

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NAMAZIN OSTEOARTRİT VE OSTEOPOROZ ÜZERİNE ETKİSİ

ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Sema Yılmaz

Ankara / 2006

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NAMAZIN OSTEOARTRİT VE OSTEOPOROZ ÜZERİNE ETKİSİ

ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Sema Yılmaz

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hamide Kart-Köseoğlu

Ankara / 2006

TEŞEKKÜR

Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimimdeki katkıları için Romatoloji Bilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. A.Eftal Yücel'e, eğitimim ve tez çalıŐmamın her aŐamasında büyük desteğini gördüğüm Doç. Dr. Hamide Kart Köseoğlu'na, grafileleri benimle birlikte değerlendiren Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Uz. Dr. Özgen Güler'e, olguların toplanmasında yardımcı olan Romatoloji Bilim Dalı araştırma görevlilerinden Uz. Dr. Tolga Enver Yüçetürk'e ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarım Uz. Dr. Didem Arslan, Uz. Dr. Orhan Eren, Uz. Dr. Müge Aydın Tufan ve Uz. Dr. Murat Genç'er'e, tez çalıŐmamın istatistiksel analizinin yapılmasında emeği geçen Dr. Zübeyde Arat'a, eğitimim süresince her türlü olanağı sağlayan Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a ve beni her konuda destekleyen aileme teşekkür ederim.

Uz. Dr. Sema Yılmaz

ÖZET

İslamiyetin beş şartından biri olan namaz, tekrarlayıcı hareketler eşliğinde dua okuyarak yapılan bir ibadet şeklidir. Namaz; sabah, öğlen, ikindi, akşam ve yatsı olmak üzere her gün beş defa kılınır. Ek olarak erkekler cuma ve bayram namazı, ile cenaze namazı kılmakla yükümlüdür. Bu çalışmadaki amaç, düzenli günde beş vakit namaz kılan hastalarda, tekrarlayıcı hareketlerden oluşan namazın diz ve kalça osteoartriti ile osteoporoz üzerine etkisini araştırmaktır. Bu prospektif çalışmaya en az 10 yıl namaz kılan 46 hasta ve kontrol grubu olarak namaz kılmayan 40 hasta alındı. Her hasta standart sorgulama formu ile değerlendirildi, eklem muayeneleri yapıldı ve çeşitli laboratuvar parametreleri çalışıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların ön-arka karşılaştırmalı kalça ve diz (ayakta) grafileri çekildi. Grafiler, birbirinden bağımsız iki farklı araştırmacı tarafından değerlendirildi, önce Kellgren ve Lawrence (K&L) evrelemesine göre puanlandırıldı, daha sonra eklem aralıkları çelik cetvel kullanılarak ölçüldü ve milimetrik olarak en yakın değerler kaydedildi. Tüm hastaların lumbal ve femur bölge kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüldü. Bu çalışmada, namaz kılan hastalarda Heberden nodülü, Bouchard nodülü ve karpometakarpal hastalık daha fazla bulundu. K&L evrelendirilmesi ile diz ve kalça eklem aralığı ölçümleri, namaz kılan ve kılmayan hastalar arasında farklılık göstermedi. Lumbal bölge kemik mineral yoğunluğu namaz kılanlarda düşük saptandı. Kadın cinsiyeti, yaş, Heberden ve Bouchard nodülü ile düşük lumbal KMY arasında anlamlı ilişki saptandı. Sonuç olarak, namazın diz ve kalça osteoartriti üzerine etkisinin olmadığı, el osteoartriti ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Namaz kılanlarda lumbal KMY'da azalma saptandı, bu konuda gelecekte yapılacak olan çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Namaz, osteoartrit, osteoporoz

ABSTRACT

Namaz is one kind of worship that composed of repetitive action during praying in Islam. Namaz is performed regularly five times a day in the early morning, noon, mid-afternoon, sunset and evening, in addition only male are responsible to perform friday, bairams and death ceremonies namaz. The aim of this study was to search the effect of this repetitive action on knee, hip osteoarthritis and osteoporosis. Forty-six patients who had been performed namaz at least for 10 years, and 40 patients who had not performed namaz were included in this prospective study. Each patient was evaluated with standard questionnaire form, joint examination was done and various laboratory parameters were studied. Anterior-posterior radiography of the pelvis and weight-bearing knees of each patient were examined. Each film was evaluated by two investigators separately and first scored by using Kellgren and Lawrence (K&L) scale, then the width of the joint space of hips and knees were measured directly using a steel ruler and recorded to the nearest half milimeter. Bone mineral density (BMD) of spine and femur was measured. In this study, patients having Heberden's nodules, Bouchard's nodules, carpometacarpal disease were frequent in worshiper group. Joint space width measurements and assessment according to K&L scale did not differ between worshipers and non-worshipers. BMD of spine was decreased in worshipers and also decreased with patients having Heberden's nodules, Bouchard's nodules, female gender and age. As a conclusion, namaz has no effect on knee and hip osteoarthritis, may be related with hand osteoarthritis. It seems to have negative effect on lumbal BMD, but further investigations are needed.

Key Words: Namaz, osteoarthritis, osteoporosis

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT AND KEY WORDS)	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Osteoartrit	3
2.2. Osteoporoz.....	17
2.3. Namaz.....	37
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	39
3.1. Çalışma Planı.....	39
3.2. Hasta Seçim Ölçütleri ve Çalışma Protokolü	39
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR DİZİNİ

- ALP:** Alkalen fosfotaz
BMC: Kemik mineral içeriği
BMP: Kemik morfogenetik protein
Ca: Kalsiyum
COL 2: Tip II kollagen
CPPD: Kalsiyum pirofosfat dihidrat
CRP: C reaktif protein
DEXA: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
DM: Diabetes mellitus
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
GMCSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GnRH agonistleri: Gonodotropin salıverici hormon agonistleri
IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü
IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
IL: İnterlökin
K&L: Kellgren Lawrence
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
MMP: Metalloproteaz
NO: Nitrik oksid
OA: Osteoartrit
OP: Osteoporoz
OPG: Osteoprotogerin
P: Fosfor
PG: Prostaglandin
PTH: Paratiroid hormonu
RA: Romatoid artrit
SD: Standard sapma
TGF: Transforme edici büyüme faktörü
TIMP: Metalloproteaz doku inhibitörleri
TNF: Tümör nekroz faktör
TSH: Tiroid stimulan hormon
VDR: Vitamin D reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Diz eklem aralığı ölçümleri.....	41
Şekil 3.2 Kalça eklem aralığı ölçümleri	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Namaz kılan ve kılmayan hastaların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi	43
Tablo 4.2 Namaz kılan ve kılmayan hastaların romatolojik muayene bulgularına göre değerlendirilmesi	44
Tablo 4.3 Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sağ diz için K&L evrelendirilmesi.....	45
Tablo 4.4 Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sol diz için K&L evrelendirilmesi.....	45
Tablo 4.5 Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sağ kalça için K&L evrelendirilmesi.....	46
Tablo 4.6 Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sol kalça için K&L evrelendirilmesi.....	46
Tablo 4.7 Her iki araştırmacının eklem aralığı ölçümlerinin ortalama ve güven aralığı değerleri.....	47
Tablo 4.8 Namaz kılan ve kılmayan hastaların diz ve kalça eklem aralığı ölçümlerinin ortalama değerleri	48
Tablo 4.9 Namaz kılan ve kılmayan kadın hastaların lumbal bölge ve femur boynu KMY'na göre sınıflandırılması	50
Tablo 4.10 Namaz kılan ve kılmayan erkek hastaların lumbal bölge ve femur boynu KMY'na göre sınıflandırılması	50
Tablo 4.11 Namaz kılan ve kılmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri.....	51

1. GİRİŞ

Osteoartrit (OA), gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte sıklığı artan ve kas-iskelet sistemi sorunlarının başında gelen önemli bir sağlık sorunudur. Yaşlılarda ölüm sıklığı ve sakatlığın en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Osteoartrit, sadece yaşlanmanın ve kıkırdak bozulmasının basit bir sonucu olarak kabul edilmemektedir. Günümüzde eklem bütünlüğü, genetik faktörler, lokal enflamasyon, mekanik yükler, hücrel ve biyokimyasal süreçler gibi çok sayıda faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan, eklem kıkırdağında hasarla sonuçlanan karmaşık bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Osteoartrit gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, şişmanlık, genetik, meslek, spor etkinlikleri, travma, hipermobilité, osteoporoz olmaması, kas güçsüzlüğü, derin duyuşal bozukluk, akromegali ve kalsiyum kristal depo hastalığı yer almaktadır. İnsanlarda tekrarlayıcı hareketlerin yoğun olduğu mesleklerde, çok kullanılan ve mekanik yük binen eklemlerde OA'in daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yol işçilerinde ve dizlerini bükerek çalışanlarda diz OA'i, kolları ile ağır iş yapan işçilerde dirsek OA'i, pamuk işçilerinde el OA'i, çiftçilerde kalça OA'i ve kömür madencilerinde diz ve vertebra OA'i sık görülmektedir (1). Ayrıca bazı spor türlerinin belirli eklemlerde OA gelişimini hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Futbolcularda diz ve ayak bileği, jimnastikçilerde omuz, el bileği ve dirsek, güreşçilerde servikal vertebra, diz ve dirsek OA'nin daha sık olduğu bildirilmiştir (2).

Osteoporoz (OP), kemik kitlesinde azalma ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılğanlığının arttığı ve kırık riskinin yükseldiği ilerleyici, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporozla bağlı kırıklar, gittikçe artan bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta, ciddi mali kayıplara yol açan sağlıksızlık ve ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (3).

Osteoporoz gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, genetik, vücut tipi, düşük kemik kitlesi, doğurganlıkla ilişkili durumlar, beslenme alışkanlığı, aşırı alkol ve kafein tüketimi, sigara, hareketsizlik, organ nakli, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar yer almaktadır. Doruk kemik kitlesinin oluşumunda egzersizin olumlu etkileri gösterilmiştir. Yaşlı bireylerde, egzersizin yaşa bağlı kemik kitlesindeki kaybı geciktirdiği ve düşme sonucu gelişen hasarı azalttığı rapor edilmiştir (4). Uzun mesafe koşucularında, balerinlerde ve tenisçilerde kemik kitlesi fazla saptanırken; uzun süre yatma zorunluluğu olan bireylerde kemik kitlesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Namaz, Müslümanlara özgü, günün be değişik saatinde gerçekleştirilen dua okuma ve düzenli tekrarlayıcı hareketlerden oluşan ibadet Şeklidir. Namazın osteoartrit ve osteoporoz ile ilişkisine yönelik literatürde veri bulunmamaktadır.

Bu ibadet Şekli içinde tekrarlayıcı hareketler yer aldığı için, bu çalışmada namaz ile kalça, diz osteoartriti ve osteoporoz arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA), en sık görülen romatizmal hastalıktır. Günümüzde yaşam süresinin uzaması, şişmanlığın artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması ile toplum sağlığı açısından önemi daha da artmıştır. Eskiden OA yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan dejeneratif bir eklem hastalığı olarak düşünülürdü. Günümüzde ise OA, eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte yıkım ve onarım arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen etkin ve dinamik bir hastalık süreci olarak tanımlanmaktadır (5). Eklem kıkırdağı ve çevresindeki dokularda metabolik, biyokimyasal ve yapısal değişikliklere yol açan yük taşıyan eklemlerde hasar ve yapısal bozukluğa neden olan bir patolojidir.

Osteoartrit, klinik olarak eklemda ağrı, bölgesel duyarlılık, hareket kısıtlılığı, kreptasyon ve bazen hafif enflamasyon bulguları ile karakterizedir. Osteoartritin en çok etkilediği eklemler; el, omuz, kalça, diz ve servikal, lumbosakral vertebranın faset eklemleridir (6).

Osteoartritin tanısında radyolojik görüntüleme önemli bir yer tutmaktadır. Osteoartritte direkt grafilerde eklem aralığında daralma, osteofit oluşumu, subkondral kemikte skleroz, kist oluşumu ve kemik sınırlarında anormallikler görülür (7). Osteoartritte klinik belirtiler ile radyolojik bulgular arasında her zaman anlamlı bir ilişki olmayabilir (7,8). Radyolojik olarak OA saptanan hastaların çoğunda OA bulguları görülmez (9).

Epidemiyoloji

Osteoartrit, dünyada en sık görülen romatizmal hastalık olup, fiziksel özürüllüğün en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Osteoartritin yol açtığı sağlıksızlık durumu ciddi boyutlardadır ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 50 yaş üzeri erkeklerde iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sıklıkta iş kaybı nedenidir. Romatoid artritinden daha fazla hastanede yatış gerektirmektedir (10).

Osteoartritin yaygınlığına yönelik yapılan çalışmaların sonuçları, incelenen nüfusun yaş dağılımına, değerlendirme yöntemine ve kullanılan tanı ölçütlerine göre farklılık göstermektedir. Osteoartrit yaygınlığı yaşlanmayla birlikte artar. Otuz yaş altındaki

bireylerde %1, 40 yaş üzerinde %10, 60-70 yaş arasındaki bireylerde %50 ve 70 yaş üzerindeki bireylerde %80 oranında OA görülmektedir (11-14).

Otopsi çalışmaları, OA'in patolojik özellikleri ve yaygınlığı ile ilgili bilgiler vermektedir. Heine, 1926'da 1000 kişilik bir otopsi serisinde 65 yaş üzerindeki çoğu insanda kıkırdak zedelenmesini göstermiştir (15). Sonraki yıllarda yapılan araştırmalar, 70-80 yaşlarında ölen kadınların %70'inin ve erkeklerin %60'ının dizlerinde kıkırdak erozyonu, subkondral değişiklik ve osteofit varlığını ortaya koymuştur (12,13).

Radyografik OA yaygınlığı, ABD ve Hollanda'da yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarla araştırılmıştır. ABD'de, 25-34 yaşları arasındaki bireylerde OA'te ciddi radyolojik bulgular % 1 oranında saptanırken, 75 yaş üzerindeki bireylerde bu oran %30 bulunmuştur. El ve diz OA'inin kadınlarda, erkeklere oranla daha sık olduğu saptanmıştır. Kalça OA'i, diz OA'ne göre daha az görülürken, yaygınlık oranları kadın ve erkeklerde birbirine yakın bulunmuştur (16). Hollanda'da, 60-70 yaşları arasındaki kadınlarda el ve ayak OA'in ciddi radyolojik bulguları %75 oranında bulunurken, 40 yaş üzerinde % 10-20 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada, diz OA'i, el ve ayak OA'den daha az görülmüştür (11).

Osteoartrit yaygınlığı cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde, 50 yaş altındaki kadın ve erkeklerde el, ayak ve diz OA'i benzer sıklıkta görülmesine rağmen 50 yaş üzerindeki kadınlarda bu bölgelerde OA daha sık görülmektedir. Kalça OA'nin her iki cinsten benzer oranlarda görüldüğü bildirilmekle birlikte erkeklerde daha sık olduğu kabul edilmektedir. (11).

Osteoartrit yaygınlığı coğrafik ve etnik farklılıklar açısından değerlendirildiğinde, Avrupa ülkelerinde ve ABD'de el ve diz OA'i açısından önemli bir fark bulunmamıştır (17). Bununla birlikte ABD'de yaşayan Pimalarda ve Karaayaklı kızılderililerde el OA'inin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (18). Afrikalı ve Amerikalı siyah kadınlarda diz OA'inin beyaz kadınlara oranla daha sık olduğu rapor edilmiştir (19). Nijerya ve Liberya'da Afrikalı siyahlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, Jamaikalı siyahlarda olduğu gibi Heberden nodüllerinin daha düşük yaygınlık gösterdiği saptanmıştır (20). Afrikalı siyahlar, Hintliler ve Hong Kong Çinlileri ile yapılan diğer bir çalışmada, kalça OA'i diğer toplumlara göre daha düşük oranda bulunmuştur (21). Bunun nedeni, bu toplumlarda doğumsal kalça hastalıklarının daha düşük oranda görülmesine ve sürekli çömelme alışkanlığının kalça eklemi olumlu yönde etkileyerek eklem hareket aralığını korumasına bağlanmıştır (21-24).

Osteoartrit sıklığına yönelik yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, Kallman ve arkadaşlarının 200 erkekte yaptıkları radyolojik değerlendirme ve 20 yıllık izlemi kapsayan çalışmaları dikkat çekicidir. Kellgren Lawrence (K&L) radyolojik değerlendirmesini ve bireysel özellikleri içeren skalaları kullanarak yaptıkları izlemde OA sıklığını yılda %4 olarak rapor etmişlerdir (25). Sıklığın, yaşla birlikte arttığını ve en yaşlı grupta yer alan bireyler arasında her yıl %10'lara ulaştığını belirtmişlerdir (25). Mayo Kliniği'nde tıbbi kayıtların incelenmesiyle yapılan bir çalışmada, diz ve kalça OA sıklığının yaş ve cinsiyete bağlı değişmekle birlikte, dizde 100.000'de 163.8, kalçada 47.3 hasta yılı olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde yaşla birlikte belirli bir artış gözlenirken, kadınlarda menopoza sonrası bir plato çizmektedir. 65 yaş üzerinde OA riskinin her iki cinsde de eşitlenerek hızlandığı gösterilmiştir (26). ABD'nin kuzey bölgesinde yapılan diğer bir çalışmada ise, diz, kalça ve el OA'i sıklığı sırasıyla 100.000'de 240, 88 ve 100 hasta yılı olarak saptanmıştır (27).

Etioyopatogenez

Osteoartritin etiyopatogenezini oldukça karmaşık olup halen bu konuyla ilgili tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Yakın zamana kadar OA, yaşlanmanın kaçınılmaz sonucu olarak gelişen ve temel patogenetik mekanizmanın 'aşınma ve yırtılma' olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak değerlendirilmekteydi. Günümüzde OA, çeşitli biyokimyasal ve mekanik nedenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın birarada bulunduğu metabolik olarak etkin ve değişken bir süreç olarak düşünülmektedir (28).

Osteoartritte ilk patolojik değişikliklerin eklem kıkırdağında veya subkondral kemikte başladığını ileri süren iki farklı görüş bulunmaktadır. En çok kabul gören birinci görüşe göre, eklem kıkırdağındaki değişiklikler, diğer lezyonlara öncülük etmektedir (29). Bu olay iki farklı düzenek ile gelişebilmektedir. Başlangıçta eklem kıkırdağındaki biyomateryal bozukluğuna bağlı oluşan eklem kıkırdağı hasarı, eklem normal yüklenmesinde bile kıkırdak matriksinde zorlanmaya neden olur. Bu biyomekanik bozulma, eklemde erkenden OA gelişmesine katkıda bulunur. Okronotik kıkırdak ve tip II kollajen gen kusuru bu gruba örnek oluşturmaktadır (30).

Sağlam olan eklem kıkırdağı, tekrarlayan mikrotravmalar veya tek bir makrotravma sonucu mekanik zorlanmalara bağlı olarak hasar görür. Kondrositlerin yaralanması sonucu açığa çıkan parçalayıcı enzimler, matrikste enzimatik yıkıma yol açarak kıkırdak hasarı oluşturur. Yapılan son çalışmalar, bu enzimatik yıkımın OA gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermektedir (31-33).

İkinci görüşe göre eklem üzerine binen mekanik yüklenme, kıkırdaktan çok subkondral kemik tarafından emilmekte ve ilk değişiklikler subkondral kemikte başlamaktadır. Aşırı yüklenmeler sonucu, subkondral kemikte mikrokırıklar oluşmakta iyileşme; “*kallus*” oluşumu ve yeniden şekillenme (“*remodeling*”) ile sağlanmaktadır. Yeniden şekillenen subkondral kemik normalden daha sert olacağından emici etkisi azalır, mekanik yüklenme eklem kıkırdağına yoğunlaşarak kıkırdak hasarına yol açar (34).

Osteoartritteki kıkırdak yıkımında mekanik etkenlerin yanı sıra enzimlerin de etkin rol oynadığı bilinmektedir. Osteoartrit etiyopatogenezinde önemli rolü olan enzimler; metalloproteazlar (MMP), serin proteazlar, tiol proteazlar ve agreganazlardır (35).

Metalloproteazlar, hücre dışında etkinlik gösteren, nötral pH’de etkili olan ve etkin bölgelerinde çinko atomu taşıyan enzimlerdir (36). Osteoartritte önemli rol oynayan MMP’ler kollajenazlar, stromelizinler ve jelatinazlardır.

Kollajenazlar, OA’de kıkırdağın tip II kollajen yapısının bozulmasından sorumludur. Sağlam olan eklem kıkırdağında düşük düzeyde bulunurken OA’li eklemlerde düzeyin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, kollajenaz-1 (MMP-1), kollajenaz-2 (MMP-8) ve kollajenaz-3 (MMP-13)’in artmış düzeyi ile OA’li kıkırdaktaki patolojik zedelenme arasında olumlu bir ilişki saptanmıştır (37).

Stromelizinler, enflamasyona uğrayan sinovyal hücreler ve kondrositler tarafından salgılanır. Agregan moleküllerini ve tip II, IX, X, XI kollajen liflerini ayırabilirler. Kollajen liflerindeki enzimatik ayrılma kıkırdakta erozyon ve çatlamalara yol açmaktadır. Stromelizinlerin artmış düzeyi, OA’deki lezyonun histolojik şiddeti ile ilişkilidir. Ayrıca prokollajenazların etkinliğinden sorumlu enzim yolağında rol oynamaktadır (38-39).

Jelatinazlar, stromelizinin nötral formları olarak tanımlanmaktadır. Jelatinaz A (MMP 2) tip I kollajen liflerinin parçalanmasından, jelatinaz B (MMP 9) ilerleyici kıkırdak yıkımından sorumlu tutulmaktadır (40).

Metalloproteazların etkin formları, özgün olarak inhibitör etkileri olan MMP’ların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından baskılanır. Metalloproteazlar ile inhibitörleri arasındaki denge bozukluğu OA patogenezinde suçlanmaktadır. Osteoartritli eklem kıkırdağında yapılan çalışmalarda, MMP-3 ile TIMP-1 arasında ve MMP-2 ile TIMP-2 arasında ilişki gösterilmiştir (41).

Serin proteazlar (plazmin, plazminojen aktivatörleri), bağ dokusu proteinlerini parçalayabilirler. Ayrıca etkin olmayan enzim olarak salgılanan stromelizin ve kollajenazı etkin forma dönüştürürler (42). Yapılan çalışmalarda, OA’li kıkırdakta plazminojen

aktivatörü ve plazmin etkinliğinde artış olduğu saptanmış, ayrıca plazmin ile etkin kollajenaz arasında olumlu bir ilişki gösterilmiştir (43).

Tiol proteazlar (katepsin B, katepsin D): Katepsin D'nin, OA'li hastaların kıkırdağında arttığı gösterildiyse de kıkırdak matriks yıkımı ile ilişkisi gösterilememiştir (44). Katepsin B, kollajen ve proteoglikan yıkımı üzerinde etkilidir. Ayrıca MMP'ı etkinleştirmektedir. Katepsin B'nin proteolitik etkisi özgün inhibitörler tarafından düzenlenmektedir. Osteoartritli kıkırdakta katepsin B düzeyi artmış, inhibitör etkinliği azalmıştır. Bu dengesizlik kıkırdak yıkımına katkıda bulunmaktadır (45).

Osteoartritli hastalarının eklem kıkırdağındaki proteoglikanların alt ünitelerinden G1-G2 interglobüler bölgedeki glutamin-373 ile alanin-374 arasındaki bağın parçalanmasından agreganaz adlı proteaz sorumludur. Agreganaz da MMP olarak kabul edilmektedir. Kıkırdak yıkımı ilgili olan bu enzim düzeyinin OA'de arttığı gösterilmiştir (46).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, eklem kıkırdağında yer alan proteoglikan-4'ün azalması, erken evre OA gelişimine katkıda bulunmakta ve OA patogenezinde önemli rol oynamaktadır (47).

Eklem kıkırdağında anabolik ve katabolik süreç arasındaki değişken dengede sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli hücre dışı proteinler de rol oynamaktadır.

İnterlökin-1 (IL-1), kıkırdak yıkımında üzerinde en fazla durulan katabolik sitokindir. IL-1, kondrositlerden tip-2 kollajen sentezini uyararak, tip-1 kollajen sentezini inhibe eder. Ayrıca stromelizin ve kollajenaz gibi katabolik enzimlerinin etkinliğini artırır. Prostaglandin sentezini azaltarak proteoglikan kaybına neden olur (48). Klinik çalışmalarda, diz OA olan hastalarda IL-1 düzeyinin arttığı, IL-1 reseptör antagonistinin azaldığı gösterilmiştir (49).

Tümör nekroz faktör α (TNF- α), IL-1 benzeri katabolik etki gösterir, etkisi, IL-1'e göre 10 kat daha azdır. Eklem kıkırdağı ve subkondral kemik hasarından sorumludur. Osteoartritli hastaların kondrositlerinde TNF- α reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir (50). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), OA'li hastalarda düşük düzeyde bulunan anabolik bir sitokindir. IGF-1, kondrositlerin matriks sentezini ve mitotik aktivitesini uyarır (51,52). Aynı zamanda IL-1'in kıkırdak metabolizmasındaki olumsuz etkilerine karşı koruyucu rol üstlenir.

“*Transforming growth factor- β* ” (TGF- β), kondrositlerin çoğalmasını sağlar, matriks ve proteoglikan sentezini artırır. Kollajen ve proteaz inhibitörlerinin sentezini

uyarırken, IL-1'in katabolik etkilerini inhibe etmektedir. Osteoartritli hastaların sinovyasında TGF- β düzeyi düşük bulunmuştur (53).

Osteopontin, hipertrofik kondrositlerden sentezlenen anabolik bir sitokindir. Yapılan çalışmalar, osteopontinin sinovyal hücrelerdeki prostaglandin (PG) E2 ve nitrik oksidi (NO) azalttığını göstermiştir (54).

IL-6, kırıkta yapım ve yıkımında düzenleyici rol oynayan bir sitokindir. Osteoartritli hastalarda IL-6 düzeyinde artış saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, PG sentezini azalttığı ve TNF reseptörlerinde artış sağladığı saptanmıştır (55). Bununla beraber, IL-6'nın kırıkta yıkımını sınırlayan TIMP-1 üretimini artırdığı gösterilmiştir .

