

Diz osteoartritinde radyografik olarak eklem aralığı mesafesi ölçümü tekrarlanabilir bir metottur

Quantification of the radiographic joint space width in knee osteoarthritis is a reproducible method

● Tayfun Akalın¹, ● Berna Göker², ● Joel A. Block³

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Rush Üniversitesi, Romatoloji Bilim Dalı, Chicago, ABD

Öz

Amaç: Diz eklem aralığı mesafesinin (EAM) radyografik olarak ölçümü, osteoartrit (OA) progresyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır ve OA hastalık modifikasyonunun değerlendirilmesinde Gıda ve İlaç İdaresi tarafından kabul edilen tek yapısal sonlanım ölçütüdür. Bu çalışmanın amacı, medial diz OA'sı olan hastalarda, ImageJ yazılımı (US NIH, Bethesda, MD, <https://imagej.nih.gov/ij/>) kullanılarak yapılan medial diz EAM ölçümlerinin uzun ve kısa dönem tekrarlanabilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Semptomatik medial diz OA'sı olan (Kellgren-Lawrence grade 2-3, 100-mm Görsel Analog skalada >30 mm ağırlı) 37 hastanın en fazla ağrı olan dizleri değerlendirildi. Diz 20° fleksiyon pozisyonunda, floroskopi eşliğinde posteroanterior grafileri (Lyon Schuss tekniği) çekildi. ImageJ yazılımı kullanılarak diz EAM, medial yarıda en dar yerinde ölçüldü, EAM olarak kayıt edildi. EAM ölçümleri, biri ImageJ yazılımı kullanımında tecrübeli, diğeri ise ilk kez ImageJ kullanan iki farklı gözlemci tarafından yapıldı. İki farklı gözlemcinin ölçümleri arasındaki değişkenlik, tecrübeli gözlemcinin ölçümlerinin tecrübesiz gözlemciye verilen 1-saatlik eğitim öncesi ve sonrası ölçümlerle karşılaştırılmasıyla hesaplandı. Aynı gözlemcinin farklı zamanlardaki ölçümleri arasındaki değişkenlik, tecrübeli gözlemci için uzun dönem (4 yıl ara ile) ve kısa dönem (3 hafta ara ile), tecrübesiz gözlemci için ise 1-saatlik eğitim sonrasında kısa dönem (3 hafta ara ile) olarak hesaplandı. Değişkenlikler, değişkenlik katsayısı (DK) ve sınıfıcı bağıntı katsayısı (SBK) istatistikleri kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: İki farklı gözlemci arasındaki değişkenlik (gözlemciler-arası değişkenlik), tecrübesiz gözlemciye verilen 1-saatlik eğitimden sonra belirgin olarak azaldı (DK %6,6'ya karşı %4,4; SBK 0,89'a karşı 0,98). Tecrübeli gözlemcinin uzun (4 yıl ara ile) ve kısa dönem (3 hafta ara ile) ölçümlerindeki değişkenlikler (aynı gözlemcinin ölçümlerindeki değişkenlik) birbirine benzerdi (DK %3,8'e karşı %3,5; ICC 0,97'ye karşı 0,98). Tecrübesiz gözlemcinin eğitim sonrasındaki kısa dönem (3 hafta ara ile) ölçümlerindeki değişkenlik de düşük bulundu (DK %3,8; SBK 0,98).

Sonuç: OA hastalarında, diz eklemine radyografik olarak eklem aralığının ImageJ kullanılarak ölçümü tekrarlanabilir ve güvenilir bir metottur. Açık erişimli ve ücretsiz olan bu yazılımın öğrenilmesi ve kullanılması kolaydır.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, diz, radyografik eklem aralığı ölçümü tekrarlanabilirliği

Abstract

Objective: Quantification of the radiographic joint space width (JSW) of the knee is a widely used method to evaluate progression of osteoarthritis (OA) and remains the only structural outcome accepted by the USA FDA to demonstrate OA disease modification. The aim of this study was to evaluate the short and long term reproducibility of medial knee JSW measurements using Image J software (US NIH, Bethesda, MD, <https://imagej.nih.gov/ij/>) in medial knee OA.

