Osteoartrit

Ümit ÖLMEZ

Osteoartrit (OA), eskiden yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak gelişen dejeneratif eklem hastalığı olarak düşünülürdü.Günümüzde osteoartritin; eklem bütünlüğü, genetik yatkınlık, lokal inflamasyon, mekanik güçler ile hücresel ve biokimyasal süreçler gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişen bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

I. Patogenez

Osteoartrit; genetik, metabolik, ve biokimyasal faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan eklem kıkırdağındaki yetmezliktir ve sekonder bir inflamasyonla birliktedir. Bu durum; kıkırdak, kemik ve sinovyumun interaktif hasarlanması ve tamirini içeren patolojik bir süreçtir(1).

Kondrositler, osteoartritik sürecin en önemli hücreleridir. İnsan ve hayvan çalışmaları, OA sürecinde kondrositlerden proliferasyon, sentez ve degradasyonu arttıran birçok metabolit salındığını göstermiştir. Bununla birlikte OA'de anormal fizyolojik cevaba yol açan tek bir faktör elde edilememiştir. Birçok faktörün metabolik değişikliklerde rol alması muhtemeldir (2) Örneğin: Monosit kaynaklı peptidler, kondrosit proliferatif aktivitesini ve matriks parçalanmasını arttırır. Diğer büyüme faktörleri kondrosit sentezini de stimüle eder. Kıkırdak parçaları ve solubl proteoglikan ve tip II kollajen OA' li eklemlerin sinovya sıvısında gösterilmiştir. Bu kıkırdak parçalanma ürünleri, makrofajlardan inflamatuar mediatörlerin salınımını uyarır.

OA'i başlatan iki önemli mekanizma vardır:

- Hastaların çoğunda normal eklem kıkırdağının fiziksel kuvvetlerle hasarı söz konusudur. Makrotravma veya tekrarlayan mikrotravmalarla eklem kıkırdağı zarar görür, kondrositler bu hasara parçalayıcı enzimlerini salarak ve yetersiz tamir cevabı ortaya çıkararak reaksiyon verirler.
- Daha seyrek olarak hasarlı kıkırdak, normal eklem yüklenmesi sırasında yetersiz kalır ve OA gelişir.

OA sürecinin başlaması, biyomekanik güçler ve/veya kıkırdakta anormallikler ile başlar. Bu süreç boyunca mekanotransdüksiyon, kıkırdağın parçalanmasında etkili olan proteazlar arasında etkileşim, proteaz inhibitörleri ve sitokinler, kıkırdak tamir mekanizmaları, ve birçok risk faktörü rol oynar. OA'deki bozukluklar sadece eklem kıkırdağında değildir, subkondral kemikte kalınlaşma (skleroz) klasik bir radyografik bulgudur ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) de jukstaartiküler kemik iliğinde de bozukluklar görülür.

Genetik Yatkınlık: Çalışmalar hastalık oluşmasında genetik faktörlerin rolüne işaret etmektedir.

Egzersiz ve Mekanik Yüklenme: Yük taşıyan eklemlerde, egzersizle osteoartritin ilişkisi komplekstir. İn vitro, in vivo, klinik çalışmalar gösterdi ki egzersiz, OA'i önleyebilir veya başlatabilir veya tedavi eder. Kıkırdak içinde bulunan kondrositler tarafından algılanan fiziksel stimulusun şiddet ve süresine bağlı olarak etki değişir. Dışardan gelen stresin etkisi bazı faktörlere bağlıdır,bunlar:

- Ekstrasellüler matriksin bütünlüğü
- Destekleyici kas gruplarının kuvveti ve refleks aktivasyonu
- Etkilenen ekstremitenin proprioseptif sistemi
- Subkondral kemiğin sertliği
- Herhangi bir deformite (ör:genu varus, genu valgus) veya yapı değişikliğinin (ör:ligament laksitesi veya menisküs olmaması) mevcudiyeti.

Kondrosit ve Matriks Üzerinde Etki: Kondrositler mekanik yüke duyarlıdırlar.Yükün şiddet ve süresi,sonuçta gelişen matriks makromolekül yapımı ile koreledir. Hücrelerin mekanik stimulusu biyokimyasal stimulusa çevirme mekanizmalarına "mekanotransdüksiyon" denir ve iyi anlaşılamamış bir konudur. Tekrarlayan stres altında intervertebral disklerde kollajen liflerde değişiklik ve doku yıkımı meydana gelir(3).

Kıkırdak Üzerinde Etki: Normal kıkırdakla kıyaslanınca, OA'ik kıkırdak aynı yükle daha kolay deforme olur ve daha çok sıvı kaybolur.Dolayısı ile aynı dış yük normal ve OA'ik kıkırdakta farklı mekanik stimuluslara yol açar (4).Kıkırdak biyomekaniğindeki değişiklikler normal mekanik yük algılanmasını değiştirir. Kıkırdak sağlığı için yeterli miktarda eklem yüklenmesi kritik bir faktördür.

Egzersiz ve Kas Güçsüzlüğü: Diz osteoartritinin başlama ve ilerlemesinde kuadriseps kaslarındaki zayıflık etyolojik bir faktördür.Kuadrisepsi güçlendiren egzersizler OA 'in ilerlemesini ve birlikteki eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığını önler.

Egzersiz ve Proprioseptif Defektler: Dizdeki bilateral proprioseptif defektler koruyucu periartiküler kas reflekslerini yavaşlatır ve mekanik yüklenmeye karşı kıkırdak bütünlüğünde bozulma riskini arttırır.Eklemi destekleyen kas gruplarının gücünü aşan hızlı uygulanan güçler daha zararlıdır. OA'ik dizden çıkan anormal afferent input (impuls girişi) kuadrisepste anormal efferent sinyale ve kas grubunun yetersiz aktivitesine yol açar.

Mekanik Yüklenme ve İç Bozukluklar: Menisküs yırtıkları veya ligament yetersizliklerinde su içeriği artar, kalitatif ve kantitatif proteoglikan yapımı değişir, kıkırdakta fibrillasyon ve fokal ülserasyon gelişir.Ligament instabilitesi ve proprioseptif duyu kaybı OA'i hızlandırır, bacak ekstansiyonunda artışla, dizin yük taşıyan kıkırdağına fazla yük biner. Sonuç olarak, OA'de egzersizin kıkırdak bütünlüğüne etkisi konusunda çalışmalar gereklidir.

