

FİZİKSEL TIP**KLİNİK İZLEMDEKİ POSTMENAPOZAL KADINLARDA ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN OSTEOARTRİT GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ (TEK KESİTTE DURUM SAPTAMA)****THE EFFECT OF ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WHO ARE UNDER CLINICAL FOLLOW-UP (CROSS SECTIONAL STUDY)**

Dilek KESKİN MD*, Yüksel KURBAN MD**, Nurdan BARÇA MD***

- * Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.FTR Kliniği
 ** Karabük Kadın Doğum ve Çocuk Bakım Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği
 *** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Radyoloji Kliniği

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, izlem polikliniğimizde takip edilen postmenapozal dönemde östrojen replasman tedavisi (ÖRT) alan ve almayan kadınlarda dejeneratif OA sıklığını incelemek ve ÖRT ile diz, kalça ve el eklemlerinde radyolojik dejeneratif değişiklikleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmaya yaş ortalaması 52.4 ± 3.8 yıl olan 60 postmenapozal kadın dahil edildi. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri belirlendi. Hastalar ÖRT alanlar ve almayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların ön arka diz, pelvis el bilek, ve pelvis grafileri çekildi ve Kellgren- Lawrence (K/L) skalası kullanılarak 0-4 arasında skorlandı. El-bilek, diz ve kalça grafilerinde K/L skoru 0 ve 1 olanlar normal; grade 2 ve üzeri olanlar radyolojik OA olarak kabul edildi. ÖRT alan grupta toplam 31, ÖRT almayan grupta 29 hasta bulundu. El-bilek, diz ve pelvis grafilerine ait K/L skorlarının ortalaması ÖRT(+) hastalarda sırasıyla 0.5 ± 0.6 , 1.2 ± 0.9 , 1.1 ± 0.5 , ÖRT(-) hastalarda ise 1.24 ± 0.6 , 1.7 ± 0.9 ve 1.3 ± 0.6 idi. El ve diz OA'yi ÖRT(-) grupta ÖRT(+) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (sırasıyla $p < 0.016$, $p < 0.036$). Sonuç olarak; demografik ve risk faktörleri kabaca eşleştirilmiş gruplarla değerlendirmemize rağmen ÖRT'nin el ve diz eklemlerinde dejeneratif değişikliklere karşı koruyucu etkisi olduğunu tespit ettik. Bu nedenle anterospektif izlemli ve çok kesitli çalışmalara gereksinim vardır. Hasta sayısını artırarak ve tüm risk faktörlerini göz önüne alarak yapılacak çok kesitli uzun dönem takipli çalışmalar önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Östrojen replasman tedavisi, diz, kalça, el osteoartriti

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the incidence of knee, pelvis and hand osteoarthritis (OA) in hormone replacement therapy (HRT) user and nonuser postmenopausal women and to investigate the relationship between estrogen user and the development of radiological degenerative changes. Sixty postmenopausal women with a mean age of 52.4 ± 3.8 years were enrolled to the study. Demographic and clinical properties of the subjects were determined. The subjects were assigned in to two groups as HRT users and non users. Anteroposterior knee, pelvis and hand-wrist radiographs were taken and assessed according to Kellgren-Lawrence (K/L) scale as 0-4. The subjects with K/L grade 0 and 1 were defined as normal and the subjects with K/L grade 2 and above as radiological OA. There was 31 HRT user and 29 nonuser subjects. The mean of the K/L scores of knee, pelvis and hand radiographics were 0.5 ± 0.6 , 1.2 ± 0.9 , 1.1 ± 0.5 in HRT(+) and 1.24 ± 0.6 , 1.7 ± 0.9 , 1.3 ± 0.6 in HRT(-). The presence of hand and knee OA was statistically significantly high in non users compared to HRT users. In conclusion; although we evaluated roughly matched demographic and risk factors with in the groups, we found that HRT has protective effects against the degenerative changes in hand and knee joints. So anterospective, cross sectional studies are needed. We suggest long term follow up multiple sectional studies assuming all risk factors with high number of subjects.

Key words: Estrogen replacement therapy, knee, pelvis and hand osteoarthritis

GİRİŞ

Osteoartrit (OA) en yaygın görülen eklem hastalığıdır ve yaşlılarda fiziksel özürülüğün en önemli nedenidir. OA tedavisi için seçenekler sınırlıdır, hiçbir tedavi yöntemi ile OA'ın ilerlemesi durdurulamamakta sadece semptomatik rahatlama sağlanmaktadır (1).

Epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda özellikle 50 yaş sonrasında erkeklere nazaran OA gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (2). Bazı çalışmalarda menapoz döneminde el eklemlerinde hızlı ilerleyen dejeneratif OA geliştiği ileri sürülmüş ve menapoz OA'i olarak tanımlanmıştır (3). Kadınlarda menapoz sonrası östrojen kaybının fazla olmasının OA gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Buna karşın OA'li hastalarda kemik yoğunluğunun daha fazla olması ve östrojen ile kemik kaybının önlenmesi nedeniyle östrojen replasman tedavisi (ÖRT)'nin OA gelişiminde indirek risk faktörü olabileceği teorisi ortaya atılmıştır (3,4). Literatürde HRT'nin OA insidans ve prevalansı üzerine etkisi hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı klinik çalışmalarda ÖRT'nin kalça ve diz OA riskini azalttığı (5-7) bazıları ise ÖRT'nin OA üzerine hiçbir etkisinin olmadığı (8,9) veya OA gelişme riskini artırdığı ileri sürülmüştür (10-12).

Bu çalışmanın amacı postmenapozal dönemde FTR ve Kadın Doğum polikliniklerinde izlenen hastalar içinden ÖRT alan ve almayan kadınlarda OA sıklığını incelemek ve ÖRT ile diz, kalça ve el eklemlerinin radyolojik, dejeneratif değişiklikleri arasındaki ilişkiyi tek kesitte değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinde takip edilen yaş ortalaması 52.4 ± 3.8 yıl olan 60 postmenapozal kadın dahil edildi. HRT kullanan hastalar mevcut inceleme formlarından retrospektif olarak seçilerek, tek kesitte incelendi. Herhangi bir enfeksiyon hastalığı, kronik romatizmal, neoplastik ve metabolik kemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların yaş ve boy, vücut kitle indeksi (VKİ) menapoz girme yaşı, menapoz süresi, fiziksel aktivite durumları, travma öyküsü, sigara içme öyküsü, diz, kalça ve ellerinde ağrı öyküsü sorgulandı. Hastaların ağrılarının şiddeti vizüel analog skala (VAS) ile belirlendi (13). Östrojen replasman tedavisi alan hastaların tedavi süreleri kaydedildi. Hastalar ÖRT alanlar ve almayanlar olarak 2 gruba ayrıldı.

Tüm hastaların ön arka el bilek, ayakta diz ve supin pozisyonunda pelvis grafileri çekildi. Grafiler hastaların kliniği hakkında bilgisi olmayan bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Grafiler, Kellgren- Lawrence (K/L) skalası kullanılarak 0-4 arasında skorlandı (14). El-bilek, diz ve kalça grafilerinde K/L skoru 0 ve 1 olanlar normal; grade 2 ve üzeri olanlar radyolojik OA olarak kabul edildi (15, 16), ÖRT alan ve almayan hastaların dejeneratif OA ile ilgili klinik ve radyolojik bulguları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 11.5 programı kullanıldı. Gruplar arası değişkenler tanıtıcı istatistikler kullanılarak belirlendi. İki grup arasındaki sayısal değişkenler Mann-Whitney U testi ile, niteliksel ölçümler Fisher's exact Testi, radyolojik ölçümler ile klinik bulgular arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları sırasıyla 51.4 ± 3.9 yıl ile 53.5 ± 3.4 yıl olan 31 ÖRT alan ve 29 ÖRT almayan toplam 60 postmenapozal kadın dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hiçbir hasta düzenli egzersiz yapmıyordu. Gruplar arasında yaş, VKİ, menapoz girme yaşı, menapoz sonrası geçen süre, VAS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). El-bilek, diz ve pelvis grafilerinin K/L skoruna göre değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir. El-bilek ve pelvis grafilerinin skorlanması sonucu hiçbir hastada grade 3 ve 4 radyolojik OA tespit edilmedi. El-bilek, diz ve pelvis grafilerine ait K/L skorlarının ortalaması ÖRT(+) hastalarda sırasıyla 0.5 ± 0.6, 1.2 ± 0.9, 1.1 ± 0.5, ÖRT (-) hastalarda ise 1.24 ± 0.6, 1.7 ± 0.9 ve 1.3 ± 0.6 idi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	ÖRT + (n=31)	ÖRT - (n=29)	p
Yaş (yıl)	51.35±3.86	53.51±3.41	0.922
VKİ (kg/m ²)	29.01±4.46	27.34±3.69	0.623
Travma öyküsü	4	5	0.718
Sigara	5	4	0.756
Menapoz yaşı (yıl)	46.16±3.41	47.24±3.69	0.690
Menapoz tipi			
Spontan	3	5	0.841
Cerrahi	2	3	0.913
Menapoz süresi(yıl)	5.74±2.56	6.6±2.05	0.317
ÖRT kullanma süresi(yıl)	5.61±2.56	-	
VAS	6.1 2± 1.93	5.2±3.483	0.915

Tablo 2. Diz, el-bilek ve pelvis grafilerinin Kellgren-Lawrence skoruna göre değerlendirilmesi

