

T1166



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

# OSTEOPOROZ OSTEOARTRİT İLİŞKİSİ

T1166 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Günsel SÜNBÜLOĞLU

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Mehmet İhsan ARMAN

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
Merkez Kütüphanesi

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

## TEŞEKKÜR

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

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma ve klinik fizyoterapistlerine de teşekkür ederim.

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

**Dr.Günsel SÜNBÜLOĞLU**

Antalya, 1999

# İÇİNDEKİLER

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

## GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz (OP), düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve bunların sonucunda da, kemik kırılabilirliğinde ve fraktür riskinde artma ile karakterize, sistemik bir kemik hastalığıdır<sup>69,83</sup>. OP'un neden olduğu fraktürler, özellikle de kalça fraktürleri, gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonun artmasıyla önemli sağlık problemi haline gelmiştir<sup>10</sup>.

Osteoartrit (OA) ise, eklem kıkırdığının fokal kaybı, eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik yapımı ile karakterize, sinovyal eklemlerin kalıtsal olmayan, non-enflamatuvar hastalığıdır<sup>5,47,74</sup>. OA'in, 50 yaş civarında 10 kişiden 1'ini ve 75 yaş civarındakilerin yarısından fazlasını etkilediği tahmin edilmektedir<sup>130</sup>. Gelişmiş ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemidir. Diz ve kalçada cerrahi müdahale gerektirebilen hastalıkların başında gelirler<sup>23</sup>.

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

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

Hem GOA ve hem de OP genetik olarak belirlenmiştir. OA-OP arasındaki ilişki hakkında yayınlanan çalışmaların hepsi Avrupa, ABD ve Avusturalya'ya aittir. Doğu ülkeleri, Afrika'dan yayınlar yoktur<sup>34</sup>.

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

## GENEL BİLGİLER

### OSTEOPOROZ (OP)

#### KEMİĞİN YAPISI

##### Fonksiyonel Yapı

Kemik, kendi içinde yeniden yapılanma gösteren ve zedelenmeden sonra kendini tamamen yenileyebilen, metabolik olarak da organizmanın en aktif dokularından biridir<sup>134</sup>. Kemik, esas olarak mineral, organik matriks, hücreler ve sudan yapılmıştır<sup>137</sup>. Olağanüstü dayanıklılığı nedeniyle, ideal destekleyici materyaldir. İki zıt yapıdan oluşan iki fazlı materyaldir. Kollajen kemiğe gerilme gücü sağlarken, apatit kemiğe baskı gücü sağlar. Apatit kristalleri son derece küçüktür ve kollajen fibrilleri arasında dizilmiştir<sup>43</sup>.

##### Makroskopik Yapı

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

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



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

### **Osteoblast ve Kemik Yapımı**

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

Osteoblastların plazma membranı, karakteristik olarak alkali fosfatazdan zengindir ve PTH reseptörüne sahip olduğu gösterilmiştir. Fakat kalsitonin reseptörleri yoktur. Osteoblastlar, nükleuslarında, östradiol ve vit. D 3 için de reseptöre sahiptirler<sup>8,43</sup>.

### **Osteoklast ve Kemik Rezorpsiyonu**

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

Lizozomal enzimler, osteoklastlar tarafından sentezlenir ve dişil kenar yoluyla ekstrasellüler kemik rezorpsiyon kavitesine salınır. Düşük PH'da matriks içeriği yıkılır ve kristaller eritilir. Kristaller, kollajen bağlarının sindirilmesiyle ayrılır ve asit çevrede eritilir. Kalan kollajen lifleri, ya latent kollajenazların aktivasyonu ya da katepsin aktivitesiyle sindirilir<sup>137</sup>.



## KEMİĞİN BİLEŞENLERİ

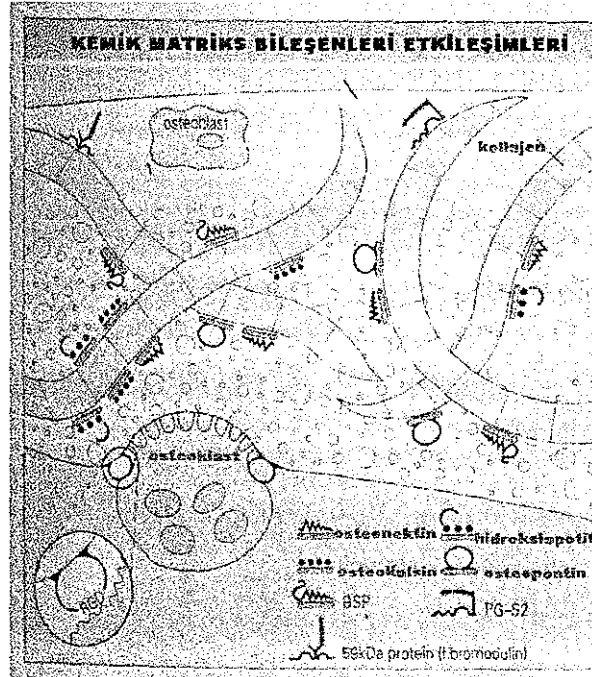
Kemik, birden fazla doku komponenti içeren, kompleks bir dokudur. Baskın komponent mineraldir. Kemikğin kuru ağırlığının üçte ikisini meydana getirir. Kemikğin ana makromolekölü, kristal depolanması için çatı oluşturan kollajendir<sup>43,137</sup>

### Mineral Kimyası

Kimyasal olarak, kalsiyum, fosfat tuzları, küçük ama önemli miktarda karbonat ve çok az miktarda da diğer iyonları (Na, K, Mg, Florid, Klorid ) içerir. İskeletin mekanik ve morfolojik fonksiyonunda, kollajeni tamamlayıcı rol oynarlar. Ayrıca, kemikğin mineral metabolizması ve homeostasisinde oynadığı yegane rolde iskeletin mineral kısmı gereklidir<sup>43</sup>

### Kemik Matriksi

Kemikğin kuru ağırlığının %35'ini oluştururlar. %90'ı kollajenden oluşmuştur ve bunun da %85-90'ı tip 1 kollajendir<sup>137</sup>



Şekil 2. Kemik matriks bileşenleri ve etkileşimleri

## **Kollajen**

Kemiğin kollajen fibrilleri, yüksek oranda çözünmez özelliktedirler. Bunun nedeni, intra ve intermoleküler kovalan çapraz bağlardır. Kemik matriks lif ağının temel yapıtaşı tip 1 kollajen molekülüdür ve üçlü helikal, çift sarmal, iki aynı alfa 1 zinciri ve bir alfa 2 zincirinden oluşur. Kollajenin alfa 1 ve alfa 2 zincirlerinin genleri, sırasıyla, kromozom 17 ve 7'de bulunur<sup>132</sup>. Kemikte, kollajenin çözünmeyen fibrilleri özel tropokollajen moleküllerinden yapılmıştır ve hidroksilizin ve lizinin aldehit formlarından türeyen intramoleküler çapraz bağlarla sağlamlaştırılmıştır. Yaşlanmayla çapraz bağların artması nedeniyle, daha az kollajen dokudan ayrılabilir<sup>43</sup>.

## **Kollajen Olmayan Proteinler**

Kollajen olmayan proteinler, tüm kemik içeriğinin %10-15'ini oluştururlar. Kemiğin kollajen olmayan proteinleri, proteoglikanlar, gamma-karboksiglutamik asit (Gla) içeren protein, glukoproteinler, fosfoproteinler ve plazma proteinleridir. Osteokalsin ve kemik siyaloproteini, osteojenik fenotipin ifadesidir<sup>43</sup>.

## **Proteoglikanlar**

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

## **Osteokalsin**

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

### **Glukoproteinler**

Kemikte bulunan glukoproteinlerden başlıcaları; kemik siyaloprotein, osteopontin, osteonektin, Alkalen fosfataz (ALP), kemik büyüme faktörleri örneğin kemik morfojenetik protein (KMP) ve insülin benzeri büyüme faktörleridir (IGF) <sup>43</sup>

### **Siyaloproteinler**

2 siyaloprotein, osteopontin ve kemik siyaloprotein her ikisi de, hücre yapışmasını yöneten hücre adezyon molekülleridir<sup>43,132</sup>. Ek olarak, siyaloprotein, hidroksiapatite de güçlü olarak bağlanır. Ayrıca, osteopontinin osteoklast öncü hücrelerinin toplanmasında ve onların mineralize matrikse bağlanmalarında da rol oynadığı düşünülmektedir<sup>43</sup>.

### **Osteonektin Ve Diğer Yapışma Proteinleri**

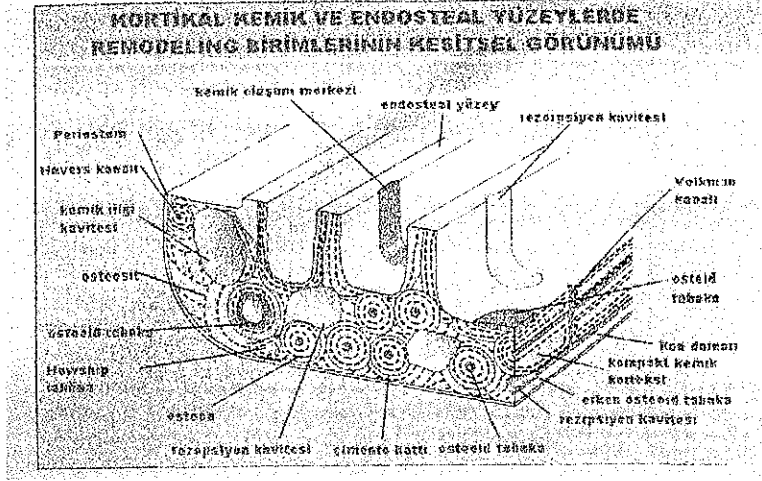
Osteonektinin iyonik kalsiyuma yüksek oranda afinitesi vardır ve hidroksiapatiti de bağlar. Osteoblast gelişme ve veya çoğalması, matriks mineralizasyonu, migrasyon ve farklılaşmasını da içeren biyolojik fonksiyonları vardır<sup>43</sup>.

### **ALP**

Bu enzim, ilk olarak osteoblast plazma membranında bulunmuştur<sup>43,132</sup>. Sinyal taşıyıcı fonksiyon görür<sup>43</sup>.

## **KEMİK FORMASYON- KEMİK REZORPSİYON EŞLEŞMESİ**

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



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

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

## KEMİKFORMASYON VE REZORPSİYONUNUN BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ

Kemik yıkım ve yapım ürünlerinin ölçümü, kemik turnoverinin derecesini değerlendirmeye olanak tanır<sup>114</sup>. Bu belirleyicilerden hiçbirisi hastalığa spesifik değildir. Fakat kemik turnoverini değerlendirmede, bir metabolik kemik hastalığında diğerinden daha duyarlı olabilir<sup>32</sup>. Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri Tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo 1.** Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirleyicileri

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

### Formasyon Belirleyicileri

#### ALP

Normal kişilerde, serum ALP’nin yarısı iskelet kaynaklıdır<sup>32,114</sup>. Kalanı, karaciğerden köken alır. Barşak ve plasenta da serum ALP’ına katkıda bulunur. Osteoporozdan şüphelenilen hastada, ALP üst limitin birbuçuk katından yüksekse ek veya alternatif hastalık düşünülmelidir<sup>114</sup>. Adütlerde, serum ALP’nin ancak yarısının kemikten kaynaklanması nedeniyle, orta derecede ALP yüksekliğinin yorumu zordur. Çünkü, mineralizasyon bozukluğunu yansıtır olabilir veya hepatik izoenzimlerin artışına neden olan tıbbi durumlardan kaynaklanıyor olabilir. Serum ALP’nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmak için, kemik ve karaciğer izoenzimlerinin ayrımını sağlayacak teknikler geliştirilmiştir<sup>32</sup>. Akut renal yetmezlikte, kemik hastalığının olmaması ve ALP’nin renal atılımının olmaması nedeniyle ALP yüksekliği olmaz<sup>50</sup>.

### **Serum Osteokalsin (Kemik Gla Protein)**

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

### **Prokollogen Tip 1 Peptitleri**

Kollogen yapımı sırasında, fibril oluşumundan önce, prokollajen peptitlerin amino ve karboksi terminali ayrılır ve kemik formasyonunun yararlı göstergesidir<sup>32</sup>.

### **Rezorpsiyon Belirleyicileri**

#### **TRAP**

Plazmada 5 izoenzimi vardır. Osteoklastlardan dolaşıma salınır. Plazma TRAP, kemik turnover'nin arttığı çeşitli metabolik kemik hastalıklarında ve ooforektomiden sonra artar. Plazma TRAP'ın osteoklasta spesifitesi azdır. Ama TRAP'ın kemik izoenzimine karşı özel monoklonal antikorların kullanıldığı yeni immunassay metodunun geliştirilmesi, bu belirleyicinin osteoporozda osteoklast aktivitesini değerlendirmede daha değerli hale gelmesini sağlayacaktır<sup>32</sup>.

### **Piridinium Bileşikleri (Pridinolin Ve Deoksipridinolin) (Pyr-Dpd)**

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

östrojen tedavisinden sonra premenapozal düzeye iner. Hiperparatyroidi, hipertyroidizm ve Paget hastalığında da miktarları artar. Bifosfonatlarla tedaviden sonra aşıkarak olarak düşer<sup>32,134</sup>.

### **Hidroksiprolin ve Hidroksilizin Glikozidleri**

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

Hidroksilizinin beta 1 galaktozil OH formu kemik kollajenine özgül olabilir. Hidroksiprolinden farklı olarak, metabolize edilmezler ve diyetten etkilenmezler<sup>32</sup>.

### **İdrar Kalsiyumu**

İdrar kalsiyum atılımı, diyet kalsiyum, sodyum, proteini ve glomerül filtrasyon hızından etkilenir. Başta tiazidler olmak üzere, birçok ilacın kalsiyum atılımını etkilediği bilinir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve primer hiperparatroidide atılım azalır. Kalsiyumun idrar atılımının artması, rezorpsiyonun arttığını gösterir. 4 mg/kg üzerindeki günlük atılım hiperkalsiüri olarak değerlendirilir<sup>114</sup>.

## **OSTEOPOROZUN SINIFLANDIRILMASI**

Osteoporoz etyolojik ve patogenetik yönden birden çok biçimde sınıflandırılabilir<sup>134</sup>.

