



Kondropeni: Erken evre dejeneratif hastalık

Chondropenia: early-stage degenerative disease

Ahmet Turan AYDIN, Merter ÖZENCİ, Semih GÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Kondropeni zamanla kıkırdak dokusunun volüm kaybetmesini tanımlamaktadır. Dejeneratif eklem hastalığının erken evresidir. Yaşlanma, aşırı kilo, yoğun aktivite, menopoz ve travma nedenleridir. Kondropenin erken saptanması, nedenlerinin anlaşılması ve uygulanan tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Günümüzde klinik uygulamada kıkırdağın görüntülenmesi için manyetik rezonans görüntüleme yönteminden faydalanılmaktadır. Artroskopisi ise kıkırdak lezyonunun boyutu, yüzeyel özellikleri, anatomik yerleşimi ve komşu kıkırdağın özellikleri hakkında bilgi verir. Diğer bir ilgi alanı da kıkırdağın in vivo sertliğinin ve volümünün ölçülmesidir. Bu konudaki çalışmalar, mekanoakustik ve optik görüntüleme (optik kohorens tomografi, reflektan spektroskopisi) yöntemlerinde yoğunlaşmıştır. Bu konudaki çalışmalar kıkırdağın yapısal özellikleri ile mekanik özellikleri arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Kıkırdak yıkım ürünlerinin (belirteçler) belirlenmesi de potansiyel bir yöntemdir.

Chondropenia is defined as loss of the articular cartilage volume. It is the early stage of degenerative joint disease. Risk factors include advanced age, obesity, overuse (activity-related injury), menopause, and trauma. Early detection of chondropenia is important with regard to recognition of its causes and assessment of the efficacy of treatment. Magnetic resonance imaging is the most potential tool for noninvasive assessment of articular cartilage. Arthroscopy provides information about the size, surface features, and anatomic localization of cartilage lesions, and the features of the adjacent cartilage. By arthroscopy, tissue thickness and in vivo volume of the cartilage can be measured. Studies have given weight to mechano-acoustic diagnosis and optical tools (optical coherence tomography, reflectance spectroscopy). These studies are based on the relationship between the structural and mechanical features of the cartilage. Determination of breakdown products of cartilage is another potentially important method for assessment.

Eklem kıkırdağının dejeneratif hastalığı (osteoartirit-OA), günümüzde sık görülen, yaşa bağımlı ve kıkırdağın sürtünme-aşınma olayıdır.^[1,2] Kıkırdak hiposellüler, anöral, alenfatik ve sınırlı yenilenme yeteneğiyle vücudumuzun çok özel bir bağ dokusudur. Temel işlevi eklem fonksiyonu sırasında eşit yük dağılımını sağlamak, eklem kayma mekanizmalarını korumaktır. Hiposellüler yapıda olmasına rağmen, metabolik açıdan oldukça aktif olan kondrositler ve kollajen fibrilleri ile matriksin zonal karakterde organizasyonu, kıkırdağın yaklaşık 80 yıl süreyle işlevini görmesini sağlar. Kıkırdaktaki dejeneratif değişiklik-

leri başlatan temel neden anormal streslerdir. Eklemi bir fonksiyonel ünite olarak kabul edecek olursak, eklem dengeleşiminde hedef 'eklem kıkırdağının biyolojik ve fonksiyonel' devamlılığını sürdürmektir. Kondropeni kıkırdak volümünün zamanla azalmasını ifade eden bir tanımlamadır ve eklem kıkırdağı dejenerasyonunun erken evresini işaret eder. Kondropeni ve eklem dengeleşimi birbirlerini tamamlayan kavramlardır. Eklem dengeleşiminin bozulması sonuçta kıkırdakta dejenerasyonun başlamasına ve kondropeniye neden olacaktır. Kondropenin nedenlerinin anlaşılması ve kıkırdaktaki yapısal değişikliklerin er-

ken ortaya konulması, kıkırdak kaybının erken önlenmesi olanağını sağlayacaktır. Bu yazının amacı kondropeni kavramını tanımlamak, nedenlerini ortaya koymak ve kıkırdaktaki yapısal değişiklikleri erken saptayabilecek olan yöntemleri tartışmaktır.

