

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİZ OSTEOARTRİTİ İLE VENÖZ YETMEZLİK
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Seçilay AKPINAR

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şehim KUTLAY**

**ANKARA
2014**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Seçilay AKPINAR	Tarih: 14 /05 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Şehim KUTLAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Diz Osteoartriti ve Venöz Yetmezlik Arasındaki İlişki	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Safiye TUNCER

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Şehim KUTLAY

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Gülçin KAYMAK KARATAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince her konuda yakın ilgilerini ve yardımlarını gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime emek ve katkı sunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bülent Seçkin, Prof. Dr. Gülay Dinçer, Prof. Dr. Peyman Yalçın, Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç.Dr. Ayşe Bölükbaşı'na

Uzmanlık eğitimine adım attığım ilk günden beri bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, tezimin her aşamasında yardımlarıyla bana hep destek olan ve kendisini hep örnek alacağım değerli hocam sayın Prof. Dr. Şehim Kutlay'a,

Tez süresi boyunca özveriyle bana yardım eden Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Cüneyt Köksoy'a,

Tezimin istatistiklerini yapan Biyoistatistik Bölümü öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Derya Öztuna'ya,

İlgi ve desteklerinden dolayı Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Safiye Tuncer'e,

Aynı çalışma ortamında olmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve güleryüzleriyle her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Her zaman uyum içinde çalıştığımız başta değerli hemşire ve fizyoterapist arkadaşlarımız olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına,

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan ve benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem, babam, kardeşim ve biricik eşime...

Sonsuz Teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ.....	3
2.1.1. Eklem Kapsülü.....	4
2.1.2. Ligamanlar	4
2.1.3. Diz Kuşağı Kasları.....	5
2.1.3.1. Ekstensör Kaslar.....	5
2.1.3.2. Fleksör Kaslar	5
2.1.4. Bursalar	6
2.2. EKLEM KIKIRDAĞI ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	7
2.2.1. Kondrosit	8
2.2.2. Kollajen.....	8
2.2.3. Proteoglikan	9
2.2.4. Matriks	10
2.2.5. Sinoviyum.....	10
2.3. NORMAL KEMİK YAPISI.....	10
2.3.1. Kemiklerin Kan Damarı ve Sinirleri.....	11
2.4. ALT EKSTREMİTE VENÖZ SİSTEM ANATOMİSİ	12
2.4.1. Yüzeyel Venöz Sistem.....	13
2.4.1.1. Vena Safena Magna	13
2.4.1.2. Vena Safena Parva	14
2.4.2. Derin Venöz Sistem	14
2.4.2.1. Perforan Venler	15

2.4.3. Venöz Yetmezlik Patofizyoloji.....	17
2.4.4. Venöz Yetmezlik Epidemiyoloji	18
2.4.4.1. Prevelans İnsidans.....	18
2.4.5. Klinik	19
2.4.6. Tanı Yöntemleri.....	19
2.4.7. Sınıflama.....	20
2.4.7.1. CEAP Sınıflaması	20
2.5. OSTEOARTRİT TANIMI	21
2.5.1. Epidemiyoloji.....	21
2.5.2. Osteoartrit Patogenezi.....	22
2.5.3. Sınıflandırma	23
2.5.4. Diz OA.....	24
2.5.4.1. Diz OA’inde Tanı Kriterleri.....	24
2.5.4.2. Radyografik Diz OA’i Prevelansı	25
2.5.4.3. Diz OA Risk Faktörleri	26
2.5.4.4. Vasküler Patolojiler ve OA	30
2.5.5. Klinik Bulgular	31
2.5.6. Tanı	32
2.5.6.1. Laboratuvar Testleri	32
2.5.6.2. Görüntüleme.....	33
2.5.6.2.1. Direk Radyografi	33
2.5.6.2.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme	33
2.5.6.2.3. Ultrasonografi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. HASTALARIN AĞRI VE FONKSİYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİMİ	35
3.2. DİREK GRAFİ İLE OA EVRELEMESİ	36
3.3. ULTRASONOGRAFİK OLARAK KIKIRDAK KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ	36
3.4. VENÖZ YETMEZLİK DEĞERLENDİRİMİ.....	38
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR	39

5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	50
ÖZET	51
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.V.	: Arteria Vena
ACR	: American College of Rheumatology
ADAMsTS	: A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs
BMP	: Bone Morfogenik Protein
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CTX	: Karboksi Terminal Kollajen Peptid
GH	: Büyüme Hormonu
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İKB	: İnterkondiler Bölge
K&L	: Kellgren Lawrence
LFK	: Lateral Femoral İnterkondiler Aralık
Lig.	: Ligaman
M.	: Muskulus
MFK	: Medial Femoral İnterkondiler Aralık
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
N.	: Nervus
NMDA	: N-metil D-Aspartat
OA	: Osteoartrit
OARSI	: Osteoarthritis Research Society International
OMERACT	: Outcome Measures in Rheumatology
PF	: Patellofemoral
RDUS	: Renkli Dopler Ultrasonografi

SFB	: Safenofemoral Bileşke
SİAS	: Spina İliaka Anterior Superior
SPB	: Safenoparval Bileşke
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VSM	: Vena Safena Magna
VSP	: Vena Safena Parva
WNT	: Wingless-type MMTV İntegration Family Member
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Üniversiteleri Artrit İndeksi
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Diz ekleminin menisküs ve ligamanları	3
Şekil 2.	Diz kuşağı kasları önden görünüm	6
Şekil 3.	Diz ekleminin bursaları	7
Şekil 4.	Kartilajın yapısı	8
Şekil 5.	Kemiğin yapısı.....	11
Şekil 6.	Kemiğin arteriyel ve venöz dolaşımı.....	12
Şekil 7.	Yüzeyel ve derin venlerin ilişkisi	13
Şekil 8.	Derin venöz sistem	15
Şekil 9.	Perforan venler	16
Şekil 10.	Venöz yetmezlik durumunda venler.....	18
Şekil 11.	Ultrasonografik olarak femoral kıkırdak kalınlık ölçümü.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Çalışmaya alınan kişilerin demografik özellikleri.....	39
Tablo 2. OA grubunda WOMAC ve Likert ağrı skorları	40
Tablo 3. OA ve kontrol grubunda ultrasonografik distal femoral kıkırdak kalınlık ölçümleri	40
Tablo 4. OA grubunda venöz yetmezlik ile kıkırdak kalınlıkları arasındaki ilişki	42
Tablo 5. OA'li hastalarda Kellgren Lawrence değerlendirimi	42
Tablo 6. Kellgren Lawrence evrelemesi ile venöz yetmezlik arasındaki ilişki.....	43
Tablo 7. WOMAC skorları ile venöz yetmezlik arasındaki ilişki	44
Tablo 8. Derin ven tutulumu ile K&L evrelemesi arasındaki ilişki	45
Tablo 9. Radyografik medial tibial skleroz ile venöz yetmezlik arasındaki ilişki.....	45

1. GİRİŞ

Semptomatik osteoartrit (OA), dünya genelinde 60 yaş üzerindeki kadınların %18'ini, erkeklerin %9.6'sını etkileyen önemli bir özürlülük sebebi olup (1), eklem tamamını ilgilendiren ilerleyici bir eklem yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. OA kıkırdak kaybı, subkondral kemikte yeniden yapılanma, osteofit oluşumu, eklemde efüzyon ve sinovitle seyrederek. Özellikle yaşın ilerlemesiyle eklemde oluşan harabiyet, önemli derecede kronik ağrıya neden olmakta ve eklemde meydana gelen fonksiyonel kısıtlanma nedeniyle yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Klasik yaklaşımda OA'in eklem kıkırdağından başlayan bir patolojik süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu teoriye göre süreç eklem kıkırdağının yük binen bölgesinden başlar ve ilerleyerek kemik yapıda büyüme ve yeni kemik oluşumları ile osteofit formasyonuna sebep olurken, subkondral kemikte gelişen mikrofraktürlerin tamiri sonucunda skleroza sebep olur. Sinovyal dokunun da katılımıyla sinovit ve eklem kapsülünde kalınlaşma ile sert ve hipertrofik bir eklem ortaya çıkar. Ancak geçmiş yıllarda bu teorinin aksine başlatıcı unsurun metabolik hızı, adaptasyon ve tamir yeteneği nedeniyle kemik ve özellikle subkondral kemik olduğunu destekleyen çalışmalar da yapılmıştır (2).

Klasik yaklaşıma göre OA'e neden olan birçok faktör kıkırdakta yıkıma neden olmakta, yıkıma bağlı olarak gelişen morfolojik ve moleküler bazı etkiler ise subkondral kemiği değiştirmektedir. Diğer yaklaşım ise subkondral kemikte oluşan morfolojik değişikliklerin sonucunda kıkırdakta mekanik yüklenmenin arttığını ve OA'i başlatan sürecin bu olduğunu düşünmektedir (2).

Alt ekstremitenin en sık rastlanan damarsal hastalığı venöz yetmezliktir. Klinik gözlemlerimize göre diz OA'i ile polikliniklere başvuran bireylerin çoğunda yüzeysel venöz yetmezlik bulguları olan telenjektaziler, variköz venler ve ödem mevcuttur. Derin venöz sistemin yetersizliğinin de eklenmesiyle kemiklerde venöz staz görülebilmektedir. Dejeneratif OA'i olan hastalarda jukstakondral kanselöz kemik iliğinde kemik içi stazla seyreden venöz drenaj

eksikliği ile ilgili yayınlar mevcut olup, ciddi OA'ı olan hastalarda dinlenme halindeki karakteristik ağrının intraosseöz basınç artışına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (3). Ağrının osteotomi yapılan hastalarda ortadan kaybolması da bu düşüncüyü desteklemektedir (4). Bununla beraber ciddi diz OA'ı olmayan hastalarda istirahat halinde ağrı gelişmesi OA patogenezinde sadece eklem kıkırdığının değil venöz sistemde basınç artışının da sorumlu olabileceği düşüncesini desteklemektedir (3). Ayrıca subkondral kemikteki anjiogenezin de harabiyeti arttırdığı düşünülmektedir (5).

Frısbie ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmada subkondral kemiğe ilerlemiş olan tam kat kıkırdak defektlerinde kıkırdığın tam eksizyonu ve subkondral kemikte mikrofraktür oluşturulması sonrasında kıkırdığın daha çabuk rejenere olduğu gösterilmiştir (6). Subkondral kemikte 4 mm ye kadar oluşturulan defekt sonrası ortaya çıkan kandaki nöromediyatörlerin (GH, IGF) subkondral kemiği doldurarak kıkırdak rejenerasyonunu hızlandırdığı bulunmuştur. Hayvanlardan elde edilen biyopsi örneklerinde 4. ayda mikrofraktür oluşturulan grupta kıkırdak gelişimi daha iyi bulunurken bu durum 1. yılın sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (6). Ancak bu rejenerasyon sonrası oluşan kıkırdak elastik kıkırdak yerine fibröz kıkırdaktır ve travmaya karşı cevabı elastik kıkırdak kadar iyi değildir. Bu da kıkırdak harabiyetinin ilerleyen dönemlerde ilerlemesine neden olabilmektedir (7).

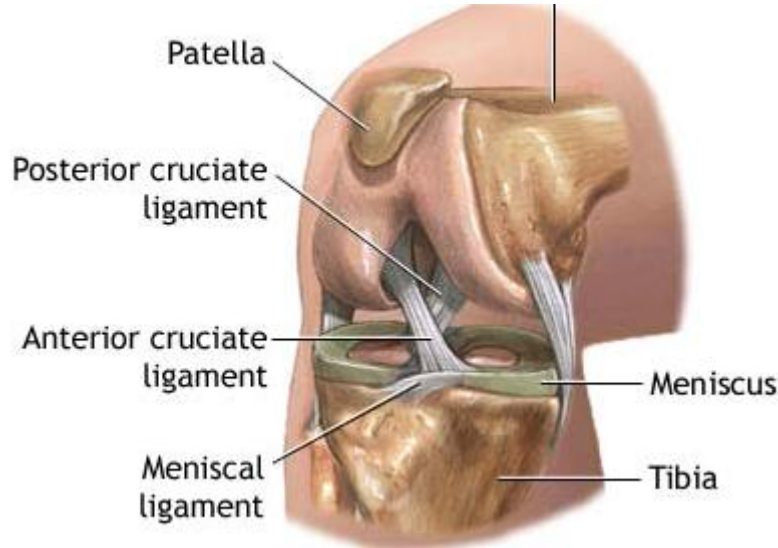
OA en sık olarak diz eklemi tutar. Tanısal görüntüleme aracı direk grafidir. Ancak direk radyografi kıkırdakdaki erken harabiyetleri göstermekte yetersiz bir görüntüleme sistemidir. Eklem kıkırdak kalınlığı ölçümüne izin veren ultrasonografi, erken OA görüntülemesinde yeni ufuklar açabilecek gibi görünmektedir. Şimdiye kadar dizde femoral kıkırdak kalınlığının ultrasonografik ölçümüne dayanan birçok çalışma yapılmıştır. Yine alt ekstremité ağrısı olan hastalarda diz OA'ı ve venöz yetmezlik birlikteliği araştırılmıştır (8). Biz çalışmamızda venöz yetmezlik ile diz OA'ı arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZ EKLEMİ ANATOMİSİ

Diz eklemi vücudun en büyük ve aynı zamanda travmaya en çok maruz kalan sinovyal eklemdir. Eklem yüzlerinin şekline göre bikondiler eklem grubuna girer. Femur, tibia ve patella olmak üzere 3 kemik bileşeninden oluşur (Şekil 1). Femur ile tibia arasındaki tibiofemoral ve femur ile patella arasındaki patellofemoral eklemden oluşan hareket yüzeyi vardır. Tibiofemoral eklem 2 büyük, yassı femoral kondilin, görece olarak daha düz tibial platolar üzerine oturmasıyla oluşur. Bunun sonucu olarak tibiofemoral eklem unstabil yapıya sahiptir. Tibiofemoral eklemin 4 yönde hareketi vardır. 1) Fleksiyon-ekstansiyon 2) Varus- valgus 3) Eksternal rotasyon-internal rotasyon 4) Anterior-posterior translasyon. Bu hareketler dinamik olarak kaslarla, statik olarak ligamanlarla (lig.) sağlamlaştırılır.

Diz eklemine oluşturan kemik yüzeyleri arasındaki şekil uyumsuzluğu, femur ve tibia üzerindeki artiküler uyumu arttıran fibrokartilaj yapıda menisküsler sayesinde olur. Lateral ve medial olmak üzere iki adet menisküs bulunmaktadır. Diz eklemine menisküs yapıları Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Diz eklemine menisküs ve ligamanları ((9) nolu kaynaktan alınmıştır)

2.1.1. Eklem Kapsülü

İnsan vücudunun en büyük eklem kapsülünü oluşturan diz eklemi kapsülü incedir ve bazı kısımları güçsüzdür. Güçlü fibröz kapsül üstte femur kondillerinin eklem kenarlarının hemen proksimaline ve arkadan fossa interkondilarise yapışır. İnter kondiler mesafeyi tam olarak örtmez. Kapsül dış kısımlardan ligamanlarca desteklenmiş ve güçlendirilmiştir. Nosiseptif innervasyonu bulunmaktadır.

2.1.2. Ligamanlar

Diz ekleminde 5 adet ekstra kapsüler, 2 adet intrakapsüler ligaman bulunur. Bu ligamanlar eklem sağlamlığından sorumludur.

1) Ekstra kapsüler ligamanlar

-Lig. kollaterale fibulare (lateral kollateral ligaman): Yuvarlak bir şerit halinde sağlam bir bağıdır. Femurun lateral epikondilinden aşağı doğru fibula başının lateral yüzeyine uzanır.

-Lig. kollaterale tibiale (medial kollateral ligaman): Femurun medial epikondilinden başlar ve tibianın hem medial kondiline hem de tibianın medial yüzünün superioruna güçlü, yassı bir bant olarak yapışır. Medial menisküsle bağlantı içinde olmasından dolayı zedelenmesi durumunda çoğu zaman medial menisküs hasarı da oluşur.

-Lig. popliteum oblikum: M. Semimembranosus tendonunun genişlemesi sonucu oluşur. Bu ligaman fibröz kapsülü arkadan güçlendirir.

-Lig. popliteum arkuatum: Fibula başının arka yüzünden başlar, m. popliteusun tendonunun üstünden geçer ve fibröz kapsülü arkadan destekler.

2) İntrakapsüler ligamanlar

-Lig. krusiyatum anterior (ön çapraz bağ):Anterior tibial çıkıntıdan posteromedial interkondiler femoral yüzeye yapışır. Tibianın femur üzerinde öne kaymasını engeller. Tibianın femur üzerinde internal rotasyona gelmesiyle daha sıkı bir hal alır. Böylece tibianın femur üzerinde aşırı internal rotasyonunu da önler (10).

-Lig. krusiyatum posterior: Anterior ligamandan %50 daha kalın ve daha güçlüdür. Femurun posterorundan tibianın posterioruna yapışır. Diz fleksiyondayken gerilir böylece femurun tibia üzerinde öne doğru kaymasını veya tibianın femur üzerinde geriye doğru kaymasını önler.

2.1.3. Diz Kuşığı Kasları

2.1.3.1. Ekstensör Kaslar

Ana ekstansör kası m. kuadriseps femoristir. M. rektus femoris, m.vastus medialis, m.vastus lateralis, m.vastus intermedius adlı dört kastan oluşmaktadır. Rektus femoris diğerlerinin aksine biartiküler olup kalça fleksiyonuna da yardım eder. Femoral sinir (L2-L4) tarafından innerve edilirler (Şekil 2).

