

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ UYGULANAN
HASTA GRUBUNDA OSTEOARTRİT - OSTEOPOROZ
İLİŞKİSİNİN RADYOLOJİK VE PATOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ALİ TOKGÖZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. O. ŞAHAP ATİK**

**ANKARA
MAYIS 2018**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ UYGULANAN
HASTA GRUBUNDA OSTEoarTRİT - OSTEOPOROZ
İLİŞKİSİNİN RADYOLOJİK VE PATOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ALİ TOKGÖZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. O. ŞAHAP ATİK

ANKARA
MAYIS 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TEŞEKKÜR	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Kemik ve Eklem Yapısı	4
2.1.1 Kemik.....	4
2.1.1.1 Kemik Hücreleri.....	4
2.1.1.2 Kemik Yapısı ve Gelişimi.....	6
2.1.2 Eklem Yapısı ve Biyomekaniği.....	11
2.2 Osteoartrit ve Osteoporoz.....	16
2.2.1 Osteoartrit	16
2.2.2 Osteoporoz	23
3 - GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 Hipotez.....	41
3.2. Örneklem	41
3.3 Araştırma Yöntemi	41
3.4 Hastaların Değerlendirilmesi	42
3.5 Radyolojik Ölçümler.....	42
3.6 Patolojik Değerlendirme	42
3.7 İstatistiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR	43

4.1 Hasta Karakteristikleri	43
4.2 Demografik Özelliklerle Osteoporoz, Osteoartrit ve Trabekül Kalınlığı İlişkisi .	45
4.3 Osteoartrit Seviyesi ile Osteoporoz Varlığı ve Trabekül Kalınlığı İlişkisinin İncelenmesi	47
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZET	81
9- ANAHTAR KELİMELER.....	82
10- SUMMARY	83
11- KEYWORDS	84
ÖZGEÇMİŞ.....	85

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1: Trabeküler ve kortikal kemik	9
Şekil 2: Ekleme uygulanan güç ve direncin şematik gösterimi.....	12
Şekil 3: Eklem hareket düzlemleri	13
Şekil 4: Sinovyal eklem şematik görünümü.....	14
Şekil 5: Kemik-kıkırdak kavşağının şematik gösterimi	15
Şekil 6: Osteoartrit etiolojisinin yaşa göre değişimi.....	18
Şekil 7: Osteoartritin gelişmesindeki sinyal yolları ve yapısal değişiklikler	21
Şekil 8: DXA sonucunun DSÖ kriterleri esas alınarak değerlendirilmesi	33
Şekil 9: Normal kemik korteks ve trabeküler doku örnekleri	50
Şekil 10: Osteoporotik olgularda kemik kıkırdak bileşkesi.....	51
Şekil 11: Osteoporoz çeşitli düzeylerde osteoporoz izlenen olgu örnekleri.....	52
Şekil 12: Osteoporoz ve osteoartrit için benzerlik ve farklılık gösteren risk faktörleri .	54
Tablo 1: Kemığın yeniden yapılanmasını etkileyen sistemik ve lokal faktörler	8
Tablo 2: Sekonder osteoartrit nedenleri.....	17
Tablo 3: Kellgren - Lawrence sınıflaması	22
Tablo 4: Osteoporoz sınıflandırması	28
Tablo 5: Tip 1 (Postmenopozal) ve Tip 2 (Senil) osteoporozun karşılaştırılması.....	29
Tablo 6: Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri	30
Tablo 7: DSÖ osteoporoz tanı kriterleri	34
Tablo 8: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar	34
Tablo 9: Deneklerin yaş grubu dağılımı	43
Tablo 10: Kellgren Lawrence sınıflandırmasına göre gruplar.....	44
Tablo 11: DSÖ osteoporoz sınıflamasına göre hasta sayıları.....	44
Tablo 12: Ortalama trabekül kalınlıkları	45
Tablo 13: Yaşa göre Kellgren Lawrence sınıflaması denek sayı ve yüzdeleri.....	46
Tablo 14: Vücut kitle indeksine göre trabekül kalınlığı değişimi	47
Tablo 15: Radyolojik osteoporoz varlığı ile radyolojik osteoartrit ilişkisi.....	47
Tablo 16: Osteoartrit seviyesine göre trabekül kalınlıkları	48

KISALTMALAR

ADAMTS	Doku proteinazlarına ait protein ailesinin adı
ALP	Alkaleen fosfataz
BUN	Kan üre nitrojen
CSF	Koloni stimule eden faktör
CTX	C-spesifik telopeptid çapraz bağları
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DKK	Doruk kemik kütlesi
DPA	Çift (Dual) foton absorpsiyometri
DXA	Çift enerji X-ışını absorpsiyometri
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin
IU	İnternasyonal ünite
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
LH	Luteinize edici hormon
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NTX	N-terminal telopeptid çapraz bağları
OA	Osteoartrit
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
PICP	Prokollajen Tip I karboksi terminal peptid
PINP	Prokollajen Tip I amino terminal peptid
PTH	Parathormon
RANKL	Nükleer faktör kappa-B ligandı reseptör aktivatörü
SD	Standart sapma
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörleri
SPA	Tek (Single) foton absorpsiyometri
SXA	Tek enerji X-ışını absorpsiyometri
TRAP	Tartrat rezistant asit fosfataz
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktörü
TSH	Tiroid uyarıcı hormon

TEŞEKKÜR

Yürümeye başladığım hekimlik yolunda yeni bir yol ayrımındayım ve bu noktaya gelirken sevdiğim desteğini hep hissettim. Çok işim olduğunda, yorulduğumda, düştüğümde veya başardığımda siz hep oradaydınız. Saygıdeğer babam Dr. Öğr. Üyesi Hanifi TOKGÖZ, annem Sema TOKGÖZ, kardeşim Ömer TOKGÖZ ve sevgili eşim Arş. Gör. Dr. Hilal TOKGÖZ destekleriniz ve benimle olduğunuz her an için sizlere müteşekkirim.

Akademik olarak yeterli seviyeye gelebilmem ve tezimin en başından, son anına kadar gösterdiği yoğun ilgi ve destekler ile tezimin bu hale gelmesini sağlayan tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. O. Şahap ATİK'e, çalışma hastalarının toplanması hususunda gösterdikleri destek ve yardımlar için Prof. Dr. Sacit TURANLI ve Dr. Öğr. Üyesi M. Baybars ATAĞLU'na, tez çalışmam için çok kıymetli vakitlerini ayırarak patolojik değerlendirmeleri tamamlayan Doç. Dr. Güldal ESENDAĞLI ve Uzm. Dr. Betül ÖĞÜT'e minnettarım.

Ortopedi eğitimime akademik ve sosyal olarak eşi bulunmaz katkılar veren, tecrübelerini esirgmeden benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk BÖLÜKBAŞI, Prof. Dr. E. Ertuğrul ŞENER, Prof. Dr. Ulunay KANATLI, Prof. Dr. Alpaslan ŞENKÖYLÜ, Prof. Dr. Hamza ÖZER, Prof. Dr. Akif Muhtar ÖZTÜRK, Prof. Dr. Hakan Yusuf SELEK, Prof. Dr. Hakan ATALAR, Prof. Dr. Erdinç ESEN, Prof. Dr. Ali Turgay ÇAVUŞOĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Son olarak yol arkadaşlarım, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD'dan eğitim alarak uzman olan ağabeylerim ve araştırma görevlisi arkadaşlarım, iyi ki varsınız.

1. GİRİŞ

Kemik ve eklem hastalıkları birbirinden farklı olduğu kadar ilişkilidir de. Kemik hastalıkları travma ve benzeri nedenlerle akut olarak veya osteoporozdaki gibi kronik ve metabolik hadiselerle bağı olarak gelişebilir. Eklem hastalıkları da kronik ve akut süreçlerde karşımıza çıkabilir. Kronik eklem ağrısının en sık nedenleri ise osteoartrit ve romatoid artritir. Artritler toplumda oldukça sık görülen, tek başına ve komplikasyonları ile sakatlıkların önde gelen nedenlerindedir. Erişkinlerin %22,7'si artrit nedeni ile doktora başvurmuştur. Yapılan araştırmalarda eklem fonksiyon kısıtlılığına neden olan artrit sıklığı %9,8 olarak tespit edilmiştir ve artrit 18 yaş üzeri toplumda en sık rastlanan sakatlık nedenidir.(1)

İncelenen grup ileri yaşlara kaydıka kronik kemik ve eklem hastalıklarının sıklığı da artmaktadır. 25 yaş üzeri popülasyonda artrit prevalansı 4,9 iken 45 yaş üzeri popülasyonda bu değerin 16,9'a yükseliği tespit edilmiştir.(2) Osteoporoz ise postmenopozal dönemdeki dört kadından birini, 80 yaşın üzerinde ise kadınların %80'ini etkilemektedir (3).

İleri yaşların kronik hastalıkları olan osteoporoz ve osteoartrit daha önce de belirttiğimiz gibi yüksek sıklıkla toplumda tespit edilmektedir. Birçok yazar bu iki hastalık varlığının birbirini dışladığını bildirir de yapılan çalışmalar bu iki kronik sorunun beraberde görülebileceğini göstermiştir.(4)

Osteoartrit, anamnez ve fizik muayene sonrasında çekilen direkt grafi ile tanı alabilir ancak osteoporoz için kesin kabul görmüş girişimsel olmayan bir tanı yöntemi yoktur. Kemik yıkım belirteçlerinin kanda veya idrarda ölçülmesi

osteoporoz tanısı için ilk başta kullanışlı gibi gözükse de bu değerlerin diğer metabolik kemik hastalıklarında da yükselmesi seçiciliği azaltmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kemik yıkım belirteçleri osteoporoz tanısı sırasında kullanışlı olmasa da tedavi takibinde kullanılabilir (5). Bu nedenle sağlık sistemleri tanı için hekimleri şu an için mantıklı bir seçenek olarak değerlendirilebilecek olan Dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümüne yönlendirmektedir. Ancak osteoporotik kırık geçiren hastalarda yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçlarının önemli bir kısmının osteopenik düzeyde olduğu son dönemde yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Gül ve ark. tarafından yapılan çalışmada, transmisyon ve taramalı elektron mikroskopisi incelemesinde kemik mikro mimarisinin osteopenik ve osteoporotik hastalarda histolojik olarak da benzer özellikler taşıdığını gösterilmiştir (6). Bu da tek başına kemik mineral yoğunluğu ölçümünün yeterli olmadığı düşüncesini akıllara getirmektedir.(7)

Osteoporozun kesin tanısını koymak için kemik biyopsisi yapmak gerekir. Biyopsi kemik döngüsünü inceleyerek diğer kemik hastalıklarından osteoporozun ayrılmasını sağlar. Radyolojik tarama teknikleri kemik kütlesi ve mimarisi hakkında bilgi verse de, kemik hücreleri ve kemik döngüsü hakkında bilgi vermez. Kemik biyopsisi ile kemik proteinleri ve stokinlerin durumu, mikromimari, kortikal ve trabeküler değişiklikler hakkında objektif bilgi edinilebilir.(8)

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na diz ağrısı ile başvurup osteoartrit tanısı konularak ameliyat edilen hastalar

çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan cerrahi sırasında kemik biyopsisi alınmış ve cerrahi sonrası dönemde radyolojik olarak osteoporoz araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı total diz artroplastisi hasta grubunda osteoartrit ve osteoporoz ilişkisini radyolojik ve patolojik olarak incelemek ve trabeküler kalınlığın bu hastalıkların mekanizmasındaki yerinin tespit edilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

Hareket sistemi kemik, eklem ve kaslardan oluşur. Kaslar aktif hareketlerin yapılmasını sağlarken, eklemler hareket aksını belirler ve kemiklerde kaslara tutunma zemini oluşturarak kaldıraç görevi görür. Hareket sisteminin hastalıklarını değerlendirirken sadece etkilenen dokuya değil onun çevresindeki yumuşak dokuya da bakmak ve tedavi planlanırken bütünsel bir yaklaşıma sahip olmak gerekir.

2.1 Kemik ve Eklem Yapısı

2.1.1 Kemik

2.1.1.1 Kemik Hücreleri

Başlıca kemik hücreleri; osteoblastlar, osteoklastlar, osteoblastlardan gelişen osteositler ve endosteal hücrelerdir.

Osteoblastlar

20-30 mikrometre çapında, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içeren hücrelerdir. Erişkin yaşamda kemik iliğinde bulunan pluripotent ana hücreden gelişir. Bölünerek çoğalabilmesi nedeniyle kemik büyümesinden sorumludur. Kollajen başta olmak üzere kemik matriks elemanlarının sentezini ve organizasyonunu yapar. Üzerindeki reseptörler sayesinde lokal ve sistemik uyarıları alır ve diğer hücelere aktarır. Olgun osteoblastların bir kısmı (%35) yüzey hücresi veya osteosite dönüşürken, kalanlar da (%65) programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) uğrar.

Osteoklastlar

Osteoklastlar hematopoetik mononükleer hücrelerden orijin alan çok çekirdekli hücrelerdir. Monosit ve makrofajlar uygun koşullarda osteoklasta dönüşebilir. Osteoklast prekürsör hücreleri, kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımda bulunur (9). Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP), kollajenaz ve katepsinleri içeren lizozomal enzimlerden zengindir. Uygun uyarıyı aldığıında kemik yüzeyine bağlanarak hücre içerisindeki lizozomal enzimleri dışarıya verir ve kemik yıkımını gerçekleştirir. Osteoklastlar, trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde Howship lakünalarını oluşturur ve kortikal kemik içinde Haversian kanalları açarlar (10, 11).

Kemik yıkımı, fırçamsı kenar ile kemik yüzey arasında gerçekleşir. Aktive osteoklast integrinler (transmembran adhezyon reseptörleri) aracılığı ile kemik yüzeyine yapışır ve fırçamsı kenar ile organelsiz sitoplazmik bölgeyi oluşturur. Fırçamsı kenardaki H Pompası (H^+ - ATPaz) ortama H^+ salgılayarak kemik yıkım bölgesinde asidik pH oluşturur ardından kollajenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimler salgılanarak kemik yıkımı gerçekleştirilir (12). Osteoklastın yaşam süresi 3-4 haftadır ve bir yıkım siklusunun sonunda apoptozise uğrarlar.

Osteositler

Kanaliküller içindeki hücresel uzantıları aracılığı ile diğer osteositler, osteoblastlar ve yüzey hücreleri ile yoğun ilişkileri olan, mineralize matrikste yerleşmiş hücrelerdir. Kemikte en fazla sayıya sahip olan osteositlerin fonksiyonu

mekanik uyarıların diğere hücelere iletilmesidir. Osteoblast, osteoid sentezler ve mineralize olduğu zaman osteosit halini alır (10).

Endosteal Hücreler

Kemiklerin iç yüzeyinin % 80-95'ini kaplayan düz hücrelerdir. Aktif olmayan osteoblastlardan oluştukları ve osteoklastların aktivasyonunda rol oynadıkları düşünölmektedir (13).

2.1.1.2 Kemiğın Yapısı ve Gelişimi

Kemik, embriyonik dönemde başladığı gelişimine doğumdan sonrada devam eder. Gelişim sırasında salgılanan hormon ve faktörler metabolik olarak aktif hücreleri uyararak, bu hücrelerin çoğalmasını ve organik - inorganik maddelerin sentezlenmesini ve depolanmasını sağlar. Yani kemik oluşturulan mikro çatı etrafında depolanan organik ve inorganik dokulardan oluşan mineralize bir bağ dokudur. Kemik yapım ve yıkımı büyüme döneminde çok hızlı ve yapım lehinedir. Büyüme tamamlandıktan sonra ise önce denge sağlanır ardından da katabolik süreçlerin baskın çıkması ile yıkım öne geçer.

Anabolik süreçlerin baskın olduğu doğumdan ergenliğe kadar olan süreçte yapım ve yıkım devam ederken aynı zamanda dinamik kuvvetlerin ve yer çekimin etkisi ile kemik erişkin morfolojik görünümüne ulaşır. Bu yapılanma; mekanik açıdan yetersiz kemiğın ortadan kaldırılıp yerine güçlü yeni kemiğın oluşturulmasıdır. Büyüme kızlarda 12-13, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında en üst seviyeye ulaşır. Erişkin dönem de ise yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir. Fizyolojik koşullarda kemikte şekil değişikliği ve büyüme görülmez. Kemik yapım ve yıkım döngüsü yaşam boyunca devam eder, böylece

yaşlanan kemik sürekli olarak tamir edilmiş olur (14, 15).Yeniden yapılanma periosteal, endosteal, haversian kanalı ve trabeküler yüzeylerde gerçekleşir (16);

Yeniden yapılanma süreci dört ardışık fazdan oluşur; aktivasyon, rezorpsiyon (yıkım), proliferasyon (çoğalma) ve formasyon (yeniden şekillenme). Lokal veya sistemik uyarının gelmesi (Tablo 1) ile osteoklastlar aktifleşir ve rezorpsiyon, kısmen farklılaşmış mononükleer preosteoklastların, çok çekirdekli osteoklastlara dönüşmesi ve kemik yüzeye göçüyle başlar. Osteoklastların rezorpsiyonu tamamlanmasından sonra yeni osteoblastların kemik oluşumuna başlaması için yüzey hazırlanır ve osteoblast farklılaşma ve göç sinyalleri gönderilir. Çoğalma evresi, rezorbe edilen kemiğin boşalttığı bölge dolana kadar osteoblast bölünmesi ve matriks protein sentezi ile devam eder. Yeni oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu ile yeniden yapılanma tamamlanmış olur (16, 17). Bu aşama da tamamlandığında yüzey kaplanır ve yeniden yapılanma döngüsü tekrar başlatılana kadar uzatılmış dinlenme süresine girilir. Yeniden yapılanma sürecinin aşamaları farklı uzunluklara sahiptir. Rezorpsiyon yaklaşık iki hafta boyunca devam ederken çoğalma fazı dört veya beş haftaya kadar sürebilir. Yeniden şekillenme fazı ile beraber bu süreç ortalama dört ayda tamamlanır (18).

Kemik yenilenmesi, vücudun mineral dengesinin sağlanmasına da katkıda bulunur. Kemik doku serum homeostazının korunması için gerekli kalsiyum ve fosfat rezervi olarak görev yapan önemli bir metabolik fonksiyona sahiptir (18). Kalsiyumun % 99'u, fosfatın % 85'i, magnezyumun % 50'si kemiklerde depolanır. Mineralize kemik % 50 oranında organik bileşiklerden oluşur. Bunun yarısı su yarısı ile matrikstir. Matriks ise % 90 oranında tip 1 kollajen, % 10

glikoprotein, osteokalsin, osteonektin, kemik siyaloprotein, osteopontin, fibronektin gibi proteinlerden ve proteoglikanlardan oluşur (10, 19, 20).

Tablo 1: Kemiğin yeniden yapılanmasını etkileyen sistemik ve lokal faktörler

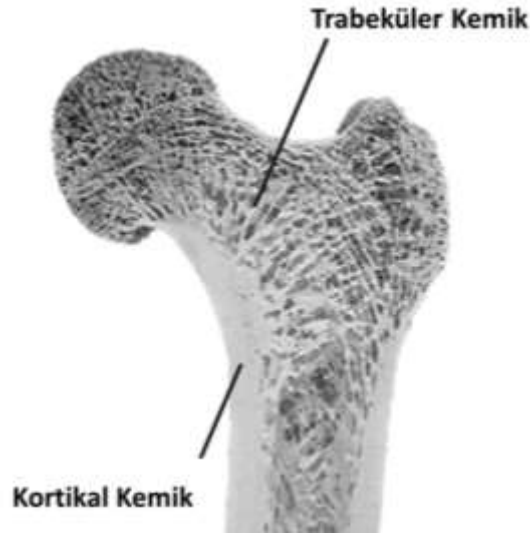
Hormonlar	Parakrin/Otokrin faktörler
PTH	İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
Kalsitonin	Transforming growth factor β (TGF β)
Büyüme hormonu	Trombosit kökenli büyüme faktörü
Glukokortikoidler	(PDGF)
Seks steroidleri	Sitokinler (IL-1-6-11-17, TNF- α)
Tiroid hormonları	Koloni stimule eden faktörü (M-CSF)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

Tip I kollajen, iki adet alfa 1 ve bir adet alfa 2 polipeptid zincirinden oluşan trimerik bir protein olup, gerilmeye karşı kemiğin direnç gücünü oluşturur. Alfa 1 ve alfa 2 zincirleri ortak olarak Gliserin-X-Y aminoasit dizisi içerir. Burada X prolin artığını, Y ise daha sonra posttranslasyonel modifikasyon ile hidroksiprolin değişen aminoasidi simgeler. Osteoblastlar tarafından prokollajen olarak sentezlenir ve dış ortama salınır. Prokollajen ekstraselüler ortamda değişime uğrayarak fibriler kollajene dönüşür. Prokollajen molekülü üçlü helikal yapıyı oluşturmadan önce N ve C uçlarından propeptid kısmı uzaklaştırılır. Daha

sonra intramoleküler ve intermoleküler çapraz bağlarla kararlı bir yapıya dönüştürülür (12).

Anatomik olarak, iskelette iki tip kemik yapısı vardır, yassı ve uzun kemikler olmak üzere ikiye ayrılır (21). Bu kemikler temel olarak sırasıyla, intramembranöz ve endokondral yolla gelişir. Ancak uzun kemiklerin gelişiminde, her iki tip kemikleşme de rol oynar (21).

Makroskopik olarak dışta kılıf benzeri kortikal kemik ve içte üç boyutlu ağ oluşturan trabeküler (kansellöz) kemik yer alır. Bu yapılanma, en az ağırlıkla en fazla mekanik işlev görülmesini sağlar. Kemiklerin % 80'i kortikal ve sadece %20'si trabeküler yapıdadır (Şekil 1). Bunların yeniden şekillenme hızı da farklıdır.