Methods: Thirty-seven patients with symptomatic medial knee OA (Kellgren-Lawrence grade 2-3, pain on ambulation >30 mm on a 100-mm Visual Analog scale) were assessed. Semi-flexed (20°) fluoroscopy-guided posteroanterior knee radiographs (Lyon Schuss view) were obtained. Medial knee JSWs, defined as the narrowest inter-bone distance, were measured independently by two observers, one of which was an experienced observer and the other was a first time Image J user. Inter-observer variability (before and after one-hour training) and intra-observer variability, at short term (3 weeks) and long term (4 years) were calculated by using coefficient of variation (CV) and intra-class correlation coefficient (ICC).

Results: One-hour training resulted in significant improvement in inter-observer variability (CV 6.6% vs 4.4%; ICC 0.89 vs 0.98). Intra-observer variability at short term (3 weeks) was similar to long term (4 years) for the experienced observer (CV 3.8% vs 3.5%; ICC 0.97 vs 0.98). After one-hour training, intra-observer variability was also low for the first time Image J user (CV 3.8%; ICC 0.98).

Conclusion: Radiographic quantification of the JSW of the knee in patients with OA using Image J is reproducible. ImageJ, which is an open access and free software, is convenient to apply and requires only brief training to obtain high reproducibility.

Keywords: Osteoarthritis, knee, reproducibility of quantification of the radiographic joint space width

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Tayfun Akalın, Kayseri Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 536 387 85 48 E-posta: tayfunakalin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6601-0066

Geliş Tarihi / Received: 23.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 14.02.2020

Atıf / Cite this article as: Akalın T, Göker B, Block JA. Diz osteoartritinde radyografik olarak eklem aralığı mesafesi ölçümü tekrarlanabilir bir metottur. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):3-6

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Osteoartrit (OA) en sık görülen artrit sebebidir.^[1] İsveç'te 45 yaş ve üstü kişilerde OA prevalansı %26,6 bulunmuştur.^[2] Genellikle yaşlılarda görüldüğü için, hastalığın ilerlemesini yavaşlatacak veya önleyecek tedaviler bulunmazsa önümüzdeki yıllarda prevalansı daha da artacaktır.^[3] OA, eklemlerde fonksiyon kaybına yol açarak hastalarda fiziksel kısıtlanmaya sebep olmakta, prevalansının yüksek olması sebebiyle de sağlık sistemi için ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır.^[4] Klinik olarak en sık diz eklemi, daha seyrek olarak ise el ve kalça eklemleri tutulur.^[5] OA'ya bağlı kısıtlılık ve sosyoekonomik yükün %85'inden diz OA'sı sorumludur.^[6] OA'da progresyonun değerlendirilmesi, hastalık modifikasyonunda etkili olabilecek ilaçların geliştirilmesi ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Radyografik olarak diz eklem aralığı mesafesinin (EAM) ölçümü, OA ilerlemesinin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca metotlardan biridir ve Gıda ve İlaç İdaresi (Gİİ) gibi otoritelerin ilaç etkinliğinin ispatı için kabul ettiği tek yöntemdir. Image J (US NIH, Bethesda, MD, <https://imagej.nih.gov/ij/index.html>), EAM radyografik ölçümünde, görüntüleri optimize eden, birkaç dakika içinde kullanımı öğrenilebilen ve ücretsiz olan bir yazılımdır. Bu çalışmanın amacı, Image J kullanılarak ölçülen medial diz EAM ölçümlerinin kısa ve uzun dönem tekrarlanabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Rush Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bölümü'nde değerlendirilen, Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ARC) diz OA'yı sınıflandırma kriterlerine uyan,^[7] Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflamasına^[8] göre grade 2-3 diz OA'sı ve 100-mm Görsel Analog skalada >30 mm ağrısı olan semptomatik medial diz OA'lı hastaların alındığı ve biyomekanik girişimin 3 yıllık sonuçlarının değerlendirildiği çalışmanın 95 hastası arasından rastgele seçilen 42 hasta alındı (ClinicalTrials.gov, NCT00076453). Etik kurul onayı (2003-Rush Üniversitesi-IRB, no:02080605) ve hastaların gönüllü olurları alındı. Lyon Schuss diz grafileri çekildi. Bu yöntemde, hasta ayakta durur ve floroskopi eşliğinde posteroanterior diz grafisi çekilirken dize 20° fleksiyon pozisyonu verilir ve X-ışını açısı 10° kaudat olarak ayarlanır.^[9] Image J yazılımı kullanılarak diz eklemine, medial yarıda, distal femur ve proksimal tibia arasındaki en dar mesafe ölçüldü ve EAM olarak kayıt edildi. EAM ölçümleri, biri Image J yazılımı kullanımında tecrübeli olan (BG),^[10,11] diğeri ise ilk kez Image J kullanan (TA), birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından yapıldı. Tecrübeli araştırmacı biri uzun aralıkla (2007 ve 2011 yıllarında, 4 yıl ara ile), diğeri ise kısa aralıkla (2011 yılında, 3 hafta ara