Proteazlar: Metalloproteazlar, kıkırdak parçalanmasında etkili olan çinko içeren enzimlerdir.Bu enzimler, kıkırdağın parçalanmasında ve OA gelişmesinde anahtar rol oynarlar.Metalloproteazlar 3 grupta toplanır:

- Kollajenaz: Tip II ve tip X kıkırdağı parçalayan enzimlerdir. Kollagenazlar normal kıkırdakta düşük miktardadır veya tespit edilemez fakat OA'ik eklemlerde artmıştır. Kollajenaz-1 (MMP-1), Kollajenaz-2 (MMP-8), Kollajenaz-3 (MMP-13) kıkırdak parçalanmasında rol oynayan metalloproteinlerin başlıcalarındandır. Bu enzimler IL-1 ve diğer kondrosit kaynaklı sitokinler tarafından aktive edilir.

- Stromelysin: Stromelysin(MMP-3) en fazla sinovya hücrelerinde bulunur. Kollajenazı aktive eder ve kollajen ürünleri ve tip IX kollajeni parçalar.

- Jelatinaz: Jelatinaz A (MMP-2) tip 1 kıkırdağı parçalar. OA'ik kıkırdakta bulunur. Plazminojen,Metargidin(MDC15, ADAM-15) OA de rol oynayan diğer proteazlardandır.

Sitokinler: Sitokinler otokrin ve endokrin yolla kıkırdak homeostazını değiştirirler.

- Katabolik Sitokinler: IL-1, kıkırdak harabiyetinde rol oynayan en önemli sitokindir.Tip 2 (eklem) kıkırdak sentezini baskılar ve tip1 (fibröz) kıkırdak yapımını uyarır. Ayrıca katabolik enzimler ve prostaglandin yapımını baskılar. OA'de IL-1 seviyesi ve bu sitokine hücre hassasiyeti artmıştır, sonuçta kıkırdak katabolizması artar. TNF-alfa'nın da daha az olmakla birlikte, OA' de rolü olduğunu gösteren in vitro çalışmalar vardır.

- Anabolik Sitokinler: İnsülin-like growth faktör (IGF-I) seviyesi OA'li hastaların serumlarında artmıştır. IGF-I seviyesi osteofit yapımı ile korelasyon gösterir, bu nedenle OA'deki kemik değişikliklerinde rolü olduğu düşünülmektedir. OA'de sinovya sıvısındaki IGF-I seviyesi normal eklem sinovya sıvısından 2 kat fazladır(5). Transforming growth faktör-beta(TGF-beta) matriks sentezini bloke eder, ve proteoglikan sentezini arttırır.

- Katabolik ve anabolik etkili sitokinler: IL-6, OA'de artar ve kıkırdak remodeling ve parçalanmasında düzenleyici rol oynar.

Nitrik Oksit: Endoteliumdan sentezlenen relaksing faktör OA'de patojenik bir mediatördür. Eklem kıkırdağında metalloproteazları inhibe eder.

Kalsiyum Kristalleri: Kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristalleri OA'li hastalarda görülür. Sebebi, kıkırdak matriksinde değişiklikler ya da kalsiyum veya inorganik pirofosfat yapımının artışı olabilir. Sinovya sıvısı inorganik pirofosfat miktarı plazmadan yüksektir ve radyografik eklem dejenerasyonu ile koreledir. TGF-beta kültürde

pirofosfat yapımını arttırır. Kalsiyum içeren kristaller, sinovyal proliferasyona yol açarak veya metalloproteinaz veya lokal inflamatuar mediatörlerin salgısını uyararak eklem kıkırdağı hasarını arttırırlar. Bazik kalsiyum fosfat (BCP) ve CPPD kristalleri lokal infalamasyon mediatörleri salınımını arttırırlar.

Seks Hormonları: Endojen östrojene maruziyet kadınlarda yaygın OA'e yol açar. Estrojen yerine koyma tedavisi (ERT) nin OA'e etkisi konusundaki çalışmalar çelişkilidir.

Yaşlanma: Yaşlanma ile OA ilişkisi çok kuvvetlidir. Fakat mekanizma açık değildir. Eklem kıkırdağında yaşa bağlı kondrositlerde azalma sebep olabilir. İnvitro kondrositlerin sentez kapasitesinde yaşa bağlı değişiklik görülmemiştir.

II. Osteoartrit Kliniği

OA'de görülen ağrı ve diğer semptomlar, periartiküler bölgede görülen bursit gibi yumuşak doku veya eklem dışı patolojilerden kaynaklanabilir. OA'in klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: OA'in klinik özellikleri

Başlangıç yaşı	Genellikle 40 yaşından sonra
Sık tutulan eklemler	Servikal ve lomber vertebra, 1. KMK (karpometakarpal), PİF (proksimal interfalangeal), DİF (distal interfalangeal), kalça, diz, subtalar eklem, birinci metatarsofalangeal eklem
Seyrek tutulan eklemler	Omuz, el bileği, dirsek, MKF (metakarpofalangeal) eklemler
Semptomlar	Ağrı, eklem tutukluluğu, jelleşme
Fizik muayene bulguları	Krepitasyon, kemik genişlemesi, hareket açıklığında azalma, palpasyonda hassasiyet, şekil bozukluğu
Sinovial sıvı analizi	Berrak, normal viskozite, L:<2000/mm^3
Radyografik bulgular	Eklem aralığı daralması, subkondral skleroz, marjinal osteofitler, subkondral kistler
Prezentasyon tipleri	Genç erişkinler-monoartiküler; orta yaş- pausiartiküler, büyük eklem; poliartiküler jeneralize; hızlı ilerleyen hastalık; travma, konjenital anomali veya sistemik hastalığa sekonder
Prognoz	Değişken, genellikle yavaş ilerleyici

Semptomlar: En belirgin semptom **ağrı**'dır.Tipik olarak aktivite ile artar, istirahatle azalır.Hastalık ilerleyince ağrı, daha hafif aktivite ile olmaya başlar, sonunda istirahatte ve gece ağrı ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyonun nöbetler halinde artışı kristal depo hastalığı veya travmayı düşündürür(6). Kıkırdak anöral bir yapı olduğundan ağrı, direkt olarak kıkırdak hasarından meydana gelmez. Bu nedenle semptomsuz hastalarda,radyolojik bulgular tesadüfen bulunur.

Katılık (tutukluk), OA'de sık görülen bir semptomdur. Sabah katılığı (tutukluğu) 30 dak.dan az sürer. Hareketsiz kalındığında katılık (jelleşme) tekrar edebilir (gelding).