Eklem dengeleşimi

Eklem dengeleşiminin temel amacı eklem kıkırdağının dengeli yüklenmesini sağlamak, beslenmesini devam ettirmek, kayganlığını korumaktır. Yani özetle yaşam boyu eklem kıkırdağının yapısal ve fonksiyonel özelliklerini korumaktır. Kıkırdak dokusu doğal olarak yaşlanma ve sistemik nedenlerden (genetik hastalıklar, metabolik hastalıklar, hormonal değişimler, dolaşım-beslenme gibi) etkilenecektir. Ancak eklem stabilitesi (statik, dinamik-fonksiyonel) eklem dengeleşimi açısından en önemli unsurdur. Eklem stabilitesinin kaybı kıkırdakta kondropeniye başlatır. Statik stabiliteyi eklem anatomisi, bağ-kapsül, meniskal yapılar; dinamik- fonksiyonel stabiliteyi de kaslar ve propriyoseptif (kas, eklem) duyu sağlar. Eklem kıkırdağının belenmesi ise sinoviyal sıvı aracılığıyla ve diffüzyonla olmaktadır. Bu nedenle eklem dengeleşimi açısından sinoviyal yapı ve fonksiyonunun bütünlüğü de önem taşımaktadır (Şekil 1).

Kondropenin erken saptanması/erken görüntülenmesi

Fokal kıkırdak hasarı ve kıkırdakta dejeneratif değişiklikler; akut yaralanmalar (kemik, kıkırdak), instabiliteler, eklem uyumsuzluğu, tekrarlayan stresler (atletik aktiviteler), şişmanlık, kas zayıflığı ve yaşlanma gibi nedenlerle olabilir veya başlayabilir.

Kıkırdakta erken dejenerasyonun gösterilmesi ve uygulanan tedavilerin etkinliğinin kıkırdak görüntülenmesiyle veya fizik özelliklerinin değerlendirilmesiyle saptanması günümüzde temel bilimlerin en önemli ilgi alanlarından biridir. Bu yöntemleri, morfolojik inceleme, görüntüleme, kıkırdağın fizik özelliklerini ve kıkırdağın metabolik aktivitesini ortaya koyan yöntemler olarak sınıflandırabiliriz (Tablo 1).

Direkt radyografi

Tüm eklemlerin erken değerlendirilmesinde başlangıç yöntemidir. Özellikle diz eklemde ekstansiyon (anteroposterior)^[3-5] veya fleksiyonda (postero-anterior)^[6] yüklenmede çekilen radyogramlar eklem aralığı daralmasının ve eklem kıkırdağı kaybının değerlendirilmesinde yöntem olarak kullanılmaktadır.

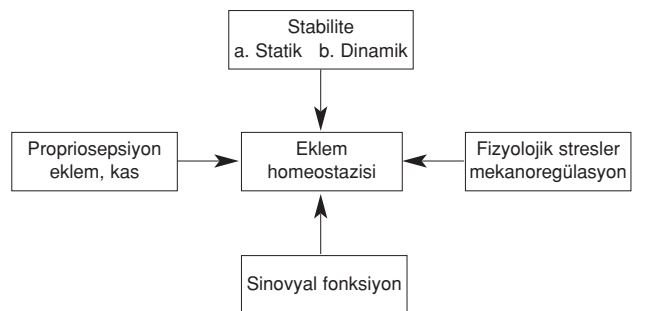
Birçok klinik çalışmada, diz eklemde dejeneratif artrit olan ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda, eklem aralığında radyolojik daralma ile klinik bulgular arasında belirgin bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.^[7-9] Eklem aralığı değerlendirilmesi özellikle diz eklemde osteoartritin ve yakınmaların takibi açısından iyi bir yöntemdir (Şekil 2).^[10]