Şekil 1: Trabeküler ve kortikal kemik

Trabeküler (kansellöz) kemik; birbiriyle bağlantılı, üç boyutlu dantel benzeri bir yapıya sahiptir. Esas olarak uzun kemik metafizleri ve vertebralarda bulunur. Sahip olduğu geniş kemik yüzey alanına bağlı olarak yüksek metabolik

aktivite gösterir ve kemiğe yansıyan kompresif yüklere karşı kemiğin direncini arttıracak biçimde düzenlenmiştir. Trabeküler kemiğin yüzey/volüm oranı kortikal kemikten daha fazladır. Bu nedenle yeniden yapılanma döngüsü Trabeküler kemikte, kortikal kemiğe oranla 5-10 kat daha fazladır. Postmenopozal dönemde hızlı kemik kaybı trabeküler kemikte kortikal kemiğe oranla daha fazladır. Bu nedenle osteoporozla bağlı kırıklar genellikle trabeküler kemikten zengin bölgelerde meydana gelmektedir (17).

Kortikal kemik diyafizde kalındır ve kemik iliğinin bulunduğu boşluğu çevreler. Metafiz ve epifize doğru ise giderek incilir ve bu bölgelerde trabeküler kemik daha fazla bulunur. Histolojik yapısı kompresyon yüklerine ek olarak eğilme ve torsiyonel güçlere karşı da direnç uygulamasını sağlar. Kortikal kemik Havers sistemleri veya osteon olarak adlandırılan silindirik şeklindeki birimlerin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Osteonu oluşturan yapılar, Havers kanalı olarak bilinen nörovasküler kanal ve bu kanalı konsantrik olarak çevreleyen kemik lamelleridir (10, 22).

Kemiğin dış yüzeyinde periosteum iç yüzeyinde ise endosteum katmanı yer alır. Dış yüzeydeki periost iki katmandan oluşur. Dışta fibröz katman kas ve diğer yumuşak dokularla doğrudan ilişki halindedir ve farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreler içerir. İç katman (kambium) ise çoğu kondrosit ve osteoblast progenitor hücresi olan fibroblast benzeri hücrelerden oluşur. Bu tabaka uzunlamasına büyüme devam ederken kemiğin enlemesine de büyümesini sağlar (9, 12).

Mikroskopik olarak ise “woven” ve lameller olarak isimlendirilen iki çeşit kemik dokuya rastlanır. “Woven” kemik; kollajen liflerinin birbirinden ayrık ve

düzensiz bir şekilde dizilimiyle oluşan, embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Yamasal tarzda kalsifiye olur. Zaman içinde yerini yeniden yapılanma süreci sonunda, erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. “Woven” kemik, sağlıklı bir erişkinde bulunmaz. Fakat hızlı kemik yapımı ile seyirli Paget hastalığı, florozis ve kırık iyileşme dönemi gibi durumlarda saptanabilir. Lameller kemik ise kollajen liflerin birbirine paralel ve düzenli dizilimiyle oluşmuş, erişkin döneme özgü katmanlardan oluşan bir yapıdadır (9).

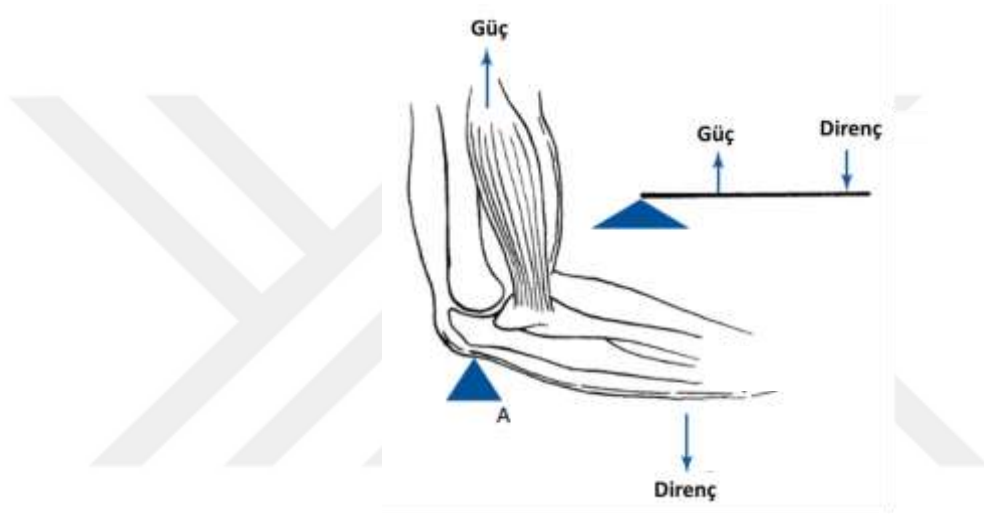
Bu iki farklı kemik doku tipinin mineralizasyonu da birbirinden farklı gerçekleşir. Kalsifiye kırıldak ve “woven” kemikte ekstrasellüler matrikse ekzositoz yoluyla salınan veziküller aracılığı ile yani vezikül aracılı mineralizasyon görülür. Lamellar kemikte ise kollajen liflerinin özel organizasyonu sonucu ortaya çıkan boşluklarda mineral birikimi ile yani heteropolimerik matriks fibrilleri aracılı mineralizasyon gerçekleşir (12).

Hem mekanik hemde metabolik nedenlerden ötürü Kemiğin yapımı ve yıkımı arasındaki denge önemlidir, yaşlanmaya ve hormonal değişikliklere bağlı olarak bazen bu denge bozulur ve kemik kaybı artar ve osteoporoz ortaya çıkar.

2.1.2 Eklem Yapısı ve Biyomekaniği

Eklemler bireylerin yer çekim alanı içerisinde duruşlarını korumalarını, vücutlarını çevrelerine göre konumlandırmalarını, hareket ettirmelerini ve etraflarındaki nesnelere manipüle etmelerini sağlarlar. Bu da ancak eklem kemikler arasında bağlantı kurması ile sağlanabilir (23). Yani insan vücudu, birbiri ile kurduğu bağlantılar üzerinden hareket eden birçok farklı parçadan oluşan bir mekanizma olarak görülebilir. Eklemler genel olarak oynar, yarı oynar

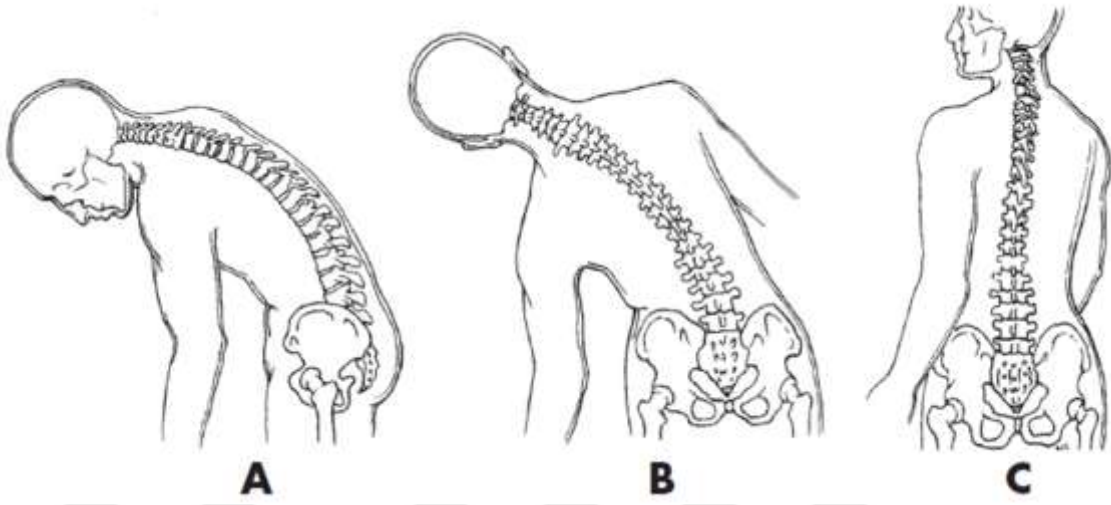
ve oynamaz eklem olmak üzere üç ana tipe ayrılır. Oynar eklemler farklı açılarda ve şekillerde harekete izin verir. Oynar eklemlerden diz, dirsek ve omuz gibi bazıları sahip oldukları kapsül, menisküs gibi yapılar ve eklem sıvıları sayesinde sürtünmeyi en aza indirerek geniş bir hareket açıklığı içerisinde hassas hareketler yaparken aksiyel güçlere de dayanabilir.



Şekil 2: Ekleme uygulanan güç ve direncin şematik gösterimi

Hareket ise kuvvetlerin eklem ve kemik üzerinde yarattıkları etki ile oluşur. Hareketi sağlayan en önemli etkiler kas kasılması ve yer çekimidir. Hareket istemli kas kasılması ile tüm uzvun oynadığı şekilde olabilir veya eklem çevresinde oluşan ve bizim gözle fark edemediğimiz mikro hareketler şeklindedir. Kas kasılması uzvun ve taşıdığı nesnenin ağırlığına bağlı olarak gelişen yer çekimi direncini yenerse hareket oluşur (Şekil 2). Eklemde bu iki kuvvet arasındaki destek noktasıdır.

Eklemler üç eksen üzerinde ve bu eksenlerin ortak düzlemlerinde hareket edebilir. 3 ana hareket eksenini, sagittal, koronal ve transvers planlardır (Şekil 3).



Şekil 3: Eklem hareket düzlemleri

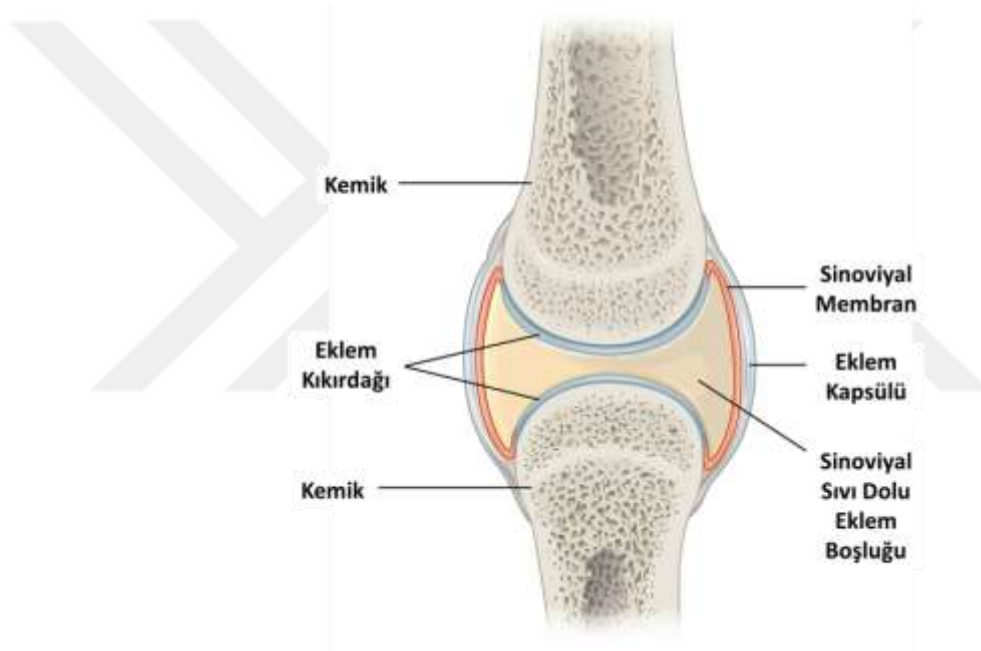
A, Sagittal düzlem - Fleksiyon ve Ekstansiyon. B, Koronal düzlem – Abduksiyon ve Addüksiyon (Lateral Fleksiyon). C, Transvers Düzlem – Medial ve Lateral Rotasyon

2.1.2.1 Eklem Yapısı

Eklem tarifi edilen fonksiyonlarını doğru bir şekilde yapabilmesi için eklem içi ve çevresi dokuların yapısının sağlam olması gerekir. Tipik bir oynar eklem kemik yapılar, eklem kıkırdağı, sinovyal membran, fibroligamentöz eklem kapsülü ve eklem içerisindeki ve çevresindeki ligamentlerden oluşur (Şekil 4). Bu bileşenler oluşturdukları etki ile eklem fonksiyonunu belirlerler.

Eklem kemik bileşeni destekleyici olarak görev alır ve dinamik kuvvetleri aktarır. Kemikğin trabeküler kısmı kuvvetin bir kısmını karşılasa da tek başına yetersizdir. Burada kemiklerin eklem yüzlerini kaplayan hiyalin kıkırdak devreye girer ve sinovyal membran tarafından üretilen eklem sıvısı ile beraber gücün iletilmesinde ve eklem hareket kazanmasına katkı sağlar. Proteoglikan ve

glikozaminoglikanlar kıkırdak doku içerisinde ve eklem sıvısında bulunur. Ekleme binen yükün kıkırdağa zarar vermesini önlerler ve eklem kayganlığına katkı verirler (24). Sürtünmenin azaltılması, yani eklem kayganlığının sağlanabilmesi için sinoviyal hücreler tarafından üretilen Lubricin proteini de önemlidir. Yapılan deneysel çalışmalarda bu proteinin eksik olduğu deneklerin eklem problemleri yaşadıkları tespit edilmiştir (25).

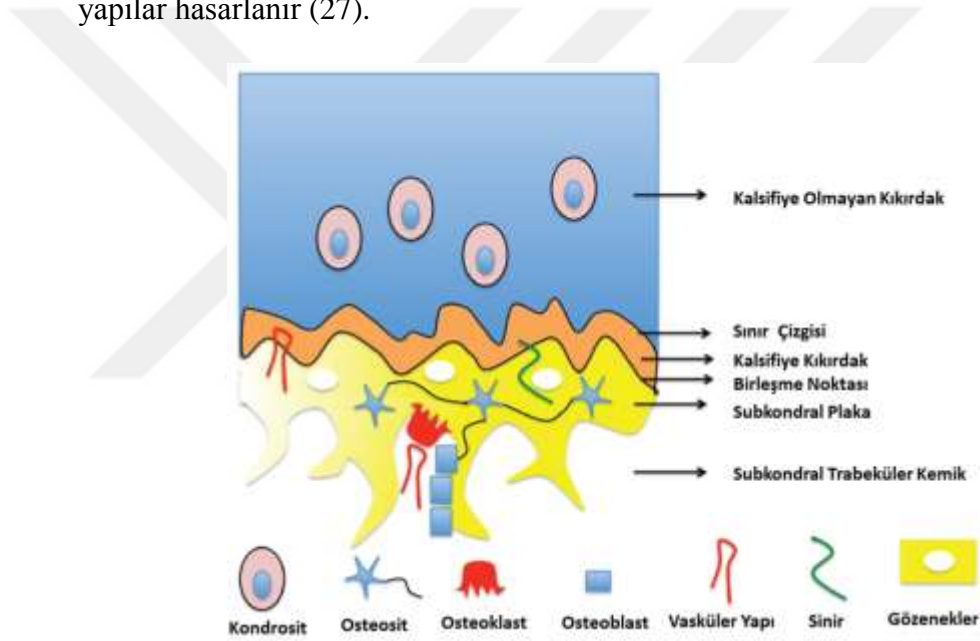


Şekil 4: Sinovyal eklemin şematik görünümü

Eklem kıkırdağı avasküler yapıdadır ve difüzyon ile molekül alış verişini sağlar. Bu da kemikten kıkırdağa doğru uzanan vasküler yapılarla sağlanmaktadır (Şekil 5). Bu nedenle kıkırdak dokusu hasarlanma sonrasında kendini çok geç onarır, birçok durumda kompleks mimari yapısını yeniden kazanamaz ve oluşan boşluk fibröz kıkırdakla dolar. Bu problemi aşmak için birçok deneysel çalışma

yapılmaktadır ancak henüz yaygın kullanıma girebilen bir sonuç elde edilememiştir (26).

Eklem içerisindeki yapıların korunabilmesi için bazı eklemlerin çevresinde ligamentöz bir kapsül oluşur. Bu kapsülün içerisinde dışarıda gelişen bağlarda eklem hareket ve istirahat sırasında stabil kalmasını sağlar. Bu ligamentlerde oluşacak bir hasar dizin fonksiyonunu bozar ve ekstremitenin aksı ile eklem içi yapılar hasarlanır (27).



Şekil 5: Kemik-kıkırdak kavşağının şematik gösterimi

Eklem yüzeylerinin birbirine daha iyi uyum sağlaması için kapsül içerisinde bazı destekleyici yapılar oluşmuştur. Bu yapılar kalça eklemine labrum, diz eklemine menisküs olarak adlandırılır. Kalça eklemine uyumunu arttıran labrum dokusu fibrokartilajinöz bir yapıdır ve kotiloid fossanın üzerini kapatarak asetabulum kenarına tutunur. Labrum en önemli iki görevi eklem kıkırdağını korumak ve eklem stabilitesini sağlamaktır (28).

Femur ve tibia birbiri ile eklemleşebilmek için uyumsuz yapıdadır. Diz eklemının devamlı ve fonksiyonel bir yapısının olmasını sağlayan bir başka destekleyici yapı olan menisküslerdir. Boyutları birbirinden farklı ama ikisinde hilale benzer yapıda ve her eklemdede iki adet bulunurlar. Biri lateral, diğeri ise medial menisküs olarak isimlendirilir. Makaslama, sıkıştırma ve germe kuvvetlerine direnç uygulamakta ve yük aktarımında görevlidir. Bu kuvvetler uygulandığında eklem kırırdağına yönelen aşırı şoku emerek kırırdağı korur (29).

Hareketin oluşturulmasını sağlayan yapıların hasar görmesi, hareketin ağırlı hale gelmesine ve biyomekaniğin bozulmasına neden olur. Hareketi oluşturan bileşenlerin birinde oluşan problem diğere bileşenlere de yansıyacaktır. Örneğin spastik kas kontraksiyonu ile seyreden bir serebral palsi hastasında müdahale edilmezse eklem dengesi bozulur ve çıkık gelişebilir (30). Bu durum kemik ve eklem patolojileri içinde geçerlidir. Kırık sonrasında ekstremitede aksının bozulması ile yük aktarım merkezi değışen, sinoviyal hastalıklara bağıli eklem sıvısı içeriğı bozularak kayganlığı azalan veya menisküs yırtığı sonrası kırırdağı koruması azalan bir dizde osteoartrit görülme olasılığı artmıştır (31).

2.2 Osteoartrit ve Osteoporoz

2.2.1 Osteoartrit

Osteoartrit eklemdede ağırı ve hareket kısıtlılığına neden olan dejeneratif bir hastalıktır. Oldukça yaygın görülen osteoartrit etkilenenlerin yaşam kalitesini bozar ve sağlığına ayrılan fonların önemli bir kısmını tüketir. Osteoartrit en sık kalça ve diz eklemını tutar (32) ve epidemiyolojik çalışmalarda farklılıklar gösterse de osteoartritin genel prevalansı %14,2 olarak hesaplanmıştır.

Osteoartritin en önemli risk faktörü yaştır ve osteoartrit prevalansı bireyler yaşlandıkça artmaktadır; örneğin 30 – 39 yaş grubunda osteoartrit prevalansı %1,6 iken, 80 yaş üzerinde bu oran %35,1 e yükselir.

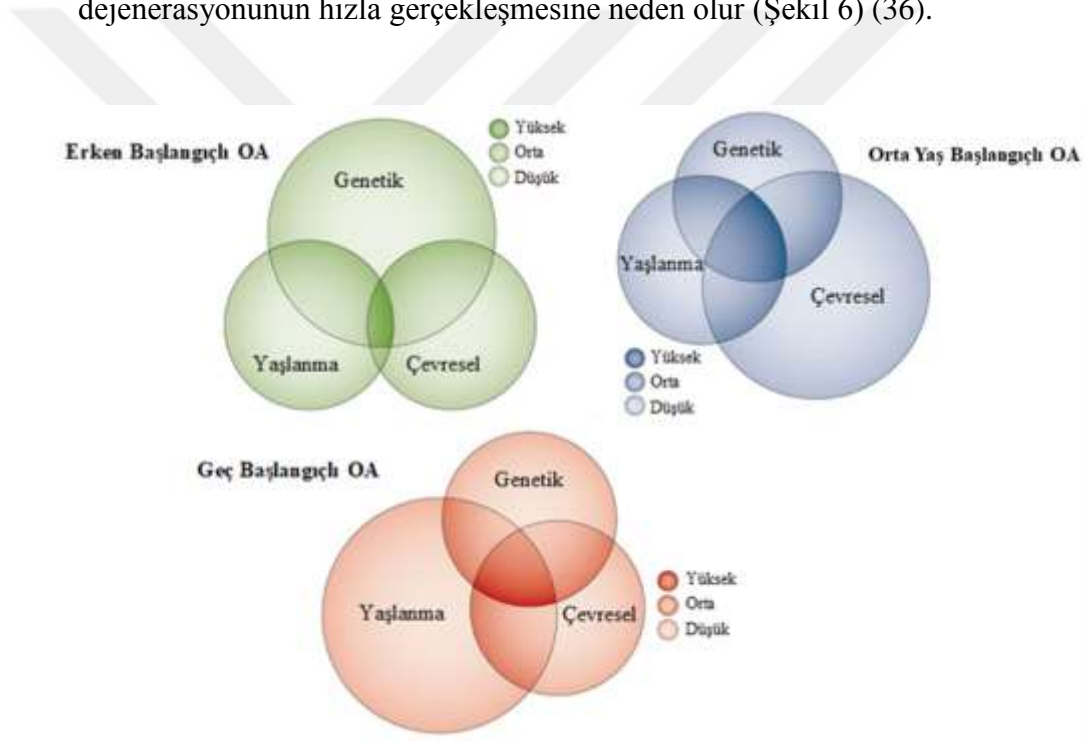
Osteoartrit görülme sıklığı cinsiyetler arasında da değişmektedir. Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde kadınlarda osteoartrit prevalansı %15,6 iken, aynı oran erkeklerde %12,4 olarak hesaplanmıştır. Osteoartrit sıklığı kilosunu normalin altında olanlarla karşılaştırıldığında obezlerde belirgin olarak artmıştır. Buna ek olarak diyabet, demans ve Parkinson ile osteoartrit arasında belirgin bir ilişki tespit edilememişken, hipertansiyon, depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve epilepsi hastalarında osteoartrit görülme sıklığı artmıştır (33).