### **1 Etolojik yönden**

Primer ve sekonder osteoporoz

### **2 Patogenetik yönden**

Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz

### **3 Klinik yönden**

Postmenapozal ,senil, juvenil postpartum osteoporoz

### **Primer Osteoporoz**

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



## **Sekonder Osteoporoz**

### **A.Endokrin nedenlere bağlı olanlar**

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

### **B.Malign hastalığa bağlı olanlar**

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

### **C. İlaçlar**

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

### **D.Kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar**

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

### **E. Karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar**

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

### **F. Romatolojik hastalıklar**

- 1 Romatoid artrit

### **G. Dięerleri**

- 1 İmmobilizasyon



2.KOAH

3.Yetişkin hipofosfatasya

4.Malnutrisyon

5.Yüksek Na, protein alımı

6.Radyoterapi

Primer osteoporoz gelişen fraktürün modelini esas alan tip 1 ve tip 2 olarak sınıflanabilir<sup>134</sup> Tip 1 ve Tip 2 osteoporozun özellikleri Tablo 2’de görülmektedir

**Tablo 2.** Tip 1 ve Tip 2 osteoporozun özellikleri

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

**Postmenapozal OP ( tip 1)**

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

**Senil OP**

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

## KLİNİK BULGULAR

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

### Vertebral Fraktürler

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

### Proksimal Femur, Kalça Ve Ön Kol Fraktürleri

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

### PATOGENEZ

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

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

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

remodelingi bu mikroharaplanmayı onarak bu problemi azaltır Düşük turnover'li hastalarda bu onarım azalarak fragilite artar<sup>103</sup>

### **Fiziksel Aktivite**

Fraktüre bağı immobilizasyonun, basit radyograflerde bile gözlenebilen kemik kaybıyla sonlandığı bilinmektedir. Hatta büyük trauma veya hastalığı takiben immobilizasyon büyük oranda kemik kaybıyla birlikte olabilir. Bu yoğun kemik rezorpsiyonu ile birlikte ve renal yetmezlikli hastada bile hiperkalsemiyle sonlanabilir. İlginç olarak uçuş sırasında yerçekimi azalmasına bağı olarak kemik kaybı önemli problem'dir ve uzun süreli uçuşlar için kısıtlayıcı faktör olabilir. Öte yandan hamallar ve yüksek atlayıcılarda kemik dansitesinin arttığı bulunmuştur<sup>48</sup>.

Fiziksel aktivitenin kemik dokusu üzerine anabolik etkisi olduğu bilinir. Genç adult ve gelişmekte olan çocuklarda KMD'ni artırdığı gösterilmiştir. Fakat, çocuklarda özellikle prepubertal dönemde yoğun fiziksel aktivitenin etkisi hakkında az bilgi vardır. Fiziksel aktivitenin çocukluk çağında KMD gelişiminde önemli faktör olduğu, fakat bu sporun kemik yüklenmesini artırıcı özellikte (yüzme değil, jimnastik gibi) olması gerektiği düşünülmektedir<sup>28</sup>.

Aktif kadınlarda menstrüel bozukluğun klinik yansımaları ve iskelete etkisi incelenmiştir. Menstrüel bozukluğun kliniğe yansması birkaç faktörle ilgilidir. Bunlar sporun tipi, genetik temel, vücut tipi, kalsiyum alımıdır. Menstrüel bozukluklu atletlerin hemen hepsinde osteoporoz gelişir. Menstrüel bozukluklu ve düşük mineral dansiteli atletlerde stres fraktürü riski artmıştır. Bununla birlikte, daha sonraki yaşamlarında osteoporoz için fazla risk taşıyıp taşımadıkları bilinmemektedir. Kemik kaybı kısmen reverzibl olabilir, özellikle menstruasyonların tekrar başlamasıyla kemik kaybı geri dönebilir<sup>11</sup>.

Düzenli egzersiz pik kemik yoğunluğunu artırmada yararlıdır ve ilerde osteoporoz ve ilgili fraktürleri önlemede katkıda bulunur<sup>28,48</sup>.

### **Diyet**

Diyet kalsiyumunun osteoporozda önemli bir faktör olduğu düşünülür<sup>48</sup>. Uygun ve yeterli kalsiyum alımının besinsel kaynaklarla sağlanabilmesine karşın pratikte 800 mg/gün üzerinde alımının diyetle başarılması zordur. Kalori kısıtlaması ve kolesterol

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

Aşırı tuz ve kafein alımı kemiğe istenmeyen etkiye sahiptir. Bunlar idrarla kalsiyum kaybını direk olarak artırabilir ve böylece olumsuz etkide bulunurlar. Yine de bu etkiler minimaldir<sup>48</sup>.

Alkol diğer önemli diyet faktörüdür. Alkoliklerin osteoporotik kırık riskinin arttığı ve kemik dansitelerinin azaldığı düşünülmektedir. Artmış riskte, azalmış KMD'nin yanında düşmede artmanın da katkısı vardır. İlginç olarak bazı çalışmalarda orta derecede alkol alımının kemik yoğunluğuna zararlı etkisi olmadığı ve hatta biraz yararlı etkisi olabileceği iddia edilmiştir<sup>48</sup>.

### Genetik Faktörler

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

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

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

Yine de güçlü aile öyküsünün olması kaçınılmazlık hissi doğurmamalıdır. Fakat mümkün olabilen bütün önleyici işlemleri yerine getirmek için son derece hızlı olmayı sağlamalıdır<sup>48</sup>.

### **Genetik ve Çevresel Etkileşimler**

Pik kemik yoğunluğu ve sonraki kemik kaybını etkileyen faktörler çeşitlidir. Genetik faktörler erişilebilecek en fazla pik kemik yoğunluğunu oluşturmada önemlidir. Diyet, yaşam tarzı ve ilaçlar gibi çevresel faktörler de pik kemik yoğunluğunun oluşturulmasında rol oynar Aynı çevresel faktörler ilerdeki olacak kemik kaybını da etkiler. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri arasındaki etkileşim önemlidir. Yeterli fiziksel aktivite, uygun kalsiyum alımı , kötü yaşam tarzından kaçınma ve tıbbi faktörler, her bir şahsın genetik potansiyeliyle oluşturulan en iyi kemik yoğunluğunun kazanılması ve devam ettirilmesinde önemlidir<sup>48</sup>.

### **Kemik Yoğunluk ve Dansitesinin İnvaziv Olmayan Ölçümleri**

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

## **Direk Radyografi**

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

Radyografilerde apendeküler iskelette kemik kaybı en aşık olarak uzun ve tübüler kemiklerin sonlarında görülür. Korteks inceler, medüller kanal genişler ve endosteal yüzeyler düzleşir. Tüm bu ilerleyici osteopeni ve kemik kaybının sonunda iskelet sistemi zayıflar ve fraktürler olur. Bu fraktürler sıklıkla vertebra gövdesi, femur boynu, femoral intertrokanterik alan, distal radius, kostalar ve pelviste olur<sup>60</sup>.

## **Radyografik Morfometri (Radyogrammetri)**

Uzun silindirik kemiklerin kortikal kalınlığını ölçen nispeten kolay, ucuz bir metoddur. Metakarp veya diğer uzun kemiklerin korteksinin iç ve dış çapı pergel yardımıyla ölçülür ve kortikal kalınlık hesaplanır. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır ve endosteal kemik kaybını ölçen tek invaziv olmayan metoddur. Yinede intrakortikal kemiğin porozitesi ölçülemez<sup>114</sup>.

## **Radyografik Absorbsiyometri (Fotodansitometri)**

Referans aliminyum kama kullanarak radyografilerin optik dansitesi kıyaslanır<sup>114</sup>.



### **Tek Enerjili Foton Absorbsiyometrisi (SPA)**

SPA kullanılarak yoğun yumuşak doku ile sarılmayan uzun kemiklerde kemik mineral içeriği (KMİ) ve KMD ölçülebilir. Radyasyon kaynağı olarak I-125 kullanılır, ışınlar toplanır ve ölçülecek alana gönderilir. Detektör sistem tarafından kemikten geçen ışınların oranı ölçülür. Nispeten basit ve yapılması kolaydır<sup>114</sup>.

### **Çift Enerjili Foton Absorbsiyometrisi (DPA)**

SPA ile aynı prensibe dayanır, fakat 2 enerji düzeyinden ışın yayan kaynak kullanılır. Bu çevredeki yumuşak dokunun düzeltilmesinden sonra KMİ'nin hesaplanmasına olanak tanır. Böylece lumbal vertebra, femur boynu veya iskeletin herhangi bir yerinde KMİ ölçülebilir<sup>114</sup>.

### **Tek Enerjili X Ray Absorbsiyometri (SXA)**

SPA dan farklı olarak radyasyon kaynağı olarak tek enerjili X ışını kullanılır<sup>114</sup>.

### **Çift Enerjili X Ray Absorbsiyometri (DEXA)**

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



### **Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)**

Kemik dansitesini değerlendirir ve vertebra gibi kemikler içindeki trabeküler kemik dansitesinin hesaplanabildiği tek metoddur. Doku eşdeğerli fantomlar kullanılarak referans mineral standardına göre L1-L4 arasındaki vertebraların orta bölümünde kalsiyumhidroksiapatit değerleri mg/ml veya trabeküler KMD gr/cm<sup>3</sup> cinsinden ölçülür. Çift enerjili kantitatif bilgisayarlı tomografinin hassasiyeti daha iyidir, fakat intravertebral yağın etkisiyle daha az doğruluk oranı vardır. DEXA'ya oranla radyasyon dozu nispeten yüksektir<sup>114,115</sup>.

### **Kemik Yoğunluğu Ölçüm Endikasyonları**

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

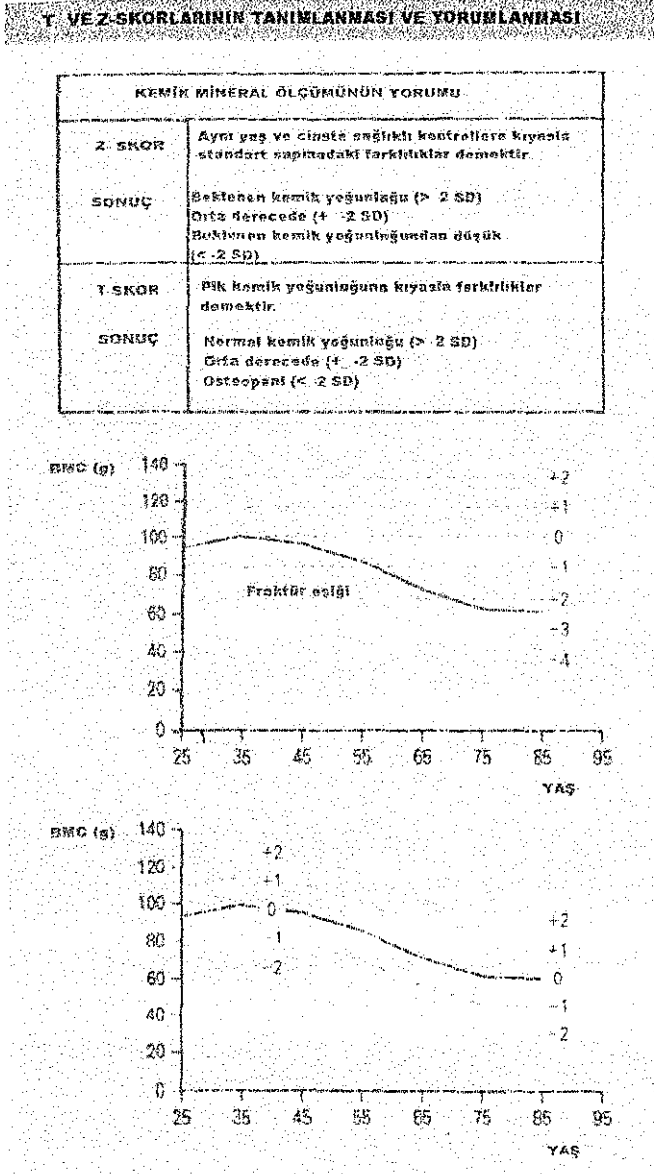
Kesin ölçüm endikasyonları şunlardır<sup>13,15,114</sup>:

- Östrajen yetersizliği olan kadınlarda, hormon replasman tedavisine karar vermek için anlamlı derecede düşük kemik yoğunluğu tanısını koymak.
- Vertebral anormaliteli veya radyografik osteopenili hastalarda diğer diagnostik değerlendirme ve tedavi hakkında karar vermek.
- Uzun zaman kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, düşük kemik yoğunluğu tanısını koymak ve böylece uygun tedavi düzenlemek.
- Asemptomatik primer hiperparatiroidizmli hastalarda, cerrahi girişim için endikasyon yaratabilecek şiddetli iskelet hastalığı riskini ayırtmek.

Bu iyi tanımlanmış endikasyonlar dışında kemik yoğunluk ölçümünün nispeten gerekli olduğu durumlar da tanımlanmıştır. Bunlar; hızlı kemik kaybı olanları ayırmak, tedavi takibi, sekonder osteoporozluları saptamaktır. Kemik yoğunluğu ölçümü, hasta veya hekimin tavrını etkilemeyecek veya uygun şekilde takibi yapılamayacaksa önerilmez<sup>114</sup>.

## KMD Ölçümlerinin Tanımı Ve Yorumlanması (Şekil 4)

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



Şekil 4. T ve Z skorlarının tanımlanması ve yorumlanması

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

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

## **TEDAVİ**

Osteoporoz, kemğin yeniden oluşum hızında farklılıklar, farklı anatomik alanlardaki kemik yoğunluğunda farklılıklar ve fraktürle karakterize bir sendromdur. OP'un tedavisi yaklaşımında bu farklılıklar hesaba katılmalıdır. Sıklıkla, OP'u önleyici tedavinin yerine fraktür ve onun sonuçlarının tedavisi yapılır<sup>44</sup>

### **Osteoporozun Önlenmesi**

Kemik yoğunluğunun sürdürülmesi onu yeniden yapmaktan daha kolay olduğundan, kemik kaybının önlenmesi birincil amaç olmalıdır<sup>44,93</sup>

### **Birincil Önleme**

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

### **İkincil Önleme**

İkincil önleme, kemik kayıp hızını azaltmayı hedefler. Örneğin menapoz sonrası, immobilizasyon, kortikosteroid tedavisi gibi<sup>44,93</sup>

## **Tedavi Yaklaşımı**

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

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

## **Semptomatik Osteoporozun Tedavisi**

Tedavi gerektiren hastalarda öyle çok kemik kaybı vardır ki, bunlar bir veya daha çok fraktüre sahiptir. Semptomatik tedavide ağrıyı azaltmaya ek olarak amaç, teorik olarak osteoporotik sürecin durdurulması, kemik yoğunluğunun fraktür eşiğinin üzerindeki düzeye çıkarılarak mekanik olarak sağlamlığı sağlamak, kemik kaybının ilerlemesini durdurmak ve/veya diğer fraktürleri önlemek olmalıdır. OP tedavisi için bu kadar ideal ilaç yoktur ve bunların sağlanması için artık çok geçtir<sup>44</sup>.

Periferik ve aksiyel iskeletin geçerli ve duyarlı, noninvaziv ölçüm metodlarının gelişimini ile, kemik aktive edici ajanların farklı alanlarda eşit etki göstermediği anlaşılmıştır. Bir alanın kazanılması diğerini kaybedilmesini getirebilir. Bu yüzden hastanın gereksinimine uygun olarak tedavi düzenlenmeli ve izlenmelidir<sup>44</sup>.

