



Selda TELO<sup>1, a</sup>  
Nevsun PIHTILI TAŞ<sup>2, b</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Elazığ Fethi Sekin Şehir  
Hastanesi,  
Fiziksel Tıp ve  
Rehabilitasyon Kliniği,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0003-3655-0269

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0003-0202-6426

## Diz Osteoartriti (Gonartroz) Olan Hastalarda Serum Osteoprotegerin Düzeyleri

**Amaç:** Diz osteoartriti (gonartroz) tanısı almış olgularda osteoprotegerin (OPG) seviyelerinin hastalık aktivite ve şiddeti arasındaki ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** American College of Rheumatology (ACR) sınıflama kriterlerine göre gonartroz tanısı almış 60 hasta olgu ile 30 sağlıklı kontrol olgu çalışmaya dahil edildi. Gonartrozun radyografik evrelemesi Kellgren-Lawrence (KL) sınıflamasına göre yapıldı. KL sınıflandırmasına göre hastalar KL2, KL3 ve KL4 olmak üzere 3 evreye ayrıldı. Fonksiyonelliği ve ağrıyı değerlendirmek için vizüel ağrı skalası (VAS) ve Western Ontario and MacMaster osteoarthritis index (WOMAC) kullanıldı. Serum OPG düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Gonartrozlu olgular ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.856, p=0.941). Ortalama serum OPG düzeyleri gonartrozlu grupta 269.90±173.54 pg/mL ve kontrol grubunda 114.07±58.53 pg/mL olarak bulundu. Ortalama serum OPG düzeyleri gonartrozlu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0.001). OPG düzeyleri KL4 evrede, KL3 ve KL2 evrelerine göre istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla, 434.25±221.55 pg/mL, 252.73±100.56 pg/mL, 188.81±71.77 pg/mL p=0.044, p<0.001). Gonartrozlu olgularda serum OPG ile WOMAC indeksi ve VAS arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, r=0.25, p=0.042, r=0.27, p=0.032).

**Sonuç:** Bu çalışmada, OPG'nin gonartrozun radyolojik eklem yıkım bulgularını yansıtan biyolojik bir belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Gonartroz, osteoprotegerin, radyografik bulgular

### Serum Osteoprotegerin Levels in Patients with Knee Osteoarthritis (Gonarthrosis)

**Objective** It was aimed to determine the relationship between osteoprotegerin (OPG) levels and disease activity and severity in patients diagnosed with knee osteoarthritis (gonarthrosis).

**Materials and Methods:** Sixty patients diagnosed with gonarthrosis according to the classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) and 30 healthy control subjects were included in the study. Radiographic grading of gonarthrosis was done according to the Kellgren-Lawrence (KL) classification. According to the KL classification, the patients were divided into 3 stages as KL2, KL3 and KL4. Visual analog scale (VAS) and Western Ontario and MacMaster osteoarthritis index (WOMAC) were used to assess function and pain. Serum OPG levels were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

**Results:** There was no statistical difference between the patients with gonarthrosis and the control group in terms of age and gender (p=0.856, p=0.941, respectively). Mean serum OPG levels were found to be 269.90±173.54 pg/mL in the group with gonarthrosis and 114.07±58.53 pg/mL in the control group. Mean serum OPG levels were statistically significantly higher in the gonarthrosis group compared to the control group (p<0.001). OPG levels were statistically higher in KL4 stage than in KL3 and KL2 stages (434.25±221.55 pg/mL, 252.73±100.56 pg/mL, 188.81±71.77 pg/mL, p=0.044, p<0.001, respectively). A positive correlation was found between serum osteoprotegerin, WOMAC index and VAS in patients with gonarthrosis (r=0.25, p=0.042, r=0.27, p=0.032, respectively).

**Conclusions:** Our study revealed that OPG may be a biological marker reflecting the radiological findings of joint destruction in gonarthrosis.

**Key Words:** Gonarthrosis, osteoprotegerin, radiographic findings

### Giriş

Osteoartrit (OA), küresel olarak en yaygın kas-iskelet sistemi hastalıklarından biridir (1). Osteoartrit başta kırık olma üzere eklemi oluşturan bütün yapıları etkileyen, osteofit oluşumu, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif, tekrarlayan ağrı dönemleri olan, hareket kısıtlılığı yaratan bir kronik progresif eklem hastalığıdır (1-3).