Eklem kırıktağındaki hasarın oluşumunda, hipoksinin önemi son yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Hipoksida hücrel uyumu sağlayan başlıca mediatör olan '*hipoksi ile uyarılan faktör*'' kırıkta gelişimi sırasında kondrositlerin büyümesini engellemektedir (56).

Osteoartrit, birincil olarak enflamatuvar bir hastalık olmasa bile çoğu hastada bölgesel veya yaygın enflamasyon bulguları olabilir. Eklem kırıktağındaki hasarda, sinovyal enflamasyonun ne derece etkili olduğu ise hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Yapılan deneysel çalışmaların çoğunda, kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristallerinin oluşturduğu akut enflamatuvar yanıt üzerinde durulmaktadır. Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin neden olduğu kırıktağı hasarı, MMP'ların, lökotrienlerin, lizozomal proteazların ve kemotaktik faktörlerin oluşturduğu enflamasyona bağlı gelişmektedir (57). Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri, invitro IL-8 üretimini uyarırken, makrofaj enflamatuvar protein 1- α üretimini inhibe eder. Bu durum, kristal varlığında sinovyal sıvıda nötrofillerin mononükleer hücrelerden daha fazla bulunmasını açıklamaktadır (58). Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin, kültüre fibroblastlarda, COX-2 mRNA ve PG-E2 üretimini artırarak kırıktağı hasarı yaptığı gösterilmiştir (59).

Yaşlanma, ailesel özellikler ve metabolik hastalıklar CPPD kristallerinin birikimi için kolaylaştırıcı etkenlerdir. Osteoartrite bağlı radyolojik değişikliklerin bulunduğu yaşlı hastaların sinovyal sıvılarında bu kristaller yüksek oranda bulunmuştur. CPPD kristalleri OA'e neden olmakta ve hastalığı kötüleştirmektedir (60).

İnorganik serbest radikal olan NO'in, OA patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Nitrik oksid, IL-1 tarafından etkinleştirilen kondrositler tarafından salınır. Kondrositler TGF- β salınımını düzenleyerek yıkım ve yapım arasındaki dengeyi değiştirir. Nitrik oksidin yıkıcı etkisi, kollagen, proteoglikan ve IL-1 reseptör antagonisti üretiminin

inhibisyonu ile olmaktadır (61). Ayrıca MMP'lerini etkinleştirerek kondrosit apoptozisini uyardığı ve kırıkdağa zarar verdiği gösterilmiştir

Son yapılan çalışmalarda, OA patogenezindeki kırıkdağ hasarından, reaktif nitrojen ürünlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. 3-nitrotirozin, NO'le ilişkili eklem hasarına neden olan özgün nitrojen ürünüdür (62).

Osteoartrit etiyopatogenezinde “*substans P*”nin de yer aldığına ilişkin görüşler vardır. Osteoartritli hastaların sinovyal zar ve sıvısında “*substans P*” gösterilmiştir. Sinovyal dokudaki enflamatuvar değişikliklere yanıt olarak sinovyaldaki nöronlardan salgılandığı düşünülmektedir. “*Substans P*”nin enflamatuvar hücreleri ve sinoviositleri etkin hale getirdiği, IL-1 salınımını uyardığı ve bu sitokinin etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kondrositlerden sentezlenen ve otoantijen olarak tanımlanan “*fibulin-4*” adlı proteinin de OA patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır (63).

Osteoartrit patogenezinde hormonların etkisinin olduğuna ilişkin görüşler bulunmaktadır. Postmenopozal OA'li hastalarda büyüme hormonu yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca akromegalili hastalarda saptanan aşırı büyüme hormonu, eklem kırıkdağında kalınlaşma sonucu kırıkdağta erozyona neden olmaktadır (64).

Menopozdan sonra kadınlar, OA gelişimi açısından erkeklerden daha fazla risk taşırlar. Seks hormonlarının kırıkdağ metabolizması üzerinde etkileri son derece karmaşıktır. “*In vivo*” ve “*in vitro*” hayvan çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, hormon yerine koyma tedavisi diz ve kalça OA oluşumunda koruyucu etki göstermektedir (65).

Osteoartrit etiyopatogenezinde genetik faktörlerin rolü uzun zamandır bilinmektedir. Genetiğin OA gelişimindeki rolü, ilk kez 1941'de Stecher tarafından, Heberden nodüllerinin cinsiyet ve aile öyküsü ilişkisi gösterilerek gündeme getirilmiştir. Stecher, Heberden nodülü bulunan 64 kadının kız kardeşlerinde bu nodüllerin topluma oranla 3 kat daha fazla olduğunu rapor etmiştir (66).

“*Primer jeneralize*” OA, ilk kez 1952'de Kellgren ve Moore tarafından tanımlanan ve genetik faktörlerin en çok suçlandığı hastalıktır (67). Heberden ve Bouchard nodülleri birlikte birçok eklemde kırıkdağ hasarı ile karakterizedir. 1960'larda İngiltere'de yapılan aile çalışmalarında “*jeneralize*” OA bulunan kişilerin birinci derece akrabalarında “*jeneralize*” OA sıklığı 2 kat fazla bulunmuştur (68). Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, “*primer jeneralize*” OA'in “*poligenik*” bir geçiş gösterdiği sonucuna varılmıştır. Daha sonra OA'in HLA-A1, HLA-B8 ve α -1 antitripsin izoformları

ile ilişkisi rapor edilmiştir (69). Osteoartritin genetik geçişi, en çok Mendel'in çekinik geçişine uymaktadır.

Osteoartritin ailesel geçiş gösteren hastalıklarla da ilişkisi vardır. Bu hastalıklar arasında, ailesel kalsiyum pirofosfat depo hastalığı, hidroksi-apatit kristal artrit, Stickler sendromu, kondrodizplaziler ve epifizyal displaziler sayılabilir.

Mutasyona uğrayarak OA gelişiminde etkili olan protein yapılar arasında en önemlisi tip II kollajendir. Erken başlangıçlı “*poliartiküler*” OA'in herediter formları ile 12. kromozomdaki tip II kollagen (COL2A1) gen mutasyonunun ilişkisi gösterilmiştir. Bununla beraber tip II kollagen kusuru ile nodal “*jeneralize*” ve “*sporadik*” OA arasında benzer birliktelik bulunamamıştır (70,71).

Risk Faktörleri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda OA gelişiminde çok çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir.

Yaş :

Yaş, OA oluşumunda en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Osteoartrit yaygınlığı yaşla birlikte artmaktadır. Osteoartrit 25-34 yaşlarında %0.1 oranında görülürken, 65 yaş sonrası bu oran %80'lerin üstüne çıkmaktadır (72,73). Yaşın OA gelişimindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar, yaşın tek başına OA'e sebep olmadığını fakat ilerleyen yılların OA oluşumunu kolaylaştırdığını göstermiştir. İlerleyen yaş ile birlikte, kas gücünün azalması, eklem biyomekaniğinin bozulması ve kıkırdak matriksinde oluşan değişiklikler OA gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yaşlanma ile kondrosit sayısında ve proteoglikan sentez yeteneğinde azalma olur. Kıkırdakta ve hücre dışı matrikste yaşa bağlı değişiklikler hasara yatkınlığı artırabilir. Şiddetli hasar sonrası, kondrositler matriks bütünlüğünü sürdürmede yetersiz kalabilir ve özgün olmayan matriks bileşenleri sentezlenir (74).

Cinsiyet :

Yapılan çalışmalar, OA gelişme riskinin kadınlarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Yaş, kilo ve sigara gibi diğer riskler için gerekli düzenlemeler yapıldığında, kadınlarda yaklaşık olarak 2.6 kat daha fazla OA görülmektedir (75). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hormonlar ve genetik yapı suçlanmaktadır. Kadınlarda eklem kıkırdağında hasar daha sık geliştiği için total kalça protezine gidiş daha hızlıdır (76).

Şişmanlık :

Şişmanlık OA için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir. Yapılan çalışmalarda, OA ile şişmanlık arasındaki en kuvvetli ilişki, kadınlarda ve bilateral diz ekleminde bulunmuştur (77). İdeal vücut ağırlığının %50 fazlasına sahip olan erkeklerde 4.5, kadınlarda ise 9 kat daha fazla diz OA'ı saptanmıştır. Kilo kaybı, diz OA'ı gelişmesini önleyebilmekte ve OA'ın klinik bulgularını azaltabilmektedir (78).

Prospektif ilk çalışma olan Framingham çalışmasında, şişmanlığın 36 yıl sonraki radyografik diz OA için belirleyici bir faktör olduğu ve kilo vermekle diz OA gelişiminin %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (79). Chingford çalışmasında, 45-64 yaş arası kadınlarda, her 5 kilo alınmasıyla radyografik diz OA gelişiminin 1.36 oranında arttığı saptanmıştır (80). Baltimore (81), Matsudai (82) ve Johns Hopkins (83) OA ile şişmanlık ilişkisini inceleyen prospektif çalışmalarda, kilo kaybının diz OA gelişimini önlemede önemli bir faktör olduğunu rapor etmişlerdir.

Şişmanlık ile kalça OA arasındaki ilişki, diz OA'ne göre daha azdır. Tepper ve Hochberg'in yaptığı vaka kontrol çalışmasında, şişmanlık ile iki taraflı kalça OA'ı arasında anlamlı birliktelik gösterilmiştir (84). Cooper ve Croft'ın 60-76 yaşları arası erkek hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, şişman erkeklerde şişman olmayanlara göre kalça OA gelişiminin 2 kat arttığı rapor edilmiştir (85). ABD ve Hollanda'da yapılan başka çalışmalarda ise, şişman kadınlarda iki taraflı kalça OA gelişimi ile vücut ağırlığı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (86,87).

Şişmanlık ile el OA arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, 23 yıllık izlem sonucunda hastaların %41'inde radyografik el OA'ı saptanmış ve şişmanlığın el OA gelişiminde 3.1 oranında risk oluşturduğu belirtilmiştir (88). Baltimore'da yapılan prospektif bir çalışmada ise, erkeklerde kilo artışıyla el OA'ı sıklığı ve ilerlemesi arasında ilişki saptanmamıştır (89).

Şişmanlığa bağlı OA gelişiminde birçok mekanizmalar öne sürülmekle birlikte kesin sonuca varılamamıştır. Aşırı vücut ağırlığı, ağırlık taşıyan eklemlerdeki yüklenmeyi artırmakta, duruşu ve yürümeyi etkileyerek eklem biyomekaniğinde değişikliğe yol açmaktadır. Ayrıca aşırı yağ dokusu, eklem kıkırdağının yapısını değiştiren hormon ve büyüme faktörlerinin yapımını artırarak, OA gelişimine katkıda bulunmaktadır (90).

Osteoporozun olmaması :

Yapılan çalışmalar OA ile osteoporoz (OP) arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) artış; diz, kalça ve el OA yaygınlığının artışıyla paralel seyretmektedir. Prospektif bir çalışmada, radyolojik kalça OA'ı

saptanan kadınların KMY’da OA olmayanlara oranla %8-12 oranında artış gösterilmiştir (91). 65 yaş üzeri 4855 kadın hastanın OA’e ait radyolojik bulguları, KMY ile karşılaştırılmış ve OA’li hastaların KMY anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Menopoz öncesi dönemde diz ve el OA bulunan kadın hastalarda, OA olmayanlara oranla osteokalsin düzeyinde düşüklük saptanmıştır (92).

Framingham çalışmasında, KMY artışı ile radyografik diz OA artışı arasında olumlu ilişki gösterilmesine rağmen, osteopenik hastalarda, OP’lu hastalara göre diz OA’inin daha kötü seyrettiği gösterilmiştir (93).

Bazı hipotezlere göre, sert yapıdaki subkondral kemik, kıkırdağın maruz kaldığı mekanik güçleri artırır ve sonuçta kıkırdak hasarı oluşur (94,95). Sert subkondral kemik oluşumu; genetik yapı, hormonlar, vitamin-D ve büyüme faktörlerindeki değişikliklere bağlıdır. Kalıtsal kemik hastalığı olan osteopetroziste, kemikler yaygın olarak sklerotiktir. Sert ve yoğun subkondral kemik, kıkırdağın maruz kaldığı yüklenmeyi artırır. Bu hastalarda yüksek oranda erken başlangıçlı poliartiküler OA gözlenmiştir.

Östrojen yerine koyma tedavisiyle kemik kaybının önlenip OA riskini arttırması hipotezine dayanılarak yapılan deneysel OA hayvan çalışmalarının bazılarında, kıkırdak hasarı oluşurken, (96,97) bazılarında hasar oluşmamaktadır (98).

Bazı klinik çalışmalarda, menopoz sonrası hormon yerine koyma tedavisinin kalça ve diz OA için koruyucu etkisi olduğu gösterilirken, diğer çalışmalarda herhangi bir etkisi olmadığı görüşü savunulmuştur (99,100). Yaygınlık çalışmalarının meta-analizine göre uzun dönem hormon yerine koyma tedavisi alan kadınlarda radyografik OA gelişiminde belirgin bir azalma saptanmıştır (101).

Meslek :

Osteoartrit ile meslekler arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle yoğun iş gücü gerektiren tekstil işçileri (1), gemi çalışanları (102) ve marangozlar (103) yüksek risk altındadır. Meslek değiştirmenin bu riski azaltıp azaltmadığı konusunda kesin veri bulunmamaktadır.

Osteoartrit ile meslek arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, uzun süreli mekanik yüklenmeler ve tekrarlayıcı özellikteki mesleksel travmalar subkondral kemikte sertleşmeye yol açarak OA’e neden olabilmektedir.

Tekrarlayıcı diz bükme ve çömelme hareketlerinin fazla olduğu meslek gruplarında mekanik yüklenmeye bağlı diz OA gelişme riski yüksektir (104,105). En fazla şişmanlık ve diz bükmenin fazla olduğu meslek gruplarında, diz OA’i gelişmektedir (106).

Yapılan diğerk çalışmada ise, en az 1 yıl süreyle tarım işçisi ya da inşaat işçisi olarak çalışanlarda daha fazla kalça OA geliştiğı gösterilmiştir (107). Kompresör ve orman işçilerinde dirsek ve omuz OA'i, pamuk işçilerinde el OA'i sık gelişmektedir (108)

Çok yoğun fiziksel aktivite gösteren Alaskalı Eskimolarda, eklem hasarı, erken dönemde ve şiddetli olmaktadır. Beyazlara göre daha ağır işlerde çalışan zencilerde de OA yaygınlığının daha fazla olduğu ve hasarın sağ dirsekte sola göre daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (109).

Framingham çalışmasında, dizini bükerek çalışan erkeklerin, radyografik diz OA gelişimi açısından risk taşıdıkları gözlenmiştir (110).

Travma ve eklem deformiteleri :

Kırıklar başta olmak üzere ciddi yaralanmalar ve eklem deformiteleri de OA gelişiminde rol oynarlar.

Eklem içi kırık, mekanik yüklenmeyi değiştirerek uzak bölgelerde OA'e yatkınlık yaratabilir. En belirgin ilişkiler, femur boynu kırığı ile kalça OA'i, tibia kırığı ile ayak bileğı OA'i, humerus kırığı ile omuz OA'i ve skafoid kırığı ile el bileğı OA'i arasındadır. Femur ve tibia kırığı sonrası gelişen açılanmanın diz ve ayak bileğinde bölgesel bir yüklenmeye neden olduğu ve OA'e yatkınlığa yol açtığı düşünülmektedir.

Kalça ekleminde epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için kolaylaştırıcı faktör olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bazı çalışmalar, kalça displazisinin hafif formlarının da OA gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (111). Dizde genu varus gibi biyomekanik anormalliklerin, ligaman ya da menisküslerde daha önce oluşmuş hasarların ve geçirilmiş operasyonların diz OA riskini artırdığı belirtilmiştir (112-113).

Alt ekstremitde tek taraflı amputasyonların, karşı taraf dizde OA gelişimini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (114). Ampüte ekstremitenin geri kalan eklemlerinde, karşı tarafla karşılaştırıldığında, OA belirgin olarak daha az gelişmektedir. Bunun nedeni, subkondral kemik osteoporozu ve kas kontraksiyonu ile ilişkili mekanik stres yokluğudur.

Kas güçsüzlüğü :

Kuadriseps kas güçsüzlüğü olan hastalarda diz OA'inin sık görülmesi, kas güçsüzlüğü ile OA arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.Yapılan prospektif çalışmalarda, kuadriseps kasında güçsüzlük, sadece ağırlı diz OA'ine neden olmayıp aynı zamanda eklem kıkırdağında yapısal hasara yol açmaktadır. Kasların duyu ve motor işlev bozukluğu sonucu, nöromusküler koruyucu mekanizmalar zarar görür ve sonuçta eklem hasarı gelişir (115).

Radyolojik diz OA'yi saptanan kadınlarda, 30 aylık izlem sonrasında, OA'yi olmayanlara oranla diz ekstensör kas gücünde belirgin bir azalma saptanmıştır (116).

Framingham çalışmasında, yüksek maksimal kavrama gücüne sahip erkeklerin proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve baş parmak eklemlerinde artmış OA riski saptanırken, kadınlarda ise yüksek maksimal kavrama gücü metakarpofalangeal eklemlerde artmış OA ile birliktelik göstermektedir (117).

Derin duyu (propriyosepsiyon) bozukluğu :

Diz OA'yi olan bazı hastalarda derin duyuda bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu genel bir nörolojik bozukluk olmayıp, eklem içi ya da çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasara bağlı olarak gelişmektedir (118). Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir.

Hipermobilite :

Yaygın eklem hipermobilitesi olan bireylerde OA yaygınlığının arttığı gösterilmiştir (119). Hipermobilite OA'le sonuçlanabilse de, bu ilişkinin ne kadar kuvvetli olduğu bilinmemektedir. Hipermobilitede omuz ve patella çıkıkları, eklem efüzyonları ve kondrokalsinozda sık görülmektedir. Eklem hipermobilitesi, ince ve tekrarlayıcı hareketleri gerektiren bazı özel mesleklerde ağrı, sertlik gibi eklem semptomlarına karşı koruyucu etki gösterir. Yapılan bir çalışmada, profesyonel olarak flüt çalan bireylerin el bileği eklemlerinde, hipermobilitesi olmayan diğer eklemlerine göre daha az OA geliştiği gözlenmiştir (120).

Genetik faktörler :

Genetik faktörlerin OA'deki rolü ikiz çalışmaları ve modern moleküler teknikler kullanarak incelenmiştir. Genetik faktörler, OA'in bazı alt gruplarında daha etkili olmaktadır. Özellikle dizin tibiofemoral ve patellofemoral bölümleri genetik faktörlerden daha fazla etkilenmektedir. Proksimal interfalangeal eklemlerde ise genetik ilişki anlamlı bulunmamıştır. Yapılan ikiz çalışmalarında, kalça OA'in gelişiminde genetiğin etkisinin %60, servikal ve lomber OA'de %70 oranında olduğu gösterilmiştir (121).

45-70 yaşlarında 500 eş ve farklı yumurta ikizi kadın arasında, el ve diz grafileri değerlendirildiğinde, eş yumurta ikizlerinde OA'in 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, ayrıca çevresel etkenlerden bağımsız genetiğin OA gelişimindeki rolü % 39-65 olarak rapor edilmiştir (122).

Radyografik el OA'yi bulunan hastaların, lokuslarını tanımlamak için yapılan genomik çalışmalarda, kromozom 1,7,9,13 ve 19'daki bölgelerin OA'le ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). İzlanda'da yapılan bir çalışmada, idiyopatik el OA'yi bulunan hastalarda, kromozom 2, 3, 4'deki bölgelerin OA'le bağlantılı olduğu saptanmıştır (124).

Osteoartritin genetik etkileri arasında, 12.kromozomdaki tip II kollagen gen kusuru da önem taşımaktadır. Kollagen yapısındaki mutasyonla OA gelişimi ilk kez Michiganlı bir ailede gösterilmiştir. Bu ailede COL2A1 geninin nükleotid zincirinde sitozin yerine timin geçmesiyle, 519.pozisyonundaki arjinin aminoasidin yerine sisteininin yer aldığı gözlenmiştir (125). Bu ailelerde erken OA, spinal epifizyal displazi ve Stickler sendromu görülmektedir.

Osteoartrite genetik yatkınlıkta, endokrin ve metabolik faktörlerin önemli olduğu görülmüştür. Vitamin D ve östrojen reseptörlerindeki özgün gen polimorfizmi, OA oluşumunda etkili bulunmuştur. Keen ve arkadaşları, vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile OP, kemik mineral yoğunluğu ve erken diz OA'le ilişkisini ortaya koymuştur. Bununla beraber, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.

Hemokromatozis heterozigot taşıyıcılarında bulunan HFE geni (C282Y) ile el OA sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki, HFE geninin diğer aleli olan HFE H63D ile gösterilmemiştir.

Genetik çalışmalarda, 2.kromozomdaki '2q13-32' bölgesi ile artroplasti ile sonuçlanabilen ciddi OA gelişimi arasında bağlantı saptanmıştır. IL-1' le ilişkili genler olan IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonistleri bu lokusa yakın bulunan genlerdir. IL-1 reseptör antagonistlerinden IL 1A, IL 1B ve IL 1RN polimorfizmi ile radyografik kalça OA arasında ilişki rapor edilmiştir. Wright ve arkadaşları, nodüler OA'yi olan hastaların 2.kromozomun uzun kolunda OA gelişiminde rol oynaması muhtemel olan COL6A3, COL5A2, fibronektin ve IL-8R genlerini tanımlamışlardır (126).

Ailesel kondrokalsinoz :

Erken yaş OA'in kalıtsal bir formudur. Erken yaşlarda, kalsiyum içeren kristaller eklem dokusunda birikerek dejeneratif OA'e yol açar. Ailesel kondrokalsinoza ait genetik analizlerde, kromozom 8q, kromozom 5p'in bazı bölgeleri ve tip II prokollagen geni ilişkili bulunmuştur (127).

Otozomal dominant kalıtım gösteren OA'le ilişkili birçok hastalık tanımlanmıştır. Ailesel hidroksiapatit depo hastalığı, spondiloepifizyal displazi, multipl epifizyal displazi ve metafizyal kondrodizplazi erken yaşlarda OA gelişimine neden olan hastalıklardır (128).

Akromegali :

Büyüme hormonunun kemik ve kıkırdak üzerine etkileri nedeniyle akromegalinin ikincil OA gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür. Akromegalili hastalarda OA yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada, sadece proksimal interfalangeal eklemlerde OA gelişimi

gözlenmiştir. Ayrıca büyüme hormonu düşük olan bireylerde kontrol grubuna göre OA yaygınlığında belirgin olarak düşüklük saptanmıştır (129).

Egzersiz ve osteoartrit :

Egzersiz ile osteoartrit arasında ilişki; “*in vivo*”, “*in vitro*” ve klinik çalışmalarla çok yönlü olarak halen araştırılmaktadır. Egzersizin sıklığı, şiddeti ve süresi gibi faktörler gözönüne alındığında, OA gelişimini önlediği veya hızlandırdığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.

Tekrarlayıcı mekanik yüklenmelerin kondrositlerde ve kollagen ağında hasar oluşturarak bazı yıkıcı enzimlerin salınmasına neden olduğu ve kıkırdak hasarına yol açtığı gösterilmiştir (130).

Epidemiyolojik çalışmalar, bazı spor türlerinin özellikle bazı eklemlerde OA gelişimini hızlandırdığını göstermektedir. Güreşçilerde; servikal vertebra, diz, dirsek, boksörlerde; karpometakarpal eklemler, beyzbol oyuncularında; omuz, dirsek, bisiklet sürücülerinde; patellofemoral eklem, paraşütçülerde; vertebra, diz, ayak bileği, kriket oyuncularında; proksimal ve distal interfalangeal eklem, jimnastik yapanlarda; omuz, el bileği, dirsek, balerinlerde; talar eklemler ve futbolcularda diz ve ayak bileği OA’i sık gelişmektedir (2).

Yapılan çalışmalarda, yoğun ve uzun süreli spor yapanlarda OA riskinin arttığı gözlenirken (131-133), orta ve hafif düzeyde düzenli spor yapanlarda (134,135) OA riskinin az olduğu gözlenmiştir.

Bazı çalışmalarda ise egzersizin OA oluşumunda etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir. Retrospektif bir çalışmada, maraton koşucuları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, radyografik kalça OA oluşumu açısından fark saptanmamıştır (136).

Egzersiz şiddetinin de OA oluşumu açısından önemli olduğu rapor edilmiştir. Orta ve hafif düzeyde egzersizin OA’le ilişkisini araştıran çalışmalar, genelde aerobik öğretmenleri üzerinde yapılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, radyografik kalça ve diz OA oluşumu açısından fark bulunamamıştır (137).

Egzersize başlama yaşı da risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. Cheng ve arkadaşları özellikle 50 yaşından önce düzenli olarak haftada 20 mil koşan veya yürüyen erkek sporcularda; OA gelişiminin hızlandığını göstermişlerdir (138).

İngiltere’de yapılan retrospektif bir çalışmada ise, sporla ilişkili OA gelişiminde en önemli risk faktörünün önceki diz yaralanması olduğu belirtilmiştir (139).

2.2. OSTEOPOROZ

Osteoporoz (OP) da OA gibi, insan yaşamının giderek uzadığı günümüz dünyasında hekimlerin, hastaların ve toplumun ilgisini çeken önemli bir konu haline gelmiştir. Kırık oluşuncaya kadar genellikle fark edilmeyen, kemiklerin sessiz hırsız olarak tanımlanabilen bu hastalık, önemli bir sağlıksızlık ve hatta ölüm nedeni olup, yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunan, ekonomik maliyeti yüksek bir sağlık sorunudur.

İlk olarak OP, 1829'da Jean George Lobstein tarafından göze kemik anlamına gelen "*porous bone*" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de kemik içinde çok az kemik anlamına gelen "*too little bone in bone*" tanımlaması yapılmıştır (3).

Osteoporoz, sözcük olarak kemiğin deliklenmesi anlamına gelir. Basit olarak birim başına düşen kemik kitlesindeki azalma olarak tanımlanmaktadır. En son tanımlama ile OP, kemiğin mikromimarisinde bozulma ve düşük kemik kitlesinin neden olduğu kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak kabul edilmiştir.

