

Article Arrival Date

18.05.2021

Article Type

Research Article

Article Published Date

20.06.2021

Doi Number: <http://dx.doi.org/10.38063/ejons.434>**OSTEOARTRİT İLE VENÖZ YETMEZLİĞİN İLİŞKİSİ**

RELATIONSHIP BETWEEN OSTEOARTHRITIS AND VENOUS INSUFFICIENCY

Doç. Dr. Meral EKİMDoç. Dr., <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü**Prof. Dr. Hasan EKİM**Prof. Dr., <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD**ÖZET**

GİRİŞ: Primer diz osteoartriti, eklem kıkırdağı ve çevresindeki dokulardan çoğunu tutan kronik dejeneratif bir hastalıktır. Ağrı, sertlik ve fiziksel işlevin kısıtlanması diz osteoartritinin başlıca klinik semptomlarıdır. Osteoartrit te venöz yetmezlik gibi yaygın görülen bir rahatsızlıktır. Venöz akımın yavaşlaması veya kesilmesi, kıkırdak tabakasının beslenmesini ve temel yapısını bozduğundan eklem dejenerasyonu yol açabilir. Ayrıca, kronik venöz yetmezlik nedeniyle baldır kas pompasının bozulması da osteoartrit gelişmesine katkıda bulunabilir. Bundan dolayı, osteoartrit ile venöz yetmezlik arasında bir ilişki olabileceğini düşünebiliriz.

HASTALAR VE METOT: Çalışmamıza venöz yetmezlik ve osteoartrit tanısı konulan 28 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızda venöz yetmezliğin değerlendirilmesi için CEAP (klinik, etyolojik, anatomik, patofizyolojik) sınıflandırması kullanılmıştır. Hastalarımızda rutin laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin tetkiklerinin yanında 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri de ölçülmüştür.

BULGULAR: Hastalarımızın 11'i kadın ve 17'si erkek olup yaşları 24 ile 87 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş ise 60.46 ± 16.03 yıl idi. CEAP sınıflandırmasına göre hastalarımızın 14'ü C3, 10'u C4, 2'si C5 ve 2'si C6 idi.

Bir kadın hasta hariç tüm hastalarımızda vitamin D düzeyleri normalin altındaydı. D vitamini düzeyleri 4.5 ng/mL ile 33.2 ng/mL arasında değişmekteydi ve ortalama D vitamini düzeyi ise 11.6 ± 7.3 ng/mL idi. Kadın hastalarda ortalama D vitamini seviyesi erkek hastalara göre anlamlı olarak daha azdı ($p < 0.05$). Üç erkek ve dört kadın hastadaysa B12 vitamini eksikliği de mevcuttu.

SONUÇ

Osteoartrit ve venöz yetmezliğin birlikte olduğu olgularda medikal tedavinin yanında ayak bileği eklemine düzeli egzersiz uygulanmasıyla baldır-kas pompasını kuvvetlendirilmesi etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Ayrıca, hem venöz yetmezlik hem osteoartrit üzerine olumsuz etkileri muhtemel olduğundan D vitamini eksikliğinden kaçınılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Venöz Yetmezlik, egzersiz, D Vitamini.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Primary knee osteoarthritis is a chronic degenerative disease that affects the articular cartilage and most of the surrounding tissues. Pain, stiffness and limitation of physical function are the main clinical symptoms of knee osteoarthritis. Osteoarthritis is a common condition such as venous insufficiency. Deceleration or interruption of venous flow may lead to joint degeneration, as it disrupts the nourishment and basic structure of the cartilage layer. In addition, impairment of the calf muscle pump due to chronic venous insufficiency may also contribute to the development of osteoarthritis. Therefore, we can suppose that there may be a relationship between osteoarthritis and venous insufficiency.

PATIENTS AND METHODS: In our study, 28 patients diagnosed with venous insufficiency and osteoarthritis were included. CEAP (clinical, etiologic, anatomic, pathophysiologic) classification was used to evaluate venous insufficiency in our patients. In addition to routine laboratory and radiological examinations, 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) levels were also measured in our patients.