Tablo 2: Sekonder osteoartrit nedenleri

Mekanik Stres (Obezite)
Tekrarlayan Travma
Enfeksiyon
Konjenital Bozukluklar
Endokrin ve Metabolik Sorunlar (Akromegali, Gonad Sorunları)
Diğer Eklem Hastalıkları (Gut, Romatoid Artrit)

Osteoartrit, mekanik, biyolojik, biyokimyasal, moleküler ve enzimatik faktörlerin etkileşimi ile oluşan karmaşık bir mekanizma sonucu oluşur (34) ancak sıklıkla bu mekanizmayı tetikleyen neden tespit edilemez yani idiyopattir. Ancak ekstremitelerde dizilim bozukluğu, travma, enfeksiyon ve romatolojik hastalıklara bağlı ikincil olarak da oluşabilir (Tablo 2) (35).

İdiyopatik osteoartrit gelişimi çevresel ve genetik faktörlerin birleşmesi ile oluşan karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. İncelenen aile gruplarında ve ikiz çalışmalarında osteoartritin %39 – 78 oranında genetik faktörlerden etkilendiği tespit edilmiştir. Hücre mimarisinin ve/veya ekstraselüler matriks yapı dengesinin bozulması, buna ek olarak da mutasyonlar ve protein sentezindeki problemler gibi genetik sorunlar nedeniyle bu dengenin yeniden sağlanamaması eklem dejenerasyonunun hızla gerçekleşmesine neden olur (Şekil 6) (36).



Şekil 6: Osteoartrit etiyolojisinin yaşa göre değişimi

Osteoartrit sanılanın aksine sadece kıkırdağı değil, kemiği, sinovyal dokuları ve ligamentöz yapıların tamamını etkiler. Patoloji çoğunlukla kıkırdak bozukluğu ile başlar ve diğer dokulara akseder. Kıkırdak ve kemik doku arasında molekül transferinin olmadığı düşünüldüğünde bu etkilerin nasıl oluştuğunu anlamak zordur. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki osteoartrit

patogenezinde hem sinovyal doku ve kıkırdaktaki hem de subkondral kemikteki değişiklikler önemli rol oynar.

Eklem içerisindeki en önemli vasküler yapı sinovyal dokudur. Kan ve lenfatik sistemin eklem içerisine ulaşmasını sağlar ve böylece kıkırdak dokunun beslenmesi sağlanır. Bu damarsal yapılar osteoartrit geliştiğinde sinovyal doku ve eklem kapsülü mekanik stres altında kalır ve salgılanan IL-1 ve TNF gibi faktörler inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesini sağlar, bunun sonucunda da ağrı ve şişlik ile seyreden sinovit tablosu oluşur (37).

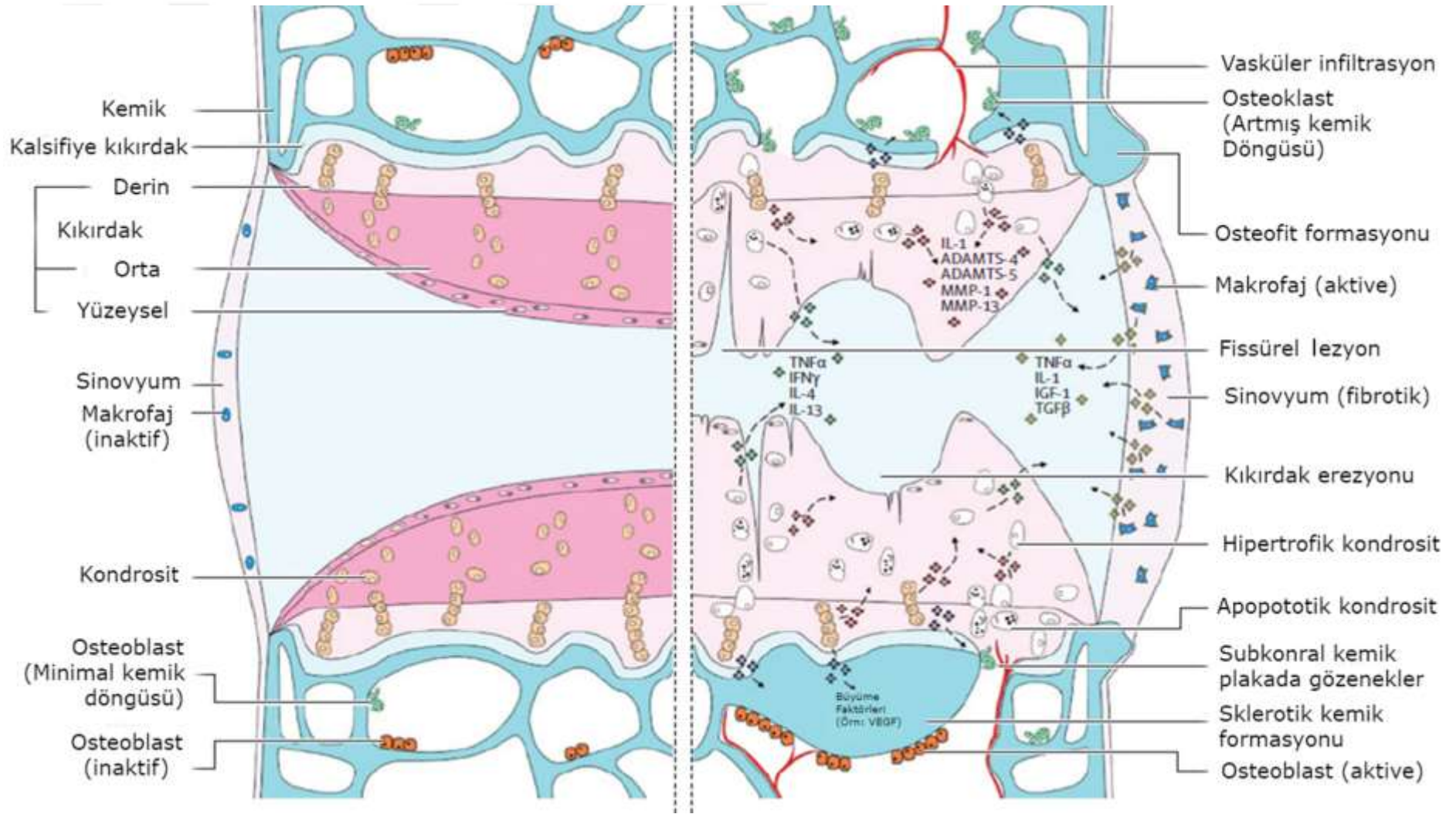
Her ne kadar diğer dokularda etkileniyor olsa da osteoartrit patogenezindeki en önemli patofizyolojik durum kıkırdak dokudaki ekstraselüler matriks kaybı ve yanlış yeniden şekillendirilmedir. Bu yapının bozulması da kondrositleri uyarak kontrollü hücre ölümünün başlamasına neden olur, oksidatif ve/veya mekanik stres altında kalan kıkırdak doku metalloproteinazları (ADAMTS 4-5) aktifleştirir ve apoptozis ile yıkılmaya başlar (Şekil 7). Patolojik hücre ölümü olmadığından kıkırdakta akut inflamasyon bulguları izlenmez (38).

Bu süreçlerin ilerlemesi kemik üzerindeki mekanik stresi de artırır. Kemik doku içerisindeki basınç artar, bu artış kemik içerisindeki kan dolaşımını bozar, bu durum kemik dokuda hipoksiye ve avasküler nekroza neden olur. Kemikte gelişen bu nekroz vücut tarafından onarılmaya çalışılır ve subkondral kemik tabaka kalınlaşır ve trabeküler mimari bozularak osteofitlerin ve subkondral kistlerin oluşmasına neden olur. Yapılan hayvan deneyleri ve görüntüleme çalışmaları bu patolojiyi esas olarak azalmış perfüzyon basıncına venöz geri dönüş bozukluğuna bağlamaktadır (39, 40).

Birçok dokuyu ilgilendiren bu karmaşık patofizyolojik durum klinik olarak aktivite ile şiddetlenen eklem ağrısı ve eklem hareket kısıtlılığı ile karşımıza gelir. Bu ağrı özellikle bir dinlenme periyodu sonrasında başlar, hastalar sabah yataktan kalkmakta zorlandıklarını söyler ama bu sabah katılığı yarım saati geçmez. Bunlar dışında eklem kitlenmesi, şişliği ve instabilitesi de karşılaşılabileceğimiz klinik durumlar arasındadır ve bu semptomlar sıklıkla asimetrik olarak seyreder.

Osteoartrit ağrısı bahsedilen mekanizmaların birleşmesi ile oluşmaktadır ve bu yüzden kontrol edilmesi zordur. Bu ağrı subkondral kemikteki basınç değişiklikleri, osteofitlerin yaptığı periost iritasyonu gibi kemiğe bağlı nedenler ve sinovit, bursit, eklem içi sıvı artışı gibi inflamatuvar olaylar, menisküs lezyonları, kas spazmları, kapsüler gerginlik ve kontraktürler gibi çevresel etkilerin gönderdiği sinyallerin santral sinir sisteminde yeniden yorumlanması ile oluşur (41).

Bu karmaşıklık nedeniyle osteoartrit benzeri şikâyetlerle gelen hastaların muayene edilmesi çok önemlidir çünkü osteoartrit tanısı birincil olarak hastanın hikâyesi ve klinik muayene ile konur ve osteoartrite neden olan patoloji tespit edilmeye çalışılır. Ancak tanıyı doğrulamak ve diğer patolojileri dışlamak için direkt röntgenografi çekilmelidir. İleri radyolojik inceleme ise osteoartrite eşlik eden başka bir patoloji varsa onu araştırmak için kullanılabilir ve nadiren gerekli olur. Metabolomiklerin osteoartrit tanısında faydalı olabileceğine yönelik çalışmalar (42) yapılıyor olsa da laboratuvar incelemeleri tanı için gerekli değildir, inflamasyon belirteçleri ve otoimmün göstergeler bu hastalıkta normal olarak ölçülür (43).



Şekil 7: Osteoartritin gelişmesindeki sinyal yolları ve yapısal değişiklikler

Osteoartrit tanısında en çok kullanılan teknik olan direkt röntgenografi sonuçlarını değerlendiren sınıflama sistemleri geliştirilmiştir ve bunlara arasında en çok bilineni Kellgren Lawrence sınıflandırmasıdır.

Bu sınıflandırma sistemi sağlık profesyonellerinin tedavi algoritması geliştirmesinde, klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda ve radyoloji atlaslarında sıkça kullanılmaktadır. Eklem radyolojik görüntüsü Tablo 3’de tarif edildiği gibi incelenir ve sınıflandırılır (44).

Tablo 3: Kellgren - Lawrence sınıflaması

Evre 0:	Osteoartrit göstergesi bir radyolojik bulgu yok
Evre 1:	Eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofit formasyonu
Evre 2:	Kesin osteofit ve olası eklem aralığı daralması
Evre 3:	Osteofitler, eklem daralma, skleroz ve kemik sınırlarında deformite olabilir
Evre 4:	Büyük osteofitler, eklem aralığında ciddi daralma, ciddi skleroz ve kemik sınırlarında aşikar deformiteler

Yapılan fizik muayene ve incelemeler sonrasında tespit edilen sorunun tedavisi de yine çok yönlü sorunlar içermektedir. Ağrı sübjektif bir olgudur ve bazen radyolojik incelemeler normal sınırlarda olmasına rağmen hastalar abartılı ağrı şikâyetleri ile kliniklere başvurmaktadır. Tedavi genel olarak konservatif ve cerrahi olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Öncelikle girişimsel olmayan yaşam tarzı modifikasyonu, farmakolojik seçenekler ve rehabilitasyon teknikleri tercih edilmelidir. Cerrahi tedavi konservatif tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastalar için bir seçenek olarak değerlendirilmelidir (43).

Konservatif tedavinin en önemli ögesi yaşam tarzı değişiklikleridir. Obez bir hastanın kilo vermesi, eklemi dejenerasyona götüren örneğin diz üzerinde yapılan mesleki veya günlük aktivitelerin terk edilmesi osteoartrit riskini azaltır. Kas kuvveti ve aerobik kapasiteyi arttıran egzersizlerin yapılması da semptomları azaltmaktadır. Farmakolojik ajanların tedavideki yeri ise kısıtlıdır. Parasetamol ve nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar semptom kontrolünde anahtar role sahiptir ancak hastalığın gidişatını değiştiren bir molekül henüz mevcut değildir.

Etyolojide yer alan bazı etkenler cerrahi girişimlerden olumlu olarak faydalanabilir. Örneğin femoroasetabuler sıkışma sendromlarının artroskopik tedavisi ve proksimal tibia osteotomileri osteoartrit semptomlarının geriletilmesi ve geciktirilmesinde umut vadetmektedir (40). Ancak tüm bu tedavilerin neticesinde hastanın semptomatik durumu düzeltilemiyorsa eklem rekonstrüksiyonu seçeneği değerlendirilmelidir (41).

2.2.2 Osteoporoz

Osteoporoz, normal aktivitenin mekanik olarak desteklenmesi için gerekli olan eşik değerinin altına düşürecek miktarda kemik kütlesi kaybı ve kemik mikromimarisinin bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Bu dengenin bozulması kemiği kolayca kırılabilen bir yapıya sokar (45). Osteoporoz elli yaş üzeri üç kadından birini ve sekiz erkekte birini etkiler ve bu sıklık toplumdaki topluma değişiklik gösterir. Japonlarda osteoporoz prevalansı %38 seviyesine kadar artarken, Amerikalılarda bu oran %16 olarak hesaplanmıştır (46, 47).

Toplumda sıkça görülen osteoporozun tespiti ve komplikasyonlarının önlenmesi için risk faktörleri tanımlanmıştır Risk faktörleri belirlenirken

kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olan faktörler göze alınmıştır (48). Risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olmak üzere iki grupta incelenirler. Bu risk faktörleri doruk kemik kütlesi ve kemik kaybı hızını etkileyerek osteoporozu yol açarlar (49).

Doruk kemik kütlesi (DKK), normal büyüme sonucu elde edilen ve kemik kaybı başlangıcından önce sahip olunan en yüksek kemik miktarıdır. Kemik kütlesi 20-35 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşılır. 40 yaşına kadar yapım ve yıkım denge durumunda iken 40 yaşından sonra yavaş kemik kaybı dönemi başlar. DKK ve kayıp hızı, bazı yapısal değişiklikler veya cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde doruk kemik kütlesi % 25-30 daha yüksektir ve osteoporoz gelişiminde cinsiyetler arasındaki farkı oluşturan budur (50). Ek hastalığı olmayan erkekler ve premenopozal kadınlarda kemik kayıp hızı yaklaşık olarak yılda % 0.25-1 arasındadır. Hormon replasman tedavisi almayan perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda ise her yıl % 3-5 kadar kemik kaybı olur. Postmenopozal kadınlar kemik kütlelerinin % 15' ini sadece on yıl içerisinde kaybederken, erkekler tüm yaşamları boyunca kemik kütlelerinin %20-30'unu kaybeder. (51-54).

Değiştirilemeyen risk faktörlerinin başında genetik faktörler yer alır. Özellikle ailesinde osteoporoz öyküsü olanlarda ve beyaz ırkta osteoporoz riski yüksektir (55-57). Bir diğer önemli faktör ise yaş ve cinsiyettir. 30 – 35 yaşları arasında kemik yapım ve yıkımı denge halindedir. Yaşın ilerlemesi ve kadınlarda menopoza beraber azalan östrojen seviyesi ile beraber osteoporoz riski giderek artar. Tedavi almayan kadınlar her yıl kemik dokularının yaklaşık % 3-5 kadarını

kaybederler. Bu kayıp menopoz sonrası ilk 5 yılda oldukça fazladır ve femur boynunda yaşam boyu oluşan kaybın %20 den fazlasını oluşturur (51, 58).

Kişinin medikal geçmişi de değiştirilemeyen faktörler arasındadır (13). Geç menarş, erken menopoz, cerrahi menopoz ve gonadal disgenezi olguları östrojensiz geçirilen yaşam süresinin uzun olması nedeniyle osteoporoz açısından daha fazla risk altındadırlar. Geç menarş olgularında, iskelet gelişiminin en kritik döneminde östrojen seviyesinin yetersiz olmasından dolayı KMY düşük olarak izlenir (59-63). Genç erişkin ve adolesan dönemde hipotalamik amenorezi (anoreksia nevroza, hiperprolaktinemi) olan kadınlarda, doruk kemik kütlesi istenilen seviyelere ulaşmaz, ileri yaşlarda osteoporoz görülme riski yüksektir (45-49).

Bazı etmenlerin ortadan kaldırılması osteoporoz gelişme riskini azaltır. Osteoporozun değiştirilebilen risk faktörlerinden yetersiz fiziksel aktivite, düşük vücut ağırlığına sahip olmak, yaşam boyu yetersiz kalsiyum alınması, aşırı alkol ve sigara tüketimi, depresyon ve kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı bunların başında gelir.

Yatağa bağlı genç kişiler birkaç ay içinde kemik kütlelerinin büyük kısmını kaybederler ve baştaki kemik kütlesine ulaşmaları yıllar sürebilir. Premenopozal dönemde yapılan dirençli ve ağırlık verici egzersizler, doruk kemik kütlesini arttırarak ileri yaşlarda görülebilecek osteoporoz riskini azaltır. (64-68). Düşük ağırlıklı kadınlarda osteoporoz riski daha yüksektir bunun nedeni artan ağırlığın osteojenik aktiviteyi uyarması ve yağ hücreleri tarafından üretilen östrojen metabolitlerinin osteoporozu karşı koruyucu olmasıdır. (69, 70).

Kalsiyum ve D vitaminin kemik kütlesini koruduğu ve osteoporoz riskini azalttığı gösterilmiştir. Uzun süre kalsiyumdan fakir diyetle beslenmek PTH seviyesinde yükselmeye, bu da kemikten kana kalsiyum salınmasına yol açar. Bu durumun değiştirilmemesi de osteoporoza neden olur. (10, 71-73).

Sigara kullananlarda kemik, tütünde bulunan birçok zararlı maddenin etkisine maruz kalır. Nikotin östrojen salgılanmasını inhibe eder, karaciğerde östrojenin yıkımını arttırır ve menopozun daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca kemik yapımında rol oynayan C vitamini gibi birçok maddenin eksikliğine sebep olur. Aynı zamanda osteoblast inhibisyonu ve kemik kanlanmasının bozulmasından sorumludur. Yetişkinlik döneminde günde bir paket sigara içen kadınların menopozda ki kemik kütlesi, sigara içmeyen kadınlara göre % 5–10 daha düşüktür (13).

Alkol kalsiyum dengesini koruyan hormonları etkileyerek kemik döngüsünü bozar. Kalsiyum emilimini azaltırken, atılımını arttırır. Sitokrom P 450 enzimlerini indükleyerek karaciğerde D vitamini yıkımını arttırır. Alkol kullanımına sekonder gelişen karaciğer hastalıkları, hipogonadizm gibi çeşitli durumlar osteopeni gelişimini kolaylaştırır (74-76).

Glukokortikoid kullanımı osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Bunların dışında lityum, izoniyazid, karbamezapin ve diğer antiepileptikler, heparin, warfarin ve diğer antikoagulanlar, alüminyum içeren antiasitler ve immünsüpresifler osteoporoza yol açabilir (56, 77, 78).

Osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Tablo 4). Primer osteoporoz en sık görülen tipidir, postmenopozal ve senil osteoporoz olarak adlandırılan iki alt tipi vardır.

Riggs ve Melton postmenopozal osteoporoz için Tip 1, senil osteoporoz için ise Tip 2 terimini kullanmışlardır (79). Tip 1 ve Tip 2 osteoporoz arasında yaş, cinsiyet, kemiğin tutulma yeri, kemik kaybının hızı ve olayın patofizyolojik özellikleri yönünden farklılıklar vardır (Tablo 5).

Tip 1 osteoporoz, temel olarak erken postmenopozal kemik kaybı ile ilişkilidir. Ortalama 50-75 yaş arası kadınlarda görülür. Kemik kaybı trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre daha belirgindir. (79). Tip 1 osteoporoz over yetmezliği hastalığı olarak düşünülebilir. Östrojenler, kemiği paratiroid hormonunun yıkıcı etkisine karşı korur. Östrojen azalınca fizyolojik miktardaki parathormon bile aşırı bir yıkım meydana getirmektedir.

Tip 2 osteoporoz ise 70 yaş üzeri kadın ve erkekleri eşit olarak etkiler. Kortikal ve trabeküler kemik kayıpları birbirine yakındır. Tip 2 osteoporozun patofizyolojisi çok açık değildir; ancak böbrekteki 1,25 dihidroksivitamin D üretimindeki azalmanın sorumlu olduğu öne sürülmüştür ki; bu da sekonder hiperparatiroidizm demektir ve hiperparatiroidizm kortikal kemik kaybından büyük oranda sorumludur. (80).

Primer osteoporozda rutin laboratuvar testleri genellikle normal sınırlar içindedir. Eğer sekonder osteoporoz düşünülürse ayırıcı tanı yapmak amacıyla hormon seviyeleri, kan ve idrar mineral seviyeleri gibi hedefe yönelik laboratuvar testleri kullanılabilir (81). Ayrıca biyokimyasal alkalen fosfataz (ALP) ve

osteokalsin gibi kemik yapım, n- terminal telopeptid (NTX) tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP) gibi kemik yıkım belirteçlerinin seviyesi osteoporozda tedavi etkinliği, kemik kayıp hızı ve kırık riski hakkında bilgi verir (5).

Sonuç olarak biyokimyasal belirteçler osteoporoz tanısında birincil öneme sahip olmasa da, özellikle tedavinin etkinliğini, kemik mineral yoğunluğu değişikliklerini uzun süre beklemeden değerlendirme olanağı verir (82).