Fizik muayene:

- Tutulan eklemin palpasyonunda hassasiyet
- Eklemde effüzyon (hafif pleositoz, normal viskozite, hafif artmış protein)(7)
- Krepitasyon; pürüzsüz eklem yüzlerinin bozulmasından meydana gelir.
- Osteofitler, periferik eklemlerde kemik genişlemeleri olarak palpe edilebilir.

Spesifik Eklem Tutulumlarının Özellikleri: Parmaklar, diz, kalça ve omurgayı en çok tutar. Dirsek, el ve ayak bileğini nadiren tutar.

Eller: Sık tutulur ve şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığına sebep olur. Distal interfalangeal eklemlerdeki OA'ik genişlemelere **Heberden**, proksimal interfalangeal eklemlerdeki genişlemelere **Bouchard nodülleri** adı verilir. Birinci karpometakarpal eklem de sık tutulan yerlerdendir.

Ayaklar: Birinci metatarsofalangeal eklem sık tutulur, halluks valgus veya halluks rigidis ortaya çıkar. Subtalar eklem tutulumu, yürürken zorluk verir. Ayağın inversion ve eversionunda ağrı geçer.

Dizler: Osteofitler, effüzyonlar, krepitasyon ve hareket kısıtlılığı OA'in sık görülen bulgularıdır. Medial ve lateral kompartmanlar asimetrik farklı derecede tutulduğunda şekil bozukluğu ortaya çıkar **(genu varus** veya **genu valgus**) Kıkırdak kaybı en sık medial bölgeden başlar, bu nedenle varus daha sık görülür. Baker kisti, sık görülen bir komplikasyondur. Dizdeki şekil bozukluğunu takiben patellofemoral eklemde hızla OA gelişir.

Kalçalar: Kalça OA'inde ağrı sık görülür. Ağrı, lumbosakral vertebra, trochanter major bursitinden olabilir.

Omurga: C5, T8, L3 seviyelerinde OA sık görülür.

Servikal bölgede vertebranın kenarındaki osteofitler spinal kanalı sıkıştırabilir. Nöral foramenlere ilerleyerek sinir köklerinde baskıya yol açabilir. Lumbar apofizeal osteofitler intervertebral foramina ve/veya spinal kanala ulaşırsa, spinal stenoza yol açabilir. Bel ağrısı ve hareketle artan alt ekstremiteye yayılan ağrıya yol açar. İstirahatle hızla geçer. Spondilolistezis, bir omurganın diğeri üzerinde kaymasıdır. Tipik olarak L4 ve L5'deki apofiz eklemlerini etkiler ve şiddetli OA'e yol açar.

Omuzlar: Hafif rahatsızlık hissinden, destrüksiyona giden bir spektrum oluşturur. Glenohumeral, akromioklavikular eklemde OA gelişebilir. Osteofitler akromioklavikular eklemin alt yüzünde gelişebilir ve rotator cuff tendonitis'ine yol açabilir. Omuzda kalsiyum kristal depo hastalığı ile birlikte agresif OA gelişebilir **(Milwaukee shoulder syndrome)**.

III. Radyografik Bulgular

Düz radiografiler: Erken hastalıkta sensitif değildir.Semptomlarla korelasyonu zayıftır. Önemli radyografik bulgular:

- Eklem aralığında daralma
- Subkondral skleroz
- Osteofitler
- Subkondral kistler

Kalçada minimal eklem aralığı daralması dizdeki osteofitler ağrı ile koreledir. Eklem aralığı daralması hastalığın progresyonunu gösterir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Birçok hasta için gereksizdir. Diz MRG'sinin özellikle dizde ağrı, kitlenme, boşalma, instabilite gibi menisküs veya ligament hasarını düşündüren durumlarda tanı değeri vardır.

İki MRG bulgusu, OA'ik ağrılı diz ile koreledir. 1) Kısmi veya tam kıkırdak defektleri 2) Kemik iliği ödemi.

Diz OA'inde periartiküler bozukluklar (tendinit, bursit, sıvı toplanması) MRG ile ortaya çıkarılabilir. Kıkırdak volüm değişikliklerinin hızı MRG ile takip edilebilir.Kondroprotektif ajanların etkisini takip için araştırma amaçlı kullanılabilir.

Risk Faktörleri

Osteoartrit'in epidemiyolojisinde multipl risk faktörleri mevcuttur (8) :

Yaş
Kadın cinsiyeti
Obezite
Osteoporozun olmaması
Meslek

Spor aktiviteleri
Travma hikayesi
Kas güçsüzlüğü
Proprioseptif bozukluklar
Genetik
Akromegali
Kalsiyum kristal depolanma hastalığı

IV. Tanı

Spesifik fizik veya laboratuvar bulgularının olmayışı, semptomlarla radyolojik bulguların uyumsuzluğu nedenleriyle osteoartritin tanısını koymak komplikedir. Sonuç olarak OA tanısı, hastanın yaşı ve hikayesi, patolojik eklemlerin lokalizasyonu ve radyolojik bulgularla konur. Tanım, klasifikasyon ve tanı standardizasyonu için geleneksel tanı kriterleri ve tanıya ulaşma aşamaları (decision tree) kullanılmaktadır Bu kriterler tutulan anatomik bölgeye (diz, el ve kalça) göre hazırlanmıştır (14).

Osteoartrit Tipleri

İdyopatik Osteoartrit

Lokalize OA: Eller,ayaklar, kalça ve vertebra tutulumu ile karakterlidir.Diğer eklemler daha seyrek tutulur.

Jeneralize OA: Üç ve daha fazla eklemi tutar.

Sekonder Osteoartrit

Aşağıdaki hallerde OA gelişme veya şiddetlenme riski artar.OA'in bu formlarında atipik bir seyir görülür.

