: IGF, TGF- β , PDGF VE BMP. Aynı zamanda hidroksiapatit üretimini regüle eder. Çeşitli nötral proteinazları salgılayarak yüzeyel osteoidleri kaldırır ve böylece osteoklastların kemik rezorpsiyonunu da başlatmış olur. Ayrıca parathormon (PTH), tiroid

hormon, insülin, D3 vitamin, östrojen, androjen ve büyüme hormonları için reseptörü bulunduruyor. Olgun osteoblastların %35'i osteosite (yüzey hücresi) dönüşür, kalan %65'i apoptozise uğrar (96)(97).

Osteosit: Kemikte en çok bulunan ve en uzun ömrü olan hücrelerdir. Fiziksel ve mekanik zorlanmaları algılamak, mikrohasarı ve kimyasal mesajı tanımlamak ve buna cevap olarak remodeling ve tamiri başlatmak için gereken bilgiye sahip olan hücrelerdir. Osteoblast, osteoidi sentezler ve mineralize olduğu zaman osteosit halini alır. Aktivitesi hücrenin yaşına bağlıdır, genç osteositler osteoblasta benzer ama hacmi ve protein sentez kapasitesi daha azdır ve yaşlanınca hücrenin derininde yer alır. Osteoklast rezorpsiyonu sırasında fagosit edilir(98).

Osteoklast: Kemik rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli hücrelerdir .Hematopoetik mononükleer hücrelerden (monosit-makrofaj prekürsörü) köken alan bu hücreler, kollajena, katepsin ve tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) gibi lizozomal enzimlerden zengindir. Bu enzimler kemik matriks ile etkileşim bölgesi olan fırçamsı kenardan sekrete edilir ve matriksi rezorbe eder. Fırçamsı kenarda bulunan proton pompası ile hidrojen salgılar ve asidik ortam sağlayarak bu enzimleri aktifleştirir. Osteoklast, rezorpsiyon sonucu trabeküler kemik yüzeyinde Howship lakünalarını oluşturur, kortikal kemik içinde ise havers kanalları açar. İntegrin, osteonektin, osteopontin, sialoprotein ve kollajen tip 1 sayesinde kemik yüzeyine bağlanır ve rezorpsiyon yapar.

Osteoklast yapımı için osteoblast gereklidir. Osteoblast, makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) sentezler ve osteoklast prekürsörü olan çok çekirdekli dev hücreleri oluşturur. Osteoklastogenezis, üç anahtar molekül tarafından düzenlenir: Osteoprotegrin (OPG), RANK (osteoklast yüzeyinde yerleşen reseptör) ve RANKL (osteoblast yüzeyinde yerleşen ligand). RANK ve RANKL etkileşimi osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonu başlatır yani rezorpsiyonu artırır. OPG, RANKL'a bağlanırsa RANK-RANKL etkileşimi bozulur, osteoklastik aktivite azalır. Tuzak reseptör olan ve RANK-RANKL etkileşimini bloke eden OPG de osteoblast tarafından üretilir (99)(100).

2.6 OSTEOPOROZ

2.6.1 Tanım

Osteoporoz (OP), kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması ve kemik kitlesinin azalmasıyla ve buna bağlı kırılabilirliğin artmasıyla karakterize olan sistemik bir hastalıktır. Bu tanıma son yıllarda kemik gücü tanımı da ortaya çıkmıştır. Kemik gücü, kemik kalitesi ve yoğunluğuna bağlı olduğu saptanmıştır. Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA) sonucuna göre, dünya sağlık örgütünün tanımladığı OP kriterleri şunlardır:

Normal: T skoru genç erişkin ortalamasına göre -1 standart deviasyona kadarki kemik mineral yoğunluğu (KMY) değeridir.

Osteopeni: T skoru genç erişkine göre -1 ile -2.5 arasında olan KMY değeridir.

Osteoporoz: T skoru genç erişkine göre -2.5 standart deviasyonun altında olan KMY değeridir.

Yerleşmiş osteoporoz: KMY genç erişkine göre -2.5 altında ve ek olarak en az 1 kırık olmasıdır.

2.6.2 Patogenez

Kemik kitlesi 20 yaşlarında artar ve 35 yaşına kadar zirveye ulaşır ki buna doruk kemik kitlesi (DKK) denir. 40 yaşından sonra yavaş kemik kaybı başlar. DKK erkeklerde %30 daha yüksektir o yüzden kadınlarda OP riski daha fazladır. Düşük kemik kitlesi kırığın en önemli habercisidir. Her %10 kemik kitlesindeki kayıp kırık riskini 2 kat arttırmaktadır (101)(102).

Bir diğer önemli faktör ise kemik yapım-yıkım hızıdır(turnover). Erkeklerde ve premenapozal kadınlarda kemik kaybı hızı yılda %1'in altındayken,postmenapozal kadınlarda bu oran %3-5,ayrıca ilk on yılda kemik kitlesinin %15'i kaybederler. Trabeküler ve kortikal kemikteki rezorpsiyon ve incelme periosteal kılıf içindeki kemiği de etkiler, periosteal kemik yapımı artar

ve içteki kaybı kompanse etmeye çalışır. Bu periosteal kemik yapımı erkeklerde daha fazladır. Trabeküler kemik rezorpsiyonu kemikte incelmeye (kadınlarda tamamen kaybolabilir) ve perforasyona neden olur, trabeküllere binen yük de göreceli olarak artmıştır. Vertikal olan trabeküllere binen yük bükülmeye, horizontal trabeküllere binen makaslama kuvvetli ise kırığa neden olur (103). Kemikte bir diğer değişiklik ise mineralizasyonun azalması ve kemikte homojen olmamasıdır. Sürekli yük altında kalan kemiğin elastisitesi bozulur, dayanıklılığı azalır ve kemik yorgunluğu gelişir. Eski zayıf lameller ile yeni oluşmuş kemik arasındaki sement çizgileri, yaşlandıkça kemiğin en zayıf yeri haline gelir ve sıklığının artması kemik trabeküler yapısının bozulduğunu gösterir .

Postmenapozal dönemdeki östrojen eksikliği, sitokin(IL-1 ve TNF- α) artışına neden olur ve osteoklastik aktiviteyi tetikler kemik yıkımını artırır.

2.6.3 Sınıflandırma

Etiyolojiye göre sınıflandırma,

1.Primer osteoporoz: Tip 1 (postmenapozal), Tip 2 (senil), idiyopatik (juvenil, erişkin)

2.Sekonder osteoporoz

Tip 1 OP, postmenapozal ilk 4 yılda daha belirgin olan ve östrojen eksikliği ile karakterize tiptir. Kemik kaybı trabeküler kemikte daha fazladır. 50-75 yaş arası kadınlarda görülen bu tip osteoklast aktivite artışı, yapım ve yıkım arasındaki denge bozukluğundan dolayı görülür. Bunun sebebi osteoklast aktivitesini arttıran sitokinler, artmış osteoblast apoptozu ve azalmış östrojen seviyesi. İdrardakalsiyum atılımı artar (serum Ca normal), PTH ve kalsitriol seviyeleri düşer. Bunun sonucunda düşük enerjili travma sonrası vertebra çökme ve Radius distal uç kırıkları görülür.

Tip 2 OP ise 70 yaş üstü hastalarda görülür. Hem kortikal hem trabeküler kemiği tutar. Bu tipte osteoblast aktivitesi azalmış ve sekonder hiperparatiroidizm sebep olur. İleri yaştan dolayı genel hücre yaşlanması ve azalmış büyüme faktörleri de neden olur. Bu tipte kalça ve pelvis kırıkları sık görülür.

Sekonder OP nedenler arasında diyabet, hipertiroid ve hiperparatiroidi, hipogonadizm (östrojen eksikliği) gibi endokrin hastalıkları, multiple myelom, lösemi ve lenfoma gibi hematolojik hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, alokolizim, malabsorbsiyon hastalıkları, beslenme bozukluğu, gebelik, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi durumlarda görülür.

2.6.4 Epidemiyoloji

OP en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Prevelansı ortalama yaşam sürelerinin artması ile artmıştır ve beraberinde görülen kırıklardan dolayı artan mortalite ve yaşam kalitesindeki düşüş, tedavisi için gereken yüksek maliyet yüzünden dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 50-60 yaş arasındaki kadınların yarısında, 70 yaş üstü kadınların %90'da görülür. 2005 yılında ABD'de 2 milyon osteoporotik kırığın maliyeti 17 milyar dolar olmuştur. 2025 yılında bu maliyet 25 milyar dolar ulaşması beklenir (104).

2.6.4.1 Osteoporotik Kalça Kırıkları

Osteoporotik kırıklar arasında mortalitesi ve morbiditesi en yüksek olan kırıktır. Kırıkların %80'i kadınlarda, düşme sonrası ve kışın olmaktadır. Kırık sonrası hastaların %40'ı bağımsız yürüyememekte ve günlük yaşam aktivitelerde yardıma gereksinim duyar. Yurtdışı kaynaklı çalışmalar, güneş ışığına az maruz kalmak ve aktivite azlığı nedeniyle şehirde yaşayanlarda kırık prevelansı daha yüksek saptansa da Türkiye'de kırsal şehirlerde kalça kırığı daha fazla saptanmıştır (105).

2.6.5 Risk Faktörleri

Kadın cinsiyeti OP için önemli risk faktörüdür. Dünya üzerinde 200 milyon kadını etkilediği tahmin edilmektedir. OP için risk faktörlerini belirlemek ileride olası kırığı önlemek için önemlidir. Değiştirilemeyen risk faktörlerin en önemlisi genetikdir. Aile öyküsü olan ve beyaz ırk (siyah ırka göre 20 kat fazla) hastalarda risk fazladır.

Bir diğer önemli risk faktörü yaştır. Primer OP 50-60 yaş arasındaki kadınların yaklaşık %55, 75 yaş üstü kadınların ise %90'ını etkiler. 50 yaş üstü kadınların %40'ı osteoporotik kırık geçirme riski varken, bu oran erkeklerde

%13'tır. Yaşla birlikte osteoblast aktivite azalması, diyetle alınan kalsiyum azlığı, D vit barsakta emilimi azalması, 1- α hidroksilaz aktivite azalması ile D vitamini eksiliğine de bağlıdır.

Düşük KMY önemli bir risk faktörü, ancak onunla ilişkili olmayan tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur. Fiziksel inaktivite, sigara ve alkol kullanımı, düşük vücut ağırlığı ve beslenme bozukluğu değiştirilebilen önemli risk faktörleridir. Özellikle D vitamini ve kalsiyum protein ve kafein çok kullanımı önemli beslenme bozukluklarıdır. Kahveyi çok tüketmek ve protein alımının fazla olması idrarda kalsiyum atılımını artırır. Büyüme çağında kalsiyum alımı kemik kitlesi ve yoğunluğu arasındaki ilişki ispatlanmıştır.

Artan vücut ağırlığı kemiğe binen mekanik yüklenmeyi artırarak östrojenik aktiviteyi uyarır, yağ hücreleri tarafından üretilen östrojen de OP'e karşı koruyucudur, bu yüzden düşük vücut ağırlığı risk faktörü sayılmaktadır. Nikotin de östrojen yapımını azaltır, karaciğerde yıkımını artırır. Alkol, kalsiyum emilimini azaltıp atılımını artırırken, sitokrom P450 enzimi indükler ve karaciğerde D vitamin yıkımını da artırır(106)(107)(108)(109).

Önemli hormonal nedenler arasında erken menapoz, geç menarş, amenore, östrojen eksikliği yer alır. Östrojenin OP için koruyucu etkisi göz önünde bulundurursak, tedavi görmeyen ve uzun süren östrojensiz yaşam süresi ile KMY'daki düşüş arasında direk ilişki vardır.

İmmobilizasyon da önemli risk faktörüdür. Özellikle gebelikte artmış immobilizasyon OP riskini artırırken, emziren kadınlarda da sütle kaybedilen kalsiyum yerine konmazsa risk artmaktadır.

Geçirilmiş osteoporotik vertebra kırığı olan kadınların %20'i ilk 1 yıl içinde yeni vertebra kırığı geçirir, 3 yıl içinde kalça kırığı geçirme riskini 4.5 kat arttırmaktadır.

Glukokortikoid, immünsupresif ilaç, heparin gibi antikoagülan ve antiepileptik ilaç kullanımı da osteoporoza neden olur.

Hipertansif hastalarda üriner kalsiyum atılımı artar, bunun sonucunda PTH yükselir ve kemik rezorpsiyonu artar, kemikten dolaşıma geçen kalsiyum da artar. Ayrıca D vitamin reseptör geni KMY ile ilişkili genlerdendir. Hipertansif hastaların DXA sonucu normotansif hastalara göre daha düşüktür (110)(111).

Dünya sağlık örgütü son yıllarda yapılan kohort çalışmalarına dayanarak, FRAX denen osteoporotik kırık riski hesaplamada kullanılan tablo yayınlamıştır. 10 yıllık major osteoporotik kırık olasılığını hesaplayan algoritma, sekonder OP, ülkeler içindeki etnik farklılıklar bu sistemin sınırlılıklarıdır.

2.6.6 Tanı Yöntemleri

Osteoporoz, kırık oluşana kadar asemptomatik seyredebilen bir hastalıktır. İlerlemiş vakalarda ağrı ve kırık gelişebilir. Kırık travmasız ve basit hareketler sonrası oluşabilir. Örneğin vertebra kırıkları sessiz de oluşabilir, eğilme sonrası bel ağrısı ve paravertebral spazm ile kendini gösterebilir. Kronik ağrı ile başvuran hastalarda postür bozukluğu ve buna bağlı spinal deformite ile de başvurabilir.

Tanı yöntemleri arasında görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal testler ve kemik biyopsisi yer almaktadır.

Primer OP hastalarında rutin laboratuvar tetkikler normal sınırlar içinde olsa da primer-sekonder OP ayrımı için mutlaka istenmelidir. Bunlardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum Ca ve fosfor(genellikle normaldir), total alkalen fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar testi istenebilir(senil OP'da hipokalsiüri).

Bunlar dışında ileri tetkik için PTH, TSH, T3, T4, 25(OH)D vit., LH, FSH, prolaktin, 24 saatlik idrar Ca ve Na, serum protein elektroforezi bakılabilir.

2.6.6.1 OsteoporozdaGörüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun derecesini, kırık riskini, kemik kayıp hızını ve tedavi etkinliğini belirlemede kullanılabilir.

1.Radyolojik yöntemler:

Bunlar: Standart radyografi, radyolojik fotodansitometri, kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), dijital görüntü işleme (DİP).

Standart radyografi, yerleşmiş OP'a bağlı gelişen kırıkları saptamada kullanılır. Rutin olarak pelvis ön-arka, torakal ve lumbosakral ön-arka ve lateral grafileri çekilir. Kemik kaybı vertebra, pelvis ve uzun kemiklerin metafizi gibi trabeküler kemiğin yoğun olduğu bölgelerde görülür, çünkü metabolik aktivite kortikal kemiğe göre daha yüksektir ve kemik kaybı burada başlar. Vertebrada crush, kama ve bikonkav deformitesi görülebilir ve bunların kırık olarak değerlendirilmesi için vertebra yüksekliğinin %20'den fazla azalması gerekir. KMY %30'unu kaybetmedikçe OP konvansiyonel grafide görülmez, o yüzden OP erken tanısında kullanılmaz.

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), kortikal ve trabeküler kemiği ayrı değerlendiren tek yöntemdir. Volümetrik (hacimsel) mineral yoğunluk ölçümü yapar (gr/cm^3), bunun sayesinde trabeküler kemiği analiz için izole edebilme yeteneği ile vertebral kemik kaybını saptamada en duyarlı yöntem haline gelmiştir. Artefaktlardan ve yumuşak doku kalsifikasyonlarından az etkilenme, üç boyutlu anatomik lokalizasyon sağlamak gibi avantajları da vardır. Dezavantajları yüksek radyasyon ve maliyettir(112).

2.Dansitometrik foton absorbsiyometri:

KMY ölçen yöntemlerden biri olan, OP teşhis, tedavi ve kırık riski hesaplanmasında kullanılır. Doğrulukpayı yüksek ve hepsi geleneksel radyografilerden üstündür.

Bunlar: single photon absorptiometry (SPA), dual photon absorptiometry(DPA), single-energy X-ray absorptiometry (SXA), dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA).

Single photon absorptiometry (SPA), kemik tarafından soğrulan radyasyon miktarı ölçümünü temel alır. Radioiodin (I_{125}) kaynağından çıkan fotonların enerji düzeyi sabit olduğundan kemik yumuşak doku ayrımını, kortikal trabeküler kemik ayrımını yapamaz. Yumuşak doku miktarı az olan önkol, kalkaneus gibi bölgelerde kullanılabilir(113).

Dual photon absorptiometry(DPA), iki foton hüzmelerinin iki farklı enerji ile ölçülmesine dayanır, bunun amacı yumuşak dokunun olumsuz etkisini ortadan kaldırmaktır. Enerji kaynağı olarak (Gd_{125}) kullanır. Femur ve omurga gibi çevresinde bol yumuşak dokusu olan bölgelerde kullanılabilir(113).

Single-energy X-ray absorptiometry (SXA), SPA'dan farklı olarak radyasyon kaynağı olarak I_{125} yerine tek enerjili x ışını kullanmasıdır. Ama SPA gibi yumuşak dokudan etkilenmektedir.

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) ise günümüzde en sık, en güvenilir ve altın standart olarak kullanılan yöntemdir. Radyoizotop olarak çift enerjili x ışını kullandığı için yumuşak dokudan etkilenmemekte ve vücuttaki tüm kemiklerin KMY değerlendirebilir. Omurgada standart olarak L1-L4, femurda femur boyun değerlendirilir. KMY'yi gr/cm^3 olarak ölçer. Dejeneratif değişiklikleri olan hastalarda yanlış sonuçlar görülebilir, bunun için lateral ölçüm tekniği ile vertebra cismi posterior elemanlardan ayrı olarak değerlendirilir. Her iki kalçanın ölçülen KMY, kalça kırığı riski belirlemede diğer bölgelerden ölçülen KMY'den daha üstündür ve dejeneratif değişikliklerden etkilenmemektedir(114). Ayrıca beden kitle indeksi 30'un üstünde olan hastalarda yağ dokusundan dolayı yanlış sonuçlar çıkabilir. Hızlı ve düşük miktarda x ışını kullanması avantajlarındandır fakat kortikal-trabeküler kemik ayrımını yapamamaktadır. Pahalı olması ve farklı markalar arasındaki yetersiz standardizasyon da dezavantajlarıdır.

DEXA ölçümleri T skoruna göre yapılır, sadece çocuklarda ve 65 yaş üstü hastalarda Z skoru önemli hale gelir. Z skoru -2.0 altında olan hastalarda sekonder OP araştırılmalıdır (115).

T skoru: Kemik kitlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kitlesi ile karşılaştırılmasının standart sapma (SS) olarak değerlendirilmesidir

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Genç erişkin ortalama KMY değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

Z skoru ise, hastanın kemik kitlesinin aynı yaş ve cinse göre referans değeri kıyaslanarak standart sapma olarak hesaplanmasıdır.

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Aynı yaş grubunun ortalama KMY değeri}}{\text{Populasyonun standart sapması}}$$

Dünya osteoporoz kurulunun önerisine göre, KMY ölçümleri bu hastalara yapılmalıdır:

1. 65 yaş üstü tüm kadınlara
2. Kırığı olan tüm postmenapozal kadınlar
3. 65 yaş altı olup 1 veya daha fazla risk faktörü olan tüm postmenapozal kadınlara
4. >3 ay steroid kullanımı
5. Primer hiperparatiroidizm
6. İnflamatuvar barsak hastalığı
7. Malabsorbsiyon
8. Nedeni bilinmeyen fragilite kırıkları
9. Hipogonadizm
10. Cerrahi menapoz
11. >2 risk faktörü olan postmenapozal kadınlar (kırık öyküsü, sigara, alkol, kahve tüketimi, kalsiyumdan fakir diyet, >2.5 cm boy kısalması, annede osteoporotik kırık öyküsü)

KMY sonucuna göre tedavi başlanması önerilen hastalar ise:

1. T skoru < -2.0 olan kadınlar
2. T skoru < -1.5 ve risk faktörü olan postmenapozal kadınlar

3. 70 yaş üstü ve mutiple kırığı olan kadınlara KMY ölçümü yapmadan da tedaviye başlanabilir

KMY ölçümü kontraendikasyonları ise: gebelik, ileri derece skolyoz, baryumlu tetkikler ve nükleer tıp incelemesi(116)(115).

3- Diğer tanı yöntemleri:

Manyetik rezonans (MRI): Üç boyutlu görüntüleme sağlayan, trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek için kullanılan yöntemdir. Kemik mikromimarisi hakkında detaylı bilgi verir ve şüpheli kırıkları tespit eder (117).

Kemik sintigrafisi: 99m teknesyum difosfonat kullanarak kemikte tutulan radyoizotop miktarını ölçer. Kemik fonksiyonu durumu ile ilgili bilgi veren bu yöntem, paget hastalığı, enfeksiyonlar, akut vertebra kırıkları, malign tümörler, hiperparatiroidi ve osteomalazide artış gösterir, ayırıcı tanıda yararlıdır(118).

FRAX:

KMY değeri, kırık riskini sadece bir yönden değerlendirdiği için ve diğer risk faktörleri göz önünde bulundurmadığı için, sadece KMY sonucuna bakılırsa çoğu kadına tedavi başlanmayacaktır. Dünya sağlık örgütü, klinik risk faktörlerine bakarak 10 yıllık kırık riskini hesaplayan algoritma yapmıştır. Ükelere göre 50-90 yaş arasındaki hastaların cinsiyet, boy, kilo ve risk faktörlerin yazılımıyla otomatik olarak hesaplayan program halindedir (Şekil 37).

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile on yıllık kırık olasılığını hesaplamak için, lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız.

ülke: Türkiye	Adı / ID:	Risk faktörleri hakkında
Anket:		
1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi Yaş: Doğum tarihi: Y: A: G:	10. Sekonder osteoporoz ☒ hayır ☐ evet	
2. Cinsiyet ☐ Erkek ☐ Kadın	11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü ☒ hayır ☐ evet	
3. Vücut ağırlığı (kg)	12. Femur boyunu KMY (g/cm ²) Seçiniz BMD	
Temizle Hesapla		



Vücut ağırlığı
biriminin çevrilmesi

Pound ☒ kg

Doğum tarihi

Şekil 37 : FRAX hesaplama aracı

2.6.6.2 Biyokimyasal Belirteçler

Laboratuar tetkikler ile primer – sekonder osteoporoz ayırımı, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerini saptamak, kırık riskini belirlemek ve tedavi seçimi ve etkinliğini değerlendirmek için yararlıdır.