Aksiyel ve periferik KMI (KMI) üzerine, çeşitli önleyici ve tedavi edici rejimlerden beklenen etkiler Tablo 3 ve Tablo 4’de görülmektedir<sup>44</sup>.

**Tablo 3** Osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçlar.

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

**Tablo 4** Osteoporoz tedavisinde kullanılan formasyon artırıcı ilaçlar.

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

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

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

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

### Tedavi Seçimi

Yatarken kalsiyum alınması düzenlenmiş tüm tedavi rejimlerinin temeli olmalıdır<sup>44,83</sup>. Fakat OP için daha etkili olduğu düşünülen tedavilere tercih edilmez<sup>44</sup>.

### Östrojenler

Histerektomili hastalar dışında yerleşmiş OP tedavisi için sık olarak kullanılmaz. Çünkü hastaların uyumu iyi değildir ve tekrarlayan düzensiz menstrüel kanamalar, endometrel biyopsi ve mammografiyi de içeren yıllık jinekolojik muayeneler rahatsızlık vericidir<sup>44</sup>.

## **Progesteronlar**

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

## **Kombinasyon Tedavisi**

Aylık çekilme kanamaları ve endometrium biyopsisinden kaçınmak için<sup>44,83</sup>, peşpeşe östrojen-progesteron kombine tedavi önerilir Progesteron eklenmesi endometriumu korur ve endometriyel hiperplazi ve neoplaziyi önler<sup>44</sup>

## **Tiazidler**

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

## **Kalsitonin**

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

## **Anabolik Steroidler**

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

### **Sodyum Florid**

Trabeküler kemik üzerine anabolik etkisi olduğu bilinen tek ajandır Seçilmiş vakalarda osteoporotik süreci geri döndürmesi beklenebilir Bununla birlikte floridle tedavi edilen kemiğin kalitesi, kortikal kemiğe olumsuz etkiyle kalça fraktür riskinde artma yapması gibi endişeler vardır Dozu renal fonksiyona göre ayarlanmalıdır 75 mg dozun kalsiyum ile kombinasyonunun fraktür üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir<sup>44</sup>

### **Vitamin D Metabolitleri**

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

### **Bifosfonatlar**

Bifosfonatlar kemiğe güçlü etkilidirler ve mineralizasyon hızını azaltabilirler Düşük doz siklik etidronat verilmesini takiben trabeküler kemik kaybının durduğu gösterilmiştir<sup>44,83</sup> Yine de fraktür hızında azalma doğrulanmamıştır Yeni üretilen pamidronat, alendronat, tiludronat ve residronat daha az toksiktir ve yarar/risk oranı daha fazladır<sup>44</sup>



## OSTEOARTRİT

### KIKIRDAK BÜTÜNLÜĞÜ VE HOMEOSTASİS EKLEM KIKIRDAĞININ YAPISI

Adült eklem kıkırdağı histolojik olarak 4 bölgeye ayrılır:

Birinci bölge: yüzeysel (tanjansiyel) bölge

İkinci bölge: orta (transizyonel) bölge

Üçüncü bölge: derin (radyal) bölge

Dördüncü bölge: kalsifiye bölge

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

#### Hücresel Dağılım

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

#### Ekstrasellüler Matriks

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

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

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

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

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

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

### **Kollajen**

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

### **Kollajen Yapısı ve Sınıflama**

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

## Tip 2 Kollajen

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

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

Yeni çalışmalar vücut sıvılarında çapraz bağ düzeyinin kemik ve kıkırdak kollajen turnoverinin belirleyicisi olarak kullanılabileceği umudunu getirmiştir<sup>82</sup>.

## Minör Kollajenler

Adult eklem kıkırdığında toplam kollajenin %10'dan fazlasını yaparlar.

## Tip 9 Kollajen

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

### **Tip 11 Kollajen**

3 farklı alfa zincirinden oluşmuştur. Tip 2 kollajen molekülleri içinde yerleştiği elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir. Lateral fibril gelişmesini kontrol ederek ve final heterotipik kollajen fibrillerinin çapını belirleyerek tip 2 kollajen molekülünü düzenleyebilir ve böylece doku düzenlenmesinde büyük rol oynar<sup>82</sup>.

### **Tip 10 Kollajen**

Kısa helikal yapıdadır, bir homotrimerdir. Yalnızca eklem kıkırdığının hipertrofik kondrosit alanlarında bulunur<sup>82,113</sup>.

### **Tip 6 Kollajen**

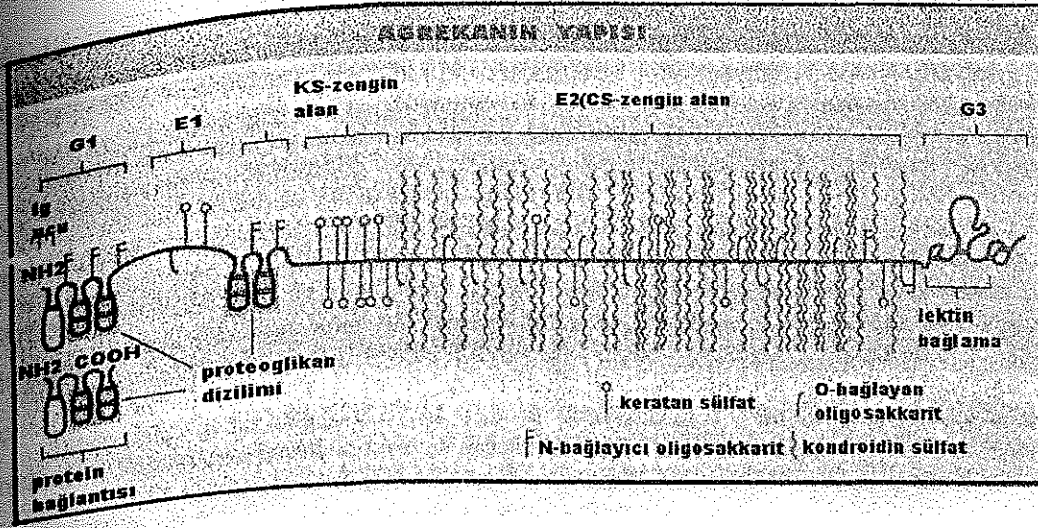
Üçlü helikal yapıya ek olarak, molekülün her 2 ucunda büyük globüler yapılar içerir. Bu kollajen, kapsüler matriksde yoğun olarak farklı mikrofibriller yapar. Osteoartritte miktarının arttığı bildirilmiştir<sup>82</sup>.

### **Proteoglikanlar (PG)**

Yüksek oranda hidrofiliktir ve hacim dolduran ana matriks makromolekölüdür. Fibriller kollajen ağı içinde, sıkışmış halde gömülmüşlerdir. Eklem kıkırdığına reverzibl deformasyon yeteneği verir<sup>82</sup>.

### **Agrekan**

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



Şekil 5. Agrekanın yapısı.

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

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

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

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

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

### **Biglikan ve Dekorin**

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

### **Fibromodülin**

Keratan sülfat zinciri ve oligosakkarit içerir. Dekorin gibi kollajen fibrillerin yüzeyinde yerleşmiştir ve kollajen fibrillerin gelişimini etkiler<sup>82,113</sup>.

### **Ankorin**

Kondrositlerin yüzeyinde bulunur ve tip 2 kollajene bağlanır. Hücre - matriks etkileşimine aracılık eder ve mekanoreseptör olarak görev yapar<sup>82,113</sup>.

### **Fibronektin**

Kıkırdığın çok küçük bir parçasıdır ve plazma fibronektinden farklıdır. Diğer dokularda doku onarımında rol oynar. OA'te kondrositler tarafından sentezinin artması, kıkırdakta da onarımda rol oynadığı iddialarına yol açmıştır<sup>82</sup>.

### **Diğer Kısımlar**

36 kDa kıkırdak matriks proteini, kondrosite afinite gösterir ve hücre-matriks etkileşiminde rol oynar<sup>82</sup>.

21 kDa protein hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenir ve tip 10 kollajenle etkileşir. (82,113) Tide mark bölgesinde de fonksiyonu olabilir<sup>82</sup>.

Trombospondin hücre bağlayıcı alan içerir ve onarım sırasında hücre yapışmasında rol oynar<sup>82</sup>.



## KIKIRDAK HOMEOSTASİSİ

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

Ekstrasellüler matriksteki minör kollajen ve kollajen olmayan proteinlerin çoğunun yarı ömrü ve turnover hızı hakkında hala çok az şey bilinir<sup>82</sup>

### Agrekanın Metabolizması

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

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

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

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

Yıkılmış agrekan parçaları, sinovyal sıvıya geçip sinovyal hücreler tarafından yıkılır. Ya da sinovyal sıvıdan lenfatik sisteme geçip bölgesel lenf nodlarında yıkılabilir. Kalan PG parçalarının çoğu, kana geçer ve karaciğer veya böbrek yoluyla uzaklaştırılır. Sinovyal sıvıda, bu parçaların konsantrasyonları, eklemden PG'nın yıkımı hakkında bilgi verirken, aynı fragmanların kanda ölçümü, vücuttaki tüm kıkırdığın agrekan yıkımına oranını indirek ölçümünü sağlar<sup>82</sup>

### **Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Matriks Sentezi ve Hücre Yıkımı Üzerine Etkileri**

Kıkırdak homeostasisinde, yapım ve yıkım olayları arasında iyi ayarlanmış bir denge vardır. Çeşitli sitokinler ve proteazlar bu dengeyi bozabilir ve spesifik büyüme faktörleri bu dengeyi yeniden kurabilir<sup>82,113</sup>

Sitokinler, Ig özelliğinde olmayan, savunma hücreleri tarafından salınan hücre fonksiyonunu düzenleyen çözümlü glukoproteinlerdir. Sitokinler, dokunun kurulması ve yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde, fizyolojik rol oynayan intrasellüler sinyal proteinleridir<sup>82</sup>

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

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

İnterferonlar (IFN-gama)

Koloni uyarıcı faktörler

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

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



### **İnterlökin-1**

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

IL-1 beta, IL-1 alfa'dan daha güçlüdür. IL-1, IL-6'nın da sentezini uyarır<sup>82,113</sup>. Bazılarına göre IL-6'nın PG sentezine hiçbir etkisi yoktur, bazılarıncı da IL-1 aracılığıyla olan inhibisyona yardımcı olurlar<sup>82</sup>.

### **İnterferon-Gama**

İnsan kondrositlerinde, tip 1-2-3 kollajen sentezini inhibe ederler<sup>82,113</sup>.

### **TGF-Beta**

İnvitro olarak IL-1'in sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kondrositler tarafından sentezlenir ve otokrin fonksiyon gösterirler<sup>82,113</sup>.

### **IGF-1**

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

IGF-1 ve IGF-2'nin eklem kıkırdığına etkisi yaşa bağımlıdır. PG sentezini artırma kabiliyeti olgun kıkırdakta olgun olmayan kıkırdaktan daha azdır.

Kıkırdak metabolizmasını etkileyen diğer büyüme faktörleri olan PDGF kondrosit toplanmasını, FGF ise kondrosit çoğalmasını uyarırlar<sup>82,113</sup>.

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

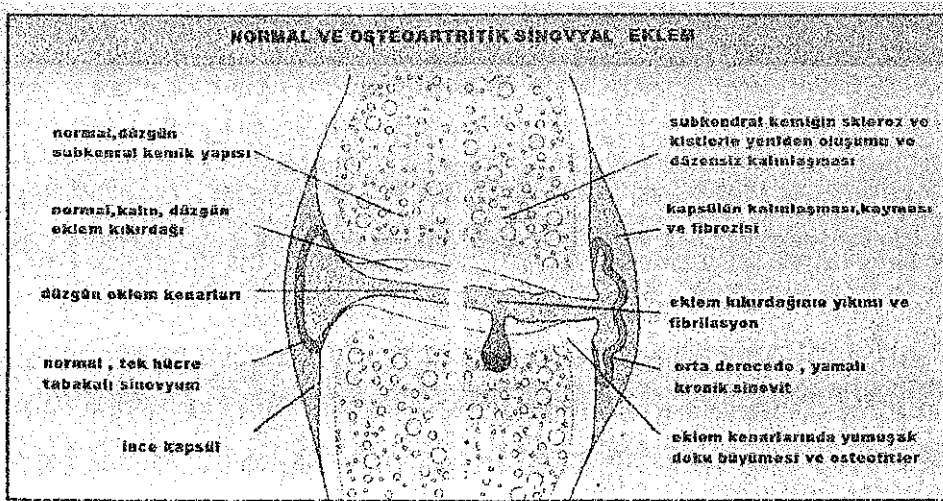
- MMP-1 (Kollajenaz)
- MMP-2 (Jelatinaz)
- MMP-3 (Stromelizin)

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

Metalloproteinazların inhibisyonu, metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) tarafından sağlanır. Alfa 2 – makroglobülin de güçlü bir metalloproteaz inhibitörüdür, ancak matrikse geçmediğinden dolayı daha çok sinovyal sıvıda etkilidir. OA patogenezinde TIMP ile MMP ler arasında dengenin bozulduğu öne sürülmektedir<sup>82</sup>.

## OSTEOARTRİTİN ETYOPATOGENEZİ

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



Şekil 6. Normal ve osteoartritlik sinovyal eklem.

İkincisi ve daha fazla kabul göreni, normal eklem kıkırdak matriksinin haraplanmasına neden olan fiziksel güçlerin esas rol oynadığı kuramına dayanır. İki alt yol gerektirir. Birincisi, matrikse direk travmadır. İkincisi, matrikse gömülü kondrositlerin harap edilmesidir. Zamanla bu kondrositler, traumaya yanıt olarak, hazırladıkları yıkıcı enzimlerle uygun olmayan onarım cevabı geliştirirler. Daha yeni araştırmalar, kıkırdağın enzimatik yıkımının hastalık ilerlemesinde anahtar faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tekrarlayan ufak travmalar veya tek büyük travma neden olabilir. Ek olarak, normal şiddette fiziksel güçlerin anormal aktarımı neden olarak önemlidir. Normal yük aktarımında eklem yüzleri arasında hafif uygunsuzluk vardır ve normal lökomotor siklus sırasında yük aktarımında iyi bir dağılım vardır<sup>110</sup>.

### **Bireysel Risk Faktörleri**

OA için bireysel risk faktörleri 2 önemli mekanizmadan etkilenir

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

### **Genel Duyarlılık**

#### **Obezite**

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

## **Heredite**

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

## **Hormonal Faktörler**

GOA'nın kadınlardaki baskınlığı bu subgrupta hormonal faktörlerin önemini düşündürmektedir. Yakın zamanlarda, osteoblast yüzeylerinde östrajen reseptörleri bulunmuş ve invitro çalışmalar kondrosit kültürlerinde kadın seks hormonlarının kondrositleri yönettiğini göstermiştir<sup>27</sup>. Ancak postmenapozal hormon replasman tedavisinin kullanımıyla OA'nın gelişimini geciktirme çabaları başarısız kalmıştır<sup>27,86</sup>.

