

## HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN PATELLA KARTİLAJ VOLÜMÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Özlem BAYSAL<sup>1</sup>, Zühal E ALTAY<sup>1</sup>, Tülay ÖNER<sup>1</sup>, Tamer BAYSAL<sup>2</sup>, Feza BURAK<sup>3</sup>, Saim YOLOĞLU<sup>4</sup>

### ÖZET

Semptomatik diz osteoartritinin (OA) sıklıkla patellofemoral OA ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Patellofemoral OA'ın kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesi seks hormonu farklılığının hastalık üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin (HRT), OA insidans ve prevalansı üzerine etkili olduğunu destekleyen epidemiyolojik veriler olsa da HRT'nin patellofemoral OA üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada amacımız; HRT almayan (kontrol) ve alan postmenopozal kadınlarda, HRT kullanımının patella kartilaj hacmi üzerine etkisini kartilaj hacmi ölçümü ile değerlendirmektir.

HRT almamış 23 olgu (kontrol), 5 yıldan kısa süre HRT almış 21 olgu ve 5 yıldan uzun süre HRT almış 15 olgunun patella kartilaj hacimleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi kullanılarak ölçüldü. HRT almayan kontrol grubu ile uzun süre (>5 yıl) HRT alan postmenopozal kadınların patella kartilaj hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p= 0.001$ ). Çalışma sonucu elde ettiğimiz veriler, özellikle uzun süre (>5 yıl) HRT kullanımının patella kartilajı üzerine koruyucu etkisi olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoartrit, hormon replasman tedavisi, östrojen, patella kartilaj hacmi

### SUMMARY

#### EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON PATELLA CARTILAGE VOLUME

It has been shown that symptomatic knee osteoarthritis (OA) may often be related to patellofemoral OA. Patellofemoral OA is more common in women than men, suggesting that differences in sex hormones may modulate the disease. Although some epidemiological data suggests that hormone replacement therapy (HRT) has an effect on the incidence and prevalence of OA in postmenopausal women, little is known about the effect on patellofemoral OA.

In this study, our aim was to determine the effect of HRT on patellar cartilage volumes in postmenopausal non HRT user (control group) and HRT user women. The patellar cartilage volumes of 23 non HRT user women (control group) and 21 HRT user women (less than 5 years), 15 HRT user women (more than 5 years) were calculated by means of magnetic resonance imaging (MRI). Statistical difference was found between the patellar cartilage volume measurement of HRT user (> 5 years) and non-user postmenopausal women ( $p=0.001$ ). The data in this study indicates that especially long term HRT may have preventive effect on the patellar cartilage.

**Key words:** Osteoarthritis, hormone replacement therapy, estrogen, patellar cartilage volume

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

<sup>3</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

<sup>4</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.

## GİRİŞ

Osteoartrit (OA), yaşlı popülasyonda morbidite sebebi olan önemli bir eklem hastalığıdır (1). Orta yaşlı kadınlarda OA görülmesini neyin tetiklediği tam bilinmemekle birlikte bu durumun menopozal dönemde görülen hormonal değişikliklerle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. HRT, günümüzde menopozal semptomlar, kemik mineral yoğunluğu, serebrovasküler ve kalp hastalıkları üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle kullanılmaktadır (2).

Postmenopozal dönemde HRT'nin OA prevalansı ve insidansı üzerine etkisi tartışmalıdır. Gözlemsel çalışmaların bir çoğu HRT kullanımının radyografik olarak gözlenen diz ve kalça OA riskini azalttığını savunmaktadır (2-6). Dört prevalans çalışmasının metaanalizinde östrojen kullanımının diz ve kalça OA riskini belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (3). Çalışmaların bir kısmında ise HRT'nin OA prevalansını arttırdığı gösterilmiştir (1,7-10). Bu farklı sonuçlar belki de çalışmaların metodolojik farklılıklarından kaynaklanmaktadır (11).

Diz OA diz eklemının tibiofemoral ve patellofemoral kompartmanlarında görülür. Semptomatik diz OA'nin sıklıkla patellofemoral tutulumla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Patellofemoral OA'in kadınlarda daha fazla görülmesi seks hormonlarının da OA gelişimine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda diz eklemine yapılan radyografik çalışmaların çoğu, HRT'nin tibiofemoral OA üzerine etkisiyle ilgilidir. HRT'nin patellofemoral eklem kartilajı üzerindeki koruyucu etkisi tam olarak bilinmemektedir. Literatürde HRT'nin patella kartilajı üzerine etkisini araştıran tek çalışmada HRT kullanımının patella kartilajı üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (12). Radyografi, OA'in sınıflamasının değerlendirilmesinde kullanılan fakat sadece 4 grade ile sınırlı basit bir değerlendirme aracıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ise basit, güvenli,