Osteoartrit cinsiyet ve yaşla ilişkili olarak tanımlanmıştır. 50 yaşın üzerindeki kişilerde OA sıklığı artar ve kadınlarda OA insidansı erkeklere göre daha yüksektir. Bütün

**Geliş Tarihi** : 03.01.2022  
**Kabul Tarihi** : 12.04.2022

### Yazışma Adresi Correspondence

Selda TELO  
Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

drseldatelo@hotmail.com

modern toplumlarda dejeneratif hastalıklar yaşam kalitesini engelleyen en önemli hastalık gruplarındandır. Etyopatogenez henüz tam olarak anlaşılamamıştır (4). Önceki yıllarda, OA'nın oluşumu yük taşıyan eklemlerde artan yüke mekanik bir yanıt olarak düşünülmesine rağmen, artık mekanik stres ve bağışıklığın aynı anda aktive olduğu düşük dereceli bir inflamatuvar durum olarak kabul edilmektedir (5).

Kemik formasyonunda rolü olan biyomarkırların OA ile ilişkisi olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (4). Diz osteoartriti (gonartroz), ağrı, sertlik, hareket azalması, şişme, krepitasyon ve sakatlığa neden olan yaygın bir dejeneratif eklem hastalığıdır. OA'da çeşitli inflamatuvar belirteçler ve kırık yıkım ürünleri biyolojik belirteçler olarak kullanılabilir (5).

Osteoprotegerin (OPG) tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olup osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Reseptör aktivator nükleer kapp B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür (6). OA'da görülen subkondral kemik değişikliği ile nükleer faktör-kappaB ligandı (RANKL) / RANK / osteoprotegerin (OPG) sisteminin yakın ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (7, 8).

Osteoprotegerin (OPG), RANKL'in rekabetçi bir inhibitörü olarak işlev gören RANK'ın çözünür reseptörüdür, osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu azaltır; kemik ve diğer dokular tarafından salgılanır (5). Bu çalışmada amacımız gonartroz tanısı almış olgularda OPG seviyelerinin hastalık aktivite ve şiddeti arasındaki ilişkisini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

**Araştırma ve Yayın Etiği:** Tüm hastalardan onam formu alındı, çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (2020/11-14).

Çalışmaya hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvurmuş ve American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine (9) göre gonartroz tanısı almış, 60 gonartroz olgusu ile aynı yaş grubu ve aynı cinsiyet özelliklerine sahip 30 kontrol olgusu dahil edildi. Önceki diz bağ yaralanması veya menisküs yırtığı, geçmiş menisektomi veya ön veya arka çapraz bağ rekonstrüksiyonu, önceki bir eklem enfeksiyonu öyküsü (Örneğin; tüberküloz, osteomyelit), dizin birincil ağırlı inflamatuvar koşulları (örneğin, romatoid artrit), Paget hastalığı, psoriatik artropati, olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gonartroz tanısı The Western Ontario ve McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Görsel Analog Skalası (VAS), radyografik olarak Kellgren Lawrence skoru eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), D vitamini düzeyleri ile değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyonlarının değerlendirilmesi WOMAC ölçütünün Türkçe versiyonu kullanılarak yapıldı. WOMAC, OA'ya spesifik, geçerli, güvenilir bir ölçüt olup ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon olmak üzere üç alt

başlıkta 24 soruyu içermektedir. Her bir soru Likert skalasına göre 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli kabul edilerek puanlanmıştır. Her bir bölümün puanı kendi içinde hesaplanır ve toplam puan 0 ile 100 arasında değişir. Yüksek puanlar ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir (10, 11).

Hastalığın şiddeti, Kellgren ve Lawrence (KL) sınıflamasına göre etkilenen dizin düz radyografisi aynı fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından değerlendirildi. Bu yöntem dört radyografik özellik kullanır: eklem aralığındaki daralma, osteofitlerin varlığı, subkondral skleroz ve subkondral kistler. Radyografik değişikliklerin şiddeti 0'dan 4'e kadar derecelendirilir ve derece 0, osteoartritin radyografik özelliklerinin olmadığı anlamına gelirken, derece 4 büyük osteofitler, belirgin eklem boşluğu daralması, şiddetli skleroz ve kesin kemik deformitesi anlamına gelir (12).

Vizüel Analog Skala (VAS) hastaların ağrı şiddetini ölçmek için kullanılan, tüm dünya literatüründe kabul gör-müş, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir skaladır. VAS sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. Başlangıcı -0- "ağrı yok", diğer ucu -10- "çok şiddetli ağrı var" olan ve birer santimetre (cm) aralarla her cm'ye rakamsal değer verilen bir skaladır (13).