## **Hipermobilite**

Yaygın ligamentöz laksite kadınlarda erkeklerden, beyazlarda Asyalılardan daha sıktır. OA ile birlikteliği vardır fakat kesin mekanizma bilinmemektedir<sup>27,110</sup>.

## **Diyet**

Osteoartrit üzerine diyetin etkisi bilinmemektedir. Mantar yemenin Kashin-Beck hastalığında gözlenen OA'ye neden olduğu ileri sürülmüştür. Askorbik asitli diyet verilmesinin bazı OA türlerinde kıkırdaki koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir. Düşük kalorili diyetin kalça osteoartritinde koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bunu destekleyen yeterli veri sağlanamamıştır. Deneysel vit B6 eksikliği OA'yi anımsatan kıkırdak lezyonlarına neden olur<sup>27,110</sup>.

## **Sigara İçimi**

Bazı populasyon çalışmaları, OA gelişiminde sigaranın koruyucu etkisi olduğunu desteklemiştir<sup>27,54,110</sup>. Sigara içenlerin içmeyenlerden daha zayıf olmasının rol oynadığı

düşünülürse de, kilo ayarlamaları bu negatif ilişkiyi değiştirememiştir. Sigara içmenin kırıldak kaybının gelişimini ve eklem dejenerasyonunu geciktirdiği iddia edilmiştir<sup>54</sup>.

### **Diğer Hastalıklar**

Diabete mellitus ve hipertansiyon ile OA arasında obeziteden bağımsız olarak birliktelik bulunmuştur<sup>40</sup>.

### **Mekanik Faktörler**

#### **Travma**

Büyük yaralanmalar diz OA'nin nedeni olabilir. İki tip yaralanma olabilir. Krusiat ligaman hasarı ve menisküs yırtığı. Büyük travmalar özellikle fraktür mekanik fonksiyonu değiştirerek diğer alanlarda OA gelişimine eğilim yaratır. En belirgin ilişki femur shaftı kırığı ve kalça OA, tibia kırığı ile ayak bileği OA, humerus kırığı ile omuz OA, skafoid kırığı ile bilek OA arasında bulunmuştur<sup>27</sup>.

Aşırı yüklenme, sporlar, mesleki trauma ve yoğun egzersizin OA etyopatogenezinde önemli katkısı vardır<sup>27,110</sup>.

#### **Fiziksel Egzersiz**

Atletlerde yapılan yeni çalışmalar ağır spor yapanlarda radyografik OA riskinde artma olduğunu göstermiştir. Birkaç küçük çalışmada, atletizmde OA riskinin artmadığı ileri sürülmüştür<sup>54,117</sup>. Futbol gibi diz trauması oluşturan fiziksel aktiviteler diz OA'ine eğilimi artırır<sup>56</sup>.

#### **Eklemelerin Özellikleri**

Eklem şeklinin OA gelişimi ile ilişkili olduğu eklemler kalça ve dizdir. Epifizyel displazi, Pertes hastalığı, konjenital kalça dislokasyonu erken kalça OA'ne yol açarlar<sup>27</sup>. Dizde varus deformitesi medial tibiofemoral kompartımanı trumaya açık hale getirirken, valgus deformitesi lateral kompartımana aşırı yük bindirir<sup>110</sup>.

## Kullanmama Etkisi

Kullanmama veya immobilizasyona bağılı atrofi, kıkırdak materyalin daha zayıf hale gelmesine ve onu takiben egzersiz sırasında traumayla daha yaralanabilir hale gelmesine neden olur<sup>110</sup>

## Yaşlanma

Hiyalin eklem kıkırdağı, subkondral kemik remodelingi ve tide mark çoğalması ile zarar görebilir. Bu 50 yaştan sonraki dekat boyunca hızlanır. Böylece eklem kıkırdağındaki OA lezyonlarının ilerlemesi en iyi kemik remodelingi ve damarsal dağılım ile tahmin edilir<sup>110</sup>. El OA'nun ilerlemesiyle birlikte olan en önemli faktör ileri yaştır, aksine el OA'ı BMI'den etkilenmez<sup>72</sup>.

## PATOLOJİ

Osteoartrit, eklem kıkırdağının bozulması ve eklem yüzeyi ve kenarlarında yeni kemik oluşumuyla karakterize, sinovyal eklemlerin kalıtsal olmayan, nonenflamatuar hastalığıdır<sup>5,47,74</sup>.

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

## **Eklem Kıkırdığı**

### **Mikroskopik Değişiklikler**

Fokal kondromukoid dejenerasyon olarak adlandırılan, kıkırdak matriksinin fokal şişmesiyle hematoksiline afinitesinin artması, OA sürecinin başlangıç olayıdır ve komşu kondrositlerin sayısında artmayla birlikte Eklem yüzeyindeki küçük çatlaklara cevap olarak, küçük kondrosit kümelenmeleri görülür. Eklem kıkırdığının tüm katlarında kondrosit kaybı olur. İnterterritorial matrikste ince yağ depoları kıkırdığın erken dejenerasyonunu gösterir. Yüzeyel tabakadaki kollajen fibrillerin giderek artan radial dağılımı dikkat çeker. Kıkırdak lakunası içinde matriksin kondroklastik hücreler tarafından odaksal erimesi OA’te de görülürse de, romatoid artrit için daha spesifiktir<sup>74</sup>.

### **Gross Değişiklikler**

Kıkırdığın lokalize alanlarda yumuşaması, yüzeyin ince, yumuşak bozulmasıyla birlikte. Bu alanlarda kıkırdığın çatladığı görülür. Yüzeyel tanjansiyal tabakada sınırlı bozulma flaking (soyulma) olarak kabul edilir. Olay daha derindeki radyal tabakaya yayıldığı zaman fibrilasyon olarak adlandırılır. Fibrile kıkırdığın aşınması, altta yatan kemik korteksinin giderek artan soyulmasına yol açar<sup>74</sup>.

### **Geç Histolojik Değişiklikler**

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

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

Tide markın iki kat artması, fibrile kıkırdığın yakınlarında abartılıdır. Matriks veziküllerinin enzim aktivitesi OA’in histolojik bulgularıyla birlikte artar<sup>74</sup>.

## Kemik

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

Kemiğin kistik alanları eburne yüzeylerin hemen altında olur, nadiren muköz sıvı içerir ve böylece gerçekten kistik değildirler. Altta yatan korteks içindeki minik yarıklar mikrofraktürlerle sonlanır<sup>74</sup>

## Yumuşak Doku

Her ne kadar, OA, kalıtsal olmayan, noninflamatuvar durum olarak tanımlanırsa da, semptomatik vakaların çoğunda bir miktar sinovyal villöz hipertrofi ve fibrozis görülür. Orta derecede fokal kronik sinovit, cerrahi olarak alınan numunelerin yaklaşık 1/5'inde tanımlanmıştır. Bu sinovit, sinovyal sınır hücrelerinin büyümesi ve çoğalması ve orta derecede lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Çok nadiren, inflamasyon, romatoid artriti düşündürecek kadar şiddetlidir. İmmünopatolojik çalışmalar, iki hastalığın infiltrat karakterleri arasında anlamlı farklılıklar gösterir<sup>74</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

OA dünyada en sık görülen eklem hastalığıdır<sup>27,52,53,56,72</sup>. 65 yaşın üzerindekiilerin çoğunda OA'nın radyografik belirtileri gelişirken, 75 yaş üzerindekiilerde bu oran yaklaşık %80'dir. Hastalığın prevalansının değerlendirilmesi otopsi çalışmalarına dayanmaktadır. 1926 yılında Heine'nin 1000 vakalık serisinde, 65 yaş üzerindekiilerin hemen hepsinde kırıkdağ haraplanması görülmüştür. Daha yeni bir çalışmada Stankoviç ve arkadaşları, 70-80 yaş arasındaki kadınların %70 ve erkeklerin % 60'ında dizde kırıkdağ erozyonu, subkondral reaksiyon ve osteofit bulmuşlardır<sup>27</sup>.

Radyografik OA'nın prevalansı, tüm eklemlerde yaşla artar<sup>5,27</sup>. 6585 rasgele seçilmiş populasyon çalışmasında 60-70 yaş arasındaki kadınların %75'inde distal interfalajiyal



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

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

OA'ın insidansına yönelik bir çalışma da ABD'nin kuzey bölgesinde yapılmıştır. Bu çalışmada semptomatik diz ve kalça OA'ının insidansı 200/100000 olarak bulunmuştur<sup>27</sup>

## SINIFLAMA

OA, altta yatan herhangi bir hazırlayıcı faktörün olmaması halinde primer veya idiopatik, altta yatan lokal veya sistemik patogenetik faktör olduğunda ise sekonder olarak sınıflandırılır<sup>4,45</sup>

### Primer (İdiopatik)

#### Periferik eklemler

- Kalça; süperior ( eksantrik), konsantrik ( medial aksiyel), diffüz (koksa senilis)
- Diz ; madial, lateral, patello-femoral<sup>1</sup>
- El; Heberden ve bouchard nodülü (nodal), eroziv interfalangeal (non-nodal) Skafo-metakarpal, skafo-trafezyal
- Omurga; Apofizyal, İntervertebral , ligamentöz

### Spesifik Bulguların Olduğu Alt Gruplar

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

## **Sekonder**

### **-Travma**

Akut eklem travması

Eklem bölgesinde kırık, osteonekroz

Eklem cerrahisi (menisektomi)

Kronik (iş ve uğraşı, sporla ilişkili)

### **-Konjenital veya gelişimsel hastalıklar**

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

Genel: Kondrodisplazi, Epifizyel displazi, epifizyoliz, Hemakromatoz

### **-Kalsiyum depo hastalıkları**

Kalsiyum pirofosfat dihidrat (psödogut), Apatit artropatisi

### **-Diğer kemik ve eklem hastalıkları**

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

### **-Diğer hastalıklar**

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

### **Nöropatik hastalıklar**

Az rastlananlar: Kashin-Beck hastalığı, caisson hastalığı

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

Bu kriterlerde, klinik, labaratuvar ve/veya radyolojik özellikler ele alınmaktadır<sup>2,3,4</sup>

## **Diz OA'ı tanı kriterleri**

### **Klinik**

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
  2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
  3. Dizde 30 dakika veya altında sabah tutukluğu
  4. Yaşın 38 üzerinde olması
  5. Krepitasyon; dizde kemik büyümesi
  6. Krepitasyon yok; kemik büyümesi
- 1,2,3,4 veya 1,2,3,5 veya 1,3,4,6 varsa Osteoartrit vardır

### **Klinik ve Radyolojik**

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

### **Kalça Osteoartriti tanı kriterleri**

#### **Klinik**

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

### **Klinik ve Radyografik**

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

### **El Osteoartriti tanı kriterleri**

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

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

## **KLİNİK BULGULAR**

### **Başlangıç**

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

### **Semptom ve Bulgular**

#### **Ağrı ve Duyarlılık**

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

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

OA'li eklemde anormal biyomekanik, bursit veya tenosinovit gibi sekonder periartiküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunur<sup>45,106</sup>. OA'li hastalar çevre kaslarında hassasiyet ve ağrıdan yakınabilir, kas güçsüzlüğü olur ve kasın güçlendirilmesi ağrıyı azaltır. Bu kas disfonksiyonunun ağrıda etkili olabileceğini düşündürür<sup>45,57,88,106</sup>

### **Tutukluk**

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

### **Şişlik ve Krepitasyon**

Eklem kenarlarındaki sert şişlikler, yumuşak doku, kıkırdak ve eklem kenarlarındaki kemik büyümelerine bağlı olabilir. Genellikle, eklem hareketiyle hissedilir. İlerlemiş vakalarda krepitasyon açıkça duyulabilir. Yürürken kalça ve dizden ses duyulabilir. Eklem yüzeylerinin düzensizliğine ve eklem kenarlarında aşırı büyümeye bağlı olabilir. OA'deki krepitasyon, genellikle, tüm eklem hareket açıklığı boyunca duyulur. OA'deki krepitasyon, tenosinovit ve diğer inflamatuvar bozukluklardaki ince krepitasyona göre daha kaba hissedilir<sup>45</sup>.

## **Şişlik ve İnflamasyon Bulguları**

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

Bazı OA'li eklemlerde, genellikle soğuk, nispeten büyük effüzyonlar gelişebilir. Bu psodogut gibi kristal sinovitinin araya giren ataklarına bağlı olabilir. Fakat sıvı genellikle yüksek vizkoziteli, düşük hücre sayımlıdır ve kristal saptanamaz<sup>45</sup>.

## **Eklem Destrüksiyonu**

İlerlemiş OA'de, kıkırdak, kemik ve çevreleyen yumuşak dokunun destrüksiyon bulguları olabilir. Bunlar, dizde medial kompartıman haraplanmasına bağlı varus açılanması, ligaman laksitesi ve instabiliteyi içerir. DİF eklemlerde instabilite sık gelişir. Kalça ekleminde kemik destrüksiyonu, bacakta kısılma ve diğer eklem alanlarında büyük deformitelere yol açabilir<sup>45</sup>.

## **Fonksiyon Kaybı ve Sakatlık**

Ağrı, fonksiyonu azaltan önemli faktördür. Fakat güç kaybı ve azalmış eklem hareket açıklığı gibi diğer faktörler de sakatlığa önemli katkıda bulunur<sup>9,45,57,88</sup>.

## **Hastalığın Seyri**

Hastalığın seyri, farklı eklem alanları ve farklı hastalarda farklıdır. Bu yüzden genelleme yapmak zordur. Hastaların çoğunda durumun gelişmesi yıllar alır. Bu zaman boyunca genellikle alevlenir ve günler, aylar boyunca semptomlar şiddetli olabilir. Aksine, bazı hastalarda aylarca semptomsuz dönemler olabilir. Periferik eklem alanlarından, parmak eklemlerinde hastalık daha yavaş gelişirken dizde en yavaş ve kalçada orta derecededir. Hızlı ilerleme, semptom ve radyografik değişikliklerde aylar boyunca büyük değişiklikler olması anlamına gelir. Ama çok seyrektir. Özellikle yaşlı kadınlarda zamanla bazen kemik destrüksiyonu görülür<sup>45</sup>.

# GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

## Direk Radyografi

Kolayca elde edilebilen, nispeten ucuz ve OA'in incelemesinde en önemli görüntüleme yöntemidir<sup>20</sup>

OA'de direk radyografi bulguları şunlardır:

### Osteofit

Eklemlerin kenarlarında yaşla ilgili osteofitler ile gerçek patoloji arasında ayırım yapılmalıdır<sup>20,106</sup>. Yaşla ilgili değişiklikler eklemlerin kenarlarının kareleşmesi ve küçük keskin kenarlı osteofitlerdir. OA'de ise osteofitler daha büyük ve anormal şekillidir<sup>20</sup>

### Eklemlerin Aralığının Daralması

Direk radyografi, kondrokalsinozis veya hava fenomeni olmadıkça, kemik uçları arasındaki aralığın içeriğini göstermez. Kemikler arası aralık eklemlerin kırıkdağının tüm hacmini yansıtır. Yine de hastanın pozisyonlanması yapılarak bu aralığın görüntüsü sağlanabilir ve kırıkdağın fokal ülserasyonu saptanabilir<sup>20</sup>

### Subkondral Kemik Sklerozu

Yük bina alanlarda, hemen kortikal kemik altındaki trabeküler kemikte yoğunlaşmanın olması normaldir. Bu normal değişiklik anormal yüklenmenin erken bulgusu olabilir. Bununla birlikte, sklerozun yaygın olması patolojiktir ve sıklıkla OA'in bulgusudur<sup>20</sup>.

### Subkondral Kistler

Bu lezyonlar gerçek kist değildirler. Çünkü eklemlerin yüzeyiyle bağlantı gösterirler. Daha geniş lezyonlar, romatik hastalık üzerine yerleşmiş OA değişiklikleri için daha tipiktir veya pirofosfat depolanmasıyla ilgilidirler<sup>20</sup>.

### **Kemiğin Remodelingi**

İlerlemiş OA'te, bazen, kortikal yüzey haraplanarak eklem yüzeyi merkezinde erozyona yol açar ve subkondral kemiğin çökmesine neden olur. Ek olarak, subkondral kemiğin kontur ve şeklinde de bazı değişiklikler olabilir<sup>20</sup>.

### **Yumuşak Doku Değişiklikleri**

OA'in önemli bir özelliği olmasına rağmen, kapsüler kalınlaşmanın direk radyografilerde izlenmesi zordur. Eklem effüzyonları iyi kalitedeki filmlerde izlenebilir. Bu durumda lokal yağ planlarında yer değiştirme gözlenir. Kondrokalsinozis ve yumuşak doku ossifikasyonu da gözlenebilir<sup>20</sup>.

### **Radyonükleid Tarama**

Kemik ve sinoviyadaki fizyolojik değişiklikler için çok duyarlı bir metoddur<sup>9,20</sup>. OA'de sintigrafinin esas rolü artritin erken saptanmasıdır<sup>20</sup>. Sintigrafi, radyografik değişikliklerin ortaya çıktığı zamandan çok daha erken pozitifleşir<sup>20,106</sup>. OA'de sintigrafinin diğer rolü, enfeksiyon, osteonekroz ve stres fraktürü gibi komplikasyonları saptamaktır<sup>20</sup>.

### **Artrografi**

Osteokondral defekt ve menisküs yaralanması gibi bazı lokal değişikliklerin ve eklem rüptürü, eklem faresi gibi OA komplikasyonlarının saptanmasında yararlıdır<sup>20</sup>.

### **Ultrasonografi**

Kalça gibi ulaşılamayan alanlarda eklem effüzyonu görüntülenebilir ve effüzyon-sinovyal kalınlaşma ayırımı yapılabilir<sup>9,20</sup>. Tendon ve diğer periartiküler yapılar gibi yumuşak doku değişiklikleri görüntülenebilir. Ek olarak, baker kisti ve eklem rüptürleri saptanabilir<sup>20</sup>.

### **Artroskopi**

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



## LABARATUAR

**Komplikasyonsuz** OA'te rutin labaratuvar testleri normaldir<sup>20,106</sup> Diğer hastalıklardan ayırımında kullanılır

**Sinovyal sıvı** hafif inflamatuvar karakterdedir. Berrak olup, saman rengindedir **Viskozite** orta-ileri derecede artmıştır Protein hafif artmış ve mononükleer hücreler hafif artmıştır<sup>20</sup>

## OSTEOARTRİTİN ALT GRUPLARI

### Genç Erişkinlerin Erken Kalça Osteoartriti

Kadınlardan çok erkekleri etkiler. Ünilateral veya bilateral olabilir. 20-40 yaşları arasında başlar. Nedeni bilinmez. Cerrahisiz yıllarca idare edebilirler. Ancak, vakaların çoğu bir safhadan sonra kalça artroplastisine gider. Bazı vakalarda tip 2 kollajenin genetik anormalliğinin yol açtığı bir displazi formu sorumlu olabilir<sup>45</sup>

### Hızla İlerleyen Osteoartrit

Radyografilerde eklem aralığı kaybının görüldüğü ağrılı kalça OA formudur. 6 ayda eklem aralığında 2 mm ve daha fazla kayıp görüldüğünde, bu formun geliştiğini söylenmektedir. Patogenezi bilinmemektedir. Vakaların çoğu erken dönemde cerrahiye gittiğinden, olayın seyri de bilinmemektedir. Bir süre ağırlık yüklememeye sürecin durdurulabileceği iddia edilmektedir<sup>45</sup>

### Enflamatuvar (Eroziv) Osteoartrit

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

## Primer Jeneralize Osteoartrit

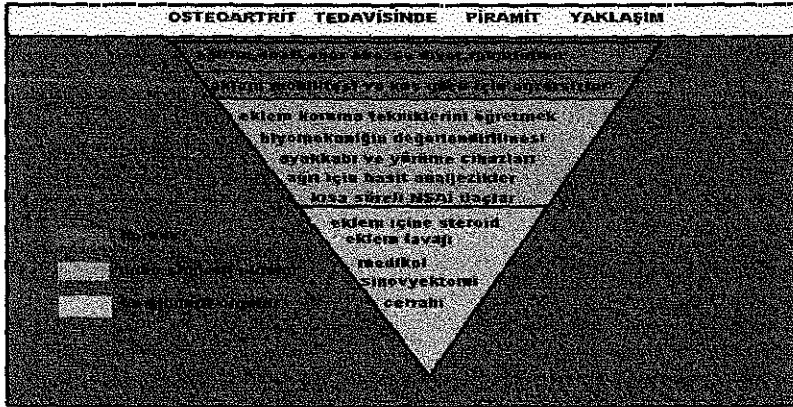
İlk olarak 1952'de Kellgren ve Moore tarafından ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Kellgren ve Moore, orta yaşlı kadınlarda DIF eklem, birinci MKF eklem, ayak başparmak ve birinci TMT eklem, vertebranın faset eklemleri, diz, kalçaların tutulumuyla karakterli bir tablo olarak tanımlamışlardır.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

## TEDAVİ

OA'de, basit eğitimden, gelişmiş fiziksel, tıbbi ve cerrahi girişime kadar tedavi seçenekleri vardır. Amaç, semptomları azaltmak, fonksiyonu düzeltmek ve yaşam kalitesini düzeltmektir<sup>48</sup>

Tedavinin ana hatları şu şekilde özetlenebilir:

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



Şekil 7. Osteoartrit tedavisinde piramit yaklaşım.

- Kilo vermek, baston kullanmak, yükü azaltacak tabanlıklar kullanmak gibi basit önlemlerle OA'li eklemin yoğun yükten kurtarılması
- EHA ve kasın güçlendirme egzersizleri
- İlaçların, semptom alevlenmesi için saklanması ve aktivitenin devamı için yardımcı yöntemler kullanılması
- NSAİİ ve intra-artiküler tedavi dikkatli kullanılmalıdır
- Cerrahi inatçı semptomları olan hastalar için saklanmalıdır<sup>48</sup>

## **Osteoartrit Tedavisi İçin Mevcut Tedavi Modaliteleri**

### **Eğitim**

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

En önemli eğitim amacı hastaya pozitif düşünceler yerleştirmek olmalıdır. Hastalarda sık olan, hastalığının kaçınılmaz ilerlemesi, ileri yaşlarda tekerlekli sandalyeye mahkum olacağı, eklemde daha fazla haraplanma olmaması için egzersizden kaçınma gibi negatif düşünceler uzaklaştırılmalıdır<sup>48</sup>.

### **Fiziksel Tedavi ve Hidroterapi**

Özellikle diz ve kalça gibi büyük eklemlerin orta-şiddetli OA'nin tedavisinde önemli role sahiptir. Hastaya daha pozitif düşünce sağlar ve yaşam kalitesini artırarak hayattan zevk almalarına olanak tanır. İzometrik kas güçlendirme egzersizleri, tutuk eklemlerin hafif mobilizasyonu ve yeniden eğitim önemli tekniklerdir. Lokal uygulamaların (örneğin sıcak, ultrason) ağrıyı azaltmada kısıtlı rolleri vardır. Terapistle aktif çalışma çok daha önemlidir<sup>44</sup>. OA'li hastalarda kas fonksiyonu ve fonksiyonel performans azalmıştır. Çeşitli egzersiz programları, (izometrik, progressif güçlendirme, aerobik egzersiz) bunlara fizik tedavi programının eklenmesi hastanın kas fonksiyonu ve gücünü artırarak fonksiyonel performansı artırır<sup>48,57,58,70</sup>. Hidroterapi, ağrıyı azaltmada yardımcı olur ve kas gevşemesini sağlar. OA'de en fazla orta-şiddetli kalça OA'de değerlidir.

### **Yardımcı Cihazlar ve Uygulamalar**

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

tedavi ederler. Basit yürüme cihazları (örneğin kanedyen) yükü azaltarak ağrıyı azaltırlar. İlerlemiş OA'lilerde, splint ve ortezler instabiliteyi kontrol etmede gereklidirler<sup>48</sup>.

### **İlaçlar**

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

### **Basit Analjezikler**

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

### **Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)**

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

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

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

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

NSAİİ'lerin jel ve krem şeklinde lokal uygulanması sistemik kullanımına alternatiftir. Özellikle, tek eklem hastalığı olanlarda ve birkaç el eklemi tutulduğunda yararlı olabilir. Klinik çalışmalarda semptomatik düzelme elde edildiği iddia edilmiştir<sup>48</sup>.

### **Kortikosteroid (KS) Kullanımı**

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

Pratikte üç durumda önerilir:

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

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

### **Kıkırdak Koruyucu Ajanlar**

Bunlar glukozaminoglikan polisülfat esterleri, glukozaminoglikan-peptit kompleksi, pentozan polisülfat, hyalüronik asit ve diğerleridir. İv-vitro çalışmalarda proteaz inhibisyonunu da içeren önemli etkileri olmakla birlikte insan OA 'da yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur<sup>48</sup>.

## HASTALAR VE YÖNTEM

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

### Hasta Seçimi

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

### Yöntem

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

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

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

Skor 0=normal

Skor 1=yalnızca minimal osteofit

Skor 2=küçük osteofit ve minimal eklem aralığı daralması

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **İstatistiksel Metod**

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



## BULGULAR

Çalışmaya 50-70 yaş arasında 46 OA ve 26 kontrol olmak üzere toplam 72 kadın dâhil edildi. Kontrol, OA ve OA alt grubu olguların demografik özellikleri Tablo 6, Şekil 1'de görülmektedir.

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

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

\* p<0.05

† p<0.01

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

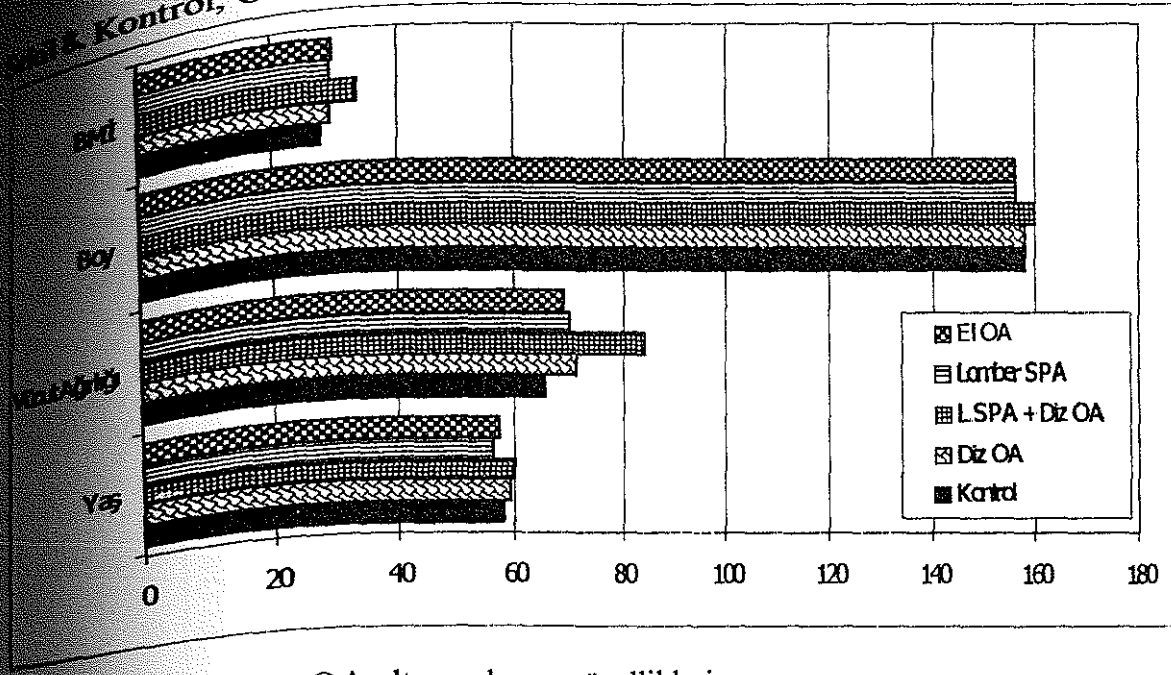
• Yaş açısından kontrol, OA ve OA alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

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

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

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

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



Tablo 7. Kontrol ve OA alt gruplarının özellikleri

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

\* p < 0.05

• Kontrol grubunun kalsiyum alımı OA grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( p < 0.05).