- Travma
- Konjenital veya akkiz hastalıklar
- Kalsiyum depolanma hastalığı
- Diğer kemik ve eklem hastalıkları(Avasküler nekroz, romatoid artrit, gut artriti, septik artrit, Paget hastalığı)
- Diğer hastalıklar: Diabetes mellitus, akromegali, hipotiroidi, Charcot artropatisi,

Sınıflandırma ve Tanı: Alttaki etyoloji ne olursa olsun OA, anatomik tutulum bölgesine göre adlandırılır. İdyopatik OA'de diz, kalça, ve el tutulumuna göre değerlendirme yüksek oranda sensitif ve spesifik bir sınıflandırma sistemidir. Nonspesifik eklem ağrısı birçok hastalığa bağlı olabileceği için tam bir hikaye, fizik muayene, tutulan eklemin radyografik incelemesi ve bazı laboratuvar testleri yapılmalıdır. Özellikle diz ve kalça tutulumlarında aşağıdaki laboratuvar testleri yapılmalıdır;

- Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH),
- Romatoid faktör (RF),
- Sinovya sıvısı incelemesi,
- Tutulan eklemin radyolojisi

OA'de, parmaklar, diz, kalça, omurga ve nadiren dirsek, el ve ayak bilekleri tutulumları ön plandadır. Eğer atipik eklem tutulumları varsa, hastada sekonder OA nedenleri araştırılmalıdır. OA'de özellikle büyük eklemler asimetrik olarak tutulur. Sinovyal sıvı varsa sıklıkla noninflamatuardır. İdyopatik OA tanısı; hikaye, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konur. American College of Rheumatology (ACR) 1981'de OA tanısını standardize etmek ve spesifik kriterler koymak için bir alt komite oluşturdu. Klasifikasyon kriterleri için iki metod kullanılır(9):

- Kapsama (dahil etme) kriterleri
- Klasifikasyon ağaçları (14)

Her metod 3 spesifik eklem için kullanılır: DİZ, KALÇA ve ELLER

ACR kriterleri asemptomatik hastalar, sekonder OA'li hastalar, bireylerin tek değerlendirilmesinde eksikler göstermektedir.Bununla birlikte ACR kriterleri, OA'i diğer eklem ağrısı sebeplerinden ayırmada bir temel teşkil eder.

Diz Osteoartriti: OA için klasifikasyon kriterleri önce diz OA'i için geliştirildi daha sonra el ve kalçaya uyarlandı.

Klasik Klinik Kriterler: Diz ağrısı + aşağıdaki kriterlerden en az 3'ünün varlığında OA tanısı konur (9).

1) >50 yaş
2) < 30 dk süren sabah tutukluğu
3) Kemikte hassasiyet
4) Kemik genişlemesi
5) Eklemde sıcaklığın olmaması

Laboratuvar kriterlerinin de eklenmesi,diz OA'inde tanının doğruluğunu arttırır. ESH: < 40 mm/sa, RF titresi <1:40, sinovya sıvısı bulgularının OA'i desteklemesi(rengi berrak, visköz, lökosit sayısı: 2000/mm3) diğer 6 klinik bulguya eklenir. Klinik ve laboratuar olarak toplam 9 bulgudan en az 5'i varsa, OA tanısı konur (sensitivitesi %92, spesifitesi %75). Radyografide osteofitlerin varlığında ve 3 bulgunun birinin olmasında (>50 yaş, < 30 dk sabah tutukluğu veya krepitasyon) sensitivite %91, spesifite %86'ya çıkar. Klasifikasyon ağacında, daha önemli hastalık bulguları kullanılarak daha gelişmiş istatistik sonuçlar elde edilir. Bu nedenle sensitivite ve spesifite artmıştır.

Tanıda klinik ve laboratuvar veya yalnız klinik özellikler kadar artroskopik muayene de önemlidir (10). OA ve RA'li hastaları mukayese eden bir çalışmada OA'li hastaların hepsinde artroskopide değişen seviyede kıkırdak patolojileri bulunmuştur.

Ellerde Osteoartrit: Diz tutulumuna benzer bir metodla tanı konur (11). El OA'i tanısı; el ağrısı veya sertliği + aşağıdakilerden üçünün varlığında konur.

1) 10 seçilmiş eklemin 2 veya daha fazlasında kemikte genişleme (10 seçilmiş eklem:2. ve 3. DİP eklemler, 2. ve 3. proksimal interfalangeal (PİF) eklemler ve 1. karpometakarpal (KMK))
2) İki veya daha fazla distal interfalangeal (DIF) eklemde genişleme
3) Üçten az metakarpofalageal(MKF) eklemde şişlik
4) 10 seçilmiş eklemin en az birinde deformite.

Diz OA'den farklı olarak radyografik ve laboratuvar bulguları tanıya fazla katkı sağlamaz. Sonuç olarak el OA'i tanısı yalnız klinik bulgularla konur.

Kalça Osteoartriti: Dizde olduğu gibi, kalçanın OA'inde radyografik bulgular kesin tanıya önemli ölçüde yardım eder (12). Tanı kriterleri ve klasifikasyon kriterleri ve/veya radyolojik özelliklerle birlikte kurulmuştur.

Kalça ağrısı+ aşağıdakilerden ikisinin varlığında tanı konur (%89 sensitivite, %91 spesifite)

1) Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) < 20 mm/sa
2) Radyografik olarak femoral veya asetabular osteofitlerin varlığı
3) Radyografide eklem aralığı daralması

Sonuç olarak kalça OA tanısı, laboratuar ve radyografik bulgular olmadan konamaz. Klasifikasyon ağacında; 15°nin altında iç rotasyon, iç rotasyonda ağrı, sabah tutukluğu, 115°nin altında fleksiyon, yaş, ve ESH gibi özellikler gözönüne alınır. Radyografik bulguların eklenmesiyle sensitivite ve spesifite artar.(sırasıyla %91,%89). Klasifikasyon ağacında en önemli bulgu, radyografik olarak osteofitlerin ve eklem aralığı daralmasının olmasıdır.

Yavaş ilerleyen OA'den farklı olarak, plazmada artmış metalloproteinazlar (MMP-3 ve MMP-9) ile seyreden, hızlı ilerleyen kalça hasarı ile giden kalça OA'i tanımlanmıştır(13).

V. Ayırıcı Tanı

Yaşlı hasta, diz ağrısı, geçici sabah tutukluğu, krepitasyon, kemikte hassasiyet ve genişleme, düşük ESH, noninflamatuar sinovial sıvı ve radyografide osteofitlerin görülmesi ile OA tanısını koymak zor değildir. Atipik bulgularla ve başka eklem hastalıklarının varlığında tanı koymak zorlaşabilir(14)

Kalsiyum Pirofosfat Kristal Depolanma Hastalığı (CPPD): En sık tutulan eklemler; dizler,takiben el bilekleri, MKF, kalçalar, omuzlar, dirsekler ve omurgadır. Bu dağılım, CPPD 'yi düşündürür.