Tablo 4: Osteoporoz sınıflandırması

Primer Osteoporoz	Postmenopozal Senil	
Sekonder Osteoporoz	Endokrin Bozukluklar	Hiperparatiroidizm,
		Hipo-hipertiroidizm
		Hipogonadizm
		Hipofiz tümörleri
		Diyabet
		Addison Hastalığı
	İlaçlar	Antikoagülanlar
		Kemoterapi
		Kortikosteroidler
		Antikonvülzanlar
		Alkol
	Malign Hastalıklar	Multiple Myelom
		Karsinomatosis
	Gastrointestinal Bozukluklar	Malabsorbsiyon
		Malnutrisyon
		Hepatik Yetmezlik
		C ve D vitamin eksikliği
	Diğer nedenler	Osteogenezis İmperfekta
		Hareketsizlik
		Akciğer Hastalığı
Homosistinüri		
Anemi		
Romatoid Artrit		

Özellikle antirezorptif ajanların etkinliğinin takip edilmesinde kemiğe spesifik ALP, osteokalsin ve NTX düzeylerinden yararlanılabilir. Bu belirteçler değerlendirilirken serum ve idrar düzeylerini etkileyebilecek faktörler dikkate alınmalıdır. Bu faktörler; yaş, böbrek fonksiyonları, genetik, ırk, kırık varlığı, emzirme, hareketsizlik, günlük ritim, mevsimsel değişiklikler, egzersiz, diyet ve ilaçlardır (83-85).

Tablo 5: Tip 1 (Postmenopozal) ve Tip 2 (Senil) osteoporozun karşılaştırılması

	Tip 1	Tip 2
Yaş	50-75	>70
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Kemik tutulumu	Trabeküler	Kortikal/Trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra (çökme), distal radius	Kalça, vertebra (kama)
Kemik kaybı	Hızlı	Yavaş
PTH	Normal / Düşük	Yüksek
İdrarda kalsiyum	Yüksek	Normal
Kalsiyum emilimi	Yüksek	Düşük
D vitamini metabolizması	Sekonder azalmış	Primer azalmış

Osteoporozun tanı ve takibinde biyokimyasal belirteçler yetersiz kaldığı için görüntüleme yöntemlerinin önemi artmıştır (Tablo 6). Bu yöntemler

osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirlemede, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izlemede kullanılmaktadır.

Direkt röntgenogram yerleşmiş osteoporozda ait kırıkların tespit edilmesinde ve takibinde yararlıdır (10). Osteoporozda rutin olarak torakolumbosakral ön-arka ve lateral grafiler ile pelvis ön-arka grafiler çekilmelidir (13).

Tablo 6: Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri

Radyolojik Yöntemler	Standart radyografi
	Radyolojik fotodansitometri
	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)
	Dijital Görüntü İşleme (DGİ)
Dansitometrik Foton Absorbsiyometri	Tek foton absorbsiyometri (SPA)
	Çift foton absorbsiyometri (DPA)
	Tek-enerji X-ışını absorbsiyometri (SXA)
	Çift-enerji X-ışını absorbsiyometri (DXA)
Diğer Tanı Yöntemleri	Kantitatif ultrasonografi
	Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
	Kemik biyopsisi

Tek foton absorbsiyometri (Single Photon Absorptiometry; SPA) kemik tarafından soğrulan radyasyon miktarı ölçümünü temel alır. Radioiodin (I_{125})

kaynağından çıkan fotonların enerji düzeyi sabittir. Bu nedenle de kemik yumuşak doku ayrımı sağlıklı şekilde yapılamaz, distal radius ve kalkaneus gibi sadece yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir, femur ve vertebradan ölçüm yapamaz (86).

Çift foton absorpsiyometri (Dual Photon Absorptiometry; DPA)'de ise radyasyon kaynağı olarak Gd_{125} kullanılır. Çift enerji kullanımının amacı; çevredeki yumuşak dokuların ölçümlere olan olumsuz etkisini ortadan kaldırıp vücudun her bölümünde kemik yoğunluğunun ölçülebilmesidir. Biri yüksek, diğeri düşük enerjili iki ışının yumuşak dokulardan geçerken absorpsiyonları orantısızdır. Bu farklılık sayesinde görüntüleme alanında yalnız kemiğin gösterilmesi sağlanır (86). Çift fotonun tek fotona üstünlüğü, kemik-yumuşak doku ayrımını net olarak yapabildiğinden femur ve omurga gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapabilmesidir (87).

Tek-enerji X-ışını absorpsiyometri (Single-energy X-ray Absorptiometry; SXA)'de SPA'dan farklı olarak radyasyon kaynağı olarak I_{125} yerine, tek enerjili X ışını kullanılır. Ancak SPA cihazları gibi bu sistemde de yumuşak dokunun yanılıya yol açan etkisi nedeniyle kemik net olarak değerlendirilememektedir.

Çift-enerji X-ışını absorpsiyometri (Dual-Energy X-ray Absorptiometry; DXA) bugün için en güvenilir ve en sık kullanılan metottur ve altın standart olarak kabul edilir. Radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniğidir. Çift enerjili X ışınları kullanıldığından yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkileyen özellikleri bertaraf edilmektedir. DXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak

L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majör, intertrokanterik alan ve Ward's üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir.

Kemik mineral yoğunluğunu gr/cm² olarak ölçer. Skolyoz, dejenere diskler, aort kalsifikasyonu ve diğer ekstra kalsifikasyonlar kemik mineral yoğunluğu değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (88). Bu da özellikle yaşlı hastaların tanı ve izlenimi açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Beden kitle indeksi 30'un üzerinde olan hastalarda teknik zorlaşır. Aşırı yağ dokusu X ışınının zayıflamasına yol açarak hatalı sonuçlara neden olabilir. Yapılan çalışmalarda iki santimetrelilik yağ dokusu kalınlığının kemik mineral yoğunluğu ölçümünde %9-10 oranında hataya yol açacağı gösterilmiştir (89).

Lomber omurga kemik mineral yoğunluğu ölçümleri tedavinin takibinde, proksimal femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ise kırık riskinin belirlenmesinde önemlidir. DXA'nın avantajları doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz X ışını kullanılmasıdır.

DXA ölçümlerinin sonuçlarının bildirilmesinde kemik kütlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapması olarak tanımlanması yani T skoru ve hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanması, yani Z skoru kullanılır. DXA kullanılarak yapılan ölçümlerde kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır (Tablo 7). Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzeri kişilerde kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde Z skoru önem

kazanır. Z skorunun -2,0'nin altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır (Şekil 8) (90).

Postmenopozal risk grubunda yer alan kadınlara, yetmiş yaş üzeri popülasyona sekonder osteoporozdan şüphelenilen kişilerin kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir. Gebeler, nükleer izotop kullanılanlar, ileri derece skolyoz olanlar ve baryumlu tetkik yaptırmış olanlara kemik mineral yoğunluğu ölçümü kontraendikedir (48, 88, 89).

$$\text{T skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Genç erişkin ortalama KMY değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$
$$\text{Z Skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Aynı yaş grubunun ortalama KMY değeri}}{\text{Popülasyonun standart sapması}}$$

Şekil 8: DXA sonucunun DSÖ kriterleri esas alınarak değerlendirilmesi

Manyetik rezonans görüntüleme, kemik mikro mimari yapısı hakkında detaylı bilgi verebilen bir yöntem olup, trabeküler kemik yapısı ve trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmede kullanılan ayrıca üç boyutlu görüntüleme sağlayan bir tekniktir. Şüpheli osteoporotik kırık tespitinde yararlıdır (91-93).

Transiliak kemik biyopsisi ile trabeküler kemiğin incelenmesi yapılabilir. Kemik kalitesinin incelenmesinde ve tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin ve uzun dönem güvenilirliğinin değerlendirilmesinde en değerli yöntemdir. Girişimsel olmayan işlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda seçilmiş hastalar için kullanılabilir (84).

Tablo 7: DSÖ osteoporoz tanı kriterleri

Sınıflama	T skor	Kırık Riski
Normal	T skoru ≥ -1	Düşük
Osteopeni	$-1 > T \text{ skoru} > -2,5$	Orta
Osteoporoz	$-2,5 > T \text{ skoru}$	Yüksek
Ağır osteoporoz	$-2,5 > T \text{ skoru}$ ve kırık varlığı	Çok yüksek

Osteoporoz tedavisinde ise öncelikle amaç; hastanın yaşam kalitesini arttırmak, kaybolan kemik kütleini yerine koymak, komplikasyonları önlemek, azaltmak ve tedavi etmek ve varsa sekonder nedenleri bulup tedavi etmek olmalıdır. Hastaların dengeli ve kalsiyumdan zengin beslenmesi ve düzenli egzersiz yapması sağlanmalıdır. Sigara ve alkol kullanıyorsa bırakması, güneş ışığından daha fazla yararlanması önerilmelidir. (92). Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar (Tablo 8) kemik yıkımını azaltanlar ve kemik yapımını arttıranlar olarak iki gruba ayrılır ve tek başına veya kombine şekilde kullanılabilirler (10).

Tablo 8: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kemik yıkımını azaltan ilaçlar	Kemik yapımını arttıran ilaçlar
Kalsiyum	Parathormon
D vitamini ve metabolitleri	Stronsiyum ranelat
Östrojenler	Sodyum florür
Kalsitonin	
Bifosfonatlar	
Anabolik steroidler	

Östrojen menopoz öncesi kemik kütleinin korunmasında rol oynar. Menopoz sonrası östrojen düzeyi azalarak kemik kütleinde azalmaya ve

kemikten dolaşıma normalin üstünde kalsiyum salınmasına neden olur. Kemikğin östrojen bağımlı kısmının yıkıldığı birkaç yıl kalsiyum desteğine ihtiyaç duyulmazken beş yıldan sonra kalsiyum ihtiyacı ortaya çıkar. Kalsiyum destek tedavisi geç menopoş döneminde (beşinci yıldan sonra), erken menopozal döneme göre ve kortikal kemikte trabeküler kemiğe göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Daha önceki diyetinde kalsiyumdan fakir beslenenlerde kalsiyum destek tedavisi daha başarılı sonuçlar vermiştir (10). Osteoporotik kırığı olan hastaların büyük çoğunluğunun önerilen diyet alımının altında kalsiyum ve D vitamini aldığı, ayrıca diyetteki kalsiyum alımının kemik mineral yoğunluğu üzerinde pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (94).

İlerleyen yaşla beraber, kalsiyumun yetersiz alınması, güneşe daha az maruz kalma, bağırsak mukozasında emilimin azalması, D vitamini aktivasyonunda azalma gibi nedenlerle PTH seviyelerinde artış gözlenir. D vitamini preparatları serum PTH seviyelerini düşürür ve kemik mineral yoğunluğunu artırır. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı 200–400 IU olmakla beraber bu idame dozudur. Tedavi için 400–1000 IU kullanılmalıdır. Tedaviye uyumsuzluk varsa 6 ayda bir 150000 IU kas içine uygulanabilir (13). D3 formunun, D2 formunda daha etkili ve temel tedavi için daha uygun olduğu bildirilmiştir (95).

Bifosfonatlar doğal olarak kemik yıkım inhibitörleri olan pirofosfatın yapısal analoglarıdır.

Bifosfonatlar osteoklast fonksiyonlarını değiştirerek kemik metabolizmasına etki ederler. Olgun osteoklastları doğrudan inhibe ederek, osteoklast apoptozunun

uyararak, osteoblast aracılı osteoklast olgunlaşmasının engelleyerek ve osteoklast prekürsörlerinin inhihe ederek etkisini gösterir (10). Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılması onaylanan bifosfonatlar; alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronatdır (96).

Bifosfonatların olası yan etkileri arasında; çene osteonekrozu, atrial fibrilasyon, atipik femur kırıkları ve özofagus kanseri bildirilmiştir. Bifosfonat kullanımı ile ilgili diğer yan etkiler ise; gastrointestinal intolerans, renal fonksiyon yetersizliği, grip benzeri bulgular, hipokalsemi, kırık iyileşmesinde gecikme ve inflamatuvar göz hastalıkları olarak sıralanabilir (97-99). Özellikle bazı bifosfonatların ciddi hasarla sonuçlanabilecek göz iltihabına neden olduğunu gösteren raporlar vardır (100, 101) . Göz bulguları gelişen ve bifosfonat alan tüm hastalar derhal bir göz hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir (102).

Bu ilaç grubunun beş yıldan daha uzun kullanılmaları önerilmemektedir. Bifosfonat yetmezlik kırığı gelişen hastalarda diğer ekstremitenin stres kırığı açısından değerlendirilmesi gerekir ve varsa profilaktik fiksasyonu düşünülmelidir. Bu hastalarda cerrahi tedaviyi takiben D vitamini ve kalsiyum tedavisinin başlanmasının kırığın iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (103, 104).

Alendronat

10 mg/gün veya 70 mg/hafta olacak şekilde kullanılmaktadır. Her iki tedavi seçeneği arasında benzer etki saptanmıştır (105). Tedavinin etkinliği kemik yoğunluğu ve kemik dönüşümü açısından 7 yıla kadar sürmektedir (106). Kemik mineral yoğunluğu -2 ve altında olan erkeklerde kırık riskini azalttığı görülmüştür

(107). Glukokortikoide bağlı gelişen osteoporozda her iki cinsiyette 5-10 mg/gün ile 2 yıl sonunda yeni kırık oluşumunu engellediği gösterilmiştir (108).

Risedronat

Alendronat'a benzer etkili güçlü bir aminobifosfonattır. 5 mg/gün veya 35 mg/hafta dozunda kullanılmaktadır. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda 3 yıl sonunda ciddi osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda yeni vertebra kırığı gelişimini %49, vertebra dışı kırıkları da %33 oranında azalttığı gösterilmiştir (109).

İbandronat

Oral yoldan 150 mg/ay veya her üç ayda bir 3 mg IV olarak kullanılabilir. Çok uluslu, çift kör, plasebo kontrollü ve randomize yapılan bir çalışmada, 3 yıllık tedavi sonunda yeni vertebra kırık riskini plaseboya oranla %62 oranında azalttığı görülmüştür (110). Aylık kullanım kolaylığı nedeniyle haftalık kullanılan Alendronata tercih edilmektedir (111).

Zoledronat

Yılda bir kez 5 mg/IV olarak kullanılır. 3 yıllık postmenopozal osteoporozu olan 3889 kadında yapılan bir çalışmada zoledronatın plaseboya göre vertebra kırığı gelişimini % 70 kalça kırığı riskini ise % 41 oranında azalttığı gösterilmiştir (112). Osteoporotik 65 yaş üstü hastalarda intertrokanterik femur kırıklarının cerrahi tedavisi sonrası mortaliteyi azaltmada ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmede etkilidir (113).

Kalsitonin

Tiroid bezinin C-hücreleri tarafından plazma kalsiyum seviyesinin yükselmesine cevap olarak salgılanan bir hormondur. Olgun, aktif osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır. Uzun süreli kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kanser riskinde minimal artış nedeniyle, 2012'de osteoporozda faydası, riski göze almaya değecek kadar yüksek olmaması gerekçesiyle uzun süreli kullanımı kısıtlanmıştır (114).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

SERM' ler, osteoklastların farklılaşmasını uyaran sitokinlerin yapımını bloke ederek ve osteoklast aktivasyonunu baskılayan TGF- β 3 ü aktive ederek, kemik rezorpsiyonunu baskırlar (115). Bifosfonatları ve denosumab tedavisini tolere edemeyen, yüksek kırık riski olan kadınlar için uygundur. Özellikle bifosfonatların uzun süreli kullanımı konusunda güvenliği nedeniyle endişe edilen genç postmenopozal hastalarda tercih edilir (116).

Postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesi için onaylanmış tek SERM Raloksifen'dir. 60 mg/gün ve tek doz olarak kullanılır. Osteoporotik kadınlarda vertebra kırık riskini azaltırken vertebra dışı kırıklarda azaltmaz. Meme kanserini önlemede etkin ve güvenlidir. Sıcak basması ve venöz tromboemboli başlıca yan etkileridir (117).

Denosumab

Denosumab, osteoklast apoptozunu arttırırken, osteoklast oluşumunu ve farklılaşmasını azaltarak geri dönüşümlü olarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eden nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne (RANKL) karşı insan kaynaklı monoklonal IgG₂ antikordur. Altı ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. RANKL'in osteoklast ve prekürsörlerin üzerindeki reseptörlere bağlanmasını engelleyerek, mevcut osteoklastların sentezini, aktivitesini inhibe eder ve ömrünü kısaltır (118).

Lomber omurga ve kalçadaki kemik mineral yoğunluğunu arttırır ve vertebral, vertebra dışı kırıkları ve kalça kırıklarını azaltır. Denosumab'ın osteoporozlu kadınlarda vertebra kırığı, vertebra dışı kırıklar ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada; yüksek riskli hastalarda kalça kırığı riskini azalttığı, 3 yıl sonunda tüm vücut KMY değerini anlamlı düzeyde arttırdığı belirlenmiştir (119).

Stronsiyum ranelat

Hem kemik yıkımını baskılayan, hem de kemik yapımını uyaran çift etki mekanizmasına sahip ajandır. 2 gr/gün olarak akşam yemeğinden sonra tek doz kullanılır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri uyatarak preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını arttırır ve osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar. Kemik mineral yoğunluğunu artırır, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltır (120, 121).

SOTI (The Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) ve TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmasında, yeni vertebra kırığı

gelişmesini plaseboya oranla 1. yılda % 49, 3. yılda % 41 oranında azalttığı, majör periferik kırık riskini % 35, kalça kırığı riskini ise % 41 oranında azalttığı bulunmuştur (122, 123). Baş ağrısı, bulantı, diyare ve daha nadir olarak deride aşırı duyarlılık reaksiyonu ve derin ven trombozu yan etkileri olabileceği bildirilmiştir (99).

Parathormon / Teriparatid

İnsan parathormonu kalsiyum hemostazisinde önemli rol oynayan 84 aminoasitli bir peptittir. Teriparatid yüksek kırık riski olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş, bunları tolere edemeyen idiyopatik, hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için onay almıştır. 20 mcg/gün subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (124, 125).

İntertrokanterik kırık nedeniyle opere olan hastalarda ameliyat sonrası 6 aylık teriparatid kullanımının yeni çalışmalara gereksinim duyulmakla beraber daha hızlı kırık iyileşmesi, daha iyi yaşam kalitesi sağladığı ve daha az komplikasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (126). Kırık iyileşmesini hızlandırdığı ve osteoporotik kadınların fonksiyonel sonuçlarını iyileştirmede etkili olduğu yeni çalışmalarla desteklenmiştir (127).

3 - GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hipotez

1- Total diz artroplastisi yapılan hastalarda radyolojik osteoartrit seviyesi arttıkça radyolojik ve patolojik olarak osteoporoz bulguları geriler.

2- Osteoartrit seviyesi ile subkondral bölge trabekül kalınlığı arasında ilişki vardır.

3.2. Örneklem

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na eklem ağrısı şikâyeti ile Kasım 2015 ve Temmuz 2016 tarihi arasında başvuran ve tarafımızca primer osteoartrit tanısı konularak eklem rekonstrüksiyonu yapılan hastalarla yapılmıştır.

Belirtilen tarih aralığında tarafımızca cerrahi işlem gerçekleştirilen 379 hasta işlem öncesinde incelenmiştir. Enfeksiyon, travma ve genetik bozukluklar gibi ikincil nedenlerle osteoartrit gelişen hastalar veya yine genetik sorunlar, ilaç kullanımı veya hormonal hastalıklar gibi ikincil nedenlere bağlı sistemik osteoporoz tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra serum elektrolit ve alkalin fosfataz düzeylerinde anormallik saptanmayan hastalar arasından rastgele örneklem seçim tekniği kullanılarak toplam 62 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.3 Araştırma Yöntemi

Osteoartrit tanısı konularak işlem yapılan hastalarda osteoartrit ile osteoporoz ilişkisini ortaya koymak amaçlanmaktadır ve hastalıktan etkene

ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada yöntem olarak olgu-kontrol araştırma yöntemi tercih edilmiştir.

3.4 Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, işlem uygulanan eklemi ve tarafı not edilmiştir. Tüm hastalara ön-arka ve yan direkt radyografileri çekilmiştir. Hastalara kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış ve çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan cerrahi işlem sırasında kemik örneği alınarak osteoporoz incelemesi yapılmak üzere patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

3.5 Radyolojik Ölçümler

Çalışmaya katılan tüm hastaların direkt radyografileri aynı cihaz ile aynı teknisyen ekip tarafından çekildi. Radyografilerin değerlendirilmesi Kellgren – Lawrence sınıflandırmasına göre yapıldı. Her iki grubun lomber ve femur kemik mineral dansitesi ölçümleri aynı DXA cihazı ile aynı teknisyen tarafından ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri Hologic QDR – 4500C (Bedford, Mass., USA) marka cihaz kullanılarak yapılmıştır. Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü standartlarına göre yapıldı ve T skoru -2,5 ve altında olanlar radyolojik osteoporoz olarak kabul edildi.

3.6 Patolojik Değerlendirme

Gönderilen kemik dokuları %10'luk formik asit çözeltisi içinde 1 hafta bekletildikten sonra, her hastadan kemik korteksi de içerecek şekilde bir örnek alındı. Doku takibi sonrasında hazırlanan parafin bloklardan lam üzerine alınan 4-5 mikronluk kesitler rutin hematoksilin - eozin (H-E) ile boyandı. Hazırlanan

preparatlar çift kör olarak kemik patolojisi konusunda uzman bir patoloğ tarafından (GE) osteoporoz açısından ışık mikroskopu (Olympus BX51) altında değerlendirildi. Ayrıca başka bir uzman patoloğ (BÖ) tarafından her olgu için hazırlanan preparatta en kalın ve en ince kemik trabeküllerinin ölçümü yapılarak not edildi.