RESULTS: Eleven of our patients were female and 17 were male, their ages ranged from 24 to 87 and the mean age was 60.46 ± 16.03 years. According to the CEAP classification, 14 of our patients were C3, 10 were C4, 2 were C5 and 2 were C6.

Vitamin D levels were not normal in all patients except one female patient. Vitamin D levels ranged from 4.5 ng/mL to 33.2 ng / mL, and the mean vitamin D level was 11.6 ± 7.3 ng/mL. The mean vitamin D level in female patients was significantly lower than in male patients ($p < 0.05$). Three male and four female patients had vitamin B12 deficiency.

CONCLUSION: In cases with osteoarthritis and venous insufficiency, strengthening the calf-muscle pump by applying regular exercise to the ankle joint in addition to medical treatment is an effective treatment approach. Additionally, vitamin D deficiency should be avoided as adverse effects on both venous insufficiency and osteoarthritis are likely.

Keywords: Osteoarthritis, Venous Insufficiency, Exercise, Vitamin D.

GİRİŞ

Primer diz osteoartriti, eklem kıkırdağı ve çevresindeki dokulardan çoğunu tutan kronik dejeneratif bir hastalıktır. Osteoartrit eklem kıkırdağı hasarına ve kaybına ek olarak, anormal subkondriyal kemik büyümesi, osteofit oluşumu, periartiküler kasların zayıflaması ve bazen sinovyal inflamasyon ile karakterizedir. Ağrı, sertlik ve fiziksel işlevin kısıtlanması diz osteoartritin başlıca klinik semptomlarıdır (Sakr ve ark., 2021; Cakar et al., 2018). Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda yanma, parestezi ve azalmış his duygusu gibi alt ekstremitte nöropatik semptomlarında artış olduğu bildirilmiştir (Orhurhu ve ark., 2021). Osteoartrit ve venöz yetmezlik, yaşa bağlı son derece yaygın rahatsızlıklardır. Bu nedenle, vasküler değişiklikler ile osteoartrit arasında ilişki olması muhtemeldir (Conaghan ve ark., 2005).

Uzun kemiklerin birden fazla besleme ve drenaj damarları olmasına rağmen, femoral ven gibi büyük venler tıkanır veya kapak fonksiyonlarında ciddi bozukluklar olursa venöz sistemin işlevi bozulur. Engellenmiş veya bozulmuş venöz dönüş, interstisyel sıvının akışını azaltacağından, kemiklere besin ve oksijen tedariki ve atık ürünlerin uzaklaştırılması bozulacaktır, bu da osteositler için son derece zararlıdır. Venöz akımın yavaşlaması veya kesilmesi, kıkırdak tabakasının beslenmesini ve temel yapısını bozduğundan eklem dejenerasyonu yol açabilir (Khamidov ve ark., 2021). Ayrıca, kronik venöz yetmezlik nedeniyle baldır kas pompasının bozulması da osteoartrit gelişmesine katkıda bulunabilir. Bundan dolayı, başlıca kıkırdak dejenerasyonu ile karakterize olan osteoartrit ile venöz yetmezlik arasında bir ilişki olabileceğini düşünebiliriz.

Ülkemizde osteoartrit patofizyolojisinde başta venöz yetmezlik olmak üzere vasküler bozukluklarının katkısını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmamızda venöz yetmezlik ile osteoartrit arasındaki ilişkiyi araştırdık.

HASTALAR VE METOT

Çalışmamız venöz yetmezlik ve osteoartrit tanısı konulan 28 hastayı kapsamaktadır. Hastalarımızda venöz yetmezliğin değerlendirilmesi için CEAP (klinik, etyolojik, anatomik, patofizyolojik) klasifikasyonu kullanılmıştır (Tablo 1). Hastalarımızda rutin laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin yanında 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri de ölçülmüştür. Ayrıca, tüm hastalarımızda venöz ve arteriyel Doppler tetkikleri de yapılmıştır.

Serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'den az ise D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml arasındaysa D vitamini yetersizliği ve 30 ng/ml'den fazla ise normal D vitamini düzeyi olarak değerlendirildi. B12 vitamini düzeyinin 200 pmol/l altında, magnezyum düzeyinin 1.6 mg/dl altında ve folat düzeyinin 3 ng/mL'nin altında olması ise bu parametrelerin eksikliği olarak değerlendirildi.