1996 yılında Hollanda'daki Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda yapılan toplantıya göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmıştır (140).

Normal: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (BMD) veya kemik mineral içeriğinin (BMD) 1 standard sapmanın (SD) altında olması.

Osteopeni (Düşük kemik kitlesi): BMD'nin genç erişkine göre -1 SD ile -2.5 arasında olması.

Osteoporoz: BMD'nin genç erişkine göre -2.5 SD'dan fazla olması.

Yerleşmiş Osteoporoz: BMD'nin genç erişkine göre -2.5 SD'nın üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık olması.

Epidemiyoloji

Osteoporoz görülme sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ortalama yaşam süresinin uzaması, hareketsizlik, dengesiz beslenme, sigara, alkol alışkanlığı ve kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyen ilaçların yaygın kullanımı gibi faktörlerin de etkisi ile önemi giderek artmaktadır.

Osteoporoz hakkındaki epidemiyolojik bilgiler, günümüzde bile yetersiz kalmaktadır. Hastalığın kesin tanı ölçütleri yoktur. Ayrıca kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon geliştirilememiştir. Osteoporozun tek objektif bulgusu kırıklar

olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Epidemiyolojik çalışmaların büyük bölümü kemik kaybının ön planda olduğu yaşlılık dönemi kırıklarına yöneliktir. Bu kırıklar kalça, vertebra ve el bileğinde yoğunlaşmaktadır.

Osteoporoz yaygınlığı yaşla birlikte belirgin olarak artar. ABD’de 50 yaş üzeri nüfusta yapılan bir çalışmada, kadınların %13-18’inde, erkeklerin ise %3-6’sında OP saptanmıştır (141). Bu veriler Türkiye’ye uyarlanırsa, 50 yaş üzerindeki yaklaşık 800 bin kişinin OP olduğu sonucu çıkmaktadır.

ABD’deki yapılan NHANES-III çalışmasında, postmenopozal dönemdeki Amerikalı beyaz kadınların %20’sinde, İspanyol kökenli kadınların %10’sinde ve Afrika kökenli kadınların %5’inde kalçada OP saptanmıştır. İngiltere’de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 50-60 yaş arasında İngiliz kadınlarda kalçada OP yaygınlığı %4 bulunurken, vücudun diğer bölgelerinde %15 bulunmuştur. 80 yaş ve üstündeki İngiliz kadınlarında bu yüzdelere, kalçada %48, diğer bölgelerde ise %70’e kadar yükselmiştir (141).

Erkeklerde OP yaygınlığı konusunda fazla bilgi bulunmamaktadır. NHANES-III çalışmasında, ABD’de beyaz erkeklerde %4, Afrika kökenli erkeklerde %3 ve İspanyol kökenlilerde %2 oranında kalçada OP rapor edilmiştir.

İlk epidemiyolojik çalışmalar kalça kırıkları ile başlamıştır. ABD’de 50 yaşındaki kadınların %40’ında, erkeklerin ise %13’ünde yaşamlarının geri kalan kısmında OP’a bağlı en az bir kemik kırığı oluşacağı hesaplanmıştır (142). 90 yaşına kadar Amerikalı kadınların %33’ünde, erkeklerin ise %17’sinde kalça kırığının olması beklenmektedir. ABD’de yılda 300.000 kalça kırığı olmakta ve kalça kırığı olan kadın hastaların %21’i, erkek hastaların %36’sı bir yıl içinde ölmektedir (143).

Yaşlı nüfus arttıkça OP’a bağlı kırık sıklığı da artmaktadır (144). Dünyadaki 65 yaş üzeri nüfusun 2050 yılında 1.5 milyara ulaşacağı ve yıllık kalça kırığının da 6.2 milyon olacağı varsayılmaktadır (145).

Kalça kırıkları en yüksek oranda İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Kuzey Akdeniz ülkelerinde ise kırık oranı daha düşük saptanmıştır. İklim ve beslenme gibi aynı çevresel faktörleri olan ülkelerde de kırık sıklığı farklı olabilmektedir.

Kalça kırıkları anatomik olarak intertorakanterik ve boyun kırıkları olmak üzere ikiye ayrılır. Bu kırık tiplerinde benzer risk faktörleri olup olmadığını araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada; yaş, sigara içilmesi, görme bozukluğu, düşük sağlık durumu, artmış işlevsel yetersizlik ve düşük vücut ağırlığı gibi riskler etkili bulunmuştur. Yaşlanma ve trabeküler kemik yoğunluğunda azalma intertorakanterik kırıklarda daha anlamlı bulunurken, boyun kırıklarında genetik yatkınlık ön plandadır.

Kalça kırıklarının %90'ı 50 yaş üzeri nüfusta görülmektedir. Bunların da %80'ini kadınlar oluşturmaktadır. Erkeklerde kemik kaybı ve düşme daha az görüldüğü için kadınlara oranla kalça kırığı oluşma riski 2 kat daha düşük saptanmıştır (146).

Yaşa ve cinse göre ayarlanmış kalça kırığı hızı, beyaz ırkta Asya ve Afrika toplumlarına oranla daha yüksektir. Afrika toplumunda hem doruk kemik kitlesi fazladır (147) hem de menopoz sonrası kemik kaybı daha azdır (148). Japon kadınlarda kemik yoğunluğu düşük olmasına rağmen kalça kırığının beyaz ırka oranla %50 oranında az olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Uzak Doğu'da kalça kırığı sıklığının arttığını ve Kuzey Avrupa ülkelerine yaklaştığını göstermektedir (149).

Kalça kırıkları kışın ılıman iklimlerde daha fazla görülmektedir. Kırıkların büyük kısmı ev içinde düşme sonucu oluşmaktadır. Kışın oluşan kırıklarda güneş ışığında azalma ve D vitamini eksikliğinin yanısıra düşük ısının neden olduğu nöromusküler işlev bozuklukları da suçlanmaktadır.

Türkiye'nin de katıldığı MEDOS çalışmasındaki sonuçlar, kalça kırığı oluşumunda düşük kemik kitlesi, kısa doğurganlık süresi, düşük fiziksel etkinlik, güneş ışınlarından yararlanamama ve diyetle kalsiyum eksikliğinin önemli rol oynadığını göstermektedir (150).

Vertebra kırıkları çoğunlukla klinik bulgu vermediği için bu konudaki veriler sınırlıdır. ABD'de 50 yaş üzeri beyaz kadınlarda yılda her 1000 kişinin 18'inde vertebra kırıklarının olduğu bildirilmektedir.. Vertebra kırıkları yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda daha sık görülmektedir (151). Son yapılan çalışmalar erkeklerde OP'dan bağımsız kaza ve mesleksi travmaya bağlı vertebra kırık sıklığının arttığını göstermektedir.

Vertebra kırık yaygınlığı, Asyalı kadınlarda beyaz kadınlara oranla daha fazla bulunmuştur. Beyazlarda Afrika kökenli siyahlara oranla kırık riskinin 4 kat arttığı bildirilmektedir. Ayrıca Afrika ve İspanyol kökenli Amerikalı kadınlarda beyaz kadınlara oranla daha az vertebra kırığı olduğu gösterilmiştir (152).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, vertebra kırık gelişiminde; geç menarş, erken menopoz, diyetle kalsiyum eksikliği, boy kısalığı, kısa doğurganlık süresi, düşük fiziksel etkinlik, kortikosteroid kullanımı, sigara ve alkol tüketiminin olumsuz, doğum kontrol ilaçları ve şişmanlığın koruyucu etkileri üzerinde durulmaktadır (153).

Türkiye'de vertebradaki osteoporozla bağlı deformite yaygınlığı değişik yöntemlerle %40.5-45.3 arasında bulunmuştur. Vertebra OP'u yaygınlığı ise erkeklerde %54,

kadınlarda %46 ve kadın erkek oranı 0.85/1 olarak saptanmıştır. En sık T8-T11 ve L2-L3'de bölgelerinde vertebra kırıkları oluşmaktadır (154).

El bileği kırıkları, diğer kırıklarla karşılaştırıldığında en az özürülük bırakan kırık tipidir. Büyük kısmını Colles tipi kırıklar oluşturur. El bileği kırıklarının %85'i kadınlarda olmaktadır. Beyaz ırkta, Asya ve Afrika toplumuna oranla 3 kat daha fazla kırık görülmektedir. En az görüldüğü kıtalar, Afrika ve güneybatı Asya'dır. Kırıklar, %90 oranında orta dereceli travma ile oluşmaktadır. Düşmeler daha çok ev dışında ve kış aylarında olmaktadır (155).

El bileği kırıklarında, kemik yoğunluğunun fazla olması, östrojen yerine koyma tedavisi ve görme bozukluğunun olmaması olumlu etken olarak değerlendirilirken, diyetle kalsiyum eksikliği, boy kısalığı ve anti-konvülzan ilaç kullanımı olumsuz etken olarak rapor edilmiştir. (156).

Etiyopatogenez

Osteoporozun etiyopatogenezinde, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı karmaşık mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Düşük doruk kemik kitlesi, yaşlanma ve menopoza sonrası kemik kaybı, hormonlar, sitokinler, prostaglandinler, büyüme faktörleri ve genetik faktörler patogeneizde suçlanan en önemli nedenlerdir (157).

Kemik kitlesinin büyük bir kısmı 20 yaşına kadar kazanılır. Bebeklikte hızlı bir iskelet gelişimi söz konusudur. Vücut gelişiminin ani olarak hızlandığı ergenlik döneminde ise total kemik kitlesinin yaklaşık %60'ına ulaşılır. 18-20 yaşında iskelet gelişimi çoğunlukla tamamlanmıştır. İskelet gelişiminin durduğu noktada, doruk kemik kitlesine ulaşılmıştır. Otuzlu yaşlar ve menopoza arasında total kemik kitlesinde çok az değişiklik olur. Menopozla birlikte östrojen azalması kemik kaybının hızlanmasına yol açar. Menopozdan sonraki ilk birkaç yıldaki total kayıp doruk kemik kitlesinin yaklaşık %15'i kadardır ve yaşam boyunca kemik kaybı %30-40 oranına ulaşabilmektedir. Normalde erkeklerde doruk kemik kitlesi kadınlardan %25-30 daha yüksektir. Bununla birlikte her iki cinsiyette yaş ilerledikçe kemik kitlesinin %0.05-1 oranında yıllık azalma gösterdiği tartışmasız bir gerçektir (158).

Genetik ve çevresel özelliklerin doruk kemik kitlesi üzerinde belirleyici rolleri vardır. Yapılan ikiz çalışmalarında, ikizlerde ölçülen KMY, aynı bölgelerde aynı düzeyde bulunmuştur. Menopoz sonrası kırığı olan kadınların, menopoz öncesi dönemdeki sağlıklı kız çocuklarında lomber vertebra ve femur boynu KMY; yaş, menstruasyon durumu, boy ve vücut ağırlığından bağımsız olarak düşük bulunmuştur. Vitamin D reseptör geni,

östrojen reseptörü- α ve β , kemik morfogenetik protein 2 ve kollagen tip I α -1 genlerindeki polimorfizmin, KMY'da düşüklüğe neden olduğu ve kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (159).

Doruk kemik kitlesinin oluşumunda beslenmenin etkisi büyüktür. Genç erişkinlik döneminde yeterli kalsiyum alımının kemik kitlesi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (160). Gebelik, laktasyon ve büyüme dönemlerinde kalsiyum gereksinimi artar. Postmenopozal dönemde günlük gereksinim biraz daha artarak 1500 mg/gün düzeyine ulaşır. Diyetteki kalsiyum azlığı, doruk kemik kitlesinin azalmasına neden olur. Kalsiyum desteği, kemik kayıp hızını azaltmaktadır.

Yeterli doruk kemik kitlesi oluşumunda, fiziksel etkinliğin de önemli katkısı bulunmaktadır. Egzersizin oluşturduğu fizik stres hücrelere iletilir ve osteoblastlar yeni kemik yapımı için uyarılır. Balerinlerde, uzun mesafe koşucularında ve tenisçilerde kemik kitlesi fazla saptanırken; uzun süre yatma zorunluluğu olan bireylerde kemik kitlesinde azalma gösterilmiştir (161). 25 hafta kadar süren uzay yolculuğu sonunda astronotların kemik kitlesinde %30 oranında azalma saptanması, hareketsizliğin kemik kitlesi üzerindeki olumsuz etkisini desteklemektedir.

Yaşlanma, kemik mineral kaybı ve kemiğin trabekül yapısının bozulmasıyla karakterizedir. Yaşlanma ile kemik yıkım hızı ve yeniden şekillenen ünitelerinin sayısı artmıştır. Bu durum, kemik oluşumunun azalması ve yıkımının artması ile sonuçlanır.

Yaşlanmayla birlikte kalsiyum dengesinde bazı değişiklikler olmaktadır. Diyetle alınan ve bağırsaktan emilen kalsiyum miktarı azalmaktadır. Serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyinde hafif düşme olmaktadır (162). Aynı zamanda yaşlanma ile birlikte vitamin D düzeyinde %50 oranında azalma gösterilmiştir (163). Bu durum, yaşlılarda güneşin ultraviyole ışınlarıyla temasın ve derinin bu ışınları tutucu etkisinin azalmasına, diyetle yetersiz D vitamini alımına, D vitaminin bağırsaktan emiliminin ve karaciğerde hidroksilasyonunun azalmasına, D vitaminini bağlayan protein düzeyindeki değişikliklere ve böbrekte 1-alfa hidroksilaz etkinliğinin azalmasına bağlanmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler senil OP'daki serum paratiroid hormon (PTH) düzeyi artışından sorumludur (164). Kalsitonin kemik rezorpsiyonunun güçlü bir engelleyicisidir. Yaşlanmayla azalan kalsitonin düzeyi OP patogeneğinde sorumlu bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Ancak OP'lu hastalarda bazal ve kalsiyumla uyarılmış kalsitonin düzeyleri birçok çalışmada normal bulunmuştur (165). Kalsitonin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre biraz daha düşüktür. Östrojen tedavisiyle bu değerler yükselmektedir (166).

Yaşlanma ile birlikte kemik oluşumunun güçlü uyarıcılarından olan IGF-1 (İnsulin benzeri büyüme faktörü) ve IGF bağlayan protein (IGFBP-3) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (167). IGF-1, kemikte büyüme hormonunun etkisiyle salınır. Büyüme hormonunun yaşlanmayla azalması IGF-1 başta olmak üzere birçok büyüme faktörünün osteoblastlara etkisinin azalmasına neden olmaktadır.

Menopoz sonrası kemik kaybının hızlandığı eskiden beri bilinmektedir. Sadece menopoz değil, östrojen yetmezliğine yol açan her türlü over hastalığı (birincil over yetmezliği, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, amenore) OP'la sonuçlanmaktadır. Östrojen düzeyindeki azalma menopoz sonrası OP patogenezinde önemli bir faktördür. Bu konuyla ilgili ilk bilgiler 1941'de Albright tarafından sunulmuştur. Östrojen, hem osteoblast hem de osteoklastlarda bulunan östrojen reseptörleri aracılığıyla kemik yıkımını azaltır. Osteoklastların farklılaşmasını ve etkinliğini sağlayan IL-1, IL-6, TNF- α ve GMCSF (Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) gibi uyarıcı parakrin aracı moleküllerin sentezini ve osteoklastların proteolitik enzim salgısını azaltır (167). Ayrıca TGF- β salınımı artırarak osteoklast apoptozisini artırır (168).

Östrojen yetersizliği, osteoklastların sayıca artmasını, olgunlaşmasını ve etkinliğini artırırken, ölümünü azaltır. Yapılan çalışmalarda, östrojenin osteoblastik hücrelerde osteoprotegerin (OPG) üretimini uyardığı saptanmıştır. Ayrıca östrojenin, OPG ligandı RANKL ile uyarılan osteoklastogenez inhibitörü olduğu gösterilmiştir (169).

Osteoprotegerin, önceleri "*in vitro*" olarak osteoklast farklılaşmasını ve kemik yıkımını önleyen çözünür bir peptid olarak tanımlanmıştı. Bugün ise bu proteinin TNF reseptör ailesine ait olduğu ve yeniden yapılanma döneminde OPG ligandı olarak bilinen RANKL için nötralizan özellikte reseptör görevi üstlendiği anlaşılmıştır (170).

Menopoz sonrası OP'da, östrojen eksikliği nedeniyle kemiğin PTH'a duyarlılığı artmıştır (171). Kemikten emilen kalsiyum, kan PTH düzeyinin baskılanmasına yol açar. Paratiroid hormonundaki düşüş, böbrekten kalsitriol sentezini, bağırsaktan ve böbrekten kalsiyum emilimini azaltmaktadır. Kan kalsiyumun düzeltmeye yönelik olan bu mekanizmalar, kemik dengesinde bozulmalara yol açmaktadır.

Östrojen yetersizliği ile düşük kemik kitlesi arasındaki ilişki bilinmektedir. Menopoz sonrası kadınlarda en düşük östrojen düzeyinin (< 5 pg/ml) en düşük KMY ile ilişkili olduğu ve bu olgularda kırık riskinin çok yüksek boyutlarda olduğu rapor edilmiştir. Hormon yerine koyma tedavisiyle kemik döngüsünün yavaşladığı ve kemik kitlesinin arttığı gösterilmiştir (172). Osteoporoz olan erkeklerde de serum östrojen düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiş, testosteronu östrojene dönüştüren aromataz ilişkili gen veya

östrojen reseptör mutasyonu ile OP arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur (173). Aromataz enzim etkinliği yetersiz olan erkeklerde östrojen tedavisi vertebra ve kalça KMY'da artışa yol açarken, östrojen reseptör mutasyonu olan erkeklerde tedaviye yanıt alınamamıştır (174).

Osteoporoz etiyopatogenezinde östrojen ve kalsiyum dengesini ayarlayan hormonlar dışında androjenler, progesteron, tiroid hormonları ve büyüme hormonu da rol oynamaktadır. Bununla birlikte menopoz öncesi kadınlarda, kemik döngüsündeki değişikliklerde kalsiyum duyarlı reseptör geni A986S polimorfizmin rol aldığı rapor edilmiştir (175).

Androjenlerin kemik yapımını uyarıcı ve kemik yıkımını azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Androjen yetmezliği olan hastalarda KMY'da azalma saptanmıştır. Vertebra kırığı olan postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, aynı yaş grubu kırığı olmayanlara oranla androjen düzeyinde azalma saptanmıştır (176). Erkeklerde androjen düzeyinde kronik yetersizlik düşük kemik kitlesi ile ilişkilidir ve testosteron yerine koyma tedavisi ile artmaktadır.

Hücre kültürü çalışmalarında, progesteronun östrojen ve androjene benzer etkileri gösterilmiştir (177). Progesteron, glukokortikoid reseptörlerle etkileşime girerek antagonist ve zayıf agonist etki göstermektedir.

Tiroid hormonlarının doza bağlı olarak kemik yıkımını artırıcı etkileri bulunmaktadır. Hipertiroidide osteoklast sayısı artmakta kemik yıkımı hızlanmaktadır (178). Hipertiroidi, serum osteokalsin, alkalen fosfataz ve kalsiyum düzeyinde artışa, PTH ve etkin D vitamini düzeyinde azalmaya neden olur. Ayrıca tirotoksikozu olan hastalarda kalsiyumun bağırsaktan emilimi azalır (179).

Glukokortikoidlerin aşırı salınımına bağlı gelişen OP etiyopatogenezinde birçok mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Doku ve organ kültürü çalışmalarında, glukokortikoidlerin osteoklastları uyararak kemik yıkımını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca osteoblast çoğalmasını ve farklılaşmasını önleyerek kemik yapımını azaltır. Bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltarak ikincil hiperparatiroidiye yol açarlar. Hipogonadizme neden oldukları için OP açısından koruyucu etki gösteren hormonların yapımı azalır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, invitro olarak glukokortikoidlerin insan osteoblastlarından OPG salınımını azalttığı gösterilmiştir (180).

Büyüme hormonu ve IGF, kemik yapımını uyaran önemli faktörlerdir. Yaşla birlikte bu faktörlerin azalması, KMY'da düşüklüğe neden olur. IGF-1'in idiopatik OP'u

olan erkeklerde ve kalça kırığı olan osteoporoz hastalarında düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (181).

Kemiğin yeniden yapılanmasında çoğunlukla kemik hücreleri tarafından üretilen sitokinler, PG'ler ve büyüme faktörleri etkilidir.

IL-1 ve TNF- α , osteoklast göçüne yol açarak kemik yıkımını artırır. Ayrıca kemiğin yapılanma sürecinde önemli işlevleri bulunmaktadır. IL-1 ve TNF- α 'nin inhibisyonu kemik yıkımını azaltarak OP gelişimini durdurmaktadır (182).

IL-6, PTH, PG E2 ve IL-1 artışına yol açarak kemik yıkımını artırmaktadır. Özellikle PG bağımlı mekanizmayla osteoklastogenezi uyarmaktadır. IL-6 mRNA'nın OP'lu hastalarda arttığı gösterilmiştir (183). Kemik iliği kültürlerinden elde edilen bulgular, östrojen yetersizliğinin artmış IL-6 üretimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (184). IL-4 ve IL-13 ise, kemikte PG sentezini azaltarak kemik yıkımını inhibe etmektedir (185).

Prostaglandinlerin aşırı üretimi, kemik yıkımında artışa neden olmaktadır. Özellikle PG E2'nin, kırık iyileşmesi, mekanik uyarıya yanıt ve yeniden yapılanma sürecinde etkili olduğu gösterilmiştir. Overektomi uygulanan ratlarda PG üretiminin arttığı ve östrojen tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (186).

Osteoblastik hücre serilerine birçok büyüme faktörü etki etmektedir. TGF- β , osteoblast öncüllerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak kemik yapımını başlatmaktadır. TGF- β eksikliğinde KMY azalmakta ve kemik yıkımı hızlanmaktadır. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve kemik morfojenetik protein (BMP) kemik gelişiminde rol almaktadır. İkisinin de polimorfizmi OP'la ilişkili bulunmuştur (187).

Osteoporoz etiopatogenezinde genetik faktörlerin rolü uzun zamandır bilinmektedir. Tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine oranla lomber vertebra ve femur boynu KMY daha çok benzerlik göstermektedir. Yaşa bağlı kemik fenotip özelliklerinin %50-80 oranında genetik olarak belirlendiği saptanmıştır (188).

İkiz çalışmalarında; kadınlarda genetik, lomber vertebra KMY'daki değişikliklerde etkili bulunurken, femur boynunda etkisi gözlenmemiştir (189).

Osteoporozun genetiği ile ilgili çalışmalarda incelenen ilk gen vitamin D reseptör (VDR) genidir. İkizlerde ve ikiz olmayan beyaz ırkta VDR alelleri ile KMY arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar bu genle taşınan kalıtsal özelliklerin çift yumurta ikizlerinde düşünülenenden daha az etkili olduğunu göstermiştir (190). Bu konuda yapılan bir meta analizde VDR'nin KMY üzerine etkili olduğu ve 0.3 standart

sapmalık bir farka neden olduğu belirtilmiştir (191). VDR gen polimorfizminin KMY dışında kalsiyumun bağırsaktan emiliminde etkili olduğu ve kemik döngüsünde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, son yapılan çalışmalarda, VDR gen polimorfizminin KMY'dan bağımsız menopoz sonrası kadınlarda OP'a bağlı kırıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (192). VDR geni dışında, kollagen tip I α -1 geninin intron 1 yapısındaki polimorfizm ile KMY arasında ilişki saptanmıştır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, bu genin vertebra dışı kırık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (193).

İrlanda ve Danimarka'da yapılan aile çalışmalarında, 20. kromozom üzerinde yer alan BMP-2 gen polimorfizmi ile OP arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca son yıllarda, östrojen reseptör gen polimorfizminin OP'a bağlı kırık gelişiminde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (194).

Japon kadınlarında, osteokalsin ve matriks proteinlerinin karboksillenmesinde rol alan apolipoprotein E fenotipleri ile KMY arasında ilişki bildirilirken, ABD'de yapılan bir çalışma bu veriyi desteklememektedir

Kemiğin yeniden yapılanmasında genetiğin rolü ikiz çalışmalarında osteokalsin düzeyleri ile araştırılmıştır. Yüksek osteokalsin düzeyi olanlarda KMY'da azalma saptanmıştır. VDR genindeki ortak polimorfik alellerinde osteokalsin düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (195).

Japonya'da yapılan bir çalışmada, HLA tipi ile KMY arasındaki ilişki gözden geçirilmiş, çok yüksek KMY saptananlarda 11q'nun 12-13. kromozomunda bu ilişkidenden sorumlu olduğu düşünülen bir bölge tanımlanmıştır (196).

Risk faktörleri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar OP gelişiminde çok çeşitli risk faktörlerinin rol oynadığını göstermektedir. Risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki olgular belirlenebilir ve böylece değiştirilebilen nedenler düzeltilerek ciddi OP ve OP'a bağlı kırıklar önlenebilir.

Yaş, cinsiyet ve ırk:

Osteoporoz, 45 yaş sonrası başlar ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Menopoz öncesi kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0.25-1 kemik kaybı olmaktadır. Menapozla birlikte bu kayıp %2-5 kadar ulaşmaktadır. Menopoz sonrası dönemde ilk 10 yıl içinde tüm kemik kitlesinde %15 kadar kayıp olmaktadır (197). Bunun yaklaşık %50'si ilk 5-6 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde yaşam boyunca oluşan kemik kaybı %20-30 oranındadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OP ve OP'a bağlı kırıkların kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır. Elli yaş üzeri kadınlarda, erkeklere oranla vertebra ve kalça kırığı 3 kat, el bileği kırığı 6 kat fazla görülmüştür. Bunun en önemli nedeni menopoza sonrası azalan östrojen düzeyinin yol açtığı KMY'daki azalmadır (198).

Osteoporoz sıklığı ırklar arasında da farklılık göstermektedir. Siyah ırka oranla beyaz ırkta OP daha sık görülmektedir. Siyah ırkta hem menapoza sonrası kemik kaybı daha az, hem de doruk kemik kitlesi daha fazla bulunmuştur (199). Uzak doğu Asyalılarda ise beyazlara göre KMY daha düşük düzeyde saptanmıştır.