Kemiğin hücre içi ve hücre dışı komponentlerinden kaynaklanan, peptidleri içeren biyokimyasal belirleyiciler yansıttıkları metabolik sürece göre: yapım ve yıkım belirleyiciler olarak ikiye ayrılır.

A- Kemik yapımın biyokimyasal belirteçleri:

Osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı şekilde sentezlenen belirteçlerdir

- 1- Serum Alkalen Fosfataz: aktivitesinin %95'inikemik (osteoblast) ve karaciğer oluştursa da plasenta ve intestinal kaynaklı izoenzimleri da vardır. Sağlıklı bireylerde total alkalen fosfataz yaklaşık %50'si kemik kökenlidir. Kemiğe spesifikalkalen fosfataz, osteoblastların membranında yer aldığı için osteoblast fonksiyonu, kemik yapımı ve mineralizasyonu gösterir. Postmenapozal dönemde kemik döngüsü arttığı için serum ALP normalin 2 katına kadar yükselebilir, paget,

osteomalazi, primer hiperparatiroidi durumlarında da artabilmektedir(119) .

- 2- Prokollajen Tip 1 Propeptid: Tip 1 kollajenin ekstrasellüler posttranslasyonel parçalanma sırasında C ve N terminal propeptidleri (PİCP ve PİNP) ayrılır. PİCP ve PİNP dolaşıma salınır. Tip 1 kollajen kemik matriksinin %90'ını oluşturduğundan kemik yapımını yansıtan önemli belirteçlerdir. Tip 1 kollajen cilt, kornea ve dentin gibi başka dokularda bulunsada turnoverı kemiktekine göre daha yavaş olduğundan PİNP, kemikte yeni sentezlenmiş tip 1 kollajeni yansıtmaktadır (120).
- 3- Osteokalsin: Kemik matriksin osteoblast tarafından sentezlenen en önemli non-kollajen proteindir. Kemik yapımı için spesifik olan bu proteinin bir kısmı matrikste hidroksiapitata yerleşirken, geri kalan kısmı (%50) dolaşıma katılır ve bu bölümü kemik yapımını yansıtır. Primer hipertiroidi, hiperparatiroidi, renal distrofi ve akromegali gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda düzeyi artar (121).

B- Kemik yıkımının biyokimyasal beliteçleri

- 1- Tip 1 kollajen N-Telopeptid (NTx) ve C-Telopeptid (CTx) yıkım ürünleri:

Tip 1 kollajenin spesifik peptid bölgelerinde (amino terminal ve karboksi terminal)sentezlenen çapraz bağlı telopeptidlerdir. NTx ve CTx kemik yıkımını gösteren en hassas testlerdir. Kollajen yıkımı sırasında çapraz bağların %40'ı piridinium çapraz bağları olarak salınırken, kalan %60'ı peptide bağlı çapraz bağları halindedir .Yıkım sırasında dolaşıma salınan bu telopeptidler, postmenapozal dönemde, paget, hiperparatiroidizm gibi durumlarda idrarla salınımı artarken, antirezorptif tedavi gören osteoporoz hastaların idrarında seviyeleri azalmaktadır (122).

- 2- Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRAP) Aktivitesi: Asit fosfataz kemik, prostat ve dalak gibi birçok organda bulunan lizozomal bir enzimdir. Osteoklastlar, asit fosfataz sayesinde kemiğin mineral

kısmını yıkar, dolayısıyla TRAP enzimi osteoklastların metabolik aktivitesini yansıtır (123).

- 3- Pridinolin ve Deoksiptidinolin çapraz bağları: Bunlar hücre dışı matrikste kollajeni stabilize eden çapraz bağlardır. Bu çapraz bağlar kemik ve kollajenin olgunlaşması sırasında oluşur ve yine kemik ve kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır. İdrarda yüksek seviyede saptanması kemik yıkımını gösterir. Deoksiptidinolin kemik yıkımına daha fazla spesifikken, pridinolin kırıkta da bulunur fakat kırıkta, tendon ve ligamentlerin turnoverı daha yüksek olduğu için her iki çapraz bağ da temel olarak kemik kaynaklıdır (120).
- 4- Hidroksiprolin: Kollajen aminoasit içeriğinin %14'ünü oluşturur, hücre içi prolinin posttranslasyonel hidroksilasyonu ile oluşur. Kollajen yıkımı sırasında oluşur. %90'ı karaciğerde metabolize olurken, %10'u idrarla atılır. Özgüllüğü düşük olduğundan az tercih edilmektedir.

2.6.7 Tedavi

Osteoporozdaki sorun yapım-yıkım arasındaki dengeyi yıkım lehine artması olduğu için tedavisi yıkımı inhibe etmek veya yapımı stimüle etmek üzerinedir. Kaybolan kemik kütlesinin yerine koyarak hastanın şikayetlerini gidermek ve dolayısıyla yaşam kalitesini arttırmak tedavinin ana amaçlarıdır.

Dünya sağlık örgütüne göre, T skoru -2.0 ve altında olan tüm hastalara spesifik osteoporoz tedavisi, T skoru -1.5 ve altında ve beraberinde osteoporoz için risk faktörü olan hastalara tedavi başlanmalıdır.

Tedavide kullanılan ilaçlar, rezorpsiyonu engelleyen ve yapımı arttıranlar şeklinde iki gruba ayrılır. Rezorpsiyonu engelleyen ilaçlardan bifosfonat, kalsiyum, D vitamini, östrojen, kalsitonin ve anabolik steroid. Formasyonu arttıran ilaçlardan parathormon, sodyum florür ve anabolik steroid.

A- Kemik yıkımını engelleyen ilaçlar:

- 1- Bifosfonat: Hidroksiapatit kristallerine bağlanarak osteoklast aktivitesini inhibe eder. Osteoklast asit ve lizozomal enzim üretimini inhibe ederek ve

apoptozunu uyararak etki gösterir .Postmenapozal dönem kırığı azaltmada ve erkeklerde steroide bağı osteoporoz önlemede etkili olduğı gösterilmiştir(124).Tedavide kullanımı onaylanan bifosfonatlar alendronat, ibandronat, zoledronat ve risedronat. Yan etkileri arasında atipik femur kırıkları, bazen ciddi olabilen inflamatuvar göz hastalıkları ve atriye fibrilasyondur. Beş yıldan fazla kullanımı önerilmez, yetmezlik kırığı ve bazen karşı taraf stres kırığına sebep olabilir.

- 2- Kalsiyum: Yaşam boyu kemik gelişimi için gereken en önemli mineraldir. Vücutta %99'u hidroksiapatit şeklinde depolanır. Postmenapozal dönemde östrogen azalmasına bağı kemik kütlesi azalır ve normalden çok kalsiyum salınır. İlk birkaç yıl kalsiyum desteğine ihtiyaç duyulmasa da takip eden 5 yılda ihtiyaç artar. Kortikal kemiğe daha çok etkili olduğı gösterilmiştir. Osteoporotik kırığı olan hastalarda önerilenin altında kalsiyum ve D vitamini aldığı, takip eden dönemde kalsiyum takviyesi aldıktan sonra KMY üzerindeki pozitif etkisi daha fazla olduğı gösterilmiştir (125).
 - 3- D vitamini: Kalsiyum ve fosforun ince barsaktan emilimini sağlar. Diyetle ve güneş ışığına maruziyet ile alınabilir. D vitamini yetersizse PTH artarak osteoklastik kemik yıkımı artar. Günlük alınması gereken doz 200-400 IU (idame) iken, tedavi için 400-1000 IU alınması gerekir.
 - 4- Kalsitonin: Tiroid C hücrelerinden salgılanır, osteoklast aktivitesini doğrudan inhibe eder. Nazal olarak günlük dozu 200 IU.
- A- Kemik formasyonu arttıran ilaçlar:
- 1- Parathormon: Sürekli intravenöz uygulaması kemik yıkımını artırırken, aralıklı uygulaması kemik kütlesini arttırmaktadır.Teriparatid rekombinant paratiroid hormon olup postmenapozal osteoporoz tedavisinde tek anabolik ajandır. Bu anabolik etki direk osteoblast uyarımı ile kemir formasyonu ve trabeküler kemik kütle arttırması ile olur ve yüksek kırık riski olan postmenapozal kadınlarda kullanılabilir.

2.7 OSTEOARTRİT

Erişkin nüfusta fiziksel disabiliteye yol açan en sık hastalıktır. En sık kalça ve dizi tutan osteoartrit, primer eklem kıkırdak yapısını tutar, son döneminde kıkırdakta kalsifikasyon, subkondral kemik, kapsülü ve sinoviyayı da etkileyen kronik dejeneratif, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir hastalıktır(126).

Ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açarak hastanın hayat kalitesini bozar. Dünyada 250 milyon insan etilenmiştir. Genel prevalansı yaklaşık %14 ve yaşla, aşırı kiloyla progresyon gösterir.

2.7.1 Osteoartritte Patofizyoloji

Kondrositler, sitokinler ve büyüme faktörler ve inflamatuvar mediatörler gibi mekanik kuvvetlere ve yapısal değişikliklere yanıt verebilecek yetenektedir. Kıkırdak matriksin en önemli makromolekülleri kollajen ve proteoglikanlar (agregan)'dır. Osteoartrit bu elemanların dejenerasyonu ile başlar.

Kıkırdığın proteoglikan içeriğinin azalması ile su içeriği artar, matrikste su artınca gerilme artar ve difüzyon engellenerek kondrositlerin beslenmesi azalır. Kondrositlerin çoğalma yeteneği olmaması nedeniyle kaybolan ara maddenin yerine koymaya çalışır. Osteoartrit'te ayrıca kondrositler inflamatuvar sitokinleri salgılar ve bunlar; kollajen yapımını azaltır, NO gibi inflamatuvar mediatörleri uyarır, proteazların (matriks metalloproteinaz) dejenerasyonunu artırır, sinoviyal enzimlerle de beraber proteoglikan yapımını daha da azaltır, matriks yıkımı hızlanmış olur(127).

Sinoviya ve kondrositte sentezlenen birçok büyüme faktörü ve sitokin mevcuttur. Bunların başında hayvan çalışmalarında kıkırdak kaybını önlediği gösterilen IL-1 vardır (128). TNF- α da IL-1'a benzer etkiye sahiptir ve NO ve BMP2 gibi sitokinleri de uyarırlar. BMP2 anabolik aktiviteyi uyarırken, NO agregan sentezini inhibe eder ve proteinazların aktivitesini artırır. TGF- β ve IGF de kondrosit anabolizmasında görev alır. Bu sitokinler sinovya yolu ile salınır ve kondrosit yıkımını artırır, onarım kabiliyetini düşürür (129).

Birçok çalışmada NF-KB sinyalinin inflamasyon gelişiminde rol aldığını, sinovya hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar hücrelerin etkilerine aracılık

ettiğini ve osteoartrit gelişimini modüle ettiğini, ayrıca mekanik yüke karşı verilen cevabı düzenlediğini göstermiştir(130).

Osteoartritin ana özelliği anti-inflamatuar ve proinflamatuvar, anabolik, antikatabolik ve antiapoptotik aktiviteler arasındaki dengesizliklerdir ve bunun sonucunda eklem kartilaj kaybıdır.

Bu patolojik süreç hyelin eklem kıkırdağın fokal kaybı ile başlar. Bunu subkondral skleroz, osteofit oluşumu, hafif sinovtin neden olduğu kapsülde gerilme ve bazen menisküs dejenerasyonu takip eder. Eklem hasarını açıklayan çok fazla yolak tarif edilmiş olup, hasarın başlangıcı koruyucu mekanizmaların bozulmasına bağlıdır. Bunlardan sinoviyal sıvı eklem yüzeyleri arasında sürtünmeyi azaltır ve kaygınlık özelliğini ürettiği lubrisin tarafından sağlanır. Ligamentlerde duyuşal afferenti olan mekanoreseptörler yer alır ve eklem hareket açıklığı arttığında kas ve tendonlar koruyucu mekanizma olarak uygun gerimi sağlamaya çalışır, ekstremitenin uygun güç ve ivmede hareketi gerçekleşir. Subkondral kemiğin de şok absorpsiyon etkisi mevcuttur. Yani osteoartrit sadece kıkırdağı değil, kemik, kapsül, ligament ve sinoviyayı da etkiliyor.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda osteoartrit patolojisinde inflamasyon yollarının merkezi yolu olduğu gösterilmiştir. Sistemik ve lokal inflamasyonun salınan proteolitik enzimlerin hasarlı protein sayısını artırıp eklemdaki yapısal hasarı daha da arttırmaktadır. Sinoviyal inflamasyonun da rol aldığı ve bunun gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden aktive edilmiş makrofajların da yer aldığı düşünülmektedir.

İlk patolojik değişiklik eklem kıkırdağında veya subkondral kemikte şeklinde iki hipotez olsa da kıkırdaktan başladığı çoğunlukla kabul edilir. Zaman içinde tekrarlayan mikro veya majortravmalar sonucunda kondrosit yapım-yıkım arasındaki denge bozulur, kıkırdak metabolizması hızlanır, yeni enzim ve matriks molekülleri sentezlenir (örn: parçalanmış agregan tip 2 kollajen) ve sinoviyaya ve kıkırdak yüzeyine salınır, buradaki kollajen tip 2 azalır ve hasarlanma başlar. Bu katabolik sürecin sonucunda kondrositler apoptozise girer ve geri dönüşü olmayan dejenerasyon gerçekleşir (119).

Diğer görüşte subkondral kemik daha zayıf vasküler yapıda olduğu ve poroz olmayan bir kemik olduğu için daha önce hasarlanır, mikrokırıklar sonrasında kallus oluşur ve remodeling olur ve bu da kemiğin daha sert ve dolayısıyla şok absorpsiyon etkisi azalır ve her stres kırıkdağa binerek hasara dönüşür (119).

Genç hastalarda ise postravmatik osteoartrit, artmış olan mekanik stresin oksidatif stres yolla kırıkta hücre yaşlanmasını hızlandığı düşünülür. Bu oksidatif stres yolağın önemli komponenti sitokinlerle beraber salgılanan katabolik etki eden, kollajen sentezini inhibe eden ve apoptozu indükleyen NO'dur. Bu yüzden osteoartritte kondrositler yüzeylerinde İNOS eksprese eder. Ayrıca kompresyona bağlı gelişen mekanik stres, kondrositlerde NO sentetaz ekspresyonunu artırır, böylece NO üretimi artar ve kondrosit yıkımı hızlanır.

2.7.2 Risk Faktörleri

Osteoartrit, mekanik, biyokimyasal ve enzimatik faktörlerin etkileşimi ile oluşur, fakat bu mekanizmayı tetikleyen neden genellikle idiyopattır .Bu şekilde oluşan osteoartritte genetik ve çevresel faktörler birleşerek karmaşık mekanizma ile oluşur (131).

Fakat ekstremiteler dizilim bozukluğu, travma, mekanik stres (obezite), enfeksiyon ve romatolojik hastalığına bağlı sekonder olarak da oluşabilir.

En önemli risk faktörü yaştır ve yaş arttıkça osteoartrit prevalansı belirgin şekilde artar. 30-39 yaş arasında prevalans %1.6 iken, 80 yaş üzerinde %35'tir. Cinsiyet de önemli bir risk faktördür. Tüm yaş gruplarında kadınlarda prevalans %15 iken, erkeklerde %12'dir.Obezite, hipertansiyon, depresyon, KOAH ve epilepside de osteoartrit prevalansı artmaktadır (132).Geçirilmiş labrum, menisküs veya ligament yaralanması ve kuadriceps kas güçsüzlüğün de önemli risk faktörlerindendir. D vitamin eksikliğinin de kemik ve kırıkta metabolizmasında aldığı rolden dolayı risk faktörü olduğu düşünülmekte(133).

Osteoporoz, ovariektomi ve glukokortikoidleri içeren kombine bir çalışmada epidemiyolojik veriler ve östrojen eksikliğinin osteoartrit gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır(134).

Osteoporoz ve osteoartrit arasında ters ilişkinin olduğu, ilk kez Foss tarafından bahsedilmiştir. Foss ve Byers, 140 osteoporotik kalça kırığı olan hastanın sadece 3'ünde osteoartrit bulgusu saptamıştır. Osteoartrit'li hastalarda daha yüksek KMY değerinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (2)(135).

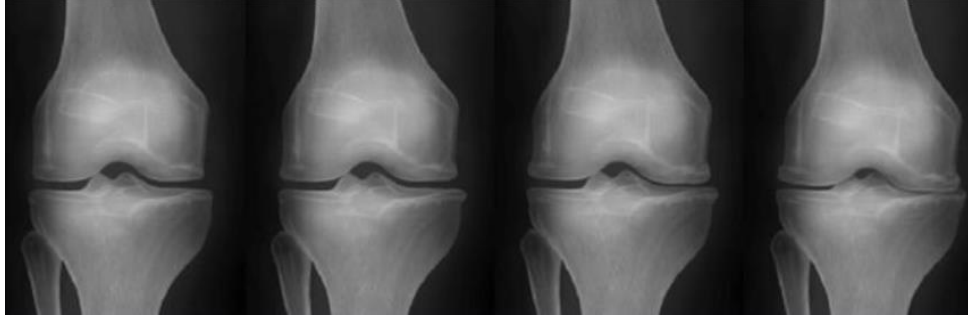
2.7.3 Klinik ve Tanı

Hastanın hikayesi ve klinik muayene ile tanı konur. Primer osteoartritte şikayetler 40'lı yaşlardan önce pek görülmez ve yaş ilerledikçe artar, genç yaşta ağır osteoartrit sekonder etiyolojik faktörleri düşündürmeli. Primer osteoartritte tutulması beklenmeyen ve sekonder osteoartrit araştırılması gereken atipik eklemler; el ve ayak bilekleri, dirsek, glenohumeral eklem, metakarpofalangial ve metatarsfalangial eklemlerdir(136).

Şikayetler aktivite ile şiddetlenen eklem ağrısı, tutukluğu ve hareket kısıtlılığı ile başlar. Bu ağrı özellikle dinlenme sonrası başlar, sabah yataktan kalkmakta zorlanma ve tutukluk, eklem şişliği ve instabilitesi de eşlik edebilir. Başvurma nedeni ağrıdır. Ağrı başlangıç evrede eklem kullanılması ile olsa da ileri evrelerde sürekli olur ve geceleri uykudan uyandırır. Ağrı ayrıca gluteal bölgeye veya dizlere de yansıyabilir.

Tanıyı doğrulamak için ve ayırıcı tanı için röntgen istenmelidir. En hassas test olmasa da en faydalı ve en çok kullanılan tanı yöntemidir. Genellikle şikayetler çıkmadan önce de radyolojik bulgu bulunur, bu nedenle şikayeti olmayan hastalarda radyolojik bulgu saptanması (örneğin eklem daralması) risk faktörü olarak nitelendirilir. Ağrı ile radyolojik bulgular arasında korelasyon yoktur.

İlerleyen osteoartrit dönemlerinde asimetric eklem daralması, subkondral skleroz ve kist, osteofit ve dizilim bozukluğu görülebilir. Direkt grafi sonuçlarını değerlendiren sınıflama sistemleri arasında en çok kullanılan sistem Kellgren Lawrence sınıflamasıdır (Şekil 38) (137).



Şekil 38 : Kellgren Lawrence evrelemesi

Grade 1: Minimal osteofit ve şüpheli bulgular

Grade 2: Belirgin osteofit, eklem aralığı normal

Grade 3: Eklem aralığı orta düzeyde daralmış

Grade 4: Eklemde belirgin daralma ve subkondral skleroz

Sintigrafi ise kırıkta kaybını, osteoblastik aktiviteyi ve vasküler reaksiyonu radyolojiye göre erken göstermektedir.

Bilgisayarlı tomografiklemen inflamasyon durumunu ve yumuşak doku durumunu değerlendirir.

Magnetik rezonans (MR) da osteoartrit progresyonunu izleyebilen noninvazif yöntemdir (3).

Laboratuar olarak osteoartrite özgü beliteç olmamakla beraber, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Kan sayımı, idrar analizi, sedimentasyon hızı ve romatizmal beliteçler genellikle normaldir. CRP ise sinovitten dolayı hafif artabilir fakat genellikle normaldir.

Son yıllarda kırıkta patolojilerini saptamak için birkaç beliteç tariflanmıştır. Bunlar kollajen veya ekstraselüler matriks oluşturan protein yapısında olabilir, aynı patolojinin farklı evrelerinde artabilir veya azalabilir(3)(138).

A-Yapım ile ilgili beliteçler:

- 1- Nterminal propeptid tip 1 prokollojen (PINP) ve C terminal propeptid tip 1 prokollojen (PICP): Kalça osteoartritinde eklem hasarı ve semptomları ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir(139).
- 2- Osteokalsin: Osteoartrit'te %36 oranında düştüğü, total WOMAC skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(140).
- 3- C propeptid tip 2 kollagen (PIICP) ve N propeptid tip 2 kollagen (PIINP):Kıkırdak dokuda en fazla bulunan proteindir ve tip 2 kollagen hakkında bilgi veren kıkırdak yapım belirtecidir. Osteoartritte serum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (141).

B-Yıkım ile ilgili belirteçler:

- 1- C terminal telopeptid tip 1 kollajen (CTX-1) ve N terminal telopeptid tip 1 kollajen (NTX-1): CTX-1 seviyesi osteoartritte %38 oranında azalıyor (133), kondrotin sülfat tedavisi sonrası ise seviyesi düşse de radyolojik olarak osteoartrit şiddeti ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (3)(142).

2.7.4Kalça Osteoartriti

Osteoartritten etkilenen ikinci en sık büyük eklemdir. Hastalar ağrı ve hareket kısıtlılığı ile başvurur. Top-yuva şeklinde ve sinoviyal bir eklem olan kalça eklemi, geniş bir hareket açıklığına sahiptir ve osteoartritinde hayat kalitesi ciddi şekilde etkilenir.

İdiopatik osteoartrit tipte femur boyunun artmış anteversiyonu suçlanmaktaysa da, obezite ve ağır iş yapanlarda da prevalans artmıştır (143)(144)(145).İdiopatik tipte osteopeni görülmezken,osteofit ve subkondral tutulum beraber görülür. Ayrıca bu tipte femur başının hareket yönüne göre tutulum yönüne göre superior ve medial olarak iki tipe ayrılır.Süperior tip osteonekrozda görülen veeksentrik kıkırdak tutulumu görülürken, medial yönündeki hareket konsantrik (global, aksiyel) kıkırdak tutulumuna sahiptir ve romatoid artrit, septik artrit gibi hastalıklarda görülür.

Sekonder osteoartrit nedenlerinden ise osteonekroz, sepsis, travma, gelişimsel kalça displazisi ve perthes sayılabilir(146). Tutulum genellikle unilateral görülse de hastaların %20'sinde 8 yıl içinde diğer kalça da tutulur (147).