2.1.3.2. Fleksör Kaslar

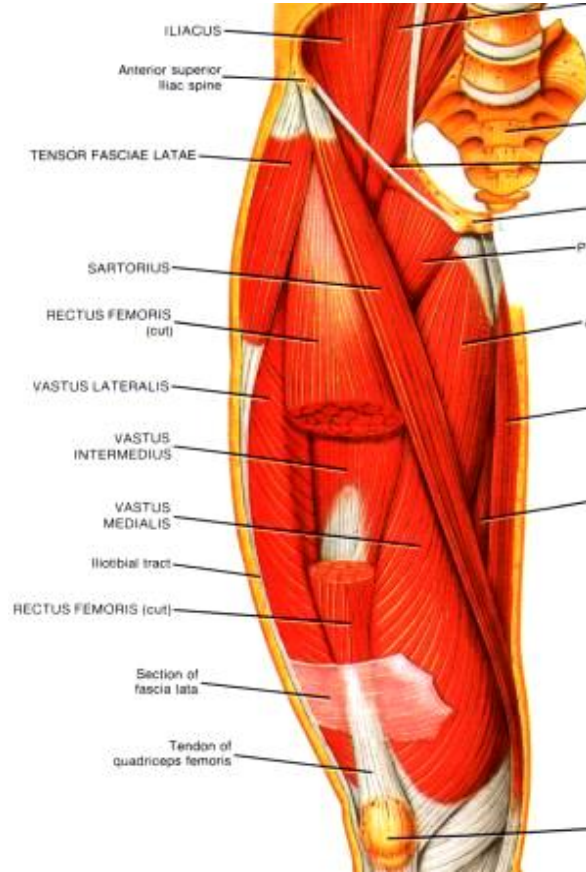
Arka grup kaslardan olan hamstringler medial ve lateral olarak iki alt grupta incelenir. Medial grupta, semimembranosus ve semitendinosus kasları yer alır. Proksimal tibianın iç yüzüne yapışırlar. Bu kaslar dize fleksiyon ve iç rotasyon, kalçaya ekstensiyon ve iç rotasyon yaptırırlar. Semitendinosus, sartorius ve gracilis tendonları tibia üst ucunun medialine yapışarak pes anserinus (kaz ayağı) yaparlar. Lateral fleksör grupta bulunan biceps femoris dize fleksiyon ve diz fleksiyonda iken dış rotasyon kalçaya ise ekstensiyon ve dış rotasyon yaptırır. Siyatik sinir (L5,S1,S2,S3) tarafından innerve olurlar.

Bir diğer diz fleksörü gastrokinemius kasıdır. İki başlı olmasından dolayı dize fleksiyon, ayak bileğine plantar fleksiyon yaptırır. Bacağın en güçlü kasıdır. N. tibialis (S1-S2) tarafından innerve edilir.

M. popliteus derin grupta bulunan bir kastır. Femurun dış epikondiline ve eklem kapsülüne tutunarak başlar dize fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır. N. tibialis (S1,S2) tarafından innerve olur.

M. gracilis pubisin alt kolundan başlar tibianın ön yüzünde sonlanır. Dize fleksiyon ve iç rotasyon, kalçaya adduksiyon yaptırır. Siniri N. obturatorius (L2-3) tur.

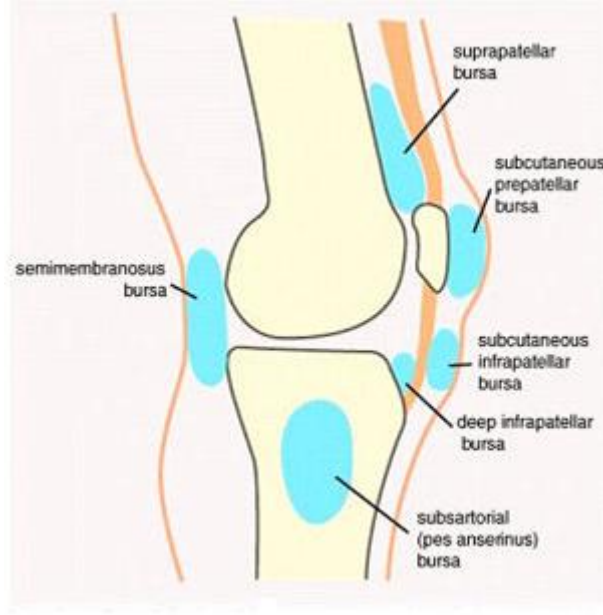
M. sartorius spina iliaca anterior superiordan (SİAS) başlar tibianın ön, üst, iç kısmına yapışır. Kalçaya fleksiyon ve dış rotasyon, dize fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır. Siniri N. Femoralis'tir (L2-3).



Şekil 2. Diz kuşağı kasları önden görünüm ((11) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.1.4. Bursalar

Diz eklemi çevresinde kas kirişleri ile eklem kapsülü arasında yerleşen içi sinoviyal sıvı ile dolu yastıklardır. Tendonların hareketleri esnasında eklem kapsüllerinin zarar görmesini engeller ve eklemi travmalara karşı korurlar. Diz eklemi sinoviyal boşluğu dört bursa ile bağlantılıdır. Bunlar suprapatellar bursa, popliteus bursası, pes anserin bursa ve gastrokinemius bursasıdır. Deri ve patella ön yüzü arasında prepatellar bursa bulunur. İnfrapatellar bursa superfisiyal ve derin olmak üzere 2 ye ayrılır. Deri ve lig. patella arasında bursa infrapatellaris superfisialis, lig. patella ve tibianın ön yüzü arasında bursa infrapatellaris profunda bulunur (12, 13) (Şekil 3).



Şekil 3. Diz ekleminin bursaları ((14) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.2. EKLEM KIKIRDAĞI ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Eklem kıkırdağı eklem yapısı ve fonksiyonel yapısının en önemli unsurudur. Eklem kıkırdağı yapısal olarak kollajen ve proteoglikanlardan oluşan bir ekstrasellüler matriks ve bunun içinde lakünelarda yerleşmiş temel üretken hücreler olan kondrositlerden oluşmaktadır. Kıkırdak kalınlığı her kemikte farklı olmakla birlikte 1-6 mm arasında değişmekte olup (15) normal kalınlığının %40'ına kadar sıkıştırılabilmektedirler.

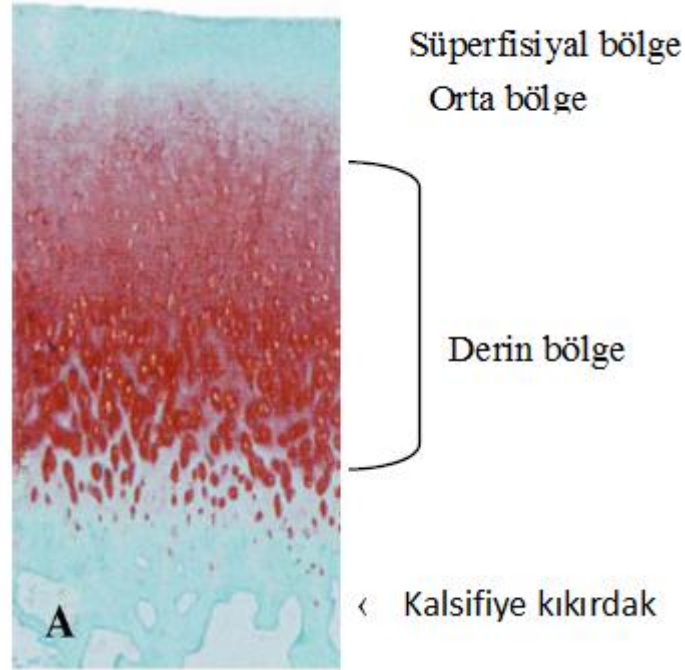
Eklem kıkırdağı histolojik olarak 4 bölgeye ayrılır (Şekil 4) (15).

a) Süperfisiyal-tanjansiyel bölge: Kıkırdak kalınlığının %10-20'sini oluşturur. Kollajen yerleşimi bu bölgede eklem yüzeyine paraleldir. Kıkırdak-kıkırdak teması bu bölgede sağlanır.

b) Orta bölge: Kalınlığın %50-60'ını oluşturur. Kollajen bu derinlikte dağınık yerleşimlidir. Yukarıdan gelen yük bu bölgede kollajen ağ sistemine aktarılır.

c) Derin bölge: Kıkırdağın %30'luk bölümünü oluşturur. Kollajen dizilimi eklem yüzeyine diktir.

d) Kalsifiye kıkırdak bölgesi: Kıkırdağın kemiksi kıkırdağa dönüştüğü alandır. Yaklaşık %10'luk kalınlığı teşkil eder.



Şekil 4. Kartilajın yapısı ((15) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.2.1. Kondrosit

Kıkırdak ağırlığının çok az bir kısmını teşkil eden (%1-3) çok özelleşmiş bir hücredir ve matriks içerisinde dağınık halde lakünalar içinde bulunur (16). Düşük metabolik aktiviteye sahip hücrelerdir bu yüzden hipoksiye oldukça dayanıklıdırlar. Buna karşılık rejeneratif kapasiteleri azdır ve bu kapasite yaşla birlikte daha da azalma gösterir. Kollajen ve protein yapısındaki diğer yapısal elemanların sentez ve yıkımından sorumludur. Kondrositler de kıkırdağın yapısal organizasyonunda kollajenin yerleşimine benzer şekilde dizilmişlerdir.

2.2.2. Kollajen

Eklem kıkırdağının en önemli proteindir. Kıkırdağın kuru ağırlığının yaklaşık olarak %10-20'sini, protein içeriğin %90'ını oluşturur (17). Temel kollajen Tip 2 dir. Tip 9 ve Tip 11 kollajenler de eklem kıkırdağının organizasyonunda yer

alırlar. Tip 2 kolajen kıkırdağa sertliğini verir, tip 9, 10 kollajen ağın şekillenmesi ve stabilizasyonuna yardım eder, tip 6 kondrositlerin matrikse tutunmasından, tip 10 mineralizasyondan sorumludur.

2.2.3. Proteoglikan

Kondrositler tarafından sentez edilip matrikse salgılanan proteinlerdir. Proteoglikanlar, proteine bağlı glukozaminoglikanlardan oluşur. En fazla bulunan glukozaminoglikanlar kondroitin-4 sülfat, kondroitin-6 sülfat, keratan sülfat ve hyalüronik asittir. Glikozaminoglikanlar negatif yükler içerirler. Polisakkarit yapısında olup, kıkırdağın kompresif yüklenmelere olan direncini sağlarlar. İki büyük grupta incelenirler:

- a) Büyük zincirler oluşturan agrekanlar (%90)
- b) Fibronektin, fibromodulin ve dekorin gibi küçük zincir moleküller

Proteoglikanlar kıkırdakta belli bir döngüye sahiptirler. Normal yapım yıkım döngüsünde agrekanaz adı verilen enzimler (ADAMsTs4, ADAMsTs5, metalloproteinazlar) proteoglikanları parçalara ayırır (18). Yaşla birlikte kıkırdakta kısa agrekan molekülleri birikmeye başlar. Parçalanan agrekanlar sonucu ortamda negatif iyonlar açığa çıkar. Eklem immobilizasyonu veya yüklenmedeki azalmalar proteoglikan yoğunluğunu azaltırlar böylece kıkırdağın dayanıklılığı azalır.

Kıkırdak anatomik ve histolojik açıdan eşsiz bir dokudur. Beslenme dahil hemen tüm metabolik fonksiyonlarını alışlagelmiş dokulardan farklı bir şekilde yürütür. Nöral ve vasküler ağdan (kan ve lenfatik) yoksun olup beslenmesini komşu kemik ve sinovyumdan difüzyon ile sağlarken, lenf drenajı eklem sıklık yüklenmesi ile mekanik olarak sağlanır.

Eklem kıkırdağının temel fonksiyonu, sürtünmesiz veya minimal sürtünme ile eklem hareketini ve eklem bileşenlerinin uyumunu sağlamaktır. Kıkırdak Tip 2 kollajen ve proteoglikanların oluşturduğu kontrollü hidrofilik çatı sayesinde yüklenmelere ve sürtünmeye ileri derecede dayanıklıdır. Yüklenmeye karşı elastik yanıt yeteneği sayesinde çok büyük ağırlıklara dayanabilir. Bu sayede subkondral kemiği aşırı yüklenmelerden korur. Eklem kıkırdağı en alt tabakası olan kalsifiye kıkırdak ile subkondral kemiğe bağlanarak anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü devam ettirir.

2.2.4. Matriks

Kıkırdak elemanlarının içerisinde yer aldığı sudan oldukça zengin bir yapıdır. Kondrositlerin mekanik etkilerden ve hücre-hücreye temastan korunmasının yanı sıra bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin de depolanmasını sağlamaktadır. Ayrıca doku içindeki sinyal iletimi de matriks tarafından sağlanmaktadır.

2.2.5. Sinoviyum

Eklem elemanlarında önemli bir unsur da eklem içerisinde birkaç hücre (sinoviyosit B) sırasından oluşturulan sinoviyumdur. Kan ve lenfatiklerden oldukça zengin olan bu doku, aynı zamanda ağrı reseptörlerinin de yoğun olduğu bir alandır. Sinovyal sıvı en fazla diz ekleminde bulunur ve 2-4 mm'yi geçmez (19).

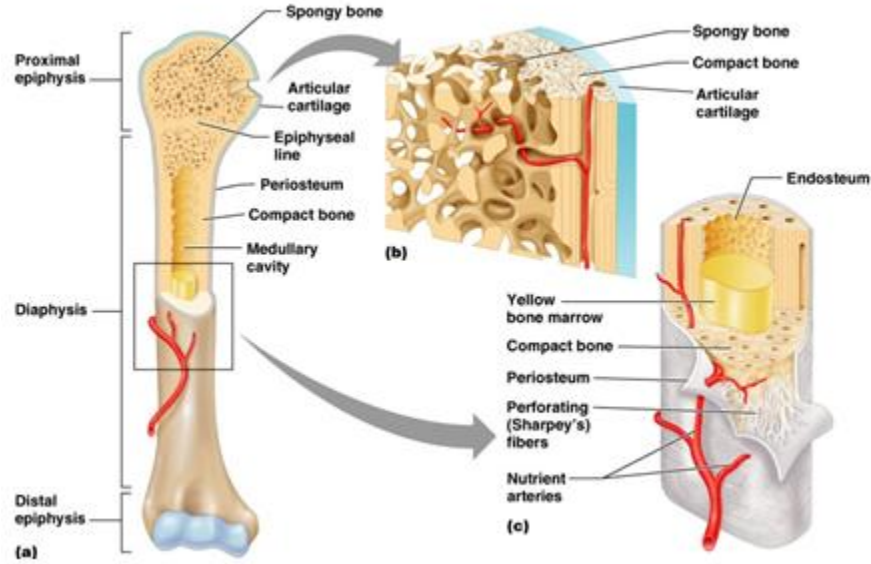
2.3. NORMAL KEMİK YAPISI

Kemiğin 3 görevi vardır; mekanik destek ve hareket edebilmek için kasların tutunmasını sağlamak, vital organları ve kemik iliğini koruyucu görev yapmak ve metabolik rezerv kaynağı olmak. Tüm konnektif dokular gibi kemik de hücre ve ekstrasellüler matriksten zengindir. Ekstra sellüler matriks, kollajen lifler ve non kollajen proteinlerden oluşur. Non kollajen proteinlerin esas görevi kalsifikasyonu sağlamaktır. Vücudumuzda yassı kemikler ve uzun kemikler olmak üzere 2 tip kemik mevcuttur. Yassı kemikler intramembranöz kemikleşmeyle büyür. Uzun kemikler ise hem intramembranöz hem de endokondral kemikleşme ile büyür ve gelişir.

Vücudumuzdaki uzun kemikler epifiz, diafiz ve ikisinin arasındaki metafizden oluşur. Epifiz kıkırdağı (büyüme plağı) uzunlamasına büyümeden sorumludur. Kalsifiye olur, yeniden şekillenir ve büyüme periyodunun sonunda kemikleşir.

Korteks veya kompakt kemik diafizde bulunan kemik iliğini kuşatarak kemiğin çevresinde kalın ve yoğun bir şekilde hat oluşturur. Metafiz ve epifizde ise korteks gittikçe incilir ve iç kısmı geniş bir kalsifiye trabekülден oluşan trabeküler kemiği sarar (Şekil 5). Hematopoetik kemik iliği trabekülaların arasındaki boşluğu doldurur ve diafizin içindeki medüller kavitenin devamını sağlar. Epifiz kalsifiye olmayan kıkırdak katmanıyla kaplıdır. Artiküler kıkırdak epifizin bitim yerinde

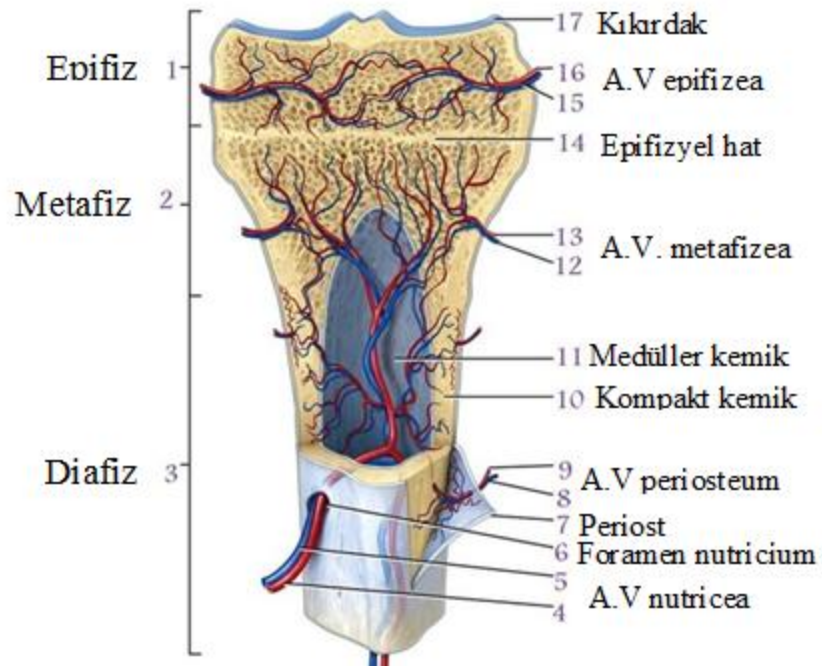
oldukça ince korteks benzeri kemik yapıya ayrılır. Yetişkinlerde kalsifiye olan bu büyüme plağı trabeküler kemikle artiküler kıkırdağı birbirinden ayıran subkondral kemik plağı adını alır.



