



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ATORVASTATİNİN KIKIRDAK DOKU ÜZERİNE  
ETKİSİNİN  
RATLAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Enver Taner BALTACI  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç Dr. Günhan KARAKURUM**

**Ekim 2006**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ATORVASTATİNİN KIKIRDAK DOKU ÜZERİNE  
ETKİSİNİN  
RATLAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Enver Taner BALTACI  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç Dr. Günhan KARAKURUM**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

## ATORVASTATİNİN KIKIRDAK DOKU ÜZERİNE ETKİSİNİN RATLAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI

Dr. Enver Taner BALTACI

27/ 11/ 2006

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şükrü AYNACIOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Akif GÜLEÇ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Günhan KARAKURUM

Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Akif GÜLEÇ
2. Prof. Dr. M. Ömer ARPACIOĞLU
3. Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ
4. Doç. Dr. Günhan KARAKURUM
5. Doç. Dr. Mehmet SUBAŞI

## ÖNSÖZ

Çalışmalarımnda gösterdiği özveri, sabır ve bilimsel katkılarından dolayı danışmanım Sayın Doç. Dr. Günhan KARAKURUM'a, eğitimimde emeği geçen hocalarım Sayın Prof. Dr. Akif GÜLEÇ'e, Sayın Prof. Dr. M. Ömer ARPACIOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ'ye, Sayın Doç. Dr. Mehmet SUBAŞI'na, ve tüm Ortopedi çalışanlarına, yaptığımız çalışmada Fizyoloji Anabilim Dalı olarak hiçbir yardımı esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cahit BAĞCI'ya ve aynı zamanda eşim olan Sayın Dr. Yasemin BALTACI'ya, Patoloji Anabilim Dalı olarak yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. İbrahim SARI ve Yrd. Doç. Dr Ediz TUTAR'a, teşekkür ederim.

**Dr. Enver Taner BALTACI**

## ÖZET

### **ATORVASTATİNİN KIKIRDAK DOKU ÜZERİNE ETKİSİNİN RATLAR ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr.Enver Taner Baltacı

Uzmanlık Tezi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Günhan Karakurum

Ekim 2006, 39 Sayfa

Statinler Hiperkolesterolemi gibi çok güncel bir hastalığın tedavisinde dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Osteoartrit dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir. Hastalık sıklıkla ağırlık taşıyan eklemleri etkilemektedir. Eklem dejenerasyonu; günümüzde önlenemeyen ancak medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri ile ilerlemesi kısmen durdurulabilen ve özellikle ileri yaşlarda yaygın olarak gözlenen bir bozukluktur. Biz statinler ile osteoartrit arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızı 200–250 gram ağırlığında, genç erişkin dişi olan toplam 60 adet albino rat üzerinde yaptık. Ratlar her grupta 30 rat olan iki gruba ayrıldı. 4 ay süre ile araştırma grubuna; Atorvastatin(1mg/kg) yem içine konarak verildi. Bizim çalışmamızda her iki gruptan alınan örnekler incelendi ve hiçbirinde dejenerasyona ait herhangi bir bulgu gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Statin, Osteoartrit.

## **SUMMARY**

### **Investigation of atorvastatin effect over the cartilage tissue in the laboratory rats**

Medical Dr. Enver Taner Baltacı

Supervisor : Associated Prof. Dr. Günhan Karakurum

Orthopaedics and Traumatology

October 2006, 39 pages

So far statins are widely used in hypercholesterolemia, which is a popular disease. Osteoarthritis effects millions of people world-wide. The disease usually effects weight bearing joints. Joint degeneration is a disorder, or elderly which can not be prevented but it's progress can be stopped partially by medical and surgical interventions. We aimed to evaluate the relationship between osteoarthritis and statins. We performed our study on 60 young adolescent female rats, weighing 200-250 gr each. Rats were randomly assigned two groups, each consisting of 30 rats. Atorvastatin(1mg/kg) was added to the feed of the experiment group during the following 4 months. In our study, samples from both groups were examined and in either group no sign of degeneration was observed.

Key Words : Statins,Osteoarthritis.

**KISALTMALAR**

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| CMC     | : Karpometakarpal                     |
| COx     | : Siklooksijenaz                      |
| CRP     | : C-reaktif protein                   |
| OA      | : Osteoartrit                         |
| DDL     | : Düşük dansiteli lipoprotein         |
| DİP     | : Distal inter falangeal              |
| EDRF    | : Endotel kaynaklı vazodilatatör ajan |
| FGF     | : Fibroblast büyüme faktörü           |
| HA      | : Hyaluronik asit                     |
| IGF     | : İnsulin benzeri büyüme faktörü      |
| İL      | : İnterlökin                          |
| İL Ra   | : İnterlökin reseptör antagonisti     |
| İNOS    | : İnorganik nitrik oksit sentaz       |
| MMP     | : Metalloproteinaz                    |
| MTP     | : Metatarsofalangeal                  |
| MPA     | : Metil prednisolon asetat            |
| NAA     | : Nonsteroid antiinflamatuvar ajan    |
| NO      | : Nitrik oksit                        |
| PGE     | : Prostaglandin E                     |
| TCGF    | : T hücresi büyüme faktörü            |
| TGF     | : Tümör büyüme faktörü                |
| TNF     | : Tümör nekroz risk faktörü           |
| UDP     | : Üridin difosfat                     |
| HDL     | : Yüksek dansiteli lipoprotein        |
| eNOS    | : Endotelin nitrik oksit sentaz       |
| I-CAM 1 | : intersellüler adezyon molekülü-1    |
| Z-1-T   | : Zon 1'de Fibrilasyon                |
| Z-1-H   | : Zon 1'de Hasarlanma                 |
| Z-2-H   | : Zon 2'de Hasarlanma                 |
| Z-3-H   | : Zon 3'de Hasarlanma                 |

**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1. Statinlerin etkileri

Tablo 2. OA'de yüksek düzeyde bulunan sitokinler

Tablo 3. OA'de saptanan proteinazlar

Tablo 4. OA patogenezi ve kemik perspektifi

Tablo 5. Histopatolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi



**ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil 1. Kıkırdağın yapısı

Şekil 2. PGE<sub>2</sub>'nin OA patogeneğinde rolü

Şekil 3. Osteoartritte iNOS'un rolü

Şekil 4. MMP sentez ve aktivitesini etkileyen faktörler

**RESİM LİSTESİ**

Resim 1. Araştırma grubu; normal diz.

Resim 2. Kontrol grubu; normal diz

Resim 3. Araştırma grubu; normal diz.

Resim 4. Kontrol grubu; normal diz.

Resim 5. Araştırma grubu; normal diz.

Resim 6. Kontrol grubu; normal diz.

**İÇİNDEKİLER**

|  |      |
|--|------|
| TEZ ONAY SAYFASI                                       | I    |
| ÖNSÖZ  | II   |
| ÖZET   | III  |
| ABSTRACT   | IV   |
| KISALTMALAR  | V    |
| TABLO LİSTESİ  | VI   |
| ŞEKİL LİSTESİ  | VII  |
| RESİM LİSTESİ  | VIII |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                      | 2    |
| 2. 1. Statinler Hakkında Genel Bilgiler                | 2    |
| 2.1. 1. Endotel Fonksiyonlarının Düzenlenmesi          | 2    |
| 2.1. 2. Nitrik Asit Biyoyararlarının Arttırılması      | 4    |
| 2.1. 3. Antioksidan Etkiler                            | 5    |
| 2.1. 4. Antiflamatuar Etkiler                          | 5    |
| 2.1. 5. Aterom Plak Stabilizasyonu                     | 7    |
| 2.1. 6. Endotel Progenitör Hücre Stimülasyonu          | 8    |
| 2.1. 7. İmmunosupresif Etki                            | 8    |
| 2. 2. Osteoartrit Hakkında Genel Bilgiler              | 9    |
| 2. 2. 1. Normal Kıkırdak Histolojisi                   | 11   |
| 2. 2. 2. Hyalin Kıkırdak                               | 11   |
| 2. 2. 3. Elastik Kıkırdak                              | 13   |
| 2. 2. 4. Fibröz Kıkırdak                               | 13   |
| 2. 2. 5. Eklem Kıkırdağı Dejenerasyon ve Rejenerasyonu | 14   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                     | 22   |
| 3.1. Preparatın Hazırlanması                           | 23   |
| 3.2. Histopatolojik Değerlendirme                      | 23   |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 4. BULGULAR             | 24 |
| 5. TARTIŞMA             | 28 |
| 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER | 32 |
| 7. KAYNAKLAR            | 33 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni yüzyılın en çok araştırılan konuları şüphesiz morbidite ve mortalitenin engellenebilen etiyolojik faktörleri ile ilgilidir. Kardiyovasküler birçok hastalığın temelinde ateroskleroz vardır. Ateroskleroz gelişimi birçok faktöre bağlı olmakla beraber serum kolesterol seviyesinde artış en önemli faktördür. Serum kolesterol seviyesinin statinlerce düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Statinler, hiperkolesterolemi gibi çok güncel bir hastalığın tedavisinde dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Statinler hücre içi kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek etkilerini gösterir. Bu enzimin inhibisyonu ile birçok ara ürününde oluşumu engellenmektedir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışındada diğer birçok (pleotropik) etkilerinin olduğu bulunmuştur.