2.7.5 Tedavi

Osteoartritte tedavideki amaç, hastanın fiziksel aktivitesini restore etmek, ağrıyı azaltmak ve yapısal komponentlerin (kıkırdak, kemik, ligament vs.) hasarını önlemek veya yavaşlatmaktır. Bunun için farmakolojik, nonfarmakolojik veya cerrahi yöntem kullanılabilir.

2.7.5.1 Nonfarmakolojik Tedavi

Temel olarak hasta bilgilendirilmeli ve eklemi koruma hakkında, dolayısıyla ağrıyla başa çıkma hakkında eğitilmelidir. Kilolu hastalar kilo vermeleri için motive edilmeli, ayakta ve diz üstü çökmekten kaçınılmalı, fiziksel aktiviteyi arttırmak için aerobik, kas güçlendirme egzersizleri gösterilmeli veya gerekirse koltuk değneği kullanılmalı. Lateral kamalı tabanlıklar medial gonatrozlu hastalarda ağrıyı azaltabilir. Transkütanoz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), akupunktur, lokal soğuk-sıcak uygulamaları ve ultrason ağrıyı azaltmada faydalı olabilir(148).

2.7.5.2 Farmakolojik Tedavi

İlk basamak analjezik tedavi parasetamoldur. Oral nonsteroid antiinflamatuvarlar parasetamoldan daha etkilidir fakat gastrointestinal sistem rahatsızlığı olanlarda proton pompa inhibitörlerle kullanılmalı veya selektif COX2 ajanlar kullanılmalıdır. Ayrıca bu grup ilaçta kardiovasküler hastalığı olanlarda dikkatli olunmalı. Parasetamol da yüksek dozda kullanılırsa nonsteroid antiinflamatuvarlarla aynı üst gastrointestinal sistem yan etkilerine sahip olabilir(149). Topikal nonsteroidler de ağrı ve tutukluk azaltmasında adjuvan olarak kullanılabilir.

Tedavi için net bir endikasyonu olmayan grup hastada semptomatik tedavi için kondroidin sülfat, hiyalüronik asit ve glukozamin sülfat gibi yavaş etkili ilaçlar kullanılabilir. Bunların kıkırdığı modifiye etme etkisini de gösteren çalışmalar olduğu gibi, örneğin Diaserin'in IL-1'i inhibe edip kıkırdak

lezyonun gelişimini azalttığı gösteren çalışmalar da mevcut fakat vaka sayısı yetersizliğinden anlamlı bulunamamıştır (142)(143).

İntraartiküler kortikosteroid'ler hızlı etkili (1 hafta içinde etkili) semptomatik tedavide tercih edilen yöntemlerdendir ve 3 ayda bir, yılda maksimum 4 kez kullanılabilir, bu yüzden kısa süreli tedavide kullanılabilir. İntraartiküler hyaluronat enjeksiyonları daha uzun etkili semptomatik etkiye sahiptir (150).

2.7.5.3 Cerrahi Tedavi

Konservatif tedaviye rağmen ağrı ve disabilitesi devam eden hastalarda eklem replasmanı düşünülmeli. Bunlar amacına göre üç grupta incelenebilir: 1. Semptomatik (ör: artroskopik debridman), 2. İlerlemeyi önlemek (ör: osteotomi) 3. İlerlemişse artroplasti. Artroskopik debridman ve lavajla sinovite neden olan yapıları ve hücreleri temizlemek, eşlik eden meniskal yaralanmaları temizlemek veya onarmak için kullanılabilir. Eklem koruyucu cerrahi ve osteotomiler tek kompartmanlı osteoartritlerde eklem replasmanını on yıl geciktirebilir.

Artroplasti ise ağrıyı azaltmak ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak için altın standarttır. Şiddetli radyografik bulgu varlığında ve hastanın cerrahi isteğiyle yapılmalı (143).

3- MATERYAL-METOD

Girişimsel olmayan etik kurul tarafından 06.03.2020 tarih ve 2020/3 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra uzmanlık tezinin tamamlanmasına yönelik klinik çalışmalara başlandı. Çalışma Haziran 2020 ile Aralık 2020 arasında yapıldı.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran, osteoporoza bağlı kalça kırığı gelişen ve kalça artroplastisi planlanan 24 hasta, ileri koksartrozu olan ve kalça artroplastisi planlanan 15 hasta dahil edilmiştir. Hastalar öncelikle bilgilendirilmiş ve Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanan bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Kalça kırığı veya ileri düzey koksartroz nedeniyle kalça artroplastisi planlanan tüm hastalar dahil edilmiştir. Bilinen aktif veya geçirilmiş malignitesi olan hastalar dışlanmıştır. Komorbitesi veya uzun süreli ilaç kullanımı olan hastalar ise not edilerek dahil edilmişlerdir.

AMELİYAT SONRASI YAPILAN TETKİKLER

Biyokimyasal Materyal-Metod

Hasta grubuna ait kan örnekleri operasyon gününde alındı ve antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınarak bekletilmeden 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Serum örnekleri -20 derecede çalışma gününe kadar saklanmıştır.

İnsan serum prokollajen-terminal peptid (PINP) ve tip I kollajen C-terminali telopeptid (CTX-1) düzeyleri ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai Korain Biotech Co., Ltd. Shanghai/China) kit, Thermo Scientific Multiskan FC Mikroplate (ThermoFisher Scientific Instruments Co. Ltd. Shanghai/China) okuyucu ile 450 nm'de çalışılmıştır. Sonuçlar sırasıyla ng/L ve ng/mL olarak verilmiştir.

AMELİYAT YÖNTEMİ

Ameliyatlar lateral dekübit pozisyonda, Hardinge yaklaşımı ile uygulanmış ve dört cerrahtan biri tarafından yapılmıştır (ÖÖ, GM, MNK, MY).

AMELİYAT SONRASI YAPILAN İŞLEMLER

Hastalara postoperatif 2. haftada kemik mineral ölçümü (KMY) Dual Enerji X-ışını Absorbsiyometri (DEXA)(HOLOGİC 4500 A)kullanarak ve T ve Z skorları hesaplanarak yapıldı.

Ameliyat sırasında rezeke edilen femur başları Afyon Sağlık Bilimleri Üniversite hastanesi Histoloji Ana Bilim Dalına incelenmek üzere gönderilmiştir. Numunelere aşağıdaki işlemler uygulanmıştır.

3.5HİSTOLOJİK MATERYAL-METOD

3.5.1 Histolojik İnceleme İçin Dokuların Hazırlanması

Hastalardan alınan doku örnekleristandart olarak femur başı subkondral bölgeden alındıktan sonra ışık mikroskobi incelemesi rutin parafin takip prosedürü uygulanmak üzere %10'luk formaldehit solüsyonu içinde fikse edildi. Fiksasyonu biten dokular parafin kesit alınabilmesi için 0,5 cm'lik parçalar halinde küçültülerek dekalsifikasyon solüsyonu içerisinde kontrollü şekilde yaklaşık 2 hafta boyunca dekalsifikasyon işlemine tabi tutuldu. Dokuların yumuşaklığı iğne batırarak test edildi ve dekalsifiye olmuş yumuşak dokular histolojik doku takibi için hazırlandı. Doku takip işlemleri (Leica TP 1070) doku takip cihazı kullanarak artan alkol serilerinden geçirildi ve dokular şeffaflaştırıldı (Tablo 2). Takibi biten dokular parafin içerisinde bloklanarak kesit alma işlemi için hazırlandı.

İŞLEM VE KİMYASAL	SÜRESİ
Akar su	1 gece
%60'lık Alkol	1 sa
%70'lik Alkol	1 sa
%80'lik Alkol	1 sa
%96'lık Alkol	1 sa
%100'lük Alkol	1 sa
%100'lük Alkol	1 sa
Ksilen-alkol	30 dk
Ksilen I	1 sa
Ksilen II	1 sa
Ksilen-parafin	30 dk
Parafin I	1 sa
Parafin II	1 sa
Gömme	

Tablo 2 Doku takibi prosedürü

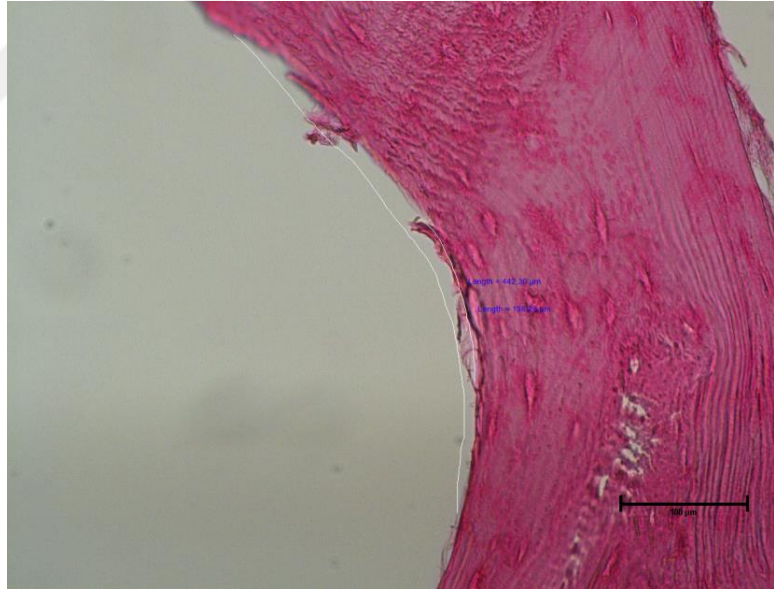
3.5.2 Histolojik Kesitlerin Hazırlanması

Bloklar halinde kesit işlemi için hazırlanan dokulardan mikrotom (Thermo Shandon Fnesse) kullanılarak 6-7µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler 1 gece etüvde bekletilerek deparafinizasyon işlemi gerçekleştirildi ve ksilen solüsyonunu koyularak şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Histolojik boyamalar için hazırlanan dokular hematoksilen-eozin ve massontrikrom boyama yöntemleri kullanılarak histolojik olarak boyandı ve ışık mikroskopunda (Eclipse E-600 Nikon, Tokyo, Japonya) değerlendirildi.

3.5.2.1 Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü

- Deparafinizasyon;
 - Dokular parafinden temizlenmeleri için bir gece 65 °C lik etüvde bekletildi.

- 2 saat ksilen solüsyonunda bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon;
 - Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dakika
- Boyama;
 - Hematoksilen 3 dakika (Bekletme sonrasında akarsuda bolca yıkandı.)
 - Eozin 1,5 dakika
- Dehidratasyon;
 - Artan alkol serisinde bekletilmeksizin yıkama işlemi yapıldı.
 - Ksilen solüsyonunda bekletildi.
- Kapatma ksilen bazlı entellan medyumuna ile kapatıldı.

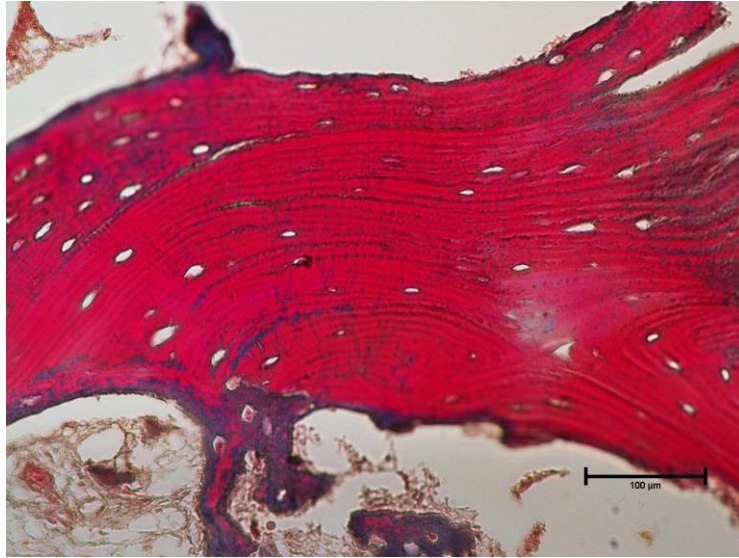


Şekil 39 : Hematoksilen-Eozin boyama sonrası kesit örneği

3.5.2.2 Masson Trikrom Boyama Prosedürü

- Deparafinizasyon;
 - Dokular bir gece 65 °C lik etüvde parafinden temizlenmeleri için bekletildi.
 - Ksilen solüsyonunda 2 saat bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon;

- Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dk bekletildi.
- Boyama;
 - Weighert's çalışma solüsyonunda 10 dk (Bekletme sonrasında akarsuda 10 dk yıkandı.)
 - Biebrich Scarlet-Asit Fuksin'de 15 dk bekletildi.
 - Distile su ile yıkandı.
 - Fosfomolibdik Asit -Fosfotungstik Asit içinde 15 dk bekletildi.
 - Kesitler yıkanmadan Anilin Mavisinde 5 dk bekletildi.
 - Distile su ile yıkandı.
 - Asetik Asit çözeltisinde 1 dk bekletildi.
 - Distile su ile yıkandı.
- Dehidratasyon;
 - Artan alkol serisinde bekletilmeksizin yıkama işlemi yapıldı.
 - Ksilen solüsyonunda bekletildi
- Entellan ile kapatıldı.



Şekil 40 : Mason trikrom boyama sonrası kesit örneği

3.5.2.3 Dokuların İmmünohistokimyasal Yöntemle İncelenmesi

Çalışma dokularından 6-7 µm kalınlığında kesitler polilizin kaplamalı lamlara üzerine alındı. Dokuların lamalar üzerine iyice

yapışmasını sağlamak amaçlı 48 saat boyunca açık havada kuruldu. İndirek İmmunohistokimya boyaması için hazırlık aşamasına tabi tutuldu.

İmmunohistokimya yöntemi

- Deparafinizasyon
 - Kesitlere bir gece 65 °C lik etüvde deparafinizasyon işlemi uygulandı.
 - 2 saat ksilene solüsyonunda artık parafinden temizlendi ve şeffaflaştırma yapıldı.
- Rehidratasyon;
 - Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - Distile suda 5 dk bekletildi.
- Antijen Retrieval;
 - Tripsin enziminde 15 dk oda ısısında bekletildi.
 - 2 kez PBS (Sigma, LOT:SLBLOO82V) ile yıkandı
- %3 Metanol + Hidrojen peroksitte 12 dk bekletilerek preparatlarda peroksidaz aktivitesinin kaldırılması sağlandı.
 - 2 kez PBS ile yıkandı.
 - Hidrofobik kalem (PAP-PEN) ile dokuların çevresi çizildi.
- Sekonder HRP kit içindeki, Protein blok solüsyonu damlatılıp 10 dk oda sıcaklığında bekletildi ve zemin boyamasının giderilmesi sağlandı.
 - PBS ile yıkandı.
- Primer antikor ile işaretleme;
 - NF-kappa B (SC-8008), Kaspaz 3 (SC-56053), Sparc (SC-73472), Osteopontin (SC-21742), Osteokalsin (SC-365797) ve Decorin (SC- 73896) antikorları ile 1:100 oranında seyreltilerek lamaların uygulandı.
 - +4 °C 1 gece inkübe edildi.
 - 3 kez PBS ile yıkandı.
- Sekonder Antikor ile Boyama

- Kit içinde yer alan “Primary Antibody Enhancer solüsyonu ile kesitler 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- 2 kez PBS ile yıkandı.
- Kit içinde yer alan “HRP conjugate”damlatılıp oda sıcaklığında 30 dk bekletildi.
- 4 kez PBS ile yıkandı.
- Renklendirme;
 - AEC single solüsyon damlatılıp 10-12 dk oda sıcaklığında bekletildi.
 - 2 kez PBS ile yıkandı.
- Zıt Boyama
 - Mayers Hematoksilen’de 2 dk bekletilerek zıt boyama yapıldı.
 - 2 kez distile su ile yıkandı.
- Kapatma
 - Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatılması.

Yapılan immunohistokimyasal boyama sonrasında H-score hesaplaması yapılarak boyanma şiddetleri değerlendirilmiştir ve gruplar arasında karşılaştırmalı olarak yorumlanmıştır.

H-SKOR DEĞERLENDİRMESİ:

H skoru steroid reseptörlerine uygulanabilen nükleer immünreaktivite derecesini değerlendiren bir yöntemdir. Boyanma şiddeti en kuvvetli olan hücre +3, daha az boyanan +2, soluk boyanan +1 ve boyanmayan hücelere 0 değerleri verilmiş, her bir preparat için 500 hücre sayılarak puanlama yapılmıştır. Bu skor aşağıdaki formülle elde edilebilir:

3x güçlü boyanmış çekirdek yüzdesi + 2x orta derecede boyanmış çekirdek yüzdesi + zayıf boyanmış çekirdek yüzdesi, 0 ile 300 aralık verir (151).

Histolojik boyamalar kullanarak osteoklast hücreleri ışık mikroskopunda görüntülendi. Osteoklast hücre yüzey alanı ve toplam yüzey alanı her hasta için 5 kesit halinde hesaplandı. Daha sonra 5 kesitteki osteoklastların yüzey alanları

toplandı ve kesitlerdeki toplam hücre yüzey alanlarına(yine toplandıktan sonra) oranlandı (152).

Toplam yedi adet immünohistokimyasal antikor kullanarak her hasta için üçer kesit alıp üçer kez H skoru hesaplandı. Osteopentin ve osteokalsin kemik yapımında rol alan ve ekspresyonun az olması osteoporozu ve trabeküler kemik tutulumunu gösterdi. SPARK (diğer adıyla osteonektin), kemik mineral formasyonunu göstermektedir.Decorin ise kollajen yapısını düzenleyen ve eksikliğinde kollajen yapısı bozukluğu ve dolayısıyla osteoporoz görülmekte.NF-kappa ise inflamasyon ve osteoartrit göstergesi olarak kullanıldı.kaspaz-3 osteoblast apoptozisinde yer alan ve osteoartrit, osteonekroz durumlarında ekspresyonu artar(153)(154).

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik veriler frekans ve % şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İki bağımsız grubu karşılaştırırken, parametrik koşullar sağlandığı durumlarda T testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi, üç ve üzeri bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırırken parametrik koşullar sağlandığında ANOVA, parametrik koşullar sağlanamadığı koşullarda Kruskal Wallis testi uygulandı. Katografik verilen gruplar arasında yüzde dağılımını karşılaştırırken Ki Kare testi kullanıldı. Tüm veriler SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 22.0 paket bilgisayar programına girildi. Bilimsel değerler bu program üzerinden değerlendirildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p<0.05$ den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmadaki 39 hastanın 24'ü (%61,53) osteoporotik kırık grubunda, 15'i (%38,46) osteoartrit grubundaydı.

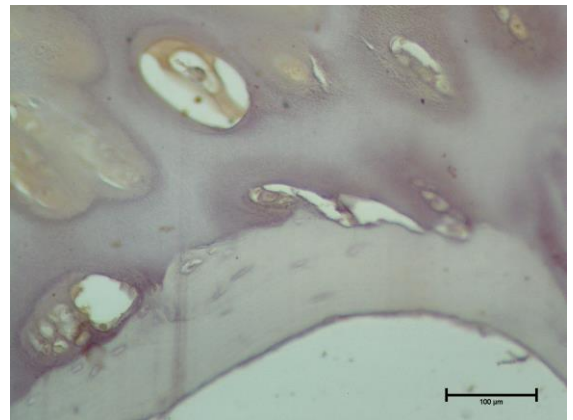
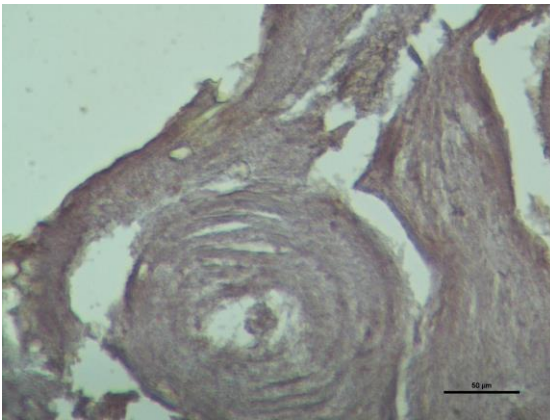
Hastaların 18'i (%42,9) erkek, 24'ü (%57,1'i) kadın cinsiyettedir. Osteoporotik kırık grubundaki (n=24) hastaların 10'u (%41,7) erkek, 14'ü (%58,3) kadındır. Osteoartrit grubundaki hastaların (n=15) 7'si (%46,7) erkek, 8'i (%53,3) kadındır.

Hastaların ortalama yaşı $72.48 \pm 11,945$ 'ti. Osteoporotik kırık grubunda (n=24) ortalama yaş $80,25 \pm 6,456$ (68-93)iken,osteoartirt grubunda (n=15) ortalama yaş $63 \pm 9,485$ (35-73) idi.

Osteoporotik kırık grubundaki hastaların ortalama yaşı osteoartrit grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000$).

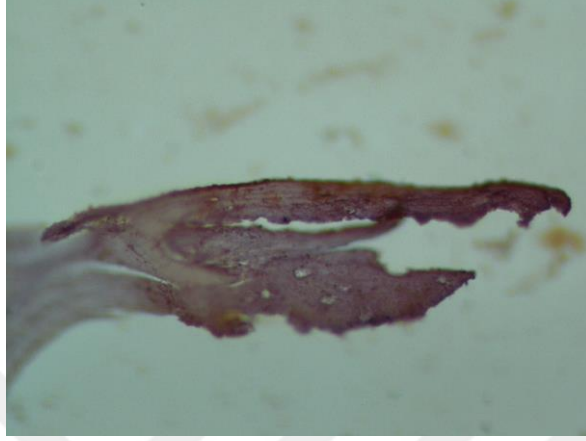
Osteoporotik kırık grubundaki 24 hastanın tamamının DEXA sonucu osteoporoz ile uyumluyken, osteoartrit grubundaki 15 hastanın 3'ünün (%20) DEXA sonucu osteoporoz ile uyumluydu.

İmmünohistokimyasal incelemeler sonucunda, NFκB değeri osteoporotik kırık grubunda daha yüksekti ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($P= 0,001$).



Şekil 41 :Solda : NFκB sonrası osteoporotik kırık grubundan bir hastanın (81 yaş erkek) görüntüsü, Sağda: osteoartrit grubundan bir hastanın (67 yaşında erkek) NFκB görüntüsü

Kaspaz-3 de aynı şekilde osteoporotik kırık grubunda daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,031$).