Şekil 5. Kemiğin yapısı ((20) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.3.1. Kemiklerin Kan Damarı ve Sinirleri

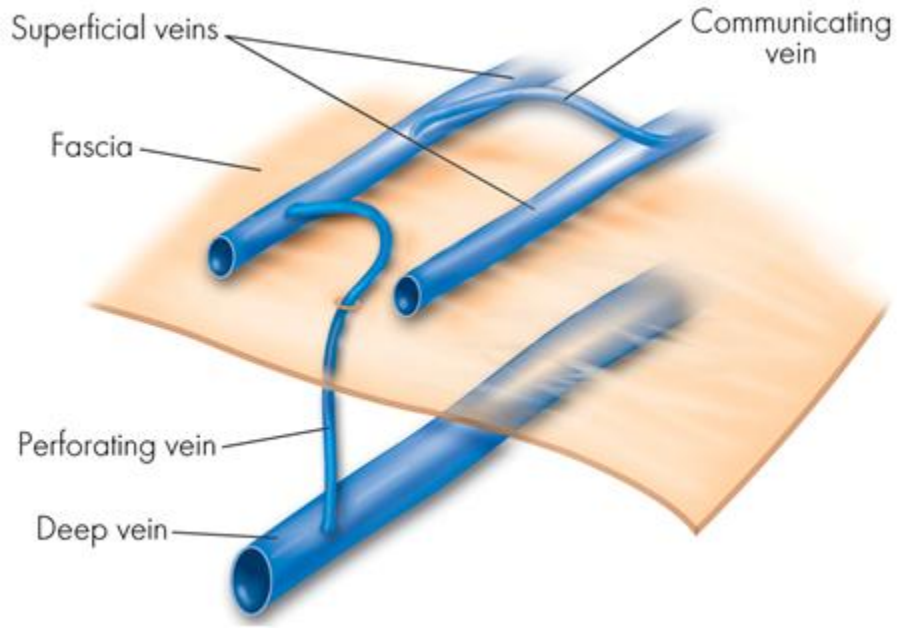
Kemiklerin beslenmesi üzerlerinde bulunan foramen nutriciumdan arter ve venlerin girmesiyle oluşur. Kemik 3 kaynaktan kan alarak beslenmektedir. 1) Nutrient damarlar 2) Epifizyal, metafizyal damarlar (kıkırdak büyüme plağı kapandıktan sonra birleşirler) 3) Periostal damarlar (21). Arteria nutricia kemiği besleyen ana damardır. Foramen nutriciumdan girer canalis nutriciumda ilerler, sinusoidal ağlar meydana getirir, venöz kanallar oluşturur ve eklem kıkırdağı ile örtülü olmayan yüzünden kemiği terk eder, vena nutricea olur. Bu arter, kemik dokusunu, kemik iliğini, epifiz kıkırdağını, eklem kıkırdaklarını besler (Şekil 6). Epifiz ve metafiz arterleri arasında anastomoz vardır. Enfeksiyon ve kanser metastazları daha çok uçlarda görülür. Sinir lifleri A.V. nutricealara kemik içerisinde eşlik eder. Periosteum ve kan damarlarında dağılır (22).



Şekil 6. Kemğin arteryel ve venöz dolaşımı ((23) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.4. ALT EKSTREMİTE VENÖZ SİSTEM ANATOMİSİ

Venöz sistem kanın alt ekstremiteden kalbe dönüşünü sağlar. Kapakçık içermesi ve kalbe dönüşü sağlamak için periferik kas pompalarına ihtiyaç duyması yönünden arteryel sistemden daha karmaşıktır. Alt ekstremitte venöz sistemi gebeliğin 3. haftasında primitif vasküler kanallar şeklinde ortaya çıkar. İlk olarak sadece kapiller ağ oluşur daha sonra geniş pleksiform yapılar ortaya çıkar ve son basamakta arterler ve venler oluşmaya başlar. Keratinositlerden salgılanan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) sayesinde kapiller damarlar avasküler epidermise penetre olur (24). Alt ekstremitte venöz sistemi yüzeysel ve derin venler ile bu venler arasında bağlantıyı sağlayan perforan venlerden oluşmaktadır. Derin venler musküler fasyanın altında uzanırlar ve alt ekstremitte kaslarını drene ederler, yüzeysel venler derin fasyanın üzerinde olup deri mikrosirkülasyonunu drene eder, perforan venler ise musküler fasyaya penetre olarak yüzeysel ve derin venleri birleştirirler (Şekil 7.).



Şekil 7. Yüzeyel ve derin venlerin ilişkisi ((25) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.4.1. Yüzeyel Venöz Sistem

Yüzeyel venöz sistem, Vena Safena Magna (VSM), Vena Safena Parva (VSP), bu venlerin dalları ve birbirleri ile yaptıkları anastomozlardan oluşmaktadır.

2.4.1.1. Vena Safena Magna

Vena safena magna vücuttaki en uzun ven olup yüzeyel sistemi oluşturan ana vendir. Ayak sırtının medial kenarındaki v. marginalis medialisin devamı şeklinde başlar, ayak bileğinde medial malleolun anteriorundan geçer ve bacağın medial yüzünde n. sapheneus ile beraber seyrederek diz ekleminde medial kondilin arkasından geçerek uyluğun iç yüzünde safen kompartman olarak adlandırılan derindeki musküler fasya ile yüzeydeki safen fasya arasında ilerler. Derin fasyadaki hiatus saphenusdan geçerek inguinal ligamanın yaklaşık 3 cm kaudalinde ana femoral vene açılır. Safenofemoral bileşke (SFB) kasık seviyesinde VSM'nin derin venöz sisteme ait ana femoral vene girdiği yerdir (26, 27).

Vena safena magna ayak bileği hizasında ayak tabanından medial kenara doğru gelen venleri alır. Bacakta VSP ile çok sayıda anastomoz yapar. V. tibialis anterior ve posterior ile birçok bağlantısı vardır. Ayrıca çok sayıda deri dalı alır. Uylukta v. femoralis ile anastomoz yapar ve çok sayıda dal alır.

2.4.1.2. Vena Safena Parva

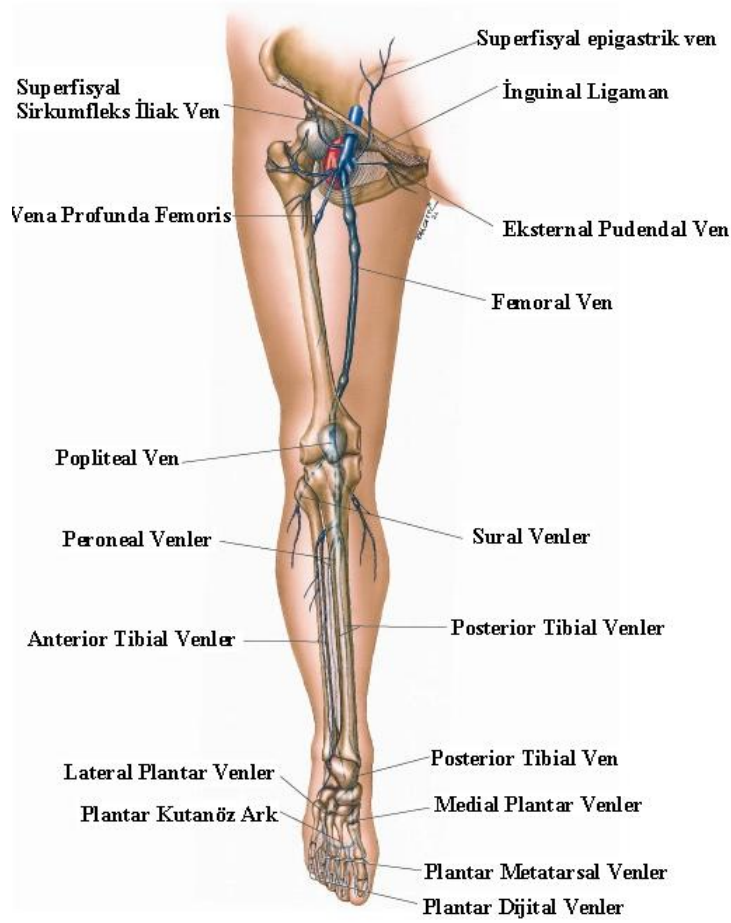
Vena safena parva ayağın dış kenarındaki v. marginalis lateralisin devamı şeklinde başlar. Fibulanın dış malleolunun arkasından geçerek bacak posterioruna gelir bacağın en önemli posterior yüzeyel venidir. Aşıl tendonunun önce lateral kenarında, daha sonra da arkasında yukarı doğru uzanır. Bacağın arkasında safen kompartmanda bulunan bu ven gastroknemius kasının iki başı arasından geçer ve popliteal fossanın alt yarısında derin fasyayı delerek popliteal vene açılır (27). Genellikle popliteal fossa düzeyinin kranialinde popliteal vene dökülür (safenopopliteal bileşke). %5 kişide ise popliteal vene dökülmeksizin Giaccimoni veni (intersafenöz ven) aracılığıyla VSM'ya dökülür (28). Vena safena parva ayak sırtındaki derin venlerle anastomoz yapar ve bacağın arka kısmından çok sayıda kalın dallar alır. Vena safena parva'da 9 ila 20 adet kapakçık bulunur (27). Bacağın distal 1/3'ünde n. suralis ile proksimal 2/3'ünde ise n. cutaneus surae medialis ile birlikte uzanır.

2.4.2. Derin Venöz Sistem

Anterior tibial, posterior tibial ve peroneal venler derin venler olarak adlandırılır (Şekil 8.). Bir çift olarak bulunan bu venler aynı isimdeki arterlere eşlik ederler. Proksimalde iki posterior tibial ven birleşip kısa bir posterior tibial kök şeklini alır ve peroneal çift de aynı şekilde kısa bir kök halini alır. Bu iki kök m. popliteusun alt kenarında, popliteal veni oluşturmak üzere birleşir. Çift oluşturmuş anterior tibial venler kısa bir kök oluşturarak popliteal vene katılır. Baldır kaslarını drene eden musküler venlerden en önemlileri gastrokinemius ve soleal venlerdir. Gastrokinemius venleri gastrokinemius kası medial başında görülebilir ve popliteal ven ya da posterior tibial venden birine drene olur. Soleal venler santral yerleşimli olarak tibia posteriorunda soleal kas içerisine yerleşimlidir. Bir santimetreden geniş olabilen bu venler posterior tibial veya peroneal sisteme drene olur. Popliteal ven popliteal fossa boyunca popliteal arterin posteriorunda longitudinal olarak uzandıktan sonra adduktor kanala girmek üzere mediale yönelir. Popliteal ven %5 oranında dupliktedir (29).

Popliteal ven, adduktor kanal proksimal ucunda yüzeyel femoral ven adını alır. Yüzeyel femoral ven uyluk anteromedialinde yüzeyel femoral arterin derininde

uzanır. Uyluk proksimalinde, inguinal ligamanın 4-12 cm aşağısında derin femoral ven yüzeysel femoral vene katılarak ana femoral veni oluşturur. İnguinal ligamanı geçtikten sonra ana femoral ven, eksternal iliak ven olur. Yaklaşık olarak sakroiliak eklem seviyesinde eksternal iliak vene internal iliak venin de katılmasıyla ana iliak ven oluşur. L5 seviyesinde karşı taraf ana iliak ven ile birleşir ve vena cava inferioru oluşturur (27).



Şekil 8. Derin venöz sistem ((30) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.4.2.1. Perforan Venler

Yüzeysel toplayıcı venlerdeki kan derin venöz sisteme 2 şekilde iletilir:

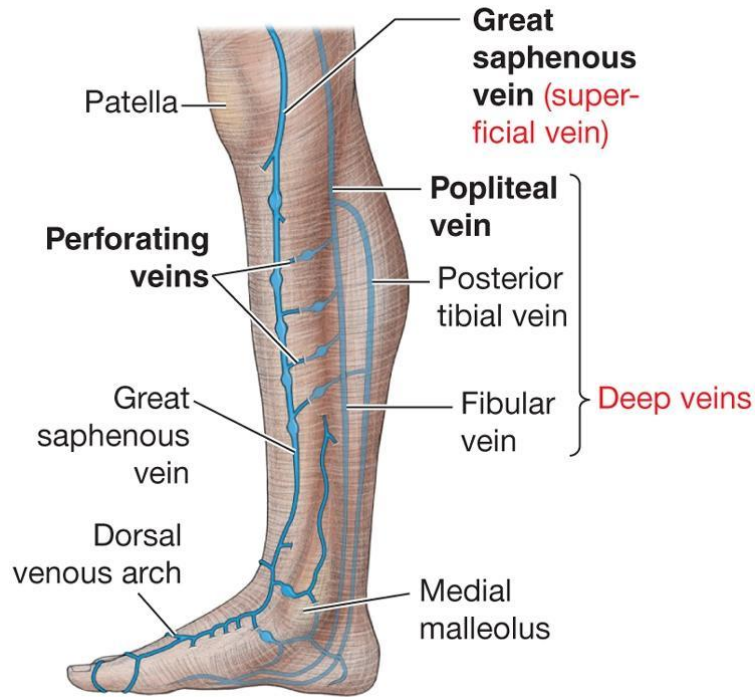
- 1) Sıklıkla VSM ve VSP'ya açılır ve SFB ve SPB aracılığıyla derin sisteme iletilir.

2) Çeşitli sayıda perforan venler aracılığıyla musküler fasyadaki açıklıklardan geçerek direkt olarak baldır ve uyluktaki derin sisteme bağlanırlar.

Perforan venler venöz kapakçıklara sahiptirler ve normalde sadece yüzeysel venöz sistemden derin venöz sisteme kan akışına izin verirler.

Perforan venler uyluk ve bacakta belirli düzeylerde bulunur (Şekil 9.).

Bacakta iki perforan ven grubu bulunmaktadır. Medialde süperiorda lokalize olan paratibial perforan ven (Boyd perforanı) ve inferiorda lokalize paratibial perforan ven (Sherman perforanı) dizin aşağısında VSM ile soleus ve medial gastroknemius venlerini birleştirirler. Cockett perforanları (Cockett I, Cockett II, Cockett III) medial malleolun 0-11 cm yukarısında yerleşirler ve posterior arkus venlerini posterior tibial ven ile birleştirirler. Bacak lateralinde lokalize perforanlar bacağın 1/3 distal kısmında VSP ile peroneal venler arasında bağlantı sağlarlarken bu düzeyde posteriorda lokalize perforan venler ise VSP'yı peroneal venlere veya soleal, gastroknemius venlerine bağlar (28, 31).

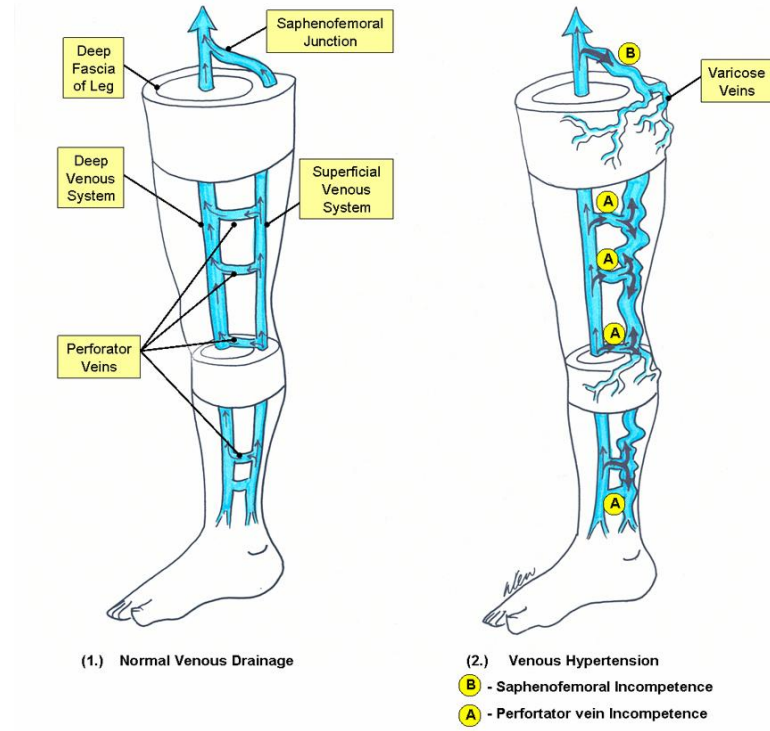


Şekil 9. Perforan venler ((32) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.4.3. Venöz Yetmezlik Patofizyoloji

Venöz sistemin en önemli görevi kalbe kan taşımaktır. Alt ekstremitte venleri üst ekstremitenin aksine kalbe kan taşıırken yer çekimine karşı gelmek zorundadır. Etkili venöz dönüşün gerçekleşebilmesi için santral pompa (kalp), basınç gradiyent farkı, periferik venöz pompa ve sağlam ven kapakçıkları olmalıdır. Muskulovenöz pompa günlük hayattaki işler sırasında kasların kasılması sonucu venlerin sıkıştırılması ve kanın kalbe iletilmesi şeklinde işlev görür. Yer çekimine karşı gelebilmek ve kanın geri kaçışını engellemek için venlerde çok sayıda kapakçık vardır. Kasların gevşemesine bağlı olarak venöz göllenme ve kanın geri kaçışı bu kapakçıklar sayesinde engellenir. Bu kapakçıklar kan yukarı doğru çıkarken açılır ve kan geri dönerken kapanırlar. Alt ekstremitte kas pompalarında, dışardan basıya, kas güçsüzlüğüne, eklem hareket kaybına veya kapakçık yetmezliğine bağlı olarak venöz yetmezlik oluşur. Sonuçta kanın geri kaçmasına bağlı olarak venöz basınçta artış meydana gelir. Böylelikle tırbülan kan akımının bozulduğu alanlar ortaya çıkar ve venöz distansiyon gelişir (Şekil 9). Venöz distansiyon kapakçıklarının fonksiyonunun daha da fazla bozulmasına yol açar ve bu durumun kompanze edilememesine bağlı olarak serbest radikaller açığa çıkar ve ven duvarında inflamasyon gelişir. Primer kapak yetmezliğinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak variköz venlerde histolojik olarak düz kaslarda ve elastin komponentinde azalma ve kollajen içeriğinde artış gösterilmiştir (33). Bu yüzden valvüler yetmezliğin, primer patoloji olmasından ziyade dilate ven duvarına sekonder gelişen bir fenomen olduğu düşünülmektedir (34, 35). Patofizyolojide en çok suçlanan faktörler uzun süre ayakta kalma, oturma, ailevi yatkınlık (genetik), sıcak iklimde yaşama, hamilelik ve obezite olmuştur. Yatar durumdayken 10 mm Hg olan venöz basınç ayağa kalkmakla 90 mm Hg ye yükselir.

Primer venöz yetmezlik yukarıda sayılan faktörler nedeniyle gelişirken trombüs veya obstrüksiyona sekonder gelişen durumlar sekonder venöz yetmezlik olarak adlandırılır.