Table 1. Venöz Yetmezliğin Klinik, Etyolojik, Anatomik ve Patofizyolojik (CEAP) Sınıflandırması

Klinik bulgulara göre sınıflandırma	
C0	İnspeksiyon ve palpasyonda herhangi bir venöz hastalık belirtisi olmaması
C1	Telanjektazi ve retiküler venlerin bulunması
C2	Varisli venlerin bulunması; retiküler damarlardan 3 mm veya daha fazla çapları olması nedeniyle ayırt edilir.
C3	Ödem bulunması
C4	Kronik venöz hastalığa bağlı olarak deri ve deri altı dokuda değişiklikler mevcuttur, artık venöz hastalığın farklı şiddetini daha iyi tariflemek için alt sınıflara (C4a, C4b, C4c) ayrılmıştır.
C4a	Pigmentasyon veya ekzamatöz değişiklikler oluşmuştur.
C4b	Lipodermatoskleroz veya atrophie blanche mevcuttur.
C4c	Corona phlebectatica
C5	İyileşmiş venöz ülser vardır.
C6	Aktif venöz ülser
C6r	Aktif nükseden (recurrent) venöz ülser
Etyolojik sınıflandırma	
Ec	Konjenital
Ep	Primer
Es	Sekonder etyolojiye sahip olma (intravenöz (Esi) veya ekstravenöz (Ese) olabilir.
En	Etyolojide venöz neden tanımlanmaması
Anatomik sınıflandırma	
As	Yüzeyel venlerin tutulumu
Ap	Perforatör venlerin tutulumu
Ad	Derin venlerin tutulumu
An	Herhangi bir lokalizasyon tespit edilmemesi
Patofizyolojik sınıflandırma	
Pr	Reflü olması
Po	Obstrüksiyon olması
Pr.o	Birlikte reflü ve obstrüksiyon olması
Pn	Tanımlanabilir bir venöz fizyopatoloji olmaması

İstatistik

Çalışmamızın bulguları ortalama \pm standart sapma (SD) ve sayı (yüzde) olarak belirtildi. İstatistiksel analizler için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın 11'i erkek ve 17'si kadın olup yaşları 24 ile 87 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 60.46 ± 16.03 yıl idi. CEAP sınıflandırmasına göre hastalarımızın 14'ü C3, 10'u C4, 2'si C5 ve 2'si C6 idi. Şekil 1'de iyileşmiş venöz ülseri (C6) olan bir olgunun ve şekil 2'de ise aktif venöz ülseri olan bir olgunun bacaklarındaki değişiklikler görülmektedir. Hastalarımızın ikisi ise daha önce COVID-19 tedavisi görmüştü. Şekil 3'de COVID-19 geçiren bir hastamızın bilgisayarlı akciğer tomografisinde buzlu cam görünümü dikkati çekmektedir.

Bir kadın hasta hariç tüm hastalarımızda vitamin D düzeyleri normalin altındaydı. D vitamini düzeyleri 4.5 ng/mL ile 33.2 ng/mL arasında değişmekteydi ve ortalama D vitamini düzeyleri ise 11.6 ± 7.3 ng/mL idi. Ortalama D vitamini düzeyi kadın hastalarda 10.49 ± 7.43 ng/mL ve erkek hastalarda 13.31 ± 7.15 ng/mL idi. Kadın hastalarımızda ortalama D vitamini seviyesi erkek hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$).

Hastaların 24'ünde D vitamini seviyesi eksikti. Bu hastaların 15'inde (üç erkek ve 12 kadın) D vitamini eksikliği ciddi seviyedeydi. Üç erkek ve dört kadın hastadaysa B12 vitamini eksikliği mevcuttu. Magnezyum düzeyi proton pompa inhibitörü kullanan tek bir hastada eksikti. Proton pompa inhibitörü kullanan bu hastamızda magnezyum düzeyinin yanında D vitamini ve B12 vitamini eksiklikleri de eşlik etmekteydi.