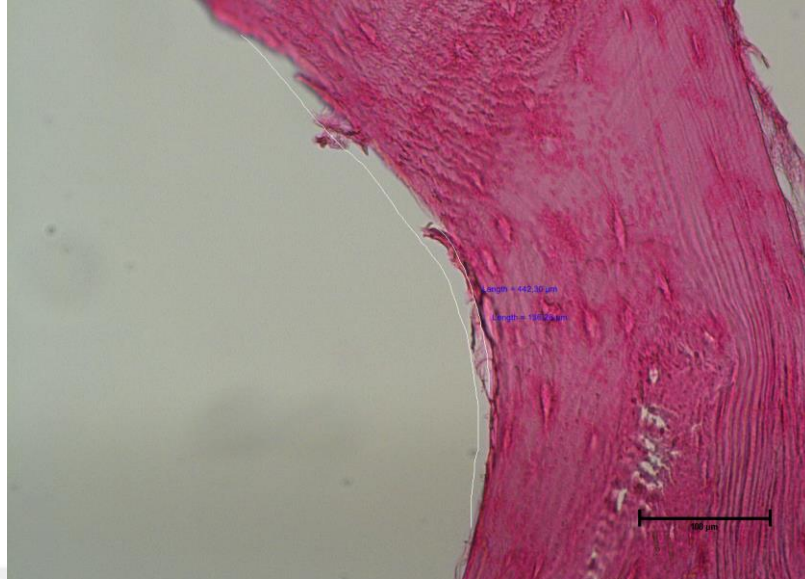


Şekil 42 : Osteoporotik kırık grubunda bir hastanın (87yaş kadın) kaspaz-3 antikorunu sonrası görüntüsü

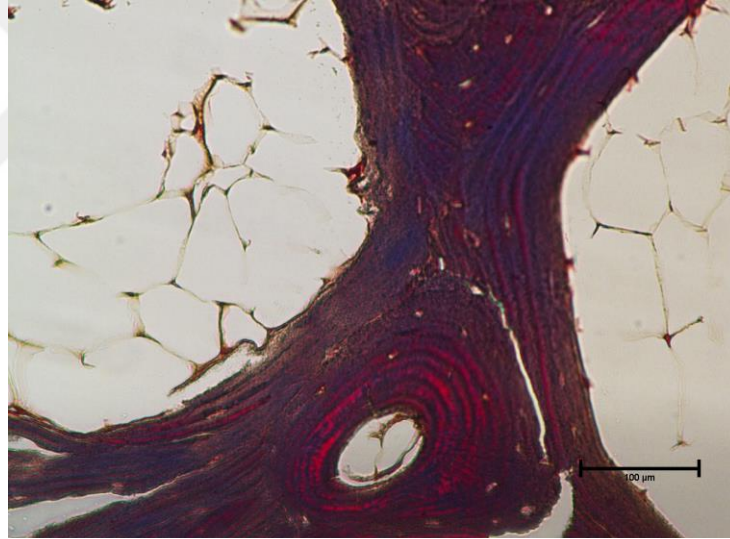
Decorin değeri ise osteoartrit grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0.05$).

Osteoartrit grubunda SPARC (osteonektin) değeri daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Osteopontin değeri de osteoartrit grubunda daha yüksek saptansa da gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p> 0.05$). Aynı şekilde osteokalsin değeri osteoartrit grubunda daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p> 0.05$).

Histolojik incelemeler sonucunda ise osteoklast hücre yüzey alanı oranı osteoporotik kırık grubunda daha yüksek olsa da ($0,213 \pm 0,621$), bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).



Şekil 44 :Osteoartrit hasta grubundan bir hastanın (49 yaş Erkek) Hematoksilen eozin boyama sonrası osteoklast hücre yüzey alanı ve tüm kemik yüzey alanı ölçümleri (µm)



Şekil 45 : Osteoporotik kırık grubunda bir hasta (89 yaş kadın) masson trikrom boyama sonrası görüntüsü

Biyokimyasal analizler sonucunda ise, PİNP değeri osteoporotik kırık grubunda bariz yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p= 0,036$). CTX değeri ise osteoporotik grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p> 0.05$).

5. TARTIŞMA

Osteoartrit,Erişkin nüfusta fiziksel sakatlığa yol açan, mekanik yüklenmeler ile eklem kıkırdığı, subkondral kemik ve kapsül gibi yapılar arasındaki dengenin bozulmasına bağlı gelişen kronik, ilerleyici ve inflamatuvar olmayan bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 250 milyon insan etkilenebilir. Genel prevalansı yaklaşık %14'tür ve yaşla görülme sıklığı artar.

Osteoporoz (OP) ise, kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması ve kemik kitlesinin azalmasıyla ve buna bağlı kırılabilirliğin artmasıyla karakterize olan sistemik bir hastalıktır.

Literatüre bakıldığında, bu iki hastalık arasında ilişki olup olmadığı hep merak konusu olmuştur. Farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır ve halen tam bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar iki hastalık arasında ters ilişki olduğunu (yani iki hastalığın eş zamanlı aynı hastada görülmeyeceği)(1)(2)(3)ve osteoartritin osteoporoza karşı koruyucu olduğunu gösterse de (4)(155), iki hastalığın arasında ilişki olmadığını gösteren (5),hatta iki hastalığın aynı hastada olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (6)(7)(8)(156) .Bazı çalışmalar ise artriti olan hastaların kırık riskinin arttığını ve bunun bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (157)(158).

Osteoporoz ile medial tip gonartroz arasındaki ilişki de araştırılmıştır ve osteoartritli medial tibia platosundan alınan subkondral kemikte, mikro-BT incelemelerinde kemik kaybı saptandı ve düşük BMD skoru ile birliktelik göstermiş (157)(158).

Özellikle yaşla ilişkili olan bu iki hastalıkta, patofizyolojik faktörler birincil ve ikincil olarak değerlendirilmeli. Bu nedenle, son evrede ortaya çıkan klinik bulgular, primer nedennin bir kanıtıdır diye bir kaide yoktur.Bu bilgiler, iki hastalık arasındaki pozitif veya negatif korelasyon olup olmadığını araştırırken çok önemli olacaktır.

Bu çalışmanın amacı,iki hastalık arasında ilişki olup olmadığı, kalça osteoartritinde osteoporoz varlığını ve kemik histomorfolojisini, protein yapısını,

bu iki hastalık ile osteonekroz arasında ilişki olup olmadığını, inflamasyon ve nekrozun kırık ve osteoartrit etiyolojisinde bir rolü olup olmadığını araştırmaktı.

Çalışmamızda, osteoporoza bağlı kalça kırığı ve koksartroz hasta gruplarını histomorfolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal olarak değerlendirmeye hedefledik ve bu parametreler arasındaki korelasyonu da araştırdık.

İmmünohistokimyasal metotta kullandığımız antikorlar, hücre apoptozisi ve dolayısıyla osteoartrit, osteonekroz göstergesi olarak Kaspaz-3, inflamasyon ve osteoklast aktivitesi göstergesi olarak NFκB kullanıldı. Osteopontin ve osteokalsin kemik yapımında rol alan ve ekspresyonun az olması osteoporozu ve trabeküler kemik tutulumunu gösteren parametrelerdir. SPARK (diğer adıyla osteonektin), kemik mineral formasyonunu gösterir. Decorin ise kollajen yapısını düzenleyen ve eksikliği kollajen yapısı bozukluğu ve dolayısıyla osteoporoza işaret eden bir parametredir. (153)(154).

Histomorfometrik ölçümlerde osteoklastların yüzey alanları toplandı ve kesitlerdeki toplam kemik hücre yüzey alanlarına oranlandı (152).

Osteoporozu değerlendirmek için kemik formasyonunun göstergesi olarak PİNP, kemik yıkımı için CTX-1 ölçüldü. Ayrıca tüm hastalara DEXA çekildi.

- NFκB ve Osteoporoz:

NFκB, osteoklast yapımında ve idamesinde önemli rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu faktör, TNF-α, İL-1 ve RANKL gibi önemli inflamatuvar sitokinler tarafından regüle edilmektedir. Dolayısıyla, inflamasyon varlığında bu sitokinler, NFκB yapımını indükleyerek osteoklast yapım sürecini tetikler ve sonuç olarak kemik yıkımı gerçekleşir (159)(160)(161). NFκB aktivitesini bazı İlaçlarla inhibe ederek, RANKL bağımlı osteoklastogenezisi ve dolayısıyla kemik yıkımını ve osteoporozu yavaşlatmak mümkündür(162).

Kalaitzidis ve arkadaşlarının raporuna göre, östrojen reseptörleri, NFκB sinyallerini bloke ederek sitokinler aracılığıyla modüle ettiği inflamatuvar osteolizi ve osteoklast aktivitesini yavaşlattığı, yani osteoporozu engellediğini göstermiştir.

Bu da postmenapozal dönemde bu hastalığın görülmesinin başka bir açıklamasıdır (163).

NFκB aynı zamanda inflamatuvar osteolizin en önemli parçasıdır. Osteoporoz düşük dereceli inflamasyona ve yaşlanmaya bağlı reaktif oksijen birikimine yanıt olarak da gelişmektedir. NFκB aktivasyonu bu fenomende artmakta ve beraberinde osteoklast yapımını ve kemik kaybını arttırmaktadır(162).

Romatoid artrit ve osteoartritteki NFκB düzeyini kıyaslayan çalışmalar mevcut. Lauren ve arkadaşları, romatoid artrit ve osteoartrit diz sinoviyalarından aldıkları örnekleri immünohistokimyasal olarak incelemiş ve NFκB düzeyini romatoid artritte, osteoartrittekine göre daha fazla saptamıştır (164).

Treon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İL-1, TNF-α ve RANKL'in östrojen tarafından baskılandığı, örneğin postmenapozal dönemde östrojen yokluğunda bu sitokinlerin osteoklast yapımında ve kemik yıkımında artışa neden olduğu, bunların sonunda osteoporoz geliştiği gösterilmiştir (165).

Aktif osteoklastlar, inflamatuvar cevapta yer alan hücrelerde yer alır. Postmenapozal kadınlarda östrojen eskikliğine cevap olarak bu hücreler inflamatuvar sitokinleri ve beraberinde aktif osteoklastları salgılayarak kemik yıkımını hızlandırır (166)(167). Kemik kültürleri incelendiği zaman inflamatuvar sitokinlerdeki artış osteoklastik kemik yıkımı artışıyla beraber görülmüştür (168)(169).

Yaşa bağlı artan kronik inflamasyonun da kemik yıkımını tetiklediği öne sürülmüştür. İL-6 ve TNF-α gibi sitokinler sağlıklı yaşlılarda bile artmış seviyelerde saptanmıştır. Bu da, kronik stresin yarattığı immün disfonksiyonun, bu yaş grubunda sitokin salgılayan adipoz hücre artışının, Alzheimer ve ateroskleroz varlığının sitokinler aracılığı ile inflamasyona bağlı kemik yıkımını açıklar (170)(171)(172).

Ding ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında, ortalama yaşı 63 olan rastgele seçilmiş 168 erkek ve kadını çalışmaya dahil etmiş ve 3 yıl arayla TNF-

α ,İL-6, CRP seviyelerini ve DEXA sonuçlarını karşılaştırmış. Bu parametrelerin hepsinde bir düşüş, inflamasyonda ve kemik yıkımında bir artış saptanmış. Bu da hem kemik kaybı ve inflamasyonun kolerasyonunu, hem de antiinflamatuvar tedavisinin osteoporozu önleyebildiğini göstermiş (173).

Caulery ve arkadaşlarının 70 yaş üstü sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada, travmatik olmayan kırık insidansı ile artmış TNF- α ve İL-6 seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (174) .

Schett ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, travmatik olmayan kırığı olan 40 yaş üstü sağlıklı bireylerde, anlamlı düzeylerde hafif dereceli inflamasyonu gösteren artmış CRP seviyeleri görülmüştür (175). Bu çalışma travmatik olmayan kırık riskinin yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı özelliklerinden bağımsız olduğunu ispatlamıştır.

- NFkB ve Osteoartrit:

NFkB aynı zamanda Osteoartrit gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Marok ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal incelemeler sonucunda osteoartritli hastaların sinoviya örneklerinde anlamlı düzeyde NFkB saptanmıştır (176).

Goldring ve arkadaşları, TNF- α ve İL-1 gibi sitokinlerin inflamasyonu tetikleyerek osteoartrit patogenezisinde pivot rol aldığını ve progresif kırık yıkımına yol açtığını göstermiştir (177).

NFkB'nın, osteoartrit gelişiminde rol oynayan bu inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve İL-1) sentez ve aktivitesinin düzenlenmesinde merkezi rol oynadığı da gösterilmiştir (176).

Nam ve arkadaşları, bu sitokinlerin de inflamasyon durumunda pozitif feed-back döngüsü yaratarak kendilerini salgılayan NFkB'nın aktivitesini arttırabildiğini göstermiş (159). Bu döngü sayesinde eklem kırıkdağında aşırı NFkB salınımı olur ve osteoartrit hastalık sürecinin katlanarak ve şiddetlenerek devam etmesi sağlanır (178).

Ostojic ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal çalışmada, osteoartritli diz sinoviyasından aldıkları biyopsi sonuçlarına göre; özellikle erken evre osteoartriti olan hastalarda NFκB ekspresyonu daha fazlaydı. Bu da erken evre osteoartritte ileri evreye göre daha çok lokalize inflamasyonun varlığını gösterdi (179).

Eklemler kıkırdak yüzeyinde mekanoreseptör ve sitokin reseptörü bulundurur. Bu reseptörler mekanik stres, yaşlanma veya TNF-α ve İL-1 gibi inflamasyon mediatörleri tarafından aktive olur. Bu da NFκB sinyal yollarının indüklenmesine neden olarak bir dizi gen ekspresyonunu tetikler ve sonuçta eklem kıkırdak harabiyeti başlar (180).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, osteoartritin sadece mekanik yüklenmelere ve strese bağlı olmadığını, enflamatuvar bir hastalık olduğunu ve bu inflamasyona neden olan sitokinlerin sadece kıkırdaktan değil, subkondral kemikten ve sinoviyadan da kaynaklandığını göstermiştir (181)(182). Bu dokuların yarattığı inflamasyon ilk evrelerde düşük derecelidir ve lokal etkilidir, şiddetlenikçe sitokinler kana geçip daha yüksek dereceli inflamasyona neden olur(182)(183)(184).

Caron ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasına göre, İL-1 antagonisti verilen deneklerde sitokin inhibisyonu yoluyla osteoartrit şiddetinde azalma olduğu gözlenmiştir (185).

İL-6 obezite, inflamasyon ve stresarasındaki ilişkide kritik bir faktördür (186). Bastard ve arkadaşlarının araştırmasına göre,obezite dışında başka sağlık sorunu olmayan kadınlar diyetle 3 kg verdiğinde İL-6 anlamlı düzeyde azalmıştır(187). Dolayısı ile obezite ile osteoartrit arasındaki ilişki sadece biyomekanik değil, inflamasyon varlığında metaboliktir.

Osteoartritte görülen inflamasyon mekanik yüklenmenin mekanoreseptörlerle inflamasyona dönüşmesiyle de oluşabilir. Bunun bilinen örneği obezite olsa da,obezitenin yarattığı inflamasyonun aslında adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin neden olduğu NFκB yolak aktivasyonu ve bunun sonucunda eklem kıkırdak hasarın gerçekleştiği gösterilmiştir(188).

Mekanik dışı etkenlerden yaş, genetik ve östrojenin koruyucu etkisinin kaybedilmesi (postmenapoz) sayılabilir (182).

Literatüre bakıldığında osteoartrit gelişiminde en kritik rolü olan biyomekanik yüklenme sinyallerin enflamatuvar sitokinlere dönüşmesini modüle eden faktör olarak yine NFκB gösterilmiştir (189)(182)(190).

Östrojen eksikliği osteoporoza neden olabildiği gibi anormal subkondral kemik döngüsünü indükleyerek osteoartrite de neden olabilir (191). Bu da postmenapozal kadınlarda osteoartrit prevelansındaki artışı açıklar (192).

Burr ve arkadaşlarının yeni yaptıkları deneysel çalışmada osteoartrit erken evresinde subkondral kemik döngüsünde ve kemik kaybında artış gözlemlendi(193).

Osteoporoz;eklem kıkırdığı dejenerasyonuna neden olur ve hatta hasarlanmasını şiddetlendirebilir (194).Calvo ve arkadaşları deneysel bir çalışmada tavşanlara ooferektomi uygulayarak ve steroid vererek osteoporoz modeli yarattı.İzlem sonucunda MR ve histolojik incelemelerde 16 hafta sonra bu tavşanların dizlerinde osteoartrit geliştiği gösterildi ve bu sonuçlar, tavşanların düşük DEXA sonuçları ile de ters ilişki göstermiştir(192).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar da dolayısıyla kemik döngüsünü regüle ederek ve özellikle subkondral kemik kalitesini arttırarak osteoartrit tedavisinde de pozitif etki yaratabilir (195). Karsdal ve arkadaşları, osteoporoz tedavisi verilen hastalarda serum biyomarkerlerini inceledikleri çalışmada, hem kıkırdak hem de kemik katabolizmasının inhibe olduğunu gösterdiler (196).

Osteoartritteki kemik yıkımının azalmasının nedenlerinden biri, bu hastalıkta seviyesi artan ve kemik onarımı için gerekli bazı büyüme faktörlerin (TGFB, İGF) olduğu gösterilmiştir, bu da osteoartrit ile osteoporoz arasındaki ters ilişkiyi destekleyen bulgulardan bir tanesidir (197).

Çalışmamızda özellikle subkondral kemikten aldığımız doku örneğini İmmünohistokimyasal olarak incelediğimizde, NFκB değeri osteoporotik kırık grubunda daha yüksekti ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (P= 0,001). Bu sonuç literatürde bildirilen osteoporozdaki enflamatuvar osteolizle

uyumluydu. İnflamasyon süreci İki hastalıkta da bildirilse de, çalışmamızda osteoporozdaki osteoklastik osteoliziste istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. Buradan hareketle, osteoporozda inflamasyon sürecini yavaşlatarak kemik yıkımının önüne geçilebilir.

- **Kaspaz ve osteoartrit:**

Apoptotik hücre ölümü osteoartrit'teki kıkırdak dejenerasyonunda önemli bir olay olarak son yıllarda yoğun bir ilgi odağı olmuştur (198)(199). Apoptozis, efektör, degradasyon ve temizleme fazından oluşan karmaşık bir süreçtir. Efektör fazının en önemli elementlerinden birisi hücre proteazlarıdır, özellikle kaspazlardır(200).

Blanco ve arkadaşlarının yaptığı histolojik çalışmada, diz artroplastisi sırasında aldıkları osteoartritli kıkırdak örneklerinde apoptozisin karakteristik özelliklerine rastlamışlardır (198) ve bu apoptotik kıkırdak hücrelerinin sayısı normal dizlerdekinden daha fazlaydı. Ayrıca, kıkırdak hücre kaybının nekrozla değil, aktif hücre ölümüyle (apoptozis) olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonucunda apoptozun osteoartritte önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Yine Hashimoto ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada tavşanların ön çapraz bağlarını keserek 1 ay sonra osteoartrit geliştirdiler. Bu dizlerde normal diz kıkırdaklarına göre immünohistokimyasal olarak nitrik oksit (NO) seviyeleri daha yüksekti ve apoptoza uğramış kondrosit hücresi daha çoktu, ve bunun oranı osteoartrit seviyesi ile doğru ilişkiydi (201).

Aizawa ve arkadaşları, TNF- α gibi sitokinlerin osteoartritlik kondrositlerde apoptozisi indükleyerek kıkırdak dejenerasyonunda apoptozisin çok önemli olduğunu göstermişlerdir (202).

TNF- α , yukarıda belirtildiği gibi, kaspaz aktifleyerek apoptozis yollarını indükler. TNF- α reseptör sinyalleri aynı zamanda NF κ B aktivasyonuna neden olur, bu faktör de negatif feedback mekanizmasıyla apoptoz sinyallerini suprese eder ve kıkırdak hücrelerini TNF- α sitotoksik etkisinden korur. Bu iki yolağın arasındaki denge, TNF- α stimülasyonu sonrası hücrelerin kaderini belirler (203).

Kuhn ve arkadaşları da aynı şekilde, hücre ölümünün koruyucu mekanizma olan NFκB'nin inhibisyonu ile arttığını, NFκB'nin kırıkta hücrelerinin sağkalımı için önemli olduğunu göstermiştir (204).

Tchetina ve arkadaşları da çok erken evre osteoartrit fokal lezyonuna bitişik kaspaz aktivitesine rastlamışlar (205).

Pelletier ve arkadaşları, yaptıkları deneysel çalışmada köpeklerin ön çapraz bağlarını keserek osteoartrit modeli oluşturdu. Bu osteoartrit kırıkta kondrosit apoptozisi ve artmış kaspaz seviyelerine rastlandı (206). Bu sonuçlar, kaspaz inhibitörlerini kullanarak osteoartritin yarattığı kırıkta hasarını yavaşlatılabileceğini göstermiş ve bu konudaki çalışmaların önünü açmıştır.

Osteoartritteki kondrosit apoptozisi deneysel çalışmaların yanısıra insanda gösteren çalışmalar da mevcut (207). Cheng ve arkadaşları diz artroplastisi sırasında alınan osteoartritli kırıkta immünohistokimyasal olarak incelemiş ve kırıkta apoptozisini göstermiştir (208). Li ve arkadaşları da osteoartritli kırıkta apoptozisini gösterdi ve TNF-α'nın kaspaz-3 üzerinden yarattığı bu apoptozisten, NFκB'yolağınıindükleyerek korunabildiğini göstermiş. NFκB inhibe edildiğinde osteoartritteki kondrosit apoptozisin hızlandığını da göstermişlerdir. (209).

- Kaspaz ve Osteoporoz:

Öte yandan, kaspazlar osteoblast hücre ölümünde rol oynar ve dolayısı ile osteoporozda da neden olur(210). Osteoblast apoptozisi postmenapozal dönemdeki östrojen hormon eksikliği, steroid kullanımı ve hatta yaşlanmaya bağlı da olabilir(211).

Ayrıca özellikle steroide bağımlı femur başı nekrozunun aslında eşlik eden ve steroid kullanımına bağlı olan osteoblast apoptozisinin başlattığı osteoporoz sürecine bağlı olabilir (212).

Birçok çalışma kaspaz-3'ün inhibisyonuyla ve dolayısıyla apoptozisi azaltarak BMP değerinde iyileşme sağlanıp osteoporoz tedavisi gerçekleştirebildiğini göstermiştir (213). Musumeci ve arkadaşları da, hayvan

çalışmasında fizyoterapi uygulayarak kaspaz-3'ün inhibe olduğunu (lubriksini indükleyerek) ve normal seviyeye döndüğünü, kırıkta apoptozisinin önlendiğini, ve bunun osteoartritteki apoptozis için de uygulanabileceğini gösterdi (214)

Vakili ve arkadaşları, osteoporoz modeli oluşturdukları hayvan çalışmasında artmış serum osteokalsin seviyelerinin yanında, kaspaz-3 ekspresyonunu da yüksek saptamıştır (215).