Şekil 10. Venöz yetmezlik durumunda venler ((36) nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.4.4. Venöz Yetmezlik Epidemiyoloji

2.4.4.1. Prevelans İnsidans

Alt ekstremitte kronik venöz yetmezlik prevelansı erkeklerde %1-17 kadınlarda %1-40 arasında değişmektedir (37). Yıllık insidansın erkeklerde %1,9/ yıl, kadınlarda %2,6/ yıl olduğu bulunmuştur.

Kronik venöz yetmezlik risk faktörleri

- Yaş
- Genetik yatkınlık
- Cins
- Hormonlar ve gebelik
- Derin ven trombozu geçirme öyküsü
- Alt ekstremitte travması
- Yaşam şekli
- Obezite
- Hipertansiyon

- Diabet
- Konjestif kalp yetmezliği

2.4.5. Klinik

Venöz yetmezliği olan hastalarda en sık görülen klinik belirtiler alt ekstremitelerde telenjiektazi, retiküler venler, varisler, ağrı, kramp, şişkinlik hissi, ilerleyen dönemde venöz kanın gittikçe göllenmesine bağlı alt ekstremitelerde beslenme bozuklukları, kaşıntı ve venöz ülserlerdir. Bulgular genellikle ayakta kalmakla artar. Yetmezliğe sekonder oluşan varisler ciltten uzaklıklarına ve büyüklüklerine göre sınıflandırılırlar.

Telenjiektazi: İntradermal olarak yerleşimli 1 mm'den küçük genellikler kırmızı renkli ciltten protrüze olmayan damarlardır. Genellikle bulgu vermezler.

Retiküler venler: Subdermal yerleşimli olup 1-4 mm çapa ulaşmış damarlardır. Genellikle ciltten protrüze olurlar. Ağrı yapabilirler, kozmetik sorun oluştururlar.

Variköz venler: Subdermal yerleşimli olup, 4 mm'den birkaç cm çapa kadar olabilen ve ciltten belirgin protrüze olan venlerdir. Ağrıya yol açabilirler. VSM'dan köken alanlar bacak medialinde seyrederken VSP'dan kaynaklananlar bacağın arkasında lokalize olurlar.

2.4.6. Tanı Yöntemleri

Venöz yetmezlik şüphesi olan hastalarda uygulanacak ilk tanı yöntemi renkli dopler ultrasonografidir (RDUS). Renkli dopler ultrasonografi ile bacaklar sıkılıp gevşetilerek ve hastaya valsava manevrası yaptırılarak venöz yetmezlik olup olmadığı değerlendirilir. Renkli dopler ultrasonografi ile yüzeysel, derin ve perforan venler tek tek incelenmeli yetmezliğin tipi ve derecesi değerlendirilmelidir. Ayrıca yüzeysel venöz yetmezlik tedavisinin kontrendike olduğu derin venöz yetmezlik, derin venöz obstrüksiyon ve şiddetli arteriyel yetmezlik gibi durumların dışlanması da önemlidir. RDUS incelemesi mutlaka hasta ayakta iken

yapılmalıdır çünkü reflüler ayakta iken daha belirgin hale gelir. Yatar pozisyonunda reflü bakılmasıyla hem yanlış negatif hem de yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir.

2.4.7. Sınıflama

1994 yılında Amerikan Venöz Forumu'nda kronik venöz yetmezliğin tanısı, değerlendirilmesi ve sınıflandırılması amacıyla uluslararası bir panel düzenlenmiş ve C:Klinik görünümü, E:Etyolojiyi, A:Anatomik lokalizasyonu P:Patofizyolojik nedeni temsil eden kelimelerin baş harfleri kullanılarak oluşturulan CEAP sınıflaması kabul edilmiştir (38).

2.4.7.1. CEAP Sınıflaması

C - Klinik görünüm

Kronik venöz yetmezliğe sekonder olarak gelişen, cilt ve cilt altı dokudaki değişiklikler

- **C 0:** Venöz hastalık açısından görülebilen veya palpe edilebilen bulgu yok;
- **C 1:** Telenjektazi veya retiküler venler;
- **C 2:** Variköz venler;
- **C 3:** Ödem;
- **C 4a:** Venöz hastalığa bağlı cilt değişiklikleri: pigmentasyon, egzama;
- **C 4b:** Venöz hastalığa bağlı cilt değişiklikleri: dermatosklerosis, beyaz atrofi;

- **C 5:** C4 gibi fakat iyileşmiş ülser vardır;

- **C 6:** Aktif ülser;

- **a:** Asemptomatik, **s:** Semptomatik

E - Etiyolojik Sınıflama

- **E c:** Konjenital %5 → (doğumda veya sonradan ortaya çıkar)

- **E p:** Primer (belirlenebilen sebep yok) → %15-25

- **E s:** Sekonder (posttrombotik, posttravmatik)

A - Anatomik Sınıflama

- **A s:** Superfisyel venöz sistem tutulumu

- **A d:** Derin venöz sistem tutulumu

- **A p:** Perforan venöz sistem tutulumu

P - Patofizyolojik Sınıflama

- **P r:** Reflü
- **P o:** Obstruksiyon
- **P r-o:** İkisi

2.5. OSTEOARTRİT TANIMI

Osteoartrit dünya genelinde yaşlanmayla ilgili olarak ortaya çıkan ve en fazla görülen artrit çeşididir. OA’te görülen eklem harabiyeti eklemin tüm yapılarını etkiler. OA diğer inflamatuvar artritlerin aksine özellikle yük binen eklemlerde görülen, yaşla birlikte insidansı artan bir eklem yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Kartilajda incelme ve fibrilasyon, eklem aralığında daralma, subkondral sklerozis, kist ve osteofit oluşumuyla birlikte seyreder. Bu bulgular kliniğe inaktivite sonrası tutukluk, ağrı, kemik genişlemesi ve hassasiyet, sinovyal hipertrofi, efüzyon eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve eklem fonksiyonunda azalma olarak yansır. Daha önce yapılan çalışmalarda OA’ın kıkırdak harabiyeti ile başladığı düşünülse de yapılan son çalışmalarda subkondral kemiğin, sinovyumun, ligaman ve tendonların ve nörolojik yapıların da OA patogenezinde rol oynadığı vurgulanmaktadır (35, 39). OA farklı etyolojilerle başlatılan, benzer biyolojik ajanlarla tetiklenen ve klinik sonucun nerdeyse tüm bireylerde aynı olduğu bir hastalıktır (40).

OA daha çok yük binen eklemlerde ortaya çıkmaktadır. Diz, kalça, eller, ayaklar ve omurga en sık etkilenen yerlerdir.

2.5.1. Epidemiyoloji

OA ile yaş arasında kesin bir etkileşim mevcuttur. 40 yaş altında çok nadir görülürken 60 yaş üzerinde çok yaygın bir şekilde görülür. Kadın ve erkeklerde semptomatik diz kalça ve el OA görülme insidansının 50 yaşından sonra arttığı bilinmektedir. Bu artış 80 yaşına kadar devam ederek 80 yaşından sonra insidanda artış gözlenmemektedir (41). 70-89 yaşları arasındaki kadınlar için yıllık diz OA insidansı %1 in altındadır. Bütün eklemler için OA görülmesinde kadın /erkek oranı: 2/1’dir.

2.5.2. Osteoartrit Patogenezi

OA çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın bir arada olduğu dinamik bir süreçtir. Yunanca osteon (kemik), arthron (eklem), itis (iltihap) kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur.

OA fizyolojisinde inanılan klasik mekanizma kıkırdığın kollajen-proteoglikan kompleksindeki bozulmadır. Matriksin makromoleküler yapısı bir çok nedene bağlı olarak bozulur ve kollajen bir kafes içinde paketlenmiş olarak bulunan proteoglikanlar (agrekan, biglikan, dekorin, fibromodulin) nedeni tam anlamıyla bilinmeyen şekilde parçalanarak (metalloproteinazlar, agrekenazlar, ADAMsTs4, ADAMsTs5) negatif iyonlar açığa çıkarılırlar. Bu negatif iyonlar ve kollajen kafesin harabiyeti ile birlikte kıkırdakta aşırı miktarda su tutulur ve kıkırdak şişmeye başlar. Bu durumdaki kıkırdak, fizyolojik sınırlardaki yüklenmelere verdiği "elastik deformasyon" yanıtını kaybeder ve kırılabilirliği artar (17). Giderek kırılabilirleşen ve şişen eklem kıkırdığı, fizyolojik yüklenmeleri dahi karşılayamaz ve zamanla yükü alttaki subkondral kemiğe iletmeye başlar. Kıkırdak derinliklerine doğru oluşan çatlaklar belirginleşir ve horizontal planda da ilerler, subkondral kemik açığa çıkar. Bir süre kas ve diğer eklem stabilizatörlerinin de yardımı ile bu yüklenmeler karşılanabilirken, bir süre sonra subkondral kemikte de etkilenme başlar ve dejenerasyona sekonder kemik yapım yıkım döngüsünün artmasıyla reaktif skleroz baş gösterir. Kıkırdak döngüsü, bu dejenerasyonu tamir etmeye çalışır ancak, tamir sonucu yeni oluşan kıkırdak tip 2 kollajenden fakirdir ve kollajen lifleri normalden kısadır. Bu durum özellikle osteofit oluşumlarının üzerinde ve çevresinde belirgindir. Mekanik streslerin karşılanamamasının getirdiği harabiyet ve matriksteki aşamalı enzimatik yıkım, süreci belirgin bir biçimde ağırlaştırır. Kıkırdak harap olurken tidemarkta duplikasyon başlar ve altta yatan kemik kalınlaşarak osteofit üretir. Osteofit oluşumuna TGF betanın rol aldığı ileri sürülmektedir. Osteofitlerin eklem hareket açıklığını kısıtlayarak eklemi istirahate alan koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

OA patogenezinin önemli bileşenlerinden biri, metabolik hızı, adaptasyon ve tamir yeteneği nedeniyle kemik ve özellikle subkondral kemiktir. Klasik anlayışa göre kıkırdaktaki yıkıma bağlı olarak gelişen morfolojik ve moleküler bazı etkiler subkondral kemiği değiştirmektedir. Ancak, son yıllarda subkondral kemikte oluşan

morfolojik değişikliklerin sonucunda kıkırdakta mekanik yüklenmenin arttığı ve OA'ı başlatan sürecin bu olduğu inancı giderek taraftar kazanmaktadır (2).

Kortikal ve subkondral kemiğin biyomekanik özellikleri eklem kıkırdağının tekrarlayan yüklenmelere karşı korunmasında önemli rol üstlenirler. Kıkırdağın mekanik yüklenmelere karşı kıkırdağı koruduğı düşüncesinin tersine kortikal ve subkondral kemik ve eklem kapsülü ekleme binen ve sinovyal sıvıya iletilen yükleri azaltmada artiküler kıkırdaktan 30 kat daha etkin bir öneme sahiptir (42). Subkondral kemiğin varlığı yüklenme altındaki kıkırdağı radial deformasyondan korur. Osteokondral bileşkenin ve tidemarkın girintili çıkıntılı olması ise kıkırdağa dik gelen kuvvetlerin daha zararsız kuvvetlere dönüştürülmesinde önemli rol oynar (2).

Hayvan çalışmaları ağırlık binen alanlarda kemik döngüsü hızının yüklenmenin olmadığı alanlara oranla azaldığını göstermiştir (43). Bu durum, subkondral kemikte yüklenmenin olmadığı veya tek ve güçlü yüklenmenin olduğu alanda yüksek kemik döngüsü nedeniyle mineralizasyon düzeyi düşük, kalın, dayanıksız ve elastik modüllerde azalmış bir subkondral kemik oluşumu ile sonuçlanır. Normalde kıkırdaktan daha fazla şok emen eden bu kemik yapı, böylece kolay kırılan bir alana dönüşür (44). Bu durumun pratik sonucu yük dağılım kapasitesi azalmış, fonksiyonel olmayan, ağırlı bir kemik bölgesidir. Bu dönemdeki subkondral kemik, radyolojik incelemelerde sklerotik ve hipertrofik olarak görülür. Subkondral kemikte sklerozun gelişmesiyle eklemin şok absorpsiyon kapasitesinin normal kemiklere göre %50 azaldığı gösterilmiştir (45). Kalsifiye kıkırdağın karşılaması gereken yükler ve şok büyük ölçüde kıkırdak tarafından karşılanmak zorunda kalır ki bu da kıkırdak erozyonunu başlatır/ağırlaştırır (46).

2.5.3. Sınıflandırma

OA'ın sınıflandırması etyolojiye, tutulan ekleme veya spesifik bir özelliğin varlığına göre yapılabilir(47)

A. Eklem Tutulumuna Göre Sınıflandırma

1. Monoartiküler, oligoartiküler veya poliartiküler (generalize)
2. Belli bir eklem ve eklemin belli bir bölgesinin tutulması
 - a) Kalça (üst uç, medial uç veya konsantrik)

- b) Diz (medial, lateral, patellofemoral kompartmanlar)
- c) El (interfalangial eklemler, başparmak KMK eklemi)
- d) Vertebra (apofizyal eklemler veya intervertebral disk hastalığı)
- e) Diğerleri

B. Etiyolojiye Göre Sınıflama

1. Primer (idiopatik)
2. Sekonder
 - a) Metabolik sebepler (okronosis, akromegali, hemakromatoz, kalsiyum kristal birikimi)
 - b) Anatomik sebepler (doğumsal kalça çıkığı, bacak boyu eşitsizliği, hiper mobilite sendromları)
 - c) Travmatik sebepler (büyük eklem travması, eklemden kırık ya da osteonekroz varlığı, mesleki kronik zedelenmeler)
 - d) İnflamatuar sebepler (inflamatuar artropati, septik artrit)

C. Spesifik Özelliğın Varlığına Göre Sınıflandırma

1. İnflamatuar OA; OA'li eklemden belirgin inflamasyon ve çok sayıda eklem tutulumu varlığında kullanılan terimdir.
2. Eroziv OA; Belirgin erozyonlarla seyreden OA tipidir.
3. Atrofik veya destrüktif OA
4. Kondrokalsinoz ile birlikte görülen OA
5. Diğerleri

2.5.4. Diz OA

Diz, OA'ten en fazla etkilenen eklem olup, tanısında hastaların klinik semptomlarından ve radyografik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

2.5.4.1. Diz OA'inde Tanı Kriterleri

ACR (American College of Rheumatology) tarafından diz OA'ni sınıflandırmak için bazı kriterler geliştirmiştir (48).

Klinik tanı kriterleri:

- 1- Son 1 ay içinde pek çok gün diz ağrısı olması
- 2- Eklem hareketi ile krepitasyon olması
- 3- Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
- 4- 38 yaş ve üstünde olmak
- 5- Muayenede eklemde büyüme gözlenmesi

Klinik tanı için kriterlerden 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5'in birlikteliği gerekmektedir.

Klinik ve radyolojik tanı kriterleri:

- 1- Önceki ayın pek çok gününde diz ağrısı olması
- 2- Radyolojik olarak eklem kenarında osteofitler
- 3- OA için tipik sinoviyal sıvı bulguları
- 4- 40 yaş ve üstü olmak
- 5- Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
- 6- Aktif eklem hareketi ile krepitasyon alınması

Klinik ve radyolojik tanı için kriterlerden 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6'nın birlikteliği gerekmektedir.

ACR'ın da belirttiği kriterlerde görüldüğü üzere OA radyolojik ve klinik olmak üzere 2 farklı şekilde tanı almaktadır. Radyografik olarak tanımlamada standart olan teknik direk grafidir.

2.5.4.2. Radyografik Diz OA'i Prevelansı

Framingham çalışmasına göre 63-93 yaş arası beyaz ırkta radyografik diz OA'i görülme prevelansı %33 bulunmuştur (49). Güney Michigan'da 40-53 yaşları arasında yapılan bir çalışmada siyah kadınlarda radyografik diz OA prevelansı %23 iken bu oran beyaz kadınlarda %8,5 saptanmıştır (50). Beijin OA çalışmasında ise, Çinli kadınlarda radyografik diz osteoartriti prevelansının, daha düşük vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olmalarına rağmen, Framingham çalışmasına dahil edilen beyaz kadınlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (51). Çalışmalardaki diz OA'lilerin çoğu tibiofemoral eklem sınırlıdır. Patellofemoral eklem (PF) OA'inin genellikle tibiofemoral OA ile birlikte olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen

özellikle gençlerin %13'ünde ağrı ve özürllülüğe yol açan izole PF OA olduğunu bilmek önemlidir (51-54).

Uzun yıllardır OA'in radyografik bulguları ile klinik bulgular arasında uyumsuzluk olduğu bilinmektedir (55). Radyografik diz OA'i olan %60 hasta ağrıdan yakınmamaktadır.

NHANES III çalışmasında 60 yaş ve üstü kişilerde semptomatik diz OA prevalansı %12 bulunmuştur (56, 57). Framingham OA çalışması göstermiştir ki 63-93 yaş arası bireylerin %9,5'unda semptomatik diz OA saptanmıştır ve bu çalışmada prevalans kadınlarda %11,4 erkeklerde %6,8 bulunmuştur (49). Yakın zamanlarda yapılan Rotterdam çalışmasına göre 55 yaş üstündeki bireylerin %25'i diz ağrısı çekmekte bunların yarısında radyografik diz OA bulunmakta ve %12,5'inde semptomatik diz OA'i bulunmaktadır (58). The Johnston County Osteoarthritis Project çalışmasında 45 yaş ve üstü bireylerde semptomatik diz OA prevalansı %16 saptanmıştır (59).

2.5.4.3. Diz OA Risk Faktörleri

1) Genetik: Tip 1,2 9 kollajenleri düzenlemek için kodlanan genler, BMP, Vitamin D reseptör, östrojen reseptör, IGF 1 genleri ile yapılan çalışmalarda, bu genlerin primer OA riskini arttırdığına dair ilişki saptanmıştır (60-64). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda salınan *frizzled related protein 3*'ü kodlayan genler ile kadınlarda görülen kalça OA arasında ilişki olduğu bulunmuştur (65). Salınan *frizzled related protein 3* WNT (sinyal transdüksiyon yolunda hedef genleri aktive eden yapı) antagonisti olarak rol oynar. Bu protein osteoblast proliferasyonunu azaltarak anormal artikuler kıkırdak üretimine neden olmaktadır (66, 67).

Farklı yerlerde yaşayan Alman ailelerinde primer OA'i olan ve otozomal dominant geçişin gözlendiği bireylerde, kromozom 2q ile mikrosatellit markerların ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

2) Aktiviteler: Tekrarlayıcı ve yük bindiren hareketlerin OA ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Framingham kohortuna göre, haftada 10 defadan fazla en az 10 kg yük kaldıran, günde 1 saatten fazla dizlerini bükerek çalışan ve günde 1 saatten fazla çömelerek çalışan mesleğe sahip kişilerde diz ameliyatına gidecek derecede ciddi diz OA riskinin arttığı tespit edilmiştir (69, 70).