noninvasif, hem kartilaj kalınlığı hem de hacmini ölçme imkanı sağlayan bir inceleme yöntemidir. Ayrıca kartilaj kalınlığı aksine diüurnal değişiklik göstermeyen kartilaj hacmini ölçme imkanı sağlaması da büyük bir avantajdır (13-16). Bu çalışmada amacımız; HRT almamış (kontrol), 5 yıldan kısa süre ve 5 yıldan uzun süre HRT almış üç grup postmenopozal kadında HRT kullanımının patella kartilaj hacmi üzerine etkisini kantitatif kartilaj hacmi ölçümü ile değerlendirmektir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran 45 yaşın üzerinde ve postmenopozal dönemde olan 58 kadın olgu alındı. İnflamatuvar artrit, geçirilmiş diz eklemi travması veya operasyonu, malignitesi ve MRG için kontrendikasyon teşkil edecek durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olguların menopoz yaşı, menopoz süresi, histerektomi öyküsü, sigara kullanımı sorgulandı. Boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Olguların dominant olan diz eklemlerinin MRG incelemesi yapıldı. MR inceleme sagittal eksende konvansiyonel ekstremite koili kullanılarak 1.5-T magnet (Gyrosan Intera Master, Philips) ile yapıldı. İncelemede proton dansite ağırlıklı sekans (1.5 mm kalınlık, ardışık kesitler) kullanıldı. Kartilaj hacminin kantifikasyonunda Peterfy ve ark.'nın tarif ettiği yöntem kullanıldı (14). Patella kartilaj hacimleri MRG cihazının bağımsız çalışma konsolunda 3 boyutlu görüntü işleme programı kullanılarak ölçüldü. Literatürde kemik boyutunun, kartilaj hacmini etkileyen oldukça önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (13,16). Bu nedenle tüm olguların patella kemik hacimleri de aynı yöntemle ölçüldü. (12,16,17).

Tüm kesitlerde patella kartilaj ve kemik kısmın kenarları kursor ile manuel olarak çizildi. Hacim ölçüm programı kullanılarak çizilen alanlardan patella kemik ve kartilaj hacimleri oluşturuldu. Patella kemik volümü ve kartilaj hacmi için değişim katsayıları (coefficient of variation) sırasıyla % 2.1 ve % 2.4 olarak hesaplandı. Patella kartilaj hacim değerleri potansiyel etkin faktörlere (confounding factor) göre düzeltildi. Bu faktörler: yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoza süresi, menopoza yaşı ve sigara kullanımı idi (12).

## İSTATİSTİK

Gruplar arasındaki kartilaj hacimlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), farklılık yaratan grupların değerlendirilmesindeki ikili karşılaştırmalarda Tukey testi, histerektomi yönünden grupların karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Patella kartilaj hacimlerini etkileyen faktörlere göre düzeltme işlemi regresyon analizi ile yapıldı. Olgu sayısının azlığı nedeniyle ölçümü yapılamayan parametrelerin (fiziksel aktivite, sigara kullanımı) istatistiksel değerlendirmesi yapılmadı. İstatistiksel değerlendirmede 'SPSS for windows' version 10.0 yayılım programı kullanıldı ve  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

**Tablo I. Olguların demografik özellikleri**

	Kontrol (n=23)	1.grup (n=21)	2.grup (n=15)	p
Yaş	57.3 (6.1)	55.2 (3.1)	53.0 (6.9)	0.11
Boy	157.6 (5.2)	154.8 (4.0)	156.8 (6.1)	0.17
Kilo	73.7 (10.6)	70.1 (9.5)	67.3 (10.2)	0.23
Vücut kitle indeksi (kg/ m <sup>2</sup> )	29.4 (4.5)	29.2 (3.7)	27.5 (3.8)	0.36
Menopoz yaşı	46.7 (4.3)	45.9 (3.0)	45.6 (5.4)	0.09
Menopoz süresi (yıl)	11.0 (7.6)	5.2 (5.3)	9.4 (3.9)	0.00
Fiziksel aktivite (%)	1 (%4.3)	5 (% 23.8)	4 (%28.6)	
Histerektomi (%)	3 (%13.0)	8 (%38.1)	5 (%33.3)	0.14
Sigara kullanımı (%)	0 (%0.0)	2 (%9.5)	4 (%26.7)	
Patella kemik hacmi (ml)	10.22 (1.9)	9.68 (1.7)	10.8 (3.0)	0.08