Postmenapozal osteoporoz da apoptozisle bağlantılı bulunmuştur. Östrojen eksikliği, osteoklast aktivite artışına ve hızlanmış kemik yıkımına neden olur. Osteosit hücre apoptozisi de hızlanmış kemik yıkımına eşlik ettiği gösterilmiştir (216). Sonuçta, östrojen hormonun eksikliğinde osteoblast ve osteosit hücre apoptozisi ve kaspaz-3 seviyelerin yükseldiğini gösterilmiştir (216)(217). Bunlar osteoporoz-hücre apoptozisi ve kaspaz-3 ilişkisini güçlendiren sonuçlardır.

TNF- α , vücutta birçok hücrenin apoptozisini indükleyen bir proinflatuar sitokindir. Bu hücrelerden biri de osteoblastlardır. Osteoblast apoptozisini kaspazları aktifleyerek gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Osteoblastların sayısının azalması aktivitesini ve kemik döngüsünü bozar ve dolayısı ile osteoporozu neden olur (218).

Sena ve arkadaşları ise kalkaneus kırığı osteokondral fragmanlarını incelemiş ve kırık bölgesinde kaspaz-3 ve apoptozis süreci saptamıştır (219).

Kaspaz-3 ölçümü, apoptozis sürecini ölçmek için etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Kemik dokusu apoptozisini ölçmek için de kullanılmıştır ve sadece gerçekten apoptozis beklenen dokular kaspaz ile boyanmıştır (220)(221).

Osteoporoz-osteoartrit arasındaki ilişkiyi ve subkondral kemiğin rolünü araştırmak için kaspaz-3 kullanan çalışmalar mevcuttur. Acar ve arkadaşları, osteoporoz ve osteoartrit modeli yarattığı hayvan çalışmasında iki grupta da subkondral kemikte kaspaz-3 ekspresyonu görüldü ve alendronat uygulanan grupta bunun azaldığını gösterdiler (222). Giner ve arkadaşları ise osteoporozdaki apoptoz oranının daha düşük olarak saptamıştır (223).

Çalışmamızda ise subkondral kemikteki kaspaz-3, osteoporotik kırık gubunda daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,031$). Bu sonuç, Giner ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olmasa da, yukarıda belirttiğimiz osteoporozdaki subkondral apoptozisin varlığını gösteren çok sayıdaki çalışmalarla(216)(217)(218)(220)(221)uyumluydu.

Ekstraselüler matriks proteinleri (osteokalsin, osteopontin ve osteonektin) osteoblast farklılaşması ve mineralizasyonu sırasında sentezlenir. Kemik matriks yapımı ve ossifikasyonda çok önemli rol oynarlar(224).

- Osteokalsin ve Osteoporoz:

Osteokalsin, kemikte en çok bulunan kollajen olmayan proteindir. Osteoblastlar tarafından eksprese olur ve kemik matriks hidroksiapatiti bağlar. Kemik mineral içeriğinin matürasyonu için önemlidir, kemik onarımında, matriks formasyonunda da rol alır. Bu nedenle bu protein hem histomorfometrik hem serumda bakılarak kemik yapımı belirteci olarak kullanılır (225)(226)(224).

Osteokalsin ayrıca klinik olarak kemik döngüsü ve dolayısı ile osteoporoz markeri olarak kullanıldı. Wanby ve arkadaşları, 75 yaş üstü kalça kırığı olan kadınlarda osteokalsin ve osteopontinin serumdaki seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur (227).

Tanaka ve arkadaşları da osteoporotik kalça kırığı ve osteoartritik femur başlarını histomorfometrik, biyokimyasal olarak (PİNP) ve kemikte osteopontin ve osteokalsin seviyelerini karşılaştırmış. Osteoporotik grupta hem osteopontin hem de osteokalsin daha düşüktü, bunun yanında histomorfometrik olarak trabeküler kalınlık ve kemik hacmi oranları da daha düşüktü (228).

Osteokalsin kalsiyum fosfat yapımını baskılar. Osteokalsin eksikliği sonucunda, kollajen fibrillerinin kalsifikasyonunda düzensizlik ve yıkım başlar, sonuçta kemik kırılabilirliği artar, osteoporoz gerçekleşir (229).

Osteokalsin eksikliğinde kemik kırılma riski arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar da mevcut (230).

- Osteokalsin ve Osteoartrit

Osteokalsinin ayrıca osteoartritte de ekspresyonu gösterilmiş. Pullig ve arkadaşları, diz osteoartritinde dekalsifiye kıkırdakta osteokalsin ekspresyonu göstermiş.Özellikle şiddetli osteoartritte subkondral kemikte bu ptoteinin ekspresyonu yüksek bulunmuş ve osteoblast aktivitesinin de arttığını gösterilmiştir (231). Osteoblastik aktivitedeki bu artış da, bu hastalıktaki kondrosit hipertrofisi ile korelasyon gösterdi.

Kuliwaba ve arkadaşları da yine kalça osteoartritli kemikteki osteokalsin gen ekspresyonunu, kadavradan aldığı normal kemikteki osteokalsin ekspresyonuyla karşılaştırmış ve yine daha yüksek saptamış (232)

Logar ve arkadaşlarının kalça osteoartritli ve osteoporotik femur boyun kırığı olan hastalarda proksimal femurdan aldığı örneklerde osteokalsin gen ekspresyonu PCR ile araştırılmış ve osteokalsin, osteoartrit grubunda daha yüksek bulunmuştur. Osteokalsin kemik yapım markeri olduğu için bu sonuç osteoartritte kemik remodeling dengesinin kemik formasyonu lehine olduğunu göstermiştir (233).

Yine çalışmamıza benzer tasarıma sahip olan Tarquino ve arkadaşlarının çalışmasında, osteoporotik femur başları kıkırdaklarında immünohistokimyasal olarak osteokalsin ekspresyonunu osteoartrit başlara göre yüksek saptasa da, aynı hastaların trabeküler kemiğinde osteokalsin ekspresyonu azalmış olarak saptamış (234).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde trabeküler kemik osteokalsin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak osteoartrit grubunda daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak nitelendirildi. Osteoartritte subkondral kemikte osteokalsin artışı, osteoblast aktivitesinin ve kemik formasyonunun arttığını gösterdi.

-Osteonektin ve Osteoporoz:

Osteonektin (SPARC) de kalsiyuma afinitesi yüksek olan ve onu kollajene bağlayan, osteoblastlar tarafından eksprese olan kollajen olmayan bir proteindir (224). Kollajen fibril organizasyonunu ve kemik yapısını güçlendirir(235). Mineralize kemiğin ilk yapımında yer alır. Fonksiyonları da kollajen tip 1 ile yakından ilişkilidir, kalsiyumu bağlama fonksiyonunda kollajene ihtiyaç duyar.

Osteonektinin matriksteki önemli regülasyon ve mineralizasyon fonksiyonlarından dolayı, osteoporoz markeri olarak kullanılmaktadır. Delany ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında, osteonektin düzeyi azalmış osteoblast düzeyiyle birliktelik göstermiş, bunun sonucunda kemik yapımı ve trabeküler kemik hacmi azalmış, osteoporoz süreci gösterilmiştir (236).

Bir başka çalışma, osteonektin mutasyonu olan farelerin trabeküler kemik yapısının çok etkilendiğini göstermiş. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda trabeküler kemik hacmi yaklaşık %50 daha az olduğu bulunmuştur. Aynı hayvanlar biyomekanik testlere tabi tutulmuş ve kemik gücü, kemik sertliğinde azalma saptanmıştır. Trabeküler kemik metabolik fonksiyondan sorumlu, kalsiyum ve östrojen eksikliğinde en çok etkilenen kemik bölümüdür, ve dolayısıyla osteoporozu daha doğru gösterir. (237) .

İnsan trabeküler kemiğinde osteonektin, kortikal kemiğe göre 20 ile 40 kat daha fazla bulunur. Bu özellik, trabeküler kemiği yaşa bağlı osteonektin değişikliklerine daha hassas kılar. Ayrıca, osteonektin geninde polimorfizm varlığında, kalıtsal osteoporozu duyarlılık saptandığı öne sürülmüştür (238).

Osteopeni ve osteogenezis imperfekta gibi kemik kırılabilirliğinin arttığı hastalıklarda da osteoblast daha az osteonektin üretir (239). Bir başka deneysel çalışma osteonektin gen mutasyonu olan hayvanları histomorfometrik olarak incelemiş, bunun sonucunda bu hayvanların kemiklerinde osteoblast ve osteoklast sayıları azalmış bulunmuş ve dolayısı ile hem kemik döngüsü hem de kemik kitlesinin etkilendiğini saptanmıştır(240).

SPARC, immünohistokimyasal olarak da çalışılmıştır. Baloğlu ve arkadaşları, overlerini alarak osteoporoz modeli yarattıkları hayvanların kemiklerini immünohistokimyasal ve histolojik olarak incelediler. Bu grupta, osteoporoz ilacı verilen gruba göre osteonektin ekspresyonu daha zayıf bulunmuş. Bu osteonektinler incelenmiş trabeküler kemikte ve osteoklast hücrelerinde tespit edilmiştir(241).

Osteonektin,hayvan çalışmalarının dışında insanlarda da araştırılmıştır. Delany ve arkadaşları, idiopatik osteoporozu olan 56 erkek hastanın DNA genlerini PCR ile taradı ve osteonektin ekspresyonu araştırıldı. Osteonektin ekspresyonu, kontrol grubuna göre azalmıştı ve DEXA ile de kolerasyon mevcuttu. Ayrıca bu gen ekspresyonu hem kortikal hem trabeküler kemiği etkiledi (238).

-Osteonektin ve Osteoartrit

SPARC ayrıca osteoartritte de inflamatuvar sitokinlerle beraber sinoviya seviyesi yükselen proteinlerdendir (242). Jamal ve arkadaşları osteoartritli diz sinoviyasından aldığı örnekleri incelemiş ve SPARC seviyesini yüksek bulmuş, proinflamasyon sürecine kayma saptamış (243).

Cassuto ve arkadaşları 24 osteoartritli hastanın serumlarından alınan örnekleri inflamatuvar süreci araştırmak için incelemişlerdir. Osteoartritli grupta inflamatuvar mediyatörler (CRP,İL-6) ile beraber osteopontin,SPARC ve osteokalsinin artroplasti cerrahisinden kısa süre sonra yükselmiş (244). Bu sonuç SPARC'ın erken inflamatuvar süreçte de yer aldığını, travma ve yara onarımı sırasında da yükseldiğini gösteren diğer çalışmalarla da uyumluydu (245).

Sieker ve arkadaşları da ön çapraz bağlarını keserek osteoartrit modeli yarattığı hayvanları, hem histolojik olarak hem de gen ekspresyonunu araştırarak incelemiş. Erken posttravmatik osteoartritte eklem kıkırdığının moleküler patofizyolojisini araştırmaya hedeflemiş. Değerlendirilen 1275 gen arasında en çok eksprese olan 3. genin SPARC olduğunu saptamıştır(246).

Osteonektin (SPARC)-osteoartrit ilişkisi ayrıca immünohistokimyasal olarak da incelenmiştir. Nanba ve arkadaşları diz osteoartriti olan hastaların eklem kıkırdığında 96 doku örneğini immünohistokimyasal olarak incelemiş ve olguların yarısında kalsifiye katmanın üstündeki kıkırdakta osteonektin ekspresyonu saptanmış. Bu sonuç osteonektinin erken osteoartrit evrelerinde kıkırdak içi kalsifikasyonunda rol oynadığını gösterdi (247).

Hopwood ve arkadaşları, osteoporotik kalça kırığı ve koksartroz nedeniyle eksize edilen femur başlarından aldıkları kemik dokularında PCR kullanarak gen ekspresyonu taramışlardır. Osteoporotik grupta farklılaşmış olarak eksprese olan 32 genden biri SPARC'tı. Bu da osteoblast maturasyonundaki defekti ve bunun sonucunda kemik döngüsünün osteoklast ve kemik yıkımı tarafına kaydığını kantlamış (248).

Bizim çalışmamızda ise, Osteoartrit grubunda SPARC (osteonektin) değeri daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) .Bu sonuç literatürle uyumlu olarak saptandı. Osteoartritte SPARC ekspresyonunun yüksek olması, bu hastalıkta kemik yıkımından ziyade kemik yapımında artışı gösterdi. Aynı zamanda osteoporozdaki osteoblastik kemik yapımının ve kollajen tip 1'in fonksiyonunun da azaldığını gösterdi.

- Osteopontin ve osteoporoz:

Osteopontin, hücrelere integrin reseptöleriyle bağlanan, mineralize doku remodelingini düzenleyen ve matrikste bulunan bir siyaloproteindir. Bu protein, osteoblast tarafından salgılanır ve TGF- β tarafından upregüle edilir (153)(249)(250). Mineralize dokuların ekstraselüler matriksinde bulunur ve inflamasyon alanlarında bulunması da önemli bir özelliktir (251). Proinflamatuvar sitokin gibi davranıp inflamasyon sürecini regüle eder. Ayrıca bu protein matür osteoblastlardan sentez edilir, kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini de kontrol eder. Dolayısı ile azalması kemik gücünü zayıflatır ve kırık riskini artırır (252).

Nitekim Tanaka ve arkadaşlarının çalışmasında osteoporotik kalça kırık grubunda osteoartritik gruba göre osteopontin düzeyi daha düşük bulmuştur (228).

Baloğlu ve arkadaşları, ooferektomi yaptıkları ve osteoporoz modeli yarattıkları fare modelinde immünohistokimyasal olarak osteopontin ekspresyonunu incelemiş ve azalmış olarak bulmuş. Ayrıca bu protein dejeneratif, kemik rezorpsiyonu ve osteoporoz kaynaklı inflamasyon hücrelerinde bulunmuş (241) .

Kırık onarımında kırıkardan kemiğe geçiş aşamasında kondrosit matürasyonu için bu proteinin ekspresyonu yine önemlidir (253). Ayrıca bu protein kemik remodelingi etkileyen önemli bir etkidir, hem mineral depozisyonunu inhibe eder hem de osteoklast aktivitesini destekler, böylece kemik yıkımında önemli rol oynar (254).

Kemik döngüsü ve yıkımındaki bu rolü ile osteopontin-osteoporoz ilişkisi, deneysel çalışmalarda araştırıldı. Osteopontin yetersizliği olan fareler, ooferektominin tetiklediği osteoporoza daha dirençli olduğu saptandı (255).

Osteopontin seviyeleri ile osteoporoz arasındaki ilişkiye odaklanan az sayıda çalışma mevcut. Bu hastalığı yüksek osteopontin seviyeleri, osteoporoz tanısında bir serum markeri olarak da kullanabileceğini göstermiş (256)(227) .

- Osteopontin ve Osteoartrit:

Osteopontin kemik remodelinginde rol aldığı gibi, osteoartrit patogeneziinde de rol alır. Gao ve arkadaşları, primer osteoartritli dizlerin hem eklem kıkırdağından hem sinoviyasından aldığı örnekleri immünohistokimyasal olarak incelemiş ve yüksek osteopontin seviyelerine rastlamıştır. Bu durum osteoartritin şiddetiyle de doğru orantılıydı ve kanda biyomarker olarak da yükselmiş osteopontin seviyelerine rastlamışlardır (257). Buna benzer şekilde osteoartritli eklem kıkırdağında immünohistokimyasal incelemelerde bu proteinin ekspresyonunda artış gösteren çalışmalarda mevcut (258)

Attur ve arkadaşları ise, osteoartritte salgılanan İL-1 ve NO gibi inflamatuvar mediyatörleri inhibe ve regüle etmek için kondrositten osteopontin ekspresyonunun arttığını göstermiş (259).

Pullig ve arkadaşları da, normal eklem kıkırdağında immünohistokimyasal olarak normal düzeyde osteopontin antikoru saptarken, osteoartritli kıkırdakta bu seviye anlamlı düzeyde yüksek bulundu (260) .

Xu ve arkadaşları, osteoartrit sürecinde osteopontin ekspresyonundaki aşırı artışın beraberinde NFκB yolağını da aktiflediğini de göstermiştir. Ayrıca, osteopontin eksikliğinin kondrosit hücre apoptozisini baskılayarak kıkırdak hasarını önlediğini göstermişlerdir(261) . Dolayısıyla, osteoartritteki kondrosit apoptozisinde osteopontin de rol oynar.

Tarquini ve arkadaşları, osteoporoz ve osteoartritin aynı hastada bulunup bulunmadığını ve arasındaki ilişkiyi anlamak için, çalışmamıza benzer şekilde osteoporotik kalça kırığı ve osteoartrit nedeniyle opere olan hastaların femur başlarını hem immünohistokimyasal hem histomorfometrik (trabeküler kalınlık ve seperasyonu, kemik hacmi) olarak incelemişlerdir. İmmünohistokimyasal analizler sonucunda subkondral kemikteki osteokalsin ve osteopontin ekspresyonu osteoporotik grupta daha düşüktü (234).

Çalışmamızda, osteopontin değeri de osteoartrit grubunda daha yüksek saptansa da gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$).Bu sonuç daliteratürle uyumlu olarak değerlendirildi.Osteoporozda bu proteinin azalması kemik gücünün zayıfladığını gösterdiği gibi, osteoartritte yüksek olması proinflamatuvar sitokin gibi davranması nedeniyle hem bu hastalıktaki inflamasyonu, hem de subkondral kemik döngüsünün ve yıkımının artmasına işaret edebilir.

- Dekorin ve Osteoporoz:

Dekorin, ekstraselüler matrikste yüksek derecede eksprese olan,tip 1 kollajenden zengin dokularda bulunan ve kollajen fibrilleri ile beraber saptanan bir proteindir. Kollajen çapraz bağlanması için gerekli olan doğru kollajen fibril montajını yönetir.Bu önemli özelliğinden dolayı, yapılan çalışmalar dekorin eksikliğinde kollajen fibrillerin çapının azaldığını ve anormal bir kollajen yapısı oluştuğunu göstermiştir (262).

Corsi ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında dekorin supresyonu olan farelerin kollajen fibril yapısı ve organizasyonunda değişiklikler saptanmış, trabeükel ve kortikal kemik kitlesinde azalma gösterilmiş, bu da osteoporozda kritik rol oynadığını ortaya koymuştur (263).

Birçok çalışma dekorinin mineralizasyonda da rol oynadığını, dekorinden zengin kollajenin kalsifikasyonu inhibe ettiğini, dekorin eksikliğinde kalsifikasyonun arttığını göstermiş (153).

Ayrıca dekorin osteoblast aktivitesini de etkiler. Dekorini içeren kollajen fibrillerinin, osteoblastların proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (264). Bu fonksiyonuyla da yine osteoporozda etkili olabileceğini bildirilmiştir.

-Dekorin ve osteoartrit:

Takeuchi ve arkadaşları, dekorinin TGF- β için majör bağlayıcı protein olduğunu göstermiş. TGF- β reseptöleri bağlama kapasitesi dekorinle işbirliğine bağlıdır (265). Bu faktör, kondrojenesis için çok önemli olduğu için, osteoartrit patogenezisinde rolü vardır. Emre ve arkadaşları, dekorin gen mutasyonu olan hayvanların TGF- β sinyal artışı ve eklem osteoartritiyle birliktelik gösterdiğini saptamış (266).

Dekorinin osteoartritte rol aldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (267)(268). Özellikle erken evre osteoartritte regülasyonunun arttığı, kondrositlerde makrofajlardaki TLR reseptörlerini ve NF κ B yolağını aktive ederek katabolik süreci başlattığı ve dolayısı ile kırık hasarına yol açtığı gösterilmiştir (269).

Dekorinin bir diğer etki mekanizması ekstraselüler matriksteki proinflatuar etkisidir. Barreto ve arkadaşları, diz osteoartritli hastalardan aldığı sinoviyal dokuları hem PCR hem serum dekorini ELİSA ile ölçerek, sadece menisküs yırtığı olan hastalarla karşılaştırmış. Osteoartrit grubunda dekorin ekspresyonu ve seviyesi daha fazla bulunmuş. Yazarlar bu sonuca bakarak onu biyomarker olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (270).

Literatüre bakıldığında, dekorin ve ait olduğu proteoglikan ailesinin, osteoartrit patogeneğinde birçok mekanizmayla rol oynadığı öne sürülmüştür. Bunlardan ekstraselüler matriksteki kollajen ağında oynadığı rol, TGF- β ve NF- κ B sinyal yollarındaki rolü, subkondral kemikteki osteoblast proliferasyonunu etkileyip ve sayılarını azaltıp subkondral kemik kitlesini etkilemesi, ve immün inflamasyonundaki rolü de varsayımlar arasındadır (271) Bu sonuçları dekorinin osteoartrit için biyomarker olarak kullanılabileceğini veya tedavi için hedef ajan olabileceğini gösterdi.

Birçok çalışma da kondrositlerin dekorin üretimini attırıp osteoartritin yarattığı ekstraselüler hasarı onarmaya çalıştığını göstermiştir (274). Bu regülasyon artışının eklem kıkırdak hasarını kompanse etmek için olduğu öne sürülmüştür (272)(273). Qing Li ve arkadaşları, dekorin-osteoartrit ilişkisini medial mensiküs hasarı yaratıp posttravmatik osteoartrit modeli oluşturdukları hayvan çalışmasıyla araştırdı. Histolojik ve elektron mikroskopik incelemeler sonucu dekorin geni olmayan grupta eklem kıkırdak hasarı hızlanmış, osteofit oluşmuş ve daha şiddetli osteoartrit saptanmış. Bu çalışma sonucu dekorinin eklem kıkırdak hasarını ertelediği ve kıkırdak dejenerasyonu için koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur (274).

Çalışmamızda osteoporoz-osteoartrit gruplarını immünohistokimyasal olarak karşılaştırıldığında, decorin değeri osteoartrit grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($P < 0.05$). Bu sonuç literatürle de uyumluydu.

Yukarıdaki çalışmalar ve literatürdeki diğer çalışmaların ışığında dekorinin osteoartritteki etki mekanizmasını özetlersek; hem proinflamatuvar etki yaratarak, hem subkondral kemikteki osteoblast sayısını etkileyerek osteoartrite neden olduğunu, ayrıca kondrosit tarafından osteoartritin yarattığı ekstraselüler hasarı onararak koruyucu etkisinin de olduğunu gösterebilir. Osteoporozda daha düşük saptanması ise kollajen yapısının etkilendiğini göstermiştir.

- **Biyokimyasal markerler (PINP, CTX)**

Kemik döngüsü biyokimyasal markerleri, son 20 yılda kemik hastalıkları tanısı ve klinik araştırmaları için çokça çalışılmış ve araştırılmıştır. Diğer

biyomarkerlerin aksine, kemik dokusu için daha spesifiktir. BMD lokal kemik durumu hakkında bilgi verirken, bu markerler, tüm vücudun kemik rezorpsiyon ve formasyon oranı hakkında bilgi vermektedir.