3.7 İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır ve $p < 0,05$ ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm verilerin frekans analizleri yapılmıştır. İstatistiksel analiz yöntemi olarak ise nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve sayısal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hasta Karakteristikleri

Çalışmaya yaşları 50 ile 84 arasında değişen (Tablo 9) 53'ü kadın 9'u erkek olan ve osteoartrit tanısı konularak tarafımızca diz artroplastisi yapılan toplam 62 hasta dâhil edilmiştir. Denekler yaşlarına göre üç gruba ayrılmış ve istatistiksel analizlerde bu yaş grupları kullanılmıştır.

Tablo 9: Deneklerin yaş grubu dağılımı

Yaş Aralığı	Sayı	Yüzde	Ortalama
50-64	24	38,7	59
65-74	26	41,9	68,6
75-85	12	19,4	78
Toplam	62	100,0	66,7

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yüzde %70'i obez, %24'ü fazla kilolu ve sadece %6'sı normal kilodaydı. Hastaların 31'i sağ, 31'i sol dizine cerrahi işlem uygulandı.

Hastalar Kellgren – Lawrance sınıflamasına göre çalışmaya dâhil edilenler arasında evre 0 denek olmadığı için dört gruba (Tablo 10), radyolojik osteoporoz varlığına göre de üç gruba (Tablo 11) ayrılmıştır. Ayrıca istatistiksel değerlendirmeleri kolaylaştırmak için hastalar trabeküler kalınlıkları açısından da iki gruba ayrılmıştır.

Tablo 10: Kellgren Lawrence sınıflandırmasına göre gruplar

Evre	Sayı	Yüzde
Evre 1	8	12,9
Evre 2	16	25,8
Evre 3	18	29,0
Evre 4	20	32,3
Toplam	62	100,0

Tablo 11: DSÖ osteoporoz sınıflamasına göre hasta sayıları

Evre	Sayı	Yüzde
Osteoporotik	18	35,3
Osteopenik	27	52,9
Normal	6	11,8
Toplam	51	100,0

Burada referans değer belirlenirken deneklerin ortalama trabekül kalınlığı hesaplanmış ve literatürde yer alan çalışmaların ortalama değerleri ile de uyuşması üzerine 0,143 mm kabul edilmiştir (Tablo 12) (128, 129). Gruplandırma

sonrasında 33 denek ortalama trabekül kalınlığı referans değerin altında kalırken, 29'u ise üzerinde yer aldı.

Tablo 12: Ortalama trabekül kalınlıkları

	En İnce	En Kalın	Ortalama(mm)
Ölçülen en kalın trabekül kalınlığı	0,130	0,504	0,273
Ölçülen en ince trabekül kalınlığı	0,004	0,038	0,012
Ortalama trabekül kalınlığı	0,070	0,257	0,143

4.2 Demografik Özelliklerle Osteoporoz, Osteoartrit ve Trabekül Kalınlığı İlişkisi

Bu çalışmaya katılan deneklerin tamamının ölçülen trabekül kalınlıklarındaki değişimin, osteoporoz ve osteoartrit seviyelerinin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi değerleriyle ilişkili olup olmadığı incelenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü standartlarına uygun olarak ayrılan yaş gruplarına göre istatistiksel analizler yapıldığında gruplar arasında ölçülen trabekül kalınlıklarındaki değişim (p: 0,078) ve osteoartrit (p: 0,069) seviyeleri açısından fark tespit edilememiştir. Ancak yaş arttıkça osteoporoz seviyesinin de arttığı tespit edilmiştir (p: 0,031).

Yapılan Ki – kare analizinde istatistiksel sonuç tablosunun gözleri incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da yaş arttıkça gruplar içerisindeki Evre 3 ve 4 osteoartrite sahip hasta sayısının arttığı görülmüştür (Tablo 13). Benzer şekilde yaş ilerledikçe kalın trabeküle sahip deneklerin yaş grubu içerisindeki oranı azalmaktadır. İstatistiksel olarak veriler anlamlı olmamasına rağmen bu oransal değişikliklerin göze çarpmasının nedeninin hesaplanan p değerlerinin referans değere yakın olmasından dolayı olduğu düşünülmüştür.

Tablo 13: Yaşa göre Kellgren Lawrence sınıflaması denek sayı ve yüzdeleri

			Kellgren Lawrence Sınıflandırması				Toplam
			Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
Yaş Grupları	50-64	Sayı	1	7	9	7	24
		Yaş Grubu içerisindeki yüzde	4,2	29,2	37,5	29,2	100
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	12,5	43,8	50,0	35,0	38,7
	65-74	Sayı	7	7	6	6	26
		Yaş Grubu içerisindeki yüzde	26,9	26,9	23,1	23,1	100
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	87,5	43,8	33,3	30,0	41,9
	75-85	Sayı	0	2	3	7	12
		Yaş Grubu içerisindeki yüzde	0	16,7	25,0	58,3	100
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	0	12,5	16,7	35,0	19,4
Toplam	Sayı	8	16	18	20	62	
	Yaş Grubu içerisindeki yüzde	12,9	25,8	29,0	32,3	100	
	Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	100	100	100	100	100	

Cinsiyetler arası farklar değerlendirildiğinde ise trabekül kalınlıklarındaki değişim, osteoporoz ve osteoartrit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Burada çalışmaya dâhil edilen erkek hasta sayısının yetersiz olması bu sonucu doğurmuştur.

Vücut kitle indeksi fazla olan hastalarda ise osteoporoz istatistiksel olarak daha az tespit edilmiştir (P: 0,033). Ancak trabekül kalınlığı ve vücut kitle indeksi ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Analiz sonuçları incelendiğinde ise anlamlı olmasa da vücut kitle indeksi arttıkça grupları içerisindeki trabekül kalınlığı yüksek hasta sayısının arttığı dikkati çekmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Vücut kitle indeksine göre trabekül kalınlığı değişimi

		143 den küçük	143 den büyük	Toplam
Normal	Sayı	2	1	3
	VKİ grubu içerisindeki yüzde	66,7	33,3	100
	Trabekül Kalınlığına göre yüzde	8,3	3,8	6
Kilolu	Sayı	5	7	12
	VKİ grubu içerisindeki yüzde	41,7	58,3	100
	Trabekül Kalınlığına göre yüzde	20,8	26,9	24
Obez	Sayı	17	18	35
	Yaş Grubu içerisindeki yüzde	48,6	51,4	100
	Trabekül Kalınlığına göre yüzde	70,8	69,2	70
Toplam	Sayı	24	26	50
	VKİ grubu içerisindeki yüzde	48	52	100
	Trabekül Kalınlığına göre yüzde	100	100	100

4.3 Osteoartrit Seviyesi ile Osteoporoz Varlığı ve Trabekül Kalınlığı İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 15: Radyolojik osteoporoz varlığı ile radyolojik osteoartrit ilişkisi

		Kellgren Lawrence Sınıflandırması				Toplam
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
Osteoporoz var	Sayı	3	6	5	4	18
	Osteoporoz alt grubu içerisindeki yüzde	16,7	33,3	27,8	22,2	100
	Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	60,0	40,0	33,3	25,0	35,3
Osteoporoz yok	Sayı	2	9	10	12	33
	Osteoporoz alt grubu içerisindeki yüzde	6,1	27,3	30,3	36,4	100
	Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	40,0	60,0	66,7	75,0	64,7
Toplam	Sayı	5	15	15	16	51
	Osteoporoz alt grubu içerisindeki yüzde	9,8	29,4	29,4	31,4	100,0
	Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	100	100	100	100	100

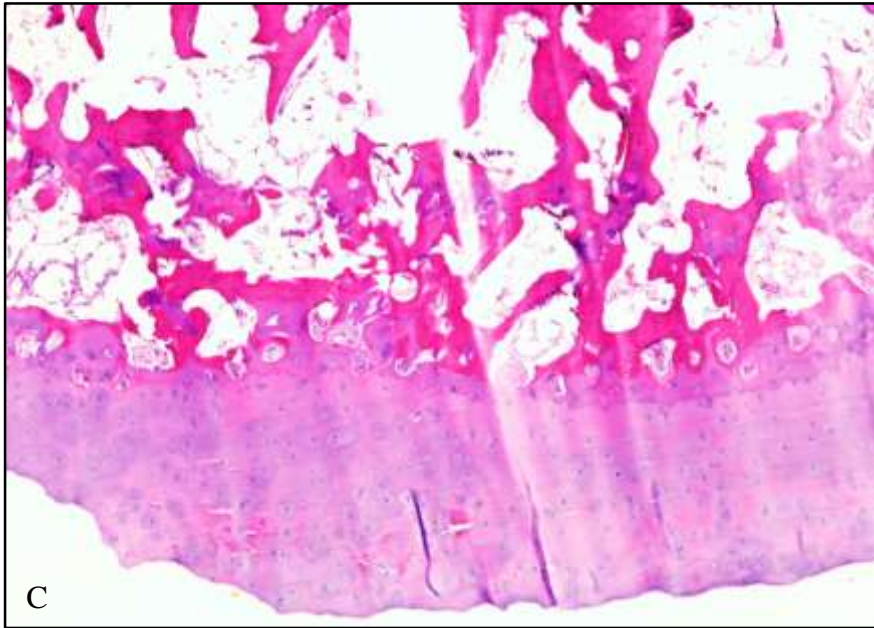
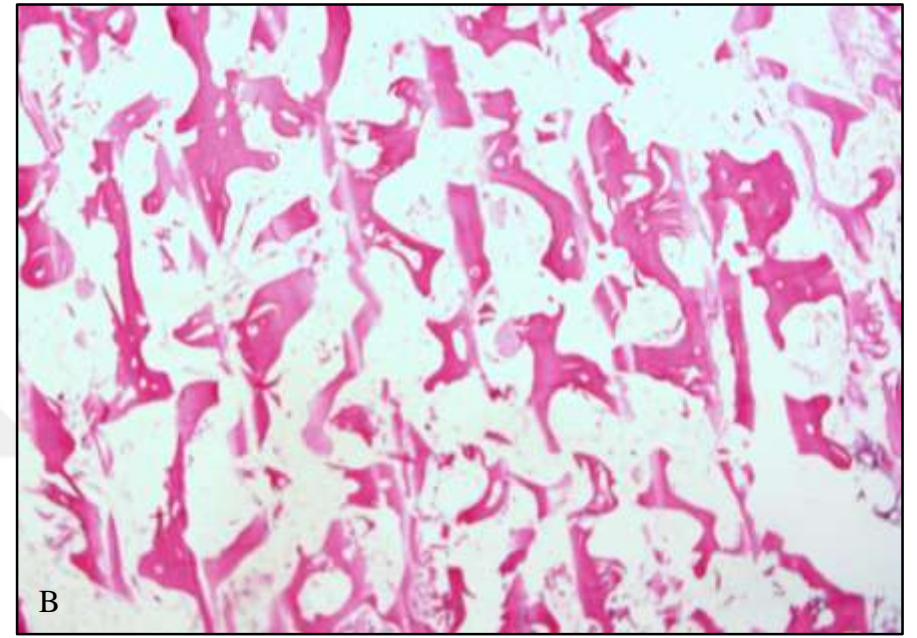
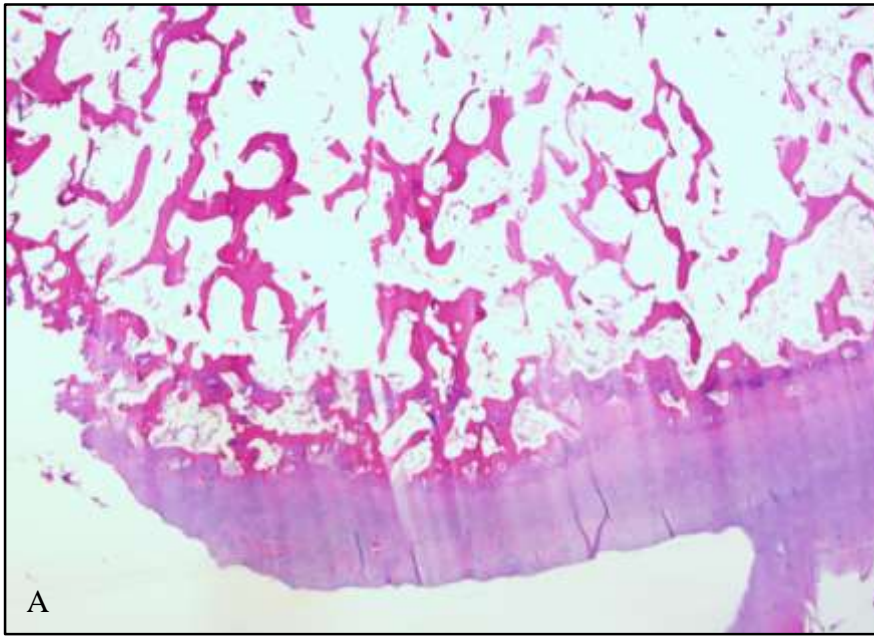
Osteoartrit seviyesi ile radyolojik osteoporoz varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ancak grup yüzdeleri incelendiğinde osteoartrit seviyesi arttıkça osteoporoz olmayan hasta sayısının arttığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 16: Osteoartrit seviyesine göre trabekül kalınlıkları

			Trabekül Kalınlığı		Toplam
			143 den küçük	143 den büyük	
Kellgren Lawrence Sınıflaması	Evre 1	Sayı	5	3	8
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	62,5	37,5	100
		Trabekül Kalınlığına göre yüzde	15	10,3	12,9
	Evre 2	Sayı	12	4	16
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	75,0	25,0	100
		Trabekül Kalınlığına göre yüzde	36,4	13,8	25,8
	Evre 3	Sayı	5	13	18
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	27,8	72,2	100
		Trabekül Kalınlığına göre yüzde	15,2	44,8	29,0
	Evre 4	Sayı	11	9	20
		Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	55,0	45,0	100
		Trabekül Kalınlığına göre yüzde	33,3	31,0	32,3
Toplam	Sayı	33	29	62	
	Osteoartrit alt grubu içerisindeki yüzde	53,2	46,8	100	
	Trabekül Kalınlığına göre yüzde	100	100	100	

Osteoartrit seviyesi ile trabekül kalınlığı karşılaştırıldığında ise trabekül kalınlığı ortalamanın üzerinde olan deneklerin sayısının osteoartrit seviyesi arttıkça arttığı görülmüştür ve bu durum yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p: 0,045).

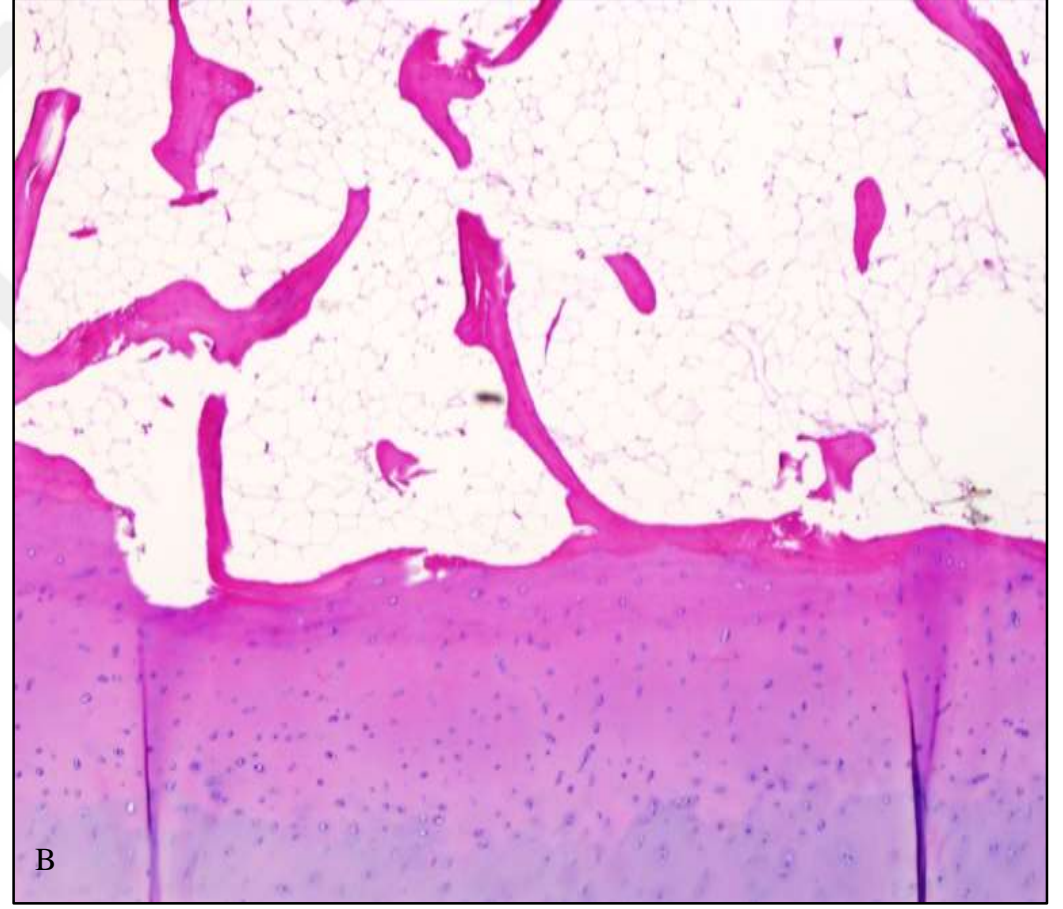
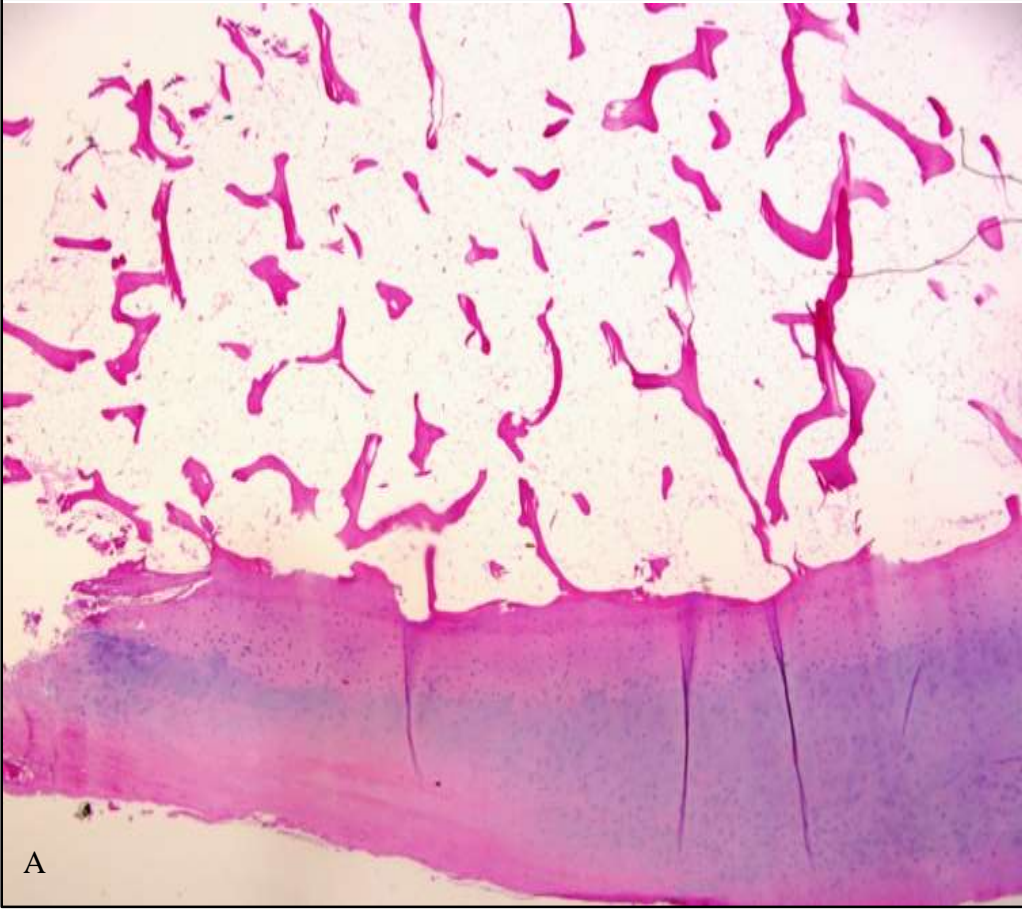




Şekil 9: Normal kemik korteks ve trabeküler doku örnekleri

A: Normal kıkırdak - kemik geçiş bölgesi (H&E, x125) B: Normal kemik trabeküllerinin görünümü (H&E, x125) 50