Doğurganlıkla ilgili faktörler:

Doğurganlıkla ilgili faktörler arasında erken menopoza, geç menarş, 6 aydan uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, genç yaşta cerrahi menapoza, gebelik sayısı, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı ve laktasyon süresi sayılabilir (200).

Menopoza ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğin yol açtığı östrojen eksikliği hızlı kemik kaybindan sorumludur. Doğal menopoza yaşından önce gerçekleştirilen cerrahi menapoza, kemik kaybını ve kalça kırık riskini artırmaktadır. Erken menopoza ve geç menarşın neden olduğu kısa doğurganlık süresi ile menopoza dönemindeki düşük kemik kitlesi ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hipotalamus nedenli amenoresi olan genç erişkin ve adolesan dönemindeki kızlarda da kemik kitlesi düşük düzeyde saptanmıştır (201).

Kadınlarda doğurganlık dönemlerinde doğum kontrol ilaçlarını kullanmaları kemik mineral yoğunluğu ve doruk kemik kitlesi üzerine olumlu etki etmektedir (202). Ancak bazı kesitsel çalışmalar bu verileri desteklememektedir (203). Büyüme döneminde östrojen verilmesi epifizlerin erken kapanmasına ve erken iskelet gelişimine yol açmakta doruk kemik kitlesinde azalma oluşturmaktadır.

Gebelik esnasında kalsiyum emilimi artmaktadır ancak yine de yeterli kalsiyum desteğine rağmen KMY'da değişiklik olmamaktadır. Gebelik sırasında artan kemikten kalsiyum emilimine ve yeterli kalsiyum desteğine rağmen KMY'da değişiklik olmamaktadır (204).

Doğum yapan veya yapmayan kadınlar ile laktasyondaki kadınlar arasında metakarpal kemik kitlesinde bir fark saptanmamıştır (205). Diğer bir çalışmada ise, 4 veya daha fazla doğum yapanlarda femur boynu KMY'da azalma saptanmıştır (206).

Laktasyon süresince sütle artan kalsiyum kaybı, kalsiyum dengesini olumsuz etkilemekte ve kemik kaybına neden olmaktadır. Laktasyon döneminde %1.5-4 oranında kemik kaybı görülmektedir (207). Bu durum menopoza sonrası kırık için risk

oluşturmamaktadır. Laktasyon döneminde meme dokusundan salınan PTH ilişkili protein, bu dönemdeki artmış kemik yıkımı ilişkili bulunmuştur (208).

Vücut tipi:

Düşük vücut ağırlığı, her iki cinste tüm iskelet kemik kitlesinde azalma nedenidir. Kadınlarda vücut ağırlığı artışı bir yandan iskelete mekanik yüklenme yaparak diğer yandan yağ dokusundan östrojen salgılanmasını artırarak kemik yoğunluğunu olumlu yönde etkilemektedir (209). Şişman kadınlarda kemiğin PTH'a duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Sonuçta kilo artışı ile birlikte kemik kitlesi korunmakta ve OP'a bağlı kırık riski azalmaktadır. Zayıf kadınlarda, düşük kemik kitlesi ve düşmelerde koruyucu yağ dokusunun ince olmasından dolayı OP'a bağlı kırık daha fazladır (210). Anoreksi olan kadınlarda travmadan bağımsız vertebra çökme kırıkları sık görülmektedir. Bu durum östrojen eksikliğine, düşük vücut ağırlığına, azalmış kalsiyum alımına ve yetersiz beslenmeye bağlanmaktadır. Bu hastalarda tedavi ile kilo artışı sağlandığında over işlevinin normale döndüğü ve kemik kitlesinin arttığı gösterilmiştir (211).

Beslenme alışkanlığı:

İskeletin büyüme ve gelişmesini sağlıklı tamamlayabilmesi ve ileri yaşlarda kemik kitlesini koruyabilmesi için yeterli miktarda kalsiyum alınmalıdır. Büyüme döneminde alınan kalsiyum ile KMY doğrudan ilişkili bulunmuştur (212). Özellikle çocukluk ve adolosan döneminde süt ve sütlü gıdalardan zengin beslenen kişilerde, OP'a bağlı kırık riskinin azaldığı gösterilmiştir (213).

İstanbul'da iki farklı sosyoekonomik çevre koşullarına sahip ilkokulda yapılan bir çalışmada; tibia kemiğinin ultrasonla ölçülen yoğunluğu ve diyetle alınan kalsiyum miktarı arasındaki ilişki araştırılmış, özellikle gece süt içen çocuklarda kemik yoğunluğu yüksek bulunmuştur (214).

Yaşla birlikte günlük kalsiyum gereksinimi artmakta buna karşın diyetle alınan miktar azalmaktadır. Menapoz öncesi dönemde günlük kalsiyum gereksinimi 800 mg iken postmenopozal dönemde 1500 mg'a kadar çıkmaktadır. Diyet kalsiyum içeriğinin kemik kitlesini hangi ölçüde artırdığına ilişkin kesin veriler bulunmamaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde; kalsiyum alımı ile OP arasındaki ilişkiye ilişkin çelişkili verilere rastlanmaktadır. Menapoz öncesi dönemdeki kadınların kalsiyum tüketiminin kendilerini ileri yaşlarda gelişebilecek kalça ve el bileği kırığından koruyamadığı gösterilmiştir (215). ABD'de yapılan bir çalışmada ise yüksek kalsiyum desteği yapılan menopoz sonrası kadınlarda KMY'da herhangi bir artış gözlenmemiştir (216).

Riggs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaş ortalaması 66 olan kadınlarda 4 yıl süreyle 1600 mg/gün verilen kalsiyumun PTH düzeyini normale düşürdüğü ve lomber vertebra ile femur boynu KMY'unda artışa neden olduğu gösterilmiştir (217). Altmış beş yaş üzeri kadın ve erkeklerde kalsiyum ve D vitamini OP'a bağlı kırıklara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; vertebra dışı kırık oranı kalsiyum ve D vitamini verilen grupta daha düşük saptanmıştır (218).

Osteoporozda kalsiyum eksikliğinin rolü, D vitamini eksikliği ile birlikte değerlendirilmelidir. D vitamini eksikliği kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltmakta, ikincil hiperparatiroidi gelişimine neden olmakta ve sonuçta kemik kaybı artmaktadır. Bu nedenle diyetle kalsiyum yanında D vitamini de ağırlık verilmelidir. Günde 400-800 IU D vitamini alımı yeterli olmaktadır. Ayrıca deri yolu ile oluşan D vitamini sentezini artırmak amacıyla güneşe maruz kalma önerilmelidir (164).

Proteinden zengin diyetler, idrarla kalsiyum atılımını artırır. Bu etki yüksek fosfat içeriği nedeniyle, hayvansal proteinlerde bitkisel proteinlerden daha fazladır. Yüksek fosfat alımı ise, idrar ile kalsiyumun atılımını azaltırken dışkı ile atılımını artırmakta, ayrıca ikincil hiperparatiroidiye yol açarak kemik döngüsünü hızlandırmaktadır. Proteinler, böbrek tübüllerinde kalsiyum geri emilimini azaltarak, glomerül filtrasyonunu artırarak, asitlerin tamponlanması için iskelet kalsiyumunu kullanarak OP'a yatkınlık sağlamaktadır (219).

Diyette yeterli miktarda magnezyum, çinko ve bakır gibi eser elementlerin bulunması OP'un gelişimini azaltıcı etki göstermektedir. Aşırı tuz alımı idrarla artan kalsiyum kaybına yol açarak OP gelişimine katkıda bulunmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada, soya içeren gıdaları tüketen menopoz sonrası kadınlarda OP'a bağlı kırık riskinde azalma saptanmıştır (220).

Aşırı miktarda kafein tüketimi, idrar ve bağırsak kalsiyum atılımını etkilemektedir. Kafeinin idrar kalsiyum atılımını azaltıcı etkisini, prostaglandin sentezini etkileyerek yaptığı düşünülmektedir (219). Günlük 150 mg kafein alımı idrar kalsiyumunu atılımını 5 mg artırmaktadır. Düşük dozlarda kafeinin etkisi önemsizdir.

Sigara kullanımı:

Sigara kullanımı OP gelişimi açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Sigara içenlerde bağırsaktan kalsiyum emilimi azalmakta, ikincil hiperparatiroidi gelişmekte ve kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Sigara içenlerde serum östrojen düzeyleri normal olmasına karşılık östradiol metabolizması bozulmuştur. Ayrıca seks hormonu bağlayan globulin düzeyi artmış, biyolojik etkin östrojenlerin serbest serum düzeyi ise azalmıştır. Sigara, kan

kortizol düzeyini artırarak D vitaminin etkin şekilde dönüşümünü azaltmaktadır. Sigara içen genç kadınlarda içmeyenlere oranla PTH düzeyleri düşük, fosfat değerleri yüksek bulunmuştur (221).

Sigara kullananların kilosu genellikle düşüktür, daha hızlı kilo kaybederler ve daha erken menopoza girerler. Çalışmaların çoğunda sigara içenlerde daha düşük kemik kitlesi ve daha hızlı kemik kaybı söz konusudur. Sigara içen kadınlarda kalça, vertebra ve el bileği kırıkları, içmeyenlere oranla 1.5-2.5 kat daha fazla saptanmıştır. Sigara içenlerde KMY'nun lomber bölgede %9.3, femur boynunda %5.8 kadar düşük olduğu bildirilmiştir (222). 1 yıllık sigara içme kalça kırık riskini %1, vertebra kırık riskini %0.8 artırmaktadır. MEDOS çalışmasına göre eskiden sigara içen ve yeni sigara içenlerde, içmeyenlere oranla kalça kırığı riskinin arttığı rapor edilmiştir (223).

Alkol tüketimi:

Aşırı düzeyde alkol tüketimi, OP için risk oluşturmaktadır. Kronik alkol tüketimi hem kemik hem de kalsiyum metabolizmasını değiştirmektedir. Aşırı alkol alımı sonucu, kalsiyum emilimi azalmakta, atılımı ise artmaktadır. Kronik alkoliklerde KMY'da lomber bölgede %40, femur boynunda %50 oranında kayıp gösterilmiştir. Vertebra kırıklarının aşırı alkoliklerde %50 oranında arttığı rapor edilmiştir (224).

Etanol, kemik döngüsüne etkilidir. Osteoblast çoğalmasını baskılar, kemik rezorpsiyonunu artırır. Etanolün osteoblast sayısını azalttığı ve işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (225). Ayrıca alkol alımı nedeniyle beslenme alışkanlığı da bozulmaktadır. Alkole bağlı kronik karaciğer hastalığında, protein ve sodyum alımı azalmakta ve parasentez, varis kanamaları sonucu protein kaybı artmaktadır. Yine alkole bağlı endokrin sistemdeki değişiklikler sonucu testosteron düzeyi azalmakta, endojen kortizol salınımı artmakta ve OP oluşumu kolaylaşmaktadır.

İlaçlar:

Bazı ilaçlar uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığında OP'a neden olmaktadır. Bunların başında kortikosteroidler gelmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanan hastalarda OP sıklığı %50'ye kadar ulaşmaktadır (226). Kortikosteroid kullanımına bağlı OP oluşumunda birçok mekanizmalar sorumlu tutulmakla birlikte kemik yapımının baskılanması ve yıkımının artması asıl nedendir. Kemik mineral kaybı ilk 6 ayda hızlıdır ve kayıp daha fazla trabeküler kemiklerde oluşmaktadır (227). Üç aydan daha uzun süreli ≥ 5 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri kortikosteroid alacak hastalara Amerikan Romatoloji Cemiyeti OP riski açısından koruyucu tedavi önermektedir (228).

Heparin, böbrek 1,25(OH)₂ D₃ vitamini sentezini azaltarak, PTH ile ilişkili kemik yıkımını ve kollajenaz etkinliğini artırarak OP'a neden olur. Heparin dozu ile kemik yoğunluğu değişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Olası kırık riskini azaltmak amacı ile günlük 15.000 üniteden daha düşük dozlarının kullanımı önerilmektedir.

Varfarin, K vitamini sentezini baskılar ve osteokalsin sentezini azaltır. Bu durum kemik kaybına yol açar. Tedavide K vitamini ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Metotreksat, folat antagonisti bir ilaçtır. İn vitro olarak osteoblastların etkinliğini engellemektedir. Kullanımında idrar ve dışkı ile kalsiyum kaybının arttığı gösterilmiştir. Metotreksatın genellikle uzun süreli, yüksek dozda kullanımı sonucu 6-15 ay içinde kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Histomorfometrik çalışmalarda da, osteoid oluşumunda azalma ile seyreden düşük döngülü kemik hastalığı oluşturduğu gösterilmiştir (229).

Siklosporin A, organ transplantasyonunda kullanılan immün sistemi baskılayan bir ilaçtır. Osteoblast hücreleri üzerine doğrudan etkisi bulunmamaktadır. TGF-β yapımını artırarak yüksek dönüşüm hızlı osteopeniye neden olmaktadır. Serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde değişiklik yapmamaktadır (230).

Nöbet önleyici ilaçlar, karaciğerde D vitamini yıkımını artırarak özellikle kortikal kemikte etkilerini gösterirler. Uzun süreli, yüksek dozda ve birden çok ilacın kullanıldığı hastalarda OP riski yüksektir. Bu hastalarda kemik rezorpsiyonu hızlanmıştır. Ayrıca bu ilaçlar, 17 β-östradiol yıkımını hızlandırarak östrojen düzeyinin azalmasına yol açmakta ve kalsitriole bağırsakta direnç gelişmesine neden olmaktadır (231).

Lityum psikiyatride sık kullanılan bir ilaç olup kalsiyum ve PTH artışı yaparak kemik kaybına yol açmaktadır. GnRH agonistleri (Gonodotropin salıverici hormon agonistleri) günümüzde sık kullanılan ve hipogonadizme yol açarak kemik kaybına neden olan ilaçlardır. Östrojen karşıtı tamoksifen, A vitamini türevlerinden retinoik asit ve alüminyum içeren antiasitler de OP nedeni olarak suçlanmaktadır (232).

Endokrin hastalıklar:

Glukokortikoid fazlalığı, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi ve diyabetes mellitus (DM) gibi endokrin hastalıklara bağlı OP gelişmektedir.

Glukokortikoid fazlalığına bağlı gelişen OP, en sık görülen endokrin kökenli OP'dur (233). Endojen glukokortikoid artışı ve OP birlikteliği, gençlerde ve adrenal hiperplazilerde görülür. Ekzojen kökenliler ise romatoid artrit, astım bronşiyale ve allerjik hastalıkların tedavisi sırasında ortaya çıkar. Glukokortikoid nedenli OP'dan en çok büyüme çağındaki çocuklar, menopoz sonrası dönemdeki kadınlar, yaşlılar ve bağ dokusu

hastalığı olanlar etkilenmektedir (234). Kesitsel çalışmalar glukokortikoid tedavisi almakta olan hastalarda KMY'nun %10-20 oranında azaldığını göstermiştir (235). Osteoporozla bağlı kırık riski, toplam glukokortikoid dozu, yaş, cinsiyet, ırk, menopoza durumu, sigara kullanımı ve tedavi öncesi KMY ile ilişkili olmakla birlikte yaklaşık %34 olarak bildirilmektedir (236).

Glukokortikoid tedavisi başlamadan önce hastalar OP riski açısından değerlendirilmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır. 6 aydan daha uzun süre glukokortikoid verilecek hastaların tedavi öncesi KMY ölçülmeli, osteopeni veya osteoporoz saptanırsa ise farmakolojik tedavi başlanmalıdır.

Tiroid hormonlarının birincil etkisi kemik yıkımını artırmaktır. Hipertiroidide osteoklast sayısı artmakta kemik döngüsü hızlanmaktadır. Hipertiroidili olgularda hem vertebra hem de kalçada KMY'ü azalmaktadır. Hipertiroidi tedavisinden sonra ise 5 yıl içinde vertebra KMY'ü artmaktadır. Kemik kitlesindeki yetersizlik, hipertiroidinin tedavisiyle büyük oranda tedavi edildiği için, hipertiroidi nedeniyle kırık göreceli olarak daha az olmaktadır.

Uzun süreli ekzojen tiroid hormonu yerine koyma tedavisi ve OP tartışması son zamanların en çok ilgi duyulan konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada, TSH (Tiroid stimulan hormon)'yu baskılayacak ölçüde yüksek doz tiroid hormonu ile tedavi edilen menopoza öncesi ve sonrası kadın hastalarda KMY'da azalma saptanmıştır (237). Buna karşılık başka bir çalışmada, tiroid kanseri nedeniyle yüksek doz tiroid hormonu almakta olan menopoza öncesi kadınlar ve erkeklerde kemik kaybı görülmediği bildirilmiştir (238). Bu çalışmalardaki çelişkiler tiroid hormon dozu ve TSH süpresyon derecesi ile ilgili olabilir. Ancak bu konudaki meta-analizler bu olgularda KMY değişikliklerinin özellikle menopoza sonrası kadınlarda istatistiksel düzeyde anlamlı olduğunu göstermiştir.

Birincil ya da ikincil olarak gelişen hiperparatiroidi OP'a yol açmaktadır. Birincil hiperparatiroidide kortikal kemik kaybı daha belirgindir. Kırık üzerine yapılan çalışmalar tartışmalıdır. Hastalarda ön kol kırıkları artmaktadır, fakat kalça kırıkları ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Birincil hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra KMY %7-13 oranında artmaktadır.

İkincil hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği, gastrointestinal hastalıklar ve osteomalaziye görülmektedir. Böbrek yetmezliğinin başlangıcında, hipokalsemi, fosfat retansiyonu, etkin D vitamini yapımında azalma olmaktadır. Kronik dönemde kan kalsiyum düzeyleri normale yakın düzeye ulaşmaktadır; buna karşılık KMY'da azalma meydana gelmektedir.

Birincil veya ikincil tipte olan kadın ve erkekte görülen hipogonadizm, OP riskinin artmasına neden olmaktadır. Postmenopozal OP'da hipogonadizm yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Cerrahi ofektomi, prematür over yetmezliği, hiperprolaktinemi ve anoreksia nervosada hipogonadizm erken yaşlarda oluşmaktadır. Erkeklerde OP'un en önemli nedenlerinden biri hipogonadizmdir ve %15-30 oranında görülmektedir (239). Hastalarda testosteron eksikliğine bağlı kemik kaybı olmaktadır. Kallmann ve Klinefelter sendromları gibi anormal puberte gelişimi olan erkek çocuklarda kortikal ve trabeküler kemik kaybı olmaktadır. Ayrıca hemokromatoz, alkol bağımlılığı, kronik karaciğer hastalıkları ve bazı ilaçlar hipogonadizme yol açmaktadır.

Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofiz-gonad aksını bozarak hipogonadal bir hormonal sonuç oluşturmaktadır. Uzun süreli hiperprolaktinematik seyreden kadınlarda, radius ve lomber vertebra kemiklerinde dansite azalmış olarak bulunmuştur. Hiperprolaktineminin tedavi edilmesi ile gonad işlevlerinin normale dönmesinden sonra KMY'da artış olmaktadır (240).

İnsüline bağımlı DM'lu hastalarda KMY'da azalma osteopenik düzeydedir. Kemik kaybı genellikle ilk 5 yıl içinde gelişir. Bu hastalarda KMY'nun azalmasından sorumlu olarak hiperglisemi, hipokalsemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatüri, D vitamini metabolizmasına ait değişiklikler, azalmış insülin etkisi ile osteoblast fonksiyonlarında ve kemik yapımında azalma gibi faktörler rol oynamaktadır. Buna karşılık insülin bağımlı olmayan DM'lu hastalarda yapılan çalışmalarda KMY'nun normal, hatta artmış olduğu gösterilmiştir (241). Bu olguların çoğu şişmandır. Şişmanlık, yağ dokusunda testosteronun östradiole, androstenedionun östrona dönüşümünü hızlandırarak ve biyomekanik etkilerle OP'a karşı koruyucu rol oynamaktadır. Ayrıca insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinizmin kemiklerde mitojenik ve anabolik etkisi bulunmaktadır.

Bağ dokusu hastalıkları:

Bazı bağ dokusu hastalıklarının OP ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Romatoid artrit (RA)'in OP'a yatkınlık oluşturması uzun zamandır bilinmektedir. Romatoid artrit hem genel hem de periartiküler OP oluşur. Periartiküler OP, RA'in en erken radyolojik bulgularındandır. Periartiküler OP'un eklemdaki enflamasyon mediatörleri ile ilişkili olarak damarlanmadaki lokal artış nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Genel kemik kaybının patogenezinde birçok faktörler rol oynamaktadır. Enflamasyon sırasında oluşan dolaşımdaki sitokinler ve fonksiyonel yetersizlik nedeniyle azalmış mobilite en önemli etyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir. Yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, RA'li hastalarda vertebra kırık riski 2.1 bulunmuş ve kortikosteroid kullanımı bakımından kırığı

olan ve olmayan olgular arasında fark bulunmamıştır (242). Romatoid artritte kalça ve diğer bölgelerde kırık riskinin arttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (243). Ayrıca RA tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, metotreksat ve siklosporin A gibi ilaçlarda OP gelişimine katkıda bulunurlar.

Ankilozan spondilit'in erken dönemlerinde OP görülmekte ve tanıdan hemen sonra vertebra kırık riskinde artış meydana gelmektedir. Erkeklerdeki risk kadınlardan daha fazla olmaktadır.

Osteogenesis imperfekta, ciddi OP'la seyreden otozomal dominant geçişli tip I kollagen yapımında bozuklukla seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Bazı hastalarda kırık hikayesi olmaksızın erken yaşta vertebra OP'u görülebilmektedir. Osteogenesis imperfekta'nın bazı formları postmenopozal OP'u taklit edebilir (244).

Fibrillin gen mutasyonu ile karakterize Marfan ve Ehler-Danlos sendromlarında vertebralarda osteopeniye sık rastlanmaktadır, ancak kırık riski belirgin artmamıştır.

Homosistinüri, OP'un nadir görülen sebeplerinden biri olup, sistationin sentaz enzim aktivitesi yetersizliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Dolaşımda artan homosistin ve metabolitlerinin kollagenin çapraz bağlarının oluşumunu engellediği homosistinüride OP sık görülmektedir (245).

Gastrointestinal sistem hastalıkları:

Gastrointestinal sistem hastalıklarında OP'a yol açan nedenler arasında, kalsiyum ve D vitamini emiliminin bozulması, karaciğerde D vitamini metabolizmasında anormalliklerin ortaya çıkması ve bu hastalıkların tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılması sayılabilir.

Karaciğer hastalıklarından biliyer sirozda OP ve kırıklara sık rastlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hiperbilürubineminin osteoblast farklılaşmasını inhibe ederek kemik yapımını azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir. Alkol kullanımı ile birlikte olması OP gelişimine katkıda bulunmaktadır (246).

Gastrektomi geçiren hastaların %30'unda kemik metabolizmasında bozukluklar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, trabeküler ve kortikal KMY'da azalmaya bağlı olarak kırık riskinde 2.6 kat artış olduğu gösterilmiştir (247). Gastrektomi sonrası kalsiyum için duodenal absorpsiyon yüzeyinin azalması ve D vitaminin emilememesi ikincil hiperparatiroidiye yol açmaktadır. Yeni çalışmalar, OP'un osteomalaziden daha sık olduğunu düşündürmektedir.

Gluten enteropatisi olan hastalarda, OP ve osteomalazi görülmektedir. İdiyopatik OP'u olan olguların %12'sinde anti-gliadin antikorları saptanmıştır. Osteoporotik popülasyonda gluten enteropati olasılığı 10 kat artmıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda %40-50 oranında osteopeni, %20-30 oranında ciddi OP'a rastlanmaktadır. Ayrıca kırık riskinde %40 artış olduğu saptanmıştır (248). Vitamin D ve kalsiyum emilim bozukluğunun derecesi bağırsak patolojilerine göre değişmektedir. Bu hastalıklarda seks hormonlarının azalması ve kortikosteroid kullanımı OP gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Santral sinir sistemi hastalıkları:

Serebrovasküler olaylar, OP ve kırık açısından önemli bir risk faktörüdür. İnme sonrası hemipleji olan vakalarda OP'un hızla geliştiği ve kırıkların çoğunun ilk yıl içinde meydana geldiği bildirilmektedir. Kemik kitlesinin korunmasında ağırlıktan çok kasın kasılma işlevi önemli olduğu için hemiplejik tarafta kemik kaybı daha belirgin olmaktadır. Paralizi femur boynuna yüklenen yükün yönünü değiştirerek biyomekanik etkilerle kırık riskini artırmaktadır. Bu koşullarda düşme sıklığının artışı da kırık açısından ek bir risk faktörüdür (249).

Malign hastalıklar:

Birçok malign hastalıkların seyri sırasında OP görülmektedir. Solid tümörler genellikle fokal litik lezyonlar yaparsa da özellikle meme kanserinde olduğu gibi genel kemik kaybına yol açabilmektedir.

Multipl myelom ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda yaygın OP görülebilir. Multipl myelomlu hastaların %80'inde kemik ağrısı ve %60'ında patolojik kırıklar bildirilmiştir. Kemik lezyonları genellikle lokal ve litik olmakla birlikte yaygın osteopeni bulunabilir. Nadir olarak osteosklerotik lezyonlar da görülebilir. Yapılan bir çalışmada, multipl myelomlu 250 hastanın vertebra grafileri morfometrik olarak değerlendirildiğinde vertebra kırık yaygınlığı %56 olarak bulunmuştur. Vertebra kırıkları ile kemik ağrısının yaygınlığı ve şiddeti arasında ilişki saptanmıştır. Malign hücrelerden salınan sitokinler osteoklast etkinliğini artırarak kemik yıkımına neden olmaktadır (250).

Çocukluk ve adolesan dönemindeki akut lenfoblastik lösemilerde OP ve vertebra kırıklarına sık rastlanmaktadır (251). Kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan meme kanseri, iskelet sisteminde özellikle vertebra, kosta ve pelviste metastaz yaparak sıklıkla kırıklara neden olmaktadır. Kemik yıkımının en önemli nedeni osteoklast etkinliğindeki artıştır.