3) Sporlar: OA ile uğraşan kişilerde hangi tarz sporların OA gelişme riskini arttırdığını bilmek özellikle egzersiz önerisinde bulunurken çok önemlidir. Hayvan çalışmalarında ılımlı yüklenmelerin normal kemikte, aşırı yüklenmelerin normal kemikte ve anormal yüklenmelerin normal kemikte farklı sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir (71). 527 hafta boyunca süren, haftanın 5 günü 75 dakika 3 km/sa hızla, üzerlerinde ağırlık taşıyan ceketlerle koşan av köpeklerinin, kontrol grubu olarak kafeslerde bekletilen av köpeklerine göre eklemlerinde herhangi bir hasar artışı olmadığı görülmüştür (71). Üzerlerinde ağırlık taşımadan ılımlı şekilde koşan köpeklerde ise kıkırdak kalınlığı ve proteoglikan içeriğinde artış saptanmıştır (72). Ağır derecede koşan köpeklerde ise kıkırdak proteoglikan içeriğinde ve kıkırdak yeniden yapılanmasında azalma olmasına rağmen kıkırdak yüzey bütünlüğü bozulmamış ve erken OA bulguları gelişmemiştir (73-75). Ancak hayvan modellerinde tekrarlayan nonfizyolojik yüklenmelerin kıkırdakta OA bulguları geliştirdiği bulunmuştur (76). Ancak bu durumun hayvanlarda eklemi kompensatuar olarak koruyacak mekanizma olmamasına bağlayanlar da vardır (76). Birçok gözlemsel insan çalışması da bu bulguları destekler niteliktedir.

4) Vücut kitle endeksi (VKİ): Yüksek VKİ değerine sahip olan bireylerde radyografik ve semptomatik olarak diz OA gelişme riski yüksektir (77, 78). Obezite daha önce vurgulandığı gibi kadınlarda erkeklerden fazla risk faktörüdür ve tek taraflı OA'ten ziyade çift taraflı OA'e neden olur (72, 79). 65-74 yaş arasında kadınlarda obez olanların %50'sinde radyografik OA görülürken, aynı yaşta obez olmayan kadınlarda radyografik OA görülme sıklığı %6 olarak bulunmuştur (72, 79).

VKİ >27 olanlarda diz OA gelişme riski %15 artar (79). VKİ değeri 23-25 olan erkeklerde VKİ < 23 olanlara göre 4 kat risk artışı saptanmıştır (80). Son çalışmalar VKİ'nin radyografik diz OA progresyonunu etkilediği yönündedir (77). Ancak ilginçtir ki VKİ değerlerinin diz OA'ini ilerletme üzerindeki etkisi dizilime bağlıdır. Son çalışmalar artan VKİ değerlerinin dizilim bozukluğu olan dizlerde OA'i ilerlettiği ancak dizilimi normal olan bireylerde ilerlemeye etkisiz olduğunu göstermektedir (81).

Buna göre kilo vermenin diz OA'inden koruması beklenirken bu bilgi kanıtlanamamıştır. Kilo kaybetmek dizlere binen yükü (82), semptomatik OA gelişimini (72) ve radyografik ilerlemeyi (83) azaltır. İlginç olarak aslında hastalığın

ilerlemesinde vücut kütle kompozisyonu VKİ'nden ve ağırlıktan daha fazla önemli olan parametredir. OA'ı olmayan dizlerde, vücut yağ oranı ile kas kütlelerinin ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada alt ekstremitesinde kas kütlesi fazla olan bireylerde medial tibial kıkırdakta volüm kaybının daha az olduğu, tam tersi alt ekstremitede yağ oranı fazla olan bireylerde kıkırdaktaki volüm kaybının daha fazla olduğu vurgulanmıştır (84). Bu çalışmadan yola çıkıldığında kas kütlelerinin aslında OA'ten koruyucu olduğu, yağ dokusu azaltılarak ve kas kütlesi artırılarak diz OA'inden korunabileceği düşünülebilir.

Diz OA'inde kuadriseps güçsüzlüğünün mü OA'e yol açtığı yoksa OA'e sekonder mi kas güçsüzlüğü geliştiği merak konusudur. Ağırlı bir eklem, eklemi kullanmamaya, kas atrofisine ve sekonder kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır. Ağırlı diz OA güçsüz kuadrisepsle yakından ilişkilidir (85). Çinli hastalardan oluşan geniş bir kesitsel çalışmada kadın ve erkeklerde kuadriseps zayıflığının radyografik patellofemoral ve tibiofemoral OA ile güçlü ilişkisi olduğu bulunmuş ancak semptomatik bireyler çıkarıldığında bu anlamlılığın azaldığı tespit edilmiştir (86). Bu durum ağrının zayıflığa neden olduğunu vurgulamak açısından önemlidir. Buna zıt olarak yapılan bir prospektif çalışmada dizde dizilim bozukluğu veya gevşekliği olan kişilerde bazal kuadriseps kas gücünün yüksek olmasının tibiofemoral OA ilerlemesini arttırdığı bulunmuştur (87).

5) Dizilim: Lokal mekanik faktörler diz OA oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Varus ve valgus dizilimi 3 kat daha fazla tibiofemoral diz OA riskini artırır. Diz dizilimi bozuk olan bireyler aynı derecede OA'ı olan bireylere göre fonksiyonel anlamda daha kötüdürler. Dizilim bozukluğu aynı zamanda patellofemoral OA gelişim riskini de arttırmaktadır.

6) Davranışsal ve hormonal faktörler

-Sigara: Sigara ile OA ilişkisi belirsizdir. Prospektif Framingham çalışmasına göre önceden sigara içiyor olmak düşük diz OA'ı ile ilişkilendirilmiştir ve aynı zamanda sigaranın diz OA gelişimini azalttığı bulunmuştur (88, 89). Sigara içmenin diz artroplasti ihtiyacında artışla herhangi bir ilgisi olmadığı bulunmuştur (90).

-Östrojen: Azalmış östrojen seviyeleri OA patogenezinde rol oynamaktadır. İnsan artiküler kondrositleri östrojen reseptörü eksprese etmektedir. Kültürlerde kondrositleri invitro östrojene maruz bırakmanın proteoglikan sentezini arttırdığı

görülmüştür. Östrojen aynı zamanda kondrosit MMP ve MMP doku inhibitörleri arasındaki dengeyi etkileyerek kondroprotektif etki göstermektedir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar östrojenin OA'teki koruyucu etkisini ve hormon replasman tedavisinin (HRT) OA ile ilişkisini gösterememişlerdir. HRT'nin potansiyel kardiyak risk faktörleri olduğu için bu konuda yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur.

7) Kemik iliği lezyonları: Radyografik OA ile klinik semptomlar arasında anlaşılamayan bir bağlantı vardır. Direk grafilerdeki ciddi OA tamamen asemptomatik olabileceği gibi, çok az radyografik OA'ı olan hastalar çok ağrılı olabilmektedir. Hafiften ciddi OA'e sahip olan hastaların içinde kemik iliği lezyonu olan bireylerde ağrı ve efüzyon, cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak 3,3 kat fazla saptanmıştır (91). Ciddi lezyonlardaki ağrı ise 10 kat artmış bulunmaktadır (91).

Diz OA'inde spesifik bir kompartmanda kemik iliği lezyonu olması durumunda o kompartmanda eklem aralığındaki daralmanın daha ilerleyici olduğu bilinmektedir (92). Kemik iliği lezyonu ile potansiyel OA biomarkeri olan CTX2 arasında da ilişki bulunmuştur (93). Dizdeki kemik iliği lezyonu komşu tibiada yüksek seviyede kemik dansitesi ile korele bulunmuştur. Bu durum lokal yüklenme faktörlerinin OA gelişiminde risk faktörü olduğunun göstergesidir (94).

Artiküler kıkırdak subkondral kemik tabaka ile kortikal kemikten ayrılır. Subkondral kemik tabakası artiküler kıkırdağı da içine alan düzensiz bir yüzeyden oluşur. Bu end plate zonunun altında trabeküler subkondral kemik yer alır. Bu tabaka yağlı kemik iliği ve trabeküler kemikten oluşur. Birçok terminal arter dalları (muhtemel end arterler) subkondral kemiğin içerisindeki sinüzoidlerde düzensiz bir biçimde ve farklı çaplarda yerleşmişlerdir. Bu sinüzoidler transverse sinüsü oluşturan venöz damarcıklarda sonlanırlar ve küçük venöz damarlara dik şekilde yerleşirler.

Bu venöz pleksuslar kompresif ve makaslayıcı kuvvetlere karşı oldukça savunmasızdırlar. Bu küçük damarlar kortikal endplate penetre ederek kalsifiye kıkırdak zonunu istila edebilirler. İnsanlarda 70 yaşından sonra vasküler perfüzyonda azalma meydana geldiği belirtilmektedir (95) ancak bu perfüzyon azalması yaşla beraber değil eklemin yapısına göre ve yük binen alanlarda olup olmamasına göre yine azalır. Subkondral kemikteki kan akımı trabeküler kemikten 3-10 kez fazladır (96) ve bu normal perfüzyon artiküler kıkırdağın glikoz, O₂ ve su gereksiniminin

%50'sini karşılar (97, 98). Bu yüzden bu perfüzyonun yaşla veya diğer faktörler nedeniyle azalması durumunda artiküler kıkırdağın derin tabakalarında beslenme azlığı ortaya çıkar (99).

Normal bir subkondral kemiğin trabeküler kalınlığı fazla ve trabeküler boşlukları küçüktür. Erken OA'lı bir eklemde ise subkondral kemik tabakası incelmış ve trabeküler kemik kalınlığı azalmış ve trabeküler boşluklar artmış olup böylece kemiğin resorbsiyon kapasitesi azalmıştır. Kıkırdağa kan damarları invaze olmuştur. OA'in geç dönemlerinde ise subkondral kemik tabakası daha da incelir ve trabeküler boşluklar küçülmeye başlar.

Histolojik olarak OA'te kemikte ilk görünen bulgu kemik sklerozunda ve dansitesinde artmadır (99).

2.5.4.4. Vasküler Patolojiler ve OA

Osteosit çevresindeki sıvı akışının herhangi bir sebebe bağlı olarak bozulduğu durumlar (kemiğe yetersiz yüklenme, venöz staz veya küçük damar oklüzyonu) osteosit apoptozuna yol açar. Bu sürecin tekrarlayan episodları kemik remodelingini ve kemik morfolojisini olumsuz etkileyecektir. En uç boyut olarak subkondral kemiğin parsiyel veya total kollapsı avasküler nekrozla sonuçlanacaktır (100). Bu durum en iyi şekilde erken OA'i ve ağrısı olan hastalarda magnetik rezonans görüntüleme ile subkondral kemikte parlak alanlar şeklinde gösterilebilmektedir (101). Bu kemik iliği lezyonlarının yayılmasının kıkırdak kaybı artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (102). Tam tersi kemik iliği anormalliklerinin yayılımının engellenmesi ile kıkırdak degradasyonunun azaltıldığı gösterilmiştir (103). Kemik iliği lezyonlarının orjini tam olarak bilinmese de iskemi episodlarına ve bunun sonrasında gelişen reperfüzyon hasarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (104). İskemik episodlara maruz kalan subkondral kemiklerde kemik döngüsünün arttığını gösteren yayınlar vardır (105). Kemik taramalarında tespit edilen artmış subkondral kemik remodelinginin, OA'li hastalarda eklem aralığı daralmasıyla pozitif ilişkili olduğu da gösterilmiştir (106) Epizodik iskemi ve reperfüzyon hasarının OA'e yol açması gösterilmiş olmakla birlikte aslında sorulması gereken soru, venöz yetmezliklere bağlı gelişen venöz staz gibi durumlarda da subkondral kemik iliğinin etkilenip etkilenmediği olmalıdır.

Venöz staz: Kemiğin arteriyel akımında azalma veya venöz akımında tıkanıklığın olduğu durumlarda kemik kan akımının bozulduğu ve hücre beslenmenin ve oksijen desteğinin azaldığı gösterilmiştir (107). Bozulmuş venöz drenajın kanın kemikte göllenmesine neden olarak kemik içi basıncı arttırdığı ve osteonekroza yol açtığı da gösterilmiştir (108). Uzun kemiklerin beslenmesinde ve drene edilmesinde rol oynayan femoral vende tıkanıklık, kas içindeki venlerde kollaps veya variközleşme gibi venlerin fonksiyonunu bozan her türlü durumda kemik beslenmesi olumsuz etkilenecektir. Artiküler basıncın en ufak şekilde artmış olması kemiği besleyen küçük damarların kollabe olmasına neden olacak ve kan akımını durduracaktır. Artiküler basıncın artmasına neden olan obezite veya intraartiküler inflamasyon gibi durumlar kemik içi basıncını arttırarak OA'ın oluşmasına veya alevlenmesine neden olabilir. Venöz göllenmede artış damar duvarından sıvı sızmasına ve sert bir yapı olan kemik içinde basıncın artmasına neden olacaktır. Buna bağlı kemik içi interstisyel sıvı akımında azalma, oksijen ve besin desteğinde azalma, hücre içi zararlı maddelerin uzaklaştırılamaması osteositlerde büyük hasar yaratacaktır. Çalışmalar 4 saat boyunca besin desteğinden yoksun kalan osteositlerin öldüğünü (109) ve bu durumun 6 saati aşması durumunda osteonekroz geliştiğini (110) göstermiştir. Osteosit lakünalarındaki sıvı akımında azalma osteositlerin mekanik yüklenmelere karşı dayanıklılığını da (111) azaltmaktadır. Osteositlerin canlılığındaki kaybolma kemik remodelingini arttıracak ancak yetersiz mineralizasyon ile daha zayıf bir kemik oluşumuyla sonuçlanacaktır.

2.5.5. Klinik Bulgular

Ağrı; OA'lı hastaların klinisyene en sık başvuru nedenidir. Hastalar genellikle ağrılarını lokalize etmekte zorlanırlar. Yapılan bir çalışmada hastaların %34'ü diz medialinde ağrı tariflerken, %52'si yaygın diz ağrısından bahsetmişlerdir (112). OA'teki ağrının sebebini tam olarak anlamak çok mümkün değildir. Kartilaj yıkım ürünlerinin sinoviyumu irrite ederek inflamasyona yol açması, inflamasyon sonrası sinovyal sıvı artışının eklem kapsülünü girmesi, dizilim bozukluklarına sekonder gelişen menisküs harabiyeti, gelişen osteofitlerin periostal reaksiyona neden olması, hastaların yaşam kalitelerinin de etkilenmesiyle uykusuzluk, depresyon gibi ek rahatsızlıkların belirmesinin ağrı üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak

kıkırdagın anöral olması nedeniyle ağrının kıkırdaktan kaynaklanmadığı bilinmektedir. OA’te subkondral kemik ağrıyla direk ilişkili bulunan yapılardan biridir (113). Subkondral iskemi veya venöz basınç artışının gelişmesi, kemikte sonlanan sinir uçlarından Substance P ve CGRP salınmasıyla ilişkili bulunmuştur (114). İskemik kemik ağrısı derin yerleşimli acıma şeklinde bir ağrıdır. Zamanla osteonekrozun gelişmesiyle hastalar bir süre ağrısız bir dönem yaşayabilirler. Kemiğin remodelingi sonrasında ağrı yeniden ortaya çıkar. Subkondral kist ve sklerozlar radyografik olarak osteonekroz gelişiminin kanıtıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilmiş trabeküler remodeling alanlarında görülen kemik iliği lezyonlarının ağrıyla ve kompartmana özel yapısal harabiyetle ilişkili olduğu bulunmuştur (115, 116).

OA’teki ağrı akut veya artan- azalan karakteri olan bir ağrıdır. Gelişen akut ağrı genellikle doku hasarını gösteren biyolojik fonksiyonları koruyucu özellik gösteren bir ağrıdır. Genellikle deri, kemik, bağ dokusu ve kaslarda bulunan A delta ve C liflerinin uyarılması sonucu oluşmaktadır. Diğer yandan kronik ağrı koruyucu bir rol oynamasının aksine, bir hastalık belirtisi olmaktan ziyade kendisi bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kendi kendini sınırlamaz ve hastalık başlangıcından yıllar sonra bile görülebilir. Kronik ağrının tedavi edilmemesi durumunda ağrı, kronik anksiyeteye, uykusuzluğa, depresyona ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olabilir (117). Kronik ağrıda uyarılan reseptörler de değişmektedir. Sorumlu tutulan primer reseptör NMDA reseptörleri olup uyarılmasıyla Substance P açığa çıkmaktadır. Böylece spinal nöronlarda ağrı eşiği düşürülerek, nöronlar kolayca uyarılır hale gelmektedir. OA’li hastaların BOS’larında Substance P’nin arttığını gösteren çalışmalar vardır (118).

Ağrı dışında hastaların semptomları, 15 dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu, fonksiyon azalması, güçsüzlük, eklemlerde hassasiyet, eklem şişliği, yürüme bozukluğu olabilir.

2.5.6. Tanı

2.5.6.1. Laboratuvar Testleri

OA’e özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ilımlı inflamasyonla seyreden hastalarda akut faz reaktanlarında yükseklik görülebilir.

2.5.6.2. Görüntüleme

2.5.6.2.1. Direk Radyografi

Ucuz ve yaygın olması, sonucun kolayca yorumlanabilmesi nedeniyle ilk tercih edilen yöntemdir. OA'ın teşhisinde, yapısal hasarın ciddiyetini anlamada, zaman içerisinde ortaya çıkacak yapısal hasar ve komplikasyonların takibinde kullanılır. Radyografik görüntülemenin kalitesi görüntüleme yönteminden, çeken kişiden ve cihazın tipinden etkilenir. Osteofitler genellikle mekanik yüklenmenin az olduğu kıkırdak kenarlarında ve kapsülün başlangıç bölgelerinde görülebilir. Osteofitlerin çevresinde, yeni kemik oluşumuyla ilgili kan akım artışına bağlı olarak osteopeni gözlemlenebilir. Subkondral kortikal tabaka kalınlığının artışı ve trabeküler skleroz erken OA'te görülebilecek bulgulardır. Skleroz eklemde konkav yüzlerinde daha çok görülmekle birlikte hastalığın ciddiyetine göre yoğunluğu artar. Yük verilerek çekilen grafilerde iki kemik arasındaki boşluk eklem aralığındaki daralmayı gösterebilir ancak son yıllarda MRG ve ultrasonografik görüntülemeler eklem aralığındaki daralmalar hakkında daha net bilgi vermektedir.