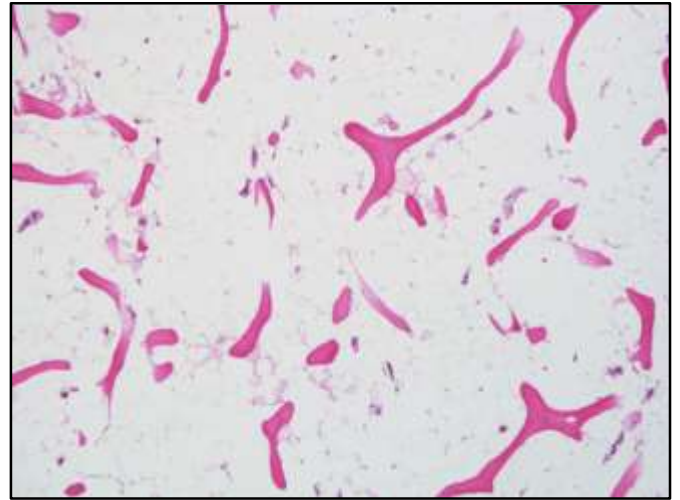
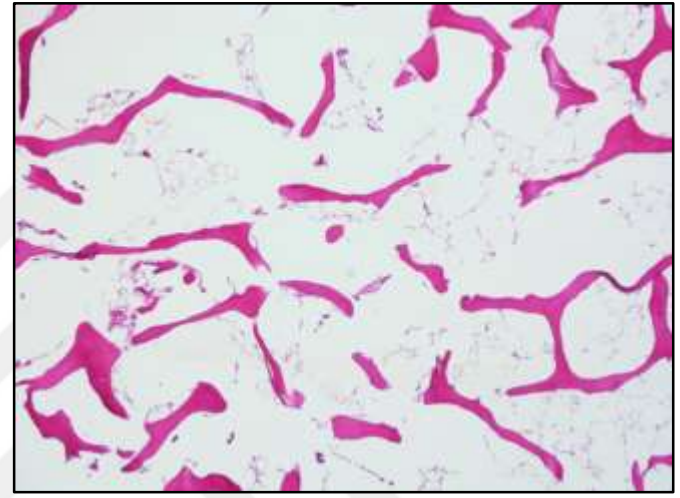
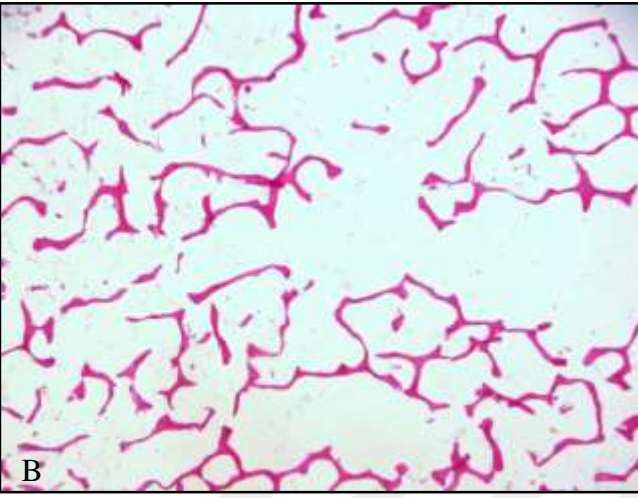
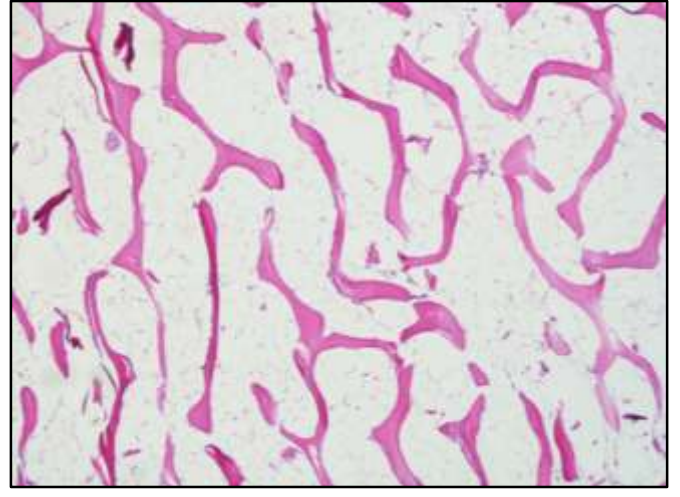
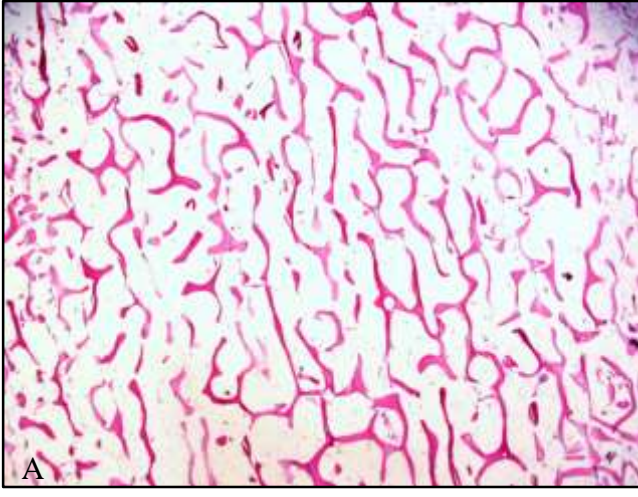
C: Normal kıkırdak - kemik geçiş bölgesi (H&E, x400) D: Normal kemik trabeküllerinin görünümü (H&E, x400)



Şekil 10: Osteoporotik olgularda kemik kıkırdak bileşkesi

A- Femur eklem yüzeyi. Osteoporoz. Kortikal kemikte incelme ve osteoporotik kemik trabekülleri (H&E, x125)

B - Osteoporoz. Kortikal kemik ve osteoporotik kemik trabekülleri, kıkırdak – kemik geçiş bölgesinde incelme, intertrabeküler alanda artmış yağ dokusu (H&E, x400)



Şekil 11: Osteoporoz çeşitli düzeylerde osteoporoz izlenen olgu örnekleri
Osteoporotik kemik trabekülleri ve intertrabeküler alanda artmış yağ dokusu

(Sol; H&E, x125 – Sağ; H&E, x400)

A: Hafif; B: Orta; C: Ağır

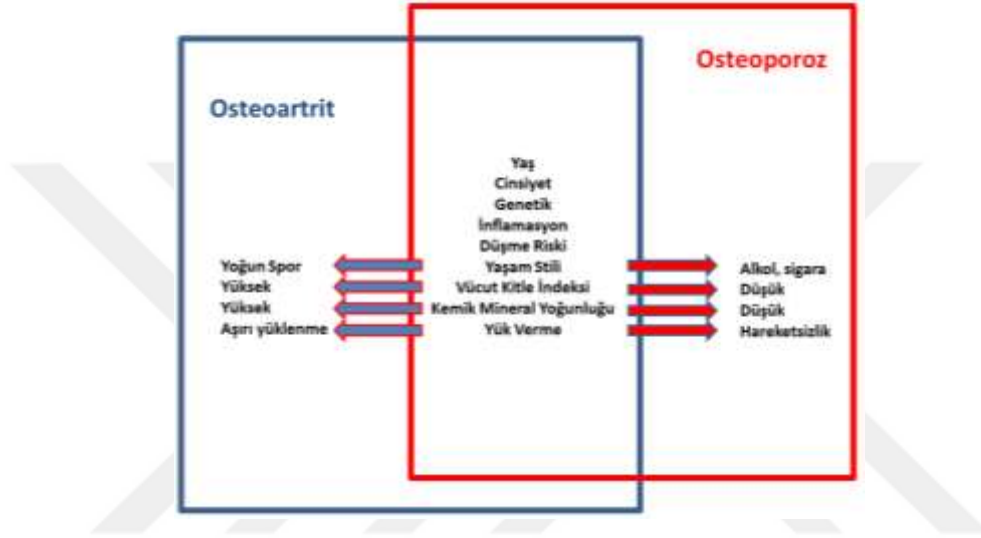
5. TARTIŞMA

Osteoartrit ve osteoporoz iskelet sistemini ilgilendiren ve yüksek oranlarda görülen iki hastalıktır. Risk faktörleri, oluşum mekanizmaları, yarattıkları morbidite ve mortalite oranları farklı olsa da benzer epidemiyolojik grupları etkilemekte ve her iki hastalıkta da kemik metabolizmasındaki değişiklikler önemli rol oynamaktadır (Şekil 9). Yaşlanan popülasyonla beraber her ikisinin de görülme sıklıkları hızla artmaktadır. Birçok araştırmacı bu iki hastalığı birbiri ile ilişkilendirmez. Hatta bazı araştırmacılar osteoartritte kemik mineral yoğunluğunun arttığını bile bildirmiştir (130, 131).

Yakın geçmişteki birkaç araştırmacı, osteoartrit ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi tartışan kesitsel, ileriye dönük kohort ve nüfusa dayalı çalışmalar yayınladılar. Bu çalışmalarda vücut kitle indeksi, kemik mineral yoğunluğu, kemik kaybı, subkondral kemik değişiklikleri, genetik arka plan, kırık riski, mekanik ve sistemik faktörlerin rolü ayrıntılı olarak incelendi (132). Bu çalışmalardan birinde yüksek kemik mineral yoğunluğu oranlarının osteoartrit riskini arttırdığı söylene de anlamlı bir ilişki tarif edilememiş, bir diğerinde de bunun aksine yüksek kemik mineral yoğunluğunun osteoartritten koruyucu olduğuna dair sonuçlar yayınlanmıştır (133, 134).

Biraz kafa karıştırıcı olsa da bu çalışmalar klinisyenlerin zihinlerinde birer hasta fenotipi oluşturmuştur. Bir osteoporoz hastasının klasik fenotipi düşük beden kitle indeksine sahip, kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapıldığında düşük çıkan, bu nedenle kırık görülme olasılığı yüksek olarak değerlendirilen yaşlı kadın olarak tarif edilebilir. Osteoartrit hastasının tarifi ise beden kitle indeksi yüksek

ancak kemik mineral yoğunluğu değişmemiş, eklem hareket kısıtlılığı nedeniyle gelen ama kırık riski yüksek olmayan hasta şeklinde yapılabilir (135). Osteoartrit ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olsa da halen aralarında ki ilişkiyi değerlendiren net bir sonuca ulaşamamıştır.



Şekil 12: Osteoporoz ve osteoartrit için benzerlik ve farklılık gösteren risk faktörleri

Bu çalışmamızda osteoporoz ve osteoartrit ilişkisini irdeledik. Radyolojik olarak incelendiğinde hastaların %35,3'ü osteoporotik %52,9'u ise osteopenik seviyede çıkmıştır. Dünya genelinde her üç kadından biri osteoporozla mücadele etmektedir, bu sıklık göz önüne alındığında osteoporozun osteoartrit hasta grubunu da etkileyebileceği düşünülmüş ve çalışmamızda gösterilmiştir. Osteoartrit hasta grubunda yer alan hastalar da osteoporoz açısından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi başlanmalıdır.

Yapılan hayvan deneylerinde alendronat uygulanan deneklerde kırık riskinin azaldığı ve osteofit formasyonu görülmesi sıklığının azaldığı

tespit edilmiştir. Ancak bifosfonatların osteoartritin radyolojik gelişimini etkilediğine dair bir ilişki tespit edilememiştir (136). Buna ek olarak literatürde yer alan bazı çalışmalarda osteoartrit nedeniyle başvuran hastalara bifosfonat başlandığında kısa dönemde ağrı skorlarında anlamlı değişiklikler olduğu ve eklem daralmasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkat çekici olduğu bildirilmektedir. (137-139) Ancak orta vadede bu farkın ortadan kalktığı da aynı çalışmalarda gösterilmiştir. (140). Uzun dönem sonuçlar henüz elimizde olmasa da mekanizmaları farklı tarif edilen bu iki hastalığın bifosfonat tedavisinden kısa vadede fayda gördüğünün tespit edilmesi ilgi çekicidir.

Osteoartritin en önemli değiştirilebilir risk faktörü obezitedir (141), bu nedenle bizim çalışmamızda da bu kriter değerlendirilmiştir. Denek grubunun beden kitle indeksleri incelendiğinde de bizim hasta grubumuzun fenotipik özelliklerinin literatürde tarif edilene benzer olduğu söylenebilir. Denek grubunun %70'i obez, %24'ü fazla kilolu ve sadece %6'sı normal kiloda olarak değerlendirilmiştir. Osteoartrit hasta grubu içerisinde seçilen bir örneklem olduğu için bu durumun literatüre uygun olduğu düşünülmüştür. Obezitenin osteoporozdan yağ dokudan salgılanan leptin ve östrojen nedeniyle bir dereceye kadar koruyucu olduğu düşünülmektedir (142). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve osteoporoz obez deneklerde anlamlı olarak az tespit edilmiştir.

Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemese de obezlerde trabekül kalınlığı ortalamanın üzerinde olan birey sayısının daha fazla olması obezitenin trabekül kalınlığının korunması yönünde katkı yaptığını bildiren

hayvan çalışmalarını destekler niteliktedir. Feresin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi olarak menopoza sokulan hayvanların kemik mineral yoğunluğu ve kemik mikro mimarisi incelenmiş, kemik mineral yoğunlukları açısından obezite ile bir ilişki tespit edilemese de trabeküler kalınlığın obez farelerde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştu (143).

Yaş ile osteoartrit ve osteoporozun ilişkisi de bu çalışmada incelenmiştir. Kemik kütlesi yaş ilerledikçe azalmaktadır ve buna bağlı olarak bizim çalışmamızda da ileri yaş ve osteoporoz istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili olarak tespit edilmiştir.

Trabeküler kalınlık ve yaş ilişkisinin durumu literatürde incelendiğinde bu konunun radyolojik çalışmalarda incelendiği ve özellikle kadın cinsiyette yaş ilerledikçe trabeküler kalınlığın azaldığının tespit edildiği görülmektedir (144, 145). Bizim çalışmamızda da sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yapılan patolojik ölçüm neticeleri incelendiğinde yaş ilerledikçe subkondral trabeküler kalınlığı ortalamanın altında kalan denek sayısının arttığı görülmektedir. Bu da yaş ilerledikçe osteoporoz tespit edilen denek sayısının artmasına bağlanabilir.

Osteoporoz ve osteoartrit prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Trabeküler kalınlık açısından incelendiğinde ise Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal tibia trabeküler bölgesi bilgisayarlı tomografi ve elektron mikroskobu ile değerlendirilmiş ve trabeküler kalınlık açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (146). Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasındaki ilişki çalışmaya dahil edilen erkek denek sayısının yetersiz olması nedeni ile değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Osteoartrit seviyesi ile osteoporoz varlığı incelendiğinde de osteoporozun osteoartritin başlangıç seviyelerinde daha fazla görüldüğü tespit edilmiş olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu da literatürde tartışılmakta olan osteoartritin erken evrelerinde gelişen subkondral kemik kayıp mekanizması ile osteoporozda ki kemik kaybı mekanizmasının benzer olduğu ve bu nedenle osteoporoz ile osteoartrit tablolarının üst üste binebileceği teorisini desteklemektedir (147). Bu da gelişim mekanizması açısından osteoartritin iki şekilde oluşabildiği fikrini doğurmuştur. Birinci mekanizma skleroz ve kırık-dak kaybı üzerine kuruluyken diğeri subkondral kemik kaybına odaklanmış durumdadır (148).

Osteoartrit patofizyolojisinde beklenen subkondral trabeküler kemikte skleroz ve trabeküllerde kalınlaşmanın izlenmesidir. Ancak osteoartritin başlangıç aşamalarındaki subkondral kemikteki zayıflama da osteoartritin ilerleyen fazlarında izlenen deformitelerin oluşum mekanizması içerisinde yer alabilir (149, 150). Atık ve ark tarafından yapılan bir çalışmada kırık-dak-kemik geçiş bölgesinin düzensiz bir yapıda olduğunu ve geçiş bölgesinde ve kemik hücreleri önemli oranda bozulmuş olduğu gösterilmiştir ve bu bulguda bizim hipotezimizi desteklemektedir (151).

Bizim çalışmamızda da deneklerden alınan subkondral kemiklerin patolojik incelemesinde yapılan ölçümlerde osteoartritin erken evrelerinde yer alanlarda trabeküler kalınlığın geç evrelerine göre anlamlı bir şekilde ince olduğu tespit edilmiştir. Henrotin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subkondral trabeküler alanlarda deformite tarafı olan medial trabeküler alanlarda kalınlaşma

görülürken lateral trabeküler alanlarda incelme tespit edilmiştir (149). Bu bilgi ve yapmış olduğumuz çalışmadan aldığımız sonuç bize osteoartritin tüm subkondral bölgede trabeküler mikro mimarinin bozulması ile başlıyor olabileceğini düşündürmüştür. Bifosfonatların erken evre osteoartrit olgularında ağrı ve progresyonu yavaşlatması da (137) böylece açıklanabilir.

Subkondral bölgede osteoartritin erken evrelerinde yaygın olarak oluşan subkondral trabeküler kayıp hastalığın bir sonraki aşamasında mekanik aksın bozulması, gerçekleşen trabeküler mikro kırıklar sonrasında varus deformitesi geliştirmekte ve aşikâr eklem aralığı darlığından söz edilmeye başlanmaktadır. Osteoartritin ileri evrelerinde de gerçekleşen bu subkondral kompresyonun ilerlemesi ile lateralde trabeküller halen ince iken deformite tarafı olan medialde skleroz ve trabeküler kalınlaşma izlenmektedir.

Bu trabeküler incelmenin osteoporozdan dolayı olduğu da düşünülebilir ancak bizim denek grubumuz içerisinde yüzdeler arasındaki farklılık dikkat çekmiş olsa da osteoartrit grupları arasında osteoporoz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu nedenle erken evre osteoartritlerde patolojik ölçümlerde tespit edilen trabeküler incelmenin osteoporozdan daha çok osteoartrite bağlı gelişen patofizyolojik bir olay olduğu düşünülmüştür. Yine çakışan mekanizmalar nedeni ile osteoporoz tanısı koymak amacı ile artroplasti hastalarından subkondral kemik örneği gönderilmesinin mantıklı olmadığı çıkarımı yapılabilir.

6. SONUÇLAR

Osteoartrit ve osteoporoz ilişkisi literatürde üzerinde sık çalışılan konulardan biridir. Her iki hastalığında mekanizması ayrı ayrı net bir şekilde bilinse de mekanizmalarının bazı bölümlerinin benzer şekillerde ilerlemesi kafaları karıştırmaktadır. Ayrıca her iki hastalığın beraber izlendiği hastaların tedavisi planlanırken daha önce yapılan çalışmalar kafalarda soru işareti bırakmaktadır.

Sonuç olarak eski çalışmalarda osteoartrit ve osteoporoz birbirine zıt hastalıklar denirken artan sayıda bildirilen osteoartrit ve osteoporozun beraberde izlenebileceğini gösteren çalışmalara bir yenisini daha eklenmiştir.

Yaş ve beden kitle indeksindeki değişikliklerin hem osteoporozun hem de osteoartrit seviyelerini değiştirdiği ve bu hastalıkların benzer epidemiyolojik grupları etkilemesi nedeniyle risk faktörlerinin önemi yeniden vurgulanmıştır.

Osteoartrit gelişim mekanizması subkondral kemik değişiklikleri açısından irdelenmiştir. Hayvan modellerinde ve radyolojik çalışmalarda gösterilen subkondral kemik değişiklikleri patolojik olarak incelenmiş ve osteoartritin başlangıç evrelerinde subkondral trabeküler kalınlıkların daha ince olduğu tespit edilmiştir.

Osteoartritin başlangıç evrelerinde trabeküller ince iken ileri evrelerde kalın olması da hastalığın ilerlemesi ile oluşan mikro kırıklar ve trabeküler çökme sonrasında oluşan remodelizasyona bağlanmıştır. Bu patolojik süreç sonunda osteofitler ve mekanik aksta deforme geliştiği düşünülmüştür.

Ayrıca tarif edildiği şekilde osteoartritin ilk evresi ve osteoporozun subkondral trabeküler alanda yarattığı benzer etkiler nedeni ile osteoporoz tanısı koymak amacı ile artroplastik hastalarından subkondral kemik örneği gönderilmesinin mantıklı olmadığı çıkarımı yapılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, Zhang X, Lu H, Holt JB. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis at state and county levels - United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(19):489-94.
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. Arthritis Rheum. 2008;58(1):26-35.
3. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. Clin Orthop Relat Res. 2006 Feb;443:19-24.
4. Gosch M, Kammerlander C, Roth T, Doshi HK, Gasser RW, Blauth M. Surgeons save bones: an algorithm for orthopedic surgeons managing secondary fracture prevention. Arch Orthop Trauma Surg. 2013;133(8):1101-8.
5. Ataoğlu M, Atik OS, Gül O, Sarıkaya B, Görmeli G, Öztürk B, et al. A comparison of the measurements with biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in the assessment of the efficiency of osteoporosis treatment. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2012;24(2):82-6.
6. Gül O, Atik OS, Erdoğan D, Göktaş G, Elmas C. Transmission and scanning electron microscopy confirm that bone microstructure is similar in osteopenic and osteoporotic patients. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2013;24(3):126-32.

7. Atik OS. Is DXA the gold standard. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2011;22:63.
8. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere M-C. Bone biopsy in patients with osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(4):146-52.
9. Junqueira LC, Carneiro J. *Temel histoloji*. Çev ed: Aytekin Y, Solakoglu S. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;10:141-156.
10. Atik OS. Osteoporoz. Ankara. Meteksan AŞ. 1998;1:1-20
11. Ross P, Teitelbaum S. Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 2001;1:73-105.
12. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi fizyoloji*. PTH, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması. Çev ed: Çavuşoğlu H, Yegen BÇ. D vitamini, kemik ve dişler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007;11:978-994.
13. Bartl R, Frisch B. *Osteoporosis*. Berlin. Springer. 2004.
14. Biberoglu S. Osteoporoz Patogenezi. Ed: Kutsal YG. *Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005;2:37-60.
15. Marcus R. Understanding osteoporosis. *West J Med*. 1991;155(1):53-60.
16. Martin JM, Rodan AG. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 2001;1:189-212.

17. Cassandra A, Thomas AE. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001;1: 3-20.
18. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092(1):385-96.
19. Robey PG. Bone matrix proteoglycans and glycoproteins. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles in bone biology. San Diego: Academic Press, 2002;1:225-37.
20. Rossert J dCB. Type 1 collagen: structure, synthesis and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles in bone biology. San Diego: Academic Press, 2002;1:189-220.
21. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014;7:19-23.
22. Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM, editors. Physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: Lippincott, 1998;1453-74.
23. Ateshian GA, Mow VC, Huiskes R. Friction, lubrication, and wear of articular cartilage and diarthrodial joints. In: Mow VC, Huiskes R, editors. Basic orthopaedic biomechanics and mechano-biology. Philadelphia: Lippincott, 2005;3:447-94.
24. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic

- knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(1):321.
25. Jay GD, Torres JR, Rhee DK, Helminen HJ, Hytinen MM, Cha CJ, et al. Association between friction and wear in diarthrodial joints lacking lubricin. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3662-9.
 26. Bianchi VJ, Weber JF, Waldman SD, Backstein D, Kandel RA. Formation of hyaline cartilage tissue by passaged human osteoarthritic chondrocytes. *Tissue Eng Part A.* 2017;23(3-4):156-65.
 27. Zlotnicki JP, Naendrup J-H, Ferrer GA, Debski RE. Basic biomechanical principles of knee instability. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2016;9(2):114-22.
 28. Grant AD, Sala DA, Davidovitch RI. The labrum: structure, function, and injury with femoro-acetabular impingement *J Child Orthop.* 2012;6(5):357-72.
 29. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure—function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials.* 2011;32(30):7411-31.
 30. Elkamil AI, Andersen GL, Hägglund G, Lamvik T, Skranes J, Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):284.

31. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(3):531-59.
32. Xie F, Kovic B, Jin X, He X, Wang M, Silvestre C. Economic and humanistic burden of osteoarthritis: a systematic review of large sample studies. *Pharmacoecon Open.* 2016;34(11):1087-100.
33. Birtwhistle R, Morkem R, Peat G, Williamson T, Green ME, Khan S, et al. Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *CMAJ open.* 2015;3(3):E270.
34. Atik OS. Is subchondral bone the crucial point for the pathogenesis and the treatment of osteoarthritis? *Eklemler Hastalik Cerrahisi.* 2014;25(1):1.
35. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(9):152.
36. Sandell LJ. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(2):77-89.
37. Hügle T, Geurts J. What drives osteoarthritis?—synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatology (Oxford).* 2016:kew389.
38. Gu YT, Chen J, Meng ZL, Ge WY, Bian YY, Cheng SW, et al. Research progress on osteoarthritis treatment mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:1246-52.

39. Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of circulatory disturbances in subchondral bone to the pathophysiology of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(8):49.
40. Glyn-Jones S, Palmer A, Agricola R, Price A, Vincent T, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet.* 2015;386(9991):376-87.
41. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care.* 2013;40(4):821-36.
42. Atik OŞ. The role of metabolomics in osteoarthritis for early diagnosis, monitoring prognosis and treatment. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi.* 2015;26(1):1.
43. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012;85(1).
44. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(8):1886-93.
45. Nayak N, C Khedkar C, Khedkar C, Khedkar G. Osteoporosis. 2016. 181-5.
46. Golchin MM, Heidari L, Ghaderian SMH, Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A silent disease with complex genetic contribution. *J Genet Genomics.* 2016;43(2):49-61.
47. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos.* 2014;9(1):182.

48. WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. WHO, Geneva. (1998);p 59.
49. Biberoglu S. Osteoporozun patogenezi. Ed: Kutsal YG. Osteoporoz. İstanbul: Roche. 1998;33-35.
50. Yılmaz C. Osteoporozun etiyopatogenezi. Aktüel Tıp Dergisi. 1997; 2(8); 451-459.
51. Hedlund LR, Gallagher JC. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. J Bone Miner Res. 1989;4(4):639-42.
52. Kaya T, Ölmez N, Günaydın R. Postmenopozal kadınlarda lomber omurga ve femur kemik mineral yoğunluğu ile hasta yaşı arasındaki ilişki. Turk J Osteoporos. 2003; 9(3): 105-108.
53. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. N Engl J Med. 1984;311(20):1273-5.
54. Paker N, Sarıca MB, Tekdös D, Kaya B, et al. Osteoporoz dünyasından postmenopozal kemik kaybı olan kadınlarda kemik döngüsü. Turk J Osteoporos. 2005;4: 155-158.
55. Lenchik L, Sartoris DJ. Orthopedic aspects of metabolic bone disease. Orthop Clin North Am. 1998;29(1):103-34.
56. Wasaha S, Angelopoulos FM. What every woman should know about menopause. Am J Nurs. 1996;96(1):24-32; quiz 3.

57. Williams FM, Spector TD. The genetics of osteoporosis. *Acta Reumatol Port.* 2007;32(3):231-40.
58. Peck WA. Estrogen therapy (ET) after menopause. *J Am Med Womens Assoc* (1972). 1990;45(3):87-90.
59. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ.* 1990;301(6755):790-3.
60. Yu Q, Lin S, He F, Li B, Lin Y, Zhang T, et al. Clinical manifestations of low bone mass in amenorrhea patients with elevated follicular stimulating hormone. *Chin Med J (Engl).* 2002;115(9):1376-9.
61. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest.* 1982;69(6):1302-9.
62. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1186-94.
63. Karahan G, Yaraman N, Karaoglan B. The relationship between spine and femoral bone mineral density each other and age of women patients who applies our hospital. *Turk J Osteoporos.* 2004;10(3): 102-106.
64. Martin AD, Houston CS. Osteoporosis, calcium and physical activity. *CMAJ.* 1987;136(6):587-93.
65. Özdemir F, Demirdağ D, Güldiken S, Türe M. Kadınların yaşam tarzı ve egzersiz alışkanlıklarının postmenopozal dönemdeki kemik mineral yoğunluklarına etkisi. *Turk J Osteoporos.* 2003;9(2).

66. McCulloch RG, Bailey DA, Houston CS, Dodd BL. Effects of physical activity, dietary calcium intake and selected lifestyle factors on bone density in young women. *CMAJ*. 1990;142(3):221-7.
67. McKnight A, Steele K, Mills K, Gilchrist C, Taggart H. Bone mineral density in relation to medical and lifestyle risk factors for osteoporosis in premenopausal, menopausal and postmenopausal women in general practice. *Br J Gen Pract*. 1995;45(395):317-20.
68. Yahata Y, Aoyagi K, Okano K, Yoshimi I, Kusano Y, Kobayashi M, et al. Metacarpal bone mineral density, body mass index and lifestyle among postmenopausal Japanese women: relationship of body mass index, physical activity, calcium intake, alcohol and smoking to bone mineral density: the Hizen-Oshima study. *Tohoku J Exp Med*. 2002;196(3):123-9.
69. Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *S Afr Med J*. 1996;86(9):1081-4.
70. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int*. 1996;6(2):120-6.
71. Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J Nutr*. 2007;137(11 Suppl):2507S-12S.
72. Miggiano GA, Gagliardi L. [Diet, nutrition and bone health]. *Clin Ter*. 2005;156(1-2):47-56.

73. Tucker KL. Dietary intake and bone status with aging. *Curr Pharm Des.* 2003;9(32):2687-704.
74. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ.* 1993;306(6891):1506-9.
75. Hogan HA, Argueta F, Moe L, Nguyen LP, Sampson HW. Adult-onset alcohol consumption induces osteopenia in female rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(5):746-54.
76. Hemenway D, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Speizer FE. Fractures and lifestyle: effect of cigarette smoking, alcohol intake, and relative weight on the risk of hip and forearm fractures in middle-aged women. *Am J Public Health.* 1988;78(12):1554-8.
77. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5681-5.
78. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2007;11(7):iii-iv, ix-xi, 1-231.
79. Khosla S, Riggs BL, Melton III L. Osteoporosis etiology, diagnosis and management. Clinical spectrum. In: Riggs BL, Melton III L, editors. Philadelphia: Lippincott, 1990;205-223.
80. Riggs BL, Khosla S, Melton III L. Type I / Type II Model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001;2:49-58.

81. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Kutsal YG, ed. Osteoporoz. İstanbul. Roche, 1998;104-118.
82. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis F. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6:S2-17.
83. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000;11(3):192-202.
84. Ralston SH. Bone densitometry and bone biopsy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19(3):487-501.
85. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001;2:459-78.
86. Kutsal YG. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometre. In: Kutsal YG, ed. Osteoporoz. İstanbul: Roche, 1998;81- 103.
87. Sindel D. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. Hipokrat Lokomotor Dergisi. 1997;1(4); 9-15.
88. Karadavut Kİ, Basaran A, Çakıcı A. Osteoporozun tedavisinde vitamin D'nin yeri. Geriatri 2002;5(3): 115-122.

89. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001;2:433-458.
90. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001;2:403-9.
91. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM, Licata AA, Shewmon DA. Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action. Arthritis Rheum. 2002;47(6):651-4.
92. Sindel D. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2002;2:17-27.
93. Tokgoz N, Akdeniz M, Ucar M, Kilic K, Celik A. Is quantitative magnetic resonance imaging valuable in the assessment of trabecular bone structure in osteoporosis? Eklem Hastalik Cerrahisi. 2013;24(1):2-6.
94. Yoon DS, Lee YK, Ha YC, Kim HY. Inadequate Dietary Calcium and Vitamin D Intake in Patients with Osteoporotic Fracture. J Bone Metab. 2016;23(2):55-61.
95. Atik OS. Is vitamin D2 better than vitamin D3? Eklem Hastalik Cerrahisi. 2012;23(2):61.
96. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.

97. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126(1):13-20.
98. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med.* 2013;11:303.
99. Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):593-604.
100. Mbekeani JN, Slamovits TL. Bisphosphonate-induced orbital inflammation. *J Neuroophthalmol.* 2010;30(2):205-6.
101. Sharma NS, Ooi JL, Masselos K, Hooper MJ, Francis IC. Zoledronic acid infusion and orbital inflammatory disease. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1410-1.
102. Atik OS. What do we know about the ocular adverse effects associated with intravenous bisphosphonates? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2011;22(1):1.
103. Atik OS, Ozturk AM, Kunat C, Cetinkaya M, Kaptan Y. Do atypical femoral fractures in patients with prolonged alendronate treatment heal? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2014;25(1):52-5.
104. Atik OS, Suluova F, Gormeli G, Yildirim A, Ali A. Insufficiency femoral fractures in patients undergoing prolonged alendronate therapy. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2010;21(1):56-9.

105. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):181-94, vii-viii.
106. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3109-15.
107. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604-10.
108. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):202-11.
109. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91.
110. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of

- vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2005;37(5):651-4.
111. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int*. 2012;23 Suppl 1:S1-23.
112. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
113. Cengiz O, Polat G, Karademir G, Tunc OD, Erdil M, Tuncay I, et al. Effects of zoledronate on mortality and morbidity after surgical Treatment of Hip Fractures. *Adv Orthop*. 2016;2016:3703482.
114. Sindel D. Günümüzde ve gelecekte osteoporoz tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2013;59:330-7.
115. Ellis AJ, Hendrick VM, Williams R, Komm BS. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):921-34.
116. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric*. 2012;15(6):513-23.
117. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(7):949-56.
118. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular

- bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25(8):1886-94.
119. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
120. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:435-48.
121. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem.* 2009;284(1):575-84.
122. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(3):127-39.
123. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):1115-22.
124. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(10):1417-23.

125. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):311-25.
126. Huang TW, Chuang PY, Lin SJ, Lee CY, Huang KC, Shih HN, et al. Teriparatide Improves Fracture Healing and Early Functional Recovery in Treatment of Osteoporotic Intertrochanteric Fractures. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3626.
127. Lou S, Lv H, Wang G, Zhang L, Li M, Li Z, et al. The effect of teriparatide on fracture healing of osteoporotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2016;2016:6040379.
128. Ulrich D, Van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone.* 1999;25(1):55-60.
129. Koehne T, Vettorazzi E, Küsters N, Lüneburg R, Kahl-Nieke B, Püschel K, et al. Trends in trabecular architecture and bone mineral density distribution in 152 individuals aged 30–90 years. *Bone.* 2014;66:31-8.
130. Stewart A, Black A, Robins S, Reid D. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J Rheumatol.* 1999;26(3):622-6.
131. Burger H, van Daele PL, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, et al. Association of radiographically evident

- osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):81-6.
132. Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):97-103.
133. Im GI, Kim MK. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(2):101-9.
134. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV, Spector TD. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):92-9.
135. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15(5):426-39.
136. Roux C, Richette P. Impact of treatments for osteoporosis on osteoarthritis progression. *Osteoporos Int.* 2012;23 Suppl 8:S881-3.
137. Davis AJ, Smith TO, Hing CB, Sofat N. Are bisphosphonates effective in the treatment of osteoarthritis pain? A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2013;8(9):e72714.
138. Walsh DA, Chapman V. Bisphosphonates for osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):128.

139. Yang W, Zhuo Q, Chai W, Chen J, Sun C, Wang Y. Bisphosphonates for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 11. Art. No.: CD010805.
140. Laslett LL, Kingsbury SR, Hensor EM, Bowes MA, Conaghan PG. Effect of bisphosphonate use in patients with symptomatic and radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):824-30.
141. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM & R*. 2012;4(5 Suppl):S10-9.
142. Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1629-36.
143. Feresin RG, Johnson SA, Elam ML, Jo E, Arjmandi BH, Hakkak R. Effects of obesity on bone mass and quality in ovariectomized female Zucker rats. *J Obes*. 2014;2014:690123.
144. Thomsen JS, Jensen MV, Niklassen AS, Ebbesen EN, Bruel A. Age-related changes in vertebral and iliac crest 3D bone microstructure-- differences and similarities. *Osteoporos Int*. 2015;26(1):219-28.
145. Thomsen JS, Niklassen AS, Ebbesen EN, Bruel A. Age-related changes of vertical and horizontal lumbar vertebral trabecular 3D bone microstructure is different in women and men. *Bone*. 2013;57(1):47-55.

146. Chen H, Washimi Y, Kubo KY, Onozuka M. Gender-related changes in three-dimensional microstructure of trabecular bone at the human proximal tibia with aging. *Histol Histopathol.* 2011;26(5):563-70.
147. Bultink IE, Lems WF. Osteoarthritis and osteoporosis: what is the overlap? *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(5):328.
148. Roman-Blas JA, Herrero-Beaumont G. Targeting subchondral bone in osteoporotic osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):494.
149. Henrotin Y, Pessesse L, Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):847-51.
150. Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(3):315-23.
151. Atik OS, Erdogan D, Seymen CM, Bozkurt HH, Kaplanoglu GT. Is there crosstalk between subchondral bone, cartilage, and meniscus in the pathogenesis of osteoarthritis? *Ekleml Hastalik Cerrahisi.* 2016;27(2):62-7.

8. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada popülasyonun yaşlanması ile sıklıkları giderek artmakta olan osteoartrit ve osteoporozun ilişkisi ve trabeküler kalınlığın bu hastalıkların mekanizmasındaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma hastanemize başvuran ve primer osteoartrit tanısı konularak eklem rekonstrüksiyonu yapılan hastalarla yapılmıştır. Hastalar radyolojik görüntüleri ile Kellgren Lawrence sınıflandırmasına göre gruplandırılmıştır. Hastalara kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış ve cerrahi işlem sırasında kemik örneği alınarak osteoporoz incelemesi yapılmak üzere patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Kemik doku incelemesi konusunda uzman iki ayrı patolog tarafından çift kör olarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde Ki-kare, Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 50 ile 84 arasında değişen toplam 62 hasta dâhil edilmiştir. Yaş arttıkça osteoporoz seviyesinin de arttığı tespit edilmiş (p: 0,031) ve vücut kitle indeksi fazla olan hastalarda ise osteoporoz istatistiksel olarak daha az tespit edilmiştir (p: 0,033). Osteoartrit seviyesi ile trabekül kalınlığı karşılaştırıldığında ise trabekül kalınlığı ortalamanın üzerinde olan deneklerin sayısının osteoartrit seviyesi arttıkça arttığı görülmüştür (p: 0,045).

Tartışma: Denekler radyolojik olarak incelendiğinde %35,3'ü osteoporotik %52,9'u ise osteopenik seviyede çıkmıştır. Osteoporozun osteoartrit hasta grubunu da es geçmediği görülmektedir. Çalışmada yapılan ölçümlerde osteoartritin erken evrelerinde trabeküler kalınlığın ince olduğu tespit edilmiş ve bu sonuç bize osteoartritin tüm subkondral bölgede trabeküler mikro mimarinin

bozulması ile başlıyor olabileceğini düşündürmüştür. Bifosfonatların erken evre osteoartrit olgularında ağrı ve progresyonu yavaşlatması da böylece açıklanabilir.

9- ANAHTAR KELİMELER

Osteoporoz, Osteoartrit, Trabeküler Kalınlık, Kemik Mineral Dansitometri



10- SUMMARY

Objective: Osteoarthritis and osteoporosis prevalences are increased with the aging of population. It was aimed to investigate relation between osteoarthritis and osteoporosis also mechanism of trabecular thickening.

Material and Method: This study was performed on patients who had joint reconstruction with primary osteoarthritis were included. Patients grouped according to Kellgren Lawrence classification. Bone mineral density of the patient was measured; subchondral bone sample was taken during the surgery and sent to pathology laboratory for examination. Specimen was analysed by two pathologist with double blind technique. Chi-square and Kruskal-Wallis tests were used as analysis method.

Result: A total of 62 patients, aged between 50 and 84 years, were included in the study. It was determined that osteoporosis level increased with aging ($p: 0,031$) and decreased in patients with higher body mass index ($p: 0.033$). When osteoarthritis level and trabecular thickness were compared, it was seen that the number of subjects, above the mean of trabecular thickness, increased as the level of osteoarthritis increased ($p: 0,045$).

Discussion: When the subjects were examined radiologically, 35.3% of the patients were osteoporotic and 52.9% of the patients were osteopenic. It is understood that osteoporosis is frequently seen in the osteoarthritis patient group. It was determined that the trabecular thickness was thin in early stages of osteoarthritis and the result showed to us that osteoarthritis may be starting with the disruption of the trabecular micro-architecture in the entire subchondral

region. It can also be explained that bisphosphonates retard pain and progression in early stage osteoarthritis cases.

11- KEYWORDS

Osteoporosis, Osteoarthritis, Trabecular Thickness, Bone Mineral Densitometry



ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehmet Ali

Soyadı: Tokgöz

Doğum Yeri ve Tarihi: Yenimahalle – 15.05.1987

Eğitimi:

Uzmanlık:

2013 – Halen; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; Ortopedi ve Travmatoloji ABD

Üniversite:

2005 – 2012; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; Tıp Doktorluğu

Lise:

2001 – 2005; Nermin – Mehmet Çekiç Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce (YÖKDİL: 69)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türkçe Konuşan Ülkeler Spor Yaralanmaları, Artroskopi ve Diz Cerrahisi Birliği
Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Makaleler

1. Atik OŞ, Ergişi Y, Ayanoğlu T, Tokgöz MA, Sezgin EA, Göçün PU, Is it easy to clinically distinguish inflammatory arthritis of bacterial origin from monoarthritis attacks of gout disease?, Eklem Hastalık Cerrahisi. 2016 Dec;27(3):167-70. doi: 10.5606/ehc.2016.33.

2. Tokgöz MA, Çavuşoğlu AT, Ayanoglu T, Elma T, Vural A, Neglected bilateral congenital dislocation of the patella: Case Report, Eklem Hastalik Cerrahisi, doi: 10.5606/ehc.2017.54207
3. Ayanoglu T, Ataoğlu MB, Ozer M, Yıldırım A, Tokgöz MA, Multiple cervikal spinous process fracture, case report, J Turgut Ozal Med Cent, doi: 10.5455/jtomc.2017.01.04

Kitap Bölümleri

1. Ayak Bileği Artroskopisi, Bölüm Adı:(Peroneal Tendon Sorunları Ve Tendoskopisi) (2017), Ayanoglu T, Tokgöz MA, Kanatlı U, Us Akademi, Editör: Ulunay Kanatlı, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 252, ISBN:978-605-9358-43-9, 1. 1 Kitap), (Yayın No: 3598123)
2. Omuz Hastalıkları Ve Artroskopisi, Bölüm Adı:(Korakoid Transferi) (2017). Kanatlı U, Tokgöz MA, Us Akademi, Editör: Ulunay Kanatlı, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 583, ISBN:978-605-9358-41-5, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 3573480) 2.
3. Eklem Hastalıkları Ve Cerrahisine Güncel Yaklaşımlar, Bölüm Adı:(Total Kalça Artroplastisi Revizyonu) (2017). Tokgöz MA, Turanlı S, Bilmedya, Editör: Osman Şahap Atik, Basım Sayısı:1, Sayfa Sayısı 362, ISBN:978-975-8267-11-8, Türkçe(Bilimsel Kitap), (Yayın No: 3598128)

1. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, Zhang X, Lu H, Holt JB. Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis at State and County Levels - United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(19):489-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6519a2. PubMed PMID: 27196398.
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. Arthritis & Rheumatology. 2008;58(1):26-35.
3. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2006;443:19-24. Epub 2006/02/08. doi: 10.1097/01.blo.0000200248.34876.fe. PubMed PMID: 16462421.
4. Ghosh B, Pal T, Ganguly S, Ghosh A. A study of the prevalence of osteoporosis and hypovitaminosis D in patients with primary knee osteoarthritis. Journal of clinical orthopaedics and trauma. 2014;5(4):199-202.
5. Ataoğlu M, Atik O, Gül O, Sarıkaya B, Görmeli G, Öztürk B, et al. A comparison of the measurements with biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in the assessment of the efficiency of osteoporosis treatment. Eklem hastalıkları ve cerrahisi= Joint diseases & related surgery. 2012;24(2):82-6.
6. Gul O, Atik OS, Erdogan D, Goktas G, Elmas C. Transmission and scanning electron microscopy confirm that bone microstructure is similar in osteopenic and osteoporotic patients. Eklem hastalıkları ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery. 2013;24(3):126-32. Epub 2013/11/07. doi: 10.5606/ehc.2013.29. PubMed PMID: 24191876.
7. Atik OS. Is DXA the gold standard. Eklem Hastalıkları Cerrahisi. 2011;22:63.
8. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere M-C. Bone biopsy in patients with osteoporosis. Current osteoporosis reports. 2007;5(4):146-52.
9. Junqueira LC CJ. Temel Histoloji, Kemik,. Çev: Aytekin Y, Solakoglu S, 10 Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003: ;141-156.
10. OS. A. Osteoporoz. 1baskı Meteksan ASAnkara;. 1998.
11. Ross P TS. Osteoclast biology. . In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego, Academic Press, . 2001:;(Vol 1)73-105.
12. Guyton AC HJ. Tıbbi Fizyoloji, PTH, Kalsitonin, Ca ve Fosfat Metabolizması, D vitamini, Kemik ve Disler,. Çev: Çavusoglu H, Yegen BÇ, 11 Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007:;978-994.
13. Bartl R FB. Osteoporosis. 1st ed Springer-Verlag Berlin, Heidelberg;. 2004.
14. Biberoglu S. Osteoporoz Patogenezi,. Ed: Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz, 2 Baskı, Günes Kitabevi, Ankara. 2005:;37-60.
15. Marcus R. Understanding osteoporosis. West J Med. 1991;155(1):53-60. PubMed PMID: 1877231; PubMed Central PMCID: PMCPMC1002912.