• Sigara, UV, kahve, alkol alımı, eğitim düzeyi ve fiziksel aktivite açısından OA alt grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı

**Tablo 8. Kontrol, Toplam OA ve OA alt gruplarının laboratuvar değerleri**

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

\* p<0.05

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

Tablo 3. Toplam OA ve Kontrol grubu olguların Lomber ve femur boynu DEXA değerleri

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

\* p<0.05

† p=0.170

†† p=0.197

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

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

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

\* p<0.05 Kontrol grubuna karşı

† p<0.05 El OA'ne karşı

OA alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında;

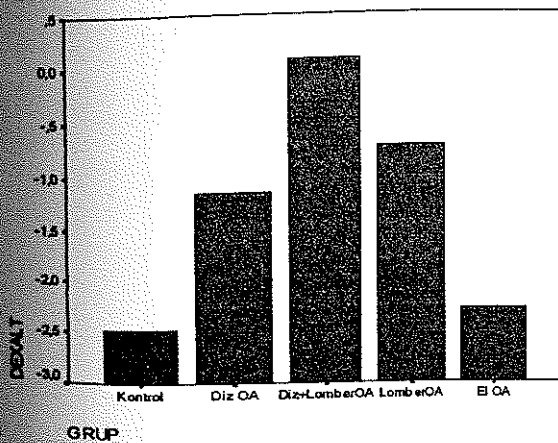
Diz, lomber SPA+diz OA ve lomber SPA grupları arasında lomber ve femur boyun DEXA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

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

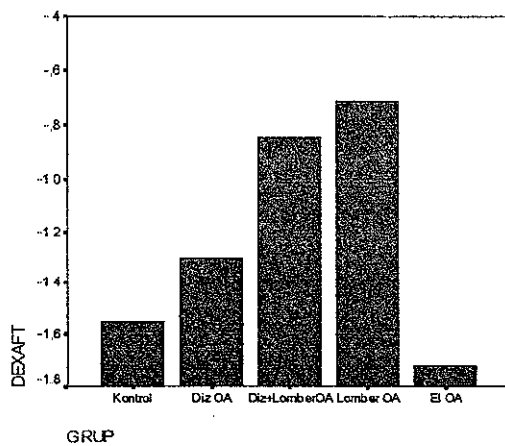
Kontrol ve OA alt gruplarının lomber ve femur boyun DEXA değerleri Tablo 10,

Şekil 9 ve 10'da görülmektedir

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



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

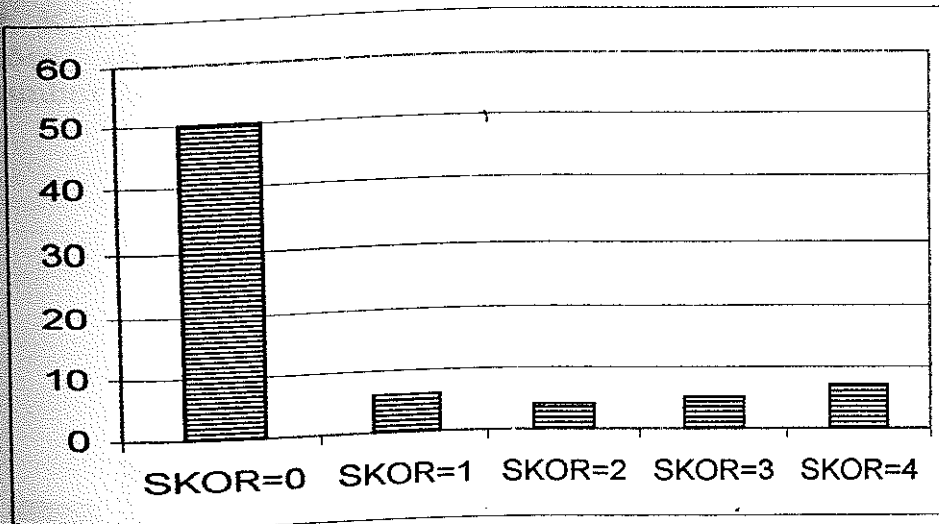


Diz ve diz+lomber SPA olgularının diz graflerinin Kellgren skorlamasına göre gruplar arasındaki dağılımı Tablo 11 ve Şekil 11'de görülmektedir. Skor 0, kontrol, lomber SPA ve el OA olgularının diz graflerinin Kellgren skorlamasını içermektedir.

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

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

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



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

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

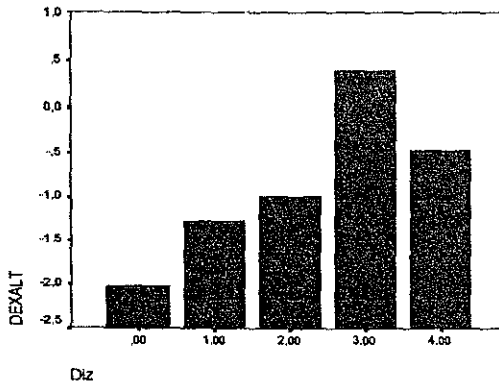
\*  $p < 0.05$  Skor 0'a karşı

DEXA değerleri açısından Kellgren diz skorları birbirleri ile karşılaştırıldığında

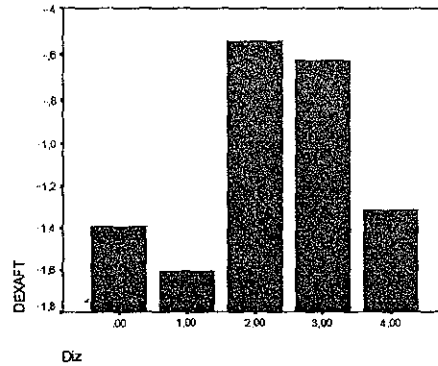
- Skor 0, skor 1, skor 2 ve skor 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı
- Skor 3'ün lomber ve femur boyun DEXA değerleri skor 0 ve skor 1'den anlamlı yüksek bulundu. ( $p < 0.05$ )

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

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



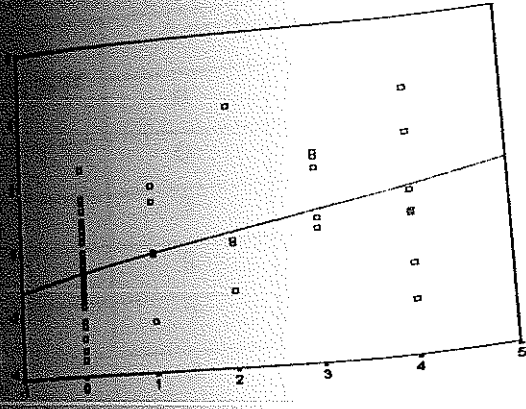
**Şekil 13** Kellgren'in diz skorlarına göre diz OA'li olguların femur boyun DEXA t değerleri.



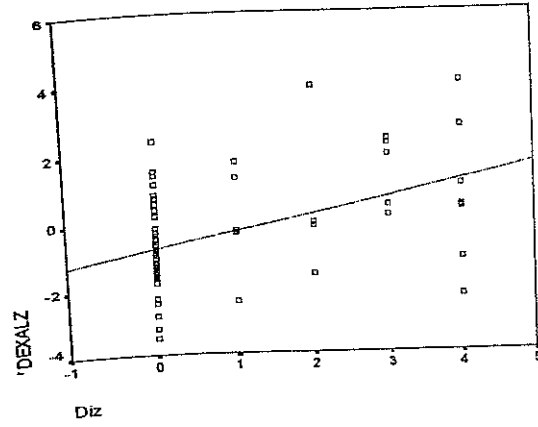


Kellgren diz skorları ile lomber DEXA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Şekil 14 ve 15) ( $r_t=0.36$ ,  $p<0.05$  ;  $r_z=0.37$ ,  $p<0.05$ ) Benzer bir ilişki diğer bölgelerle DEXA arasında bulunamadı.

Şekil 14 Kellgren diz skorları ile lomber DEXA t korelasyon grafiği



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



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

Tablo 13. Diz Kellgren skorlarına göre olguların fiziksel aktivite dağılımı

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

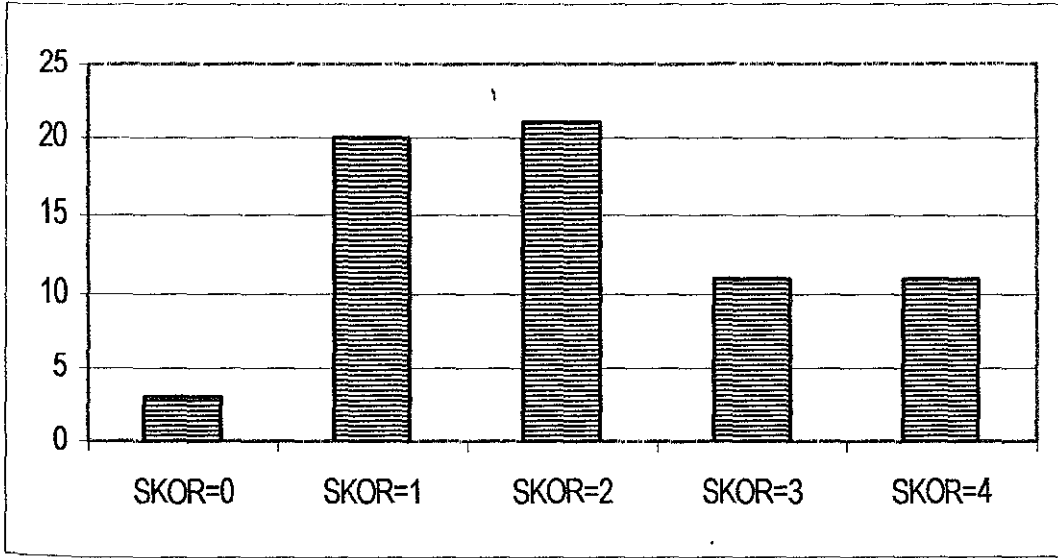


• Lomber SPA ve diz + lomber SPA olgularının lomber grafilerinin Kellgren skorlamasına göre gruplar arasındaki dağılımı Tablo 14 ve Şekil 16'da görülmektedir. Skor 0, kontrol, lomber SPA ve el OA olgularının lomber grafilerinin Kellgren skorlamasını içermektedir.

**Tablo 14** Kellgren skorlarına göre lomber SPA olgularının dağılımı

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

**Şekil 16** Kellgren skorlarına göre lomber SPA olgularının dağılımı.



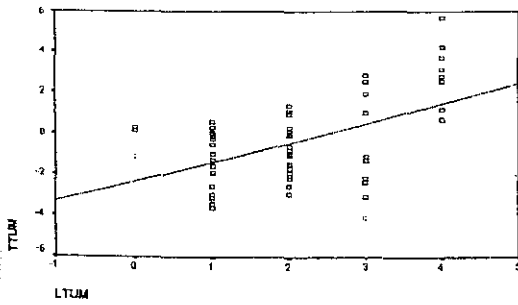
- Lomber SPA ve diz+lomber SPA olgularının lomber graflerinin Kellgren skorlamasına göre lomber DEXA t ve z değerleri Tablo 15’de görölmektedir

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

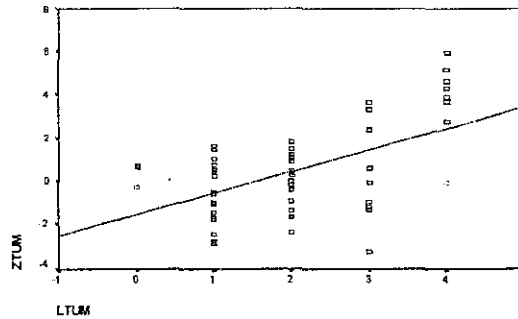
| Kellgren skoru (n) | DEXA Lomber t | DEXA Lomber z |
|--------------------|---------------|---------------|
| Skor 0 (3)         | -0.2±0.78     | 0.30±0.55     |
| Skor 1 (20)        | -1.32±1.44    | -0.54±1.36    |
| Skor 2 (21)        | -0.097±1.52   | 0.06±1.17     |
| Skor 3 (11)        | -1.41±2.17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

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

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

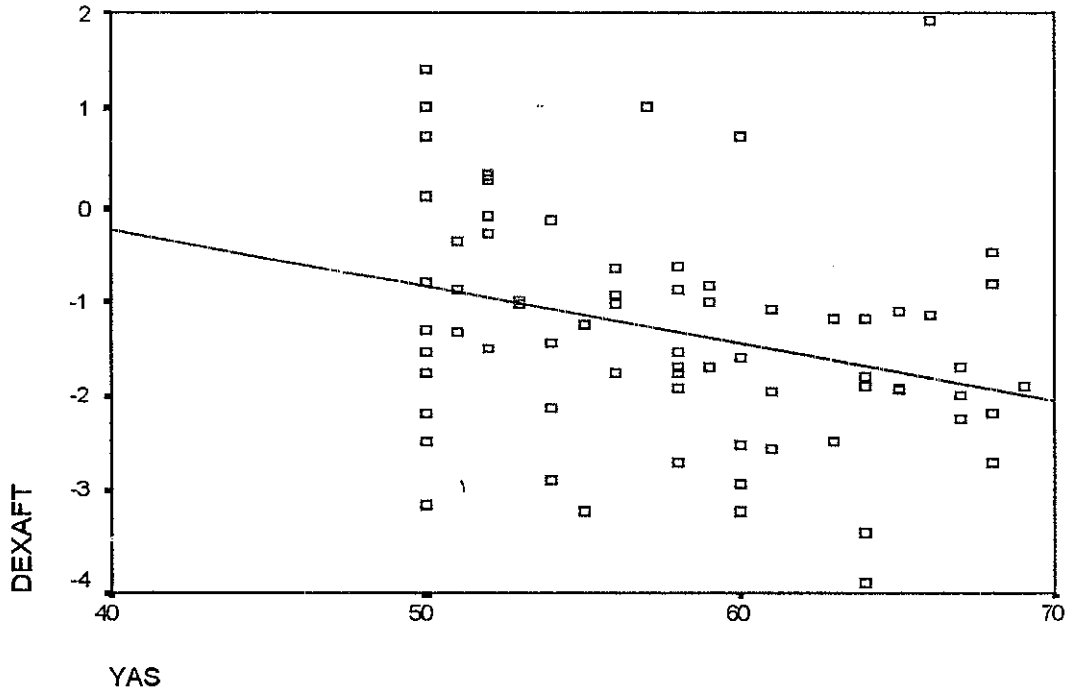


**Şekil 18.** Lomber vertebraların Kellgren skorları ile Lomber DEXA z değerlerinin korelasyon grafiği



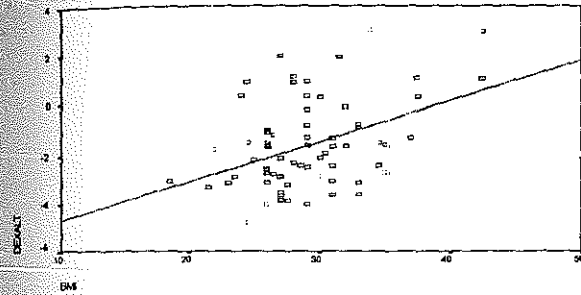
- Hasta ve kontrol grubu olguların tümünde yaş ile femur boyun DEXA t skoru arasında negatif bir korelasyon bulundu (  $r = -0.34$ ,  $p < 0.001$  ) (Şekil 19)
- Lomber DEXA skorları ve femur boyun DEXA z skoru ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Şekil 19 Yaş ile femur boyun DEXA t korelasyonu

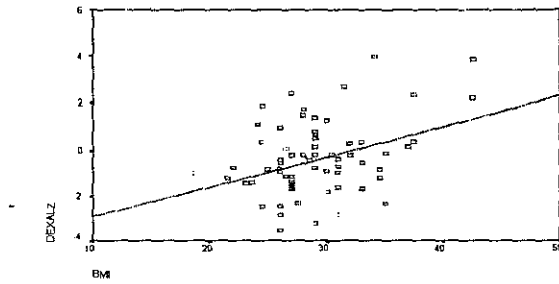


- BMI ile lomber DEXA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ( $r_t=0.33$ ,  $p<0.01$ ;  $r_z=0.27$ ,  $p<0.05$ ) (Şekil 20 ve Şekil 21) BMI değerlerine göre lomber ve femur boyun DEXA değerleri Tablo 16'da görülmektedir
- BMI ile femur boyun DEXA değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