Hastalarımızın tedavisinde mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu (% 90 mikronize diosmin ve % 10 hesperidin gibi aktif flavonoidlerin bir karışımı) ve at kestanesi özü içeren venotonik ilaçlar ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanıldı. Ayak bileği egzersizleri de yaptırıldı. Vitamin eksikliği olan olgularda ilgili bölümlerle konsültasyonlar yapılarak vitamin eksiklikleri replase edildi. Hastalara kısıtlama döneminde evlerinin balkonlarında güneşlenmeleri ve D vitamini eksikliğinden kaçınmaları önerildi.

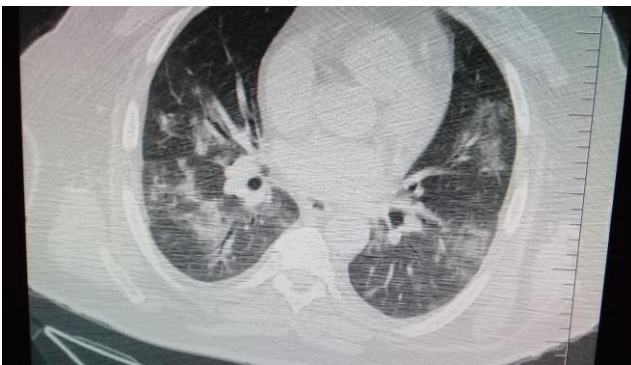
Şekil 1. Baldırda yaygın lipodermatosklerotik değişikliler ve iyileşmiş venöz ülser (C5) görölmektedir.



Şekil 2. İç malleol'un arka kısmında aktif venöz ülser (C6) ve çevresinde lipodermatosklerotik değişiklikler dikkati çekmektedir.



Şekil 3. COVID-19 geçiren olgunun bilgisayarlı akciğer tomografisinde buzlu cam görünümleri dikkati çekmektedir.



TARTIŞMA

Alt ekstremitelerde gelişen venöz yetmezliğin klinik tezahürünün ana patofizyolojik nedeni, venöz kapak reflüsü, venöz akışta zorlanma veya her ikisinin neden olduğu ambulator venöz hipertansiyondur. Azalmış ayak bileği hareket aralığı ile ilişkili olan venöz hipertansiyonun klinik şiddeti, venöz hipertansiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir (Dix ve ark., 2003). Perforatör damarlardaki kapakçıklar yetersiz ise, baldır kaslarının kasılmasıyla derin damarlarda oluşan basınçlar yüzeysel sisteme ve cildin mikrosirkülasyona iletilince ambulator venöz hipertansiyon gelişir (Youn ve ark., 2019).

Alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik gelişmesi, inflamasyonun çeşitli moleküler yönleri ile ilişkilidir. Kronik venöz yetmezliği olan hastalarda, nötrofillerde süperoksit üretimi artmasıyla birlikte çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonunda da artış görülmüştür. Kronik venöz yetmezliğin belirli aşamalarına sahip hastaların ayak bileği kan örneklerinde kırmızı hücreler üzerinde artmış IL-8 seviyeleri ve artmış CD35 (bir tamamlayıcı reseptör) ekspresyonunun meydana geldiği gösterilmiştir (Al-Omar ve ark., 2012).

Patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, osteoartritin orijininin çok faktörlü olduğu kabul edilmektedir. Eklem kıkırdağında mekanik stres ve inflamasyon ile başlatılan dejeneratif süreç ve bağışıklık tepkisi osteoartrit gelişmesinde önemli bir rol oynar (Ragni ve ark., 2020). Kronik venöz yetmezlik gibi osteoartrit etyolojisinde de oksidatif stres ve inflamasyonun rolü vardır.