Özellikle postmenapozal osteoporozdaki östrojen eksikliğine bağlı kemik döngüsü artışında, bu markerlerin de serum ve idrar seviyelerinin arttığı ve kemik yıkımını yansıttığı gösterilmiştir. Bu markerler, BMD yerine osteoporoz tanısı için geçemez, fakat risk tayininde BMD ile beraber kullanılabilirler(124). Biyomarkerlerden kemik yapım markeri PİNP, kemik yıkım markeri olan CTX'i çalışmamızda kullandık.

PİNP, kemik formasyon markeri olduğundan, BMD düşük olan osteoporoz gibi hastalıklarda serum seviyesi düşük saptanmaktadır. Ulusal kemik sağlığı birliği, PİNP'i kemik formasyonu için referans biyokimyasal marker olarak tavsiye etmiştir(275). Osteoporoz tedavisi verilen hastalarda tedavi monitörizasyonu ve takibi için kullanılabildiği BMD ile birlikte iyileşme göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (276).

BMD'si düşük ve normal olan iki grubu karşılaştıran bir çalışmada, PİNP oranı ve seviyesi BMD düşük olan grupta anlamlı düzeyde daha düşüktü. Krege ve arkadaşları osteoporotik hasta grubunu PİNP ve histomorfometrik yöntemlerle yaptıkları incelemelerde, anabolik tedavisi sonrası iki parametrede de anlamlı iyileşme saptamıştır(277).

CTX-I, yaş, cinsiyet ve menapozal durumdan etkilenen bir markerdir. CTX-I kemik yapısı hakkında bilgi verirken, CTX-II özellikle osteoartrit gibi hastalıklarda kırık yapıları hakkında bilgi vermektedir. Park ve arkadaşları, postmenapozal kadınlarda serum CTX, osteokalsin, idrar DPD ve BMD ölçümlerini kullanarak kemik döngüsünü değerlendirmiştir. Bunlardan osteoporotik grupta sadece CTX istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(278).

Chavassieux ve arkadaşları, daha önce osteoporotik kalça kırığı hikayesi olan 370 postmenapozal kadında yaptığı çalışmada PİNP, CTX ve

histomorfometrik (aralarında çalışmamızda da kullandığımız osteoklast hücre yüzeyi oranı) yöntemler arasında anlamlıkorelasyonolduğunu bulmuştur.(279).

Çalışmamızda uyguladığımız biyokimyasal analizler sonucunda, PİNP değeri osteoporotik kırık grubunda bariz yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p= 0,036$) .

CTX değeri ise osteoporoz grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

- Histomorfometrik yöntem :

Histomorfometrik yöntemler, kemiğin mikroskopik özelliklerini değerlendiren, kemik yapım ve rezorpsiyonu döngüsündeki değişiklikleri de saptayabilen yöntemlerdir (280).Bu yöntemle trabeküler kemik hakkında bilgi edinilebilir (trabeküler seperasyon, kalınlığı, alanı, oranı) veya çalışmamızda olduğu gibi osteoblast, osteoklast hücre sayısı, yüzey alanı oranı hesaplanabilir.

Literatürde histomorfometrik yöntemler osteoporoz-osteoartrit arasındaki ilişkiyi anlamak için de kullanılmıştır. Zhang ve arkadaşları, çalışmamıza benzer şekilde osteoporotik ve osteoartritli hastalardan rezeke edilen femur başlarını histomorfometrik olarak incelemiştir. Trabeküler kemik alanı ve kalınlığının osteoporotik grupta daha düşük olduğu saptanmış, bu da osteoartritli kemik kitlesinin daha fazla olduğunu göstermiş (281).

Shen ve arkadaşları da aynı şekilde rezeke edilen femur başlarını histomorfometrik (SEM ve TEM) yöntemle incelemiştir. Osteoporotik grupta trabeküler kemik incelmış, osteoartritli kemik örneklerinde ise kollajen dizilimi yoğunlaşmış ve inflamatuvar hücreler de saptanmıştır.Osteoblast, kollajen ve trabeküler kemikteki bu farklılıklar, iki hastalık arasındaki ters ilişkiyi göstermiştir(282).

Kirazlı ve arkadaşları da osteoporoz ve osteoartriti olan femur başlarından aldığı doku örneklerini sadece histomorfometrik olarak incelemiştir, trabeküler seperasyon artmış ve trabeküler kalınlığı azalmış olarak saptamıştır.

Histomorfometrik yöntemlerle KMY arasındaki anlamlı farklılıklar, iki hastalık arasındaki ters ilişkiyi desteklemiştir. (148).

Çalışmamızda ise, osteoporozu histomorfometrik olarak osteoklast hücre toplam yüzey alanını, kemik toplam yüzey alanına oranlayarak değerlendirdik. Bunun sonucunda osteoporotik grupta osteoklast oranı yüksek saptansa da bu artış anlamlı düzeyde değildi ($P>0.05$).

- Osteoporoz ve Osteoartritte Subkondral kemik:

Literatürde subkondral kemikteki osteoporoz ve rezorpsiyonun osteoartrit oluşumundaki rolüne dair çalışmalar mevcuttur(283)(284). Patricia ve arkadaşları, subkondral kemik rezorpsiyonuna hemen bitişiğindeki eklem kıkırdak hasarının da eşlik ettiğini göstermiş (285).

Osteoporotik hastalarda da subkondral kemikte anormal remodeling saptandı (286). Bu durum da kıkırdak hasarı – subkondral kemik açısından iki hastalık arasındaki bir diğer ilişkiyi destekler. Subkondral kemik ile eklem kıkırdağı arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran bir başka çalışma da Chu ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Osteoartrit ve osteoporotik kırıklı femur başlarını, mikro-BT, histomorfometrik (osteoid hücre yüzey oranı) ve immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. İmmünohistokimyasal olarak matriks metalloproteinaz 13 ve osteokalsin aktivitesi osteoartritte azalmış olarak saptanmış. Bu çalışmanın sonucunda özellikle subkondral kemiğin mikroyapısı bozuk ve biyomekanik olarak daha zayıftı(287).

Subkondral kemikte yoğunlaşma, sertliğe neden olur. Bu bölge, üzerindeki eklem kıkırdağından daha sert olduğu için eklem yüzeyinden gelen yükü ve biyomekanik kuvveti emer ve kıkırdağa biyomekanik destek sağlar. Subkondral kemiğin bu özelliğini kaybetmesi sonucunda stresi eklem kıkırdağına dağıtamaz ve eklem hasarı oluşur. Osteoporoz da subkondral kemikte turnover değişikliğine yol açarak yük dağılımını değiştirir ve yine eklem kıkırdağında yüklenme değişikliğine neden olur. Bu mekanizma ayrıca hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir(288)(289). Bifosfonatların da subkondral kemikteki kemik yıkımını

ve kitlesini iyileştirerek osteoartrit gelişiminde de fayda sağlayabildiğini düşünülür(290) .

Hussayin ve arkadaşları da hem diz hem kalça osteoartritinin osteoporoz varlığında ve seks hormon eksikliği (postmenapozal) olduğunda şiddetlendiğini göstermiş (291).

Çalışmamızda, kondral defekte bitişik olan bölgeden aldığımız subkondral kemiği incelediğimizde, osteoporozda inflamasyon ve osteoklastik osteolizis (NFκB) veapoptozis (kaspaz-3) varlığını saptadık. Osteoartrit grubunda ise bu bölgede bozulmuş kollajen yapısını ve inflamasyonu (dekorin) gösterdik. Tüm bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı veliteratürle uyumludur.

Tarantino ve arkadaşları osteoartrit ile osteoporoz arasında ilişki olup olmadığını ve birlikte gözükme ihtimalini araştırmak üzere, kalça kırıkları ve osteoartriti nedeniye opere edilen hastaların femur başlarını eksize etmiş **ve** hastaları osteoartrit grubu, osteoartrit + osteopeni, osteoartrit+osteoporoz grubu ve osteoporotik kırık grubu olarak sadece histomorfometrik(kemik hacmi/total hacim) olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, osteoartritli hastalarda osteoporotik kırık riskinin olduğunu göstermiş ve iki hastalığın aynı anda görülebildiğini, ilişkili olduğunu savunmuştur (292).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, osteoartrit ve osteoporoz modelini aynı anda yarattığı grupta hem immünohistokimyasal, hem histomorfometrik hem mikro-BT sonuçları sadece osteoartriti olan gruba göre daha fazla kırıkta hasarı ve saptamış. Osteoporoz+osteoartrit olan grupta sadece osteoartriti gruba göre Mikro-BT sonuçlarında özellikle subkondral kemik kalınlığı daha azdı ve kemik porozitesi daha fazlaydı. Bu sonuç osteoporozun osteoartrit için zemin hazırladığı ve risk faktörü olduğunu savunan hipotezi desteklemiş (293).

Corado ve arkadaşları da, osteoporozlu ve osteoartritli kemik biyopsilerindeki osteoblast aktivitesini ve proliferasyonunu karşılaştırmaya hedeflemiş. Bunun için kullandıkları osteokalsinin aktivitesi ve proliferasyonu

osteoartrit grubunda daha fazlaydı.Osteoblast aktivitesi osteoartritte artmışken osteoporozda azalmıştı (294).

Giner ve arkadaşları da osteoartrit ve osteoporotik femur başlarından aldıkları doku örneklerini hem apoptozisi hem osteogenezisi araştırmak için PCR kullanarak 86 gen ekspresyonunu incelemiş. Bu genler arasında osteoporotik grupta ekspresyonları azalmış saptanan kaspaz-3, osteokalsin ve NFκB genleridir, Sonuç olarak osteoporoz grubunda mikromimari, kemik remodelingi ve osteoblastik aktivitesi azalmıştı(223) . Bu sonuçlar çalışmamızla uyumlu değildi. Çalışmamızda, osteoporoz grubunda NFκB ve kaspaz-3 osteoartrit grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Bir başka immünohistokimyasal çalışma, çalışmamızda da yer alan 3 kollagen olmayan proteinin(osteopontin, osteonektin, osteokalsin) çalışıldığı Goyal ve arkadaşlarının çalışmasıdır.Bu çalışmada total diz artroplastisi sırasında eklem kıkırdağından alınan 22 doku örneğinde immünohistokimyasal olarak, bu üç protein boyanarak incelenmiştir. Üç proteinin de skoru osteoartrit grubunda normal gruba göre daha yüksek saptanmış (295). Çalışmamızda bu üç proteini osteoporozu olan grupta karşılaştırdık ve osteoartrit grubunda daha yüksek bulsak da, istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Özet olarak, çalışmamızda osteoporoz ile osteoartrit arasındaki ilişkiyi ve bu hastaların etiyolojisinde rol oynayan süreçleri daha iyi anlamayı hedefledik.Bunun için femur başlarının özellikle subkondral bölgeden aldığımız kemik dokuyu immünohistokimyasal ve histomorfometrik olarak inceledik. Ayrıca biyokimyasal osteoporoz belirteçlerini de kullandık.

Osteoporotik grupta anlamlı olarak yüksek saptadığımız NFκB ve kaspaz-3, bu hastalığın patogenezisindeki inflamasyonun ve osteoblastik hücre ölümünün rolü olabileceğini düşündürdü. Ayrıca osteoartrit grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptadığımız dekorin düzeyi de bu hastalığın patogenezisindeki inflamasyonunun varlığını ve ekstraselüler matriks hasarının onarım sürecini gösterdi.

6.SONUÇ

Osteoartrit, Erişkin nüfusta fiziksel sakatlığa yol açan, mekanik yüklenmeler ile eklem kıkırdağı, subkondral kemik ve kapsül gibi yapılar arasındaki dengenin bozulmasına bağlı gelişen kronik, ilerleyici ve inflamatuvar olmayan bir hastalıktır. Osteoporoz ise, kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması ve kemik kitlesinin azalmasıyla ve buna bağlı kırılabilirliğin artmasıyla karakterize olan sistemik bir hastalıktır.

Çalışmamızda osteoporoz ve osteoartrit hastalıkları arasında ilişki olup olmadığını, kalça osteoartrinde osteoporoz varlığında, kemik histomorfolojisini ve protein yapısını, her iki hastalık ile osteonekroz arasında ilişki olup olmadığını, inflamasyonun, nekrozun ve subkondral kemiğin iki hastalığın etyolojisinde rolü olup olmadığını araştırmayı hedefledik. Bunun için femur başlarının özellikle subkondral bölgeden aldığımız kemik dokuyu immünohistokimyasal ve histomorfometrik olarak inceledik. Ayrıca osteoporoz sürecini gösteren biyomarker de kullandık.

Osteoporoz grubundaki NF κ B'nin anlamlı düzeylerde yüksek saptanması bu hastalıktaki inflamatuvar osteolizin göstergesi olarak yorumlandı. İnflamasyon süreci İki hastalıkta da bildirilse de, çalışmamızda osteoporozdaki osteoklastik osteolizis istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. Buna göre, teorik olarak osteoporozdaki inflamasyon sürecini yavaşlatarak kemik yıkımının önüne geçilebileceğini düşünüyoruz.

Osteoporozda varlığı saptanan bir başka patoloji anlamlı düzeyde yüksek saptanan kaspaz'ın gösterdiği subkondral kemikteki hücre apoptozisidir.

Dekörinin osteoartritte anlamlı düzeyde daha yüksek olması, hem proinflamatuvar etki yaratarak ve subkondral kemikteki osteoblast sayısını ve kollajen yapısını etkileyerek osteoartrite neden olduğunu, hem de kondrosit tarafından üretilen matrisin osteoartritin yarattığı ekstraselüler hasarı onarım koruyucu etkisinin de olduğunu gösterebilir. Subkondral bölgedeki osteoporoz, bitişindeki eklem kıkırdağı hasarına ve daha sonra osteoartrite neden

olabileceğini gösterdi. Bu sonuç ise osteoporozun osteoartrit için zemin hazırladığını gösterdi.

Decorinin osteoporozda daha düşük saptanması ise kollajen yapısının etkilendiğini göstermiştir. Dekorini hedef alarak kollajen yapısını destekleyen ilaçların osteoartritteki subkondral kemik osteopenisinin yavaşlatılması için faydalı olabileceğini gösterdi.

Sonuç olarak; Subkondral kemik yapısının ve mimarisinin bozulması, osteoklastik osteolizisin ve inflamasyonunun osteoartritte rol aldığını gösterdik. Osteoporozda gösterdiğimiz inflamasyonun sürecini ise antiinflamatuvar ilaç kullanımının kemik yıkımının ve ondan kaynaklanabilen semptomları hafifletebileceğini düşündü. Bu hastalıkta saptadığımız apoptozis sürecini engelleyen ajanlarla kemik yıkımının önüne geçilebildiğine işaret etti.

7. ÖZET

Amaç: Osteoporoz ve osteoartrit hastalıkları arasında ilişki olup olmadığı, kalça osteoartritte osteoporoz varlığını ve subkondral kemik histomorfolojisini, protein yapısını, bu iki hastalık ile osteonekroz arasında ilişki olup olmadığını, inflamasyon ve nekrozun kırık ve osteoartrit etiyolojisinde bir rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Metod: Çalışmamıza osteoporoza bağlı kalça kırığı gelişen ve kalça artroplastisi planlanan 24 hasta, ileri derecede koksartrozu olan ve kalça artroplastisi planlanan 15 hasta dahil edilmiştir. Operasyonlar sırasında rezeke edilen femur başlarından alınan subkondral kemikler, histomorfolojik (osteoklast hücre yüzey alanı oranı) ve immünohistokimyasal (NFκB, kaspaz-3, osteonektin, osteopontin, osteokalsin ve decorin) yöntemlerle değerlendirdik ve bu parametreler arasındaki korelasyonu araştırdık. Ayrıca biyokimyasal yöntem olarak hastalardan alınan kan örneklerinde serum prokollajen-terminal peptid (PINP) ve tip I kollajen C-terminali telopeptid (CTX-1) düzeyleri da ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen her hastanın DEXA ölçümü yapıldı.

Bulgular: Osteoporotik kırık grubundaki hastaların ortalama yaşı osteoartrit grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000$). NFκB ve kaspaz-3 değerleri osteoporotik kırık grubunda daha yüksekti ve bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı (sırasıyla $P= 0,001$ ve $P= 0,031$). Decorin değeri ise osteoartrit grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($P < 0.05$).

Osteoartrit grubunda SPARC (osteonektin), osteokalsin ve osteopontin değerleri daha yüksek saptansa da iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Histolojik incelemeler sonucunda ise osteoklast hücre yüzey alanı oranı osteoporotik kırık grubunda daha yüksek olsa da ($0,213 \pm 0,621$), bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Biyokimyasal analizler sonucunda ise, PINP değeri osteoporotik kırık grubunda bariz yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p= 0,036$).

CTX değeri ise osteoporoz grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Sonuç: Osteoporoz grubundaki NF- κ B'nin yüksek saptanması bu hastalığındaki inflammatuar osteolizis göstergesi olarak yorumlandı. İnflamasyon süreci İki hastalıkta da bildirilse de, çalışmamızda osteoporozdaki osteoklastik osteolizis istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. Buna göre, osteoporozdaki inflamasyon sürecini yavaşlatarak kemik yıkımının önüne geçilebileceği gösterildi.

Osteoporozda varlığı saptanan bir başka patoloji anlamlı düzeyde yüksek saptanan kaspaz-1'in gösterdiği subkondral kemikteki hücre apoptozisidir.

Dekörinin osteoartritte anlamlı düzeyde daha yüksek olması, hem proinflammatuar etki yaratarak ve subkondral kemikteki osteoblast sayısını etkileyerek osteoartrite neden olduğunu, hem de kondrosit tarafından üretimi artırılarak osteoartritin yarattığı ekstraselüler hasarı onarım koruyucu etkisinin de olduğunu gösterebilir. Osteoporozda daha düşük saptanması ise kollajen yapısının etkilendiğini göstermiştir. Subkondral bölgedeki osteoporoz, bitişindeki eklem kıkırdığı hasarına ve daha sonra osteoartrite neden olabileceğini gösterdi. Bu sonuç ise osteoporozun osteoartrit için zemin hazırladığını gösterdi.

8- ABSTACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL AND BIOCHEMICAL COMPARISON OF OSTEOPOROTIC, OSTEOPENIC AND OSTEOARTRITIC FEMORAL HEADS

Objevtive: To determine the relationship between osteoporosis and osteoarthritis, the presence of osteoporosis in coxarthrosis, the properities of subchondral bone histomorphometry and protein structure, the relationship between these disorders and osteonecrosis, and the role of inflammation and necrosis in the etiolojy of osteoarthritis and bone fractures.

Material and Method: 24 femoral heads taken from patients undergoing hip arthroplasty due to osteoporotic hip fracture, were compared to 15 femoral heads taken from patients undergoing hip arthroplasty duo to coxarthrosis, using histomorphometric (osteoclast surface/ bone surface) and immunohistochemical (NFκB, caspase-3, osteonectin, osteopontin, osteocalsin and decorin) methods. We applied thses methods on the subchondral bones we particularly excised from the femoral heads, and investigated the relationship between the methods. İn addition,we used biochemical method by measuring serum procollagen-terminal peptide (PINP) and type I collagen C-terminal telopeptide (CTX-1) in pateints serum samples. DEXAwas applied in all patients included to the study.

Results: The mean age of patients in the osteoporotic fracture group was significantly higher ($p=0.000$) compared to the osteoarthritic group. Compared to the coxarthrotic group, NFκB and caspase-3 values were statistical significantly higher ($P= 0,001$ and $P= 0,031$, respectively). Decorin unlikely, was significantly higher in the osteoarthritic group ($P <0.05$).

SPARC (osteonectin), osteocalsin and osteopontinvalues were higher in the osteoarthritic group, but there was no statisticallysignificant differance ($p > 0.05$).

In the histologic study, osteoclast surface/bone surface ratio were higher in the osteoporotic fracture group ($0,213 \pm 0,621$), but this wasn't significant statistically ($p > 0.05$).

PINP value was higher in the osteoporotic fracture group, and this difference was statistically significant ($p = 0,036$).

The difference between groups in CTX value wasn't statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The significant higher value of NF κ B in the osteoporotic fracture group indicated the inflammatory osteolysis in this disorder. The process of inflammation was shown in both disorders in the literature, but our study showed that the inflammatory osteolysis was statistically significantly higher in the osteoporotic fracture group. Based on this, by slowing down the inflammation process shown in the osteoporosis, bone destruction can be avoided.

The apoptosis shown by the significantly higher caspase values was another pathological process found in osteoporotic fracture group in our study.

The significantly higher values of decorin in osteoarthritic group showed the effect of decorin by both the proinflammatory and by affecting osteoblasts number in subchondral bone, causing osteoarthritis. Decorin's production may be induced by chondrocytes to repair the extracellular matrix damage caused by osteoarthritis, showing a protective effect. The lower value of decorin in osteoporosis indicated that collagen structure was affected in this disorder. Subchondral bone osteoporosis indicated the cartilage damage adjacent, that may lead to osteoarthritis. This result indicated that osteoporosis may facilitate the arise of osteoarthritis.

KAYNAKÇA

1. Dequeker J, Johnell O. Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: the MEDOS study experience. Bone [Internet]. 1993;14 Suppl 1:S51-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8110521>.
2. Foss MV and Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. Ann Rheum Dis 1972; 31: 259-264.
3. İleri osteoartritli hastalar ve osteoporozla ilgili kalça kırığı gelişmiş olan hastalarda femur başı kemik mineral yapılarının histomorfometrik özelliklerinin karşılaştırılması.
4. Weintraub S, Papo J, Ashkenazi M, Tardiman R, Weissman SL SR. Osteoarthritis of the hip and fractures of the proximal end of the femur. Acta Orthop Scand 1982; 53: 261–264.
5. Burger H, van Daele PL, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, Schütte HE, Birkenhäger JC PH. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. Arthritis and Rheumatism.1996; 39: 81-86.
6. Dequeker J. The relationships between osteoporosis and osteoarthritis. Clin Rheum Dis 1985; 11: 271–296.
7. Healey JH, Vigorita VJ LJ. The coexistence and characteristics of osteoarthritis and osteoporosis. J Bone Joint Surg 1985; 67(4): 586-92.
8. Tokgöz M. Total diz artroplastisi uygulanan hasta grubunda osteoartrit-osteoporoz ilişkisinin radyolojik ve patolojik olarak incelenmesi. 2018;
9. Hughes PE, Hsu JC MM. Hip anatomy and biomechanics in the athlete. Sport Med Arthrosc. 2002;10:103-14.
10. Safran M BI. Hip Anatomy and Biomechanics. Fourth Edi. DeLee, Drez, and Miller's Orthopaedic Sports Medicine. Elsevier Inc.; 2018. 917-932.e3 p.
11. Kopuz C. Hemiartroplasti Uygulanan Femur Boyun Kırıklı Hastalarda Radyografik Olarak Femoral Ofset ve Bacak Boyu Ölçümlerinin Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Bilim Üniversitesi; 2017.
12. Kim RH DD. Anatomy of the Hip [Internet]. Surgery of the Hip. Elsevier Inc.; 2016;Chapter 15:213–22.
13. Netter Concise Orthopaedic Anatomy_2nd_Edition_. 2010;
14. Moore KL, Dalley AF AA. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins. 2013;8th edition.