Statinler, pleotropik etkileri, endotel fonksiyonlarının düzelmesi, NO biyoyararlanımının artması, antioksidan etki, antiinflamatuvar etkiler, plak stabilizasyonu, endotelyal progenitör hücre stimülasyonu, immunosupresif etki ve diğer etkiler başlıkları altında değerlendirilebilir (1). Bu etkiler arasında özellikle NO biyoyaralanımını artırması ve antiinflamatuvar etkilerinin osteoartrit fizyopatolojisi ile ilgili olabileceğini öngören çalışmalar mevcut. Örneğin Beattie ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 65 yaş üstü 5674 kadına Statin oral olarak verilerek 6-8 yıl Radyolojik takip yapılmış ve %7 oranında OA insidansında artış izlenmiş(2). Buna karşıt olarak bu ilaç grubunun antiinflamatuvar etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olup OA içinde faydalı olabileceği bildiren çalışmalarda mevcuttur(47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55).

Bizde bu çalışmamızla olayı histopatolojik yönden incelemeye çalıştık. Daha önce bu konuda histopatolojik bir çalışma yapılmadığını gördük. Biz 4 ay süre ile ratlara statin verip üzerinde uzun dönem etkilerinin oluşmasını bekleyip kontrol grubuna göre ağırlık taşıyan diz eklemlerinde dejeneratif bir bulguya neden olup olmayacağını incelemeye çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Statinler Hakkında Genel Bilgiler

Statinler hücre içi kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek etkilerini gösterir. Bu enzimin inhibisyonu ile birçok ara ürününde oluşumu engellenmektedir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışındada diğer birçok (pleotropik) etkilerinin olduğu bulunmuştur. Statinlerin etkileri tablo 1 de sıralanmaktadır.

Tablo 1. Statinlerin etkileri  
Endotel fonksiyonlarının düzelmesi,  
NO biyoyararlanımının artması,  
Antioksidan etki,  
Antiinflamatuvar etkiler,  
Plak stabilizasyonu,  
Endotelyal progenitör hücre stimilasyonu,  
İmmunosupresif etki ve  
Diğer etkiler

#### 2.1. 1. Endotel Fonksiyonlarının Düzelmesi

Endotel zedelenmesi aterojenik olaylar zincirinin ilk basamağı olduğundan önem verilmesi gereken bir patolojik hasarlanmadır.

Endotel zedelenmesinin, aterosklerozu ve koroner olayların gelişmesini uzun dönemde öngördüğü gösterilmiştir. Bu zedelenme üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerle kısa dönem tedavinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği ve myokard perfüzyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, miyokard perfüzyon bozukluğu olan hiperkolesterolemik hastalarda 6-12 hafta süre ile 40-80 mg /gün fluvastatin tedavisi iskemik segmentlerdeki miyokard perfüzyonunu anlamlı olarak arttırmıştır. Sadece yüksek kolesterol düzeyi olan hastalar değil de orta derecede yüksek lipid parameterleri olan hastaların alındığı diğer bir çalışmada ise 20 mg/gün simvastatin tedavisi ile 4 hafta kadar erken

sürede bile, ön kol kan akımında asetilkoline vazodilatör cevap plaseboya göre anlamlı olarak artmıştır (3).

Tedavi 3 aya uzatıldığında simvastatin grubunda görülen düzelmelerin, dördüncü haftada görülen düzelmeden daha da fazla olduğu gözlenmiştir.

Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada ise postmenopozal hiperkolesterolemik kadınlarda, atorvastatin 10 mg/gün ve diyet tedavisiyle sadece diyet tedavisi karşılaştırılmıştır. Atorvastatin verilen grupta, sadece diyet tedavisi alan gruba göre ikinci hafta kadar erken bir sürede brakial arterin vazoreaktivitesinde anlamlı olarak daha fazla düzelmeye gözlenmiş ve bu etkinin tedavinin dördüncü ve sekizinci haftalarında da devam ettiği saptanmıştır (4).

Bu sonuçlardan sonra statinlerin normal kolesterol düzeyleri olan hastalardaki endotel fonksiyonları üzerine olan olumlu etkileri merak edilmiş ve sağlıklı, genç, normokolesterolemik hastalarda yapılan küçük bir çalışmada da benzer yararlı etkiler gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan küçük bir çalışmada 80 mg atorvastatin tedavisiyle 24 saat içinde endotel fonksiyonlarında iyileşme ve statin kesildikten 30 gün sonra ise endotel fonksiyonlarının tekrar bozulduğu izlenmiştir. Bu çalışmada görülen etki statinlerin diğer etkilerinden bağımsız olarak serum kolesterol ve hsCRP düzeylerinin düşmesinden çok önce, tedavinin 2. günü başlamıştır. Uzun dönem statin tedavisinin ateroskleroza olan hastalarda da endotel fonksiyonlarına olan etkileri araştırıldığında da bu olumlu etkilerin kısa süreli değil sürekli olduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur. Epikardiyal koroner arterlerdeki asetilkolinle indüklenen vazokonstriksiyonu test etmek için, sadece diyet, LDL düşürücü rejim (Lovastatin ve kolestiramin) ve LDL düşürücü ve antioksidan rejim (Lovastatin ve probukol) olmak üzere hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1 yıl boyunca izlenmiştir. Vazokonstriktör cevapta en fazla iyileşme LDL düşürücü ve antioksidan rejimde izlenmiştir(5).

Son yıllarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilen diyabette ise statin tedavisinin benzer yararlı endotel bağımlı vazodilatasyon etkisi görülse de çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir. Simvastatin ve atorvastatin ile yapılmış

olan çalışmalarda tip 2 diyabette endotel bağımlı vazodilatasyonda statin tedavisinin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (6). Ancak bunun yanında diğer bir çalışmada atorvastatinin tip 1 diyabetik normokolesterolemik geçen hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonu anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (7). Bu çelişkili sonuçların statin dozundaki değişiklikler, çalışma dizaynı, hasta seçimi, ek tedaviler ve endotel fonksiyonunu ölçen teknoloji ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür.

### **2. 1. 2. Nitrik Oksit Biyoyararlanımının Arttırılması**

Daha önce de belirtildiği gibi endotel fonksiyon bozukluğunun en önemli özelliklerinden biri de endotel kaynaklı NO sentezinin, salınımının ve aktivitesinin bozulmuş olmasıdır. Endotelyal NO'in önemi aterojenik proçesin birçok basamağını inhibe etmesinden dolaydır. Endotel kaynaklı NO, damarlarda vazodilatasyonu sağlar, trombosit agregasyonunu ve damar düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder ve endotel lökosit ilişkilerini düzenler (8,9). Aterojenik süreçte önemli olan süperoksit anyonu gibi serbest radikaller aynı zamanda nitrik oksiti inaktive eder ve nitrat toleransına, vazokonstrüksiyona ve hipertansiyona sebep olurlar (10). Statinler kolesterol üzerinden değil de başka bir mekanizma ile spesifik olarak endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin down regülasyonunu engellerler. Bu enzim L-arginin' den nitrik oksit oluşmasını katalize eden enzimdir (11). Asıl etki mekanizması olarak statinler eNOS enziminin mRNA yarı ömrünü uzatarak eNOS ekspresyonunu arttırırlar (12). Statinlerle bu enzimin aktivitesinin artmasıyla beklenebileceği gibi vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu, ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunda azalma meydana gelir. Statinlerin ayrıca, hipoksi ve okside LDL varlığında eNOS aktivitesini tekrar arttırdığı gösterilmiştir yani oksidatif stres altındayken de enzim aktivitesinin devamlılığını sağlamaktadırlar (13). Statinler ayrıca doku tipi plasminojen aktivatörü (14) ekspresyonunu arttırırlar ve kuvvetli bir vazokonstrüktör ve mitojen olan endotelin-1' in ekspresyonunu inhibe ederler (15). Böylece statinler endotel üzerinde birçok yararlı etkiye sebep olurlar ve aterosklerotik risk faktörleri varlığında endotel



disfonksiyonu birçok mekanizmayla azaltırlar.

### **2. 1. 3. Antioksidan Etkiler**

Geçmiş çalışmalarda antioksidanların koroner arter hastalığında kanıtlanmış koruyucu etkilerinin bulunmaması aterosklerozda oksidasyon teorisinin değerini azaltmamaktadır. Antioksidan tedavinin yararının gösterilememiş olması yetersiz doza, tedavi süresine veya kullanılan antioksidanın tipine bağlı olabilir (16). Ancak asıl önemli olan ilginin akut olaylara ve statinlerin erken etkilerine çekilmesidir ve aterosklerozda oksidatif stresin rolüne daha çok eğilinmelidir. Aterogenezde okside LDL'nin merkezdeki rolüne bakılırsa, statin tedavisinin kanıtlanmış antioksidan etkileri asıl merak uyandıran konu olmaya devam edecektir. Okside LDL'nin eNOS üzerindeki inhibitör etkilerini geri çevirmesine ek olarak, statinler, invitro ve eksvivo olarak LDL üzerinde direkt antioksidan etkilere sahiptir (17,18). Atorvastatin'in hidroksi metabolitleri, hem LDL hem VLDL hem de HDL'nin oksidasyonunu inhibe eder, ayrıca serbest radikalleri çöpçü gibi toplama yeteneğine sahiptir ki bunun da lipoprotein oksidasyonunun inhibisyonuna katkısı bulunur. Statinler ayrıca makrofaj CD36 aktivitesini azaltırlar. CD36 okside LDL için tanımlanmış bir reseptördür (19,20).