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diz grafisi					
ÖRT (+)	5	17	5	4	-
ÖRT (-)	2	11	12	3	1
El-bilek grafisi					
ÖRT (+)	19	10	2	-	-
ÖRT (-)	2	18	9	-	-
Pelvis grafisi					
ÖRT (+)	2	23	6	-	-
ÖRT (-)	2	16	11	-	-

Hastaların el-bilek, diz ve kalça grafilerinin K/L skoru ile radyolojik OA yönünden değerlendirilmesi Tablo 3'de gösterilmiştir. El ve diz OA'yi ÖRT (-) grupta ÖRT (+) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (sırasıyla $p < 0.016$, $p < 0.036$).

Tablo 3. ÖRT alan ve almayan postmenapozal kadınlarda diz, el-bilek ve pelvis grafilerinin radyolojik OA yönünden değerlendirilmesi

	ÖRT (+)	ÖRT (-)	p
Diz OA (+)	9	16	0.036
El-bilek OA (+)	2	9	0.016
Kalça OA (+)	6	11	0.615

TARTIŞMA

Postmenapozal dönemde diz ve kalça OA'nin kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklerle göre daha yaygın olması nedeniyle hastalığın seks hormonları tarafından kontrol edildiği ve seks hormonlarının eksikliğinin OA için risk faktörü olabileceği kabul edilmektedir (2). Kondrositler ve sinovyumda östrojen reseptörleri bulunmaktadır ancak östrojenin eklem kıkırdığına direk etkisini destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır (1). Östrojen kartilaj yıkımında rol oynayan IL-1, IL-6, TNF α gibi proinflatuar sitokinlerin; kartilaj matriksinin sentez ve onarımında rol oynayan Transforming growth faktör β , insülin benzeri growth faktör I ve II'nin salınmasında rol oynar (1,17-19). Östrojenin kondrositlerde metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitörleri arasında denge kurarak kondroprotektif etki gösterdiği kabul edilmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde östrojen verilen ovariektomili maymunların kartilajlarında OA lezyonlarının daha az görüldüğü ancak ispatlanması için ileri çalışmalar gerektiği bildirilmiştir (19). Bu çalışmaların aksine gene hayvan deneylerinde östrojenin, proteoglikan sentezini azaltarak kartilajda lezyon ve erezyonların artmasına neden olduğu gösterilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda ortalama 5 yıldır ÖRT kullanmakta olan hastalarda el ve diz OA'nin görülme oranı ÖRT (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü. Bizim sonuçları-

mızın aksine Mühlen ve arkadaşları 1001 postmenapozal kadında yaptıkları çalışmada 1 yıldan fazla ÖRT kullanan hastalarda kalça ve el OA'nin görülme oranının ÖRT kullanmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (20). Sandmark ve arkadaşları da östrojen tedavisi alan hastalarda diz OA gelişme riskinin ÖRT almayan hastalara göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (12). İsveç'te ÖRT alan kadınlara total kalça protezi takılma oranının daha düşük olmasına karşın diz protezi takılma oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (1). ÖRT alan hastalarda OA gelişme riskinin daha yüksek olmasını hormon tedavisi alan hastaların fiziksel aktivitelerinin daha fazla olmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (1). Bunun yanı sıra hastaların OA'e ait klinik bulgularının ve eklem şikayetlerinin fazla olması nedeniyle ÖRT'ne başlanmış olabileceği fikri de ileri sürülmüştür (16).

Bizim sonuçlarımıza benzer olarak ÖRT'nin kalça, diz ve el OA'yi üzerine koruyucu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (8,11, 21-25). Östrojen antagonisti Tamoksifen kullananlarda da OA lezyonlarının daha az izlendiği bildirilmiştir (26).

Radyolojik yöntemler OA değerlendirilmesinde standart olarak kullanılmakta ancak kısa süreli değişiklikleri göstermek için yetersiz kalmaktadır (1). ÖRT'nin radyolojik OA üzerine uzun süreli etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 5 yıldan beri ÖRT kullanan hastaların diz eklemi kartilaj volumününün daha fazla olduğu manyetik rezonans görüntüleme ile saptanmıştır (1). Buna karşın Cicuttini ve arkadaşları 5 yıldır ÖRT kullanan hastalarda patella kartilaj hacminde fark bulunmadığını tespit etmişlerdir (10).

Çalışmalardaki bu uyumsuz sonuçlar ÖRT verilen hasta gruplarının çeşitliliğinden ve verilmiş nedenlerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Östrojen kullanma süresi, yaş, kilo, sosyoekonomik durum, osteoporoz, OA tanımlanması gibi faktörler birçok çalışmada eksik veya kesin olmayan verilerle birlikte.