Mastositoz, deride sınırlı anormal mast hücre çoğalması ile karakterize, oluşum nedeni bilinmeyen bir çoklu organ hastalığıdır. Aksiyel kemiklerde yaygın osteopeniye ve omurga kırıklarına neden olmaktadır. Olguların %16'sında sınırlı, %52'sinde yaygın kemik tutulumu görülmektedir. Mastositozda kemik yıkımının nedeni bilinmemekle

birlikte, mast hücrelerinden heparin salınımının artması ve kemiğe ait sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır (252).

Hematolojik hastalıklar:

Osteoporoz yapan hematolojik hastalıkların en önemlisi homozigot β -talasemilerdir. Talasemili hastalarda kemik iliğinin hiperplazisine bağlı olarak kemik iliğinde genişleme ve trabeküler kalınlıklarında azalma olmaktadır (253). Bu hastalarda, kemik iliğinde ve osteoblastlarda kan transfüzyonları sonucunda demir birikimleri görülmektedir. Karaciğer ve gonadal yetersizlikler de bu hastalarda OP'a neden olmaktadır. Talasemi minör hastalarında da OP'a rastlanmaktadır.

Vitamin B-12 eksikliğinde, OP ve kalça kırıkları sık görülmektedir. “*In vitro*” çalışmalarda, osteoblast etkinliğinin baskılandığı gösterilmiştir (254).

Solunum sistemi hastalıkları:

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ile OP birlikteliği siktir. Kronik asidoz, sigara öyküsü, kortikosteroid kullanımı, hareketsizlik ve düşük vücut kitle indeksi OP nedeni olarak suçlanmaktadır. Özellikle erkek hastalarda vertebra kırıklarında artma saptanmıştır (255).

Hemokromatoz:

Hemakromatoz ile OP arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Hemokromatozlu hastaların %15-66'sında OP görülür. Karaciğer hastalığı ve hipogonadizme bağlı OP gelişebilmektedir (250).

Organ nakli:

Organ nakli genellikle kemik kaybı ile birlikte dir. Böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer nakli sonrası ilk bir yıl içinde KMY kaybı, nakil öncesine göre %20 ve üzerinde bulunmuştur (256).

İmmobilizasyon:

İmmobilizasyon ve kullanmamaya bağlı OP, kırık, santral sinir sistemi lezyonlarına bağlı motor paraliziler ile kemik ve eklem enflamasyonlarından sonra görülmektedir. İmmobilize edilmiş bir ekstremitte, mekanik strese maruz kalmadığı için KMY azalmaktadır. Bu durum, mekanoreseptörlerin aracılık ettiği biyolojik dönüşümler yoluyla gerçekleşmektedir. İmmobilizasyona bağlı OP, kortikal kemiğe göre trabeküler kemikte daha erken görülmektedir. Bu tip OP gelişiminde hastanın yaşı ve bozulmuş kalsiyum dengesinin önemi büyüktür (257). Yerçekiminin olmadığı uzay yolculuklarında son 20 yıldır yapılan çalışmalarla astronotlarda kemik kitlesinde her ay %4'lük bir kayıp gözlenmiştir. Uzun süreli yatak istirahati de kemik kitlesinde azalma oluşturmaktadır.

Kırıklardan sonra birbirine zıt iki olay görülür. Kırık bölgesinde kullanılmamaya bağlı olarak mekanik stres anlamlı olarak düşer. O bölgede genel bir kemik kitle kaybı ve bölgesel OP gelişir. Kırık iyileşme süreci kırık bölgesinde bölgesel ve güçlü bir dizi kemik oluşum sürecini başlatır. Her iki süreç birbirinden ayrı olarak düzenlenir. Birkaç yıl içinde iyileşen kemik, kırık öncesi yoğunluğuna oldukça yaklaşır (257).

Egzersiz ve osteoporoz:

Kemik dokusu mekanik çevreye uyum yeteneğine sahiptir. Vücut ağırlığının ve dışarıdan yüklenmenin neden olduğu sıkıştırıcı güç ile kasa bağlı gerilim kuvvetinin artması, biyolojik olarak kemik kitlesinde artışa neden olmaktadır. Bu özelliği ilk olarak 1892 yılında bir anatomist olan Wolf tanımlamıştır. Wolf'a göre kemik mekanik güç altında kaldığında; iç bükey yüzeyde yapım, dış bükey yüzeyde ise yıkım olmaktadır. Kemik biyolojik elemanları işlevsel güçler veya etkileyen kuvvetler doğrultusunda yer değiştirmekte ve kuvvetin miktarını yansıtacak şekilde kitlesini veya yoğunluğunu azaltıp artırmaktadır (258).

Mekanik stres ile kemiğin yeniden yapılanması arasındaki ilişkinin mekanizması tam açıklanamamıştır. Fiziksel etkinlik, iskeleti etkileyen mekanik yükleri değiştirerek kemiğin uyumuna neden olacak bir uyarı oluşturur. Ağırlık kaldırma ve jimnastik gibi mekanik yüklenmeler kemik yapımını uyarmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunda artış sağlayabilmek için minimum mekanik yüklenme veya gerilim eşiği gereklidir. Buna minimum etkin gerilim uyarısı adı verilmektedir (259). Gerilim veya yüklenmenin şiddeti ile kemik yapımı arasında olumlu bir ilişki bulunmaktadır. Kısa süreli tekrarlayıcı yüklenmeler etkinliği artırmaktadır (260).

Fiziksel etkinliğin türü ve şiddeti ile KMY arasında net ölçülebilir bir ilişki ortaya koymak zordur. Hangi tipte, sürede ve yoğunlukta yük veya gerilim uygulamanın kemik yapımı için en iyi uyarıyı oluşturduğu konusu tartışmalıdır.

Değişik egzersiz türleri ile yapılan çalışmalarda özellikle vücut ağırlığının taşındığı egzersiz türlerinde strese maruz kalan iskelet bölgelerinde daha belirgin olmak üzere orta derecede egzersizin puberte öncesi ve pubertede KMY'da artışa neden olduğu saptanmıştır. Ancak uzun süreli yoğun egzersiz programları ters yönde etki göstermekte kemik kaybına yol açmaktadır (261).

Diğer bir çalışmada ise, menopoz sonrası haftada 5 gün 1 saat düzenli yürüyüş yapan kadınlarda kontrol grubuna göre KMY'da herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (262).

Çalışmalarda egzersizin tipi, sıklığı süresi ve şiddeti farklı olduğu için çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber, yapılan meta-analizde menopoz sonrası kadınlarda uygulanan aerobik egzersizin kontrol grubuna oranla kalça KMY'nu %2.4 artırdığı gösterilmiştir (263). Hafif düzeyde yoğun ve sürekli aerobik egzersiz yapan, ortalama yaşları 73 olan 1014 menopoz sonrası kadında yapılan retrospektif bir çalışmada, total vücut KMY'nundaki artışın %4-7 oranında değiştiğini rapor etmişlerdir (264).

2.3. NAMAZ

İslam'ın beş şartından biri olan namaz, tekrarlayıcı hareketler eşliğinde dua okuma esasına dayanan bir ibadet şeklidir (265). Namaz; sabah, öğlen, ikindi, akşam ve yatsı olmak üzere her gün beş defa kılınır. Ek olarak erkekler cuma ve bayram namazı, ile cenaze namazı kılmakla yükümlüdür.

Günümüzde hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması ve modern teknolojinin fiziksel etkinliği azaltması sonucu oluşan hareketsizlik durumunda, namaz kılarken yapılan hareketlerin vücuda yararlı olması beklenmektedir.

Vücuttaki eklem ve kasların güçlerini koruyabilmesi, esnekliğini istenilen düzeyde tutması ve daha az enerji ile daha çok iş yapması için egzersiz yapmaya gereksinim duyulmaktadır.

Namazda hem aktif, hem de izometrik (kasılma) hareketler bulunmaktadır. Namaz sırasında yapılan hareketler, ağırlık bindirerek yapılabildiği gibi ağırlık bindirmeden de yapılabilir. Omuz, kol, dirsek, el bileği ve el parmaklarının hareketleri ağırlık bindirilmeden yapılan aktif hareketlerdir. Vücudun yere doğru teması ve doğrulma sırasında; bel, kalça, diz, ayak bileği ve ayak parmaklarındaki hareketler ise ağırlıklı aktif hareketlerdir.

Namazdaki izometrik hareketler de ağırlıklı ve ağırlıksız olabilir. Elleri kaldırma ve diz bükme sırasında; boyun ve sırt ağırlıksız izometrik hareket yaparken; bel, kalça, ayak bileği ve ayak parmakları ağırlıklı izometrik hareketler yapar.

Sabah namazı 4, öğle namazı 10, ikindi namazı 8, akşam namazı 5 ve yatsı namazı 13 rekat olmak üzere toplam 40 rekattır (265). 40 rekat namaz kılan bir kişide boyun, omuz, dirsek, el bileği, bel, diz, kalça, ayak bileği, el ve ayak parmaklarında fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon, abduksiyon, adduksiyon, supinasyon ve pronasyon hareketleri olmak üzere toplam 760 hareket bulunmaktadır. Günlük düzenli namaz kılan bir kişide 120 kez diz ekstansiyonu, 80 kez diz fleksiyonu, 80 kez kalça ekstansiyonu ve 120 kez kalça fleksiyonu olmaktadır.

Bir rekat namaz kılındığında, elleri kaldırma ve bağlama sırasında; el bileği dorsifleksiyonda ve parmaklarda ekstansiyonda, eğilme hareketi sırasında; boyun, bel ve kalça fleksiyonda, diz ekstansiyonda, eğildikten sonra doğrulma sırasında; diz, bel ve kalça ekstansiyonda olmaktadır. Vücudun yere doğru teması sonucunda; boyun, omuz, dirsek, diz, kalça, ayak parmakları fleksiyonda ve el bileği ekstansiyonda bulunmaktadır. Yere oturma sırasında; diz, kalça ve ayak parmakları fleksiyonda, kalkma sırasında; bel, diz ve ve kalça ekstansiyonda olmaktadır.

Literatürde tekrarlayıcı hareketlerden oluşan namazın, diz, kalça OA'i ile femur ve lumbal bölge KMY'u üzerindeki etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara ve Konya Hastaneleri'ne eklem dışı bir yakınma ile başvuran, 50 yaş üzeri, 10 yıl ve daha uzun süre 5 vakit namaz kılan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma; iki merkezli, kesitsel ve gözlemsel olarak planlandı.

3.2. Hasta Seçim Ölçütleri ve Çalışma Protokolü

Çalışmaya, Temmuz 2003-Mart 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara ve Konya Hastaneleri'ne başvuran, kas iskelet sistemi yakınması olmayan 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerden, en az 10 yıl düzenli 5 vakit namaz kılan 46 hasta dahil edildi. Namaz kılmayan aynı yaş grubu ve benzer demografik özelliklere sahip 40 kişi kontrol grubu olarak alındı. Diz ve kalça ağrısı, travma ve operasyon öyküsü, bilinen enflamatuvar romatizmal hastalığı, endokrin (Cushing Hastalığı, DM, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, akromegali), ve gastrointestinal sistem hastalığı (Biliyer siroz, gluten enteropatisi, enflamatuvar bağırsak hastalığı), malignite, serebrovasküler hastalık, hemokromatoz ve organ nakli öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların, yaşı, mesleği (bedeni işler, masa başı ve ev hanımı), eğitim düzeyi (okuma yazma bilmeyen, ilkökul, ortaokul, lise veya yüksekokul mezunu), 20 yaşındaki ve çalışma sırasındaki vücut ağırlığı, boyu, menarş ve menopoz yaşı, canlı doğum sayısı, yaptığı spor türü (yürüyüş, koşu, bisiklet, bahçe işleri, futbol, aerobik egzersiz), aldığı tedaviler (hormon yerine koyma tedavisi, kortikosteroid, bifosfonat, kalsitonin, kalsiyum ve D vitamini), günlük kalsiyum tüketimi, ailede OA ve OP varlığı, elde ağrı, karpometakarpal hastalık, sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Hastaların sistemik ve romatolojik muayenesi yapıldı. Romatolojik muayenede, ellerde Heberden ve Bouchard nodülleri, dizlerde krepitasyon varlığı ve kalçalarda Fabere ve Fadır testleri bakıldı.

Hastalardan eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP), kalsiyum (Ca), fosfor (P), ürik asit ve alkalin fosfataz (ALP) için O., ve 6. ay olmak üzere 2 kez, açlık kan şekeri, kreatinin, trigliserid, total kolesterol için başlangıçta 1 kez venöz kan örnekleri alındı. Açlık kan şekeri 100mg/dl altında olanlar çalışmaya alındı.

Eritrosit sedimentasyon hızı modifiye Wester Green yöntemi ile Vacuette tam otomatik sedimentasyon cihazı (Greiner bioone, Kremsmünster, Almanya), CRP ölçümü immünonefelometri yöntemi ile (Behring Nephelometer BN-100, Dade Behring Marburg,

Almanya), açlık kan şekeri, kreatinin, Ca, P, ALP, ürik asit, trigliserid, total kolesterol ölçümü, Abbott aeroset otoanalizörü (Amerika Birleşik Devletleri) cihazıyla Abbott kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile Başkent Üniversitesi Ankara ve Konya Hastanesi Biyokimya Laboratuvar'ında ölçüldü.

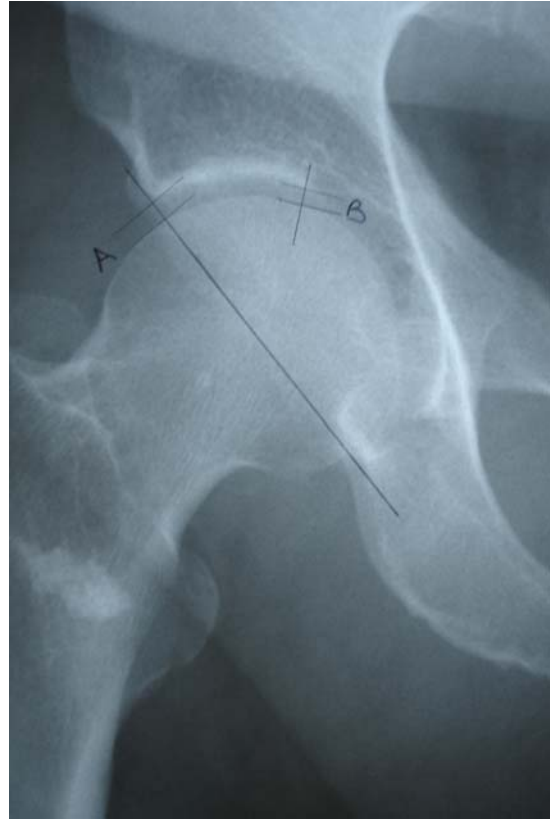
Tüm hastaların her iki diz için tek ayak üzerinde durarak ön-arka diz ve kalça grafileri (Philips Optimus, Amerika Birleşik Devletleri) çekildi. Diz tek ayak üzerinde durarak ön-arka grafisi çekiminde, hasta supin pozisyonunda tek ayak üzerinde durdu. Hastanın yüzü röntgen tüpüne doğru çevrildi. Merkezi ışın patella üzerine verildi. Tüp ile kaset arasındaki mesafe 105 cm olarak ayarlandı. Ön-arka kalça eklemi grafisi çekiminde, hasta supin pozisyonunda yatırıldı. Kaset üst kenarı krista iliaka hizasına gelecek şekilde yerleştirildi. Femur içe rotasyon yaptırıldı. Merkezi ışın simfiz pubis ile krista iliaka anterior superioru birleştiren çizginin ortasına odaklandı. Tüp ile kaset arasındaki mesafe 110 cm olarak ayarlandı.

Tüm grafiler numaralandırıldı, iki araştırmacı (bir romatolog ve bir radyolog) tarafından birbirinden bağımsız değerlendirildi. İlk önce diz ve kalça OA'nin radyolojik değerlendirilmesinde 0-4 arasında 5 evrede değerlendirilen K&L evreleme ölçütleri kullanıldı. (Evre 0= Normal eklem. Evre I= Olası osteofit, normal eklem aralığı. Evre II= Belirgin osteofit, eklem aralığında olası daralma. Evre III= Multipl osteofit, eklem aralığında kesin daralma. Evre IV= Eklem aralığında ileri derecede daralma, skleroz, kist ve osteofit oluşumu).

Daha sonra diz ve kalça eklem aralıkları yine aynı iki araştırmacı tarafından ölçüldü. Diz ve kalça eklem aralığı ölçümlerinde, milimetrik cetvel ve hassas uçlu kalem kullanıldı. Diz eklem aralığı ölçümünde, her diz için ayrı olmak üzere medial tibial platodan geçen bir çizgi (A çizgisi) tibial spinöz çıkıntılardan geçen bir çizgi (B çizgisi) ve lateral tibial platodan geçen bir çizgi (C çizgisi) olmak üzere 3 vertikal çizgi çizildi. Her diz eklemi için medial kompartmanın minimum ve maksimum eklem aralığı (A ve B çizgileri arası) ve lateral kompartmanın minimum ve maksimum eklem aralığı (B ve C çizgileri arası) ölçüldü. Kalça eklem aralığı ölçümünde, her iki taraf kalça için lateral eklem aralığı (A); femur başı ortasından asetabulumun lateral ucu arasındaki mesafe ve minimum eklem aralığı (B); femur başı ve asetabulum arasındaki en dar mesafe ölçüldü.



Şekil 3.1: Diz eklem aralığı ölçümleri



Şekil 3.2: Kalça eklem aralığı ölçümleri

Tüm hastaların lumbal ve femur bölgesindeki kemik mineral yoğunluğunun ölçümü, DEXA (Hologic QDR 4500 Elite Acclaim, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak çekildi. Osteoporoz ve osteopeni açısından Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen KMY T değerlerine göre değerlendirme yapıldı. T değeri 0 ile -1 arası normal, -1 ile -2.5 arası osteopeni ve -2.5 ve üzeri OP olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli (ölçülebilir) parametrelerin sonuçları; ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. İki araştırmacının sonuçlarının değerlendirilmesinde Paired-Samples ve Wilcoxon testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney-U testi; üç grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson correlation test ile değerlendirildi. Her iki araştırmacı arasındaki %95 güven aralığı (*confidence interval*) değerlendirildiğinde; araştırmacılar arasındaki farklar önemsiz kabul edildi. İki araştırmacının ortalamaları alınarak istatistiksel değerlendirme kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50-66 yaş arası, 10 yıl ve daha uzun süre 5 vakit namaz kılan 46 hasta (30 kadın, 16 erkek) ve namaz kılmayan 40 hasta (17 kadın, 23 erkek) dahil edildi. Namaz kılan hastaların yaş ortalaması 58 ± 4 ; namaz kılmayan hastaların ise 56 ± 5 olarak bulundu.

Mesleklerine göre dağılımına bakıldığında, namaz kılan gruptaki hastaların 7'si (%15,2) hafif bedeni işlerde, 14'ü (%30,4) masa başında çalışıyordu, 25'i (%54,4) ev hanımıydı. Namaz kılmayan grupta; bedeni işlerde çalışanlar 4 (%10), masa başında çalışanlar 29 (%72,5) ve ev hanımı 7 (%17,5) hastaydı. Eğitim düzeyi açısından değerlendirildiğinde, namaz kılan grupta okuma yazma bilmeyen 4 (%8,7), ilkokul mezunu 27 (%58,7), ortaokul mezunu 4 (%8,7), lise mezunu 3 (%6,5), yüksekokul mezunu 8 (%17,4) hastayken; namaz kılmayan grupta; bu değerler 7 (%17,5), 2 (%5), 12 (%30) ve 19 (%47,5)'du. Namaz kılan kadın hastaların ortalama menarş yaşı $13,6 \pm 1,7$ (10-17), menopoz yaşı $47,6 \pm 4,9$ (33-56); namaz kılmayan kadınların ise ortalama menarş yaşı $14,2 \pm 1,9$ (12-18), menopoz yaşı $49,4 \pm 3,3$ (42-57) bulundu. Namaz kılan kadın hastaların canlı doğum sayısı ortalama $3,4 \pm 1,5$ (0-7); namaz kılmayan kadınlarda ise $2,4 \pm 1,3$ (0-6) bulundu. Namaz kılan hastaların 20 yaşındaki vücut kitle indeksi ortalama $22,1 \pm 2,7$ (17,7-33,3), çalışma sırasındaki vücut kitle indeksi ortalama $29,1 \pm 4,1$ (20,2-37,8) saptandı. Namaz kılmayan hastaların 20 yaşındaki vücut kitle indeksi $21,7 \pm 2,2$ (16,7-26,6), çalışma sırasındaki vücut kitle indeksi ortalama $28,2 \pm 3,4$ (20,4-38,1) saptandı.

Namaz kılan gruptaki hastalar, yaptıkları spor türüne göre değerlendirildiğinde, 46 hastanın 20'si (%43,5) yürüyüş, 1'i (%2,2) koşu, 1'i (%2,2) bahçe işleri ve 6'sı (%13,0) aerobik egzersiz yapmaktaydı. Namaz kılmayan grupta ise; 18'i yürüyüş (%45), 1'i (%2,5) koşu, 1'i (%2,5) bisiklet binme ve 2'si (%5) aerobik egzersiz yapmaktaydı. Osteoporoz tedavisi açısından değerlendirildiğinde, namaz kılan hastaların 5'i (%10,9) hormon yerine koyma, 4'ü (%8,7) bifosfonat, 2'si (%4,3) kalsitonin, 14'ü (%30,4) kalsiyum, 11'ü (%23,9) D vitamini tedavisi almaktaydı. Namaz kılmayan hastaların ise 7'si (%17,5) hormon yerine koyma, 5'i (%12,5) bifosfonat, 1'i (%2,5) kalsitonin, 9'u (%22,5) kalsiyum, 8'i (%20) D vitamini tedavisi almaktaydı. Her iki grupta da kortikosteroid kullanan hasta yoktu. Namaz kılan hastaların günlük kalsiyum tüketimi

miligram olarak ortalama $652,8 \pm 220,8$ (247-1272), namaz kılmayan hastalarda $657,2 \pm 227,8$ (166-1167) olarak bulundu.

Tablo 4.1: Namaz kılan ve kılmayan hastaların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi

Parametreler	Namaz Kılan		Namaz Kılmayan	
	Sayı=46	Yüzde (%)	Sayı=40	Yüzde (%)
Cinsiyet				
Kadın	30	65,2	17	42,5
Erkek	16	34,8	23	57,5
Meslek				
Bedeni	7	15,2	4	10
Masa başı	14	30,4	29	72,5
Ev hanımı	25	54,4	7	17,5
Eğitim				
Okuma yazma bilmeyen	4	8,7	0	0
İlkokul	27	58,7	7	17,5
Ortaokul	4	8,7	2	5
Lise	3	6,5	12	30
Yüksekokul	8	17,4	19	47,5
Spor				
Yürüyüş	20	43,5	18	45
Koşu	1	2,2	1	2,5
Bisiklet binme	0	0	1	2,5
Bahçe işleri	1	2,2	0	0
Aerobik egzersiz	6	13,0	2	5
İlaç tedavisi				
Hormon yerine koyma	5	10,9	7	17,5
Bifosfonat kullanımı	4	8,7	5	12,5
Kalsitonin kullanımı	2	4,3	1	2,5
Kortikosteroid kullanımı	0	0	0	0
Kalsiyum kullanımı	14	30,4	9	22,5
D Vitamini kullanımı	11	23,9	8	20
Ailede OA/OP öyküsü	12	26,1	11	27,5
Elde ağrı	7	15,2	8	20
Karpometakarpal hastalık	4	8,7	0	0
Sigara öyküsü	12	26,1	16	40
Alkol öyküsü	0	0	7	17,5

Ailede OA ve OP öyküsü sorgulandığında, namaz kılan hastaların 12'sinde (%26,1), namaz kılmayanların ise 11'inde (%27,5) ailede OA ve OP öyküsü mevcuttu. Elde ağrı sorgulandığında, namaz kılan 7 (%15,2), namaz kılmayan 8 (%20) hastada ağrı yakınması

vardı. Karpometakarpal hastalık namaz kılan 4 (%8,7) hastada saptanırken, namaz kılmayan hastalarda rastlanmadı. Sigara kullanımı sorgulandığında, namaz kılan 12 (%26,1), namaz kılmayan 16 (%40) hasta sigara kullanmaktaydı. Alkol tüketimi sorgulandığında, namaz kılan hastalarda alkol kullanım öyküsü yoktu. Namaz kılmayan 7 (%17,5) hastada alkol kullanım öyküsü mevcuttu.

Namaz kılan ve kılmayan hastaların romatolojik muayenesi sonucu; namaz kılan 31 (%67,4), namaz kılmayan 18 (%45) hastada Heberden nodülü, namaz kılan 8 (%17,4) namaz kılmayan 3 (%7,5) hastada ise Bouchard nodülü saptandı. Namaz kılan 40 (%87), namaz kılmayan 34 (%85) hastada sağ dizde, namaz kılan 42 (%91,3), namaz kılmayan 36 (%90) hastada ise sol dizde krepitasyon saptandı. Namaz kılan 12 (%26,1), namaz kılmayan 3 (%7,5) hastada sağ kalça için; namaz kılan 9 (%19,6), namaz kılmayan 3 (%7,5) hastada ise sol kalça için Fabere testi patolojik saptandı. Namaz kılan 10 (%21,7), namaz kılmayan 3 (%7,5) hastada sağ kalça için; namaz kılan 7 (%15,2), namaz kılmayan 3 (%7,5) hastada sol kalça için Fadır testi patolojik bulundu.