Okside LDL partikülleri negatif yüklüdür ve sitotoksiktirler. Familial hiperkolesterolemisi olan hastalarda 40 mg/ gün simvastatin tedavisi 3, ve 6. ayda elektronegatif LDL oranını anlamlı olarak azaltmıştır. 6 aylık simvastatin tedavisi boyunca, elektronegatif LDL' ye olan kolesterol transportu miktarı sürekli olarak azalmıştır (Toplamda %60). Kolesterol düzeylerindeki bu değişiklikler birinci aydan itibaren belirginleşmeye başlamıştır (20). Gelecekte, erken antioksidan etkilerin uzun dönemde klinik olarak faydalı olacağını gösterilmesiyle, statinlerin ayrı bir endikasyonla ve özellikle erken yararlı etkileri sebebiyle iskemik kalp hastalıklarında erken dönemde kullanılacağı beklenmektedir.

### **2. 1. 4. Antiinflamatuvar Etkiler**

Statinlerin son yıllarda en çok ilgi çeken özelliklerinden birisi de sadece

kardiyovasküler hasta grubunda değil diğer birçok sistemde de yararlı olabilecek antiinflamatuvar etkileridir. Kronik inflamasyonun uzun yıllardır ateroskerozla beraber olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve ateromda monosit, makrofaj ve T lenfositlerin bulunmasıyla karakterize oldukça kompleks bir inflamatuvar süreçtir. İnflamasyonun artmış serum belirteçleri; CRP, Interlökin-6, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve serum amiloid A proteini artışı, ilk ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylar için risk artışıyla ilgilidir (21). Bu belirteçlerden en çok çalışılanı CRP olup; CRP'nin gelecek olayları göstermede en kuvvetli öngörücü olarak durması CRP düzeyleriyle hastalardaki klinik yararların ilişkisini netleştirme isteğini uyandırmıştır.

CARE çalışmasında, 708 post-infarkt hastada, CRP ve serum amiloid A proteini (%90) yüksek olan hastalarda, bu proteinleri yükselmemiş olan hastalara göre daha yüksek risk bulunduğu ve pravastatin tedavisinden daha fazla fayda gördükleri gösterilmiştir (21). Her iki grupta da tekrarlayan olayların rölatif riski, plaseboya göre %54 ve %25 olarak azalmıştır. Dikkat edilecek nokta, başlangıçta her iki grupta da plasma lipid ve lipoprotein profillerinin birbirine yakın olmasıdır. CARE çalışmasından elde edilen bir diğer sonuç ta pravastatinle uzun dönem tedavinin post-infarktüs hastalarında CRP düzeylerini düşürdüğünün gösterilmiş olmasıdır(23). Bazal CRP seviyelerinin tedavi ve plasebo gruplarında birbirine yakın olmasına rağmen, ortalama CRP düzeyi 5 yıl sonunda, pravastatin grubunda, plasebo grubuna göre %21,6 daha düşük bulunmuştur. CRP düzeylerindeki bu değişiklikler, pravastatinin LDL kolesterolü düşürücü etkisinden bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Diğer bir çalışmada da, kombine hiperlipidemisi olan hastalarda hsCRP düzeyleri üzerinde pravastatin, simvastatin ve atorvastatinin 6 haftalık üçlü çapraz çalışması düzenlenmiştir (24). Her üç ilaç ta eşit etkileri olan dozlarda LDL kolesterol üzerinde yakın etkiler göstermişler ve ortalama hsCRP düzeylerini anlamlı olarak düşürmüşlerdir (Pravastatin %20, simvastatin %23, atorvastatin %28). Daha yakın zamanlı bir çalışmada simvastatinin CRP'yi 14 günde düşürdüğü gösterilmiştir (25). Bu durum akut

koroner sendromlarda statinlerin erken başlanması muhtemel yararlarını göstermesi açısından önemlidir. Ancak, ileri klinik çalışmalar yapmadan, hsCRP düzeylerinin düşürülmesinin, statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak klinik yararı olup olmadığı konusunda kesin bir karara varma güçtür.

Statinlerin ayrıca inflamatuvar süreçte önemli rol oynayan adezyon molekülleri ve kemoatraktanlar üzerinde de etkileri vardır. Aterojenik süreçte erken bir basamak olan monositlerin endotele adezyonunu ve subendotel bölgeye geçişini, adezyon molekülleri ve kemotaktik molekülleri inhibe ederek azaltırlar. Statinlerin, ICAM, E-selectin ve P-selectin düzeylerinin azalttığı gösterilmiştir (26). Bütün bu etkilerin henüz klinik yararları açık olarak gösterilememiş olmasına rağmen olumlu etkiler olduğuna inanılmaktadır.

### **2. 1. 5. Aterom Plak Stabilizasyonu**

Akut koroner sendromların major sebebi plak rüptürüdür. Aterosklerotik lezyon, lipid çekirdekte yüksek trombojenik materyal içerir ve lipid çekirdek kan akımından fibröz bir başlık ile ayrılmıştır. Fibröz başlığın ana bileşeni kollajendir ve başlığın gerilme kuvvetinden sorumludur. Makrofajların kollajen içeren fibröz başlığı yıkabilme yeteneği olduğu için, aterosklerotik plakların gelişmesinde ve sonraki stabilitesinde önemli rolleri vardır. Fibröz başlıkta fissürleşme, erozyon ve ülserasyon, genellikle hassas omuz bölgesi adı verilen, fibröz başlığın arteriyel duvarla birleşim yerinden plak rüptürüne ve izleyen tromboze sebep olur (27). Gerçekte plak rüptürü en fazla makrofajlardan zengin bölgelerde olmaktadır (27). Aktive edilmiş makrofajlar tarafından matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi proteolitik enzimlerin sekresyonuyla fibröz başlık zayıflamaktadır. Zayıflamış fibröz başlık plak instabilitesi, rüptür ve izleyen tromboza sebep olur ve sonuçta akut koroner sendrom gelişir (27).

Statin verilmesiyle serum lipidlerindeki azalma, plak boyutunda küçülme yaparak veya lipid çekirdeğin fizikokimyasal özelliklerini değiştirerek plak stabilizasyonuna katkıda bulunabilir. Ancak önceden de belirtildiği gibi lipidlerin

azalmasıyla oluşan plak boyutundaki azalma uzun süre almaktadır ve angiografik olarak değerlendirildiğinde çok az bir değişim gözlenmiştir (28). Dolayısıyla statinlerle gözlenen klinik yararlar lipid düşürmenin dışında, kolesterolden bağımsız bir etkiyle olmalıdır.

Gerçekte, statinlerle gözlenen klinik yararlar, daha çok makrofaj toplanmasını azaltmak ve aktive olmuş makrofajlar tarafından MMP gibi proteolitik enzimlerin üretiminin inhibisyonuyla olmaktadır (29). Statinlerin makrofajlar üzerindeki etkileri tedavinin başlangıcında erken dönemde gözlenir. Sonuçta statinlerin plak stabilizasyonuna olan etkileri tek bir yönden değil, lipidlerde, makrofajlarda ve MMP gibi proteolitik enzimlerdeki azalmadan dolayı olmaktadır (30). Statinlerin bu etkileri plağın rüptüre olma eğilimini azaltarak akut koroner sendromların insidansını azaltabilir.

Gerçekten de MIRACL çalışmasında akut koroner sendrom sonrası erken dönemde verilen statin tedavisinin tekrarlayan iskemiye azalttığı gösterilmiştir (31).

## **2. 1. 6. Endotelial Progenitor Hücre Stimülasyonu**

Endotelial progenitor hücreler, iskemik zedelenmenin tamirinde önemli rol oynayan hücrelerdir. İn vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen bilgilerden, statinlerin en az vasküler endotelial büyüme faktörü kadar endotelial progenitor hücre ayrışmasında etkili olduğu gözlenmiştir (32). Statinler dolaşan endotelial progenitor hücre sayısını artırırlar ve bu hücrelerin iskemik alana ulaşmasını potansiyelize ederler. Kanıtlanmış stabil koroner arter hastalarında, 4 hafta atorvastatin tedavisi birinci haftadan itibaren dolaşan endotelial progenitor hücre miktarının 1,5 katına çıkması ve dört hafta sonunda 3 katına çıkmasıyla sonuçlanmıştır (33). Bir fare modelinde yapılan bir çalışmada endotelial progenitor hücreler, kök hücre faktörü ile mobilize olmaktadır ve granülosit koloni stimüle edici faktör ile infarkte kalbe yerleşmişlerdir ve kısmen tamir ederek mortaliteyi %68 oranında azaltmışlardır (34).