Artroskopi

Eklem kıkırdağında yüzey değişiklikleri (morfolojik) ancak gözle değerlendirilebilir. Artroskopi bir yöntem olarak kıkırdağın morfolojik (yüzey özellikleri, lezyonun büyüklüğü ve derinliği, lezyona komşu kıkırdağın durumu) ve topografik (eklem yüzündeki anatomik dağılım ve boyut) incelemesine olanak sağlar. Biyopsi alınabilir ve kıkırdak tamirine dönük işler yapılabilir. Second-look artroskopi ile yapılan işlemlerin sonuçları da değerlendirilebilir. Klinikte kıkırdak hasarını tanımlamak ve derecesini belirlemek için sıklıkla Outerbridge^[11] ve International Cartilage Repair Society (ICRS)^[12] sınıflamaları kullanılmaktadır. Ancak artroskopi, sağlam kıkırdak ile I. derece (Outerbridge ve ICRS) lezyonların ayırt edilmesinde yetersiz kalmaktadır (Şekil 3).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Eklem kıkırdağının görüntülenmesi amaçlandığında en uygun yöntem MRG'dir. Manyetik rezonans görüntüleme ile doğrudan eklem kıkırdağı görüntülenebilir ve artritlerin değerlendirilmesinde de çok duyarlı bir yöntemdir.^[13,14] Levy ve ark.^[15] rutin MRG tekniklerinin kıkırdak hasarını göstermesi açısından düşük bir duyarlılığa sahip olduğunu ve inceledikleri olguların %21'inde kıkırdak hasarını doğru olarak ortaya koyabildiğini göstermişlerdir. Ancak eklem kıkırdağının kalınlık ve volümünün değerlendirilmesinde yağ basıklı gradient eko T₁ ağırlıklı sekans, fokal kıkırdak lez-



Şekil 1. Eklem dengeleşimini (homeostazisi) belirleyen faktörler.

Tablo 1. Erken kıkırdağ dejenerasyonunun (kondropeni) saptanmasında kullanılan yöntemler

1. Görüntüleme yöntemleri (volüm, iç yapı analizi)
 - a. X-ray
 - b. MRG yöntemleri
2. Morfolojik inceleme (yüzey değişikliklerin, kıkırdağ hasarının derecesi ve büyüklüğü, anatomik yerleşimi, komşu kıkırdağ)
 - a. Artroskopi
3. Kıkırdağın fizik özelliklerinin *in-vivo* analizi (indentasyon veya ışık absorpsiyon ve yansımaları ile değerlendirme)
 - a. Mekanik indentatörle sertlik ölçümü
 - b. Mekano-akustik indentatörle sertlik ölçümü
 - c. Optik kohorens tomografi
 - d. Reflektan spektroskopisi
4. Kıkırdağ katabolizması ve yangı belirteçleri (tip II kollajen yıkım ürünleri, KOMP, CRP)

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; KOMP: Kıkırdağ oligometri matriks protein; CRP: C-reaktif protein.

yonlarının değerlendirilmesinde de proton ağırlıklı fast spin echo (FSE) (yağ baskılı, baskısız)^[16] (Şekil 4 a, b) genel kabul görmüş standart MRG yöntemleridir. Günümüzde MRG yönteminde geliştirilen yeni se-



Şekil 2. Diz ekleminin yüklenmede anterior-posterior grafisi, medial eklem aralığında daralma.

kanslar, kıkırdağın yüzeyel özelliklerinin, volüm ve ekstraselüler matriksin (yapısal karakter) değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Noninvaziv olmasıyla büyük avantaj sağlamalarına rağmen pahalı olmaları ve uzun inceleme zamanlarıyla henüz ekonomik olmadıkları için rutinde kullanılmamaktadır.