Tüm olguların kanları jelli biyokimya tüpüne alınıp 3000x g de 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar -80 °C'de analiz edilene kadar saklandı. Osteoprotegerin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Bu analiz sırasında, yıkama prosedürleri için Biotek cihazı (ELx50 Bioelisa Yıkayıcı, Bio-Tec.) kullanıldı. Biotek okuyucu (ELx800 UV Mikroplaka Okuyucu, Bio-Tec. Instruments, Inc.) kullanılarak absorbans okuması yapıldı. Osteoprotegerin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ticari kitler (Invitrogen marka, Thermo Fisher Scientific, Katalog No: 239643-001) kullanılarak tespit edildi. Testin duyarlılığı 2.5 pg/mL idi. Testin ölçüm aralığı 15.6-1000 pg/mL dir.

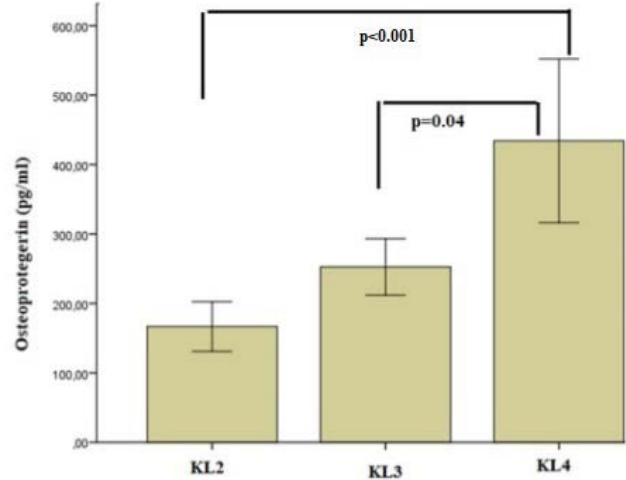
**Örneklem Büyüklüğü:** OPG düzeyi değişkeni için I. Tıp hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, ve etki büyüklüğü 0.71 iken bağımsız 3 grup arasında ANOVA testi kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 8 olmak üzere toplamda 24 olması gerektiği hesaplanmıştır.

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada, normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklar, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi ve sonrasında posthoc LSD testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uyan nicel değişkenlerde ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. OPG ile WOMAC ve VAS parametreleri arasındaki korelasyon analizleri "Pearson korelasyon testi" ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

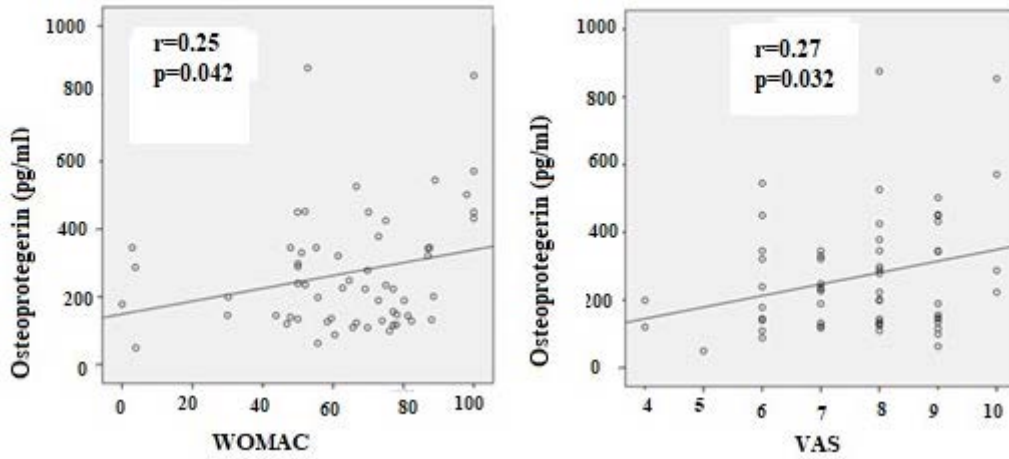
## Bulgular

Gonartrozlu olguların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ve ortalama BMI, Vitamin D, sedimentasyon ve osteoprotegerin düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.856$ ,  $p=0.941$ ). Gonartrozlu olguların OPG düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ( $p<0.001$ ).