## **2. 1. 7. İmmunosupresif Etki**

Bir çalışmada kardiyak transplantasyon sonrası standart antirejeksiyon ilaçlarına (siklosporin, prednisone ve azatiopurin) pravastatin eklenmesiyle, 12 ayda, kontrol grubuna göre rejeksiyon frekansı anlamlı olarak azalmışken (35,36) sağkalım artmıştır (%94 - %78) (37). Diğer bir çalışmada ise 4 yıllık izlerde sadece diyet ile karşılaştırılan simvastatin ve diyet tedavisi (antirejeksiyon ilaçlarına ek olarak), anlamlı olarak sağkalımı arttırmıştır ve akseler greft hastalığının insidansını azaltmıştır (38). Yakın zamanda, atorvastatin, lovastatin ve daha az olmak üzere pravastatinin insan endotelyal hücrelerinde ve makrofajlarında gama interferon ile indüklenen MHC-II'yi azalttığı gösterilmiştir (39). Dikkat edileceği gibi, giderek artan kanıtlarda, statinlerin immunomodülatör olarak rol alabileceği ve organ transplantasyonu ve immunosupresyon gereken diğer durumlarda kabul edilebilir ilaçlar olacağı işaret edilmektedir.

## **2. 2. Osteoartrit Hakkında Genel Bilgiler**

Osteoartrit dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir. Hastalık sıklıkla ağırlık taşıyan eklemleri özellikle dizleri etkilemektedir.

Osteoartrit sinovyal eklemlerin en sık rastlanan hastalığıdır. Eklem kıkırdağının mekanik yüklenme sonrası yavaş dejenerasyonu nedeni ile olur ve non inflamatuvar özelliktir. Yaşlanmayla birlikte görülen primer dejeneratif tip ve bilinen başka bir hastalık ve eklem mekaniği bozukluğuna bağlı gelişen sekonder tipleri vardır. Hastalar doktora ilk olarak genelde ağrı şikayati ile gelirler. Hastalık aktiviteyi ve çalışma gücünü kısıtlayıcı özelliği ile önem kazanır.

Eklem dejenerasyonu; günümüzde önlenemeyen ancak medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri ile ilerlemesi kısmen durdurulabilen ve özellikle ileri yaşlarda yaygın olarak gözlenen bir bozukluktur.

Etyolojisinde kıkırdağın beslenmesini etkileyen faktörler, enfeksiyonlar, mikrotravma, aşırı kilo alımı ve heredite rol oynamaktadır.

Sinovyal eklemlerin eklem yüzleri eklem kıkırdağı ile kaplıdır. Bu yapı uzun kemiklerin ucundaki sekonder ossifikasyon merkezi tam olarak kemikleşmeden önce ayrı bir anatomik yapı olarak ortaya çıkmaz. Bu zamana kadar eklem

kıkırdağı aynı zamanda interstisyel büyümeye de katılır.

Patogenezinde sırası ile; etyolojik ajanın etkisi ile oluşan kıkırdak hasarı, buna bağlı matriksde bozulma, synovitis gelişimi, inflamatuvar mediatörler ve yıkıcı enzimlerin ortama salınması ve bunun yol açtığı matriks hasarında artış, kıkırdakta yarıma, parçalanma, erozyon gelişimi ve sonuç olarak da osteoartritis gelişimi izlenir.

Osteoartrit etiyolojik sınıflaması idiyopatik ve akkiz olarak ikiye ayrılır. Akkiz olanlar İnflamatuvar ( Septik Artrit, Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematozis, Ankilozan spondilit, Psöriatik Artrit, Jüvenil romatoid Artrit, Reiter sendromu, İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili Artrit), Metabolik (Hemokromatozis, Akromegali, Okronosis, Gaucher, Kalsiyum kristal artropatisi ), Travmatik ( Eklemi ilgilendiren travma, Ekleme ulaşan kırık, osteonekroz, Menisektomi gibi cerrahi işlemler, Ön çapraz bağ rüptürü, Mesleki kronik zedelenmeler), Anatomik ( Femur başı epifiz kayması, Epifizyal displazi, Perthes hastalığı, Doğumsal kalça çıkığı, Hiperlaksisite, Ligamantöz instabilite, Bacak boyu eşitsizliği) olarak ayrılmaktadır.

Osteoartrit tedavisinde amaç ağrıyı kontrol etmek ve eklem fonksiyonunu sürdürmektir. Osteoartrit tedavisinde farmakolojik olmayan, farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemleri tek başlarına veya kombine halde kullanılmaktadır. Hastaların tedavisi için ilk tercih edilen yöntemler farmakolojik olmayan yöntemlerdir. Bu yöntemlerden en sık kullanılanlar; hasta eğitimi, aktivite düzenlenmesi, egzersiz, kilo verme, fizik tedavi, destek aleti, lateral yükseklikli tabanlık gibi splintlerdir. Farmakolojik tedavi olarak asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (NAA), intraartiküler kortizon ve hyaluronik asit (HA) uygulanması, cerrahi tedavi olarak artroskopik eklem debrütmanı, osteotomiler ve arthroplasti gibi metodlar uygulanmaktadır. Arthroplasti hastalığın terminal dönemi için rezerve edilir (42, 43, 44).

Asetaminofen, tedavide kullanılacak başlangıç farmakolojik ajan olarak önerilmektedir (43). Özellikle NAA'lar geniş çapta kullanılmakta olup ağrının azaltılmasında oldukça etkilidirler. Ancak bu ajanlar hastaların bir bölümünde

gastrointestinal sistemde kanama ve ülser gelişimi gibi istenmeyen yan etkiler oluşturabilmektedir.

İntraartiküler kortizon enjeksiyonu, semptomların hızla gerilemesine neden olmakta ancak osteokartilojinöz dokuda dejeneratif değişiklikleri de arttırabilmektedir. Bu yan etkinin ortadan kaldırılabilmesi amacı ile intraartikuler olarak kortizon ve HA aynı anda uygulanmaktadır. Ancak HA uygulanmasının eklem üzerindeki etkisinin ne olduğu konusunda günümüzde henüz fikir birliğine varılamamıştır. HA'nin eklem üzerinde biyokimyasal ve hücresel düzeyde rolü vardır. HA bu rolünü makromoleküler çatısı ile sinovyal sıvıya viskoelastik özellik kazandırarak ve dejenere olmuş eklem kıkırdığında rejenerasyonu sağlayarak gösterir.

### **2. 2. 1. Normal Kıkırdak Histolojisi**

Bağ dokusunun özelleşmiş şekli olan kıkırdak, kıkırdaklar ile çok miktarda lif ve temel madde içeren ekstrasellüler matriksten oluşur. Kıkırdak dokusu glikoaminoglikan ve proteoglikanlarla zenginleştirilmiş ekstrasellüler matriksi ile özellik kazanır. Bu makromoleküller ile kollajen ve elastik lifler arasında iletişim vardır.

Mikroskopik incelemede eklem kıkırdığı, amorf ana madde içinde yer alan kollajen fibriller ve kıkırdak hücrelerinden oluşur. Matriks bileşenlerinin kompozisyonundaki farklılıklar üç tip kıkırdak oluşumuna yol açar. Bunlar hyalin, elastik ve fibröz kıkırdaktır (45 ).

### **2. 2. 2. Hyalin Kıkırdak**

En sık rastlanan kıkırdak tipidir ve çoğunu Tip II kollajen oluşturur. Vücutta epifizyal plakta, eklem yüzlerinde, solunum yolu duvarlarında ve kostaların sternumla birleşme yerlerinde bulunurlar. Hyalin kıkırdığın kuru ağırlığının % 40'ını amorf intercellüler madde içine yerleşmiş kollajen oluşturur. Matriksin % 68-70'ini su, % 13-15'ini Tip II kollajen, % 7-10'unu proteoglikan ve % 1.5'ünü da diğer kollajenler oluşturur. Kıkırdak proteoglikanları, kıkırdakin 4- sülfat, kıkırdakin 6-

sülfat ve keraton sülfat içerir. Proteoglikanların 200 kadarı kovalent bağ olmaksızın hyaluronik asidin uzun molekülleri ile ilişki kurarak proteoglikan kümelerini oluşturur. Kıkırdak matriksinin önemli bir parçası da kondronektindir ve bu makromolekül, kıkırdaklerin matriks kollajenine yapışmasını sağlar.

Eklem kıkırdağı mineralinsiz ve mineralize olmak üzere iki zona ayrılır.

Mineralinsiz Zon;

1. Süperfisyel tanjansiyel zon (Zon I): En yüzeyde yer alan eklem boşluğuna komşu zondur. Hücreler yassılaştırmış durumdadır ve kollajen liflerle beraber uzun aksları eklem yüzüne paralel olacak şekilde dizilirler. Bu zonda kollajen ve hücrelerin ara maddeye oranı göreceli olarak daha yüksektir.
2. Transizyonel (Geçiş) zon (Zon II): Hücreler daha seyrek ve daha yuvarlak şekilde görülürler.
3. Radial zon (Zon III) : Tüm eklem kıkırdağının 2/3'ünü oluşturan en geniş zondur. Bu zonda hücre boyları uzar ancak dizilim eklem yüzüne dik olacak biçimdedir.
4. İrregüler kalsifiye zon (Zon IV): Subkondrial kemiğe en yakın, dolayısıyla eklem boşluğuna göre en derinde yer alan zondur. Hücresel dizilim radial zonda olduğu gibidir. Bu tabaka subkondral kemiğe sıkıca tutunur.