ile) olmak üzere ölçümler yaptı. Tecrübesiz araştırmacıya 1 saat eğitim verildi. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası EAM ölçümleri yaptı (2011 yılında). Aynı araştırmacının ölçümleri arasındaki değişkenlik tecrübeli araştırmacı için uzun dönem (4 yıl ara ile) ve kısa dönem (3 hafta ara ile) olarak, tecrübesiz araştırmacı için ise eğitim sonrası kısa dönem (3 hafta ara ile) olarak hesaplandı. İki araştırmacının ölçümleri arasındaki değişkenlik (gözlemciler arası değişkenlik) için, tecrübesiz araştırmacıya verilen eğitim öncesi ve sonrası ölçümler tecrübeli araştırmacının ölçümleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Ölçümlerdeki değişkenliğin değerlendirilmesi için değişkenlik katsayısı (DK), güvenilirliğin değerlendirilmesi için ise sınıfıçı bağıntı katsayısı (SBK) istatistikleri kullanıldı. Bahsedilen istatistiklerin hesaplanmasında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v11.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı.

Bulgular

Lateral diz OA olan iki hasta ve EAM medialde <1 mm olan üç hasta çalışmadan çıkarıldı. Otuz yedi hasta (10 erkek/27 kadın) (Tablo 1) çalışmaya dahil edildi. En fazla ağrılı olan dizleri değerlendirildi (toplam 37 diz grafisi). İki gözlemci arasındaki değişkenliğin bir saatlik eğitim sonrasında belirgin derecede azaldığı tespit edildi (DK %6,6'ya karşın %4,4; SBK 0,89'a karşın 0,98) (Tablo 2). Tecrübeli gözlemcinin uzun dönem ve kısa dönem ölçümlerindeki değişkenlik birbirine benzerdi (DK %3,8'e karşın %3,5; SBK 0,97'ye karşın 0,98). Tecrübesiz gözlemcinin eğitim sonrası kısa dönemdeki değişkenliği de düşük bulundu (DK %3,8; SBK 0,98) (Tablo 2).

Tartışma

Yaptığımız bu çalışmada, Image J yazılımı kullanılarak yapılan diz EAM ölçümlerinin değişkenliğinin düşük, tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğunu (hem tecrübeli hem de bu metodu ilk kez kullanan gözlemci için) tespit ettik. Image J yazılımını ilk kez kullanan gözlemciye verilen 1 saatlik eğitimden sonra değişkenlik ve tekrarlanabilirlik değerlerinde daha da iyileşme oldu. Tecrübeli araştırmacının uzun dönem (4 yıl) ara ile yaptığı ölçümlerin değişkenliğinin de düşük olması Image J'nin kullanımının basit ve akılda kalıcı olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri* (n=37)

Cinsiyet (Erkek/Kadın)	10/27
Yaş (Yıl)	58,6±11,1
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,9±4,0