**Şekil 20.** BMI - Lomber DEXA t korelasyon grafiği



**Şekil 21.** BMI - Lomber DEXA z korelasyon grafiği



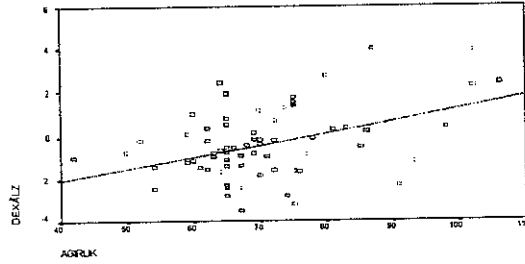
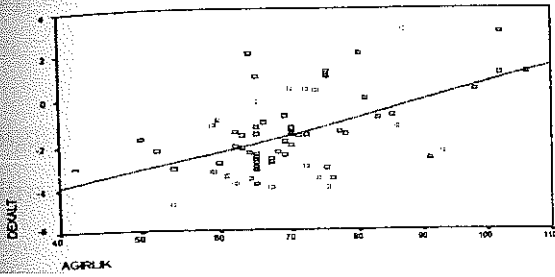
**Tablo 16.** BMI değerlerine göre lomber ve femur boyun DEXA değerleri

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

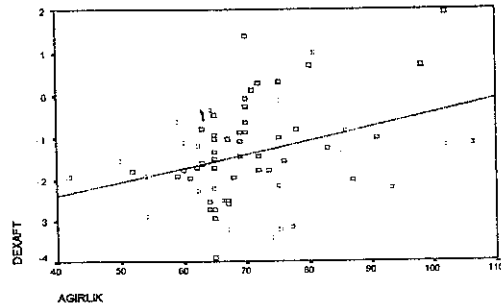
- Vücut ağırlığı ile lomber DEXA t ( $r_t = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ) ve z ( $r_z = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ) ve femur boyun DEXA t ( $r_t = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (Şekil 22, Şekil 23 ve Şekil 24).
- Vücut ağırlığı ile femur boyun DEXA z değeri arasında anlamlı korelasyon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

Şekil 22. Vücut ağırlığı ile lomber DEXA t korelasyon grafiği

Şekil 23. Vücut ağırlığı ile lomber DEXA z korelasyon grafiği



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



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

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

\*p<0.05

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

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

**Tablo 18.** Olguların sigara içme açısından BMI ve ağırlık değerleri

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

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

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

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

\* p < 0.05

- UV alanlarda lomber DEXA skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu (p<0.05).
- UV alımı ile femur boyun DEXA değerleri arasında benzer bir ilişki bulunamadı
- Fiziksel aktivite, kahve alımı, boy, doğum sayısı, ovulasyon süresi eğitim düzeyi açısından kontrol ve OA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca bu parametreler ve kalsiyum alımı ile lomber ve femur boyun DEXA değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
- PTH, 24 saatlik idrar kalsiyumu, serum kalsiyum, fosfor, ALP, GH düzeyleri açısından kontrol, OA ve OA alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ve DEXA ile korelasyon bulunamadı

## TARTIŞMA

OA, en sık görülen eklem hastalığıdır<sup>91</sup>. OP ise, en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır<sup>85</sup>. Her ikisi de ileri yaşlarda görülür<sup>42,54,107,112</sup>. OP ve OA arasındaki ters ilişki ilk olarak kalça OA'li vakalarında OP'tik fraktürlerin nadir görülmesi nedeniyle dikkat çekmiştir<sup>25,34,42,59</sup>. Kemik yoğunluğu ölçümünde non-invaziv yöntemlerin bulunması, bu ilişkinin araştırılmasında kolaylık sağlamıştır<sup>34,42</sup>. OP ve OA'in aynı hastada görülmesinin raslantısal veya çok ileri yaşlarda olabileceği ve OA'in OP'u geciktirdiği iddia edilmiştir<sup>28,112,138</sup>.

GOA ve OP'un kemik dansitesindeki ters ilişkinin açıklanması, bu iki hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu amaçla GOA'li hastalarda yapılan patofizyoloji çalışmalarında, bu hastaların kemiklerinde kemik yapımını artıran ve kemik kaybına karşı koruyan intrinsik değişiklikler olabileceği iddia edilmiştir<sup>28</sup>. Radin, GOA'in, lokal mikrofraktürlerin iyileşmesine yanıt olarak subkondral kemik sertliği olarak başladığını savunmuştur<sup>117,118</sup>. Dequeker ise, subkondral kemik sertliğinin lokal mikrofraktürlerin iyileşmesine yanıt değil, daha genel kemik değişikliklerinin bir parçası olduğunu öne sürmüştür<sup>38,40,122</sup>.

Dequeker, 1972-1996 yılları arasında Avrupa, ABD ve Avusturalya'dan 7 farklı yöntem ile 7 farklı alanda, OA'in kemik dansitesi üzerine etkilerini araştıran 36 yayını incelemiştir. Bu yayınlardan, 28'inde OA'li vakalarda kontrollere kıyasla kemik dansitesinde anlamlı artış, 8'inde ise artış olmadığını saptamıştır. Bu sekiz çalışmanın hepsinde 2. metakarpal kemik ve/veya radius ölçümleri yapılmıştır ve sonuçlar kemik mineral dansitesi (KMD) veya % kortikal alan (KA) olarak bildirilmiştir<sup>34</sup>.

Çalışmamızda, el OA'li olguların lomber ve femur boyun KMD'nde kontrol grubundan farklılık bulamadık. Diğer OA alt gruplarından ise, hem lomber hem de femur boyun KMD'ni düşük bulduk. Hart'ın çalışmasında, el OA'inde DEXA ile ölçülen lomber ve femur KMD kontrollerden yüksek bulunmuştur<sup>66</sup>. Ancak, bu çalışmada, el OA'li olguların %42'sinde radyografilerde lomber SPA de saptanmıştır. Hart'ın çalışmasında, el



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

Price'nin çalışmasında, 60-80 yaşları arasında 40 GOA'li kadında KBT ile radius KMD ölçülüp, 41-85 yaşları arasında normal kontrollerle kıyaslanmıştır<sup>116</sup>. GOA'li hastalarda, trabeküler KMD'sinde artış bulurken, kortikal KMD'sinde artış bulamamışlardır. Ancak yaş, vücut ağırlığı ve boy ayarlamalarından sonra, trabeküler KMD'nde de farklılık olmadığını bulmuşlardır.

Sowers'in çalışmasında, el OA'li olgularda, ikinci metakarpal kemikte kortikal alan ölçümleri, kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur<sup>129</sup>. Fakat, el OA'li vakalarda metakarp genişliği kontrollerden fazladır ve kemik genişliği, kortikal alanı belirleyen major faktördür. Kemik genişliğinin bu etkisi kortikal kemik alanlarında önemli rol oynar ve bundan dolayı, bel ve femur boyun ölçümleri bu durumdan daha az etkilenir<sup>34</sup>.

Sowers'in, daha sonraki çalışmasında, DEXA ile lomber ve femur KMD'nde, el OA'inde kontrollerden farklılık bulunamazken, diz OA'inde kontrollerden yükseklik bulunmuştur. Sowers, her iki OA türünde de 3 yıl boyunca takipte, kemik turnoverini ve osteokalsin düzeylerini kontrollerden düşük bulmuştur. El ve diz OA'inin kemik yapıcı hücrelere farklı cevap verdiğini ve patogenezinin farklı olduğunu iddia etmiştir<sup>130</sup>.

Dequeker, el OA'li hastaların iliak kemik biyopsisinde artmış büyüme faktörleri ve osteokalsin düzeyleri bulmuş ve bunun daha sert kemik yapısını gösterdiğini iddia etmiştir<sup>38,39,40,42,122</sup>. Fakat, Dequeker, hastaların sadece el grafisini değerlendirmiştir, diz ve lomber grafilerini almamıştır. El OA'i, GAO'in en önemli komponentidir. GOA'li hastaların yarısından fazlasında aynı zamanda diz OA'i ve lomber SPA de bulunmaktadır<sup>86</sup>. Dequeker'in hastalarında GOA veya eşlik eden diz OA'i ve lomber SPA olabilir ve kemikteki değişikliklerden bu OA türleri sorumlu olabilir.

Çalışmamızda, diz OA'li olgularda Lomber KMD'ni kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulduk. Femur boynundaki yükseklik ise istatistiksel olarak anlamlı boyutta değildi. Çejku'nun çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuştur. Onlar DPA ile diz OA'inde lomber KMD'ni yüksek bulurken, femur KMD'sinde anlamlı farklılık bulamamışlardır<sup>30</sup>.

Hart'ın çalışmasında<sup>66</sup>, diz radyografik OA'inde DEXA ile lomber KMD'nde %3 0-9 3 oranında artış ve femur boynunda %1 3-6.3 oranında artış bulunmuştur.

Eğer OA, KMD ile ters ilişkiliyse, o zaman OA'in şiddetinde artış KMD'nde de artışa yol açmalıdır<sup>66</sup>. Çalışmamızda, diz OA'inin şiddeti ile lomber vertebra KMD arasında pozitif korelasyon bulduk. Femur boyun KMD ile diz OA'inin şiddeti arasında korelasyon bulamadık.

Çejku'nun çalışmasında, 161 diz OA'li kadında, diz Kellgren skor 1'de lomber KMD'nde artış bulurken, skor 2-4'de bulamamışlardır. Diz OA'inin şiddeti ile femur KMD arasında korelasyon bulunamamıştır. Çejku'nun çalışmasında, Kellgren skor 4 olan olgu yoktur. Skor 3 olan olgu sayısı da 12 olduğundan, skor 2-4 aynı grup altında toplanmışlardır<sup>30</sup>.

Hart'ın çalışmasında, diz OA'inin şiddetiyle, lomber ve femur KMD arasında ilişki bulunamamıştır. Fakat, tüm olguların lomber radyografisi alınmamıştır. Diz OA olgularının sayısı, (n=117) kontrollere (n=604) kıyasla az olduğundan, diz graflerinin skorlanması osteofit (0) ve eklem aralığının daralması (1) olarak yapılmıştır<sup>66</sup>.

Burger'in çalışmasında diz OA'li olgularda femur boyun KMD'nde Skor 0'dan skor 2'ye kadar artış, skor 3'ün değerinde ise azalma bulmuşlardır. Bu çalışmada da skor 3 ve 4 aynı grup altında toplanmıştır<sup>18</sup>.

Hannan'ın çalışmasında ise Kellgren skor 1-3 'te femur KMD kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Skor 4'ün KMD'sinde kontrollerden farklılık bulunamamıştır<sup>64</sup>.

Bütün bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, diz OA'inde KMD'nde artış, lomber vertebralarda femur boynundan daha fazladır. Bu artış özellikle osteofitle birlikte olan skor 1 – skor 3'te belirgindir. Osteofitin, OP ve OA arasındaki ilişkideki rolü tam bilinmemektedir. Bazıları, dejeneratif kırıkta alanlarında kanlanmanın artmasına dayanarak, osteofitin bir onarım süreci olduğunu düşünürler<sup>77,105</sup>. Osteofit, eklem yük binmesi veya stres dağılımına, ve hatta eklem kenarlarındaki küçük mikrofraktürlere bir cevap olabilir<sup>68,97</sup>. OA'de kemik dansite artışının osteofitle birlikteliği, kemik yapımıyla açıklanabilir. Belki de yüksek dansiteli kişiler kemik yapıcıdır ve osteofite eğilimleri artmıştır<sup>64</sup>. Bu kemik yapma eğilimini dolaşımdaki kemik büyüme faktörlerinde artışa bağlayanlar da vardır<sup>77,97</sup>.

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

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

Campion çalışmasında<sup>21</sup>, destrüktif OA'li hastaların küçük bir kısmında yüksek osteokalsin düzeyleri, non-destrüktif olanlarda ise daha düşük düzeyler bulmuştur. Çalışmamızda, kontrol ve OA grubu arasında osteokalsin düzeylerinde farklılık bulamadık. Bu, belki de, bizim OA'li olgularımızda, destrüktif değişikliği olan ve olmayanların sayısının eşit veya yakın olmasına bağlanabilir. Diz OA'inde ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek osteokalsin düzeyleri bulduk. Bu, bizim diz OA'li olgularımızda destrüktif değişikliklerin fazla olması veya Sowers'in<sup>130</sup> iddiasında olduğu gibi, diz OA'inin diğer OA'lerden farklı patojenetik mekanizmaya sahip olduğu anlamına gelebilir. Osteokalsinin yüksek olması kemik yapıda sertleşme ve kemik mineral dansitesinde artışa yol açıyor olabilir.

GH, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yapımını etkilemesi nedeniyle, kemik yoğunluğunun önemli belirleyicisidir<sup>119</sup>. IGF-1, iskelet gelişiminin güçlü stimulatörüdür<sup>73,119</sup>. IGF-1 ve GH'un yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik yoğunluğunun devam ettirilmesindeki rolü bilinmemektedir<sup>119</sup>. Dequeker ve Bennett, OP'u olanlar ve aynı yaş grubundan kontroller arasında serum IGF-1 düzeylerinde farklılık bulamamışlardır<sup>12,40</sup>. Bununla birlikte GH, IGF-1'in sistemikten çok lokal üretimini değiştirerek iskelet büyümesini etkiliyor olabilir<sup>119</sup>. Calao'nun çalışmasında ise, çok şiddetli GH yetersizliği olanlarda, GH yetersizliği olmayanlardan düşük IGF-1 düzeyi ve DEXA ile düşük femur boyun kemik dansitesi bulunmuştur<sup>19</sup>.

Çalışmamızda, GH düzeyinde gruplar arasında farklılık bulamadık ve GH düzeyiyle KMD'si arasında korelasyon bulamadık. Ama biz, GH'u sabah aç karnına ve herhangi bir uyarım yapmadan çalıştık. Ghigo, çalışmasında Growth hormon releasing hormon (GHRH) ile arjinin veya piridostigmin kombinasyonu ile uyarım ile serum GH tayininin en geçerli test olduğunu bildirilmiştir<sup>61</sup>.

Masud, çalışmasında, lomber SPA'in DEXA ile yapılan KMD'ni lomber vertebralarda %24 oranında ve femur boynunda ise %8.2 oranında etkilediğini bulmuştur<sup>99</sup>. Çalışmamızda, Lomber SPA'lı olgularda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek KMD bulduk. Femur boynu KMD yüksek olmakla birlikte, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Jones çalışmasında, DEXA ile lomber ve femur KMD'nde artış bulmuştur. Femurda artışın daha az belirgin olduğunu bildirmiştir<sup>80</sup>.