Kıkırdağın kalınlığı değişkendir. Genellikle yük taşıyan eklemlerde en kalındır. Konveks eklem yüzlerinde en kalın, konkav eklem yüzlerinde de periferde en kalın olacak şekilde yer alır. Eklem kıkırdağının yüzü mükemmel tarzda düzgün değildir. Eklem hareketi esnasında yüzeylerin kolayca kayabilmesi için lubrikasyona gerek vardır. Eklem içinde yer alan sinovyal membranın salgıladığı sıvı eklemden bu kayganlığı sağlar. Osteoartritlerde farkedilebilen en erken değişiklik, Zon I'de ve kollajen fibrillerin oluşturduğu yarım daireler boyunca yarılmalardır. Eklem kıkırdağının sematik yapısı şekil 1 de görülmektedir.

Kıkırdak dokusu, kan damarları, lenfatikleri ve sinir uçlarını içermez. Beslenmesi sinovyal sıvıdan difüzyonla olur. Ana kaynak sinovyal sıvı iken az bir miktar subkondral kemik periferinde yer alan vasküler yapılardan (Hunter'in sirküler



vasküler yapıları) diffüze olur. Bu eklem sıvısına sinovyal hücreler tarafından aktif olarak salgılanan hyaluronik asit eklenir ve sıvının visköz karakterini verir. Sinovyal sıvı açık saman sarısı renkte hafif alkali, protein içeriği plazmadan biraz daha az, ancak albümin/globülin oranı daha az hücre içerir ve bunların çoğu küçük lenfositlerdir.

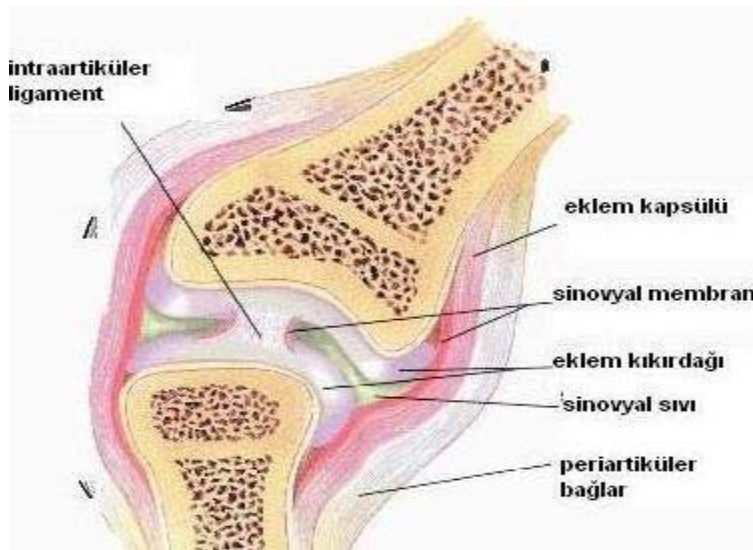
Eklem kıkırdağı dışındaki hyalin kıkırdaklar, perikondrium adı verilen kıkırdak büyümesi ve tamiri için şart olan yoğun bağ dokusundan yapılabir tabaka ile örtülüdür. Perikondrium Tip I kollajen ve çok sayıda fibroblast içerir. Perikondriumun iç tabakasındaki hücreler fibrablasta benzemelerine karşın kondroblasttır ve kolaylıkla farklılaşarak kıkırdakleri oluştururlar.

### 2. 2. 3. Elastik Kıkırdak

Yapısında Tip II kollajen fibriller ve hyalin kıkırdaktan farklı olarak demetler halinde bol miktarda elastik lif bulunur. Vücutta kulak sayvanında, östaki borusunda epiglottisde ve kuneiform kıkırdakta bulunur.

### 2. 2. 4. Fibröz Kıkırdak

Yoğun bağ dokusu ile hyalin kıkırdak arasında bir yapıya sahiptir. Simfizis pubis ve intervertebral disklerde bulunur.



Şekil 1. Kıkırdak dokunun yapısı

## 2. 2. 5. Eklem Kıkırdağı Dejenerasyonu Ve Rejenerasyonu

Dejeneratif artritte en erken ve primer değişiklik, kademeli bir şekilde oluşan eklem kıkırdağındaki dejenerasyondur. İlk değişiklikler, öncelikle ağırlık taşıyan veya basınca maruz kalan alanlarda olmasına rağmen, mekanik etkilere maruz kalmayan alanlarda da değişiklikler gözlenebilir.

Osteoartritlerde kıkırdak sentez aktivitesi ile lizozomal ve nonlizozomal enzim miktarlarında yükselme gözlenir. Bunun sonucu kollajen ve proteoglikanlarda dejenerasyon gelişir. Aynı zamanda inflamatuvar hücrelerde kıkırdak yüzeyinin bozulmasına yardımcı olurlar. Bu sırada endojen HA'in konsantrasyonu ve ortalama molekül ağırlığı ile sinovyal sıvının viskoelastik ve yağlayıcı özelliği azalır (46). Oluşan dejenerasyon ve kıkırdak beslenmesindeki bozulma, sonuçta hyalin kıkırdağın elastik özelliğinin kaybına ve kıkırdağın yük taşıma kapasitesinde azalmaya yol açar.

Dejenerasyonun şiddetine bağlı olarak kollajen fibrillerin düzlemi boyunca yarılmalar olur. Hafif dejenerasyonda, sadece eklem boşluğuna bakan yüzdeki tanjansiyel tabakalarda ve eklem yüzeyine paralel şekilde yarılmalar görülür. Yarılmalar daha derin olursa "fibrilasyon" görünümünü ortaya çıkar. Fibrilasyona uğrayan kıkırdağın aşınması ile yarıklar gelişir. Fibrilasyon genellikle eklem yüzüne dik oluşur ve bunun sonucu komşu kıkırdak hücreleri serbestleşir, dağılır ve bazen kaybolur. Aynı zamanda eklem yüzeyi papiller görünüm alır. Fibrilasyonun derinliği değişik boyutlarda olup bazen artiküler kıkırdağın sadece bir kısmı dejenerasyona, fibrilasyona ve destrüksiyona uğrar. Bunun sonucu sınırlı bir alanda kıkırdak incelmesi olur. Bu alanın karşısındaki eklem düzeyinde perikondrial aktivitede artış ve bunun sonucu aşırı kıkırdak büyümesi gözlenir. Sonuçta, irregüler eklem yüzü ile daralmış eklem aralığı meydana gelir. Bazen de fibrilasyon tüm eklem kıkırdağı boyunca ilerleyerek kıkırdağın tamamen ortadan kalkmasına ve kemik dokuların birbiriyle sürtünmesinesebep olur. Bu sürtünme sonunda etkilenen kemik dokusunda yoğunluk artar, trabeküller kalınlaşır ve kemik iliğinde daralma olur. Bu değişikliklerin aşama aşama meydana gelmesi ve başlangıçta eklem belli bir

alanında sınırlı kalması nedeni ile eklemden hareketlilik devam eder. Ayrıca eklem periferindeki kıkırdak ile eklem kapsülünün birleştiği alanda perikondrial aktivite artar. Yeni kıkırdak ve kemik oluşumu gözlenir. Bunun sonucunda kemik uçlarında genişleme irregüler ve nodüler yapılar (Heberden nodülü) ve osteofitler oluşur(42 ).

Dejeneratif eklem hastalıklarında sinovyal doku genellikle etkilenmez. Nadiren görülen sinoviyitis genellikle mekanik irritasyona bağlıdır.

Osteoartritte yük almayan alanlarda dahi kıkırdak matriksi dejenere ve kollajen lifler sarmal özelliğini kaybetmiş durumdadır. Liflerin çözülmesiyle kıkırdak dokuda fibrilasyon gözlenir. Yük alan kısımlardaysa subkondrial kemikteki kalınlaşma buna eşlik eder.

Osteoartritte kıkırdağın dört temel radyolojik patolojik değişimi vardır:

- 1 Eklem kıkırdağının kalınlığında azalma
- 2 Osteofit yapımı
- 3 Subkondrial skleroz
- 4 Subkondrial (metafizyal ) kistler

Hyalin kıkırdağın rejenerasyonu perikondrium tarafından gerçekleştirilir. Kıkırdak kırıldığında perikondriumdaki kondroblastlar, hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdağı meydana getirirler. Eklem kıkırdağında yeni kıkırdak oluşumu, kıkırdağın derin kısımlarında yoğun olan kıkırdakler tarafından yapılır. Eklem kapsülüne ulaşan periferik lezyonlar veya subkondrial kemiğe uzanan santral lezyonlar hemen fibröz doku ile doldurulurlar. Subkondrial kemikte oluşan skleroz, üzerindeki kıkırdağın fonksiyon ve yapısında değişiklik yaparak mikrofraktürlere yol açabilir.

Osteoartritte eklem kıkırdağının çok sınırlı bir tamir kapasitesi vardır. Bu iki değişik mekanizmayla olur:

- 1 İntrensek tamir: Kıkırdakler proliferer olur, sayıca çoğalır ve ara madde salgılayarak tamirini gerçekleştirirler. Bu şekilde gelişen tamir ancak parsiyel kıkırdak defektlerinde olur ve gerçek anlamda yeni hyalen kıkırdak yapımıyla sonuçlanır.

2 Ekstresek tamir: Kıkırdak dokunun tam kat defektlerinde subkondrial kemikte kanama olur, organize olan hematoma metaplaziye uğrayarak fibröz kıkırdak doku yapar. Bu yapı hyalen kıkırdağa göre daha frajil ve yük taşıma kapasitesi çok daha azdır.