*Artı-eksi değerler ortalama ± standart sapmadır

Toplumda yaşlı nüfusun ve obezitenin arttığı göz önüne alındığında önümüzdeki yıllarda OA prevalansının daha da artacağı açıktır. OA, pek çok eklemi tutabilmesine rağmen diz OA klinik olarak en sık görülür, hastalarda en fazla kısıtlılığa yol açar ve sağlık sisteminde geri ödeme kurumları için ekonomik olarak ağır bir yük oluşturur. OA'nın patofizyolojisini değiştirerek ilerlemesini yavaşlatacak, durduracak veya geriye döndürecek, böylece yapısal hasarı önleyecek ilaçların [OA modifiye edici ilaçlar (OAMEİ)] geliştirilmesi OA prevalansını azaltabilir. Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve doğal seyrini değiştirecek ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar uzun süredir devam etmesine rağmen henüz romatoid artrite benzer şekilde hastalığı modifiye edecek bir ilaç kullanımında değildir. Pek çok aday molekül faz 2/3 aşamasındadır.^[12] Henüz GII veya Avrupa İlaç Dairesi (AİD) onayı alan OAMEİ yoktur.^[13] Hastalığın tedavisi şu an için tamamen palyatiftir. Her ne kadar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile çok daha detaylı değerlendirmeler yapılabilir de, GII ve AİD, diz ve kalça EAM kaybının önlenmesinin radyolojik olarak gösterilmesini ve beraberinde semptomatik iyileşme olmasını OAMEİ'lerin onayı için gerekli görmektedir.^[14,15] Bu nedenle, MRG skorlama metotları OAMEİ çalışmalarında kullanılsa bile, ilaç onayı açısından yeterli olamamakta ve mutlaka direk radyografik EAM ölçümleri gerekmektedir. Maalesef, OA hastalarında eklemdeki yapısal değişiklikler ile semptomlar arasında uyum olmaması^[16,17] ve hastalığın yavaş seyretmesi^[18,19] nedeniyle uzun süreli ve fazla sayıda hastaya gerek duyan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır ve hastalığı modifiye edici ilaçların geliştirilmesi ve onaylanması zorlaşmaktadır.

Diz ve kalça EAM'lerinin radyografik olarak ölçülmesi, sadece OAMEİ geliştirilmesinde değil, aynı zamanda OA patogenezi ve epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalarda da standart sonlanım değerlendirme yöntemi haline gelmiştir. Bu nedenle, eklem aralığı ölçümünde kullanılacak yazılımın basit, kolay

Tablo 2. İki farklı gözlemcinin ve aynı gözlemcinin farklı zamanlarda eklem aralığı mesafesi ölçümleri arasındaki değişkenlik (n=37)

	DK (%95 Güven Aralığı)	SBK (%95 Güven Aralığı)
Gözlemciler Arası Değişkenlik		
Eğitim Öncesi	6,6 (4,1-9,1)	0,89 (0,80-0,94)
Eğitim Sonrası	4,4 (2,9-5,9)	0,98 (0,97-0,99)
Aynı Gözlemcinin Farklı Zamanlarda Ölçümleri Arasındaki Değişkenlik		
Tecrübeli Gözlemci		
Kısa Dönem (3 hafta)	3,5 (2,0-5,0)	0,98 (0,95-0,99)
Uzun Dönem (4 yıl)	3,8 (1,6-6,0)	0,97 (0,95-0,99)
Tecrübesiz Gözlemci		
Kısa Dönem (3 hafta)	3,8 (2,1-5,5)	0,98 (0,96-0,99)

DK: Değişkenlik katsayısı (standart sapma/ortalama), SBK: Sınıfıcı bağıntı katsayısı

öğrenilebilir, tutarlı ve doğru sonuçlar vermesi oldukça önemlidir. Image J açık erişimli, ücretsiz bir yazılımdır. Daha önce Image J ile yapılan çalışmalarda, diz eklemi dışındaki bölgelerde yapılan ölçümlerde tutarlı ve tekrarlanabilirliği yüksek sonuçlar elde edilmiştir.^[10,11] Bu çalışmada da, diz eklemine de, hem araştırmacılar arası ölçümlerde hem de aynı araştırmacının farklı zamanlarda yaptığı ölçümlerde Image J'nin tekrarlanabilirliği yüksek bulunmuştur. Sadece 1 saatlik eğitimden sonra değişkenlikte belirgin azalma ve tutarlılıkta belirgin artma olması kolay öğrenilebilen ve basit bir yazılım olduğunu göstermektedir. Tecrübeli araştırmacının uzun aralıkla yaptığı ölçümlerde tutarlılıkta azalma olmaması ve değişkenliğin düşük kalması yazılımın kullanımının akılda kalıcı olduğunu göstermektedir.

Diz EAM ölçümü manuel olarak da yapılabilir. Yakın zamanda yayınlanmış bir sistematik derlemede diz EAM ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve değişime cevabı değerlendirilmiştir. Hem manuel olarak yapılan hem de bilgisayar ile yapılmış diz EAM ölçümlerinin tekrarlanabilirliği (SBK ve DK istatistikleri ile) yüksek bulunmuş, fakat iki grup arasında tekrarlanabilirlik yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır.^[20] Diz hiza açısını ölçen bir çalışmada ise, Image J yazılımı ile yapılan ölçümlerin manuel ölçümle oldukça uyumlu olduğu ($r^2=0,96$) saptanmıştır.^[10] Fakat bu çalışmada Image J yazılımının tekrarlanabilirliği manuel metoda göre daha yüksek bulunmuştur.