Tablo 4.2: Namaz kılan ve kılmayan hastaların romatolojik muayene bulgularına göre değerlendirilmesi

Fizik muayene pozitif bulgular	Namaz Kılan		Namaz Kılmayan	
	Sayı=46	Yüzde (%)	Sayı=40	Yüzde (%)
Heberden nodülü	31	67,4	18	45
Bouchard nodülü	8	17,4	3	7,5
Sağ dizde krepitasyon	40	87,0	34	85
Sol dizde krepitasyon	42	91,3	36	90
Sağ Fabere testi	12	26,1	3	7,5
Sol Fabere testi	9	19,6	3	7,5
Sağ Fadır testi	10	21,7	3	7,5
Sol Fadır testi	7	15,2	3	7,5

Namaz kılan ve kılmayan hastalarda, iki araştırmacı tarafından uygulanan, her iki diz ve kalça için K&L evrelendirilmesi tablo 4.3; tablo 4.4; tablo 4.5 ve tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sağ diz için K&L evrelendirilmesi

K&L evrelendirilmesi	1.Araştırmacı				2.Araştırmacı			
	Namaz Kılan		Namaz Kılmayan		Namaz Kılan		Namaz Kılmayan	
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Evre 0	5	10,9	1	2,5	5	10,9	1	2,5
Evre I	20	43,5	31	77,5	18	39,1	30	75
Evre II	12	26,1	5	12,5	13	28,3	6	15
Evre III	9	19,5	2	5	10	21,7	2	5
Evre IV	0	0	1	2,5	0	0	1	2,5
Toplam	46	100	40	100	46	100	40	100

Tablo 4.4: Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sol diz için K&L evrelendirilmesi

K&L evrelendirilmesi	1.Araştırmacı				2.Araştırmacı			
	Namaz Kılan		Namaz Kılmayan		Namaz Kılan		Namaz Kılmayan	
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Evre 0	6	13	5	12,5	3	6,5	2	5
Evre I	21	45,7	22	55	21	45,7	25	62,5
Evre II	11	23,9	8	20	13	28,3	9	22,5
Evre III	8	17,4	5	12,5	9	19,5	4	10
Evre IV	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	46	100	40	100	46	100	40	100

Tablo 4.5: Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sağ kalça için K&L evrelendirilmesi

K&L evrelendirilmesi	1.Araştırmacı				2.Araştırmacı			
	Namaz Kılan		Namaz Kılmayan		Namaz Kılan		Namaz Kılmayan	
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Evre 0	9	19,6	1	2,5	11	23,9	2	5
Evre I	32	69,6	29	72,5	29	63,1	27	67,5
Evre II	5	10,8	10	25	6	13	11	27,5
Evre III	0	0	0	0	0	0	0	0
Evre IV	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	46	100	40	100	46	100	40	100

Tablo 4.6: Namaz kılan ve kılmayan hastalarda her iki araştırmacının sol kalça için K&L evrelendirilmesi

K&L evrelendirilmesi	1.Araştırmacı				2.Araştırmacı			
	Namaz Kılan		Namaz Kılmayan		Namaz Kılan		Namaz Kılmayan	
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)
Evre 0	6	13	0	0	7	15,2	1	2,5
Evre I	32	69,7	30	75	29	63	30	75
Evre II	6	13	10	25	9	19,6	9	22,5
Evre III	2	4,3	0	0	1	2,2	0	0
Evre IV	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	46	100	40	100	46	100	40	100

Diz ve kalça eklem aralığı ölçümleri her iki araştırmacı tarafından değerlendirildi. Her iki araştırmacı arasındaki %95 güven aralığı değerlendirildiğinde; araştırmacılar arasındaki farklar önemsiz kabul edildi. İki araştırmacının ortalamaları alınarak istatistiki değerlendirmede kullanıldı.

Her iki araştırmacının eklem aralığı ölçümlerinin ortalama ve güven aralığı değerleri tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Her iki araştırmacının eklem aralığı ölçümlerinin ortalama ve güven aralığı değerleri

Eklem Aralığı	Ölçüm/mm	%95 Güven aralığı	
		Alt değer	Üst değer
Sağ diz medial minimum (1)	4,59±0,98	-0,032	0,001
Sağ diz medial minimum (2)	4,61±1,00		
Sağ diz medial maksimum (1)	6,45±1,01	-0,014	0,022
Sağ diz medial maksimum (2)	6,45±1,02		
Sağ diz lateral minimum (1)	5,36±0,75	-0,060	-0,023
Sağ diz lateral minimum (2)	5,40±0,76		
Sağ diz lateral maksimum (1)	7,17±0,91	-0,013	0,023
Sağ diz lateral maksimum (2)	7,17±0,93		
Sağ kalça lateral (1)	6,12±0,67	-0,008	0,029
Sağ kalça lateral (2)	6,11±0,68		
Sağ kalça minimum (1)	3,87±0,46	-0,033	-0,002
Sağ kalça minimum (2)	3,89±0,47		
Sol diz medial minimum (1)	4,69±0,88	-0,038	-0,033
Sol diz medial minimum (2)	4,71±0,89		
Sol diz medial maksimum (1)	6,44±0,89	-0,006	0,029
Sol diz medial maksimum (2)	6,43±0,92		
Sol diz lateral minimum (1)	5,31±0,62	-0,053	-0,024
Sol diz lateral minimum (2)	5,35±0,63		
Sol diz lateral maksimum (1)	7,14±0,77	-0,011	0,028
Sol diz lateral maksimum (2)	7,13±0,80		
Sol kalça lateral (1)	5,87±0,77	-0,028	0,008
Sol kalça lateral (2)	5,88±0,77		
Sol kalça minimum (1)	3,80±0,45	-0,034	0,007
Sol kalça minimum (2)	3,81±0,47		

Namaz kılan ve kılmayan hastaların diz ve kalça eklem aralığı ölçümlerinin ortalama değerleri tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Namaz kılan ve kılmayan hastaların eklem aralığı ölçümlerinin ortalama değerleri

Eklem aralığı	Ölçüm/mm (1. ve 2. araştırmacı ortalaması)	
	Namaz Kılan	Namaz Kılmayan
Sağ diz medial minimum	4,4±0,9	4,7±1,0
Sağ diz medial maksimum	6,3±0,9	6,6±1,1
Sağ diz lateral minimum	5,3±0,7	5,3±0,7
Sağ diz lateral maksimum	7,2±1,0	7,0±0,7
Sağ kalça lateral	6,1±0,6	6,0±0,7
Sağ kalça minimum	3,9±0,4	3,7±0,4
Sol diz medial minimum	4,5±0,8	4,8±0,8
Sol diz medial maksimum	6,3±0,7	6,6±1,0
Sol diz lateral minimum	5,3±0,6	5,3±0,6
Sol diz lateral maksimum	7,1±0,8	7,0±0,6
Sol kalça lateral	5,9±0,8	5,7±0,7
Sol kalça minimum	3,8±0,4	3,7±0,4

Namaz kılan ve kılmayan hastaların diz ve kalça eklem aralığı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Namaz kılan ve kılmayan hastalarda elde ağrı, her iki dizde krepitasyon, her iki kalçada Fabere ve Fadır bulgusu yönünden analiz edildiğinde anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Namaz kılan hastalarda kılmayanlara oranla Heberden nodüllerinin daha sık görüldüğü izlendi. Yine aynı şekilde Bouchard nodülleri de namaz kılan grupta daha fazlaydı ($p<0,04$). Namaz kılan grupta karpometakarpal hastalık %10,7 oranında saptanırken, namaz kılmayan grupta karpometakarpal hastalık saptanmadı ($p<0,03$). Namaz kılan grupta ev hanımları daha fazlaydı ($p<0,05$). Heberden ve Bouchard nodülü ev hanımı olan kadınlarda daha fazlaydı ($p<0,05$).

Namaz kılan hastaların lumbal ve femur boynu KMY ölçüm sonuçları kadınlarda ve erkeklerde ayrı ayrı değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırılırken cinsiyete göre

karşılaştırma yapıldı. Namaz kılan gruptaki 30 kadının KMY ölçümlerine göre 4'ü (%13,3) normal, 11'i (%36,7) osteopeni ve 15'i (%56,7) osteoporotik olarak değerlendirildi. Namaz kılmayan 17 kadında bu değerlerin 5 (%29), 10 (%58,8) ve 2 (%11,8) olduğu görüldü. Namaz kılan 16 erkek hastanın 4'ünde (%25) lumbal KMY normal, 11'inde (%68,8) osteopeni ve 1'inde (%6,2) osteoporoz saptandı. Bu değerler namaz kılmayan 23 erkekte 8 (%34,8), 10 (%43,5) ve 5 (%21,7) şeklindeydi. Namaz kılan ve kılmayan gruptaki kadın ve erkeklerin lumbal bölge KMY sonuçları cinsiyet göre her iki grupta ayrı ayrı karşılaştırıldığında erkeklerde fark gözlenmedi, namaz kılan kadınlarda daha fazlaydı ($p<0,03$). Femur boynu KMY ölçümlerine göre namaz kılan gruptaki 30 kadının KMY ölçümlerine göre 17'si (%56,7) normal, 13'ü (%43,3) osteopenikti, namaz kılmayan 17 kadında bu değerlerin 12 (%70,6), 13 (%43,3) ve 2 (%11,8) olduğu görüldü. Her iki grupta da osteoporoz olan hasta yoktu. Namaz kılan 16 erkek hastanın 11'inde (%68,8) femur boynu KMY normal, 5'inde (%31,2) osteopeni saptandı. Bu değerler namaz kılmayan 23 erkekte 14 (%60,9) ve 9 (%39,1) şeklindeydi. Her iki grupta da osteoporoz olan hasta yoktu. Namaz kılan ve kılmayan gruptaki kadın ve erkeklerin lumbal bölge KMY sonuçları cinsiyete göre her iki grupta ayrı ayrı karşılaştırıldığında erkeklerde fark gözlenmedi, namaz kılan kadınlarda osteoporoz daha fazlaydı ($p<0,03$). Her iki gruptaki kadınlarda KMY T skorları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Kadınlarda Heberden ve Bouchard nodülleri varlığı ile lumbal bölge KMY azalması arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

Her iki gruptaki kadınların menarş, menapoz, doğurganlık durumu, 20 yaş ve şimdiki vücut kitle indeksi, günlük kalsiyum tüketimi ve osteoporoz ilaç tedavisi, spor aktiviteleri karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.9: Namaz kılan ve kılmayan kadın hastaların lumbal bölge ve femur boynu KMY'na göre sınıflandırılması

	Namaz Kılan Kadın Sayı=30						Namaz Kılmayan Kadın Sayı=17					
	Normal T skoru 0~-1 SD		Osteopeni T skoru -1~-2,5 SD		Osteoporoz T skoru ≤ -2,5 SD		Normal T skoru 0~-1 SD		Osteopeni T skoru -1~-2,5 SD		Osteoporoz T skoru ≤ -2,5 SD	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Lumbal bölge	4	13,3	11	36,7	15	56,7	5	29,4	10	58,8	2	11,8
Femur boynu	17	56,7	13	43,3	0	0	12	70,6	5	29,4	0	0

Tablo 4.10: Namaz kılan ve kılmayan erkek hastaların lumbal bölge ve femur boynu KMY'na göre sınıflandırılması

	Namaz Kılan Erkek Sayı=16						Namaz Kılmayan Erkek Sayı=23					
	Normal T skoru 0~-1 SD		Osteopeni T skoru -1~-2,5 SD		Osteoporoz T skoru ≤ -2,5 SD		Normal T skoru 0~-1 SD		Osteopeni T skoru -1~-2,5 SD		Osteoporoz T skoru ≤ -2,5 SD	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Lumbal bölge (L1-L4)	4	25	11	68,8	1	6,2	8	34,8	10	43,5	5	21,7
Femur boynu	11	68,8	5	31,2	0	0	14	60,9	9	39,1	0	0

Namaz kılan ve kılmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri tablo 4.11’de gösterilmiştir. Laboratuvar parametreleri namaz kılan ve kılmayan hastalarda farklı bulunmadı. Osteoartrit ve osteoporoz ile ilişkisi gösterilemedi ($p>0,05$).

Tablo 4.11: Namaz kılan ve kılmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri

Parametreler	Namaz Kılan	Namaz Kılmayan
	Ortalama (minimum-maksimum)	Ortalama (minimum-maksimum)
Sed (mm/sa)	11,5±7,7 (3-36)	8,3±6,1 (2-35)
CRP (mg/L)	3,6±2,5 (1-12)	4,2±3,1 (0,5-17)
Kalsiyum (mg/dl)	9,2±0,3 (8,7-10,1)	9,2±0,4 (8,3-10,4)
Fosfor (mg/dl)	3,4±0,4 (2,1-4,5)	3,5±0,5 (2,3-5,1)
Alkalen fosfataz (U/L)	94,3±35,2 (42,5-181,5)	109,6±46,9 (50-217,5)
Ürik asit (mg/dl)	4,5±1,1 (2,3-7,9)	4,8±1,2 (1,8-7,3)
AKŞ (mg/dl)	93,7±5,1 (76-99)	92,8±5,3 (81-99)
T.Kolesterol (mg/dl)	215,0±35,7 (143-329)	215,8±37,1 (126-289)
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,1 (0,5-1,1)	0,7±0,1 (0,5-1,0)

5. TARTIŞMA

Osteoartrit, eklem kıkırdağının ve subkondral kemiğin normal yıkımı ve sentezi arasındaki dengenin bozulduğu bir dizi mekanik ve biyolojik olayların neden olduğu romatizmal bir hastalıktır. Osteoartrit gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, şişmanlık, genetik, meslek, spor aktiviteleri, travma, doğumsal veya edinsel eklem şekil bozuklukları, OP olmaması, kas güçsüzlüğü, derin duyu bozukluğu, akromegali ve kalsiyum kristal depo hastalığı gibi hastalıklar yer almaktadır.

İskelet sisteminin sık görülen bir diğer hastalığı ise osteoporozdur. Kemiklerin sessiz hırsız olarak tanımlanan, kırık oluşuncaya kadar genellikle fark edilmeyen ve morbidite, mortalite ve mali kayıplara yol açan sistemik bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında ise yaş, cinsiyet, ırk, genetik, doğurganlıkla ilişkili durumlar, vücut yapısı, düşük kemik kitlesi, fiziksel aktivite azlığı, kalsiyum ve D vitaminden fakir diyet, aşırı alkol ve kafein tüketimi, sigara, hareketsizlik, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar bulunmaktadır.

Günümüzde erken kıkırdak değişikliklerini saptamada artroskopi, artrografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi duyarlı görüntüleme yöntemleri olmakla birlikte (266), direkt grafiler hekimlerin yorumlamadaki kolaylığı, ucuz ve basit teknik gerektirmesi nedeniyle OA'in tanısında halen yaygın olarak kullanılmaktadır (267-269). Bu çalışmada OA'in radyolojik değerlendirilmesi direkt grafilerle yapılmış ve K&L evrelemesine göre değerlendirilmiştir.

Diz ve kalça OA'in tanısında, diz ve kalça eklem aralığının cetvelle ölçümü, K&L evreleme ölçütleri göre çok daha duyarlıdır (270). Kalça eklemde minimum eklem aralığı ölçülerek, kalça OA'in hızlı ilerleyişini göstermek mümkün olmuştur. Cooper ve arkadaşları, kalça eklemi aralığı 2,5 mm olan hastalarda, kalça OA gelişiminde artmış risk olduğunu belirtmişlerdir (271). Diz kalçaya göre daha karmaşık bir eklem olduğu için, yüzey şekli, medial veya lateral tibiofemoral eklem aralığının ölçümünü güçleştirir, özellikle patellofemoral eklemde ölçüm çok daha zordur. Bununla birlikte, cetvelle ölçüm metodunun zamanla oluşan değişiklikleri ölçmede yararlılığı, bilgisayar programı kullanılarak yapılan karmaşık metodlar kadar iyi olduğu gösterilmiştir (272). Namaz ile osteoartrit arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan çalışmamızda, namaz kılan ve kılmayan, demografik özellikleri benzer çalışma ve kontrol grubunda direkt grafilerde osteoartrit varlığı (1957 yılında Kellgren ve Lawrence tarafından geliştirilen, 0-4 arasında değişen bir derecelendirme sisteminden oluşturulan K&L evrelemesine göre) ve milimetrik

eklem aralığı ölçümleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastaların iki taraflı diz ve kalça eklemi K&L evreleme ölçütlerine ve eklem aralığı ölçümlerine göre farklı bulunmadı.

Egzersiz OA üzerine etkileri, ‘*in vivo*’, ‘*in vitro*’ ve klinik çalışmalarla çok yönlü olarak araştırılmakla birlikte, elde edilen verilerde egzersizin sıklığı, şiddeti ve süresi gözönüne alındığında çelişkili sonuçlarla karşılaşılmıştır. Literatürde egzersizin OA üzerine etkileri çok yönlü çalışılmakla birlikte namazın OA üzerine etkisine ilişkin veri bulunmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Düzenli yapılan hafif ve orta düzeyde egzersizin, eklem hareket açıklığı, kas gücü ve aerobik kapasitesini arttırarak ağrı ve eklem fonksiyon bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir (273). İki yıl süre ile ev egzersiz programları uygulanan 45 yaş üzerinde kadın ve erkek hastalar, egzersiz uygulanmayan grupla karşılaştırıldıklarında; diz ağrısı ve fiziksel fonksiyon kapasitesi açısından egzersiz yapan grupta anlamlı iyileşme saptanmıştır (274). Carina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, ortalama yaşları 56 olan 6 haftalık yoğun egzersiz programı uygulanan kadın ve erkek hastalarda, dizde ağrı ve fonksiyonel kapasitesi açısından olumlu bir etki gözlenmemiştir (275). Klinik çalışmalarda, yoğun ve uzun süreli spor yapanlarda OA riskinin arttığı gözlenirken (131-133), hafif ve orta düzeyde spor yapanlarda (134,135) OA riskinin az olduğu gözlenmiştir. Prospektif ilk çalışma olan Framingham çalışmasında, hastalar vücut kitle indeksi, diz yaralanması, kalori alımı ve sağlık durumuna göre değerlendirildiğinde; her iki cinsiyette yoğun ve uzun süreli egzersiz yapanlarda, dizde OA gelişimi için risk faktörü oluşturduğu rapor edilmiştir (276). Hochberg ve arkadaşları, puberte döneminde yoğun egzersiz yapan kadınlarda, ileri yaşlarda ciddi radyografik kalça OA’ine rastlamışlardır (277). Spektor ve arkadaşları, uzun mesafe koşucuları ile profesyonel tenis oyuncularını radyografik kalça ve diz OA gelişimi açısından karşılaştırdığında, koşucularda OA yaygınlığının fazla olduğunu gözlemişlerdir (278). Hong Kong’da yapılan bir çalışmada ise, düzenli jimnastik yapan kadınlarda, ileri yaşlarda kalça OA gelişiminin 6 kat fazla olduğunu gösterilmiştir (279). Tekrarlayıcı mekanik yüklenmelerin kondrositlerde ve kollagen ağında hasar oluşturarak bazı katabolik enzimlerin salınmasına ve kırıkta hasarına yol açtığı görülmüştür (130). Deacon ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, Avustralya futbol takımı oyuncuları, aynı yaş ve vücut kitle indeksi olan kontrol grubu ile diz OA gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Futbolcularda, kontrol grubuna oranla, diz OA sıklığının arttığı saptanmıştır (280). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada 2000 erkek sporcu 21 yıl boyunca kalça, diz ve ayak bileği OA gelişimi açısından izlenmiştir. Sporcular, dayanıklılık sporları (Uzun mesafe koşucuları, kayakçılar), takım sporları (Futbol, buz hokeyi, basketbol) ve

güç sporları (Boks, güreş, çekiç atma, halter) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak, güç ve takım sporlarında erken yaşlarda OA gelişimi en fazla görülmüştür. Dizde radyografik OA gelişimi, uzun mesafe koşucularında %14, futbolcularda %29, haltercilerde %31 ve atış sporlarında %3 oranında rapor edilmiştir (131-134). Lindberg ve arkadaşları, diz ve kalça OA yaygınlığını uzun süreli spor yapanlarda, %15.5 ve %14 oranında bulurken, hafif düzeyde spor yapanlarda %4.2 olarak bulmuştur (281). Yapılan bir başka retrospektif çalışmada, yoğun ve uzun süreli spor yapanlarda, kalça OA gelişiminin 2 kat arttığı, sporla birlikte mekanik yüklenmenin fazla olduğu meslek çalışanlarında ise bu riskin 4 kat arttığı saptanmıştır (282). Bazı çalışmalarda ise aksine egzersizin OA oluşumunda etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Uzun mesafe koşucuları ile yapılan bir çalışmada 5-9 yıllık izlem sonrası radyografik diz ve bel OA gelişimi açısından kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır (283). Orta ve hafif düzeyde egzersizin OA'le ilişkisini araştıran çalışmalarda, radyografik kalça ve diz OA oluşumu açısından fark bulunmamıştır (137). Cooper ve arkadaşları, erkek ve kadınlarda hafif ve ağır düzeyde fiziksel aktivitenin diz ve kalça OA oluşumunda katkısını araştırmıştır. Hafif düzeyde fiziksel aktivite, yürüme ve yüzmeye gibi sporları içerirken, ağır düzeyde fiziksel aktivite tenis, basketbol, futbol ve aerobik egzersizleri içermiştir. Erkeklerde, hafif düzeyde egzersizin kalça ve diz OA gelişimine etkisi bulunmazken, ağır düzeyde egzersizin OA gelişme riskini azalttığı rapor edilmiştir. Kadınlarda ise; hem hafif hem de ağır düzeyde egzersizin diz ve kalça OA gelişimini azalttığı bildirilmiştir (284). Çalışmamızın sonuçları tekrarlayıcı hareketlerden oluşan ve hafif düzeyde egzersiz olarak kabul edilen namazın diz ve kalça OA gelişiminde etkili olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada, namaz kılan ve kılmayan hastaların yaptıkları spor aktiviteleri benzerdir. Hastaların düzensiz, tempolu olmayan, belli mesafelerde yapılmayan yürüyüş dışında anlamlı spor etkinlikleri yoktu. Çalışmamızda, namaz kılan ve kılmayan hastaların meslek ve eğitim düzeyleri de benzer olmakla birlikte; namaz kılan grupta ev hanımı ve ilkökul mezunu daha fazlaydı. Ancak risk kabul edilecek ağır bedeni işlerde çalışanlar yoktu.

Heberden ve Bouchard nodüllerinin ile karpometakarpal hastalık namaz kılan grupta daha fazla bulunmuştur. Hastaların el bilek grafisi bu çalışmada görülmemiştir ancak bu konuda yapılan çalışmalarda el osteoartritinin yaş ve aşırı kullanma ile arttığı, kullanılan (dominant) elde daha fazla oluştuğu bildirilmektedir (11). Namazdaki el hareketlerinin ne düzeyde etkili olabileceği tartışmalıdır. Meslek ilişkisine bakıldığında ev hanımlarında Heberden ve Bouchard nodüllerinin daha fazla olduğu dikkat çekicidir. Ev

hanımları arasında yaygın olan diğer el işi alışkanlıkları bu hastalarda sorgulanmamıştır. Bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Fiziksel aktivitenin türü ve şiddeti ile KMY arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Hangi tipte, sürede ve yoğunlukta yük ve gerilim uygulamanın en iyi osteojenik uyarı oluşturduğu halen bilinmemektedir. Büyüme sırasında orta derecede egzersiz uygulaması doruk kemik kitlesinde artışa neden olurken, bu etkinin ileri yaşlarda etkili olup olmadığı konusu yeterince açık değildir (285,286). Değişen fiziksel etkinlik türü ve şiddetine karşı kemik yapımı yaşla birlikte azalmaktadır. Turner ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, aynı mekanik yük etkisi altında olan yaşlı ratlarda genç ratlara oranla, göreceli olarak kemik oluşum oranı 16 kat, kemik oluşum yüzeyi 5 kat daha az bulunmuştur (287). Egzersizin KMY ve doruk kemik kitlesi üzerine etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Jones ve arkadaşları, tenis oynayan kadın ve erkeklerde oyun sırasında kullanılan koldaki humerus kortikal kalınlığının diğer kola göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir (288). Profesyonel tenis oyuncularında yapılan çalışmalarda, raket tutan ekstremitede ön kol KMY değerlerinin diğer ekstremiteye oranla %10-30 daha yüksek olduğu saptanmıştır (289,290). Balerinlerde, haltercilerde ve uzun mesafe koşucularında yapılan çalışmalarda, yük taşıyan ekstremitelerde KMY'nun %10-20 oranında arttığı gösterilmiştir (291). Yapılan çalışmalarda, yürüyüş ve ev işleri gibi düşük yoğunlukta egzersizlerin KMY'na etkisinin bulunmadığı, bununla beraber ağırlık verici egzersizlerin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (292). Lappe ve arkadaşları, koşu, atlama ve aerobik gibi ağırlık verici egzersizlerin KMY üzerine olumlu etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir (293). Heinonen ve arkadaşları, uzun mesafe koşucularına 18 ay yoğun egzersiz programı uyguladıklarında, kontrol grubuna oranla KMY'da %10-20 oranında artış saptamışlardır (294). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada, menopoz sonrası kadınlara 800 mg/gün kalsiyum kullanımı birlikte ağırlık verici egzersiz programı uygulandığında, femur boynu KMY'da %5 oranında artış olduğu gözlenmiştir (295). Meta-analiz verilerine göre, ağırlık verici egzersizlerin menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda femur boynu ve lumbal bölgedeki yıllık %1 kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (296). Ağırlık verici egzersizlerin, kemik yapısını güçlendirdiği, kaslarda koordinasyon ve dayanıklılık sağlayarak, düşme ve kırık riskini azalttığı rapor edilmiştir (297). Yapılan prospektif bir çalışmada, ağırlık verici olmayan egzersizleri 3 yıl boyunca uygulayan menopoz sonrası kadınlarda kalça, ön kol ve lomber vertebra KMY'da belirgin değişiklik gözlenmemiştir (298). Cavanaugh ve arkadaşları, menopoz sonrası dönemde haftada 5 gün 1 saat düzenli yürüyüş yapan kadınları kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Çalışma sonunda,

yürüyüş yapan kadınların KMY'da herhangi bir değişiklik gözlememişlerdir (262). Yapılan prospektif çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, yoğun aerobik ve güçlendirme egzersizleri KMY'da artışa neden olurken, yürüyüş gibi düşük yoğunlukta egzersizler KMY'nun korunmasında tek başına etkisiz kalmaktadır (299). Çalışmamızda, namazın OP üzerine etkisini araştırmak için namaz kılan ve kılmayan hastalarda cinsiyete göre lumbal bölge ve femur boynu KMY karşılaştırılmıştır. Namaz kılan hastalarda, lumbal bölgede osteoporozun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Beklenen etkinin aksine saptanan bu veri namazın içerdiği tekrarlayıcı hareketlerin OP açısından koruyucu olmadığını desteklemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar OA ile OP arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Zoli ve arkadaşları, ortalama yaşları 59 olan eroziv el OA'li bulunan ve eroziv el OA'li bulunmayan menopoz sonrası hastaları lumbal ve femur bölge KMY açısından karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda, eroziv el OA olan hastalarda, lumbal KMY'da anlamlı oranda azalma saptamışlardır. Bu durum eroziv OA patogenezinde rol alan otoimmün ve enflamatuvar olayların kemik yıkımını artırarak OP gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (300). Çalışmamızda, kadınlarda Heberden ve Bouchard nodülleri varlığı ile lumbal bölge KMY azalması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalara kaç yaşından beri namaz kıldıkları sorulmamakla birlikte genellikle kemik doruk kitlesi oluşuktan sonraki yaş grubu arasında bu ibadet şeklinin daha yaygın olduğu bilinmektedir. Büyüme sırasında orta derecede egzersiz uygulaması doruk kemik kitlesinde artışa neden olmaktadır (285,286). Bu etkinin ileri yaşlarda, özellikle menopoz öncesi dönemde etkili olup olmadığı tartışmalıdır. Farklı görüşler olmakla birlikte mevcut veriler olumlu etkinin birkaç yıl sürdüğü, ancak egzersizin sonlandırılması ile kemik dokunun eski haline döndüğü yönündedir (301,302).