15. Urban S. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. Staubesand J, editor: Beta Basım ve Yayım Dağıtım AŞ; . 1990. 3. baskı.
16. Buckwalter J, Einhorn T SS. Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2000;2.
17. McCarthy JC, Noble PC, Schuck MR, Wright J LJ. The Otto E. Aufranc Award: the role of labral lesions to development of early degenerative hip disease. Clin Orthop Relat Res 2001;(393):25–37.
18. Hoaglund F LW. Anatomy of the femoral neck and head, with comparative data from Caucasians and Hong Kong Chinese. Clinical orthopaedics and related research. 1980(152):10-6.
19. Ege R. Ege R. Kalça cerrahisi ve sorunları. editor. Ankara: Türk Hava Kurumu Basımevi; 1994. 29-52 p.
20. Öncel ES. Femur Üst Uç Kırıklı Hastaların Tedavisinde Bipolar Parsiyel Kalça Protezinin Sementsiz Uygulanması [Uzmanlık Tezi]. Sakarya: Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2015.
21. Isaac B, Vettivel S, Prasad R, Jeyaseelan L CG. Prediction of the femoral neckshaft angle from the length of the femoral neck. Clin Anat 1997;10:318-323.
22. Singh M, Nagrath AR MP. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. JBJS. 1970;52(3):457-67.
23. BY Manmohan And Etc. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. The Journal Of Bone And Joint Surgery: 1970;C:457–67.
24. Rockwood and Greens Fractures in Adults. :2039.
25. Griffin JB. The calcar femorale redefined. Clinical orthopaedics and related research. 1982(164):211-4.
26. Swiontkowski MF. Intracapsular fractures of the hip. Orthopedic Trauma Directions. 2009;7(01):31-3.
27. Duran K. kalça kırığı nedeniyle hemiartrpolasti uygulanan 60 yaş üstü mortaliteye etki eden risk faktörleri ve hasta sağ kalımı. 2019 ulusal tez merkezi. tez no: 592350.
28. Kokino MJ. Envetere doğuştan kalça çıkığında destek osteotomileri ve sonuçları. İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji: İstanbul Üniversitesi; 1972.
29. Ege R. DKÇ sorunu ve tarihçesi. In: Ege R, editor. Kalça Cerrahisi ve Sorunları; 1994; 183-93.

30. Tompson JC (çeviri: E. Ağaoğlu, MC. Aksoy, A. Alanay, B. Atilla AÖ. Netter Ortopedik Anatomi Atlası. Ankara: Palme Yayıncılık;2003. s.147-98.
31. Crock H. An atlas of the arterial supply of the head and neck of the femur in man. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 1980;152:17-27.
32. Arıncı K ve Elhan E. İnsan anatomisi 1. cilt. Güneş kitapevi, Ankara, 2001, s. 98-114.
33. Akçalı İ, Gülşen M ÜK. Kas İskelet Sistemi Biyomekaniği II. Cilt Adana: Rekmay Yayınevi. 2009:985-1029.
34. Rybicki EF, Simonen FA WEJ. On the mathematical analysis of stress in the human femur. J Biomech 1972;5(2):203–15.
35. Genda E, Iwasaki N, Li G, MacWilliams BA, Barrance PJ CE. . Normal hip joint contact pressure distribution in single-leg standing effect of gender and anatomic parameters. Journal of biomechanics 2001;34: 895-905.
36. Pauwels F. Biomechanics of the locomotor apparatus: contributions on the functional anatomy of the locomotor apparatus: Springer Science & Business Media; 2012.No Title.
37. Nordin M FV. Basic biomechanics of the musculoskeletal system: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 202-21 p.le.
38. Brinckmann P, Frobin W LG. Musculoskeletal Biomechanics. Stuttgart: Thieme; 2002. p.69–84.
39. Günel U. Kalça eklemi biyomekaniği. Ege R.(ed). Kalça cerrahisi ve sorunları. Palme yayıncılık, Ankara 1994,s.53-64.
40. Kapandji IA. The Physiology of the Joints: Annotated Diagrams of the Mechanics of the Human Joints, 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1983.
41. Pauwels F. Biomechanics of the Locomotor Apparatus, Springer Verlag, New York, 1980).
42. Önal A. Kalça eklemi biyomekaniği ve artroplasti uygulamaları. TOTBİD Derg. 2013;12(3):197–200.
43. A. Önal, T. Özler MG. Kalça eklemi biyomekaniği ve artroplasti uygulamaları TOTBİD Dergisi 2013; 12:197–200.
44. Campbell's Operative Orthopaedics 13th-(elsevier)2017-5699. :172.
45. Ilgın M. B. ,İnstabil İntertrokanterik Femur Kırıklarının PFNA Çivisi ve Endoprotez ile Cerrahi Tedavisinin Karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak ,2015.
46. Sunny H. Kim,John P. Meehan, Thomas Blumenfeld, Robert M. Szabo.

Hip fractures in the United States: 2008 nationwide emergency department sample, arthritis Care& Research, Volume 64, Issue 5 May 2012 Pages 751–757,doi:10.1002/acr.21580.

47. Türk HH. Yaşlılarda femur boyun kırıklarının cerrahi tedavisi ve sonuçları [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
48. Rockwood and Green's. JC D. Fractures and dislocations of the hip. In: Bucholz RW HJ, editor. Rockwood and Green's fractures in adults 5th ed. 2. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1664-827.
49. Köker Y. Erişkin Hastada Kalça Kırığında Uygulanan Parsiyel Kalça Artroplastisinin Orta Ve Geç Dönem Sonuçları [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
50. Yavuz U. 135° Dinamik Kalça Vidası ile Tedavi Edilen İntertrokanterik Femur Kırıklarında İmplant Stabilitesinin Değerlendirilmesi, İstanbul, 2008.
51. Haramati, N.; Staron, R.B.; Barax C. et al. Magnetic Resonans imagining of the occult Fractures of the Proximal Femur. Skeletal Radiol 23:19-22, 1994.
52. Canale ST(ed): Campbell's Operative Orthopaedics, 10 th ed.St Louis, Mosby, 2003. Hip Fracture. David G. Lavelle Chapter 52, p 2873-2938.
53. NoHelfet DL LD. Surgical Dislocation of the Hip for Fractures of the Femoral Head J Orthop Trauma, 2005; 19:334-342. Title.
54. Pipkin G: Treatment of grade IV fracture-dislocation of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1957 Oct;39-A(5):1027-42 passim.
55. Rockwood and Greens. Rockwood and Greens Fractures in Adults 8th edit. :1991.
56. Stockenhuber N, Schweighofer F SF. Diagnosis, therapy and prognosis of Pipkin fractures. Chirurg. 1994 Nov;65(11):976-81.
57. Rüedi TP MWÇHA. Kırık Tedavisinde AO kuralları. Nobel Tıp Kitapevi 2006. Sayfa 441-467.
58. Epstein HC: Posterior fracture-dislocations of the hip; longterm follow-up. J Bone Joint Surg Am. 1974 Sep;56(6):1103-27.
59. Hirata T, Konishiike T, Kawai A, Sato T IH. Dynamic magnetic resonance imaging of femoral head perfusion in femoral neck fracture. Clin Orthop Relat Res. 2001 Dec;(393):294-301.
60. Helfet DL LD. Surgical Dislocation of the Hip for Fractures of the Femoral Head J Orthop Trauma, 2005; 19:334-342.
61. Swiontkowski MF, Tepic S, Perren SM, Moor R, Ganz R RB. Laser

- Doppler flowmetry for bone blood flow measurement: correlation with microsphere estimates and evaluation of the effect of intracapsular pressure on femoral head blood flow. *J Orthop Res.* 1986;4(3):362-71.
62. Massie WK: Treatment of femoral neck fractures emphasizing long term follow-up observations on aseptic necrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1973 May;(92):16-62.
 63. Neslihan Aksu, Zekeriye Uğur. Kalça Kırıkları. *TOTBID Dergisi.* 2008 cil 7 sayı 1-2.
 64. Moran CG GM. Proximal femoral fractures. *Eur Instr Lect Vol 12*, 2012, 13th Efort Congr Berlin, Ger. 2012;15–24.
 65. Swiontkowski MF, Tepic S, Rahn BA, Cordey J P, SM: The effect of fracture on femoral head blood flow. Osteonecrosis and revascularization studied in miniature swine. *Acta Orthop Scand.* 1993 Apr;64(2):196-202.
 66. Swiontkowski MF: Intracapsular fractures of the hip. *JBJS* 1994 Jan;76(1):129-38.
 67. Anderson GH, Raymakers R GP. The incidence of proximal femoral fractures in an English county. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 May;75(3):441-4.
 68. Hinton RY, Lennox DW, Ebert FR, Jacobsen SJ SG. Relative rates of fracture of the hip in the United States. Geographic, sex, and age variations. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 May;77(5):695-702.
 69. Lewinnek GE, Kelsey J, White AA 3rd KN. The significance and a comparative analysis of the epidemiology of hip fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1980 Oct;(152):35- 43.
 70. Browner DB, Jupiter JB, Levine AM TP. Skeletal Trauma. Intertrochanteric femur fracture. *WB Saunders Company* 1996. V:2 ,1833-1926.
 71. Fractures and dislocations of the hip. Fractures in adults. *Rockwood 8th edition.* 1996. page 1983.
 72. Tronzo RG. Fractures of the hip in adults. *Surgery of the hip joint: Springer;* 1987. p. 163-338.
 73. Ryan DJ, Yoshihara H, Yoneoka D, Egol KA, Zuckerman JD. Delay in Hip Fracture Surgery: An Analysis of Patient-Specific and Hospital-Specific Risk Factors, *J Orthop Trauma.* 2015 Aug;29(8):343-8.
 74. DeLee JC: Fractures and Dislocations of the hip. In *Rockwood CA Jr, eds: Fractures in Adults*, ed 2, JB Lippincott. Philadelphia 1984.
 75. Baumgaertner MR, Higgins TF, Buchholz RW HJ. Femoral neck fractures. *Rockwood and Green's fractures in adults.* Lippincott Williams and

Wilkins, Philadelphia 2001 pp. 1579-1634.

76. AO principles of Fracture Management. :446.
77. Bergman GD, Winkquist RA, Mayo KA HS. Subtrochanteric Fractures of the Femur. J.Bone Joint Surg. 1987;69-A(7),1032-1040.
78. Seinsheimer F: Subtrochanteric fractures of the femur. J Bone Joint Surg Am. 1978 Apr;60(3):300-6.
79. Aksu N IZKK. . TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi 2008;1-2.
80. Moore AT BH. The Classic: Metal Hip Joint: A Case Report. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2006;453:22-4.
81. Moore A. Metal hip joint; a new self-locking vitallium prosthesis. Southern medical journal. 1952;45(11):1015.e.
82. Giliberty RP. Hemiarthroplasty of the hip using a low-friction bipolar endoprosthesis. Clinical orthopaedics and related research. 1983(175):86-92.
83. Chin H, Stauffer R CE. The effect of centrifugation on the mechanical properties of cement. An in vitro total hip-arthroplasty model. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1990;72(3):363-8.
84. Lidgren L, Drar H MJ. Strength of polymethylmethacrylate increased by vacuum mixing. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1984;55(5):536-41.
85. Coates RL AP. Treatment of subcapital femoral fractures by primary total hip replacement. Injury. 1979;11(2):132-5.
86. Delamarter R MJ. Treatment of acute femoral neck fractures with total hip arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research. 1987(218):68-74.
87. Taine W AP. Primary total hip replacement for displaced subcapital fractures of the femur. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1985;67(2):214-7.
88. Frandsen PA KT. Hip fractures in the county of Funen, Denmark: Implications of demographic aging and changes in incidence rates. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1983;54(5):681-6.
89. King MB HK. Unusual forms of pulmonary embolism. Clinics in chest medicine. 1994;15(3):561-80.
90. Cassandra A TATBOS. Form and Function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001:(Vol 1)3-20.
91. Martin JM RA. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. . Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis San

- Diego, Academic Press, . 2001:;(Vol 1)189-212.
92. DR Bilal koyuncu dr selçuk keser. Uzmanlık tezi. Osteoporotik proksimal femur kırıklarında femur başının yapısal değişiklikleri.
 93. Hadjidakis DJ AI. Bone remodeling. Ann NY Acad Sci. 2006; 1092: 385-396.
 94. Canalis E. İnsulin like growth factor and local regulation of bone formation. Bone. 1993;14:273-76.
 95. Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A LROI. Delisa JA, Gans BM (Eds): Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, Lippincott, 1998:1453-74.
 96. Rodan AG RS. The cells of bone. Riggs RL, Melton III LJ (Eds): Osteoporosis. Lippincott-Haven, Philadelphia. 1995; 1-40.
 97. Lian JB, Stein GS O biology. I. Marcus R. Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis 2nd ed, San Diego: Academic Press. 2001; 21-71.
 98. Lanyon LE. . The success and failure of the adaptive response to functional loadbearing in averting bone fracture. Bone 13 Suppl 2:S17-21, 1992.
 99. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT MT. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev 20(3):345-57, 1999.
 100. Serke S, Sauberlich S, Abe Y HD. Analysis of CD34-positive hemopoietic progenitor cells from normal human adult peripheral blood: flow-cytometrical studies and in-vitro colony (CFU-GM, BFU-E) assays. Ann Hematol 62(2-3):45-53, 1991.
 101. Biberoglu S. Osteoporozun patogenezi. Ed: Kutsal YG. Osteoporoz. İstanbul: Roche. 1998;33-35.
 102. Hedlund LR GJ. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. J Bone Miner Res. 1989;4(4):639-42.
 103. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 359(9320):1841-50, 2002.
 104. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH et al. (2007). Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005- 2025. J Bone Miner Res 22:465.
 105. Göksoy T. Osteoporozda Tanı ve Tedavi.İstanbul 2000.
 106. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A LS. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. Osteoporos Int. 1996;6(2):120-6. PubMed PMID: 8704349.

107. Miggiano GA GL. [Diet, nutrition and bone health]. Clin Ter. 2005;156(1-2):47-56.
108. Tucker KL. Dietary intake and bone status with aging. Curr Pharm Des. 2003;9(32):2687-704.
109. Holbrook TL B-CE. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. BMJ. 1993;306(6891):1506-9. PubMed PMID: 8518677; PubMed Central.
110. Sambrook P CC. Osteoporosis. Lancet 367(9527):2010-8, 2006.
111. Tsuda K, Nishio I MY. Bone mineral density in women with essential hypertension. Am J Hypertens 14(7 Pt 1):704-7, 2001.
112. Kazakia GJ MS. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7(1-2): 67-74.
113. Kutsal YG. Osteoporoz In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, Eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ankara: Öncü Basımevi, 2000: 1872-1893.
114. Cummings SR, Bates D BD. Clinical Use of Bone Densitometry: Scientific Review. JAMA. 2002; 288(15):1889-1897.
115. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001:(Vol 2)403-9.
116. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, 2001:(Vol 2)433-458.
117. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporozda kemik kalitesi. Günes Kitabevi, Ankara, 2004.
118. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL(Ed): Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, Saunders, 2000:894-912.
119. Szulc P DP. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, eds. Osteoporosis. 3rd ed. Volume II. USA: Elsevier Academic pres; 2008: 1519-45.
120. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover. Part I: Biochemistry and variability. Clin Biochem Rev 2005; 26(4): 97-122.
121. Garnero P DP. Investigation of bone: biochemical markers. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al, eds. Rheumatology. 2003:2043-2057.
122. Delmas PD, Eastell R GP. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int 2000 supp.(6),2-17.

123. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS BoneKey* 2008; 5: 84-102.
124. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(4): 462-466.
125. Yoon DS, Lee YK, Ha YC KH. Inadequate Dietary Calcium and Vitamin D Intake in Patients with Osteoporotic Fracture. *J Bone Metab.* 2016;23(2):55-61. doi: 10.11005/jbm.2016.23.2.55. PubMed PMID: 27294077; PubMed Central PMCID: PMC4900961.
126. Rydziel S, Shaikh S CE. Platelet-derived growth factor-AA and –BB (PDGF-AA and –BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. *Endocrinology* 1994; 134(6): 2541-2546.
127. Eyigör S HS. Osteoartrit. *Galenos* 2000; 4(42): 11-18.
128. Felson DT. Osteoartrit. [kitap yaz.] Antony S. Fauci. *Harrison Romatoloji.* İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri, 2013.
129. Gierman LM, van El B, van der Ham F, Koudijs A, Stoop R, Verheijen JH et al. Profiling the secretion of soluble mediators by end stage osteoarthritis synovial tissue explants reveals a reduced responsiveness to an inflammatory trigger. *PloS one.* 2013;8(5):e62634.
130. Saito T TS. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF-kappaB. *Arthritis research & therapy.* 2017;19(1):94.
131. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU EP. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(9):152.
132. Birtwhistle R, Morkem R, Peat G, Williamson T, Green ME KS, Al. E. Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *CMAJ open.* 2015;3(3):E270.
133. Vina ER KC. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Current opinion in rheumatology.* 2018;30(2):160-7.
134. Goldring SR GM. Bone and cartilage in osteoarthritis: is what's best for one good or bad for the other? *Arthritis research & therapy.* 2010;12(5):143.
135. Urist MR. Observations bearing on the problem of osteoporosis. In: Bodahl K, ed. *Bone as a tissue.* New York: McGraw-Hill, 1960: 18-23.
136. Solomon L. Clinical features of osteoarthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, eds. *Textbook of Rheumatology.* Philadelphia, Saunders, 1997, 1383-1394.
137. Dr emre salbaş.2016 tasarımı. Referans: kellgren lawrence, radiological

assessment of osteoarthritis, *Ann. rheum.*1957,16,494

138. Anastassiades T R-MK. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past. *J Rheumatol* 2005; 32(4): 578-579.
139. Garnero P, Mazieres B, Guéguen A, Abbal M, Berdah L, Lequesne M, Nguyen M, Salles JP, Vignon E DMC. -sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol* 2005; 32(4): 697–703.
140. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD VE. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(6): 619–626.
141. Garnero P, Ayral X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M DP. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(10): 2613-2624.
142. Mazières B, Hucher M, Zaïm M GP. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5): 639–645.
143. Helpert AA, Tanner J RL. Does persistent fetal femoral anteversion contribute to osteoarthritis? A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 1979; 145: 213–6.
144. Reikeras O, Bjerkreim I KA. Anteversion of the acetabulum and femoral neck in normals and in patients with osteoarthritis of the hip. *Acta Orthop Scand* 1983; 54(1): 18–23.
145. Hoaglund FT SL. Primary osteoarthritis of the hip: Etiology and epidemiology. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9(5): 320-7.
146. Harris WH. Etiology of the osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop* 1986; 213: 20-33.
147. Jamieson TW. Osteoarthritis. In: Paget S, Pelicci P, Beary JF. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Boston: Little Brown 1993: 323-334.
148. Kirazlı Y. Osteoartrit Tanı Ve Tedavi Kılavuzlarına Güncel Bakış. 14, Özel Sayı 1,2011, 119-125.
149. Altman R D HMC (t. y.). Management of osteoarthritis | Rheumatology <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter-181/management-of-osteoarthritis>.

150. Oflluoğlu D. Osteoartrit. [kitap yaz.] Kutsal Y G, Beyazova M. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara : Güneş Tıp Kitapevleri, 2016.
151. Shibashi, H., T. Suzuki et al. (2003). I"Sex steroid hormone receptors in human thymoma." J Clin Endocrinol Metab 88(5): 2309-17.
152. R.R. Recker a,*, D.B. Kimmel a, D. Dempster b, R.S. Weinstein c, T.J. Wronski d DBB. Issues in modern bone histomorphometry. Bone 49. :955–964.
153. Caterina Licinia, b, Chiara Vitale-Brovaronea,* MM-B. Collagen and non-collagenous proteins molecular crosstalk in the pathophysiology of osteoporosis. Cytokine Growth Factor Rev 49 59–69. :59–69.
154. Samaneh Mollazadeh¹, Bibi Sedigheh Fazly Bazzaz² and Mohammad Amin Kerachian^{3 4}. Role of apoptosis in pathogenesis and treatment of bone-related diseases. 1015.
155. Peter Vestergaard ¹, Lars Rejnmark LM. Osteoarthritis and risk of fractures.
156. Bergink AP, van der Klift M, Hofman A, Verhaar JA van L, JP, Uitterlinden AG PH. (2003) Osteoarthritis of the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly: the Rotterdam Study. Arthritis Rheum 49:648–657. doi:10.1002/art.11380.
157. C.Y. Wen ya, Y. Chen ya, H.L. Tang z, C.H. Yan y, W.W. Luy KYC y*. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus.
158. Liesbet Lodewyckx¹, Frank P. Luyten^{1,2} and Rik J. Lories^{1 2}. Genetic deletion of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 increases cartilage degradation in instability-induced osteoarthritis.
159. R. MAROK, P. G. WINYARD, A. COUMBE, M. L. KUS, K. GAFFNEY, S. BLADES PIM, C. J. MORRIS, D. R. BLAKE, C. KALTSCHMIDT and PAB. Activation of the transcription factor nuclear factor-κB in human inflamed synovial tissue.
160. Jiake Xu a, Hua Fei Wu a, Estabelle S.M. Ang a KY a, Magdalene Woloszyn a, Ming H. Zheng a RXT. NF-κB modulators in osteolytic bone diseases.
161. Res Ther. Teitelbaum SL. Osteoclasts; culprits in inflammatory osteolysis. Arthritis 2006;8:201.
162. Y. Abu-Amer. NF-κB Signalling and Bone Resorption.
163. Kalaitzidis D GT (2005). Transcription factor cross-talk: the estrogen receptor and NF-kappaB. Trends Endocrinol Metab 16:46–52.
164. Laura M. Elsbey, PhD¹, Gisela Orozco, PhD¹, John Denton, PhD², Jane

- Worthington P, David W. Ray, MD, PhD³, and Rachelle P. Donn, MD P.
Functional evaluation of TNFAIP3 (A20) in rheumatoid arthritis.
165. T.C.A. Phan JX and MHZ. Interaction between osteoblast and osteoclast.
 166. Reddy SV RG. Control of osteoclast differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1998;8: 1–17.
 167. Pacifici R, Brown C, Puschek E et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:5134–5138.
 168. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA OJ, SE. M. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science.* 1972;177:793–795.
 169. Gregory R. Mundy M. Osteoporosis and Inflammation. PMID: 18240539. *Nutrition reviews.* December 2007. Vol.65no:12.
 170. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB G, R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL- 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9090–5.
 171. P. Lencel DM[†]. Inflammaging: The driving force in osteoporosis?
 172. Gouin JP, Hantsoo L K-GJ. Immune dysregulation and chronic stress among older adults: a review. *Neuroimmunomodulation* 2008;15: 251–9.
 173. Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J JG. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1952–8.
 174. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1088–95.
 175. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M et al. Highsensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006;166:2495–501.
 176. Marok R, Winyard P, Coumbe A, Kus M, Gaffney K, Blades S et al. Activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1996;39:583–91.
 177. Goldring M. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connect Tissue Res* 1999;40:1–11.
 178. Nam J, Aguda BD, Rath B AS. Biomechanical thresholds regulate inflammation through the NF-kappaB pathway: experiments and modeling.