Çalışmamızda, lomber SPA'in şiddeti ile lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulduk. Masud, çalışmasında, osteofitli grupta, osteofit skorunda artışla lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulmuştur<sup>99</sup>. Jones'in çalışmasında da benzer şekilde osteofit ve eklem aralığı daralmasının lomber ve femur kemik dansitesini etkilediği, fakat femurdaki etkilenmenin daha az olduğu saptanmıştır<sup>80</sup>.

Çalışmamızda ön-arka lomber DEXA ölçümü yaptık. Ön-arka ölçümün osteofitten etkilenerek gerçek kemik dansitesini yansıtmadığını iddia edenler<sup>109</sup> olduğu gibi, aksini savunanlar da vardır<sup>125</sup>. Çalışmamızda, lomber SPA de hem lomber vertebralarda hem de femur KMD'nde artış bulduk. Lomber SPA' de yüksek KMD osteofitin etkisine bağlansa da, femurda da artış olması daha jeneralize artış olduğunu düşündürmektedir. Yine de lateral DEXA veya KBT yöntemi kullanılarak, osteofitin etkisi elimine edilmesi daha uygun olabilirdi. Ayrıca, diz OA'inde de hem lomber vertebralarda hem de femur KMD'nde artış bulduk. Bizim diz OA'li olgularımızın lomber radyografilerinde osteofit yoktu.

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

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

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

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

OA'li yaşlı kadınlarda artmış kemik dansitesinin osteoporotik fraktür riskine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı kesin değildir<sup>7</sup>. İki popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında; hastalardan öğrenilen kalça OA'i<sup>37</sup> ve herhangi bir eklem OA'i<sup>29</sup> ile kalça fraktürü arasında ilişki araştırılmıştır. Kalça fraktür riskinde azalma saptanmıştır. Aksine, Jones'in popülasyona dayalı prospektif çalışmasında OA'te artmış kemik dansitesine rağmen non-vertebral osteoporotik fraktür riskinde azalma bulunamamıştır<sup>81</sup>. Benzer şekilde, Arden'in radyografik kalça, diz, el ve lomber SPA'nin popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında; diz ve el OA'inde fraktür riskinde azalma bulunamamıştır. Ancak kalça OA'li olgularda fraktür riskinde artış bulunmuştur<sup>6</sup>.

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

Yaşın ilerlemesiyle, kemik değişikliklerinin iskeletin neresinde ve nasıl olduğu konusunda fikir birliği yoktur<sup>90</sup>. Yine de, araştırmalar, lomber bölgede kemik dansitesinin premenapoz veya menapoza kadar stabil olduğu<sup>101,127</sup>, femoral bölgede ise kemik kaybının hemen menapozdan önce başladığı yönündedir<sup>101-131</sup>. Çalışmamızda yaş aralığı 50-70 ve olguların çoğu postmenapozaldir. Biz, yaş ile femur boyun KMD arasında negatif anlamlı korelasyon bulduk. Mazess ve ark.ı, 60 yaş üzerindeki kadınlarda spinal osteopeninin radial osteopeniden iki kat fazla olduğu, 70 yaş üzerinde ise radius ve spinal dansite kaybının aynı olduğunu bulmuşlardır<sup>102</sup>. Bonnick, premenapozal kadınlarda yaşın ilerlemesiyle proksimal femur ve lomber vertebra DEXA z skoru arasındaki farklılığın arttığını saptamıştır. Yaşlanmayla en erken kemik kaybının proksimal femurda olduğu sonucuna varmıştır<sup>16</sup>. Laitinen, femur boynunda 56 yaş altı ve üstünde farklılık bulurken, trokanterik alan KMD'nde yaşla ilgili farklılık bulamamıştır<sup>90</sup>. Bizim çalışmamızın sonucu Laitinen'in çalışmasının sonucuyla uyumlu gibi görünmektedir.

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

etkin şekli olan 1,25 -dihidroksi D-Vitaminine dönüşümünü azaltırlar<sup>134</sup> Çalışmamızda sigara içenlerde femur kemik dansitesini anlamlı düzeyde düşük bulduk. Krall, çalışmasında, postmenapozal kadınlarda sigara içme ile radius KMD arasında, negatif korelasyon bildirmiştir. Bir yıllık izlemde radiusta yıllık kemik kaybını fazla bulmuştur<sup>89</sup> Broulik, çalışmasında, 241 OP'tik ve 98 normal kadında sigara içmenin vertebral kemik dansitesi üzerine etkisini incelemiştir. Vertebral fraktürlü grupta KMD'ni, sigara içenlerde, içmeyenlerden düşük bulmuştur<sup>17</sup>. Silvennoinen, inflamatuvar barsak hastalıklı kadınlarda düşük kemik dansitesi ile sigara içme birlikteliğini bulmuştur. Bu birlikteliğin BMI ve medikal tedavi ile ilgili olmadığını saptamıştır<sup>128</sup>. Bizim çalışmamızda da, sigara içen ve içmeyenlerde ağırlık ve BMI açısından farklılık bulunamadı.

Birçok araştırmacılar OP'un ince vücut yapısıyla ve OA'in obeziteyle birlikte olduğunu iddia ederler<sup>36,42</sup> Dequeker, OP ve OA arasındaki antropometrik farklılıkları incelemiştir. Osteoporotik kadınların daha kısa, daha narin olup, daha az yağ, kas kitlesi ve kas gücüne sahip olduğu, osteoartrit kadınlarda ise daha obez olup, daha fazla yağ, kas kitlesi ve kas gücüne sahip olduğunu saptamıştır<sup>36</sup>. Obezitenin özellikle diz OA'inin gelişiminde önemli risk faktörü olduğu<sup>54,55,56</sup>, ilginç olarak vücut ağırlığı fazla olan kadınlarda el OA riskinin de arttığını iddia edenler vardır<sup>56</sup>. Vücut ağırlığı, iki farklı yolla OA'e yol açabilir. Birincisi, ekleme binen yükü artırarak kıkırdak yıkımına yol açabilir. Bu açıklama, diz OA'i ile vücut ağırlığı arasındaki bağlantıyı açıklayabilir, fakat el OA'i ile olanı açıklamaz. Bunu açıklamak için, sistemik faktörler ileri sürülmüştür; buna göre şişman kadınlar kıkırdak veya kemik büyüme faktörlerine sahiptir ve bunlar kıkırdak yıkımını hızlandırarak OA'e yol açar<sup>56</sup>. Cicuttini çalışmasında 48-70 yaş arası kadınlarda obezitenin tibiofemoral ve patellofemoral diz OA'i ve elin KMK (karpometakarpal eklem) OA'inin gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu bulmuştur<sup>23</sup>. Framingham diz OA risk faktörleri çalışmasında fazla kilonun diz OA'ine yol açtığı ve kilo vermenin semptomatik OA gelişimine karşı koruyucu olduğu iddia edilmiştir<sup>54,56,64</sup>. Çalışmamızda, toplam OA'li olgularda ve diz OA + lomber SPA'li olgularda vücut ağırlığı ve BMI'i kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Diz OA ve lomber SPA olgularında ise, hem vücut ağırlığı hem de BMI kontrollerden yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı boyutlarda değildi.

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

postmenapozal östrojen durumu sağlayarak, ek olarak kırık ve kemik üzerine binen gücü artırarak, kemik dansitesinin korunması yönünde etki gösterebilir<sup>39</sup>. Vücut tipi ve vücut ağırlığı, kemik dansitesini etkilediği bilinen faktörlerdir<sup>55,87,90,133</sup>. Çalışmamızda, obez kadınlardaki KMD'ni, bütün aksiyel alanlarda non-obez kadınlardan yüksek bulduk. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yine, vücut ağırlığı ile lomber vertebra ve femur KMD, BMI ile lomber vertebra KMD arasında anlamlı korelasyon bulduk. Laitinen, 351 sağlıklı pre ve postmenapozal kadında vücut ağırlığı ile lomber vertebra ve femur KMD arasında pozitif korelasyon bildirmiştir<sup>90</sup>. Felson, Framingham çalışmasındaki 693 kadında, BMI ve ağırlığın tüm alanlardaki KMD'ndeki değişikliklerden sorumlu olduğunu saptamıştır<sup>54,55</sup>.

UV'nin, deride, ergosterolden kalsiferol ve 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol dönüşümünde rol oynadığı ve OP'dan korunmada önemli olduğu bilinir<sup>93</sup>. Aksine, biz, UV alan olgularda lomber KMD'nde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulduk. Ancak, bizim olgularımızda, UV alımının gruplar arası dağılımı iyi değildi. Kontrol grubunda UV alanların oranı %34.6 iken, Toplam OA grubunda bu oran % 26,4 idi. OA alt grupları arasında ise; el OA olguları fazla UV alırken (%41.7), lomber SPA+diz OA grubunda hiç alan yoktu (% 0), lomber SPA grubunda ise sadece 1 kişi (%16.7) güneşleniyordu. Ayrıca biz, düzenli güneşlenen olgu sayısı az olduğu için, bu grupla arada güneşlenenleri aynı grup altında topladık. Sonuç olarak, çalışmamızda UV alımı ile lomber KMD arasındaki ters ilişki gruplar arası dağılımın iyi olmaması, düzenli güneşlenenlerin sayısının az olması ve standart sapmaların yüksek olmasına bağlanabilir. Ayrıca OA'li olgularda UV alımının az olmasına rağmen KMD'nde artış olması, OA-OP ters ilişkisini destekler niteliktedir.

## SONUÇ

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

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

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

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



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

## ÖZET

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

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

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

## KAYNAKLAR

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

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

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

32. Delmas PD Markers of Bone formation and Resorption. In Favus MJ, ed. Primer on metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven CO 1993;3:108-112
33. Delmas PD, Wilson M, Mann G, Riggs BL. Effect of renal function on plasma levels of Bone Gla protein. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1983;57:1028-30
34. Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R. Inverse relationship osteoarthritis – osteoporosis: What is the evidence? What are the consequences? British Journal of Rheumatology, 1996;35:813-20.
35. Dequeker J, Boonen S. Extraskelatal Risk and Protective Factors for Fractures. In Geusens P. Ed. Osteoporosis In Clinical Practice. London Springer CO 1998;10:53-58
36. Dequeker J, Goris P, Uytterhoeven R. Osteoporosis and Osteoarthritis (osteoarthrosis): Anthropometric distinctions. J Am Med Assoc 1983;249:1448-51
37. Dequeker J, Johnell O. Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: the MEDOS experience. Bone 1993;14:S51-6
38. Dequeker J, Mohan S, Finkelstein R D, Aerssens J, Baylink DJ. Generalised Osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types 1 and 2 and transforming growth factor  $\beta$  in cortical bone from the iliac crest. Arthritis and Rheumatism 1993;36:1702-8
39. Dequeker J, Mokassa L, and Aerssens J. Bone density and Osteoarthritis. Journal of Rheumatology, 1995;43:98-100
40. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J, Boonen S. Bone density and local growth factors in generalised osteoarthritis. Microsc Res and Technique 1997; 37: 358-71
41. Dequeker J, Raspe HH, Sambrook P. Osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA. Ed. Rheumatology. Philadelphia. Mosby Co;1994;7:321-10.
42. Dequeker J. Inverse Relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. Journal of Rheumatology, 1997;24:795-8
43. Dequeker J. Bone structure and function. In: Klippel JH, Dieppe PA. Ed. Rheumatology. Philadelphia. Mosby Co;1994;7:301-12
44. Dequeker J. Management of osteoporosis. In: Klippel JH, Dieppe PA. Ed. Rheumatology. Philadelphia. Mosby Co;1994;7:341-6.

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

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



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

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

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

109. Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T. The impact of osteophytes and vascular calcification on vertebral mineral density in men.
110. Pelletier JP, Pelletier MP, Howell DS. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. *Arthritis and allied conditions*, Ed. Mc Carty, Koopman WJ. Philadelphia. 1997;104:1969-83.
111. Pelletier JP, Pelletier MP, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis, a textbook of rheumatology*. Baltimore; Williams and Wilkins Co. 1997;1969-1983.
112. Pogrund H, Rutenberg M, Myer M, Robin G, Menczel J, Steinberg R. Osteoarthritis of the hip and osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related research*. 1982;164:130-35.
113. Poole AR. Cartilage in health and disease. *Arthritis and allied conditions*, Ed. Koopman WJ. Philadelphia 1997;13:255-305.
114. Posen S, Geusens P. Investigation of bone. In: Klippel JH, Dieppe PA. Ed. *Rheumatology*. Philadelphia. Mosby Co; 1994;7:311-8.
115. Prevhal S, Genant HK. Quantitative computer tomography. *Radiology* 1999;39:194-202.
116. Price T, Hesp R, Michell R. Bone density and generalised osteoarthritis. *British Journal of Rheumatology*, 1992;31:823-5.
117. Radin EL, Ignotz LP, Rose MR. Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. *The Lancet*. 1972;519-21.
118. Radin EL, Rose MR. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986;213:34-40.
119. Raisz L. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 1998;318:818-28.
120. Ravaud P, Chastang C, Auleley GR, Giraudeau B, Royant V, Amor B, Genant HK, Dougados M. Assessment of joint space width in patient with Osteoarthritis of the knee: A comparison of measuring instruments. *Journal of Rheumatology*, 1996;23:1749-55.
121. Ravaud P, Dougados M. Radiographic Assessment in Osteoarthritis. *Journal of rheumatology*, 1997;24:786-91.

122. Raymaekers G, Aerssen J, Van den Eynde R, Peeters J, Geusens P, Devos P, Dequeker J. Alterations of mineralization profile and osteocalcin concentrations in osteoarthritic cortical iliac crest bone. *Calcif Tissue Int* 1992;51:269-75.
123. Reid DM, Kennedy NSJ, Smith MA, Tothill p, Nuki G. Bone mass in primary generalised osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1984;43:240-2.
124. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenapozal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;72:1372-4.
125. Reid LR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenapausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 199172:1372-4.
126. RizzoliR, Slosman D, Bonjour JP. The role of dual X-Ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *AM J Med* 1995 ;98:33-36.
127. Schaaf O, Bohr H. Different trends of age related diminution of bone mineral content in the lumbar spine , femoral neck and femoral shaft in women. *Calcif Tissue Int.* 199042:71-76
128. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scabd J Gastroenterol* 1996;31:367-71.
129. Soves M, Zobel D, Weissfeld L, Hawthorne VM, Carman W. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss: a twenty-year followup of cases. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34:36-42
130. Soves M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg M, Hollis B, Crutfield M, Jannausch ML. The associated of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenapozal women. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:483-89.
131. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women : risk factor for future osteoporosis. *Br. Med J* 1989;298:924-28.
132. Termine DJ. Bone matriks proteins and mineralization process. In Favus MJ, ed. *Primer on metabolik bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philedelphia: Lippincott-Raven CO. 1993;1:21-32

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