Osteoartritte yaygın histopatolojik bulgular, eklem kıkırdak hasarı, subkondral kemik sklerozu ve osteofit oluşumu, eklem kapsülü hipertrofisi ve periartriküler kas disfonksiyonunun yanı sıra sinovyumun inflamasyonudur. Sinovit, aslında artmış vaskülarizasyon, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ve villöz hiperplazisi ile karakterize edilen bir osteoartrit karakteristiğidir. İnflamasyonlu sinovyum, inflamasyonu sürdüren ve kıkırdak dejenerasyonuna ve subkondral kemik değişikliklerine katkıda bulunan birkaç sitokin ve kemokin salgılanmasıyla karakterizedir. Sitokinler arasında en çok çalışılanlar toll benzeri reseptörlerin aktivasyonu ile kıkırdak matriks dejenerasyonunu aktive edebilen interlökin 1 beta ve tümör nekroz faktörü alfa'dır (Ragni ve ark., 2020).

Bilindiği gibi eklem kıkırdağı avaskülerdir ve beslenmesi sinoviyal damarlar ve sinoviyositler tarafından üretilen sinoviyal sıvı vasıtasıyla. Bundan dolayı, ağırlıklı olarak venöz dolaşımı etkileyen mikrovasküler değişikliklerin osteoartrit gelişmesinde rolü olması muhtemeldir (Conaghan ve ark., 2005). Nitekim subkondral bölgedeki venöz outlet sendromunun kemik ve bitişik kıkırdak alt biriminde iskemiye neden olduğu bildirilmiştir (Imhof ve ark., 1997).

Venöz yetmezlik ve osteoartrit, obezite ve uzun süre ayakta durma gibi ortak risk faktörlerini paylaşır (Güneş ve ark., 2020). Yaşlanmayla ven duvarları zayıflayabilir ve venöz kapakların açılıp kapanması (koaptasyonu) bozulabilir. Bu da venöz yetmezlik gelişmesine yol açar. Obez hastalarda kronik venöz yetmezliğin klinik şiddetini artıran faktörler arasında fiziksel aktivite eksikliği, venöz akımın kısıtlanması, hareketsiz yaşam tarzı, sınırlı ayak bileği hareket açıklığı ve baldır kası disfonksiyonu yer almaktadır (Danielsson ve ark., 2002). Venöz sistem patolojileri kemiğin intraosseöz mikro çevresini etkilediğinden osteoartrite eğilim oluşturduğunu düşünüyoruz.

Özellikle, ayak bileğinin dorsifleksiyonu ve plantarfleksiyonu ve etkin ayak parmağı fleksiyonunun sistolik kan hızını arttırmada en etkili hareketlerdir (Orhurhu ve ark., 2021). Nitekim, sağlıklı gönüllülerde ayak bileği eklemi hareketliliği kısıtlandığında, baldır kas pompasının etkinliğinde önemli bir azalma olmuştur. Günde üç ila dört kez 30 dakika boyunca ayakları kalp seviyesinin üzerine çıkarmanın ise kutanöz mikrodolaşımı iyileştirdiği gösterilmiştir (Orhurhu ve ark., 2021).

Makromoleküllerin ve kırmızı kan hücrelerinin müteakip ekstrasvazasyonu, inflamatuvar bir yanıt ile ödem ve ardından lökosit istilasına yol açarak, hiperpigmentasyon, ülserasyon ve nihai yağ nekrozuyla karakterize dermal değişikliklere ve lipodermatoskleroz olarak adlandırılan fibrotik değişikliğe neden olur (Orhurhu ve ark., 2021). Özellikle lipodermatoskleroz gelişen venöz yetmezlikli hastalarda yoğun bir fibrotik gelişme olmaktadır (Şekil 1). Alt ekstremitede fibrotik doku oluşumu, özellikle ayak bileği eklemine hareketi kısıtlar. Bu sınırlama nedeniyle baldır kası aktive edilemez ve venöz kanın kalbe geri dönüşü zorlaşır. Dolayısıyla venöz yetmezliğin ilerlemesi osteoartrit gelişmesine de eğilim oluşturabilir. Bu olumsuz gidişi önlemek için egzersiz uygulamaları yararlı olacaktır. Yapılandırılmış egzersiz programları, baldır kaslarının disfonksiyonu ve kronik venöz yetmezlik patofizyolojisinde yer alan anormallikleri azaltmak ve semptomlarını hafifletmek için alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (Yiğit ve ark., 2021).