Romatoid Artrit: Orta ve ileri yaşta OA, elleri tuttuğu zaman RA ile karışabilir. İki hastalığın mukayesesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Romatoid artrit ve osteoartrit arasındaki farklar

Özellik	Romatoid artrit	Osteoartrit
Tutulan başlıca eklemler	MKF, PİF	DİF,KMK
Heberden nodülleri	Yok	Sıklıkla mevcut
Eklem bulguları	Yumuşak, sıcak ve hassas	Sert ve kemiksi
Eklem tutukluğu	İstirahat sonrası daha kötü (sabah tutukluğu)	Efor sonrası daha kötü (akşam tutukluğu)
Laboratuvar bulguları	RF pozitif, ESH,CRP yüksek	RF negatif, ESH,CRP:N

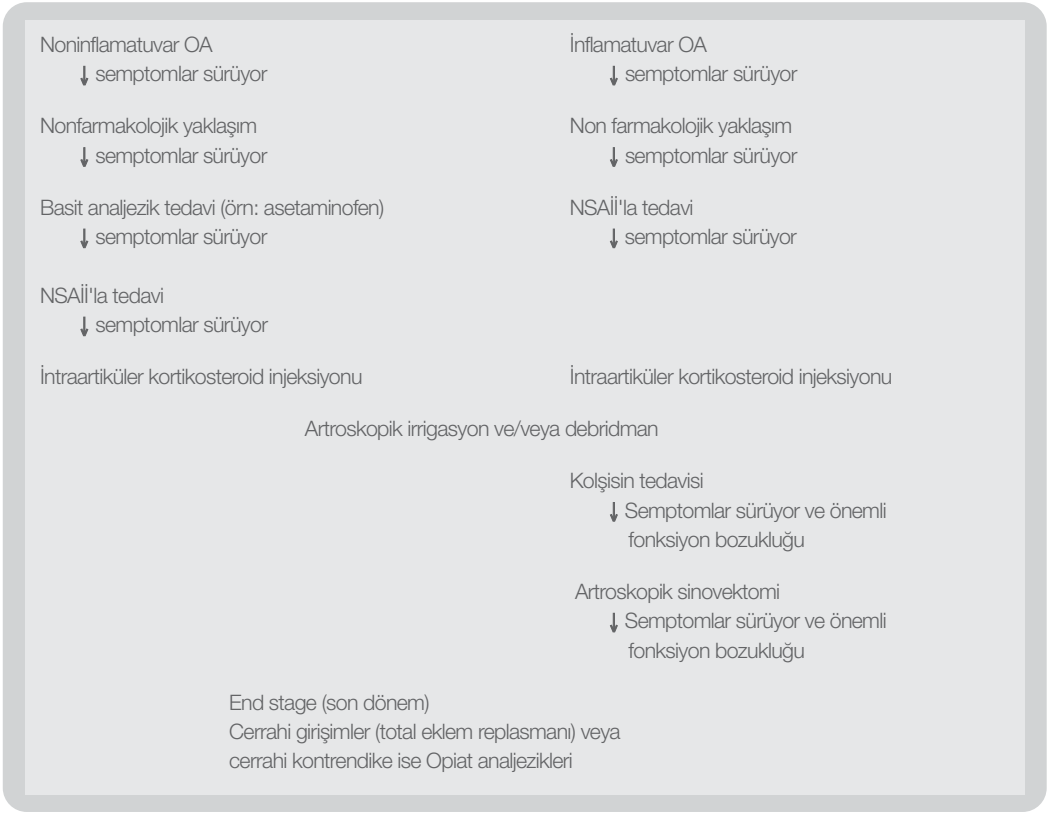
OA radyografik olarak kıkırdak kaybına bağlı eklem aralığı daralmasıyla ve kemik remodeling'ine bağlı osteofitler ile karakterlidir. Erozyonlar ve kistler beklenmez. Fakat uzun süren RA'de sekonder OA gelişir.

Monoartiküler İnfeksiyöz Eklem Hastalıkları: Tek eklemdeki OA genellikle hafif semptomlar ve noninflamatuvar sinovya sıvısı (Lökosit: 2000/mm3) ile karakterlidir, fakat bazen infeksiyonu taklit eden akut ağrılı bir sinovitle seyredebilir.

VI. Tedavi

Tedavide amaç ağrı ve şişliği kontrol etmek, sakatlığı en aza indirmek, hayat kalitesini arttırmak, patolojik prosesin gidişini önlemek ve tedavide hastanın rolü konusunda eğitim vermektir. Tedavi; hastanın beklentileri, aktivite seviyesi, tutulan eklemler ve hastalığın şiddeti, mesleki gereksinimler, birlikte bulunan medikal problemlerin varlığına göre her bireye ayrı düzenlenmelidir. Subjektif şikayetler ve objektif bulgular, klinisyene, uygun tedavi yaklaşımı konusunda yol gösterir. Tedavi planı yaparken, semptom ve bulguların doğru analizini yapmak, ağrının, bursit gibi periartiküler bölgelerde veya başka bir ağrının yayılımı veya nonartiküler patolojilere bağlı olup olmadığını ayırt etmek gerekir. OA tedavisine yaklaşım algoritması (Şekil 1).

Şekil 1: Osteoartrit tedavisine yaklaşım algoritması (15)



A. Nonfarmakolojik Tedavi Şekilleri

1) Kilo kaybı: Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, obezite, OA gelişmesiyle kuvvetle paraleldir.Yüksek kemik kitle indeksi olan hastalarda (erkekler 1.5 ve kadınlar 2.1) diz OA gelişme riski yüksek bulunmuştur (17). Kilo kaybı ile OA gelişme riski azalır. 10 yıl içinde 4.5 kg kaybeden kişide OA gelişme riski %50 azalır (18).Az bir kilo kaybı bile eklem ağrı ve fonksiyon bozukluğunda düzelme yapar. Diyet ve egzersizin birlikte uygulanması, diz ağrısının azalması ve eklem fonksiyonlarının düzelmesinde en etkilidir.

2) İstirahat: Kısa süreli istirahat ağrıyı geçirir. Akut ağrı ve inflamasyonu takiben 12-24 saat istirahatten sonra aktif ve pasif eklem hareketlerine başlanır.

3) Fizik tedavi ve ortezler (atel): Fizik tedavi ve egzersiz, OA kliniğinde düzelme yapar. Gereğinde ortez ve diğer yardımcı araçlar kullanılır. Esnekliği arttırır, kasları güçlendirirler. Eklemin fonksiyonu ve ağrı skoru düzelir. Bu tür uygulamalar, kullanım sırasında mekanik kuvvet uygulayarak, eklemlerdeki yükün azalmasını sağlar.

Yükün absorbe edilebilmesi için yeterli kas gücünün olması gereklidir. Kuadriseps egzersizleri gereklidir. Desteklenmiş koruyucu (ortopedik) ayakkabılar, yumuşak tabanlık, kama şeklinde tabanlık gibi önlemler kalkaneusu kaldırıp dizin iç kısmındaki yükü azaltır. Bu nedenle; yumuşak, elastik topuklu spor ayakkabılar, tabanlıklar, diz OA olan hastalar için uygundur. Baston, yürüteç gibi yardımcı araçlar kalçaya binen yük miktarını %50 azaltır. Kalça OA'inde kas germe ve elle eklem manipulasyonu egzersiz programlarından daha faydalıdır.