KL evreleme ölçeğine göre, 18 hasta evre 2, 26 hasta evre 3 ve 16 hasta evre 4 idi. Osteoprotegerin düzeyleri KL4 evrede, KL3 ve KL2 evrelerine göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla,  $434.25\pm 221.55$  pg/mL,  $252.73\pm 100.56$  pg/mL,  $188.81\pm 71.77$  pg/mL  $p=0.044$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 1). Gonartrozlu hastaların VAS puan ortalaması  $7.68\pm 1.40$ , WOMAC puan ortalaması  $63.80\pm 23.57$  olarak saptandı. Gonartrozlu olgularda serum osteoprotegerin ile WOMAC indeksi ve VAS arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $r=0.25$ ,  $p=0.042$  ve  $r=0.27$ ,  $p=0.032$ ) (Şekil 2).



Şekil 1. Kellgren and Lawrence (KL) sınıflandırmasına göre evrelere ayrılmış gonartrozlu hastaların osteoprotegerin düzeyleri



Şekil 2. Gonartrozlu olgularda osteoprotegerin düzeyleri ile WOMAC ve VAS arasındaki korelasyon

Tablo 1. Gonartrozlu olguların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik bulguları, laboratuvar parametreleri ile serum osteoprotegerin düzeyleri

	Kontrol (n=30)	Gonartrozlu olgular (n=60)	P
Yaş (Yıl)	57.00±11.36	58.10±11.17	0.856
Cinsiyet (E/K)	13/17	16/44	0.941
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.98±2.91	26.36±3.60	0.173
D vitamini (ng/ml)	18.26±7.51	16.66±6.50	0.151
CRP (mg/dl)	4.11±3.04	5.39±4.65	0.105
Sedimentasyon (mm/saat)	10.06±6.32	14.67±9.16	0.117
Osteoprotegerin (pg/mL)	114.07±58.53	269.90±173.54	<0.001

## Tartışma

Çalışmada gonartrozlu hastaların serum OPG düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. KL radyolojik evre arttıkça OPG seviyelerinde arttığı görülmüş, OPG ile WOMAC ve OPG ile VAS arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Kemik metabolizması, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bazı üyeleri tarafından sıkı bir şekilde kontrol edildiği iyi bilinmektedir. Bu bağlamda, OPG/RANK/RANKL'den oluşan moleküler üçlü, osteoklast biyolojisini kontrol etmektedir (14). OPG, RANK'ın çözünür bir reseptörüdür ve osteoblastlar, stromal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, B lenfositleri ve eklem kondrositleri tarafından sentezlenirler (15).

RANKL/OPG oranı, kemik kütesinin önemli bir belirleyicisidir ve kemiğin yeniden şekillenme durumunu daha iyi yansıtır (16). Hem RANKL hem de OPG, eklem kondrositleri tarafından ekspresye edilir ve sentezlenirler (17).

Hem sinovyal sıvıda hem de serumda OPG/RANKL sistemindeki bir dengesizlik, insanda OA şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. OPG eksikliği olan fareler, eklemlerde incelmış kıkırdak katmanları sergilediği gözlenmiş ve OPG'nin kıkırdak metabolizmasını düzenlemede bir rolü olduğuna dair kanıtlarda mevcuttur (18). Hayvan fare modelleri üzerinde yapılan çalışmada (15), OPG'nin başlıca biyolojik etkisinin, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe etmek üzerine olduğunu göstermiştir.

Kalça eklemi replasmanı yapılacak, klinik öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyografilere göre kalça OA'si olarak sınıflandırılan hastalardan subkondral kemik örnekleri alınarak OA donörlerinden osteoblast kültürleri elde edilen çalışmada RANKL/OPG oranı yüksek OPG ekspresyonu nedeniyle osteoartritte önemli derecede düşük bulunmuştur. Bu veriler, subkondral OA kemiğinde yeni bir kemik oluşumu lehine bir kemik döngüsü dengesizliğinin meydana geldiğini RANKL yerine daha fazla OPG üretimi olduğunu ortaya koyarak destekledi (16).

Önceki çalışmalar, OA'lı hastaların daha yüksek serum OPG seviyelerine sahip olduğunu bildirmiş (19) ve sentezin normal ve osteoporozlu osteoblastlara kıyasla OA osteoblastlarında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (5, 16).

## Kaynaklar

1. Shepherd RF, Kerns JG, Ranganath LR, Gallagher JA, Taylor AM. Lessons from rare forms of osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2021; 109: 291-302.
2. Bilge A, Ulusoy RG, Üstebay S, Öztürk Ö. Osteoartrit. *Kafkas J Med Sci* 2018; 8: 133-142.
3. Felson DT, Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS (Editors). *Osteoarthritis*. Newyork: Oxford University Press, 1998: 296-311.