Bu sınırlı tamir kapasitesi nedeniyle kıkırdakta büyük bir defekt olduğu zaman bunun tamiri pratik olarak mümkün değildir. Osteoartritte ise kıkırdak hasarının mekanizması normal bir eklem kıkırdağındaki doku defektlerinden çok daha karışık dejenerasyon süreçlerini içerir. Normal koşullarda kıkırdak doku da tıpkı kemik gibi bir yıkım ve yeniden yapım süreci içindedir. (Turn-over) Matriksin yıkım ve yeniden yapımı katabolik ve anabolik medyatörler tarafından yönetilir. Bu düzende insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) anabolik tarafta yer alır ve IGF -1 intraartiküler verilmesi ile osteoartrit süreciniyav aşılabildiği deneysel olarak gösterilmiştir. Tümör büyüme faktörü (TGF)'de kıkırdaklerde mitojenik etki gösterir ancak dokunun cevabı yaş ile azalmaktadır. TNF ve IL-1 ise katabolik medyatörlerdendir. Osteoartritte bu dengenin anabolik mediatörlere verilen cevapta bir azalma sonucu doku yıkımında bir artışla sonuçlandığı kabul edilir.(43 )

TNF- alfa iltihabın devamını sağlar, başka sitokinlerin serbest kalmasını teşvik eder ve böylece ilave savunma hücrelerini de harekete geçirir. Kıkırdağı ile romatizmaya bağlı olarak değişime uğramış dokuların sınırında özellikle yüksek miktarda bulunmaktadır.

İnterlökin-1 kıkırdak ve kemikteki hasarlardan sorumludur ve eklem bozulmasına neden olur. IL1'in doğal karşıtı vardır, IL1 Reseptör Antagonisti (IL 1Ra) kendisi İL-1'in etkilerini nötr hale getirmektedir. Sağlıklı bir dokuda İL-1 ile IL-1Ra dengede olurlar.

Osteoartrit sinovyal eklemlerin bir hastalığıdır ve bu nedenle sinovyal sıvısı olan tüm eklemler bu hastalığa yakalanabilir. En çok ellerde distal interfalangeal (DİP) ve 1. carpometacarpal(CMC) eklemi ayak parmakları birinci metatarsofalangeal (MTP) eklem, büyük eklemlerden diz, kalça bu hastalığa

yakalanır. Vertebraların sinovyal eklem özelliğinde olan posterior faset eklemleri bu hastalığa yakalanabilir.

Sitokinler kırkdak üzerine yıkıcı etkilerini bağışıklık sistemi hücreleri ile bağ dokusu hücrelerini teşvik ederek, vücudun kendine ait dokuları ile karşı karşıya gelmelerini sağlayarak ortaya çıkartırlar. OA'in oluşum mekanizmasında da eklem etkilenmesi ile sitokinlerden İL-1 ve TNF-alfa artmaktadır. Bunların her ikisi de bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından üretilir ve salgılanır.

TNF-alfa iltihabın devamını sağlar, başka sitokinlerin serbest kalmasını teşvik eder ve böylece ilave savunma hücrelerini de harekete geçirir .

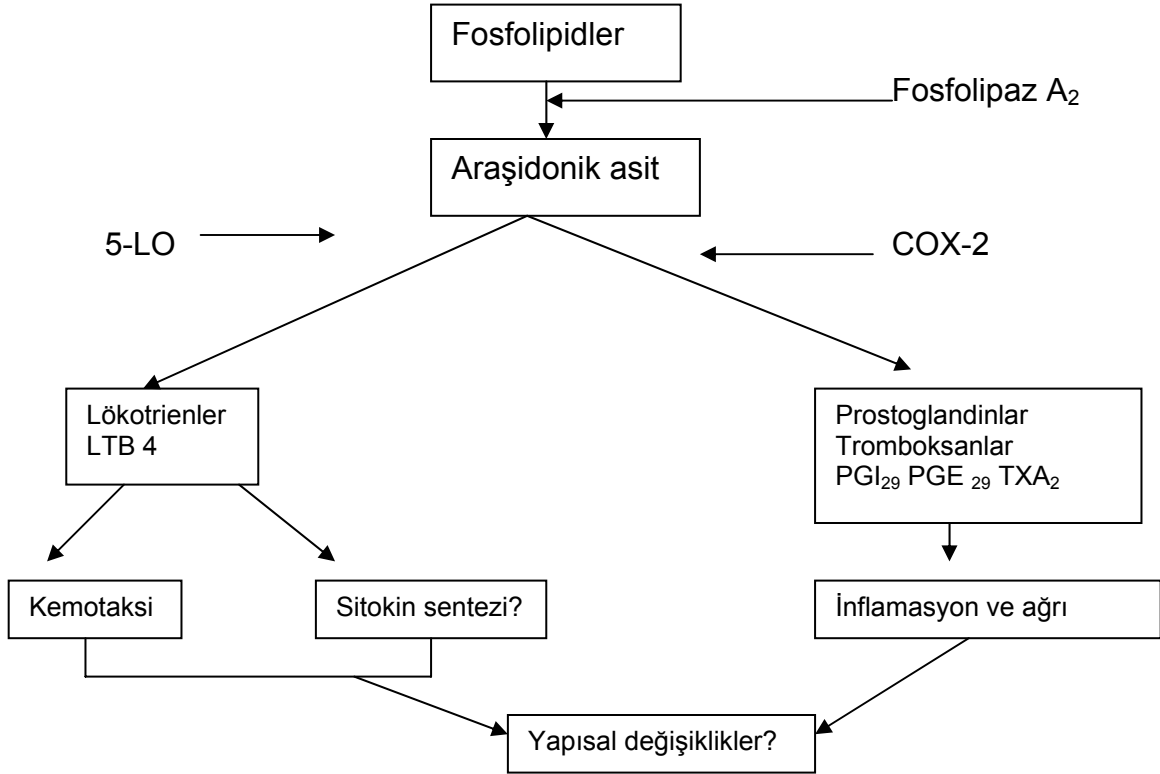
İL-1 kırkdak ve kemikteki hasarlardan sorumludur ve eklem bozulmasına neden olur. İL -1'in doğal karşıtı İL-1-Reseptör Antagonist (İL-1-Ra) dir. Kendisi İL-1'in etkilerini nötr hale getirmektedir. Sağlıklı bir dokuda İL-1 ile İL-1-Ra dengede olurlar. OA'de İL-1-Ra miktarı İL-1'in etkilerini kaldırmak için yetersiz kalmaktadır ve eklem yıkımı devam etmektedir.

OA'de en önemli patoloji, kırkdak harabiyetidir. İnflamatuvar süreç açısından bakıldığında, kırkdakler inflamatuvar olayı başlatacak potansiyele sahiptir. OA'de yüksek saptanan sitokinler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. OA'te yüksek saptanan sitokinler

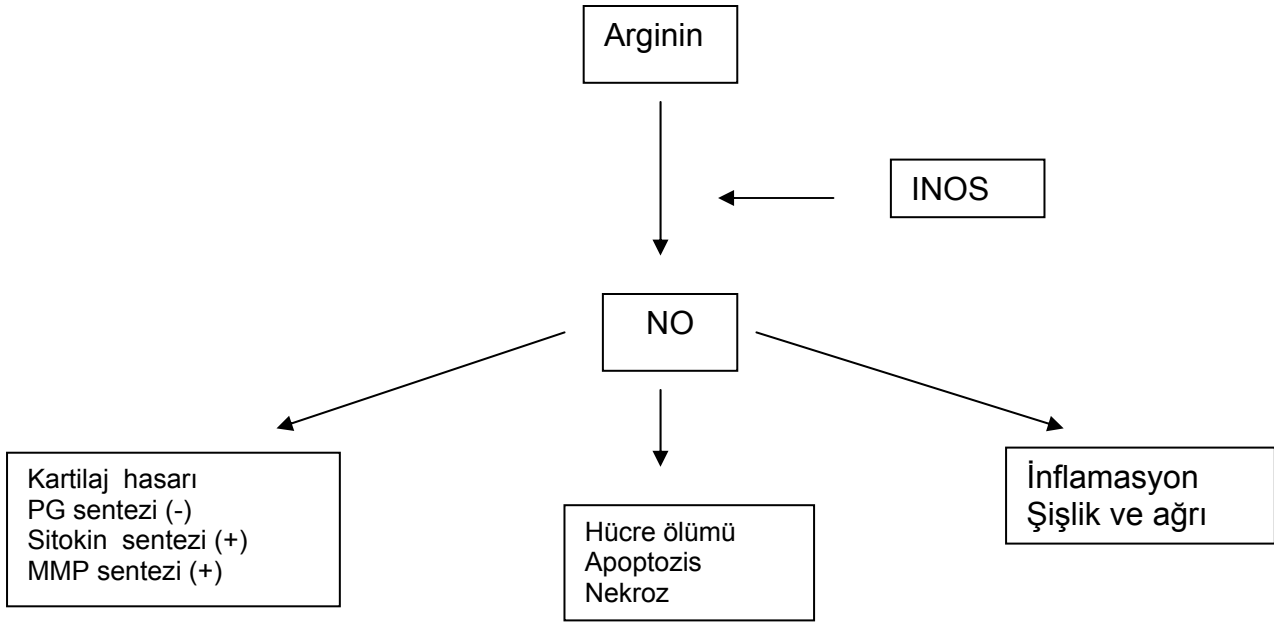
- Proinflamatuvar / Katabolik sitokinler: TNF-alfa, İL -1 , LIF, İL-17
- Anabolik sitokinler: IGF-1, TGF-beta, FGF, BMP
- Anti- inflamatuvar / inhibitör sitokinler: İL-4, İL-10, İL-13, İL-1 Ra
- Regülatuvar sitokinler: İL-6, İL-8