Fizyoterapistlerin kontrolünde egzersiz programları OA'de çok faydalıdır. Bazı eklemlerde kullanılan basit (splint) ve eklemli ateller (braces) semptomatik iyileşme sağlar. Manşonlu elastik diz ateli diz eklemi için ve sıcakta şekil alan termoplastik atel, başparmağın karpometakarpal ve interfalageal eklemlerinin OA'inde faydalıdır. Patellofemoral sendromda dize uygulanan bandaj (patellayı fikse etmek için), bazı hastalarda yararlıdır. Üç haftalık bir tedavide, hastalarda diz ağrısında azalma görülmüştür(19.

4) Egzersiz: Uygun egzersiz programları, OA'in multidisipliner tedavisinde önemli bir yer tutar. Hastalarda yürüyüş, kas gücü, fleksibilite, aerobik güç, ve egzersiz kapasitesinde eksiklikler, yanlışlıklar vardır. Bu bozukluklar, birkaç çeşit egzersizle düzeltilebilir.Aerobik ve direnç egzersizleri, yürüyüş faydalıdır. İleri yaş ve birlikte bulunan başka hastalıklar nedeniyle egzersizler uzman tarafından kişiye özel planlanmalıdır. Egzersiz programlarının amacı; ağrıyı azaltmak, eklem fonksiyonunda artış sağlamak, tutulan ve risk altındaki eklemleri korumak, hareketsizliğe bağlı sakatlığı önlemektir (20). Eklem hareket açıklığı ve güçlendirici egzersizler sonunda ağrı azalır, hastaların hareketi artar. Zayıf kaslar hedeflenmelidir. Diz OA'inde kuadriseps kası güçlendirilmelidir. Yüzme, bisiklete binme, yürüme veya Tai Chi egzersizleri faydalıdır. Kas güçlendirici egzersizler öncesinde eklemler atellerle korunmalıdır.

Egzersizin amacı; eklemde ağrıda azalma ve fonksiyonda artış sağlamak, kasları güçlendirmek, kemik mineral dansitesini arttırmaktır. OA'li hastalarda hafif egzersizlerle fazla olan eklem yükünü azaltmak tavsiye edilir. Seçilen programa hastanın uyumu da önemlidir. Düzenli ve devamlı egzersiz yapan insanlar daha uzun ve sağlıklı yaşarlar.

4) Diyet: Vitamin C 152 mg/gün alanda OA gelişme riski 3 kat azalıyor. Vit E ve beta karoten de progresyonu azaltıyor.Bununla birlikte bu 3 vitaminin alınması OA gelişme riskini etkilemiyor. Düşük D vit alanlarda OA ilerleme riski 3 kat artıyor, ancak antioksidanlarda olduğu gibi D vit serum seviyeleri OA gelişme riskini etkilemiyor. Glikozamin sülfat ve kondroitin sülfat NIH tarafından desteklenen birçok çalışmada değerlendirilmektedir. Özellikle diz OA'deki çalışmalar OA de etkili ve güvenilir olduğunu desteklemektedir.

5) Sıcak-Soğuk Uygulaması: Nemli yüzeyel sıcaklık, ağrı eşiğini yükseltir, serbest sinir uçlarına etkiyle analjezi meydana getirir ve kas spazmını azaltır. Hot pack (sıcak paket), elektrikli battaniye,ısıtıcı yastık, ve parafin sıcak uygulamaları arasındadır. Yüzeyel ısı artışını sağlar. Ultrason tedavisinde amaç, US dalgaları ile derin ısı meydana getirmek ve bağ dokusunun gerginliğini arttırmaktır. Fakat ispatlanmış bir başarısı olmadığından tedavide kullanılması önerilmemektedir. Florometan spray, etil klorid spray gibi soğutma uygulamaları, kas spazmını çözüp, ağrı eşiğini yükseltir.

6) TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Cilt Üzerinden Elektrik Stimülasyonu): Çalışmalardaki sonuçlar çelişkili olmakla birlikte 4 hafta kullanımda diz ağrısını azalttığı, fleksiyonda düzelme ve sabah tutukluğunun süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bu faydalar yalnız aletin aktif kullanıldığı zaman gösterilmiştir.

7) Hasta Eğitimi ve Psikososyal Destek: Depresyon tedavi edilmeli, hastanın diyet, egzersiz, ve ilaç tedavilerine uyumunu sağlayacak motivasyon kazandırılmalıdır. Hastalık ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir.

8) Diğerleri: Çin tıbbı (bitkisel ilaçlar, masaj, akupunktur ve gevşeme teknikleri), lokal yüzeyel uygulamalar: [capsaisin:acı biber] miyelinsiz C sinir liflerinden substans P salınımını arttırır, substans P azalır ve ağrı uyarımı liflerinden daha yukarı merkezlere gidemez. Günde 4 kere sürülür,ağrılı dizlere faydalıdır. Çamur banyosu(Çamur paketleri): Bu tedavi; serumda fizyolojik antioksidan savunma sistemlerini güçlendirir, kıkırdakta oksijen radikalleri hasarını azaltır, serumda PG E2 ve lökotrien B4 seviyelerini azaltır.

B. Farmakolojik ve Cerrahi Tedavi

İngiltere'de, 55 yaşın üstündeki kişilerde diz OA'in yıllık insidansı % 25'dir. Diz OA'e bağlı maluliyet prevalansı %10, ağır maluliyet %2-3'dür. Tedavide amaç; ağrı ve şişliği kontrol etmek, sakatlığı en aza indirmek, hayat kalitesini arttırmak, patolojik prosesin gidişini önlemek ve tedavide hastanın rolü konusunda eğitim vermektir. Tedavi; hastanın beklentileri, aktivite seviyesi, tutulan eklemler ve hastalığın şiddeti, mesleki gereksinimler, birlikte bulunan medikal problemlerin varlığına göre her bireye ayrı düzenlenmelidir. OA'de genel tedavi yaklaşımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Önce hastaya nonfarmakolojik tedavi başlanır veya ilaç tedavisi ile beraber başlanır.

OA birinci basamak aile hekiminin tedavi edebileceği bir hastalıktır. Tanıda şüphe varsa, eklem içi injeksiyon, aspirasyon gerekiyorsa romatoloji uzmanına danışılır. Narkotik analjezik ihtiyacı olanlarda alternatif tedaviler araştırılır. Çok ağır OA'de, konservatif tedaviler başarısız ise ortopedi konsültasyonu ve cerrahi tedavi gerekebilir.