Ayak bileğinin hareketliliğinde sınırlanma, kronik venöz yetmezlikte ödem ve venöz reflünün şiddetini artıran faktörler arasındadır. Baldır kas pompasının önemli bir bileşeni olan ayak bileği eklemine, dorsal ve plantar fleksiyon hareketleri yaptırılmasıyla kan dolaşımı arttırıldığından hem osteoartritte hem venöz yetmezlikte yararlı olmaktadır. Düzenli egzersiz programlarının tedavi planlarına dahil edilmesi bu hastaların tedavisinde önemlidir (Yiğit ve ark., 2021).

Fiziksel egzersizin arteriyel dolaşım üzerindeki hemodinamik etkileri iyi bilinmektedir. Aksine, fiziksel egzersizin venöz dolaşım üzerindeki etkisi büyük ölçüde göz

ardı edilmiştir (Yang ve ark., 1999). Kronik venöz ülserasyon gelişen venöz yetmezlikli olgularda baldır kas-pompa yetmezliğinin ana etiyolojik faktör olduğu düşünülmektedir. Venöz ülserasyonu olan bu hastalarda baldır kasında histopatolojik dejeneratif değişiklikler vardır.

Baldır kaslarının kasılmasıyla oluşan baldır kas pompasını Adeta bir periferik kalp gibi değerlendirebiliriz. Baldır kas pompası venöz dönüşün yeterli olmasını sağladığından önemlidir. Baldır kaslarının kasılması ile damarlar sıkıştırılır ve tek yönlü olarak kapakçıkların açıklığından kan yukarı kalbe doğru pompalanır. Venöz kapakçıklar geri kaçışa izin vermez. Hareket sırasında baldır kası pompası yani baldır kaslarının kasılması venöz sistemi boşaltır ve damarlar içindeki basınç azalır. Daha sonra baldır kaslarının gevşemesi (baldır kas pompasının faaliyetinin durması) kanın derin venöz sisteme yeniden dolmasına izin verir (Youn ve ark., 2019). Baldır kas-pompa disfonksiyonu fiziksel egzersizle düzeltilebilir (Yang ve ark., 1999). Egzersiz programı taburculuktan sonra düzenli olarak evde de devam edilirse fonksiyonel seviyeyi artırır, ağrı şiddetini azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir. Bu nedenle diz osteoartritli hastaları takip eden hekimlerin tedavi rejimlerini planlarken ev egzersiz programlarını dikkate almasının önemi vurgulanmıştır (Yılmaz ve ark., 2013).

D vitamini, kıkırdak sağlığını korumak için gerekli olan proteoglikanların üretimini ve matriks metaloproteinaz ve prostaglandin E2 sekresyonunu etkiler (Sakr ve ark., 2021). D vitamini eksikliğinin, primer diz osteoartritinin oluşması ve ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu uzun süredir iddia edilmektedir. D vitamini eksikliğinin kıkırdak kaybı, dizde osteofitlerin varlığı, fiziksel performansta düşüş ve radyografik diz osteoartritinin şiddeti ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Sakr ve ark., 2021). Devam eden bir çalışmamızda da D vitamini eksikliğiyle venöz yetmezlik arasında bir ilişki olduğunu tespit ettik. Bu da D vitamini eksikliğinin hem venöz yetmezlik hem osteoartrit gelişmesinde muhtemel bir katkısı olduğunu akla getirmektedir. Serimizde olduğu gibi kadınlarda osteoartrit sıklığının daha fazla olmasında muhtemelen D vitamini eksikliğinin de rolü olabilir.

Yetersiz D vitamini konsantrasyonları, kalsiyum metabolizmasını, osteoblastik aktiviteyi, matriks ossifikasyonunu, kemik yoğunluğunu ve eklem kıkırdak döngüsünü olumsuz etkiler. Epidemiyolojik çalışmalar, düşük serum D vitamini düzeylerinin daha fazla diz ağrısı, daha yüksek radyografik diz osteoartriti prevalansı ve daha yüksek risk ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. D vitamini eksikliği durumlarında proinflamatuvar sitokin üretimi, merkezi ağrının ilerlemesini değiştirerek mekanik ağrı duyarlılığını artırabilir (Cakar ve ark., 2018).