Proinflamatuvar sitokinlerin artması, harabiyetin daha fazla olacağı anlamına gelir. Kırkdakler pro-inflamatuvar sitokinleri salgırlar. Kırkdakler kendi salgıladıkları proinflamatuvar sitokinlerden İL-1 beta varlığında fosfolipaz A2 ve COx-2 indüksiyonu ile PGE2 sentezleme potansiyeline sahiptirler. PGE2'nin OA'de etki mekanizması Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2 PGE<sub>2</sub>'nin OA patogeneğinde rolü

İL-1 beta ve TNF- alfa OA'in patolojik proçesi ile yakından ilgilidir. TNF $\alpha$  başlangıçta daha etkin iken, esas sorumlu İL-1 beta 'dır. İL-1 inflamasyonlu eklemdaki mononükleer hücreler (sinovyal hücreler) tarafından üretilir ve kıkırdaklar tarafından sentezlenir.



Şekil 3. Osteoartritte iNOS'un rolü

OA'li hastaların sinovyal sıvılarında İL-6 ve İL- 8 yüksek saptanır. Hem inflamatuvar hem de inhibitör mediatörlerin salgısını artırdıkları için regülatuvar sitokinler olarak bilinirler.

OA patogenezinde üzerinde durulan diğer bir mediyatör nitrik oksittir. İL-1 beta'nın izole kıkırdaklarda İNOS ekspresyonunu artırdığı ve NO'in proteoglikan ve kollajen II biyosentezini inhibe ettiği saptanmıştır. Osteoartritte İNOS'un rolü şekil 3'de gösterilmiştir. NO ayrıca MMP aktivitesini artırır, İL-1Ra sentezini inhibe eder ve kıkırdak apoptozunu indükler .(58)

OA patogenezinde diğer bir önemli konu, proteinazlardır. Osteoartritte saptanan proteinazlar Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. OA'te saptanan proteinazlar

Metalloproteinazlar

Kollajenazlar: MMP-1, MMP- 8, MMP-13

Gelatinazlar: MMP-2, MMP-9

Stromelisinler: MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11

Membran tip: MMP-14

Agrekanazlar

Disinterin ve metalloproteinaz tip: ADAM-TS4, ADAM-TS5

Diğer proteinazlar

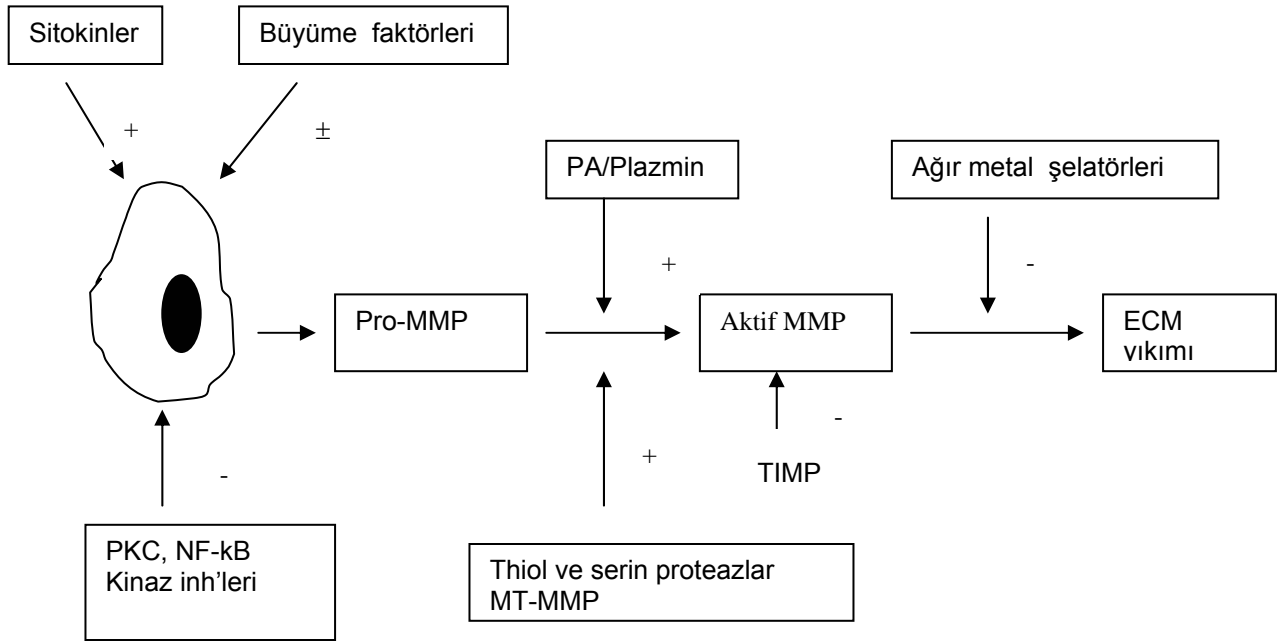
Elastaz

Katepsinler: B, D, G, L

Koagülasyon sistem proteinazları

Bunların her biri kartilajda farklı bir proteini parçalamaktadır. Proteinazlar normal morfogenez ve doku remodelingi için gereklidir. MMP'lar kartilajın parçalanmasında önemli rol oynarlar. Kollajenazlar doğal durumdaki kollajeni parçalarlar ve bu nedenle hız sınırlayıcı basamağı oluştururlar. OA'de MMP sentez ve sekresyonunu etkileyen faktörler Şekil 4'da özetlenmiştir.





Şekil 4. MMP sentez ve aktivitesini etkileyen faktörler

Kemik perspektifinden OA patogenezi Tablo 4 deki gibi özetlenmiştir.

Tablo 4. Kemik perspektifinden OA patogenezi

OA başlatıcı faktörler

Yaş, kilo, genler

Anormal kemik anatomisi

Anormal biyomekanik

Kemik matriksinden sağlanan faktörler, TGF

Osteoklast apoptozunun induksiyonu, Kemik turnoverinde artış

Doku tamir cevabı, Kemik turnover / tamir

Hafif inflamasyon ve ödem

Anjiyogenez ve osteoblast proliferasyonu

Sintigrafi ve MRG bulguları

Subkondral ödem, Diz ağrısı

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları etik kurulu onayı (karar no: 2006-06-6. Sayı no: B.30.2.GZP. 0.01.00.00.211/1076) alındıktan sonra araştırmada deney hayvanlarının, hazırlanması, araştırma süresince tüm bakımı ve deney hayvanlarından örnek alınması Fizyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Alınan örneklerden histopatolojik inceleme Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Araştırma 200–250 gram ağırlığında, genç erişkin dişi olan toplam 60 adet albino rat üzerinde yapıldı. Hayvanlar oda sıcaklığı 16- 20 °C, ışık periyodu 12 saat olacak şekilde ayarlanan metal kafeslerde tutuldu. Ratlar her grupta 30 rat olan iki gruba ayrıldı. Araştırma grubuna; Atorvastatin(1 mg/kg) standart rat yeminin içine katılıp, mikserden geçirilerek homojenizasyon sağlanıp pelet yem haline getirilip ratlara verildi. Kontrol grubuna standart rat yemi verildi.

**1.GRUP:** Yemlerine 4 ay süreyle 1 mg/ kg Atorvastatin peroral verilen ratlar Çalışma sonunda 40 mg ketamin anestezisi altında intra kardiyak olarak kanları alınıp diz eklemi dahil bacakları çıkarılan ratların servikal dislokasyonla ratların hayatına son verildi.

**2.GRUP:** Standart rat yemi ile beslenen ratlar çalışma sonunda 40 mg ketamin anestezisi altında diz eklemi dahil bacakları çıkarıldı. Servikal dislokasyonla ratların hayatına son verildi.

Bütün hayvanların araştırmanın başında ve sonrasında diz eklemlerinin hareket genişliği değerlendirildi. Hayvanlarda diz eklemlerinde kıkırdak doku da dejenerasyon olup olmadığını saptamak için sol ve sağ diz eklemlerinden preparat hazırlamak için % 10'luk nötral tamponlu formaldehit içinde patoloji laboratuvarına götürüldü.

### **3.1. Preparatın Hazırlanması**

Ratların dizlerinden alınan doku örnekleri tamponlanmış % 10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Daha sonra % 10'luk formik asitte 72 saat bekletilerek dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon işlemlerinden sonra eklem kıkırdağı ve sinovyal membran içeren 3 mm kalınlığında örnekler alındı. Dehidrate edilen bu örnekler parafine gömüldü. Daha sonra 4 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin boyaları ile boyandı.

### **3.2. Histopatolojik Değerlendirme**

Histopatolojik değerlendirme hastanemiz patoloji kliniğinde görevli 2 patolog tarafından beraber incelendi.