Radyografik evreleme sistemlerinden en fazla kullanılanı Kellgren-Lawrence (K&L) evreleme sistemidir. Buna göre eklem aralığında daralma, osteofit formasyonlarına göre grafiler ciddiyetine göre 0- 4 arasında derecelendirilir (119). K&L evrelemesine göre;

Evre 0: OA bulgusu yok

Evre 1: Şüpheli osteofit görünümü, eklem aralığı normal

Evre 2: Belirgin osteofit varlığı, eklem aralığında şüpheli daralma

Evre 3: Eklem aralığında belirgin daralma, osteofitler

Evre 4: Eklem aralığında ciddi derecede daralma, ankiloza gidişi gösterir.

2.5.6.2.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme

OA'ın tüm eklemi ilgilendiren bir hastalık olduğu bilindiğinden bu yana MRG görüntülemesinin değeri artmıştır. MRG sayesinde eklem kıkırdağı, sinovyum, subkondral kemik, menisküsler, ligamanlar, bursalar kısacası hastalıktan etkilenen tüm yapılar kolayca görüntülenebilmektedir. MRG eklemdeki etkilenmeyi direk

grafiden çok daha erken saptayabilmektedir. Ancak pahalı olması önemli dezavantajlarındanr.

2.5.6.2.3. Ultrasonografi

Yüksek frekanslı ses dalgalarının farklı yoğunluktaki dokulardan yansıması ile oluşan görüntüyü, inceleme ve değerlendirmeye izin veren bir görüntüleme çeşididir. Non invaziv, ucuz ve radyasyonsuz olması, özellikle periferik eklemlerin görüntülenmesinde popülerliğini arttırmıştır. MRG'ye olan üstünlükleri, görüntüleme için hiçbir kontrendikasyon içermemesi, kullanımının kolay olması, hasta başı görüntülemeye olanak tanınması ve dinamik görüntülemeye izin vermesidir. Son zamanlarda OA'in, böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği gibi tüm eklemi ilgilendiren 'bir eklem yetmezliği' olduğu görüşü yaygınlaşmıştır. Bu yüzden eklem çevresindeki yapıları görüntülemeye izin veren en ucuz görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi, OARSI ve OMERACT gibi organizasyonların ajandalarında yer almaya başlamıştır (120).

Klinik gözlemlerimize göre OA'li bireylerin alt ekstremitelerinde yüzeysel venöz yetmezlik bulguları olan retiküler venler, variköz dilatasyonlar sıklıkla görülmektedir. Venöz damar duvarındaki değişikliklerin ilk bulgusu olan bu durum kapakçıkların da etkilenmesiyle derin venöz sistemi de etkileyebilir ve venöz drenajda bozulmalar meydana gelebilir. Daha önce de vurgulandığı gibi bozulmuş venöz drenajın kanın kemikte göllenmesine neden olarak kemik içi basıncı arttırdığı, damar duvarından sızan sıvının osteosit beslenmesini etkileyerek ölüme yol açtığı ve bu durumun kemik nekrozuyla sonuçlanabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Biz çalışmamızda diz OA'i ile venöz yetmezlik arasında birliktelik olup olmadığını ve olduğu takdirde bu durumun diz kıkırdak kalınlığına, radyolojik diz grafisi bulgularına ve fonksiyonelliğe etki edip etmediğini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, ACR kriterlerine göre diz OA'ı tanısı alan 59 kişi, kontrol grubu olarak ise diz ağrısı yakınması olmayan ve/veya daha önce diz OA tanısı almamış gönüllü 44 kişi alındı. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Son 6 ay içinde dizine enjeksiyon yaptırmış olan hastalar
- Dizinden herhangi bir nedenle opere edilmiş hastalar
- Varis nedeniyle opere edilmiş hastalar
- İnflamatuar romatizmal hastalığı olanlar
- Akut damar trombozu öyküsü olanlar

Çalışmaya katılan her kişiden anamnez alındı. Boy, kilo, ekonomik durum, VKİ, sigara içme durumları, doğum sayıları, DVT geçirip geçirmediikleri sorgulandı. VKİ; ağırlık (kg)/ boy (m²) şeklinde hesaplandı. Araştırmaya alınan kişilerden diz OA'ı olanların, OA ile ilişkili yakınmalarının varlığı ve şiddeti sorgulandı. Diz OA'ı olan kişilerde ağrı şiddeti değerlendirilmesinde WOMAC anketi ve Likert ağrı skalası kullanıldı. Çalışmaya katılan bütün kişilerin diz kıkırdak kalınlıkları ultrasonografik olarak ölçüldü ve alt ekstremiteler venöz sistemleri RDUS ile değerlendirildi.

Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yapıldı ve tüm hastalardan çalışmaya katılmaları ile ilgili olarak bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

3.1. HASTALARIN AĞRI VE FONKSİYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİMİ

Hastaları fonksiyonel açıdan değerlendirmek için Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan (121) Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) indeksi kullanıldı. WOMAC indeksinde ağrı 5 soru, tutukluk 2 soru, fonksiyonel düzey 17 soru ile değerlendirildi. Her ölçüm için sorular 1-10 arasında puanlandı ve her bölüm için ayrı ayrı ve toplam skorlar tespit edildi.

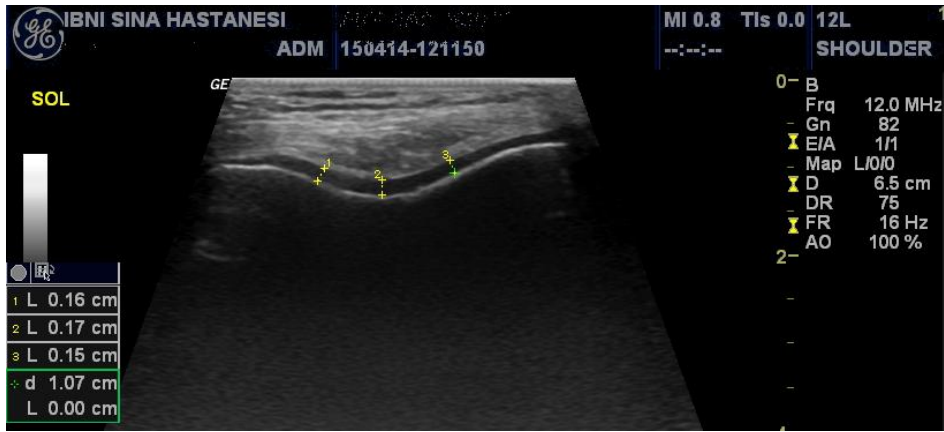
Hastaların polikliniğe başvuru esnasındaki ağrıları ise Likert ağrı skalası ile değerlendirildi. Buna göre 1 (ağrı yok) ile 5 (çok şiddetli ağrı var) arasında ağrı skorlaması yapıldı.

3.2. DİREK GRAFİ İLE OA EVRELEMESİ

Çalışmaya dahil edilen 103 kişinin dizleri ayakta basarak ön-arka diz grafisi çekilerek değerlendirildi. Çekilen grafiler Kellgren Lawrence diz OA evreleme sistemine göre değerlendirildi.

3.3. ULTRASONOGRAFİK OLARAK KIKIRDAK KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin diz femoral kıkırdak kalınlıkları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda bulunan GE Logic P5 Marka ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Ultrasonografik ölçümler supin pozisyonda dizler maksimum fleksiyonda olacak şekilde sağ ve sol olmak üzere her iki dizde ayrı ayrı değerlendirildi. Cihazın frekansı görüntü kalitesine göre 7-12 Mhz olacak şekilde ayarlandı ve lineer prop kullanıldı. Prop bacağına transvers ve kemik yüzeyine dik olacak şekilde patellanın süperior köşesinin hemen üzerine yerleştirildi. Femoral kıkırdak kalınlık ölçümü medial femoral interkondiler bölge (MFK), interkondiler bölge (IKB), lateral femoral interkondiler bölge (LFK) olmak üzere 3 farklı yerden yapıldı. Kıkırdak kalınlıkları yumuşak doku- kıkırdak yüzeyi arasını gösteren ince hiperekoik çizgi ile kıkırdak kemik yüzeyini gösteren ikinci hiperekoik çizgi arasındaki hiperekoik mesafe ölçülerek hesaplandı. Ölçümlerin güvenilir olması için her bir diz için toplam 3 ölçüm yapılarak, ölçümlerin ortalamaları alındı.



Şekil 11. Ultrasonografik olarak femoral kıkırdak kalınlık ölçümü

3.4. VENÖZ YETMEZLİK DEĞERLENDİRİMİ

Çalışmaya dahil edilen 103 kişinin hepsinin venöz sistemleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Damar Laboratuvarı'nda CEAP kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre hastaların her iki bacağına bulunan yüzeysel damar değişiklikleri (telenjektaziler, retiküler venler, varisler) not edildi. Yüzeysel ve derin venler Philips HD 5000 Sona Ct marka cihazla renkli doppler ultrasonografi ile hastalar ayakta iken değerlendirildi. Yetmezlik tespit edilen hastaların etyoloji, anatomik lokalizasyon ve patofizyolojiye yönelik sorgulamaları yapıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 11. 5 ile yapıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama±standart sapma [median (minimum–maksimum)], kategorik değişkenler için frekans (yüzde), tanımlayıcı istatistik olarak sunuldu. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında, ölçümle elde edilen değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı örneklerde faktörlerin etkisi, tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 103 gönüllü kişi dahil edildi. OA grubuna 59 hasta, kontrol grubuna 44 kişi katıldı. OA grubuna alınan bireylerin yaş ortalaması 52.5 ± 7.4 iken, kontrol grubunda değerlendirilen bireylerin yaş ortalaması 43.3 ± 6.9 'du. OA ve kontrol gruplarındaki kişilerin %86.4'ü kadın, %13.6'sı erkekti. OA grubunda VKI değeri 30 ± 4.7 iken kontrol grubunda 26.7 ± 4.7 idi. OA grubunda ortalama WOMAC toplam skoru 36.94 ± 19.56 olup ortalama Likert ağrı skorları 2.94 ± 1.01 idi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. OA grubunun WOMAC değerleri ve Likert ağrı skorları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan kişilerin demografik özellikleri

	<u>OA Grubu</u> [n=59]	<u>Kontrol Grubu</u> [n=44]	p değeri
Yaş (yıl)			
Ort $\pm$ SS	52.5 ± 7.4	43.3 ± 6.9	<0.001
Median (min-maks)	54 (35-65)	44 (30-57)	
Cinsiyet (Kadın)	51 (%86.4)	38 (%86.4)	0.991
VKI (kg/m ²)			
Ort $\pm$ SS	30 ± 4.7	26.7 ± 4.7	<0.001
Median (min-maks)	29.7 (19-44.1)	26.2 (15.2-41.1)	
Gebelik sayısı			
Ort $\pm$ SS	3.1 ± 1.5	1.7 ± 1.3	<0.001
Median (min-maks)	3 (0-7)	2 (0-4)	
Sigara kullanımı (İçmeyenler)	46 (%78)	27 (%61)	NA

Tablo 2. OA grubunda WOMAC ve Likert ağrı skorları

WOMAC	
Ağrı (Ort ± SS)	7.78±4.43
Median (min-maks)	8 (0-20)
Tutukluluk (Ort ± SS)	2.22 ±1.88
Median (min-maks)	2 (0-7)
Fonksiyonellik (Ort ± SS)	26.95±14.39
Median (min-maks)	29 (0-57)
Toplam (Ort ± SS)	36.94±9.56
Median (min-maks)	40 (0-77)
Likert ağrı skorları (Ort ± SS)	2.49±1.01
Median (min-maks)	3 (1-5)

Çalışmaya katılanların toplam 206 dizinde ultrasonografik distal femoral kıkırdak kalınlıkları incelendiğinde OA ve kontrol grupları arasında MFK, IKB, LFK değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken gruplar içinde sağ ve sol bacaklardaki kıkırdak kalınlıkları arasında da anlamlı fark saptanmadı. Kıkırdak kalınlık ölçümleri Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. OA ve kontrol grubunda ultrasonografik distal femoral kıkırdak kalınlık ölçümleri

Parametre	Tanımlayıcı istatistikler [Ort±SS]		Faktörlere göre p değerleri		
	Sağ (mm)	Sol (mm)	Taraf	Grup	Taraf*Grup
MFK	OA: 1.91±0.29	OA: 2.04±1	0.225	0.656	0.691
Ort±SS	Kont:1.90±0.27	Kont: 1.97±0.28			
IKB	OA: 1.90±0.05	OA: 1.96±0.05	0.073	0.658	0.919
Ort± SS	Kont:1.92±0.04	Kont:2.00±0.04			
LFK	OA: 1.90±0.04	OA: 1.90±0.04	0.510	0.583	0.566
Ort±SS	Kont:2.00±0.11	Kont: 1.90±0.03			

Taraf: Sağ ve sol, Grup: OA ve kontrol

SS: Standart sapma; MFK: Medial femoral kondil IKB: İnterkondiler bölge; LFK: Lateral femoral kondil

Çalışmaya dahil edilen kişilerin alt ekstremitte venöz sistem tutulumu değerlendirildiğinde CEAP sınıflamasına göre venöz sistemlerinde etkilenimi (reflü, obstruksiyon, tromboz) olan ve klinik olarak venöz yetmezlik bulgusu (telenjiyektazi, retiküler ven, varis..) gösteren kişiler venöz yetmezliğin pozitif olduğu gruba dahil edildi. Bu kişilerin hepsi C0, C1 ve C2 kategorisinde olup, etyolojik olarak Ep (venöz yetmezlik için belirlenen bir sebep yok), patofizyolojik olarak da P r (reflü varlığı) kategorisindelerdi. Hiç bir katılımcının venöz sisteminde obstruksiyon veya tromboz saptanmadı. Venöz yetmezliği olan kişiler daha sonra derin ve yüzeysel ven tutulumuna göre de ikiye ayrılarak ayrıca değerlendirildiler. Buna göre;

Çalışmaya alınan 103 kişinin sağ alt ekstremiteleri incelendiğinde; 24'ünde (%23.3) venöz yetmezlik saptanırken, 79'unda (%76.7) venöz yetmezlik saptanmadı. Sol alt ekstremitede ise 103 kişinin 22'sinde (%21.4) venöz yetmezlik saptanırken, 81'inde (%78.6) venöz yetmezlik saptanmadı.

OA grubu ayrıca incelendiğinde 59 hastanın 18'inde (%30.5) sağ alt ekstremitede venöz yetmezlik saptanırken, 41'inde (%69.5) venöz yetmezlik saptanmadı. Sol alt ekstremitede ise 15 (%25.4) hastada venöz yetmezlik saptanırken, 44 (%74.6) hastada venöz yetmezlik saptanmadı.

OA grubunda sağ alt ekstremitede venöz yetmezliği olan hastaların (n:24) medial interkondiler aralıkları (MFK) 1.90 ± 0.03 mm, interkondiler aralıkları (IKB) 1.80 ± 0.06 mm, lateral interkondiler aralıkları (LFK) 1.90 ± 0.03 mm olarak ölçüldü. Venöz yetmezliği olmayanlarda ise MFK 1.93 ± 0.03 mm IKB 1.93 ± 0.04 mm, LFK 1.92 ± 0.04 mm olarak saptandı. Venöz yetmezliği olan grupta ultrasonografik kıkırdak kalınlıkları olmayan gruba göre daha ince olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. OA grubunda venöz yetmezlik olan ve olmayan kişilerde kıkırdak kalınlıkları arasındaki ilişki Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. OA grubunda venöz yetmezlik ile kıkırdak kalınlıkları arasındaki ilişki n:59

Parametre (mm)	VY-	VY+	p değeri
sağMFK (Ort ± SS)	1.93±0.03	1.90±0.03	0.380
Median (min-maks)	2.00 (1.10-2.5)	1.90 (1.40-2.5)	
sağIKB (Ort ± SS)	1.93±0.04	1.80±0.06	0.574
Median (min-maks)	1.90 (1.20-2.9)	0.18 (0-0.25)	
sağLFK (Ort ± SS)	1.92±0.04	1.90±0.03	0.836
Median (min-maks)	1.80 (1.30-3.4)	1.90 (1.5-2.5)	
solMFK (Ort ± SS)	1.91±0.04	2.43±0.19	0.368
Median (min-maks)	1.80 (1.2-3.0)	2.0 (1.3-9.0)	
solIKB (Ort ± SS)	1.91±0.04	2.1±0.05	0.310
Median (min-maks)	1.80 (0.7-2.9)	2.1 (1.3-3.5)	
solLFK (Ort ± SS)	1.87±0.03	2.0±0.04	0.396
Ortanca(min-maks)	1.80 (1.3-2.7)	2.0 (1.3-2.9)	

OA grubundaki 59 kişinin 118 dizi incelendiğinde K&L evrelemesine göre 12 kişi evre 0, 19 kişi evre1, 61 kişi evre 2, 21 kişi evre 3 ve 5 kişi evre 4'te bulunmaktaydı. OA grubundaki kişilerin K&L evrelemeleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. OA'li hastalarda Kellgren Lawrence değerlendirimi

K&L	Sağ n (%) N:59	Sol n (%) N:59
0	6 (%10.2)	6 (%10.2)
1	9 (%15.3)	10 (%16.9)
2	30 (%50.8)	31 (%52.5)
3	11 (%18.6)	10 (%16.9)
4	3 (%5.1)	2 (%3.4)

Çalışmaya dahil edilen bütün kişilerde sağ alt ekstremitesinde venöz yetmezliği olan grupta ortalama K&L evrelemesi 1.88 ± 0.90 (median:2 min:0 maks=4) iken venöz yetmezliği olmayan grupta 1.25 ± 1.11 (median:1 min:0 maks:4) olarak bulundu. Sol alt ekstremitede ise venöz yetmezliği olan grupta ortalama K&L

evrelemesi 1.50 ± 0.86 (median:2 min:0 maks=3) iken venöz yetmezliği olmayan grupta 1.32 ± 1.09 (median:1 min:0 maks:4) olarak bulundu.