D vitamini kemik döngüsünü ve kartiyal bozulmayı azaltabilir, böylece potansiyel olarak diz osteoartritinin gelişmesini ve ilerlemesini önleyebilir. D vitamini aynı zamanda antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir (Cakar ve ark., 2018).

Venoaktif maddelerin kapiller geçirgenliği azalttığı, lenfatik drenajı iyileştirdiği ve lökosit adezyonunu ve endotel aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir; bunların tümü, kronik venöz yetmezliğin patofizyolojik mekanizmalarına karşı aracılık vasıtasıyla ağrıyı tedavi edebilir (Orhurhu ve ark., 2021). Mevcut klinik uygulama kılavuzları, serimizde kullanıldığı gibi venöz yetmezliğe bağlı ağrı ve şişliği gidermek için flavonoidleri, mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu (% 90 mikronize diosmin ve% 10 diğer aktif flavonoidlerin bir karışımı) ve at kestanesi özü gibi venoaktif ilaçların kullanımını önermektedir (Orhurhu ve ark., 2021).

Hesperidin, mükemmel bir güvenlik profili ile dünya çapında uzun süredir kullanılan venoaktif bir bitkisel ilaç olup, limon ve şeker portakal gibi narenciye ürünlerinde bulunan yaygın bir flavon glikozittir. Hesperidin, COVID-19 hastalığına yol açan virüsün spike-reseptör bağlanma alanıyla ACE-2 reseptörü arasındaki arayüzü hedefleyerek virüsün insan hücrelerine girişini engelleyebileceğinden COVID-19 hastalığına karşı umut verici bir profilaktik ajan olabileceği bildirilmiştir.

Heparin ile birlikte uygulanan hesperidin ve diosmin karışımının, COVID-19 hastalığında venöz tromboemboliye karşı koruma sağlayabilir (Haggag ve ark., 2020). Bilindiği gibi COVID-19, SARS-CoV-2-RBD-ACE-2 kompleksi oluşturmak için spesifik spike-reseptör bağlanma alanı sekansı vasıtasıyla ACE-2 reseptörüne bağlanarak hastalık yapar. Hesperidin uygulanmasının, ACE2 reseptörleri yoluyla viral girişe müdahale ederek, COVID-19 olan hastalarda hücrel bağışıklığı geliştirebileceği, inflamatuvar araçların salınımını en aza indireceği ve diosmin ile hesperidin karışımının, bu olgularda gelişmesi muhtemel olan venöz tromboembolizme karşı yararlı olabileceği iddia edilmiştir (Haggag ve ark., 2020).

Hesperidin'in influenza virüsüne karşı anti-viral aktivitesi, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonundaki rolünü içerir. MAPK konak savunma kaskadı, viral replikasyonun, yayılmanın etkili bir şekilde sınırlandırılmasına ve doku hasarının en aza indirilmesine katkıda bulunur (Dong ve ark., 2014). İnterferon-MAPK yolağının, COVID-19 immün yanıtında önemli bir rol oynadığından (Huang ve ark., 2020), hesperidin konakçı bağışıklığını aktivasyonu ile tıpkı influenzada olduğu gibi COVID-19 viral replikasyonuna karşı koyarak hastalığın ilerlemesini engellemesi muhtemeldir (Haggag ve ark., 2020).