Bu yöntemler,^[17-22]

1. Yağ baskılı 3D-T₁-weighted gradient echo tekniği,
2. T₂ relaksasyon zaman haritalama (kollajen yapının değerlendirilmesi),
3. Kıkırdağ proteoglikanlarının dGEMRIC (Gadolinium-Enhanced MRI) görüntülenmesi,
4. Kantitatif MRG çalışmaları (kıkırdağın mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi);
 - a. Superficial T₂ relaxation time (kollajen duyarlı)
 - b. dGEMRIC T₁-görüntüleme (proteoglikan duyarlı)

Eklem kıkırdağının *in-vivo* ve/veya *eks-vivo* fizik yöntemlerle değerlendirilmesi

Eklem kıkırdağının dışarıdan konulan bir prob aracılığıyla mekanik özelliklerinin (kalınlık ve sertlik) belirlenmesi temel bilimlerin en önemli araştırma alanlarından biridir. Bu konudaki çalışmaların hipotezi, kıkırdağın yapısal özellikleri ile mekanik özellikleri arasındaki yakın bağlantı^[23,24] ve erken de-



Şekil 3. Kıkırdağ dejenerasyonunun farklı evrelerinin artroskopik görüntüsü.



Şekil 4. (a) Aksiyel planda 3D SPGR (yağ baskılamalı) sekansta patella posterior kıkırdağı lateral ve medial fasette sinyalsiz kemik iliği ve korteks ile karşılaştırıldığında belirgin oranda yüksek sinyal intensitesinde olup, kıkırdağın kalınlığı uniform özelliktedir ve kıkırdak konturu düzgün olarak izlenmektedir. (b) FSE PD (yağ baskılamalı) aksiyel görüntüde medial fasette patella posterior kıkırdağında evre 3 kıkırdak defekti (ok) ve subkondral kemikte hiperintens özellikte ödem izlenmektedir (Dr. Remide Arkun'un izniyle).

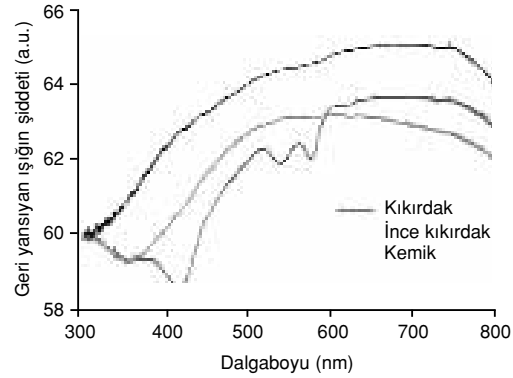
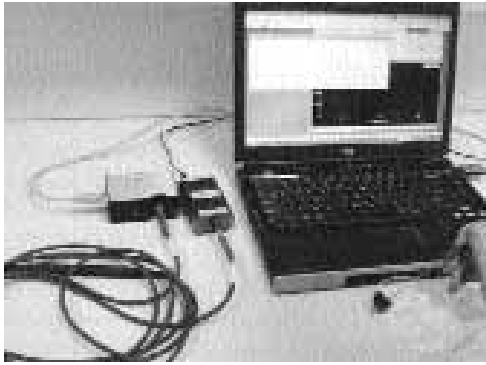
jenerasyonun artroskopi ve MRG ile gösterilememesidir. Çoğunlukla minimal invaziv bir yöntem (artroskopi) ve prob aracılığıyla kıkırdağın mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla mekanik veya yüksek frekans ultrason indentasyonu,^[25] optik görüntüleme yöntemleri^[26,27] kullanılmaktadır. Eklem kıkırdağının kalınlığının artroskopi sırasında ölçülmesi mümkün değildir. Yakın bir zamanda yüksek frekanslı ultrason ve indentasyonun birleştirilmesiyle *in-vivo* kıkırdağın deformasyon ve kalınlığının değerlendirilebileceği ortaya konulmuştur.^[28] Mekanik ve yüksek frekanslı ultrason probunu birleştiren bir sistem (Artscan 200 GEHAG Elektronik AG, Almanya) ticari amaçla piyasaya verilmiştir. Optik sistemler ise mekano-akustik indentasyon yöntemlerinden farklıdır. Burada belli dalga boyundaki ışık demeti kıkırdak yüzeye yansıtılmakta ve yansıyan veya polarize olan ışık hüzmelerinin spektroskop ile değerlendirilmesine dayanmaktadır. Işık aracılığıyla kesit analizi yapılabilmektedir. Bu yöntemler kıkırdak yüzeyi ve derinliğinin incelenmesi olanağını sağlamaktadır. Optik sistem olarak; optik uyum (chorence) tomografisi (OUT),^[26] yansıma (reflectane) spektroskopisi (YS) (Şekil 5)^[27] ile çalışmalar yapılmıştır. Henüz bu yöntemlerin duyarlılıkları net olarak ortaya konulmamış ve bu yöntemleri kullanan ticari alet de geliştirilmemiştir. Kliniğimizde yansıyan ışık spektroskopisi ve