Diğer bilgisayar yazılımları ile yapılan diz EAM ölçümlerinde de yüksek tekrarlanabilirlik değerleri bildirilmiştir.^[9,21-24] Fakat bu yazılımlar ticari veya özeldir. Açık erişimli ve ücretsiz olmamaları kullanımlarını kısıtlamaktadır. Halen, eklem aralığı ölçümü için bir altın standart metot ve bunu uygulamaya elverişli bir altın standart yazılım yoktur, bu nedenle, kullanılan her metodun tekrarlanabilirliğini göstermesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi, ölçümler için bir altın standart yöntem olmaması nedeniyle, Image J yazılımının doğruluk ve geçerliliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilememiştir. Diğer bir kısıtlılığı ise, test-retest tekrarlanabilirliğinin yapılamamış olmasıdır. Hastaların radyasyona maruziyetini arttırmamak için tekrar röntgen filmleri çekilmemiştir.

Sonuç

OA hastalarında, diz eklemine radyografik olarak eklem aralığının Image J kullanılarak ölçülmesinin tekrarlanabilirliği yüksektir. Ücretsiz olan bu yazılımın öğrenilmesi ve kullanılması ise oldukça kolaydır. Birkaç yıl sonra tekrar kullanıldığında dahi benzer ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği için EAM ölçümünde uygun bir metottur.

Bu çalışmadaki hastalar Rush Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nde çalışmaya dahil edilmiş ve grafileri çekilmiş, ancak, elde edilen grafilerde ölçümler Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları-Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı (2003-Rush Üniversitesi-IRB, no:02080605)

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.G., J.A.B., Dizayn: B.G., J.A.B., Veri Toplama veya İşleme: B.G., J.A.B., Analiz veya Yorumlama: T.A., B.G., J.A.B., Literatür Arama: T.A., Yazan: T.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: National Institutes of Health, Bethesda, MD (NIH 1P50 AR048941) (JAB) ve Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (Yeni adı TRD-Türkiye Romatoloji Derneği) (BG).

Kaynaklar

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
2. Turkiewicz A, Petersson IF, Bjork J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1826-32.
3. Block JA. Osteoarthritis: OA guidelines: improving care or merely codifying practice? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:324-6.
4. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-59.
5. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1659-64.
6. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
7. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K. 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;29:1039-49.
8. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

9. Vignon E, Piperno M, Le Graverand MP, Mazzuca SA, Brandt KD, Mathieu P, et al. Measurement of radiographic joint space width in the tibiofemoral compartment of the osteoarthritic knee: comparison of standing anteroposterior and Lyon schuss views. *Arthritis Rheum* 2003;48:378-84.
10. Goker B, Block JA. Improved precision in quantifying knee alignment angle. *Clin Orthop Relat Res* 2007;458:145-9.
11. Goker B, Gonen E, Demirag MD, Block JA. Quantification of the radiographic joint space width of the ankle. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2083-9.
12. Oo WM, Hunter DJ. Disease modification in osteoarthritis: are we there yet? *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 120:135-40.
13. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23:331-47.
14. ADMINISTRATION FAD. Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis (OA). <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-1999-07-15/99-18031/context/1999>
15. AGENCY EM. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. <http://www.ema.europa.eu/ema/index> 2010.
16. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:116.
17. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Menashe L, Li L, Reichmann WM, Losina E, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:557-88.
18. Felson D, Niu J, Sack B, Aliabadi P, McCullough C, Nevitt MC. Progression of osteoarthritis as a state of inertia. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:924-9.
19. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann M, Wright EA, McAlindon TE, et al. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:873-82.
20. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:550-6.
21. Duryea J, Li J, Peterfy CG, Gordon C, Genant HK. Trainable rule-based algorithm for the measurement of joint space width in digital radiographic images of the knee. *Med Phys* 2000;27:580-91.
22. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:27-32.
23. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
24. Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Ikeuchi K, Takegami Y, et al. Validity of radiographic assessment of the knee joint space using automatic image analysis. *Mod Rheumatol* 2016;26:761-6.