Scerpella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 7-11 yaşlarında haftada 5-10 saat spor yapan bayan jimnastikçilerde, aynı yaş grubu hareketsiz veya düşük fiziksel etkinlik düzeyine sahip kontrollere oranla daha yüksek bölgesel ve tüm vücut KMY değerleri rapor edilmiştir. (303). Stear ve arkadaşları ise, haftada 3 kez 45 dakikalık egzersiz programının tek başına KMY üzerine etkisinin az olduğunu belirtmişlerdir (304). Fuchs ve arkadaşları, 6-10 yaşlarında haftada 3 kez 20 dakika koşan çocuklarda 7 aylık izlem sonunda, aynı yaş grubunda sedanter kontrollere oranla femur boynu KMY'da aylık %1.2 artış saptamışlardır (305). Yetişkinlerde uygulanan egzersiz programlarının, büyüme dönemine oranla daha az etkili olduğu, bununla beraber uzun süreli ve yoğun fiziksel

etkinliğin KMY'nu artırdığı görüşü bulunmaktadır. Kesitsel çalışmalarla, aerobik egzersizin kortikal kemiğe etkisinin ihmal edilebilecek düzeyde olduğu, trabeküler kemikte ise olumlu etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Nitekim prospektif çalışmalarda yoğun aerobik ve güçlendirme egzersizleri ile KMY'da artış izlenmiş, ancak yürüme menopoz sonrası KMY'nun korunmasında tek başına etkisiz bulunmuştur (299).

Yaşlılarda egzersizin kemik kaybını yavaşlattığı veya önlediği konusundaki veriler çelişkilidir. Mevcut çalışmaların bir çoğunluğunda, egzersizin yaşa bağlı kemik kitlesindeki azalmayı geciktirdiği ve KMY'da artışa neden olduğu bildirilmektedir. Krolner ve arkadaşları 50-73 yaş arası menopoz sonrası kadınlara yürüyüş, koşu ve aerobik egzersizi içeren 8 aylık egzersiz programı uyguladıklarında; kontrol grubuna oranla lomber vertebra KMY'da %3.5 oranında artış saptarken, ön kol KMY'da değişiklik olmadığını göstermişlerdir (306). Basse ve arkadaşları, 50 yaş üzeri hormon yerine koyma tedavisi ve kalsiyum desteği almayan menopoz sonrası kadın ve erkeklere tırmanma, atlama gibi hareketleri içeren 1 yıl süreli egzersiz programı uygulandı, 1 yılın sonunda kalça KMY'da %1.6-2.2 artış olurken, lomber vertebra KMY'da değişiklik saptamamışlardır (307). Diğer bir çalışmada, haftada 3 gün bisiklete binen menopoz sonrası kadınlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lomber vertebra KMY'da anlamlı artış saptanırken, her iki grupta femur boynu KMY'nun değişmediği gözlenmiştir (308). Sinaki ve arkadaşları, yük bindirmeyen egzersizleri 3 yıl boyunca uygulayan menopoz sonrası kadınlarda kalça, ön kol ve lomber vertebra KMY'da belirgin değişiklik saptamamışlardır (309). Nelson ve arkadaşları, 50-70 yaş arası menopoz sonrası 1 yıl süre ile yoğun egzersiz yapan kadınları kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, kalça ve ön kol KMY'nu benzer düzeylerde bulmuşlardır (310).

Literatür bilgilerine göre, OP'un yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Yaşlanmayla birlikte, kemik mineral kaybı olmakta ve kemiğin trabekül yapısı bozulmaktadır. Yaşlanma, kalsiyum "homeostazisi"nde, rol oynayan faktörlerde değişikliğe neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yaşlanmayla birlikte serum kalsiyumu, D vitamini, diyetle alınan ve bağırsaktan emilen kalsiyum miktarında azalma saptanmıştır (162). Kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında oluşan bu değişikliklere bağlı olarak paratiroid hormon düzeyi artmaktadır. Sonuçta artan paratiroid hormonu, kemik formasyonunun azalmasına ve kemik kaybının artmasına yol açmaktadır. Ayrıca büyüme hormonunun yaşlanmayla azalması, IGF-1 başta olmak üzere birçok büyüme faktörünün osteoblastlara etkisinin azalmasına neden olmaktadır (167). Yaşlanmayla oluşan kemik kaybı erkeklerde önemli dalgalanmalar göstermezken, kadınlarda ise menopoz sonrası ilk 10-15 yılda hızlandığı, daha sonra devam etmekle birlikte kayıp hızının azaldığı

gösterilmiştir (311). Menopoz sonrası kadınlarda ilk 10 yıl içinde tüm kemik kitlesinde %15 civarında kayıp olmaktadır. Erkeklerde ise yaşam boyu kemik kaybı %20-30 oranındadır (298). Hedlund ve arkadaşları, menopozdan sonraki 6 yıl içinde femur proksimal bölgede oluşan yoğunluk azalmasının, önceki 10 yıla göre 3-10 kat arttığını bildirmişlerdir (312). Riggs ve arkadaşları, lumbal vertebra kemik mineral yoğunluğunda her on yılda %1.6, distal radiusta %2.2 kayıp olduğunu ve bu kaybın daha çok 6. ve 7. dekadlarda gerçekleştiğini rapor etmişlerdir (313). Çalışmamızda namaz kılan ve kılmayan grupta yaşla birlikte osteopeni ve osteoporoz sıklığının arttığı saptanmıştır. Kadınlarda osteopeni ve osteoporozun daha sık olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda namaz kılan hastalarda Heberden nodülü, Bouchard nodülü ve karpometakarpal hastalık daha fazla bulunmuştur. Radyolojik olarak kalça ve diz osteoartriti açısından her iki grup farklı bulunmamıştır. Namazın KMY üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Bu konuda literatürde veri olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Heberden ve Bouchard nodülleri varlığı ile lumbal bölge KMY'nun azalması arasında ilişki bulunmuştur. Kadın cinsiyeti ve yaş KMY'da azalmaya neden olmaktadır.

6. SONUÇ

1. Bu çalışmaya, namaz ile diz, kalça OA’i ve OP’u arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya 50 yaş üzerinde kadın ve erkeklerden, en az 10 yıl 5 vakit namaz kılan 46 hasta ve namaz kılmayan aynı yaş grubu ve benzer demografik özelliklere sahip 40 kişi alındı.
2. Her iki gruptaki kadın ve erkeklerin demografik özellikleri incelendiğinde, kadınların menarş-menapoz yaşı, doğurganlık durumları, almış oldukları osteoporoz tedavisi, günlük kalsiyum tüketimi, 20 yaşındaki ve çalışma sırasındaki vücut kitle indeksi, spor etkinlikleri farklı bulunmadı. Namaz kılan grupta meslek olarak ev hanımları daha fazlaydı. Erkeklerde de spor etkinlikleri, günlük kalsiyum tüketimi, 20 yaşındaki ve çalışma sırasındaki vücut kitle indeksi, meslek dağılımı farklı değildi. Namaz kılan grupta alkol tüketimi yoktu, diğer grupta da alkol ile osteoporoz ve osteoartrit arasında ilişki saptanmadı.
3. Namaz kılan ve kılmayan hastaların diz ve kalça grafipleri iki araştırmacı tarafından K&L evreleme ölçütlerine göre değerlendirildi. Her iki grupta benzer sonuçlar elde edildi.
4. Namaz kılan ve kılmayan hastaların diz ve kalça eklem aralığı ölçümleri, iki araştırmacı tarafından milimetrik cetvel metodu kullanılarak ölçüldü. Her iki araştırmacı arasındaki %95 güven aralığı değerlendirildiğinde, araştırmacılar arasındaki farklar önemsiz kabul edildi. Namaz kılan ve kılmayan hastalar, diz ve kalça eklem aralığı ortalama ölçümleri yönünden analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Literatürde namazın OA üzerine etkisine ilişkin veri bulunmadığı için karşılaştırma yapılamadı.
5. Namazın OP üzerine etkisini araştırmak için, namaz kılan ve kılmayan hastaların lumbal bölge ve femur boynu KMY cinsiyete göre karşılaştırıldı. Namaz kılan kadınlarda lumbal bölge KMY daha düşük saptandı. Namazın osteoporoz açısından koruyucu etkisinin olmadığı görüldü. Osteoporozun kadın cinsiyet ve yaşla anlamlı ilişkisi literatürde olduğu gibi bu çalışmada da anlamlı bulundu.

6. Namaz kılan kadınlarda Heberden ve Bouchard nodülü daha fazla bulundu. Heberden nodülü ile Bouchard nodülü lumbal bölge KMY'da azalma ile ilişkili bulundu.
7. Namaz kılan ve kılmayan gruptaki hastaların laboratuvar parametreleri farklı bulunmadı, bu değerler ile osteoartrit ve osteoporoz arasında bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

- 1- Partridge RE, Duthie JJ. Rheumatism in dockers and civil servants. A comparison of heavy manual and sedantary workers. *Ann Rheum Dis* 27(6);559-568, 1968
- 2- Panush RS. Does exercise cause osteoarthritis? Long-term consequences of exercise on the musculoskeletal system. *Rheum Dis Clin North Am* 16(4);827-836, 1990
- 3- Nordin CBE, Chattertoon BE, Need AG, Horowitz M. The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. *Phys Med and Rehab Clinics of North America* 6(2);3995-3414, 1995
- 4- Gutin B, Kasper MJ. Can vigorous exercise play a role in osteoporosis prevention? *Osteoporosis Int* 2(2);55-69, 1992
- 5- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 350(9076) ;503-508, 1997
- 6- Brandt KD. Pain, synovitis and articular changes in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 18(4);77-80, 1989
- 7- Buckland Wright JC. Radiographic assessment of osteoarthritis: comparison between existing methodologies. *Osteoarthritis Cart* 7(1);430-433, 1999
- 8- Spector TD, Hart DJ, Byrne J. Definition osteoarthritis of the knee for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 52 (11);790-794, 1993
- 9- Spector TD, Cooper C. Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies:Whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis Cartilage* 1(4);203-206, 1993
- 10- Yelin E. The economics of osteoarthritis. In Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*, 23-30, Oxford Univ Pr, New York, 1998
- 11- Van Saase, Van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiology osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 48(4);271-280, 1989
- 12- Issa SN, Sharma L. Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep* 8(1);7-15, 2006
- 13- Cunningham LS, Kelsey JL. Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health* 74(6);574-579, 1984
- 14- Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalance of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 30(8);914-918, 1987
- 15- Heine J. Uber die arthritis deformans. *Virchows Archiv* 260(1);521-563, 1926
- 16- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 41(2);778-799, 1998
- 17- Lawrence JS, Sebo M. The geography of osteoarthritis. In Nuki G,ed. *The etiopathogenesis of osteoarthritis* ,155-183, University Park Pr, Baltimore, 1980
- 18- Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (HANES-1): evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 128(1);179-188, 1988

- 19-** Sowers M, Lachance L, Hochberg M, Jamander D. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle- aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cart* 8(2);69-77, 2000
- 20-** Hochberg MC, Lawrence MD, Everett DF, Cornori- Huntley J. Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee: data from the National Health and Nutrition Examination Survey-I Epidemiologic follow-up survey. *Semin Arthritis Rheum* 18(1);4-9, 1989
- 21-** Solomon L, Beighton P, Lawrence JS. Osteoarthritis in rural South African negro population. *Ann Rheum Dis* 35(3);274-278, 1976
- 22-** Jordan JM, Linder GF, Renner JB, Fryer JG. The impact of arthritis in rural populations. *Arthritis Care Res* 8(4);242-250, 1995
- 23-** Mukhopadhyaya B, Barooah B. Osteoarthritis of the hip in Indians: an anatomical and clinical study. *Indian J Orthop* 1(3);55-63, 1967
- 24-** Hoaglund FT. Osteoarthritis of the hip and other joints in the Southern Chinese in Hong Kong. *J Bone Joint Surg* 55(3);245-257, 1973
- 25-** Kallman DA, Wigley FM, Scott WW. New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand: reliability for determining prevalence and progression. *Arthritis Rheum* 32(12);1584-1591, 1989
- 26-** Wilson MG, Michet CL, Ilstrup DM, Melton LJ. Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: a population based incidence study. *Mayo Clinic Proc* 65(15);1214-1221, 1990
- 27-** Oliveria SA, Felson DT, Reed JI. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 38(8);1134-1141, 1995
- 28-** Dieppe P. Osteoarthritis. In: Dieppe P, Wollheim FA, Schumacher HR. Classic papers in rheumatology. London: Martin Dunitz, 256-273, 2002
- 29-** Kuettner KE, Thonar EJ-MA. Cartilage integrity and homeostasis. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*, 2.ed.London Mosby;86, 1-15, 1998
- 30-** Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In Koopman WJ ed. *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology*, 13th edition, 1969-1990, Baltimore, 1997
- 31-** Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials* 13(2);67-97, 1992
- 32-** Mankin HJ, Brandt KD. Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VC, Mankin HJ, eds. *Osteoarthritis: Diagnosis and Management*, second edition, 109-128, Philadelphia, 1992
- 33-** Byer PD, Baylis MT, Maroudas A. Hypothesizing about joints. In Maroudas A, Holborow EJ, eds. *Studies in Joint Diseases*, vol. II, 241-255, London, 1983
- 34-** Heinegard D, Bayliss M, Lorenzo P. Biochemistry and metabolism of normal and osteoarthritis cartilage. In Brandt K, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*, 74-84, Oxford Univ Pr, New York, 1998
- 35-** Yamanishi Y, Boyle DL, Clark M. Expression and regulation of aggrecanase in arthritis. *J Immunol* 168(3);1405-1412, 2002
- 36-** Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases; a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(3);207-214, 2002
- 37-** Shlopov BV, Lie WR, Mainardi CL. Osteoarthritis lesions. Involvement of three different collagenases. *Arthritis Rheum* 40(11);2065-75, 1997

- 38-** Murphy G, Cockett MI, Stephens PE. Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes. *Biochem J* 248(1);265-276, 1987
- 39-** Okada Y, Konomi H, Yada T. Degradation of type IX collagen by matrix metalloproteinase 3 from human rheumatoid synovial cells. *FEBS Lett* 244(2);473-476, 1989
- 40-** Mohtai M, Smith RL, Schurman DJ. Expression of 92-kD type IV collagenase/gelatinase in osteoarthritic cartilage and its induction in normal human articular cartilage by interleukin-1. *J Clin Invest* 92(1);179-185, 1993
- 41-** Dean D, Martel-Pelletier J. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 84(2);678-685, 1989
- 42-** Martel-Pelletier J, Faure MP, McCollum R. Plasmin, plasminogen activators and inhibitor in human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol* 18(12);1863-1871, 1991
- 43-** Ishiguro N, Ito T, Ito H, Iwata H, Jugessur H, Ionescu M, Poole R. Relationship of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilage proteoglycan and collagen turnover. *Arthritis Rheum* 42(1);129-136, 1999
- 44-** Caterson P, Flannery CR, Hughes CE, Little CB. Mechanism involved in cartilage proteoglycan catabolism. *Matrix Biol* 19(4); 333-344, 2000
- 45-** Kraus VB. Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med Clin North Am* 81(1);85-112, 1997
- 46-** Lohmander LS, Ionescu M, Jugessur H, Poole R. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 42(3);533-544, 1999
- 47-** Young AA, McLennan S, Smith MM. Proteoglycan 4 downregulation in a sheep meniscectomy model of early osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 31(8);41-50, 2006
- 48-** Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: Mediators or markers of joint destruction. *Semin Arthritis Rheum* 25(4);254-272, 1996
- 49-** Smith MD, Triantafillou S, Parker A. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 24(2);365-371, 1997
- 50-** Campbell IK, Piccolo DS, Roberts MJ. Effects of tumour necrosis factor- alpha and beta on resorption of human articular cartilage and production of plasminogen activator by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 33(4);542-552, 1990
- 51-** Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis: Insulin, IGF-1, growth hormone. *J Rheumatol* 17(9);1217-1225, 1990
- 52-** Schneiderman R, Rosenberg N, Hiss J. Concentration and size distribution of insulin-like growth factor-1 in human normal and osteoarthritic synovial fluid and cartilage. *Arc Biochem Biophys* 324(1);173-184, 1995
- 53-** Dubois CM, Ruscetti FW, Palaszynski EW. Transforming growth factor is a potent inhibitor of interleukin-1 receptor expression: Proposed mechanism of inhibition of IL-1 action. *J Exp Med* 172(3);737-744, 1990
- 54-** Attur MG, Dave MN, Stuchin S. Osteopontin: An intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. *Arthritis Rheum* 44(3);578-584, 2001
- 55-** Van Bladel S, Libert C, Fiers W. Interleukin-6 enhance the expression of tumour necrosis factor receptors on hepatoma cells and hepatocytes. *Cytokine* 3(2);149-154, 1991
- 56-** Pfander D, Swoboda B, Cramer T. The role of HIP-1 alpha in maintaining cartilage homeostasis and during the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 18;8(1), 104-110, 2006

- 57- Cheung HS, Ryan LM. Role of crystal deposition in matrix degradation. In Woessner JF, Howell DS, eds. *Joint Cartilage Degradation*, 209-215, New York, 1995
- 58- Hachicha M, Naccache PH, McColl SF. Inflammatory microcrystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein 1 and interleukin 8 by human neutrophils: A possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation in synovitis. *J Exp Med* 182(6);2019-2025, 1995
- 59- Morgan MP, Whelan LC, Sallis JD. Basic calcium phosphate crystal-induced PG E2 production in human fibroblasts: role of cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2 and interleukin 1 beta. *Arthritis Rheum* 50(5);1642-1649, 2004
- 60- Rosenthal AK. Calcium crystal deposition and osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 32(2):401-412, 2006
- 61- Salvatierra J, Escames G, Hernandez P. Cartilage and serum levels of nitric oxide in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 26(9);2015-2017, 1999
- 62- Khan F, Siddiqui A. Prevalence of anti-3-nitrotyrosine antibodies in the joint synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta* 2(1);234-240, 2006
- 63- Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Fukuda H. Fibulin-4 is a target of autoimmunity predominantly in patients with osteoarthritis. *J Immunol* 1;176(5);3196-3204, 2006
- 64- Kraus VB. Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med Clin North Am* 81(1);85-112, 1997
- 65- Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence. *Ann Rheum Dis* 55(9);673-679, 1996
- 66- Stecher RM, Hersh AH, Hauser H. Heberden's nodes; the mechanics of inheritance in hypertrophic arthritis of the fingers. *J Clin Invest* 23(5);699-704, 1944
- 67- Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br J Med* 1(4751);181-187, 1952
- 68- Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 22(1);237-255, 1963
- 69- Patrick M, Manhire A, Ward M, Doherty M. HLA-A, B antigens and alpha-1 antitrypsin phenotypes in nodal and generalized osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 48(6);470-475, 1989
- 70- Williams CJ, Jimenez SA. Heritable diseases of cartilage caused by mutations in collagen genes. *J Rheumatol* 43(2);28-33, 1995
- 71- Ritvaniemi P, Korkko I. Identification of COL2A1 gene mutations with chondrodysplasia and familial osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 38(7);999-1004, 1995
- 72- Jordan JM, Luta G, Renner JB. Self-reported functional status in osteoarthritis of the knee in rural southern community: the role of sociodemographic factors, obesity and knee pain. *Arthritis Care Res* 9(4);273-279, 1996
- 73- Felson DT, Zhang YO, Anthony JM. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: The Framingham study. *Ann Intern Med* 116(2);535-545, 1992
- 74- Cooper C. Osteoarthritis epidemiology. In Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, Mosby Comp, 1-3, London, 1994
- 75- Davis MA, Gttunger WH, Newhaus JM, Hauck WW. Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity. *Am J Epidemiol* 127(5); 1019-1030, 1988

- 76-** Maillefert JF, Gueguen A, Monreal M. Sex differences in hip osteoarthritis: results of a longitudinal study in 508 patients. *Ann Rheum Dis* 62(10);931-934, 2003
- 77-** Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES 1). *Am J Epidemiol* 128(1);179-189, 1988
- 78-** Ding C, Cicuttini F, Scott F, Cooley F, Boon C, Jones G. Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change. *Arch Intern Med* 166(6); 651-658, 2006
- 79-** Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 116(7);535-539, 1992
- 80-** Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: The Chingford Study. *J Rheumatol* 20(2);331-335, 1993
- 81-** Lethbridge-Cejku M, Creamer P, Wilson PD. Risk factors for incident knee osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on aging. *Arthritis Rheum* 41(3); 182-185, 1998
- 82-** Shiozaki H, Koga Y, Omori G. Obesity and osteoarthritis of the knee in women: results from the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *Knee* 6(3);189-192, 1999
- 83-** Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 107(6);542-548, 1999
- 84-** Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination (NHANES 1). *Am J Epidemiol* 137(10);1081-1088, 1993
- 85-** Croft P, Cooper C, Wickham C. Osteoarthritis of the hip and occupational activity. *Scand J Work Environ Health* 18(1);59-63, 1992
- 86-** Honkonen SE. Degenerative arthritis after tibial plateau fractures. *J Orthop Trauma* (4);273-277, 1995
- 87-** Lundberg M, Messner K. Ten-year prognosis of isolated and combined medial collateral ligament ruptures. A matched comparison in 40 patients using clinical and radiographic evaluations. *Am J Sports Med* 25(1);2-6, 1997
- 88-** Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfield LA. Obesity as a risk for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 139(2);119-129, 1994
- 89-** Hochberg MC, Lethbridge M, Wigley F. Factors predicting progression of hand osteoarthritis in males: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthritis Rheum* 34(3);34-36, 1991
- 90-** Syed IY, Davis BL. Obesity and osteoarthritis of the knee: hypotheses concerning the relationship between ground reaction forces and quadriceps fatigue in long-duration walking. *Med Hypotheses* 54(2);182-185, 2000
- 91-** Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Cummings SR. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* 38(7);907-916, 1995
- 92-** Sowers M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg MC, Hollis B, Crutchfield M. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and peri-menopausal women. *Arthritis Rheum* 42(3);483-489, 1999
- 93-** Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P. Bone mineral density and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: The Framingham Study. *J Rheumatol* 27(4);1032-1037, 2000

- 94-** McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 125(5);353-359, 1996
- 95-** Dequeker J, Mohan S, Finkelman RD. Generalized osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types I and II and transforming growth factor β in cortical bone from the iliac crest. *Arthritis Rheum* 36(12);1702-1708, 1993
- 96-** Rosner I, Goldberg VM, Moskowitz RW. Estrogens and osteoarthritis. *Clin Orthop* 213(2);77-84, 1986
- 97-** Tsai CL, Liu TK. Estradiol-induced osteoarthritis in ovariectomized rabbits. *Clin Orthop* 291(1);295-301, 1993
- 98-** Silverberg M, Silberberg RH. Modifying action estrogen on the evolution of osteoarthritis in mice of different ages. *Endocrinology* 72(3);449-454, 1963
- 99-** Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 33(4);525-532, 1990
- 100-** Samanta A, Jones A, Regan M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking ? *Br J Rheumatol* 32(5);366-370, 1993
- 101-** Felson DT, Zhang Y, Hannan MT. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 38(10);1500-1505, 1995
- 102-** Lindberg H, Montgomery F. Heavy labor and occurrence of gonarthrosis. *Clin Orthop* 214(1);235-245, 1987
- 103-** Kivimaki J, Riimaki H, Haininen K. Knee disorders in carpet and floor layers and painters. *Scand J Work Environ Health* 18(5);559-565, 1992
- 104-** McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham Study. *Am J Med* 106(2);151-159, 1999
- 105-** Zhang Y, Hunter DJ, Nevitt MC. Association of squatting with increased prevalence of radiographic tibiofemoral knee osteoarthritis: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 50(4);1187-1192, 2004
- 106-** Coggon D, Croft P, Kellingray S. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 43;1443-1450, 2000
- 107-** Coggon D, Kellgray S, Inskip H, Croft P, Campell L, Cooper C. Osteoarthritis of the hip and occupational lifting. *Am J Epidemiol* 147(6);523-528, 1998
- 108-** Cooper C, McAlindon T, Egger P. Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 53(2);90-93, 1994
- 109-** Cooper J. Occupational activity and the risk of osteoarthritis. *Journal Of Rheumatology* 22(43);10-12, 1995
- 110-** Felson DT, Hannan DT, Naimark A, Berkeley J, Gordon G, Wilson PW. Occupational physical demands, knee bending and knee osteoarthritis: Results from the Framingham Study. *J Rheumatol* 18(3);1587-1592, 1991
- 111-** Murphy SB, Ganz R, Muller ME. The prognosis in untreated dysplasia of the hip. A study of radiographic factors that predict the outcome. *J Bone Joint Surg Am* 77(7);985-999, 1995
- 112-** Von Porat, Ross EM, Ross H. High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players: a study of radiographic and patient relevant outcomes. *Ann Rheum Dis* 63(3);269-278, 2004