ODTÜ ile ortak mekanik indentasyon probu geliştirmeye yönelik çalışmalarımız bulunmakta ve sürdürülmektedir.

Metabolik belirteçler

Kıkırdak metabolizmasının sinoviyal sıvı, kan ve idrarla atılan metabolik ürünlerle takibi, tanı, hastalığın seyrinin izlenmesi ve uygulanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir.^[29] Osteoartrit bağıntılı 10 biyobelirteç bulunmuştur.^[30] Bunlardan uCTX-II (kıkırdak yıkımı), kıkırdak oligometri matriks protein (KOMP), hiyaluronan (sinovit) ve C-reaktif protein (CRP) (sistemik inflamasyon) önemli potansiyel belirteçlerdir. Bu parametrelerde eklem ağrısı ile uCTX-II ve CRP, eklem inflamasyonu ile KOMP ve eklem aralığında radyolojik daralmayla uCTX-II arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, kondropeni zamanla (yaşlanma) kıkırdak kalınlığında azalmayı ifade etmektedir. Erken dejeneratif değişiklikleri işaret eder. Kondropenin nedenlerinin ortaya konulması (fokal kıkırdak lezyonları, menopoz, şişmanlık ve aşırı eksersiz gibi), modüle eden faktörlerin belirlenmesi (beslenme, aktivite, glukosamine ve kondroitin sulfat bileşimi, hiyaluronan gibi) kıkırdak patolojilerinin anlaşılması ve tedavisinde çok önem taşımaktadır. Görüntüleme yöntemleri (X-Ray, MRG) ve artroskopi normal kıkırdak



Şekil 5. Diz protezinden elde edilen inferior femoral kesi yüzeyinde subkondral kemik, normal kıkırdak ve incelmış kıkırdak yüzeylerden yansıyan ışık spektroskopi yöntemi ile değerlendirilmesi. Kemik yüzey ışığı tümüyle yansıtmakta ve hiçbir absorpsiyon görülmemektedir (Murat Canbolat'ın izniyle).

ile erken evre dejenerasyon (I. derece lezyon) arasındaki dönemde kıkırdaktaki değişiklikleri ortaya koymamaktadır. Bu nedenle dejenerasyonun erken evrede saptanması veya bu evredeki kıkırdak değişimlerinin kantitatif olarak (kalınlık, sertlik) gösterilebilmesi önem kazanmaktadır. Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu US (mekano-akustik yöntem) ile yapılan çalışmalar; kıkırdağın yapısal ve biyomekanik özellikleri arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymuştur. Bu sonuçlar erken evre değişikliklerin fizik yöntemlerle (mekanik/US indentasyon) ortaya konulabileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar optik yöntemlerin de bu konuda potansiyeli olduğu ve önemli açılımlar getireceği doğrultudadır. Kondropenin değerlendirilmesinde diğer potansiyel bir yöntem de kıkırdak metabolizmasının belirteçlerinin saptanmasıdır. Kemik mineral ölçümü yöntemlerinde olduğu gibi erken evre dejeneratif değişikliği gösterecek, kanıt değeri yüksek ve ucuz bir yöntem kıkırdak patolojilerinin değerlendirilmesi ve tedavisinde çığır açacaktır.