1)Analjezikler: Ağrıyı geçirmek, nonfarmakolojik tedaviye cevap vermeyen OA'li hastalarda öncelikli endikasyondur. Nonopioid basit analjezik asetaminofen (parasetamol) 4g/gün ağrıyı geçirir. 2004 yılında 10 randomize çalışmanın metaanalizinde asetaminofen plasebo'dan üstün ama NSAİİ'dan daha az etkili bulunmuştur(21). Terapötik dozlarda asetaminofenin yan etkileri genellikle hafiftir.Hepatotoksisite bu dozlarda fazla alkol tüketenlerde görülür. Narkotik analjezikler; kodein, oksikodon veya propoksifen'in uzun süreli kullanımından kaçınmak gerekir. Tramadol(37.5 mg) tek veya asetaminofenle(325 mg) birlikte NSAİİ veya Cox-2 inh. tedavisine eklenirse faydalıdır. Tramadol (37.5 mg) ve asetaminofen (325 mg) kombinasyonu, 30 mg kodein ve 325 mg asetaminofen'e eşdeğerdir. Kodeinle dalgınlık ve kabızlık, tramadol ile baş ağrısı yan etkisi vardır. ACR, OA'de diğer tedavilerin kullanılamadığı durumlarda opiatların kullanımına izin verir.(15)

2) Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ): OA'li hasta asetaminofene cevap vermezse veya orta ve şiddetli ağrısı varsa kullanılır. Nonfarmakolojik tedaviye cevap vermeyenlerde kullanılır.

Oral NSAİİ'ler: Asetaminofen, plasebodan üstün ama NSAİİ'dan daha az etkilidir Siklooksijenaz enzimini(cox, prostoglandin sentaz) inhibe ederek, prostoglandin sentezini inhibe ederler. Gastrointestinal semptomlar, nonselektif NSAİİ'lerin kullanımında, asetaminofenden daha sık fakat selektif Cox-2 inhibitörleri ile yaklaşık aynıdır. ACR, OA'de özellikle şiddetli ağrı tedavisinde, NSAİİ'ın nonfarmakolojik tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılmasını destekler (15). Semptomatik OA'de kullanılan birçok NSAİİ vardır. Etki ve toksisite kişiler arasında çok değişkenlik gösterir. Memleketimizde bulunan başlıca NSAİİ'lar ve dozları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Ülkemizde bulunan bazı nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve dozları.

İlaç	Ürün İsmi	Kullanım sıklığı	Doz
Asetil salisilik asit	Aspirin	2-4 kere	500-4000 mg
Kısa yarı ömürlü NSAİİ			
İbuprofen	Brufen,profen nurofen, artril	3-4 kere	600-3600 mg
İndometazin	Endol, indocid	3-4 kere	75-200mg
Ketoprofen	Ketofen,profenid	3-4 kere	75-300mg
Tolmetin	Tolectin	3-4 kere	600-2000mg
Orta dereceli yarı ömürlü NSAİİ			
Diklofenak	Voltaren, kataflam	2-4 kere	100-200 mg
Etodolak	Etol, lodine	2-4 kere	400-1200 mg
Naproksen	Naprosyn, apranax, aprol,romaksen	2-3 kere	500-1500 mg
Uzun ömürlü NSAİİ			
Nabumeton	Relifex	2-4 kere	1000-2000mg
Piroksikam	Felden,oksikam	Tek doz	10-20 mg

İndometazin kalça OA'inde uzun süreli kullanılırsa eklemde destriksiyona yol açar (22). Spesifik siklooksijenaz-2 (Cox-2) inhibitörleri, celecoxib ve valdecoxib klasik nonselektif NSAİİ'ler kadar etkilidir ve alt gastroduodenal toksisitesi daha azdır. Anti-trombotik etki için düşük doz aspirin kullanımı Cox-2 inhibitörlerinin gastroduodenal koruyucu etkisini kaldırır.Bu tür hastalara antiülser profilaksisi verilmesi yararlıdır.

Topikal NSAİİ'ler: Diz OA'inde faydalıdır (ör:diklofenak topikal preparatı). Lokal deri iritasyonu görülebilir.

Cox-2 İnhibitörleri: Cox-2 enzimini Cox-1'den en az 200-300 kat fazla inhibe eder. Bunların içinde selekoksib, rofekoksib bulunuyordu Rofekoksib ve selekoksib ciddi kardiovasküler yan etkiler dolayısı ile kullanımdan çıkarıldı.

Selektif Cox-2 inhibitörleri, peptik ülser, gastrointestinal kanama, veya NSAİİ'e tolerans bozukluğunda tavsiye edilir. Böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, siroz ve volüm kayıplarında selektif Cox-2 inh ile reversibl böbrek yetmezliği gelişme riski vardır. Cox-2 inh ile birlikte düşük doz aspirin kullanılıyorsa gastrointestinal semptomlar (ülser ve komplikasyonları), nonselektif NSAİİ'lerin kullanımındaki gibidir ve anti ülser profilaksisi gerekir.

Yan Etkiler

- Deri döküntüsü(eritem) ve hipersensitivite reaksiyonları
- Karın ağrısı ve gastrointestinal kanama
- Böbrek,karaciğer, kemik iliği ve trombosit agregasyon bozukluğu
- Yaşlılarda santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu

Aktif peptik ülseri olanlarda NSAİİ'lar kontrendikedir.

Warfarin alanlarda nonselektif Cox inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ'a bağlı trombosit disfonksiyonu kanama riskini arttırabilir. Bu durumda selektif Cox-2 inh kullanılabilir.

Böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği olanlar,ve diüretik tedavi alanlarda NSAİİ kullanımı sırasında reversibl böbrek yetmezliği gelişebilir. NSAİİ'lar, hipertansiyonda yaklaşık 5mmHg'lık artışa yol açabilirler. Azalmış kardiyak rezervi olan hastalarda aşikar kalp yetmezliği gelişebilir. NSAİİ'lar, yan etkilerinde artış ve etkisinde bir değişiklik olmadığı için birarada kullanılmamalıdır.