16. Martin JM RA. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. . Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis San Diego, Academic Press, . 2001;;(Vol 1)189-212.
17. Cassandra A TA. The Bone Organ System: Form and Function. . In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis, San Diego Academic Press. 2001;1: 3-20.
18. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1092(1):385-96.
19. In: RP, Bilezikian JP RL, Rodan GA, editors. Bone matrix proteoglycans and glycoproteins. *Academic*. 2002(Principles in bone biology.): 35:225-37.
20. Rossert J dCB. Type 1 collagen: structure, synthesis and regulation. . In: Bilezikian JP, Raisz CG, Rodan GA editors *Principles in bone biology Academic, San Diego*,. 2002;;189-220.
21. Moore KL DA. *Klinige Yönelik Anatomi, Kemikler*,. Çev: Sahinoglu K, 4 Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007: ;14-21.
22. Bonner JF CC, Fitzsimmons A, Lindsay R. . Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM (Eds): *Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, Lippincott, . 1998;;1453-74.
23. Ateshian GA, Mow VC, Huijskes R. Friction, lubrication, and wear of articular cartilage and diarthrodial joints. *Basic orthopaedic biomechanics and mechano-biology*. 2005;3:447-94.
24. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):321.
25. Jay GD, Torres JR, Rhee DK, Helminen HJ, Hytinen MM, Cha CJ, et al. Association between friction and wear in diarthrodial joints lacking lubricin. *Arthritis & Rheumatology*. 2007;56(11):3662-9.
26. Bianchi VJ, Weber JF, Waldman SD, Backstein D, Kandel RA. Formation of Hyaline Cartilage Tissue by Passaged Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Tissue Engineering Part A*. 2017;23(3-4):156-65.
27. Zlotnicki JP, Naendrup J-H, Ferrer GA, Debski RE. Basic biomechanic principles of knee instability. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2016;9(2):114-22.
28. Grant AD, Sala DA, Davidovitch RI. The labrum: structure, function, and injury with femoro-acetabular impingement. *Journal of children's orthopaedics*. 2012;6(5):357-72.
29. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure–function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32(30):7411-31.
30. Elkamil AI, Andersen GL, Hägglund G, Lamvik T, Skranes J, Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a

surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12(1):284.

31. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(3):531-59.

32. Xie F, Kovic B, Jin X, He X, Wang M, Silvestre C. Economic and humanistic burden of osteoarthritis: a systematic review of large sample studies. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(11):1087-100.

33. Birtwhistle R, Morkem R, Peat G, Williamson T, Green ME, Khan S, et al. Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *CMAJ open*. 2015;3(3):E270.

34. Atik OS. Is subchondral bone the crucial point for the pathogenesis and the treatment of osteoarthritis? *Eklemler hastalıkları ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery*. 2014;25(1):1. Epub 2014/03/22. doi: 10.5606/ehc.2014.01. PubMed PMID: 24650376.

35. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(9):152.

36. Sandell LJ. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(2):77-89.

37. Hügle T, Geurts J. What drives osteoarthritis?—synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatology*. 2016:kew389.

38. Gu Y-T, Chen J, Meng Z-L, Ge W-Y, Bian Y-Y, Cheng S-W, et al. Research progress on osteoarthritis treatment mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;93:1246-52.

39. Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of Circulatory Disturbances in Subchondral Bone to the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2017;19(8):49.

40. Glyn-Jones S, Palmer A, Agricola R, Price A, Vincent T, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2015;386(9991):376-87.

41. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013;40(4):821-36.

42. Atik OS. The role of metabolomics in osteoarthritis for early diagnosis, monitoring prognosis and treatment. *Eklemler hastalıkları ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery*. 2015;26(1):1. Epub 2015/03/06. doi: 10.5606/ehc.2015.01. PubMed PMID: 25741911.

43. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2012;85(1).

44. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2016;474(8):1886-93. doi: 10.1007/s11999-016-4732-4. PubMed PMID: 26872913; PubMed Central PMCID: PMC4925407.

45. Nayak N, C Khedkar C, Khedkar C, Khedkar G. Osteoporosis 2016. 181-5 p.

46. Golchin MM, Heidari L, Ghaderian SMH, Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A silent disease with complex genetic contribution. *Journal of Genetics and Genomics*. 2016;43(2):49-61.

47. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Archives of Osteoporosis*. 2014;9(1):182. doi: 10.1007/s11657-014-0182-3.

48. WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in

osteoporosis. WHO, Geneva. (1998);p 59.

49. S. B. Osteoporozun patogenezi; . Kutsal YG(ed) Osteoporoz Roche. 1998.;33-35.

50. C. Y. Osteoporozun etiopatogenezi; . *Aktüel Tıp Dergisi*. 1997.; 2(8); 451-459.

51. Hedlund LR, Gallagher JC. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res*. 1989;4(4):639-42. doi: 10.1002/jbmr.5650040423. PubMed PMID: 2816509.

52. Kaya T ÖN, Günaydın R. . Postmenopozal Kadınlarda Lomber Omurga ve Femur Kemik Mineral

Yogunluğu ile Hasta Yaşı Arasındaki İlişki. . *Turk J Osteoporos*. 2003; ; 9(3): 105-108.

53. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med*. 1984;311(20):1273-5. doi: 10.1056/NEJM198411153112002. PubMed PMID: 6493283.

54. Paker N SMB, Tekdös D, Kaya B ve ark. Osteoporoz Dünyasından Postmenopozal Kemik Kaybı Olan Kadınlarda Kemik

Döngüsü. . *Turk J Osteoporos*. 2005;;4: 155-158.

55. Lenchik L, Sartoris DJ. Orthopedic aspects of metabolic bone disease. *Orthop Clin North Am*. 1998;29(1):103-34. PubMed PMID: 9405780.

56. Wasaha S, Angelopoulos FM. What every woman should know about menopause. *Am J Nurs*. 1996;96(1):24-32; quiz 3. PubMed PMID: 8546184.

57. Williams FM, Spector TD. The genetics of osteoporosis. *Acta Reumatol Port*. 2007;32(3):231-40. PubMed PMID: 17940498.

58. Peck WA. Estrogen therapy (ET) after menopause. *J Am Med Womens Assoc* (1972). 1990;45(3):87-90. PubMed PMID: 2335696.

59. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ*. 1990;301(6755):790-3. PubMed PMID: 2224267; PubMed Central PMCID: PMC1663928.

60. Yu Q, Lin S, He F, Li B, Lin Y, Zhang T, et al. Clinical manifestations of low bone mass in amenorrhea patients with elevated follicular stimulating hormone. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(9):1376-9. PubMed PMID: 12411116.

61. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest*. 1982;69(6):1302-9. PubMed PMID: 7085876; PubMed Central PMCID: PMC370203.

62. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1186-94. doi: 10.1172/JCI28550. PubMed PMID: 16670759; PubMed Central PMCID: PMC1451218.

63. Karahan G YN, Karaoglan B. The Relationship Between Spine and Femoral Bone Mineral

Density Each Other and Age of Women Patients Who Applies Our Hospital. *Turk J Osteoporos*. 2004;;10(3): 102-106.

64. Martin AD, Houston CS. Osteoporosis, calcium and physical activity. *CMAJ*. 1987;136(6):587-93. PubMed PMID: 3545420; PubMed Central PMCID: PMC1491904.
65. Özdemir F DD, Güldiken S, Türe M. . Kadınların Yasam Tarzı ve Egzersiz Alışkanlıklarının Postmenopozal Dönemdeki Kemik Mineral Yoğunluklarına Etkisi. *Turk J Osteoporos*. 2003;;9(2).
66. McCulloch RG, Bailey DA, Houston CS, Dodd BL. Effects of physical activity, dietary calcium intake and selected lifestyle factors on bone density in young women. *CMAJ*. 1990;142(3):221-7. PubMed PMID: 2302613; PubMed Central PMCID: PMC1451609.
67. McKnight A, Steele K, Mills K, Gilchrist C, Taggart H. Bone mineral density in relation to medical and lifestyle risk factors for osteoporosis in premenopausal, menopausal and postmenopausal women in general practice. *Br J Gen Pract*. 1995;45(395):317-20. PubMed PMID: 7619589; PubMed Central PMCID: PMC1239268.
68. Yahata Y, Aoyagi K, Okano K, Yoshimi I, Kusano Y, Kobayashi M, et al. Metacarpal bone mineral density, body mass index and lifestyle among postmenopausal Japanese women: relationship of body mass index, physical activity, calcium intake, alcohol and smoking to bone mineral density: the Hizen-Oshima study. *Tohoku J Exp Med*. 2002;196(3):123-9. PubMed PMID: 12002268.
69. Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *S Afr Med J*. 1996;86(9):1081-4. PubMed PMID: 8888774.
70. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int*. 1996;6(2):120-6. PubMed PMID: 8704349.
71. Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J Nutr*. 2007;137(11 Suppl):2507S-12S. PubMed PMID: 17951494.
72. Miggiano GA, Gagliardi L. [Diet, nutrition and bone health]. *Clin Ter*. 2005;156(1-2):47-56. PubMed PMID: 16080661.
73. Tucker KL. Dietary intake and bone status with aging. *Curr Pharm Des*. 2003;9(32):2687-704. PubMed PMID: 14529541.
74. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ*. 1993;306(6891):1506-9. PubMed PMID: 8518677; PubMed Central PMCID: PMC1677960.
75. Hogan HA, Argueta F, Moe L, Nguyen LP, Sampson HW. Adult-onset alcohol consumption induces osteopenia in female rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(5):746-54. PubMed PMID: 11371724.
76. Hemenway D, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Speizer FE. Fractures and lifestyle: effect of cigarette smoking, alcohol intake, and relative weight on the risk of hip and forearm fractures in middle-aged women. *Am J Public Health*. 1988;78(12):1554-8. PubMed PMID: 3189632; PubMed Central PMCID: PMC1349734.
77. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5681-5. doi: 10.1210/jcem.86.12.8066. PubMed PMID: 11739419.

78. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2007;11(7):iii-iv, ix-xi, 1-231. PubMed PMID: 17311734.
79. Khosla S, RBL, Melton III L. . *Osteoporosis Etiology, Diagnosis and Management.* J; Clinical spectrum; Riggs BL, Melton III LJ(eds) , Lippincott – Raven, . 1990.;205-223.
80. Riggs BL, Melton III LJ. Type I / Type II Model for involutional osteoporosis. . In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis, San Diego, Academic Press.* . 2001;:(Vol 2) 49-58.
81. V. S. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. . In: Kutsal YG, ed *Osteoporoz İstanbul.* 2002;;104-118.
82. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis F. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17. PubMed PMID: 11193237.
83. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):192-202. PubMed PMID: 10824234.
84. Ralston SH. Bone densitometry and bone biopsy. Best practice & research *Clinical rheumatology.* 2005;19(3):487-501. Epub 2005/06/09. doi: 10.1016/j.berh.2004.11.008. PubMed PMID: 15939371.
85. Garnero P, DP. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis San Diego, Academic Press.* 2001;:(Vol 2)459-78.
86. G. KY. Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometre. Kutsal YG(ed) *Osteoporoz Roche.* 1998.;81-103,.
87. D. S. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Hipokrat Lokomotor Dergisi.* 1997.;1(4); 9-15.
88. Karadavut Kİ BA, Çakçı A. . Osteoporozun tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Geriatrici* 2002;;5(3): 115-122.
89. GF. K. Clinical use of bone densitometry. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis, San Diego, Academic Press.*,. 2001;:(Vol 2)433-458.
90. M. K. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis, San Diego, Academic Press.* . 2001;:(Vol 2)403-9.

91. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM, Licata AA, Shewmon DA. Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):651-4. doi: 10.1002/art.10787. PubMed PMID: 12522840.
92. D. S. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri*

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2002; ;2:17-27.

93. Tokgoz N, Akdeniz M, Ucar M, Kilic K, Celik A. Is quantitative magnetic resonance imaging valuable in the assessment of trabecular bone structure in osteoporosis? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2013;24(1):2-6. doi: 10.5606/ehc.2013.02. PubMed PMID: 23441733.

94. Yoon DS, Lee YK, Ha YC, Kim HY. Inadequate Dietary Calcium and Vitamin D Intake in Patients with Osteoporotic Fracture. *J Bone Metab.* 2016;23(2):55-61. doi: 10.11005/jbm.2016.23.2.55. PubMed PMID: 27294077; PubMed Central PMCID: PMC4900961.

95. Atik OS. Is vitamin D2 better than vitamin D3? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2012;23(2):61. PubMed PMID: 22765481.

96. Foundation. NO. Clinician's Guide to Prevention

and Treatment of Osteoporosis. . Washington, DC: National

Osteoporosis Foundation. 2013.

97. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023. PubMed PMID: 23177553.

98. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med.* 2013;11:303. doi: 10.1186/1479-5876-11-303. PubMed PMID: 24330728; PubMed Central PMCID: PMC3874605.

99. Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):593-604. PubMed PMID: 22220306.

100. Mbekeani JN, Slamovits TL. Bisphosphonate-induced orbital inflammation. *J Neuroophthalmol.* 2010;30(2):205-6; author reply 6. doi: 10.1097/WNO.0b013e3181e08c3e. PubMed PMID: 20523198.

101. Sharma NS, Ooi JL, Masselos K, Hooper MJ, Francis IC. Zoledronic acid infusion and orbital inflammatory disease. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1410-1. doi: 10.1056/NEJMc0803366. PubMed PMID: 18815406.

102. Atik OS. What do we know about the ocular adverse effects associated with intravenous bisphosphonates? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2011;22(1):1. PubMed PMID: 21417978.

103. Atik OS, Ozturk AM, Kunat C, Cetinkaya M, Kaptan Y. Do atypical femoral fractures in patients with prolonged alendronate treatment heal? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2014;25(1):52-5. doi: 10.5606/ehc.2014.11. PubMed PMID: 24650386.

104. Atik OS, Suluova F, Gormeli G, Yildirim A, Ali A. Insufficiency femoral fractures in patients undergoing prolonged alendronate therapy. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2010;21(1):56-9. PubMed PMID: 20302562.

105. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):181-94, vii-viii. PubMed PMID: 12699298.

106. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal

- osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3109-15. doi: 10.1210/jcem.85.9.6777. PubMed PMID: 10999794.
107. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604-10. doi: 10.1056/NEJM200008313430902. PubMed PMID: 10979796.
108. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):202-11. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W. PubMed PMID: 11212161.
109. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91. PubMed PMID: 10663363.
110. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2005;37(5):651-4. doi: 10.1016/j.bone.2005.05.004. PubMed PMID: 16126016.
111. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, et al. Extraskelletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int.* 2012;23 Suppl 1:S1-23. doi: 10.1007/s00198-011-1891-8. PubMed PMID: 22311111; PubMed Central PMCID: PMC3273686.
112. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312. PubMed PMID: 17476007.
113. Cengiz O, Polat G, Karademir G, Tunc OD, Erdil M, Tuncay I, et al. Effects of Zoledronate on Mortality and Morbidity after Surgical Treatment of Hip Fractures. *Adv Orthop.* 2016;2016:3703482. doi: 10.1155/2016/3703482. PubMed PMID: 27092280; PubMed Central PMCID: PMC4820612.
114. Ellis AJ, Hendrick VM, Williams R, Komm BS. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview. *Expert opinion on drug safety.* 2015;14(6):921-34. Epub 2015/05/06. doi: 10.1517/14740338.2015.1014799. PubMed PMID: 25936229.
115. Bartl R FB. Osteoporoz Teshis Korunma Tedavi,. Çev: Tan AA, 1 Baskı, Ortadoğu Yayıncılık, Ankara 2006.
116. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric.* 2012;15(6):513-23. doi: 10.3109/13697137.2012.688079. PubMed PMID: 22853318; PubMed Central PMCID: PMC3793274.
117. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(7):949-56. doi: 10.1517/14656566.2013.782002. PubMed PMID: 23521229.
118. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25(8):1886-94. doi: 10.1002/jbmr.81. PubMed PMID: 20222106; PubMed Central PMCID: PMC4445722.

119. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. PubMed PMID: 19671655.
120. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:435-48. doi: 10.2147/DDDT.S31504. PubMed PMID: 23807838; PubMed Central PMCID: PMC3686324.
121. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem.* 2009;284(1):575-84. doi: 10.1074/jbc.M801668200. PubMed PMID: 18927086.
122. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(3):127-39. doi: 10.1177/1759720X13483187. PubMed PMID: 23858336; PubMed Central PMCID: PMC3707343.
123. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):1115-22. doi: 10.1007/s00198-011-1847-z. PubMed PMID: 22124575; PubMed Central PMCID: PMC3277702.
124. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(10):1417-23. doi: 10.1016/j.bcp.2013.03.002. PubMed PMID: 23500550.
125. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):311-25. doi: 10.1210/jc.2011-2332. PubMed PMID: 22238383; PubMed Central PMCID: PMC3275361.
126. Huang TW, Chuang PY, Lin SJ, Lee CY, Huang KC, Shih HN, et al. Teriparatide Improves Fracture Healing and Early Functional Recovery in Treatment of Osteoporotic Intertrochanteric Fractures. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3626. doi: 10.1097/MD.0000000000003626. PubMed PMID: 27175673; PubMed Central PMCID: PMC4902515.
127. Lou S, Lv H, Wang G, Zhang L, Li M, Li Z, et al. The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6040379. doi: 10.1155/2016/6040379. PubMed PMID: 27429980; PubMed Central PMCID: PMC4939202.
128. Ulrich D, Van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone.* 1999;25(1):55-60.
129. Koehne T, Vettorazzi E, Küsters N, Lüneburg R, Kahl-Nieke B, Püschel K, et al. Trends in trabecular architecture and bone mineral density distribution in 152 individuals aged 30–90years. *Bone.* 2014;66:31-8.
130. Stewart A, Black A, Robins S, Reid D. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *The Journal of rheumatology.* 1999;26(3):622-6.
131. Burger H, van Daele PL, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density

and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis & Rheumatology*. 1996;39(1):81-6.

132. Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(2):97-103.

133. Im G-I, Kim M-K. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2014;32(2):101-9.

134. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV, Spector TD. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2002;46(1):92-9.

135. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging clinical and experimental research*. 2003;15(5):426-39.

136. Roux C, Richette P. Impact of treatments for osteoporosis on osteoarthritis progression. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23 Suppl 8:S881-3. Epub 2012/11/28. doi: 10.1007/s00198-012-2168-6. PubMed PMID: 23179573.

137. Davis AJ, Smith TO, Hing CB, Sofat N. Are bisphosphonates effective in the treatment of osteoarthritis pain? A meta-analysis and systematic review. *PloS one*. 2013;8(9):e72714. Epub 2013/09/12. doi: 10.1371/journal.pone.0072714. PubMed PMID: 24023766; PubMed Central PMCID: PMC3762823.

138. Walsh DA, Chapman V. Bisphosphonates for osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(5):128. Epub 2011/10/15. doi: 10.1186/ar3448. PubMed PMID: 21996085; PubMed Central PMCID: PMC3308068.

139. Yang W, Zhuo Q, Chai W, Chen J, Sun C, Wang Y. Bisphosphonates for osteoarthritis. *The Cochrane Library*. 2013.

140. Laslett LL, Kingsbury SR, Hensor EM, Bowes MA, Conaghan PG. Effect of bisphosphonate use in patients with symptomatic and radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):824-30. Epub 2013/04/16. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202989. PubMed PMID: 23585518.

141. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2012;4(5 Suppl):S10-9. Epub 2012/06/01. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007. PubMed PMID: 22632687.

142. Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:1629-36. Epub 2014/10/07. doi: 10.2147/cia.s64625. PubMed PMID: 25284996; PubMed Central PMCID: PMC4181449.

143. Feresin RG, Johnson SA, Elam ML, Jo E, Arjmandi BH, Hakkak R. Effects of obesity on bone mass and quality in ovariectomized female Zucker rats. *Journal of obesity*. 2014;2014:690123. Epub 2014/10/14. doi: 10.1155/2014/690123. PubMed PMID: 25309751; PubMed Central PMCID: PMC4189520.

144. Thomsen JS, Jensen MV, Niklassen AS, Ebbesen EN, Bruel A. Age-related changes in vertebral and iliac crest 3D bone microstructure--differences and similarities. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the*

- USA. 2015;26(1):219-28. Epub 2014/08/29. doi: 10.1007/s00198-014-2851-x. PubMed PMID: 25164697.
145. Thomsen JS, Niklassen AS, Ebbesen EN, Bruel A. Age-related changes of vertical and horizontal lumbar vertebral trabecular 3D bone microstructure is different in women and men. *Bone*. 2013;57(1):47-55. Epub 2013/08/01. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.025. PubMed PMID: 23899636.
146. Chen H, Washimi Y, Kubo KY, Onozuka M. Gender-related changes in three-dimensional microstructure of trabecular bone at the human proximal tibia with aging. *Histology and histopathology*. 2011;26(5):563-70. Epub 2011/03/25. doi: 10.14670/hh-26.563. PubMed PMID: 21432771.
147. Bultink IE, Lems WF. Osteoarthritis and osteoporosis: what is the overlap? *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):328. Epub 2013/03/20. doi: 10.1007/s11926-013-0328-0. PubMed PMID: 23508809.
148. Roman-Blas JA, Herrero-Beaumont G. Targeting subchondral bone in osteoporotic osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(6):494. Epub 2015/02/11. doi: 10.1186/s13075-014-0494-0. PubMed PMID: 25664969; PubMed Central PMCID: PMC4337185.
149. Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *Osteoporosis International*. 2012;23(8):847-51.
150. Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochemical pharmacology*. 2012;83(3):315-23.
151. Atik OS, Erdogan D, Seymen CM, Bozkurt HH, Kaplanoglu GT. Is there crosstalk between subchondral bone, cartilage, and meniscus in the pathogenesis of osteoarthritis? *Eklemler hastaliklari ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery*. 2016;27(2):62-7. Epub 2016/08/09. doi: 10.5606/ehc.2016.14. PubMed PMID: 27499316.