## SONUÇLAR

Ellisekiz postmenopozal kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgular HRT kullanım süresine (yıl) göre üç gruba ayrıldı: Hiç HRT almamış 23 kadın olgu, kontrol grubu olarak alındı. 1. grup 5 yıldan kısa süre HRT alan 21 kadın olgudan, 2. grup ise 5 yıldan uzun süre HRT alan 15 kadın olgudan oluşuyordu. HRT olguların tamamında oral yoldan yapılmıştı. Olguların 15'i östrojen, diğer olgular kombine östrojen+progesteron tedavisi almıştı. Histerektomi yapılan olgulara aynı zamanda bilateral ooferektomi de yapılmıştı. Olguların demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Ortalama patella kartilaj hacimleri her üç grupta sırasıyla (1.24±0.40) ml, (1.17±0.36) ml ve (1.30±0.45) ml idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Bu hacim değerleri patella kemik boyutu, menopoz süresi, VKİ, menopoz yaşı ve sigara kullanımına göre düzeltildiğinde, kontrol grubu (1.27±0.30) ile grup 2 (4.87±3.88)'nin kartilaj hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0.001$ ) (Tablo II). Gruplar arası kartilaj hacim farklarının ortalamaları Tablo III'de verilmiştir. Kontrol grubu

**Tablo II. Kontrol grubu, kısa süre HRT ve uzun süre HRT alan olguların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş patella kartilaj hacmi değerleri**

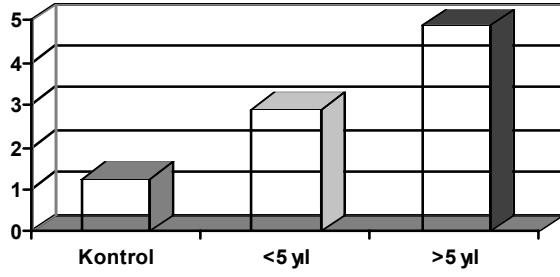
Patella kartilaj hacmi (ml)	Kontrol	Grup 1	Grup 2	p
Düzeltilmemiş değer	1.24 (0.40)	1.17 (0.36)	1.30 (0.45)	0.63
Düzeltilmiş değer*	1.27 (0.30)	2.89 (3.27)	4.87 (3.88)	0.001

\*Değerler patella kemik boyutu, VKİ, menopoz süresi, menopoz yaşı ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerine göre düzeltilmiştir.

**Tablo III. Gruplar arasındaki kartilaj hacim farkları**

	Farkların Ortalaması (% 95 CI*)
Kontrol-Grup 1	1.62 (0.364, 0.361)
Kontrol-Grup 2	3.60 (0.134, 0.158)
Grup 1- Grup 2	1.97 (0.338, 0.429)

CI\*: Güven aralığı



**Şekil 1. Gruplara göre patella kartilaj hacimlerinin (ml) dağılımı.**

ile grup 1 ( $2.89 \pm 3.27$ ) arasında ve grup 1 ile grup 2 arasında da hacim farkı mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1). Progesteronun östrojen tedavisi üzerine etkisini saptamak için yapılan alt grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Deneysel çalışmaların sonuçları östrojenin normal eklemden fizyolojik bir rol oynadığını desteklemektedir (12). Menopozal dönemde görülen hormonal değişikliklerin osteoartritik değişiklikleri modüle ettiği düşünülmektedir. İnsan eklem kıkırdak kondrositlerinde östrojen reseptörlerinin ( $ER\alpha$ ,  $ER\beta$ ) bulunduğu gösterilmiştir (12,18). Östrojen subkondral kemik ve eklem kondrositlerini direk veya indirek yoldan bazı sekonder aracılar (transforme edici büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü I ve II) kullanarak etkiler (12). Östrojenin in vitro ve in vivo olarak sitokin seviyelerini etkilediği de gösterilmiştir. Östradiol etkisiyle insan kondrositlerinden salınan IL-6'nın kartilaj metabolizmasında rol oynadığı düşünülmektedir (12).

Östrojenin OA üzerindeki rolü hakkında en fazla bilgi veren çalışmalar, HRT alan postmenopozal kadınlarda OA prevalans ve insidansını araştırmak amacıyla yapılan çalışmalardır (18). Nevitt ve ark. HRT alan ve almayan toplam 4366 postmenopozal kadında radyolojik OA prevalansını araştırmış ve HRT'nin kalça OA riskini azalttığını saptamışlardır. Hatta bu

koruyucu etkinin 10 yıl ve daha uzun süre HRT alan kadınlarda kısa süre kullananlara göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (5). Hannan ve ark. ise 831 diz OA'li yaşlı kadın hastada yaptıkları araştırmada 4 yılın üzerinde HRT alan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bilateral radyolojik diz OA riskinin azaldığını saptamışlar ve HRT'nin koruyucu etkisinin ciddi diz OA 'li kadınlarda daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (19). Zhang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sürekli HRT kullanan diz OA'li postmenopozal kadınların 8 yıllık takipleri sonrasında, hiç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında radyografik diz OA insidansında %50 oranında, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan, azalma olduğunu bildirmişlerdir (4).