SONUÇ

Osteoartrit ve venöz yetmezliğinin birlikte olduğu olgularda medikal tedavinin yanında ayak bileği eklemine düzeli egzersiz uygulanmasıyla baldır-kas pompasını kuvvetlendirilmesi etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Hem venöz yetmezlik hem osteoartrit üzerine olumsuz etkileri muhtemel olduğundan D vitamini eksikliğinden kaçınılması gereklidir. Bunun için kısıtlama döneminde yaşlıların evlerinin balkonlarında güneşlenmeleri önemlidir. Ayrıca, hesperidin ve diosmin karışımının özellikle COVID-19 geçirmiş olgularda tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Al-Omar Wameedh R S. The Association between Osteoarthritis of the Knee Joint and Chronic Venous Insufficiency of the Legs. *Bahrain Medical Bulletin* 2012;34(1):1-5.
2. Cakar M, Ayanoglu S, Cabuk H, Seyran M, Dedeoglu SS, Gurbuz H. 2018. Association between vitamin D concentrations and knee pain in patients with osteoarthritis. *PeerJ* 6:e4670 <https://doi.org/10.7717/peerj.4670>.
3. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1539-41. doi: 10.1136/ard.2005.039263. Epub 2005 Aug 17. PMID: 16107512; PMCID: PMC1755271.
4. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2002 Jul-Aug;36(4):271-6. doi: 10.1177/153857440203600404. PMID: 15599477.
5. Dix FP, Brooke R, McCollum CN. Venous disease is associated with an impaired range of ankle movement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Jun;25(6):556-61. doi: 10.1053/ejvs.2002.1885. PMID: 12787699.
6. Dong W, Wei X, Zhang F, Hao J, Huang F, Zhang C, Liang W. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Sci Rep.* 2014 Nov 28;4:7237. doi: 10.1038/srep07237. PMID: 25429875; PMCID: PMC4246350.
7. Güneş S, Şehim K, Cüneyt K, Gökmen D, Küçükdeveci AA. Is there a relationship between venous insufficiency and knee osteoarthritis? *Turk J Phys Med Rehabil.* 2020 Mar 3;66(1):40-46. doi: 10.5606/tftrd.2020.5110. PMID: 32318673; PMCID: PMC7171883.
8. Haggag YA, El-Ashmawy NE, Okasha KM. Hesperidin, COVID-19 Enfeksiyonunun profilaksisi ve tedavisi için gerekli midir? *Medical hypotheses.* 2020, 144: 109957

9. L. Huang, Y. Shi, B. Gong, L. Jiang, X. Liu, J. Yang et al. Blood single cell immune profiling reveals the interferon-MAPK pathway mediated adaptive immune response for COVID-19, medRxiv, (2020) 2020.2003.2015.20033472.
10. Imhof, H., Breitenseher, M., Kainberger, F. et al. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease?. *Skeletal Radiol* 26, 398–403 (1997). <https://doi.org/10.1007/s002560050254>.
11. O. A. Khamidov, I. Yu. Khodzhanov, B. M. Mamasoliev, D. Sh. Mansurov, A. A. Davronov, A. M. Rakhimov. (2021). The Role of Vascular Pathology in the Development and Progression of Deforming Osteoarthritis of the Joints of the Lower Extremities (Literature Review). *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 214–225.
12. Orhurhu, V., Chu, R., Xie, K. et al. Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiol Ther* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00213-x>.
13. Sakr BR, Al-Ashmory NM, Hassan SZ, Al-Akwa AA, Shaker OG. Vitamin D deficiency in Egyptian and Yemeni primary knee osteoarthritis patients: Relation to physical function and radiographic severity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021; 43(1):47-52.
14. Ragni E, Mangiavini L, Viganò M, Brini AT, Peretti GM, Banfi G, de Girolamo L. Management of Osteoarthritis During the COVID-19 Pandemic. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct;108(4):719-729. doi: 10.1002/cpt.1910. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32438454; PMCID: PMC7280639.
15. Yang D, Vandongen YK, Stacey MC. Effect of exercise on calf muscle pump function in patients with chronic venous disease. *Br J Surg*. 1999 Mar;86(3):338-41. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.00993.x. PMID: 10201775.
16. Yılmaz H, Polat AD, Karaca G, Küçükşen S, Akkurt E. Effectiveness of Home Exercise Program in Patients with Knee Osteoarthritis. *Eur J Gen Med* 2013;10(2):102-107.
17. Yiğit S, Yamak B, Yamak D, Yakut Y, Usgu S. Impact of exercise training on fatigue, severity of nocturnal leg cramps, and sleep quality in chronic venous insufficiency. *Turk J Vasc Surg* 2021;30(2):141-147.
18. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019 Mar;34(2):269-283. doi: 10.3904/kjim.2018.230. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30360023; PMCID: PMC6406103.