OA grubu ayrıca değerlendirildiğinde sağ alt ekstremitesinde venöz yetmezliği olan grupta ortalama K&L evrelemesi 2.11 ± 0.76 (median:2 min:1 maks=4), venöz yetmezliği olmayan grupta 1.85 ± 1.06 (median:2 min:0 maks:4) olarak bulundu. OA'lı grupta sağ alt ekstremitede venöz yetmezliği olanlarda K&L evrelemesi daha ileri idi.

Sol alt ekstremitesinde venöz yetmezliği olan OA grubunda ortalama K&L evrelemesi 1.73 ± 0.8 (median:2 min:0 maks=3), venöz yetmezliği olmayan grupta 1.91 ± 0.98 (median:2 min:0 maks:4) olarak bulundu (Tablo 6).

Tüm gruplara bakıldığında (n:103) kontrol grubunda venöz yetmezliği olan bireylerin K&L evrelemesi venöz yetmezliği olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. OA grubunda ise venöz yetmezliği olan ve olmayan bireylerde K&L evrelemesi benzerdir (Tablo 6).

Tablo 6. Kellgren Lawrence evrelemesi ile venöz yetmezlik arasındaki ilişki

	Tüm gruplar n: 103			OA grubu n: 59		
K&L	VY-	VY+	P değeri	VY-	VY+	P değeri
Sağ (Ort± SS)	1.25±1.11	1.88±0.90	0.012	1.85±1.06	2.11±0.76	0.483
Median (min maks)	1 (0-4)	2 (0-4)		2 (0-4)	2 (1-4)	
Sol (Ort ± SS)	1.32±1.09	1.5±0.86	0.419	1.91±0.98	1.73±0.8	0.454
Median(min-maks)	1 (0-4)	2 (0-3)		2 (0-4)	2 (0-3)	

OA'lı olan grup WOMAC skorları açısından değerlendirildiğinde venöz yetmezliği olan ve olmayanlarda WOMAC skorları birbirlerine benzer bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. WOMAC skorları ile venöz yetmezlik arasındaki ilişki

WOMAC	VY-	VY+	p değeri
Ağrı (Ort ± SS)	8.03±4.38	7.42±4.58	0.447
Median (min-maks)	8.5 (0-16)	7.5 (0-20)	
Tutukluluk (Ort ± SS)	2.53±1.99	1.79±1.67	0.177
Median (min-maks)	3 (0-7)	1.5 (0-5)	
Fonksiyonellik (Ort ± SS)	28.62±15.48	24.58±12.64	0.320
Median (min-maks)	29 (0-57)	28.5 (1-43)	
Toplam (Ort ± SS)	39.18±20.98	33.79±17.31	0.308
Median (min-maks)	39 (0-77)	41 (2-59)	

OA grubunda venöz yetmezlik saptananlarda Likert ağrı skoru ortalaması 2.87 ± 1.15 (median:3 min:1 maks:5), olup venöz yetmezlik olmayanlarda Likert ağrı skoru ortalaması 3 ± 0.92 (median:3 min:1 maks:5) olarak bulunmuştur.

Venöz yetmezlik saptanan kişiler ayrıca derin venöz sistem tutulumu (1.grup) ve sadece yüzeysel ven tutulumu olan veya hiçbir tutulumu olmayanlar olarak (2.grup) ikiye ayrılmışlardır. Çalışmaya alınan toplam 103 kişinin sağ alt ekstremitesi bu açıdan değerlendirildiğinde toplam 9 kişide derin venlerde tutulum olduğu görülmüştür. Bu 9 kişinin 7'si (%78) OA grubundadır. 9 kişinin ortalama K&L evresi 1.8 ± 0.9 (median:2 min:0 maks:3) iken tutulum olmayan veya sadece yüzeysel venöz tutulumu olan kişilere bakıldığında K&L evrelemesi 1.4 ± 1.1 (median:1 min:0 maks:4) olarak bulunmuştur (Tablo 8).

OA grubunda sağ alt ekstremitesinde derin ven tutulumu olan 7 hastanın WOMAC ağrı skorları tutulum olmayan hastalarla karşılaştırıldığında derin ven tutulumu olan hastaların ağrı skoru 9.2 ± 6.4 (median:10 min:0 maks:20) iken, tutulum olmayan grupta ağrı skoru 7.5 ± 4.2 (median:8 min:0 maks:16) olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p:0.59) sağ alt ekstremitesinde derin ven tutulumu olan OA hastalarında WOMAC ağrı skorları daha yüksek bulunmuştur.

Sol alt ekstremitesinde derin ven tutulumu olan toplam 12 kişi saptanmıştır. Bu kişilerin ortalama K&L evrelemesi 1.42 ± 0.9 (median:1.5 min:0 maks:3) iken tutulum olmayan veya yüzeysel ven tutulumu olan hastaların K&L evrelemesi

1.35±1.06 (median:1 min:0 maks:4) olarak saptanmıştır. Derin ven tutulumu olan kişilerde belirgin K&L evre yüksekliği saptanmamıştır. Bu 12 kişinin 9'u (%75) OA grubunda olup ortalama WOMAC ağrı skorları 8.2±6.22 (median:9 min:2 maks:20) iken tutulum olmayan ve yüzeysel ven tutulumu olan hastaların ortalama WOMAC ağrı skoru 7.7±4.1 (median:8 min:0 maks:16) saptanmıştır. Yine istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da (p:0,74) sol alt ekstremitesinde derin venöz tutulumu olan OA hastalarının WOMAC ağrı skorları tutulum olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.

Tablo 8. Derin ven tutulumu ile K&L evrelemesi arasındaki ilişki

	Tüm gruplar (n: 103)			OA (n: 59)		
K&L	Derin ven +	Derin ven -	P değeri	Derin ven +	Derin ven -	P değeri
Sağ (Ort ± SS)	1.8±0.8	1.4±1.1	0,213	2±0.6	1.92±1.03	0,918
Median (min-maks)	2 (0-3)	1 (0-4)		2 (1-3)	2 (0-4)	
Sol (Ort ± SS)	1.42±0.9	1.35±1.06	0,80	1.56±0.88	1.92±0.95	0,237
Median (min-maks)	1.5 (0-3)	1 (0-4)		2 (0-3)	2 (0-4)	

Tüm gruplarda radyografik olarak medial tibial skleroz varlığına bakıldığında sağ alt ekstremitede venöz yetmezliği olan 24 kişinin 10 tanesinde (%41.7) medial tibial skleroz saptanırken, sol alt ekstremitede venöz yetmezliği olan 22 kişinin 13 tanesinde (%59.1) medial tibial skleroz saptandı. Sol alt ekstremitde için bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,049). OA grubuna ayrıca bakıldığında sağ alt ekstremitesinde venöz yetmezliği olan 24 kişinin 18 tanesi OA grubunda olup 10 tanesinde (%55.6) medial tibial skleroz bulunurken, sol alt ekstremitede venöz yetmezlik bulunan 22 kişinin 15 tanesi OA grubunda olup 10 tanesinde (%66.7) medial tibial skleroz saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Radyografik medial tibial skleroz ile venöz yetmezlik arasındaki ilişki

	Tüm gruplar n:103			OA n:59		
	VY-	VY+	P değeri	VY-	VY+	P değeri
Skleroz Sağ	21 (%26.6)	10 (%41.7)	0.158	19 (%46.3)	10 (%55.6)	0.514
Skleroz Sol	29 (%35.8)	13 (%59.1)	0.049	25 (%56.8)	10 (%66.7)	0.503

Venöz yetmezliği olan ve olmayanlarda gebelik sayısı incelendiğinde ise venöz yetmezliği olan kişilerin ortalama gebelik sayısı 2.90 ± 1.54 (median:3 min:0- maks:7) olup venöz yetmezliği olmayanlarda ise ortalama 2.29 ± 1.52 (median:2 min:0- maks:6) olarak bulundu (p:059)

Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde venöz yetmezliği olanların %22.6'sı sigara iğerken, venöz yetmezliği olmayanların %31.9'u sigara iğmekteydi. (p:0.337)

5. TARTIŞMA

Literatürde diz OA ile venöz yetmezlik arasındaki ilişkiyi değerlendiren benzer bir çalışma bulunamamıştır.

Bu çalışmada kontrol grubu ile OA'li grup arasında kıkırdak kalınlıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. OA'li hastalarda radyografik olarak tespit edilen diz OA'i olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kıkırdak kalınlıkları arasında anlamlı fark olmaması etyopatogeneizde kıkırdaktan ziyade subkondral kemik gibi başka faktörlerin ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında Agnesi ve ark. diz OA'li hastalarda OA'in derecesine göre diz kıkırdak kalınlıklarını MRG ile değerlendirmişler ve medial kompartmandaki eklem aralığının evre 1 ve evre 2 OA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini, istatistiksel anlamlılığın evre 2'den sonra başladığını vurgulamışlardır (122). Bizim çalışmamızda OA grubunun %76.3 ü evre 2 ve altındaki evrelerde diz OA'i olan hastalardan oluşmuş olması ultrasonografik olarak kıkırdak kalınlıkları arasında anlamlı bir fark saptanamamasının nedeni olabileceği gibi etyopatogeneizde kıkırdak tutulumunun erken evrelerde başlamadığının da göstergesi olabilir.

Bu çalışmada diz OA'li grupta venöz yetmezlik %30 oranında saptanmış olup, bu değer De Backer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur (123). Literatürde venöz yetmezlik ile diz OA'i arasındaki ilişkinin değerlendirildiği fazla çalışma yoktur. S. Ay ve arkadaşları alt ekstremitte ağrısı olanlarda venöz yetmezlik birlikteliğini ve bu durumun ağrı ve fonksiyonel kapasite üzerine etkilerini incelemiş (8) olup bizim çalışmamıza benzer bir şekilde diz OA saptanan hastaların %33'ünde venöz yetmezlik saptamışlar ve venöz yetmezliği olan hastalar ile olmayan hastalar arasında WOMAC skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını vurgulamışlardır.

Kiaer ve arkadaşları kemikte venöz basınç artışının substance P maddesi salınmasına neden olarak basınç artışının ağrı ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (114). Yine Arnoldi ve arkadaşları internal safen vende basınç yükselmesinin osteoartritte dinlenme ağrısıyla ilişkisini göstermişlerdir (3). Bizim çalışmamızda venöz yetmezliği olan bireylerde WOMAC skorlarında diğer gruba göre anlamlı artış gösterilememiştir. Ancak venöz yetmezliği olan bireyler derin ven tutulumuna göre

ayrıca değerdendirildiklerinde derin venlerinde yetmezliğı olan OA hastalarındaki WOMAC ağrı skorları daha yüksek bulunmuştur. Derin venöz sistem tutulumunun kemik içi basıncı arttırma riskinin, yüzeysel venöz sistem tutulumundan daha fazla olacağı göz önünde bulundurulduğunda literatürdeki çalışmalarla benzer bulgular ortaya çıkmıştır.

Erken OA'te bile subkondral kemikte MRG değışiklikleri gösterilmiş olması (91) OA'in eklem kıkırdağından başlayan bir süreç olmasından ziyade kemik yapısını ve kemik remodellingini etkileyen bir kemik hastalığı olduğu sorusunu akla getirmektedir. Parfitt ve arkadaşları kemik damarlarının kemiğin rezorbsiyon ve formasyonunda önemli rol oynadıklarını göstermiş (124), Moller ve arkadaşları ise damarların trabeküler kemikle ilişkisini belirtmişler ve kan damarlarının daha çok kemik rezorbsiyon bölgelerinde olduğunu göstermişlerdir (125). Arnoldi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada internal safen vendeki basınç artışının femur ve tibiada intraosseoz kemik basıncı arttırdığı saptanmış ve bu nedenle dizde ağrıya neden olduğunu vurgulamışlardır (3). Wang ve arkadaşları venöz staza kemiğin adaptasyonunu değerdendirmişler, venöz staza bağı interstisyel sıvı artışının intramedüller basıncı arttırdığını, bu basıncın periostu irrite ederek periostal kemik yapımını arttırdığını ileri sürmüşlerdir (108). Bizim çalışmamızda da ultrasonografik olarak kıkırdak kalınlıkları benzer olan bireylerin direk radyografik bulgularına bakıldığında eklem aralığında daralma ve osteofit varlığına göre derecelendirme yapan K&L evrelemesine göre birçoğunun evre 2 olduğu ve osteofitlerin gözleendiği görölmektedir. Bu durum sürecin eklem kıkırdak kalınlığında azalma olmasından ziyade periosteal kemik yapımının arttırılarak osteofit oluşmasına neden olan subkondral kemikten başladığını destekler niteliktedir.

Simkin ve arkadaşları kalça ve diz OA'i olan bireylerde dinlenme ağrısının intraosseoz hipertansiyona bağı olduğunu bunun mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığını ancak flebografi ile değerdendirildiğinde distal venöz damarlarda akım bozukluğu saptandığını vurgulamışlardır. Bu akım bozukluğunun epifizyal yağ tabakasına invaze olması sonucunda kemik iliğı ödemi oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (126). Biz de yaptığımız çalışmada tüm grupları değerdendirdiğimizde sol alt ekstremitede venöz yetmezliğı olan bireylerde derin venöz sistem tutulumu olanların %59'unda radyografik olarak medial tibial skleroz saptadık. Bu durum

derin venlerdeki yetmezliğe bağlı basınç artışının subkondral kemikte harabiyete neden olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan kişilerin ultrasonografik femoral kıkırdak kalınlıkları benzer olmakla birlikte OA'lı kişilerde radyolojik olarak OA saptanmıştır. Daha önce hayvanlarda yapılan çalışmalarda OA gelişiminde subkondral kemikte kalınlık artışının eklem kıkırdağında fibrilasyon gelişmeden önce varolduğu gösterilmiştir (127).

Bu çalışmanın limitasyonlarından biri çalışma öncesi güç analizi yapılmış olmamasıdır. Ancak bu çalışmaya benzer bir çalışma daha önce yapılmadığı ve değerlendirme için standartlar belirlenmediği için güç analizi yapılmamıştır. OA ileri yaştaki kişilerde daha sık görüldüğü için OA grubundaki kişilerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Yine alt ekstremitelerdeki venöz yetmezlik doppler usg ile değerlendirildi ancak venöz sistem basınçları ölçülemedi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin dizleri MRG ile değerlendirilemediği için derin venlerde tutulumu olan bireylerin subkondral bölgelerinde kemik iliği ödemi olup olmadığı da saptanamadı. Ayrıca çalışmaya katılan gönüllüler AÜTF FTR ABD polikliniğine başvuran hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonumuzda derin venöz yetmezliği olan birey sayısı sınırlı sayıda kaldı. İleride derin venöz yetmezlik tutulumu olan hasta sayısının daha fazla olduğu ve hastaların MRG ile değerlendirildiği çalışmalar yapılması daha anlamlı sonuçlar çıkmasını sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

Diz OA’i ile venöz yetmezlik arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmada diz OA’i olanlarda venöz yetmezlik sıklığı yüzde 30’a yakın bulunmuştur. OA’li hastalarda venöz yetmezlik olup olmaması distal femoral kıkırdak kalınlığını, hastaların K&L evrelemelerini, WOMAC total skorlarını ve anlık Likert ağrı skorlarını istatistiksel anlamlı olacak şekilde etkilememiş olup yalnızca venöz yetmezlik olanlarda radyolojik medial tibial skleroz görülme yüzdesi fazla bulunmuştur. Ayrıca derin venöz sistem tutulumu olan hastaların WOMAC ağrı skorları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fazla bulunmuştur. Venöz sistemde etkilenimi olan OA hastaları arasında gebelik sayısı ve sigara içme oranları da birbirine benzerdir.

ÖZET

Amaç

Diz OA'ı ile venöz yetmezlik arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek

Gereç Yöntem

AÜTF FTR polikliniğine başvuran 103 kişi (OA grubu:59 ve kontrol grubu n:44) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan gönüllülerin yaş, cinsiyet boy, kilo vb. özellikleri kaydedildi. Diz OA'lı bireylerin anlık ağrı skorları Likert ağrı skalası, fonksiyonel durumları ise Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) indeksine ile değerlendirildi. Toplam 206 diz radyolojik (Kellgren&Lawrence evreleme skalası) ve ultrasonografik (femoral kıkırdak kalınlıkları) olarak değerlendirildi. Alt ekstremitte venöz sistemleri doppler ultrasonografi ile değerlendirildi.

Bulgular

Toplamda 206 dizin değerlendirildiği çalışmada 59 kişi OA grubunda (%86.4 kadın) olup 44 kişi (%86.4 kadın) kontrol grubundaydı. OA grubu yaş ortalaması 52.5 ± 7.4 , kontrol grubu yaş ortalaması 43.3 ± 6.9 yılı. Ortalama VKI OA grubunda 30 ± 4.7 iken kontrol grubunda 26.7 ± 4.7 idi. OA grubunda ortalama K&L skoru 1.89 ± 0.95 (median:2 min:0 maks:4) olup ortalama WOMAC toplam skorları 36.94 ± 19.56 , ortalama anlık Likert ağrı skorları ise 2.94 ± 1.01 'di. OA grubundaki kişilerin %76'sının K&L evrelemesi evre 2 ve altındaydı. OA grubunda venöz yetmezlik %30 hastada saptanmış olup, OA grubunda venöz yetmezlik ile diz eklemi kıkırdak kalınlıkları arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yalnızca venöz yetmezliği olanlarda radyografik olarak medial tibial skleroz yüzdesi yüksek bulunmuştur (%60) ($p > 0.05$). OA grubunda WOMAC toplam skorları venöz yetmezlik olan ve olmayan grupta benzer olup sadece derin venöz tutulumu olanlarda WOMAC ağrı skorları daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç

OA'li hastalarda venöz yetmezliğin olup olmaması ile femoral kıkırdak kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte venöz yetmezliği olanlarda radyografik olarak tespit edilen medial tibial skleroz yüzdesi daha fazla bulunmuştur ($p>0.05$). Derin venöz sistem tutulumunda ise WOMAC ağrı skorları yüksektir ($p>0.05$). Bu durum venöz sistem patolojilerinin intraosseöz mikroçevreyi değiştirerek ağrıya ve skleroz artışına neden olabileceğini ve OA patogenezinde subkondral kemik tutulumunun kıkırdaktan önce başlayabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

Objective

The aim of this study is to evaluate whether there is a relationship between venous insufficiency and knee OA or not.