Shimuzu ve ark. (20) OPG'nin doğrudan kondrosit apoptozisini azalttığını ve OPG'nin kıkırdak bozulmasını önlediğini göstermişlerdir.

OPG eksikliği olan farelerin, osteoporotik fenotip sergileyip, osteoklast sayısında artışa neden olduğu görülmüş, diğer taraftan OPG'nin aşırı ekspresyonu osteoklast oluşumunu azaltarak farelerde osteopetroza yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca, OPG'nin koruyucu rolü, osteoartriti hastalardan alınan sinovyal sıvının OPG eklenmesiyle kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunu uyardığı in vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır (15).

Min ve ark. (5) yaptıkları çalışmada diz osteoartriti (DOA) hastalarda benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere kıyasla DOA hastalarının serum OPG ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığını, bu nedenle bu olayın sadece lokal bir durum olmayıp sistemik bir olayı yansıttığıda ifade edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde OPG düzeyinin radyografik şiddet ile arttığı ortaya konulmuştur. Primer diz osteoartriti olan 37 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; DOA hastalarının serum OPG seviyeleri, sRANKL ve sRANKL / OPG oranı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Diz osteoartriti olan hastaların eklem sıvısındaki OPG konsantrasyonları serum konsantrasyonlarına göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. KL sınıflamasına göre osteoartritin şiddeti, sinovyal sıvının OPG değerleri ile güçlü bir korelasyon göstermiştir (19).

Bu çalışmanın aksine, yapılan başka bir çalışmada diz OA olan hastaların serum OPG düzeyi sağlıklı gruba göre daha düşük bulunurken, OPG, WOMAC ile negatif korelasyon göstermiştir (21).

Bu çalışmadaki kısıtlılıklar, nispeten küçük örneklem büyüklüğü ile tek bir merkeze dayalı olmasıdır. Bir diğeri ise RANKL düzeyinin ölçülmemesidir. RANKL/OPG oranını ortaya koymak için RANKL düzeyinin ölçülmesi kemik yapım ve yıkım düzeyini ortaya koymada daha önem kazanabilirdi.

Bu çalışmada gonartrozlu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek serum OPG seviyeleri tespit edildi. Serum OPG düzeyleri, radyolojik bulguların şiddeti ile önemli ölçüde korele bulundu. Çalışmamızda, kemiğin bozulmasını yansıtan, kemik turnover faktörlerinden olan OPG'nin eklem yıkımının radyolojik bulgularını yansıtan bir belirleyicisi olduğunu ortaya koydu. Osteoprotegerinin osteoartritin dejeneratif sürecinin patogeneze katkısını aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

4. Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, et al. Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2017;18: 601.
5. Min S, Wang C, Lu W, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF- $\alpha$  in knee osteoarthritis patients. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2351-2358.
6. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandı. *Turk J Biochem* 2007; 32: 178-184.

7. Kwan Tat S, Pelletier JP, Amiable N, et al. Activation of the receptor EphB4 by its specific ligand ephrin B2 in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3820-3830.
8. Kwan Tat S, Pelletier JP, Lajeunesse D, et al. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cells. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 295-304.
9. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. 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: 1039-1049.
10. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, et al. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 28-33.
11. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833-1840.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
13. Kane RL, Bershadsky B, Rockwood T et al. Visual Analog Scale pain reporting was standardized. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 618-623.
14. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5055.
15. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res* 2011; 343: 289-302.
16. Corrado A, Neve A, Macchiarola A et al. RANKL/OPGratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects. *J Rheumatol* 2013; 40: 684-694.
17. Qi Y, An F, Wang J, et al. Association of OPG gene polymorphisms with the risk of knee osteoarthritis among Chinese people. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e662.
18. Upton AR, Holding CA, Dharmapatni AA, et al. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int* 2012; 32: 535-540.
19. Pilichou A, Papassotiriou I, Michalakakou K, et al. High levels of synovial fluid osteoprotegerin (OPG) and increased serum ratio of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) to OPG correlate with disease severity in patients with primary knee osteoarthritis. *Clin Biochem* 2008; 41: 746-749.
20. Shimizu S, Asou Y, Itoh S, et al. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3358-3365.
21. Mirzaii-Dizgah MR, Mirzaii-Dizgah MH, Mirzaii-Dizgah I, Karami M, Forogh B. Osteoprotegerin changes in saliva and serum of patients with knee osteoarthritis. *Revista Española de CirugíaOrtopédica y Traumatología* 2021; 960: 1-5.