- 113-** Boszotta H, Helperstorfer W, Kolndorfer G. Long-term results of arthroscopic meniscectomy. *Actuelle Traumatol* 24(1);30-40, 1994
- 114-** Melzer I, Yekuitel M, Sukenik S. Comparative study of osteoarthritis of the contralateral knee joint of male knee joint of male amputees who do and not play volleyball. *J Rheumatol* 28(1);169-172, 2001
- 115-** Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women ? *Arthritis Rheum* 41(11); 1951-1959, 1998
- 116-** Slemende C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 127(2);97-104, 1997
- 117-** Chaisson CE, Zhang Y, Sharma L. Grip strength and the risk of developing radiographic hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 42(1);33-42, 1999
- 118-** Sharma L, Pai Y. The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 9(1);253-262, 1997
- 119-** Grahame R. How often, when and how does joint hypermobility lead to osteoarthritis? *Br J Rheumatol* 28(4);320-325, 1989
- 120-** Jonsson H, Valtysdottir ST, Kjartansson O, Brekkan A. Hypermobility associated with osteoarthritis of the thumb base: a clinical and radiological subset of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 55(8);540-543, 1996
- 121-** MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M. The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women; results of a classic twin study. *Arthritis Rheum* 43(11);2410-2419, 2000
- 122-** Spector D, Cicuttini F, Baker J, Hart DJ. Genetic influences on osteoarthritis: A twin study. *BMJ* 312(1);940-950, 1996
- 123-** Demissie S, Cupples LA, Myers R. Genome scan for quantity of hand osteoarthritis: The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 46(4);946-952, 2002
- 124-** Stefansson SE, Jonsson H, Ingvarsson T. Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin -3. *Am J Hum Genet* 72(6);1448-1454, 2003
- 125-** Palotie A, Vaisanen P, Ott J. Predisposition to familial osteoarthritis linked to type II collagen gene. *Lancet* 1(8644);924-927, 1989
- 126-** Wright GD, Hughes AE, Regan M. Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 55(5);317-319, 1996
- 127-** Hughes AE, McGibbon D, Woodward E. Localisation of a gene for chondrocalcinosis to chromosome 5p. *Hum Mol Genet* 4(7);1225-1232, 1995
- 128-** Zitnan D, Sitaj S. Chondroarticularis. Clinical and radiologic study. *Ann Rheum Dis* 22(1);142-148, 1963
- 129-** Bagge E, Eden S, Rosen T, Bengtsson B. The prevalence of radiographic osteoarthritis is low in elderly patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 129(4);296-300, 1993
- 130-** Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop* 402(1);21-37, 2002
- 131-** Buckwalter JA, Lane LE. Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med* 25(2);873-881, 1997
- 132-** Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battie MC, Impivaara O. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters and shooters. *Arthritis Rheum* 38(4);539-546, 1995

- 133-** Kujala UM, Kaprio J, Sarna S. Osteoarthritis of the weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes. *BMJ* 308(6923);231-234, 1994
- 134-** Lane NE, Michel B, Bjorkengren A, Oehlert J, Shi H, Block DA. The risk of osteoarthritis with running and aging: a 5-year longitudinal study. *J Rheumatol* 20(3);461-468, 1993
- 135-** Newton PM, Mow WC, Gardner TR, Buckwalter JA, Albright JP. Winner of the 1996 Cabaud Award. The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage. *Am J Sports Med* 25(1);282-287, 1997
- 136-** Puranen J, Ala-Ketola L, Peltokallio P. Running and primary osteoarthritis of the hip. *BMJ* 2(5958);424-425, 1975
- 137-** Eastmond CJ, Hudson A, Wright V. A radiological survey of the hips and knees in female specialists teachers of physical education. *Scand J Rheumatol* 8(4);264-268, 1979
- 138-** Cheng Y, Macera CA, Davis DR, Ainsworth BE, Troped PJ, Blair SN. Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor? *J Clin Epidemiol* 53(3);315-322, 2000
- 139-** Sutton AJ, Muir KR, Mockett S. A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ann Rheum Dis* 60(8);756-764, 2001
- 140-** Marcus R. The nature of osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*, 647-659, Academic Pr, San Diego, 1996
- 141-** Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12(11);1761-1768, 1997
- 142-** Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 20(5);886-892, 2005
- 143-** Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137(9);1001-1005, 1993
- 144-** Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 41(2);57-64, 1987
- 145-** Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 9(1);2-8, 1999
- 146-** Winner SJ, Morgan CA, Evans JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. *Br Med J* 298(6686);1486-1488, 1989
- 147-** Gilsanz V, Roe TF, Mora S. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 325(23);1597-1600, 1991
- 148-** Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S. Racial differences in pre and postmenopausal bone homeostasis: association with bone density. *J Bone Miner Res* 7(10);1181-1189, 1992
- 149-** Russell-Aulet M, Wang J, Thornton JC. Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of white and Asian women. *J Bone Miner Res* 8(5);575-582, 1993
- 150-** Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allender E, Effors L and the Medos study group: Risk factors for hip fractures in European women. The Medos study. *J Bone Min Res* 10(11);1802-1815, 1995
- 151-** Lau EMC, Chan E, Woo J, Lin F, Black DM, Newitt M. The diagnosis, prevalence of risk factors for vertebral fracture in Hongkong- Chinese. A comparison with American Caucasian. *J Bone Min Res* 10(1);259, 1995
- 152-** Cooper C, Neill TW, Silman A. The epidemiology in vertebral fractures. *Bone* 1(4);89-97, 1993

- 153-** Melton LJ, Atkinson EJ, Khosla S. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. *Bone* 24(1);49-55, 1999
- 154-** Karamehmetoğlu ŞS, Eryavuz M, Majlesi C, Karacan İ, Çalış M, Akyıldız H. Osteoporozla ilgili kırık geçiren hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2;161-167, 1996
- 155-** Jacobsen SJ, Sargent DJ, Atkinson EJ. Contribution of weather to the seasonality of distal forearm fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Osteoporosis Int* 9(3);254-259, 1999
- 156-** Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN. Risk factors for proximal humerus, forearm and wrist fractures in elderly men and women. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 153(6);587-595, 2001
- 157-** Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC. Osteoporosis. *Endocrinol Clin North Amer* 24(2);317-371, 1995
- 158-** Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ. Cross-sectional versus longitudinal evaluation of bone loss in men and women. *Osteoporosis Int* 11(7);592-599, 2000
- 159-** Brown MA, Haughton MA, Grant SF, Gunnell AS. Genetic control of bone density and turnover: role of collagen 1- α -1, estrogen receptor and vitamin D receptor genes. *J Bone Res* 16(4);758-764, 2001
- 160-** Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 99(6);1287-1294, 1997
- 161-** Khan SA, Geus C. Osteoporosis follow-up after wrist fractures following minor trauma. *Arch Intern Med* 161(10);1309-1312, 2001
- 162-** Quesada JM, Coopmans Were, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 75(2);494-501, 1992
- 163-** Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age related changes in PTH and 25(OH)D levels. *J Gerontol* 38(1);19-22, 1983
- 164-** Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327(23); 1637-1642, 1992
- 165-** Boonen S, Broos P, Verbeke G. Calcitropic hormones and markers of bone remodeling in age-related (type-II) femoral neck osteoporosis: alterations consistent with secondary hyperparathyroidism-induced bone resorption. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52(5);286-293, 1997
- 166-** Hoff AO, Catala-Lehnen P, Thomas PM, Priemel M. Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest* 110(12);1769-1771, 2002
- 167-** Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 23(1);90-119, 2002
- 168-** Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 13(5);763-773, 1998
- 169-** Aubin JE, Bonny E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporosis Int* 11(11);905-913, 2000
- 170-** Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 85(7);2355-63, 2000
- 171-** Raisz LG. Estrogen and bone: new pieces to the puzzle. *Nat Med* 2(10);1077-1085, 1996

- 172-** Cummings SR, Browner WS, Bauer D. Endogenous hormones and the risk of the hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 339(11);733-738, 1998
- 173-** Carani C, Qin K, Simoni M. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Eng J Med* 337(2);91-95, 1997
- 174-** Szulc P, Munoz F, Claustrat B. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: The MÍNOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1);192-199, 2001
- 175-** Young R, Wu F, Van de Water N, Ames R, Gamble G. Calcium sensing receptor gene A986S polymorphism and responsiveness to calcium supplementation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 88(2);697-700, 2003
- 176-** Longcope C, Baker RS, Hui SL, Johnston CC. Androgen and estrogen dynamics in women with vertebral crush fractures. *Maturitas* 6(4);309-318, 1984
- 177-** Ishida Y, Bellows CG, Tertinegg I, Heersche JM. Progesterone-mediated stimulation of osteoprogenitor proliferation and differentiation in cell populations derived from adult or fetal rat bone tissue depends on the serum component of the culture media. *Osteoporosis Int* 7(4);323-330, 1997
- 178-** Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 6(6);421-428, 1985
- 179-** Jodar Gimeno, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F. Identification of metabolic bone diseases in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 61(5);370-376, 1997
- 180-** Rosen CJ. Pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 14(2);181-193, 2000
- 181-** Kurland ES, Rosen CJ, Chan FK. Normal growth hormone secretory reserve in men with idiopathic osteoporosis and reduced circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 83(7);2576-2579, 1998
- 182-** Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology* 136(7);3054-3062, 1995
- 183-** Ralston SH. Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9(6);883-890, 1994
- 184-** Bismar H, Diel I, Ziegler H, Pfeilschifter J. Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 80(11);3351-3355, 1995
- 185-** Onoe Y, Miyaura C. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing COX-2 dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol* 156(2);758-764, 1996
- 186-** Feyen JH, Raisz LG. Prostaglandin production by calvariae from sham operated and oophorectomized rats: effect of 17- β estradiol in vivo. *Endocrinology* 121(2);819-823, 1987
- 187-** Styrkarsdottir U, Cazier JB, Kong A. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association BMP2. *Biol* 1(3);69-74, 2003
- 188-** Brown MA, Eisman JA. The genetics of osteoporosis. Future diagnostic possibilities. *Clin Lab Med* 20(3);527-547, 2000
- 189-** Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6);2460-2466, 2002

- 190-** Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T. Vitamin D receptor gene polymorphisms and change in lumbar mineral density. *Lancet* 345(8947);423-424, 1995
- 191-** Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density: A meta- analysis. *J Bone Miner Res* 11(12);1841-49, 1996
- 192-** Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8);4829-4835, 2005
- 193-** Spotila LD, Colige A, Sereda L. Mutation analysis of coding sequences for type I procollagen in individuals with low bone mineral density. *J Bone Mineral Res* 9(6);923-932, 1994
- 194-** Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporotic outcomes. *JAMA* 3;292(17):2105-2014, 2004
- 195-** Nguyen TV, Blangero J, Eisman JA. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone miner Res* 15(3);392-401, 2000
- 196-** Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Recent progress in understanding the genetic susceptibility to osteoporosis. *Genet Epidemiol* 16(4);356-367, 1999
- 197-** Nordin BEC, Need AG, Bridges A, Horowitz M. Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 74(2);20-28, 1992
- 198-** Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C. How many women have osteoporosis ? *J Bone Miner Res* 7(9);1005-1010, 1992
- 199-** Meier D, Luckey M, Wallenstein S. Racial differences in pre- and postmenopausal bone homeostasis:association with bone density. *J Bone Mineral Res* 7(10);1181-1189, 1992
- 200-** Cure CC, Ramirez PC. Osteoporosis, pregnancy and lactation (letter). *Lancet* 352(9135);1227-1228, 1998
- 201-** Garnero P, Sornoy-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11(3);337-349, 1996
- 202-** Prince RL, Smith M, Dick IM. Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementaiton, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 325(17);1189-1195, 1991
- 203-** Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 63(6);759-769, 1984
- 204-** Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM* 88(12);865-878, 1995
- 205-** Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 17(1);49-53, 2002
- 206-** Sweeney AT, Blake M, Holick MF. Transient osteoporosis of hip in pregnancy. *J Clin Densitom* 3(3);291-297, 2000
- 207-** Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA. Bone changes after 3 months of lactation: Influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 67(4);685-692, 1998
- 208-** VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ. Mammary- specific deletion pf parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest* 112(9); 1429-1436, 2003

- 209-** Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R. Weight change and fracture in older women. *Arch Intern Med* 157(8);857-863, 1997
- 210-** Ensrud KE, Lipschutz MP, Cauley JA. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. *Am J Med* 103(4);274-280, 1997
- 211-** Edelson GW, Kleerekoper M. Bone mass, bone loss and fractures. *Physical Medicine and Rehab Clinics of North America* 6(11);455-464, 1995
- 212-** Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 327(2); 82-88, 1992
- 213-** Lee WT, Leung SS, Cheng JC. A follow-up study on the effects of calcium-supplement withdrawal and puberty on bone acquisition of children. *Am J Clin Nutr* 64(3);71-79, 1996
- 214-** Akarımak Ü, Eryavuz M, Onel D, Rezvani T, Karacan İ, Hatemi H. Değişik sosyoekonomik çevre ilkokullarındaki çocuklarda kemik yoğunluğunun karşılaştırılması. *Osteoporoz Dünyasından* 1;18-21, 1995
- 215-** Feskanich D, Willet WC, Stampfer MT. Milk, dietary calcium and bone fractures in women. A 12-year prospective study. *Am J Public Health* 87(11);992-995, 1997
- 216-** Reid IR, Ames RW, Evans MC. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover and bone loss in elderly women: A randomized trial. *Am J Med* 98(3);331-337, 1995
- 217-** Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 13(2);168-174, 1998
- 218-** Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 337(10);670-676, 1997
- 219-** Block G, Hartman AM, Dresser CM, Carroll MD, Gannon J. A data-based approach to diet questionnaire design and testing. *Am J Epidemiol* 124(3);453-469, 1986
- 220-** Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li O. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 165(16);1890-1895, 2005
- 221-** Slemenda CW. Cigarettes and the skeleton. *N Engl J Med* 330(6);430-431, 1994
- 222-** Kill DP, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ, Baron JA, Felson DT. The effect of smoking of different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 6(3);240-248, 1996
- 223-** Allander E, Lindahi BI and the MEDOS Study Group: The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS). Theoretical and practical issues of a major international project on hip fracture epidemiology. *Bone* 14(1);37-43, 1993
- 224-** Hollbrook TL, Brett-Conner E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *Br Med J* 306(2);1509-110, 1993
- 225-** Diamond T, Stiel D, Lunzer M. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 86(2); 282-288, 1989
- 226-** Selby PL, Halsey JP, Adams KR. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 15(4);952-956, 2000
- 227-** Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 150(12);2545-2548, 1990

- 228-** Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid- Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 44(4);1496-1503, 2001
- 229-** Preston SJ, Diamond T, Scott A. Methotrexate osteopathy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 52(8);582-585, 1993
- 230-** Raffyova H, Rovenksy J, Malis F. Adverse effects of cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Res* 20(8);1-11, 2000
- 231-** Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycholecalciferol levels in adults. *N Eng J Med* 287(18);900-904, 1972
- 232-** Farhat G, Yamout B, Mikati MA. Effect of tamoxifen on bone mineral density in elderly women. *Lancet* 351(3);1303-1308, 1998
- 233-** Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L. Use of oral glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 1(2); 993-1000, 2000
- 234-** Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 54(1);801-806, 1995
- 235-** Naganathan V, Jones G, Nash P. Vertebral fracture risk with long term glucocorticoids: prevalence, relationship to age, bone density and glucocorticoid use. *Arc Int Med* 160(3);2917-2922, 2000
- 236-** Orcel P, Krane SM. Secondary osteoporosis and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ann Med Interne* 151(6);497-503, 2000
- 237-** Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72(6);1184-1188, 1991
- 238-** Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 350(3);9-13, 1992
- 239-** Jackson JA, Kleerokoper M. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 65(1);53-58, 1987
- 240-** Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. Diagnostic considerations. *Endoc Metab Clin North Am* 27(2);325-348, 1998
- 241-** Van Daele PL, Stolk RP, Burger H. Bone density in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 122(6);409-414, 1995
- 242-** Spector TD, Hall GM, McCloskey EV. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ* 306(6877);558-562, 1993
- 243-** Hooyman JR, Melton LJ, Nelson AM. Fractures after rheumatoid arthritis: A population based study. *Arthritis Rheum* 27(1);1353-1361, 1984
- 244-** Spotila LD, Constantinou CD, Sereda L. Mutation in agene for type I procollagen (COL1A2) in a woman with postmenopausal osteoporosis: Evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci* 88(4);5223-5427, 1991
- 245-** Lems WF. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Rheum Europe* 28(3);99-101, 1999
- 246-** Stellon AJ, Webb A, Compston J. Lack of osteomalacia in chronic liver disease. *Bone* 7(3);181-185, 1986

- 247-** Mellstrom D, Johansson C, Johnell O. Osteoporosis, metabolic aberrations and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calc Tissue Int* 53(8);370-377, 1993
- 248-** Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 133(2);795-799, 2000
- 249-** Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: Does it matter ? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int* 11(5);381-387, 2000
- 250-** Taxel P, Kenny A. Differential diagnosis and secondary cause of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2(6);11-21, 1999
- 251-** Halton JM, Atkinson SA, Fraher L. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 11(11);1774-1783, 1996
- 252-** Lidor C, Frisch B, Gazit D. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 5(8);871-876, 1990
- 253-** Vernejoul MC, Girot R, Geuris J. Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 54(2);181-276, 1982
- 254-** Dhonukshe-Rutten RA, Lips M. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr* 133(1);801-809, 2003
- 255-** Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 75(6);977-983, 1983
- 256-** Shane E, Rivas M, McMahon DJ. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 82(5);1297-1506, 1997
- 257-** Zabalbeascoa JR, Rodas AS, Sousa MM, Carrascosa PU, Caparros MB. Transient osteoporosis of the hip. *Int Orthop* 23(2);244-246, 1999
- 258-** Bouxein ML, Marcus R. Overview of exercise and bone mass. *Rheum Dis Clin North Am* 20(3);787-802, 1994
- 259-** Frost HM. A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. *Clin Orthop* 2(4);175-286, 1983
- 260-** Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture. Objectives, mechanics and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone* 18(3);37-42, 1996
- 261-** Hetland ML, Haarbo J. Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *J Clin Endocrinol* 77(3);770-775, 1993
- 262-** Cavanaugh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 9(1);201-204, 1988
- 263-** Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Prev Med* 27(6);798-807, 1998
- 264-** Greendale GA, Barrett-Connor E, Bezemer PD, Edelstein S. Lifetime leisure exercise and osteoporosis. The Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 141(3);951-959, 1995
- 265-** Öztürk YN. Kuran'ın Temel Kavramları- *Namaz*. 454-463, 3. baskı, Yeni boyut, İstanbul, 1994
- 266-** Buckland- Wright C. Radiographic imaging of osteoarthritis. In Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, eds. *Osteoarthritis*. Clinical and experimental aspects, 246-268, Springer, Berlin, 1999

- 267-** Blackburn WD, Chivers S, Bernreuter W. Cartilage imaging in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 25(4);273-281, 1996
- 268-** Kellgren JH, Lawrence JS. *Atlas of standard radiographs of arthritis*. The epidemiology of chronic rheumatism, 278-284, Black-Well, Oxford, 1963
- 269-** Balint G, Szebenyi B. Diagnosis of osteoarthritis. *Drugs* 52(3);1-13, 1996
- 270-** Ravaud P, Giraudeau B, Auleley GR, Chastang C, Poiraudou S, Ayrol X, Dougados M. Radiographic assessment of knee osteoarthritis: reproducibility and sensitivity to change. *J Rheumatol* 23(2);1756-1764, 1996
- 271-** Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggan D. Defining osteoarthritis of the hip for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 132(3);514-522, 1990
- 272-** Dieppe P. Recommended methodology for assessing the progression of osteoarthritis of the hip and knee joints. *Osteoarthritis Cart* 3(2);73-77, 1995
- 273-** Dekker J, Mulder PH, Bijlsma MJ, Oostendorp RAB. Exercise therapy in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a review. *Adv Behav Res Ther* 15(8);211-238, 1993
- 274-** Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 325(4);752-777, 2002
- 275-** Carina AT, Ewa MS, Ingemar FP, Charlotte E. Six-week high-intensity exercise program for middle-aged patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *BMC* 6(1);27-37, 2005
- 276-** McAlindon TE, Wilson PWF, Aliabadi P. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham Study. *Am J Med* 106(3); 151-157, 1999
- 277-** Hochberg MC, Lane NE, Pressman A. Recreational physical activity and the risk of osteoarthritis of the hip in elderly women. *J Rheumatol* 26(4);849-854, 1999
- 278-** Spector TD, Harris PA, Hart DJ. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight bearing sports. A radiological survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum* 39(6);988-995, 1996
- 279-** Lau EC, Cooper C, Dam D. Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: obesity, joint injury and occupational activities. *Am J Epidemiol* 152(9);855-862, 2000
- 280-** Deacon A, Bennell K, Kiss ZS. Osteoarthritis of the knee in retired, elite Australian Rules footballers. *Med J Aust* 166(4);187-190, 1997
- 281-** Lindberg H, Ross H, Gardsell P. The prevalence of coxarthrosis in former soccer players. 286 players compared with matched controls. *Acta Orthop Scand* 64(2);165-167, 1993
- 282-** Vingard E, Alfredsson L, Malchau H. Osteoarthrosis of the hip in women and its relationship to physical load from sports activities. *Am J Sports Med* 26(1);78-82, 1998
- 283-** Lane NE, Oehlert JW, Bloch DA. The relationship of running to osteoarthritis of the knee and hip and bone mineral density of the lumbar spine: a 9 year longitudinal study. *J Rheumatol* 25(2);334-341, 1998
- 284-** Cooper C, Inskip H, Croft P, Campbell L, Smith G. Individual risk factors for hip osteoarthritis: Obesity, hip injury and physical activity. *Am J Epidemiol* 147(6);516-522, 1998
- 285-** Bass S, Pearce G, Hendrich E. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 13(1);500-507, 1998

- 286-** Bradney M, Pearce G, naughton G. Moderate exercise during growth in prepubertal boys:changes in bone mass, size, volumetric density and bone strength:a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 13(6);1814-1821, 1998
- 287-** Turner CH, Takano Y, Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Miner Res* 10(10);1544-1549, 1995
- 288-** Jones HH, Priest JD, Hayes WC, Tichoner CC, Nagel DA. Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg* 59(2);204-208, 1977
- 289-** Haaspasolo H, Kannus P, Sievanen H, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Longterm unilateral loading and bone mineral density and content in female squash players. *Calcif Tissue Int* 54(8);249-255, 1994
- 290-** Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 123(5);27-31, 1995
- 291-** Henderson NK, White CP, Eisman JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(2);369-387, 1998
- 292-** Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanovic E. The effects of a community exercise program on fracture risk factors in older women. *Osteoporosis Int* 6(5);361-367, 1996
- 293-** Lappe JM. Bone fragility: Assessment of risk and strategies for prevention. *J Obst Gyne Neon Nurs*;23(3):260-268, 1998
- 294-** Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, Heany F. Randomized controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *The Lancet* 348(9038);1343-1347, 1996
- 295-** Lau E, Woo J, Leung PC, Swaminathan R, Leung D. The effects of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women. *Osteoporosis Int* 2(4);168-173, 1992
- 296-** Wolff I, van Croonerborg JJ, Kemper HC. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 9(1);1-12, 1999
- 297-** Curry LC. Osteoporosis: Education and awareness can make a difference. *American J Gero Nurs* 102(1);32-33, 2002
- 298-** Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ. Cross-sectional versus longitudinal evaluation of bone loss in men and women. *Osteoporosis Int* 11(7);592-599, 2000
- 299-** Bouxein ML, Marcus R. Overview of exercise and bone mass. *Rheum Dis Clin North Am* 20(3);787-802, 1994
- 300-** Zoli A, Lizzio M, Capuano A, Massafra U, Barini A. Osteoporosis and bone metabolism in postmenopausal women with osteoarthritis of the hand. *Menopause* 13(3); 462-466, 2006
- 301-** Vuori I, Henonen H, Sievanen H, Kannus P, Pasanen M, Oja P. Effects of unilateral strength training and detraining on bone mineral density and content in young women: a study of mechanical loading and unloading on human bones. *Calcific Tissue Int* 55(3);59-67, 1994
- 302-** Puntilla E, Kröger H, Lakka T, Honkanen R, Tuppurainen M. Physical activity in adolescence and bone density in peri and postmenopausal women: a population based study. *Bone* 21(4);363-367, 1997
- 303-** Scerpelle TA, Morganti CM, Davenport M. Dose related association of bone mineral density and high impact activity in prepubertal girls. *Osteoporosis Int* 11(2);82-89, 2000
- 304-** Stear SJ, Prentice A, Jones SJ, Cole TJ. Impact of a calcium and exercise intervention program on bone mineral status of female adolescents. *Osteoporosis Int* 11(2);90-95, 2001

- 305-** Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubertal children: a randomized controlled trial. *J Bone Mineral Res* 16(1);158-156, 2001
- 306-** Krolner B, Toft B, Pors Nielson S. Physical exercise as prophylaxis against involutional vertebral bone loss. A controlled trial. *Clin Sci* 64(7);541-546, 1983
- 307-** Bassey EJ, Ramsdale SJ. Weight-bearing exercise and ground reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Bone* 16(2);469-476, 1995
- 308-** Bloomfield SA, Williams N, Lamb DR, Jackson RD. Non-weightbearing exercise may increase lumbar spine bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Am J Phys Med Rehabil* 72(4);204-209, 1993
- 309-** Sinaki M, Wahner H, Bergstralh EJ, Hodgson SF. Three-year controlled, randomized trial of the effect of dose-specified loading and strengthening exercises on bone mineral density of spine and femur in nonathletic, physically active women. *Bone* 19(3);233-244, 1996
- 310-** Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM. Effects of high intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. *JAMA* 272(24);1909-1914, 1994
- 311-** Riggs BL, Melton LJ. Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 70(5);1229-1232, 1990
- 312-** Hedlund LR, Gallagher JC. The effect age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 4(4);639-642, 1989
- 313-** Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest* 67(2);328-335, 1980