PLoS One 2009;4:e5262. [PubMed: 19370157].

179. Marko Ostojic,1,2 Violeta Soljic,3,4 Katarina Vukojevic,3 5 Tomislav Dapic6. Immunohistochemical Characterization of Early and Advanced Knee Osteoarthritis by NF-kB and iNOS Expression.
180. Yasuda T. Activation of Akt leading to NF-kb up-regulation in chondrocytes stimulated with fibronectin fragment. *Biomedical Research* 2011;32:209–15.
181. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P FH. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011 Jan;7(1):33e42.
182. F. Berenbaum. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!).
183. Sokolove J LC 2013. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 5:77–94.
184. R. L-B. Synovium and the innate inflammatory network in osteoarthritis progression. *Curr Rheumatol Rep* 15:323. 2013;
185. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Tardif G, Mineau F, Geng C et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis & Rheumatism* 1996;39:1535–44.
186. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE M-A V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209–14.
187. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:3338–42.
188. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D BF. obesity and osteoarthritis: more complex than predicted!. *Ann Rheum Dis* 2006 Nov 1;65(11):1403e5.
189. F. Berenbaum. Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004 Sep;16(5):616e22.
190. Pulai JJ, Chen H, Im HJ et al. 2005. NF-kappa B mediates the stimulation of cytokine and chemokine expression by human articular chondrocytes in response to fibronectin fragments. *J Immunol* 174:5781–5788.
191. Hussain SM, Cicuttini FM, Bell RJ, Robinson PJ DS, Giles GG et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to circulating sex steroid hormone concentrations in women. *Arthritis Rheum*

2014;66:2144e51.

192. Calvo E, Castaneda S, Largo R, Fernandez-Valle ME R-, Salvanes F H-BG. Osteoporosis increases the severity of cartilage damage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:69e77.
193. Burr DB GM. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:665e73.
194. Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR CC. Effects of longterm estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity.
195. Roman-Blas JA H-BG. Targeting subchondral bone in osteoporotic osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16: 494.
196. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Lories RJ, Abramson S ST, Pastoureau P et al. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? *Ann Rheum Dis* 2014;73: 336e48.
197. Jan Dequeker¹, Jeroen Aerssens² and FPL. Osteoarthritis and osteoporosis: Clinical and research evidence of inverse relationship.
198. Francisco J. Blanco, Guitian R., De Toro. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum*. 1998 Feb. 41(2) 284-9.
199. T. Aigner¹ and H. A. Kim². Apoptosis and Cellular Vitality Issues in Osteoarthritic Cartilage Degeneration.
200. Horton WE, Feng L AC. Chondrocyte apoptosis in development, aging and disease. *Matrix Biol* 1998;17:107–15.
201. Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, Coutts RD LM. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1266– 74.
202. Aizawa T, Kon T, Einhorn TA GL. Induction of apoptosis in chondrocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Orthop Res* 2001;19:785–96.
203. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T, Green DR VI. Suppression of TNF-alpha-induced apoptosis by NF-kappaB. *Science* 1996;274:787–9.
204. Klaus Ku"hn and Martin Lotz. Regulation of CD95 (Fas/APO-1)–Induced Apoptosis in Human Chondrocytes.
205. Elena V. Tchetina, Ginette Squires and arp. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration Is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5): 876-56.

206. Jean-Pierre Pelletier, Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo. Possible Link With the Reduction in Chondrocyte Apoptosis and Caspase 3 Level. *Arthritis Rheum.* 2000 June.;43(6):1290-9.
207. Johnson E.O., Charchandi A. BGC and SPN (2008). Apoptosis in osteoarthritis: Morphology, mechanisms, and potential means for therapeutic intervention. *J. Surg. Orthop. Adv.* 17, 147- 152.
208. Qingzhi Chen^{1, 2} Bing Zhang³, Tingting Yi³ CX. Increased apoptosis in human knee osteoarthritis cartilage related to the expression of protein kinase B and protein kinase Ca in chondrocytes.
209. Deling Li ¹, Zhihong Wu, Yuanhui Duan, Dongsheng Hao, Xinbo Zhang, Hui Luo, Baosheng Chen GQ. TNF α -mediated apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes sensitized by PI3K-NF- κ B inhibitor, not mTOR inhibitor.
210. Ximeng Liu, Katia J. Bruxvoort[†], Cassandra R. Zylstra, Jiarong Liu, Rachel Cichowski M-CF, Mary L. Bouxsein[§], Chao Wan, Bart O. Williams and TLC. Lifelong accumulation of bone in mice lacking Pten in osteoblasts.
211. Moriishi T, Maruyama Z, Fukuyama R, Ito M, Miyazaki T, Kitaura H OH, Furuichi T, Kawai Y, Masuyama R, Komori H, Takada K, Kawaguchi H KT. Overexpression of Bcl2 in osteoblasts inhibits osteoblast differentiation and induces osteocyte apoptosis. *PLoS One* 2011, 6(11):e27487.
212. Kerachian MA, Séguin C HE. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114:121–8.
213. Miura M, Chen XD, Allen MR, Bi Y, Gronthos S, Seo BM et al. A crucial role of caspase-3 in osteogenic differentiation of bone marrow stromal stem cells. *J Clin Invest.* 2004;114:1704–13.
214. GM.Carla L.Rosalia L. Sergio C. Salvatore G. Maria LC, Weinberg FMT . Karin P. Annelie M. The effects of physical activity on apoptosis and lubricin expression in articular cartilage in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis.
215. Sina Vakili ^{1 2}, Fatemeh Zal ^{1 3}, Zohreh Mostafavi-Pour ¹, Amir Savardashtaki ^{4 FK 5}. Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy-induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells.
216. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW NB (1997). The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3128–3135.

217. M Á Brennan 1, M G Haugh 1, F J O'Brien 2 LMM 1. Estrogen withdrawal from osteoblasts and osteocytes causes increased mineralization and apoptosis.
218. Chu Chang Chua, Balvin H.L. Chua, Zhongyi Chen, Cathy Landy RCH. TGF-h1 inhibits multiple caspases induced by TNF-a in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells.
219. Sena P., Manfredini G., Benincasa M., Mariani F., Smargiassi A. C, (2014). F and PC. Up-regulation of the chemo-attractive receptor chemr23 and occurrence of apoptosis in human chondrocytes isolated from fractured calcaneal osteochondral.
220. Basso N HJ (2006. Effects of hind limb unloading and reloading on nitric oxide synthase expression and apoptosis of osteocytes and chondrocytes. Bone 39:807–814.
221. Grossmann J, Walther K, Artinger M, Rummele P W, M SJ (2002). Induction of apoptosis before shedding of human intestinal epithelial cells. Am J Gastroenterol 97:1421– 1428.
222. Nuray Acar¹, Huseyin Balkarli², Yetkin Soyuncu² O, Ozbey¹, Ciler Celik-Ozenci¹ PK and IU. The determination of apoptosis rates on articular cartilages of ovariectomized rats with and without alendronate treatment.
223. Mercè Giner^{1,2*}, M^a José Montoya², M^a Angeles Vázquez², Cristina Miranda¹ and Ramón Pérez-Cano¹ 2. Differences in osteogenic and apoptotic genes between osteoporotic and osteoarthritic patients.
224. M. Thorwartha, , S. Rupprechts, S. Falkb, E. Felszeghy, J. Wiltfangd KAS. Expression of bone matrix proteins during de novo bone formation using a bovine collagen and platelet-rich plasma (prp)—an immunohistochemical analysis.
225. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. Clinica Chimica Acta 2001;313:95–105.
226. Ohsawa K, Neo M, Matsuoka H, Akiyama H, Ito H KH, T. N. The expression of bone matrix protein mRNAs around beta-TCP particles implanted into bone. J Biomed Mater Res 2000;52(3):460–6.
227. Wanby P, Nobin R, Von SP, Brudin L CM (2016. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, sclerostin, osteoprotegerin, osteopontin, osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in Swedish geriatric patients aged 75 years or older with a fresh hip fracture and in healthy controls. J Endocrinol Invest.
228. S. Tanaka & K. Narusawa & H. Onishi. Lower osteocalcin and osteopontin contents of the femoral head in hip fracture patients than osteoarthritis patients.

229. Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC G, (1996) H. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *Biochem J* 317(Pt 1):59–64.
230. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ DP (1993). Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 91:1769–1774.
231. O. Pullig, G. Weseloh, D.-L. Ronneberger S-MK& BS. Chondrocyte Differentiation in Human Osteoarthritis: Expression of Osteocalcin in Normal and Osteoarthritic Cartilage and Bone.
232. Kuliwaba JS, Findlay DM, Atkins GJ, Forwood MR FN, (2000). Enhanced expression of osteocalcin mRNA in human osteoarthritic trabecular bone of the proximal femur is associated with decreased expression of interleukin-6 and interleukin-11 mRNA. *J Bone Miner Res* 15:332–341.
233. Preželj DBL · RK · J, Marc BO · ZT · J. Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis.
234. Chiara Tarquini^{1, 3} · Rosanna Mattera² · Francesca Mastrangeli^{1 3} · Sara Agostinelli¹ ·, Amedeo Ferlosio¹ · Roberto Bei² · Augusto Orlandi^{1, 4} · Umberto Tarantino^{3 4}. Comparison of tissue transglutaminase 2 and bone biological markers osteocalcin, osteopontin and sclerostin expression in human osteoporosis and osteoarthritis.
235. Otsuka K, Yao KL, Wasi S, Tung PS, Aubin JE, Sodek J. Termine JD. Biosynthesis of osteonectin by fetal porcine calvarial cells in vitro. *J Biol Chem* 1984;259(15):9805–12.
236. A.M. Delany, I. Kalajzic, A.D. Bradshaw, E.H. Sage, E. Canalis. Osteonectin-null mutation compromises osteoblast formation, maturation, and survival, *Endocrinology*. 144 (2003) 2588–2596.
237. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus, MJ., editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Vol. 1996. New York, NY: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 3-10.
238. Delany AM. Osteonectin/SPARC polymorphisms in Caucasian men with idiopathic osteoporosis.
239. Fisher, L.W., Drum, M.A., Gehron Robey, P., Conn, K.M. and T, 1987. JD. Osteonectin content in human osteogenesis imperfecta bone shows a range similar to that of two bovine models of OI. *Calcif. Tissue Int*. 40:260–264.
240. A.M. Delany, 1, 2 M. Amling, 3 M. Priemel, 3 C. Howe, 4 R. Baron 5 and E. Canalis¹. Osteopenia and decreased bone formation in osteonectin-deficient mice.

241. M. Baloglu¹ EGÖ. Biochemical and immunohistochemical investigations on bone formation and remodelling in ovariectomised rats with tamoxifen citrate administration.
242. Balakrishnan, L., Nirujogi, R.S., Ahmad, S., Bhattacharjee, M., Manda, S.S., Renuse S, Kelkar, D.S., Subbannayya, Y., Raju, R., Goel, R., Thomas, J.K., Kaur, N., Dhillon M, Tankala, S.G., Jois, R., Vasdev, V., Ramachandra, Y., Sahasrabudde, N.A. PT, K., Mohan, S., Gowda, H., Shankar, S., Pandey, A. 2014. Proteomic analysis of human osteoarthritis synovial fluid. *Clin. Proteomics* 11 (1), 6.
243. Juliana Jamala, b, Margaret M. Roebuck^b, Siam-Yee Lee^a, Simon P. Frost^{ck} AAA, Azhar Mahmood Mericand, Seow-Hui Teod, Amanda Wood^b, Sik-Loo Tand GB-G, Pooi-Fong Wonga. Modulation of the mechanical responses of synovial fibroblasts by osteoarthritis-associated inflammatory stressors.
244. Jean Cassuto^{a, d,*}, Agnetha Folestad^b, Jan Göthlin^{c, d}, Henrik Malchau^{a, e}, Johan Kärrholm^{a, d}. The key role of proinflammatory cytokines, matrix proteins, RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin in bone healing of hip arthroplasty patients.
245. E.M. Rosset ADB. SPARC/osteonectin in mineralized tissue, *Matrix Biol.* 52–54 (2016) 78–87.
246. Jakob T. Sieker¹, Benedikt L. Proffen¹, Kimberly A. Waller², Kaitlyn Chin² NP. Transcriptional Profiling of Articular Cartilage in a Porcine Model of Early Post-traumatic Osteoarthritis.
247. Y Nanba¹, K Nishida, T Yoshikawa, T Sato, H Inoue YK. Expression of osteonectin in articular cartilage of osteoarthritic knees.
248. B Hopwood¹, A Tsykin, D M Findlay NLF. Gene expression profile of the bone microenvironment in human fragility fracture bone i.
249. Nakase T, Takaoka K, Hirakawa K, Hirota S TT, Onoue H, Takebayashi K, Kitamura Y NS. Alterations in the expression of osteonectin, osteopontin and osteocalcin mRNAs during the development of skeletal tissues in vivo. *Bone Mineral* 1994;26(2):109–22.
250. Nose K, Saito H KT. Isolation of a gene sequence induced later by tumor-promoting 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse osteoblastic cells (MC3T3-E1) and expressed constitutively in ras-transformed cells. *Cell Growth Differ* 1990;1(11): 511–8.
251. Denhardt D NM. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J Cell Biochem Suppl* 1998;30-31:92e102.
252. Amizuka N, Li M, Hara K, Kobayashi M, de Freitas PH U, S, Oda K AY (2009). Warfarin administration disrupts the assembly of mineralized nodules in the osteoid. *J Electron Microsc (Tokyo)* 58:55–65.

253. Standal T, Borset M S. A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004;26(3):179e84.
254. Standal T, Borset M SA (2004). Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 26:179–184.
255. Kennedy OD, Brennan O, Rackard SM, Staines A OF, Taylor D LT (2009). Effects of ovariectomy on bone turnover, porosity, and biomechanical properties in ovine compact bone 12 months postsurgery. *J Orthop Res* 27:303–309.
256. Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, Lee H CY (2010). Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women. *Osteoporos Int* 21:1401–1409. doi:10.1007/s00198-009-1107-7.
257. S. G. Gaoya, K. H. Liya, K. B. Zengyz, M. Tuyx MX and GHL. Elevated osteopontin level of synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis patients.
258. Petrow PK, Hummel KM, Schedel J, Franz JK, Klein CL M ller-, Ladner U et al. Expression of osteopontin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis: effects of osteopontin on the release of collagenase 1 from articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1597e605.
259. Attur MG, Dave MN, Stuchin S, Kowalski AJ, Steiner G AS, Al. E. Osteopontin: an intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. *Arthritis Rheum* 2001;44:578e84.
260. Pullig O, Weseloh G, Gauer S SB. Osteopontin is expressed by adult human osteoarthritic chondrocytes: protein and mRNA analysis of normal and osteoarthritic cartilage. *Matrix Biol* 2000;19: 245e55.
261. Xu G, Nie H, Li N, Zheng W, Zhang D, Feng G et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. *J Clin Invest* 2005;115(4):1060e7.
262. Y. Mochida, D. Parisuthiman, S. Pornprasertsuk-Damrongsri PA, M. Sricholpech, A.L. Boskey MY. Decorin modulates collagen matrix assembly and mineralization, *Matrix Biol.* 28 (2009) 44–52, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2008.11.003>.
263. A. Corsi, T. Xu, X.D. Chen, A. Boyde, J. Liang, M. Mankani, B. Sommer RVI, I. Eichstetter, P.G. Robey, P. Bianco MFY. Phenotypic effects of biglycan deficiency are linked to collagen fibril abnormalities, are synergized by decorin deficiency, and mimic Ehlers-Danlos-like changes in bone and other connective tissues, *J. Bone Miner. Res.* 17 (2002) 1180–1189, <https://doi.org/>.
264. T. Douglas, U. Hempel, C. Mietrach, M. Viola, D. Vigetti, S. HeinemannS. Bierbaum, D. Scharnweber, H. Worch. Influence of collagen-fibril-based

- coatings containing decorin and biglycan on osteoblast behavior, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 84 (2008) 805–816, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31501>.
265. Y. Takeuchi, Y. Kodama TM. Bone matrix decorin binds transforming growth factor-beta and enhances its bioactivity, *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 32634–32638.
 266. Mildred C. Embree, Tina M. Kilts, Mitsuaki Ono, Colette A. Inkson, Fatima Syed-Picard. Biglycan and Fibromodulin Have Essential Roles in Regulating Chondrogenesis and Extracellular Matrix Turnover in Temporomandibular Joint Osteoarthritis.
 267. Cs-Szabó G, Roughley PJ, Plaas AH GT. Large and small proteoglycans of osteoarthritic and rheumatoid articular-cartilage. *Arthritis Rheum* 1995;38:660–8.
 268. Cs-Szabó G, Melching LI, Roughley PJ GT. Changes in messenger RNA and protein levels of proteoglycans and link protein in human osteoarthritic cartilage samples. *Arthritis Rheum* 1997;40:1037–45.
 269. Barreto G, Soininen A, Ylinen P, Sandelin J, Konttinen YT N, DC et al. Soluble biglycan: a potential mediator of cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:379.
 270. Goncalo Barreto 1, Antti Soininen 2, Pekka Ylinen 3, Jerker Sandelin 4, Yrjö T Konttinen 5 6, Dan C Nordström 7 KKE 8. Soluble biglycan: a potential mediator of cartilage degradation in osteoarthritis.
 271. Q9 G.-X. Ni y*, Z. Li y Y-ZZ z. The role of small leucine-rich proteoglycans in osteoarthritis pathogenesis.
 272. J. Melrose, E.S. Fuller, P.J. Roughley, M.M. Smith, B. Kerr, C.E. Hughes et al. Fragmentation of decorin, biglycan, lumican and keratocan is elevated in degenerate human meniscus, knee and hip articular cartilages compared with age-matched macroscopically normal and control tissue.
 273. Ni GX, Li Z ZY. The role of small leucine-rich proteoglycans in osteoarthritis pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22: 896–903.
 274. Qing Li, 1 Biao Han, 1 Chao Wang, 1 Wei Tong, 2 Yulong Wei, 2 Wei-Ju Tseng, 2 Li-Hsin Han, 1 X. Sherry Liu 2, Motomi Enomoto-Iwamoto, 3 Robert L. Mauck, 4 Ling Qin, 2 Renato V. Iozzo, 5 David E. Birk 6 and Lin Han1. Mediation of Cartilage Matrix Degeneration and Fibrillation by Decorin in Post-traumatic Osteoarthritis.
 275. Johansson H, Oden A, Kanis JA et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int* 2014;94:560e7.
 276. Eastell R, Krege JH, Chen P, Glass EV RJ (2006). Development of an

algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 22(1):61–66.

277. Krege JH, Lane NE, Harris JM MP. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(9):2159–2171. doi:10.1007/s00198-014- 2646-0.
278. Park SG, Jeong SU, Lee JH et al. The changes of CTX, DPD, osteocalcin, and bone mineral density during the postmenopausal period. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):441–448. doi:10.5535/arm.2018.42.3.441.
279. . Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Garnero P, Chapurlat R. Are biochemical markers of bone turnover representative of bone histomorphometry in 370 postmenopausal women?. *JCEM* 2015;100(12):4662–4668., Jc.2015-2957.
280. L. Dalle Carbonare, M. T. Valenti, F. Bertoldo et al. “Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry,” *Micron*, vol. 36, no. 7-8, pp. 609–616, 2005.
281. hang ZM, Jiang LS, Jiang SD DL. Differential articular calcified cartilage and subchondral bone in postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis: Two dimensional analysis. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 674-679.
282. Shen Y, Zhang ZM, Jiang SD, Jiang LS DL. . Postmenopausal women with osteoarthritis osteoporosis show different ultrastructural characteristics of trabecular bone of the femoral head. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10: 35.
283. Goldring MB GS (2010). Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1192:230–237. doi:10.1111/j.1749-632.2009.05240.x.
284. m . A. Karsdal M.Sc., Ph.D. J. Leeming M.Sc.y, E. B. Dam M.Sc. PD., K. Henriksen M.Sc., Ph.D.y PAM. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis?
285. Patricia Berry, Rose A. Markers of Bone Formation and Resorption Identify Subgroups of Patients with Clinical Knee Osteoarthritis Who Have Reduced Rates of Cartilage Loss.
286. Zhang ZM, Li ZC, Jiang LS, Jiang SD DL (2010). Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporos Int* 21:1383–1390. doi:10.1007/ s00198-009-1071-2.
287. Linyang Chu, 1† Xuqiang Liu, 2† Zihao He, 1 Xuequan Han, 1 Mengning Yan, 1 Xinhua Qu, 3 Xiaofeng Li 2 and, Yu1 Z. Articular Cartilage Degradation and Aberrant Subchondral Bone Remodeling in Patients with Osteoarthritis and Osteoporosis.

288. Zhen G CX. Targeting TGFbeta signaling in subchondral bone and articular cartilage homeostasis. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(5): 227–36.
289. Bobinac D, Marinovic M, Bazdulj E et al. Microstructural alterations of femoral head articular cartilage and subchondral bone in osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(11):1724–30.
290. Songsong Zhu 1, Kan Chen, Yu Lan, Nan Zhang, Rulang Jiang JH. Alendronate protects against articular cartilage erosion by inhibiting subchondral bone loss in ovariectomized rats.
291. Hussain S.M., Cicuttini F.M., Bell R.J., Robinson P.J., Davis S.R. G, G.G., Graves S. MRL and WY (2014). Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to circulating sex steroid hormone concentrations in women. *Arthritis Rheumatol.* 66, 2144-2151.
292. Umberto Tarantino, 1 Monica Celi, 1 Cecilia Rao, 1 Maurizio Feola, 1 Irene Cerocchi 1, Elena Gasbarra, 1 Amedeo Ferlosio 2 and Augusto Orlandi2. Hip Osteoarthritis and Osteoporosis: Clinical and Histomorphometric Considerations.
293. Ching-Jen Wang1, 2* C-YH, , Shan-Ling Hsu1, 2, Jen-Hung Chen1 2 and Jai-Hong Cheng1. Extracorporeal shockwave therapy in osteoporotic osteoarthritis of the knee in rats: an experiment in animals.
294. Addolorata Corrado 1, Anna Neve, Antonio Macchiarola, Annamaria Gaudio, Arcangela Marucci FPC. RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects.
295. Neeru Goyal 1, Madhur Gupta, Kusum Joshi ONN. Immunohistochemical analysis of ageing and osteoarthritic articular cartilage.