NSAİİ seçimi: OA tipi, yan etkiler düşünülerek uygun NSAİİ seçilir. Noninflamatuar OA'de kısa etkili ilaçlar ve peryodik kullanım, inflamatuar OA'de ise tedavi devamlı olmalıdır. Başlangıçtaki doz, semptomları kontrol etmezse aşamalı olarak arttırılabilir. Maksimal dozda bir NSAİİ 2-4 hafta etkisizse başka bir NSAİİ denenir. Gastrointestinal hastalık varsa Cox-2 inh veya nonselektif NSAİİ ve birlikte antiülser profilaksisi verilir. Nonselektif NSAİİ ile bilikte ülser ve gastrointestinal kanama için profilakside misoprostol (200-800µg/gün, 2-4 kere) verilir.

3) İntraartiküler Glikokortikoidler: Hayvan deneylerinde kıkırdak katabolizmasını ve osteofit yapımını yavaşlattığı gösterilmiştir.OA'de kısa süreli ağrıda iyilik ve quadriseps gücünde artma yapar. Eklem içi GK injeksiyonları iki yılda bir tekrarlanabilir. 3 ayda bir yapılan triamsinolon (40 mg) injeksiyonları ile ağrıda azalma, eklem aralığı daralması ve fonksiyon bozukluğunda düzelme saptanmıştır. İntraartiküler injeksiyonda aseptik teknik kullanılmalı ve sıvıda hücre sayımı, gram boyaması ve infeksiyon şüphesi varsa kültüre gönderilmelidir. İnfeksiyon ekarte edilene kadar ekleme injeksiyon yapılmaz. Yılda en fazla 3-4 kere GK injeksiyonu yapılır. Yük taşıyan eklemlere sık injeksiyon yapmak kıkırdak hasarını arttırır.

4) İntraartiküler Hyalüronik Asit Türevleri: İntraartiküler hyalüronik asit türevleri, intraartiküler tuzlu su solüsyonunudan üstündür ama etkisi azdır. Beş hafta süre ile haftada bir hyaluronik asit, oral naproksen, veya plasebo alanlar karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (24).

5) Eklem Yıkaması (irigasyon): Sade irigasyon, artroskopik eklem irigasyonu. Eklem boşluğundan hücre artıkları kıkırdak parçaları temizlenir. Ağrıyı azaltır.

6) Kolşisin: İnflamatuar OA'de NSAİİ ve nonfarmakolojik tedaviye cevap vermeyenlerde kullanılır.

7) Antimalaryaller: Hidroksiklorokin, sıklıkla inflamatuar ve eroziv osteoartritte kullanılır

8) Artroskopik Yaklaşımlar: Artroskopik debridman, artroskopik abrazyon artroplastisi, artroskopik sinovektomi.

9) Cerrahi yaklaşım: Cerrahi yaklaşım ağır semptomları olan, artroskopik yaklaşım dahil tıbbi tedaviye cevap vermeyenlerde uygulanır.

Total Eklem Artroplastisi (replasman): Ağrı önemli ölçüde azalır, eklemin fonksiyonu düzelir.

Kondrosit greftleme Dejenere kıkırdak yerine otolog kondrosit greftleri koyma işlemi, geniş hasta gruplarında çalışılmamıştır.İleri kıkırdak dejenerasyonu olanlarda, geniş greftleme alanı gerektiğinden bu teknik uygulanamaz, ancak travma sonucu kıkırdak defekti olan genç kişilere uygulanabilir.

Kondrosit greftleme, lokalize eklem kıkırdak defekti olan seçilmiş hastalara uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Kalunian,KC, Tugwell P, Greene JM. Pathogenesis of osteoarthritis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
2. Jasin HE.Immune mechanisms in osteoarthritis.Semin Arthritis Rheum 1989 ;18(4 Suppl2):89-90.
3. Nerlich AG, Schleicher ED,Boos N. Immunohistologic markers for age related changes of human lumbar intervertebral discs. Spine 1997;22(24):2781-95.
4. Urban JP. The chondrocyte:a cell under pressure.Br J Rheumatol 1994; 33(10):901-8.
5. Schneiderman R; Rosenberg N; Hiss J; Lee P; Liu F; Hintz RL; Maroudas A Concentration and size distribution of insulin-like growth factor-I in human normal and osteoarthritic synovial fluid and cartilage. Arch Biochem Biophys 1995 ;324(1):173-88.
6. Moskowitz RW,Holderbaum D.Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: Arthritis and Allied Conditions, Koopman WJ (Ed), Williams Wilkins, Baltimore 2001.p.2216.
7. Fawthrop F, Hornby J, Swan A et al. A comparison of normal and pathological synovial fluid.Br J Rheumatol 1985:24:61.
8. Andrew L Concoff, Brion PH, Kalunian K et al. Risk factor and possible causes of osteoarthritis. In:UpToDate Rose BD(Ed), UpToDate, Wellesley, MA,2005.
9. Altman R,Asch E, Bloch D et al.Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis, classification of osteoarthritis of the knee.Arthritis Rheum 1986;29:1039.
10. KlashmanD,Seeger L, Singh R et al. Validation of nonradiographic ACR osteoarthritis criteria using ACR arthroscopy damage index as comparison standard(abstract). Arthritis Rheum 1996; 39:172.
11. Altman R, Alarcon D, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum 1990; 33:1601.
12. Altman R, Alarcon D, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1991; 34:505.
13. Rosenberg ZS, Shankman S, Steiner GC. et al.Rapid destructive osteoarthritis: clinical, radiographic and pathologic features. Radiology 1992;182:213.
14. Kalunian KC,Tugwell P. Greene JM .Diagnosis and classification of osteoarthritis, pathogenesis of osteoarthritis, clinical manifestations of osteoarthritis,risk factors for and possible causes of osteoarthritis In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
15. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee:2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum 2000; 43:1905.
16. Kalunian KC,Tugwell P. Greene JM .Pharmacologic therapy of osteoarthritis, nonpharmacologic therapy of osteoarthritis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
17. Felson DT,Anderson JJ,Neimark A et al. Obesity and knee osteoartritis:the Framingham study. Ann Intern Med 1988;109:18.
18. Felson DT. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. Ann Intern Med 1992;116:535.
19. Hinman RS, Crossley KM, McConnell J,Bennell KL.Efficacy of knee tape in the management of osteoartritis of the knee:blinded randomised trial. BMJ 2003; 327:135.
20. Minor MA. Exercise in the management of osteoartritis of the knee and hip.Arthritis Care Res 1994:7:198.
21. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al.EULAR Recommendations 2003;an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis:Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145.
22. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991; 114:257.
23. Leopold SS, Redd BB,Warme WJ et al. Corticosteroid compared with hyaluronic asid injections for the treatment of osteoartritis of the knee.A prospective, randomized trial.J Bone Joint Sug Am 2003;85-A:1197.