Kaynaklar

1. Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000;61:1795-804.
2. Andersen RE, Crespo CJ, Ling SM, Bathon JM, Bartlett SJ. Prevalence of significant knee pain among older Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1435-8.
3. Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1968;Suppl 277:7-72.
4. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
5. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteoarthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966;25:1-24.
6. Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Coward DB, Scott SM. The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-

bearing radiograph of the knee. *J Bone Joint Surg [Am]* 1988;70:1479-83.

7. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Barclay JD, Segal MR. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1943-9.
8. Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr, Reichle R, Ettinger WH, Zonderman A, Costa P, et al. Association of radiographic features of osteoarthritis of the knee with knee pain: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthritis Care Res* 1995;8:182-8.
9. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *J Rheumatol* 1999;26:1785-92.
10. Petersson IF, Boegard T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997;56:493-6.
11. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg [Br]* 1961;43:752-7.
12. Mainil-Varlet P, Aigner T, Brittberg M, Bullough P, Hollander A, Hunziker E, et al. Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS). *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85(A Suppl 2):45-57.
13. Recht M, Bobic V, Burstein D, Disler D, Gold G, Gray M, et al. Magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S379-96.
14. Peterfy CG. Imaging of the disease process. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:590-6.
15. Levy AS, Lohnes J, Sculley S, LeCroy M, Garrett W. Chondral delamination of the knee in soccer players. *Am J Sports Med* 1996;24:634-9.
16. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85(Suppl 2):58-69.
17. Hargreaves BA, Gold GE, Beaulieu CF, Vasanaawala SS, Nishimura DG, Pauly JM. Comparison of new sequences for high-resolution cartilage imaging. *Magn Reson Med* 2003;49:700-9.
18. Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J, Hakumaki JM, Silvennoinen J, Hyttinen MM, et al. T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a compar-

- ative quantitative MRI and polarized light microscopic study. *Magn Reson Med* 2001;46:487-93.
19. Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, et al. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001;45:36-41.
 20. Nieminen MT, Töyräs J, Laasanen MS, Silvennoinen J, Rieppo J, Helminen HJ, et al. Estimation of static and dynamic mechanical properties of articular cartilage using quantitative MRI. *Proc ISMRM* 2002;10:63.
 21. Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, et al. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:50-5.
 22. Burstein D, Gray M. New MRI techniques for imaging cartilage. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85(Suppl 2):70-7.
 23. Toyras J, Rieppo J, Nieminen MT, Helminen HJ, Jurvelin JS. Characterization of enzymatically induced degradation of articular cartilage using high frequency ultrasound. *Phys Med Biol* 1999;44:2723-33.
 24. Nieminen HJ, Toyras J, Rieppo J, Nieminen MT, Hirvonen J, Korhonen R, et al. Real-time ultrasound analysis of articular cartilage degradation in vitro. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:519-25.
 25. Laasanen MS, Toyras J, Vasara AI, Hyttinen MM, Saarakkala S, Hirvonen J, et al. Mechano-acoustic diagnosis of cartilage degeneration and repair. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85(Suppl 2):78-84.
 26. Li X, Martin S, Pitris C, Ghanta R, Stamper DL, Harman M, et al. High-resolution optical coherence tomographic imaging of osteoarthritic cartilage during open knee surgery. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R318-23.
 27. Oberg PA, Sundqvist T, Johansson A, Sundberg M. Characterisation of the cartilage/bone interface utilising reflectance spectroscopy. In: 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; October 25-28, 2001; Istanbul, Turkey. 2001. 4;1.
 28. Zheng YP, Mak AF. An ultrasound indentation system for biomechanical properties assessment of soft tissues in-vivo. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996;43:912-8.
 29. Delmas P. Clinical use of biochemical markers of bone, cartilage and synovium turnover in osteoarthritis. In: The IOF World Congress on Osteoporosis; May 10-14, 2002; Lisbon, Portugal. Abstract OA4. *Osteoporos Int* 2002;13(suppl 1): S145.
 30. Garnero P, Mazieres B, Gueguen A, Abbal M, Berdah L, Lequesne M, et al. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol* 2005; 32:697-703.