Material methods

103 people (59 patients with OA and 44 volunteers as the control group) who were admitted to outpatient clinic in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation were included in the study. Age, gender, height, weight etc. of all the participants were recorded. Pain severity of the patients with OA was assessed by Likert Pain Scores and the functionality was evaluated by Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). As a whole, 206 knees were evaluated by conventional radiography (Kellgren&Lawrence Grading Scale) and ultrasound (cartilage thickness). Lower extremity venous system was evaluated by Doppler ultrasonography.

Results

206 knees were evaluated in the study. In OA group (%86.4 female) the mean age was 52.5 ± 7.4 years and in the control group (%86.4 female) mean age was 43.3 ± 6.9 years. The mean BMI was 30 ± 4.7 in OA group and 26.7 ± 4.7 in control group. In OA group, mean of K&L scores was 1.89 ± 0.95 (median:2 min:0 maks:4) and the mean of total WOMAC scores was 36.94 ± 19.56 and the mean Likert pain scores was 2.94 ± 1.01 . The K&L scores were grade 2 and lower for %76 of the people in OA group. Venous insufficiency was seen %30 of people in OA group and there was not any statistically significant difference in terms of cartilage thickness regarding to the existence of venous insufficiency in OA group ($p > 0.05$). But the percentage of the radiographic medial tibial sclerosis was higher in patients with venous insufficiency (%60) ($p > 0.05$).

In OA group, the WOMAC total scores were similar whether the subjects have venous insufficiency or not ($p > 0.05$). Although there was no statistical

significance the WOMAC pain scores were higher in the individuals who have deep venous insufficiency.

Conclusion

There was no statistically significant difference, in terms of cartilage thickness, regarding to the existence of venous insufficiency in OA group but the percentage of radiographic medial tibial sclerosis was higher in the patients with deep venous system involvement ($p>0.05$). Also WOMAC pain scores were higher in patients with deep venous insufficiency ($p>0.05$) which may lead to ideas that support venous system pathologies can affect the intraosseous microenvironment of the bone and this involvement can result an increase of pain and sclerosis. This might show subchondral bone involvement starts earlier than articular cartilage involvement.

KAYNAKLAR

1. Chronic rheumatic conditions.<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> [database on the Internet].
2. Radin EL, Rose R. M. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. Clin Orthop Relat Res 1986 (213):34-40.
3. Arnoldi C. C., Lemperg K., Linderholm H. Intraosseous hypertension and pain in the knee. J Bone Joint Surg Br 1975;57 (3):360-3.
4. Arnoldi CC, Lemperg R, Linderholm H. Immediate effect of osteotomy on the intramedullary pressure in the femoral head and neck in patients with degenerative osteoarthritis. Acta Orthop Scand 1971;42 (5):454-5.
5. Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2008;20 (5):573-80.
6. Frisbie DD, Trotter GW, Powers BE, Rodkey W G, Steadman JR, Howard RD, Park RD, McIlwraith CW. Arthroscopic subchondral bone plate microfracture technique augments healing of large chondral defects in the radial carpal bone and medial femoral condyle of horses. Vet Surg 1999;28 (4):242-55.
7. Radin EL, Burr DB. Hypothesis: joints can heal. Semin Arthritis Rheum 1984;13 (3):293-302.
8. Ay S, Evcik D, Doğan ŞK. Alt Ekstremitte Ağrısı Olan Hastalarda Venöz Yetmezlik Birlikteliği, Ağrı ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi Yeni Tıp Dergisi 2010;27: 18-21.
9. <<https://client.myoptumhealth.com>> [database on the Internet].
10. Jeffrey Gross JF, Elaine Rosen. Musculoskeletal Examination 3rd edition. 2009;337.
11. Gerard J, Tortora BHD. Principles of Anatomy and Physiology, 13th Edition.

12. Moore KL. Temel Klinik Anatomi. Elhan A, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006;;384-93
13. Birvar K, Mesut R. Anatomi: Sermet yayınevi; 1990;94-7.
14. <http://www.drlox.com> [database on the Internet].
15. Kuettner KE, Cole AA. Cartilage degeneration in different human joints. Osteoarthritis Cartilage 2005;13 (2):93-103.
16. Kuettner KE. Biochemistry of articular cartilage in health and disease. Clin Biochem 1992;25 (3):155-63.
17. Dinçer Ü. Osteoartrit, Tanı Tedavi Rehabilitasyona Güncel Bakış 2010; 1.
18. Grodzinsky AJ, Levenston ME, Jin M , Frank EH. Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces. Annu Rev Biomed Eng 2000;2:691-713.
19. Hong BY, Lee J I, Kim HW, Cho YR, Lim SH, Ko Y J. Detectable threshold of knee effusion by ultrasonography in osteoarthritis patients. Am J Phys Med Rehabil 2011;90 (2):112-8.
20. Classes.midlandstech.edu/carterp/courses/bio210/chap06/lecture1.html [database on the Internet].
21. Rhinelander FW Circulation in bone. In The biochemistry and physiology of bone (ed Bourne G H, editor) 1972.; pp. 1–77 2nd edn New York, NY: Academic Press
22. Malas M A. Kemikler Hakkında Genel Bilgi Kısa Anatomi Ders Notları 6.
23. <http://quizlet.com/6601983/blood-supply-of-long-bone-flash-cards> [database on the Internet].
24. Ballaun C, Weninger W, Uthman A, Weich H, Tschachler E. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. J Invest Dermatol 1995;104 (1):7-10.

25. <http://nurse-practitioners-and-physicianassistants.advanceweb.com/article/varicose-veins.aspx> [database on the Internet].
26. Yılmaz S. Alt Ekstremitte Venöz Sistem Anatomisi ve Ultrasonografi incelemesi. 27 Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı 94-100.
27. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Öncü Basımevi; 2006;100-2.
28. Uhl JF, Gillot C. Embryology and three-dimensional anatomy of the superficial venous system of the lower limbs. *Phlebology* 2007;22 (5):194-206.
29. Quinlan DJ, Alikhan R, Gishen P, Sidhu PS. Variations in lower limb venous anatomy: implications for US diagnosis of deep vein thrombosis. *Radiology* 2003;228 (2):443-8.
30. <http://clinicaldepartments.musc.edu/radiology/divisions/interventional/atlas/lowerextremity.htm> [database on the Internet].
31. Bengisun U, Tagil S M, Elhan A. Accessibility of calf perforating veins from the superficial posterior compartment: an anatomic dissection study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25 (6):552-5.
32. <http://www.studyblue.com/notes/note/n/anatomy-footlower-leg/deck/3160381> [database on the Internet].
33. Travers JP, Brookes CE, Evans J, Baker DM, Kent C, Makin GS, Mayhew TM. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11 (2):230-7.
34. Alexander CJ. The theoretical basis of varicose vein formation. *Med J Aust* 1972;5;1 (6):258-61.
35. Burr DB. The importance of subchondral bone in the progression of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:77-80.

36. <<http://surgicomania.blogspot.com.tr/2009/11/varicose-veins.html>> [database on the Internet].
37. Beebe-Dimmer JL., Pfeifer J R, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005;15 (3):175-84.
38. Padberg FT, Jr. CEAP classification for chronic venous disease. *Dis Mon* 2005;51 (2-3):176-82.
39. Lo GH, Hunter D J, Nevitt M, Lynch J, McAlindon TE. Strong association of MRI meniscal derangement and bone marrow lesions in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17 (6):743-7.
40. Osteoarthritic disorders R., Ill, American Academy of Orthopaedic Surgeons,. 1995.
41. Oliveria SA., Felson DT., Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38 (8):1134-41.
42. Radin EL, Paul IL, Lowy M. A comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52 (3):444-56.
43. Armstrong SJ, Read RA, Price R. Topographical variation within the articular cartilage and subchondral bone of the normal ovine knee joint: a histological approach. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3 (1):25-33.
44. Li B, Aspden RM. Mechanical and material properties of the subchondral bone plate from the femoral head of patients with osteoarthritis or osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56 (4):247-54.
45. Hoshino A, Wallace W. A. Impact-absorbing properties of the human knee. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69 (5):807-11.

46. Brown TD, Radin EL, Martin RB, Burr DB. Finite element studies of some juxtarticular stress changes due to localized subchondral stiffening. *J Biomech* 1984;17 (1):11-24.
47. Beyazova M. Kutsal Y. G. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011;2535.
48. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29 (8):1039-49.
49. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987;30 (8):914-8.
50. Sowers M, Lachance L, Hochberg M, Jamadar D. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle-aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8 (2):69-77.
51. Boegard TL RO, Petersson IF, Jonsson K. Joint space width of the tibiofemoral and of the patellofemoral joint in chronic knee pain with or without radiographic osteoarthritis: a 2-year follow-up. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11:370-6.
52. Cooper C MT, Snow S. Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease. *J Rheumatol* 1994;21:307-13.
53. Lanyon P, O'Reilly S, Jones A, Doherty M. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space. *Ann Rheum Dis* 1998;57 (10):595-601.

54. Cicuttini FM, Spector T, Baker J. Risk factors for osteoarthritis in the tibiofemoral and patellofemoral joints of the knee. *J Rheumatol* 1997;24 (6):1164-7.
55. Hannan MT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000;27:1513-7.
56. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58 (1):26-35.
57. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006;33 (11):2271-9.
58. Peat G M R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60:91-7.
59. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, Fang F, Schwartz TA, Abbate LM, Callahan LF, Kalsbeek WD, Hochberg MC. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2007;34 (1):172-80.
60. Loughlin J, Sinsheimer JS, Mustafa Z, Carr AJ, Clipsham K, Bloomfield VA, Chitnavis J, Bailey A, Sykes B, Chapman K. Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27 (3):779-84.
61. Southam L, Dowling B, Ferreira A, Marcelline L, Mustafa Z, Chapman K, Bentham G, Carr A, Loughlin J. Microsatellite association mapping of a

primary osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 6p12.3-q13. *Arthritis Rheum* 2004;50 (12):3910-4.

62. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odding E, Duijn CM, Hofman A, Birkenhager JC, van Leeuwen JP, Pols HA. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest* 1997;15;100 (2):259-63.
63. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Nishioka J, Ohkubo I, Hukuda S. Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25 (1):134-7.
64. Zhai G, Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat JJ, Meulenbelt I, Bijkerk C, Hofman A, van Meurs JB, Uitterlinden AG, Pols HA, Slagboom PE, van Duijn CM. Insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism, collagen type II alpha1 (COL2A1) gene, and the prevalence of radiographic osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2004;63 (5):544-8.
65. Loughlin J, Dowling B, Chapman K, Marcelline L, Mustafa Z, Southam L, Ferreira A, Ciesielski C, Carson D A, Corr M. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;29;101 (26):9757-62.
66. Chung YS, Baylink D J, Srivastava A K, Amaar Y, Tapia B, Kasukawa Y, Mohan S. Effects of secreted frizzled-related protein 3 on osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 2004;19 (9):1395-402.
67. Loughlin J. Polymorphism in signal transduction is a major route through which osteoarthritis susceptibility is acting. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17 (5):629-33.
68. Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13 (2):111-6.

69. Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000;43 (7):1443-9.
70. McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med* 1999;106 (2):151-7.
71. Newton PM, Mow VC, Gardner TR, Buckwalter J A, Albright J P. Winner of the 1996 Cabaud Award. The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage. *Am J Sports Med* 1997;25 (3):282-7.
72. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker A M, Meenan R F. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988; 1;109 (1):18-24.
73. Kiviranta I, Tammi M, Jurvelin J, Saamanen AM, Helminen HJ. Moderate running exercise augments glycosaminoglycans and thickness of articular cartilage in the knee joint of young beagle dogs. *J Orthop Res* 1988;6 (2):188-95.
74. Kiviranta I, Tammi M, Jurvelin J, Arokoski J, Saamanen AM, Helminen HJ. Articular cartilage thickness and glycosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb. *J Orthop Res* 1994;12 (2):161-7.
75. Arokoski J, Kiviranta I, Jurvelin J, Tammi M, Helminen HJ. Long-distance running causes site-dependent decrease of cartilage glycosaminoglycan content in the knee joints of beagle dogs. *Arthritis Rheum* 1993;36 (10):1451-9.
76. Radin EL, Martin RB, Burr D B, Caterson B, Boyd R D, Goodwin C. Effects of mechanical loading on the tissues of the rabbit knee. *J Orthop Res* 1984;2 (3):221-34.

77. Reijman M, Pols HA, Bergink A P, Hazes J M, Belo J N, Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SM. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (2):158-62.
78. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo P A, Reed J I, Walker A M. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10 (2):161-6.
79. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128 (1):179-89.
80. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol* 2005;34 (1):59-64.
81. Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter DJ. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum* 2004;50 (12):3904-9.
82. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52 (7):2026-32.
83. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, Thiesce A, Listrat V, Jacob L, Nakache JP, Gabriel K R, Lequesne M, Amor B. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1992;19 (3):378-84.
84. Cicuttini FM, Teichtahl AJ, Wluka AE, Davis S, Strauss BJ, Ebeling P R. The relationship between body composition and knee cartilage volume in healthy, middle-aged subjects. *Arthritis Rheum* 2005;52 (2):461-7.
85. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998;57 (10):588-94.

86. Baker KR, Xu L, Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Aliabadi P, Yu W, Felson D. Quadriceps weakness and its relationship to tibiofemoral and patellofemoral knee osteoarthritis in Chinese: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2004;50 (6):1815-21.
87. Sharma L, Dunlop DD, Cahue S, Song J, Hayes KW. Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malaligned and lax knees. *Ann Intern Med* 2003;138 (8):613-9.
88. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Hannan MT, Kannel WB, Meenan R F. Does smoking protect against osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1989;32 (2):166-72.
89. Felson D T, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, Levy D. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40 (4):728-33.
90. Dawson J, Juszczak E, Thorogood M, Marks SA, Dodd C, Fitzpatrick R. An investigation of risk factors for symptomatic osteoarthritis of the knee in women using a life course approach. *J Epidemiol Community Health* 2003;57 (10):823-30.
91. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2001;134 (7):541-9.
92. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2003;139 (5 Pt 1):330-6.
93. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Christgau S, Christiansen C, Uitterlinden AG, Pols HA. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004;50 (8):2471-8.

94. Lo GH, Hunter DJ, Zhang Y, McLennan CE, Lavalley MP, Kiel DP, McLean RR, Genant HK, Guermazi A, Felson DT. Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density. *Arthritis Rheum* 2005;52 (9):2814-21.
95. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest Radiol* 2000;35 (10):581-8.
96. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res* 2003;15 (5):426-39.
97. Malinin T, Ouellette E. A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8 (6):483-91.
98. Imhof H, Breitsenseher M, Kainberger F, Rand T, Trattnig S. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. *Top Magn Reson Imaging* 1999;10 (3):180-92.
99. Johanne Martel-Pelletier DL, Pascal Reboul et al. Osteoarthritis A Companion to Rheumatology:page 18.
100. Findlay D.M. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46 (12):1763-8.
101. Mandalia V, Fogg AJ, Chari R, Murray J, Beale A, Henson JH. Bone bruising of the knee. *Clin Radiol* 2005;60 (6):627-36.
102. Hunter D J, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, Guermazi A, Genant H, Gale D, Felson DT. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54 (5):1529-35.

103. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharth M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2005;52 (9):2822-9.
104. Winet H, Hsieh A, Bao JY. Approaches to study of ischemia in bone. *J Biomed Mater Res* 1998 Winter;43 (4):410-21.
105. Berger CE, Kroner AH, Minai-Pour MB, Ogris E, Engel A. Biochemical markers of bone metabolism in bone marrow edema syndrome of the hip. *Bone* 2003;33 (3):346-51.
106. Macfarlane DG, Buckland-Wright JC, Lynch J, Fogelman I. A study of the early and late 99technetium scintigraphic images and their relationship to symptoms in osteoarthritis of the hands. *Br J Rheumatol* 1993;32 (11):977-81.
107. O Kiaer T DB, Lausten GS. The relationship between inert gas wash-out and radioactive tracer microspheres in measurement of bone blood flow: effect of decreased arterial supply and venous congestion on bone blood flow in an animal model. *J Orthop Res* 1993;11:28–35.
108. Wang L, Fritton SP, Weinbaum S, Cowin SC. On bone adaptation due to venous stasis. *J Biomech* 2003;36 (10):1439-51.
109. James J, Steijn-Myagkaya GL. Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia. *J Bone Joint Surg Br* 1986;68 (4):620-4.
110. Catto M,. Ischaemia of bone. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1977;11:78-93.
111. Han Y, Cowin S.C., Schaffler M B, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;23;101 (47):16689-94.
112. Creamer P L.-C. M., Hochberg MC. Where does it hurt? Pain localization in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998 (Sep;6(5)):318-23.

113. Badalamente MA., Cherney SB. Periosteal and vascular innervation of the human patella in degenerative joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18 (4 Suppl 2):61-6.
114. Kiaer T, Gronlund J, Sorensen KH. Intraosseous pressure and partial pressures of oxygen and carbon dioxide in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18 (4 Suppl 2):57-60.
115. Conaghan PG., Felson D, Gold G, Lohmander S, Totterman S, Altman R. MRI and non-cartilaginous structures in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14 Suppl A:A87-94.
116. Roemer FW GA., Javaid MK Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss—the MOST study: a longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1461-5.
117. Haviv B, Bronak S, Thein R The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr Med Assoc J* 2013;15 (4):178-81.
118. Lindh C, Liu Z, Lyrenas S, Ordeberg G, Nyberg F Elevated cerebrospinal fluid substance P-like immunoreactivity in patients with painful osteoarthritis, but not in patients with rhizopatic pain from a herniated lumbar disc. *Scand J Rheumatol* 1997;26 (6):468-72.
119. Kellgren JH., Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16 (4):494-502.
120. Keen HI., Wakefield RJ., Conaghan PG A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (5):611-9.
121. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13 (1):28-33.

122. Agnesi F., Amrami KK., Frigo CA., Kaufman KR Comparison of cartilage thickness with radiologic grade of knee osteoarthritis. *Skeletal Radiol* 2008;37 (7):639-43.
123. De Backer G. Epidemiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 1997;48 (7):569-76.
124. Parfitt AM The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone* 2000;26 (4):319-23.
125. Moller JF, Robertsen K, Bunger C, Hansen ES Improved method for examination of microvascular structures in bone tissue. *Clin Orthop Relat Res* 1997 (334):15-23.
126. Simkin PA Bone pain and pressure in osteoarthritic joints. *Novartis Found Symp* 2004;260:179-86; discussion 86-90, 277-9.
127. Carlson CS, Loeser RF, Purser CB, Gardin JF, Jerome CP Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III: Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. *J Bone Miner Res* 1996;11 (9):1209-17.