HRT radyografik OA riskini azaltabilir. Bununla birlikte bir çok çalışmanın sonucu istatistiksel olarak anlamlı değildir (2,5,6,19). Literatürde MRG ile kartilaj hacmi ölçüm yöntemini kullanılarak HRT'nin diz kartilajları üzerine etkisini araştıran iki araştırma mevcuttur (12,13). Bu çalışmalardan birinde uzun süre (>5 yıl) HRT kullananlarda kullanmayan kontrol grubuna göre tibial kartilaj hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir hacim artışı saptanmıştır (13). Aynı yazarlar patella kartilaj hacmini değerlendiren diğer çalışmalarında ise uzun süre (>5yıl) HRT'nin patella kartilaj hacmini etkilemediğini bildirmişlerdir (12). HRT'nin patellofemoral diz eklemi üzerine etkisiyle ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir. Cicuttini ve ark. patellofemoral ve tibiofemoral OA'te görülen risk faktörlerini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada premenopozal dönem ile patellofemoral OA arasında ters bir ilişki olduğunu saptamışlardır (20). Çalışmamızda patella kartilaj hacminin MRG kullanılarak değerlendirilmesinde potansiyel limitasyonlar da mevcuttu. Femoral kartilajın lateral ve medial tibiofemoral ve patellofemoral eklemlerin üçüne birden katılması izole patellofemoral eklem

kartilajını dağerlendirmemizi engelleyecek potansiyel bir problemdi. Femoral kartilajın patellofemoral ekleme katılan kısmını anatomik olarak sınırlandırmak mümkün değildir. Bu nedenle patellofemoral kartilajı değerlendirmede, patella gibi sınırları kesin belirlenebilen basit bir örnek seçmenin oldukça uygun olacağını düşündük. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi, biz de patellofemoral ekleme katılan kartilajları değerlendirmek için sadece patella kartilaj hacmini ölçtük (12,14-17). Çalışmamızda uzun süre (>5yıl) HRT

kullananlarda kontrol grubuna göre patella kartilaj hacminde istatistiksel olarak anlamlı artış saptarken, kısa süre (<5 yıl) HRT kullananlar ile kontrol grubu arasında ve uzun süre kullananlar ile kısa süre HRT kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir hacim farkı saptadık.

Literatürde HRT'nin kartilaj üzerine etkisi ile ilgili farklı veriler olsa da çalışmamızın sonuçları, özellikle uzun süre HRT kullanımının, patella kartilajı üzerine koruyucu etkisi olabileceği tezini desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Erb A, Brenner H, Gunther KP, et al. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:105-9.
2. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, et al. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1997;56:432-34.
3. Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiologic evidence. *Ann Rheum Dis* 1996;55:673-6.
4. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1867-73.
5. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, et al. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip OA in elderly white women. *Arch Intern Med* 1996;156:2073-80.
6. Samanta A, Jones S, Regan M, et al. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993;32:366-70.
7. Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, et al. Osteoarthrosis of the knee in men and women in association with overweight, smoking and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999;58: 151-5.
8. Sahoun NR, Brett KM, Hochberg MC, et al. Estrogen replacement therapy and incidence of self-reported physician-diagnosed arthritis. *Prev Med* 1999;28:458-64.
9. Felson DT, Nevitt MC. Estrogen and osteoarthritis: how do we explain conflicting study results? *Prev Med* 1999;28:445-8.
10. Maheu E, Dreiser RL, Guillou GB et al. Hand osteoarthritis patients characteristics according to the existence of hormone replacement therapy. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:S33-7.
11. Ham KD, Loeser RF, Lindgren B, et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys. *Arthritis Rheum* 2002;46:1956-64.
12. Cicuttini FM, Wluka AE, Wang Y, et al. Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women. *Clin Exp Rheum* 2003;21:79-82.
13. Wluka AE, Davis SR, Bailey M, et al. Users of estrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis* 2001;60:332-36.
14. Peterfy CG, Van Dijke CF, Janzen DL, et al. Quantification of articular cartilage in the knee with pulsed saturation transfer subtraction and fat-suppressed MR imaging: Optimization and validation. *Radiology* 1994;192:485-91.
15. Sittek H, Eckstein F, Gavezzeni A, et al. Assessment of normal patella cartilage volume and thickness using MRI; An analysis of currently available pulse sequences. *Skeletal Radiology* 1996;25:55-62.
16. Cicuttini F, Forbes A, Morris K, et al. Gender differences in knee cartilage volume as measured by magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:265-71.
17. Jones G, Glisson M, Hynes K, et al. Sex and site differences in cartilage development. *Arthritis Rheum* 2000;43:2543-49.
18. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogen, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:257-62.
19. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, et al. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 1990;33:525-32.
20. 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.