Çalışmamızda hastaların ÖRT almadan önceki radyolojik bulgularını bilmememiz, OA'in progresyonunun yavaş olması ve 5 yıldır ilaç kullanan hastaların incelenmiş olması genelleme yapmamızı engellemektedir. Demografik ve risk faktörleri kabaca eşleştirilmiş gruplarla değerlendirmemize rağmen ÖRT'nin el ve diz eklemlerinde dejeneratif değişikliklere karşı koruyucu etkisi olduğunu tespit ettik. Bu nedenle anterospek-

tif izlemleri ve çok kesitli çalışmalara gereksinim vardır. Hasta sayısını artırarak ve tüm risk faktörlerini göz önüne alarak yapılacak çok kesitli uzun dönem takipli çalışmalar önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nevitt M.C, Felson D.T, Williams E.N, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):811-8.
2. Lee Y.J, Lee E.B, Kwon Y.E, Lee J.J, Cho W.S, Kim H.A, Song Y.W. Effect of estrogen on the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatol Int* 2003;23(6):282-8.
3. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70(4):257-62.
4. Hannan M.T, Anderson J.J, Zhang Y, Levy D, Felson D.T. Bone Mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1993;36(12):1671-80.
5. Wluka A.E, Davis S.R, Bailey M, Stuckey S.L, Cicuttini F.M. Users of estrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis* 2001;60(4):332-6.
6. Spector T.D, Nandra D, Hart D.J, Doyle D.V. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1997 56(7):432-4.
7. Nevitt M.C, Cummings S.R, Lane N.E, Nochberg M.C, Scott J.C, Pressman A.R, Genant H.K, Culey J.A. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in the elderly white women. *Arch Intern Med* 1996;156(18):2073-80.
8. Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993;32(5):366-70.
9. Hannan M.T, Felson D.T, Anderson J.J, Naimark A, Kannel W.B. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1990;33(4):525-32.
10. Cicuttini F.M, Wluka A.E, Wang Y, Stuckey S.L, Davis S.R. Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women. *Clin Exp Rheum* 2003;21(1):79-82.
11. Vingard E, Alfredson L, Malchau H. Lifestyle -factors and hip arthrosis. A case referent study of body mass index, smoking and hormone therapy in 503 Swedish women. *Acta Orthop Scand* 1997;68(3):216-20.
12. Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingard E. Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999;58(3):151-5.
13. Huskisson E.C. Measurements of pain. *Lancet* 1974;2(7889):1127-31.
14. Kellgren J.H, Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16 (4):494-502.
15. Bağış S, Şahin G, Yapıcı Y, Çimen Ö, Erdoğan C. The effect of hand osteoarthritis on grip and pinch strength and hand function in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):420-4.
16. Erb A, Brenner H, Günther K.P, Stürmer T. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2000;59(59):105-9.
17. Hernihough J.K, Richmond R.S, Carlson C.S, Cherpes T, Holly J.P, Loeser R.F. Estrogen replacement therapy modulation of the insulin-like growth factor system in monkey knee joints. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2103-11.
18. Guerne P.A, Carson D, Lotz M. IL-6 production by human chondrocytes: modulation its synthesis by cytokines, growth factors and hormones in vitro. *J Immunol* 1990;144(2):494-505.
19. Ham K.D, Oegema T.R, Loeser R.F, Carlson C.S. Effects of long-term estrogen replacement therapy on articular cartilage IGFBP-2, IGFBP-3, collagen and proteoglycan levels in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(2):160-8.

20. Von Muhlen D, Morton D, Von Muhlen C, Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand and knee in older women. *J Womens Health Gend Based Med.* 2002;11(6):511-8.
21. Hart D.J, Doyle D.V, Spector T.D. The incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: The Chingford study. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):17-24.
22. Dennison E.M, Arden N.K, Kellingray S, Croft P, Coggon D, Cooper C. Hormone replacement therapy, other reproductive variables and symptomatic hip osteoarthritis in elderly white women: A case control study. *Br J Rheumatol* 1998;37(11):1198-202.
23. Zhang Y, McAlindon T.E, Hannan M.T, Chaisson C.E, Klein R, Wilson P.W, Felson D.T. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10): 1867-73.
24. Oliveria S.A, Felson D.T, Reed J.I, Cirillo P.A, Walker A.M. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38(8):1134-41.
25. Hannan M.T, Felson D.T, Anderson J.J, Naimark A, Kannel W.B. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1990;33(4):525-32.
26. Tsai C.L, Liu T.K. Inhibition of estradiol-induced early osteoarthritic changes by tamoxifen. *Life Sci* 1992; 50(25): 1943-51.

YAZIŞMA ADRESİ

Dilek Keskin
Güvenlik Caddesi 123/2
A.Ayrancı 06690 Ankara
Faks:4341111
drdilekkeskin@yahoo.com