Statin ve standart rat yemi ile beslenen ratların diz eklemlerinden alınan örnekler histopatolojik olarak incelendi. Femur distal eklem yüzünden vertikal kesitler alındı. Alınan örnekler %10'luk formaldehitte fikse edildi, daha sonra dekalsifiye edildi. Rutin doku takip işleminden geçirildikten sonra 4µm kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik değerlendirmede, eklem kıkırdağındaki dejenerasyon varlığı ve şiddeti ile ilgili değerlendirme yapıldı. Hareket genişliği, zon 1 de fibrilasyon, zon 1 hasarı, zon 2 hasarı ve zon 3 hasarı olup olmadığına bakılarak değerlendirilme yapıldı.

## 5. BULGULAR

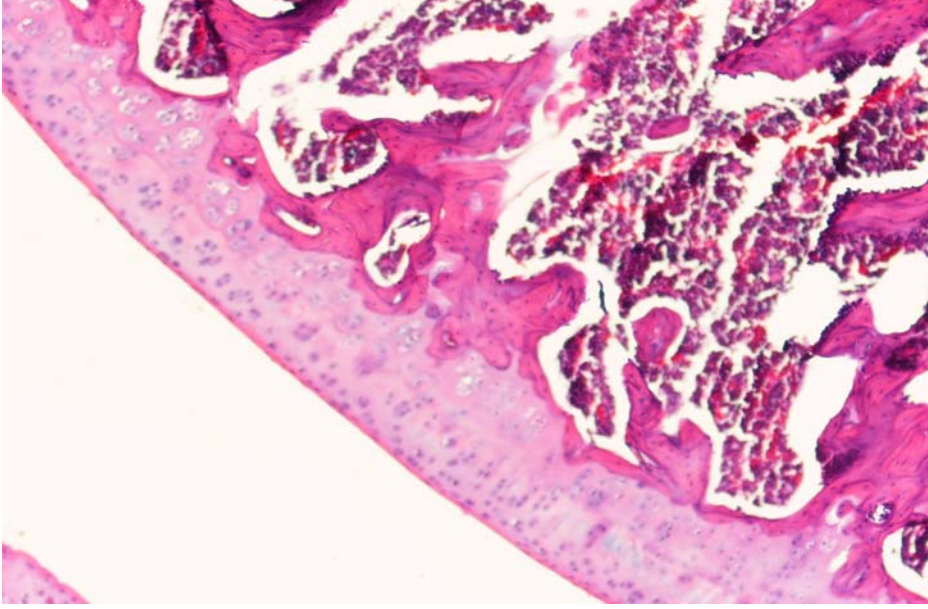
Hayvanlardan örnekleme yapılmadan önce hareket genişliği deney başlangıcına göre değerlendirildiğinde hiçbir hayvanın diz hareket kısıtlılığı olmadığı gözlemlendi.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede Zon 1'de fibrilasyon(Z-1-F), Zon 1 hasarı(Z-1-H), Zon 2 hasarı(Z-2-H), Zon 3 hasarı(Z-3-H) olup olmadığına bakıldı. Histopatolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi Tablo 5'de gösterilmiştir.

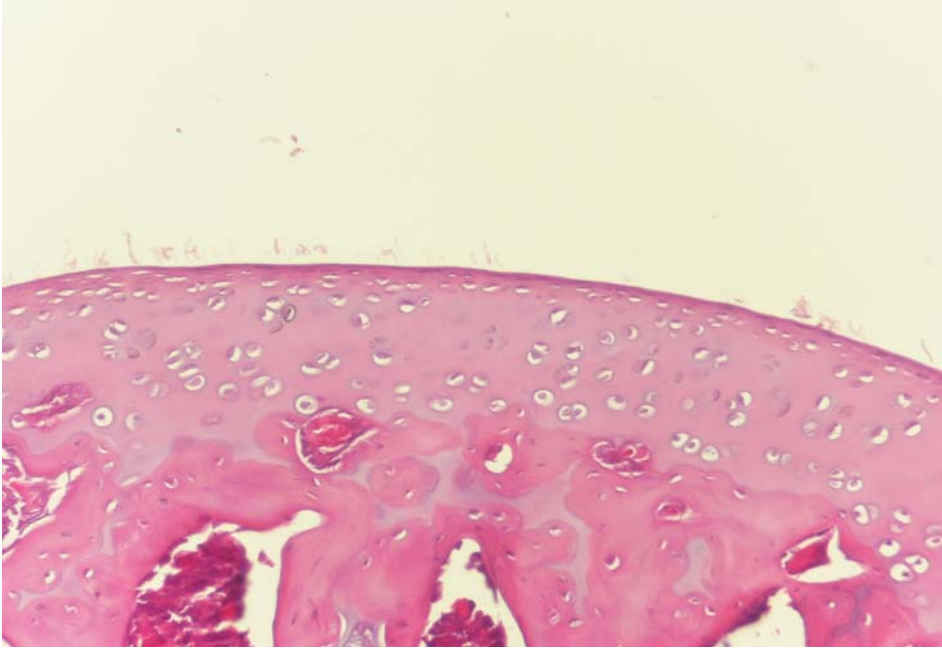
Tablo 5- Histopatolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi

|                 | Z- 1- F | Z- 1- H | Z- 2- H | Z- 3- H |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| Araştırma grubu | -       | -       | -       | -       |
| Kontrol grubu   | -       | -       | -       | -       |

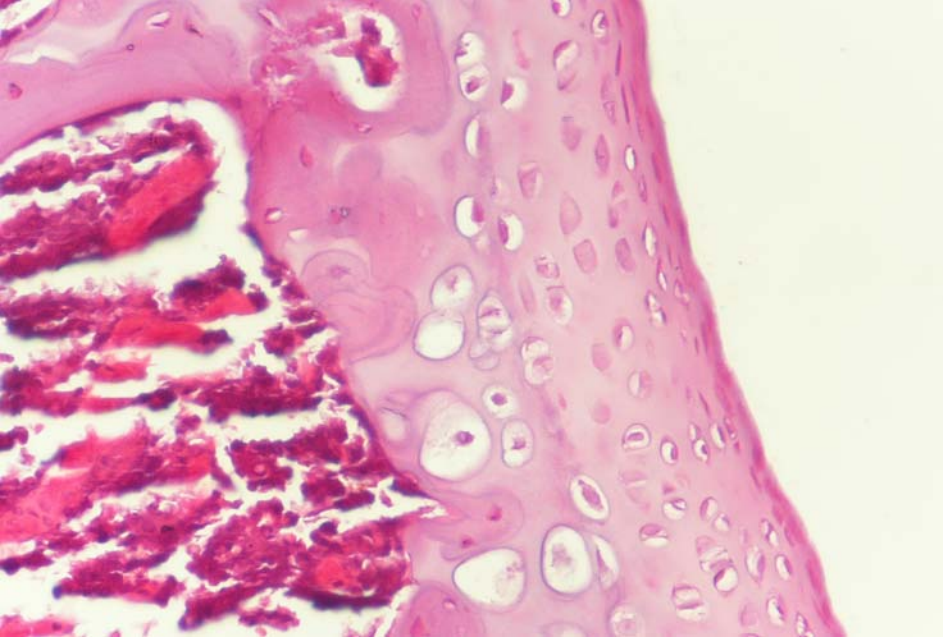
Tablo 2- de izlendiği gibi her iki gruptan alınan örnekler incelendi ve hiçbirinde dejenerasyona ait herhangi bir bulgu gözlenmedi.



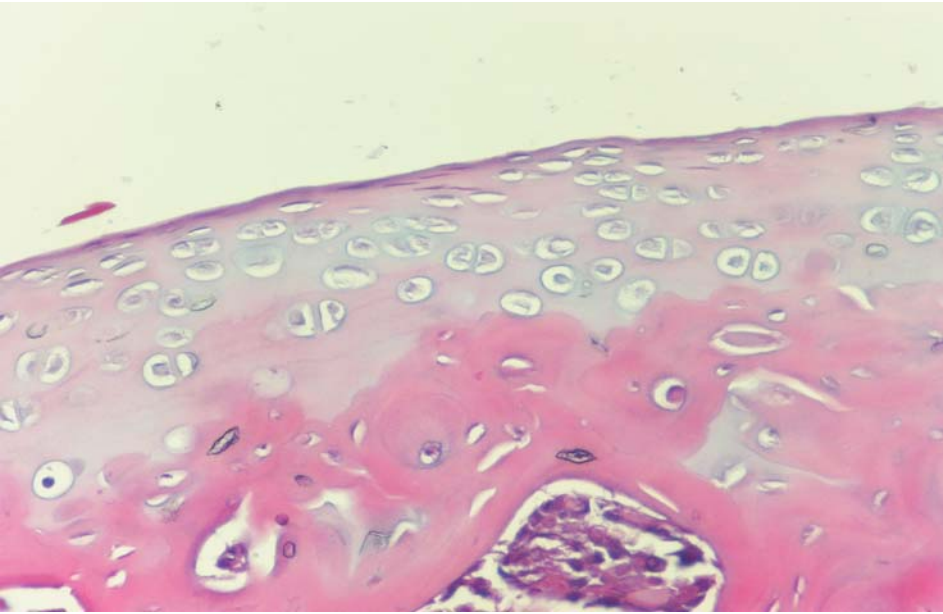
Resim 1. Araştırma grubu; normal kıkırdak histolojisi.



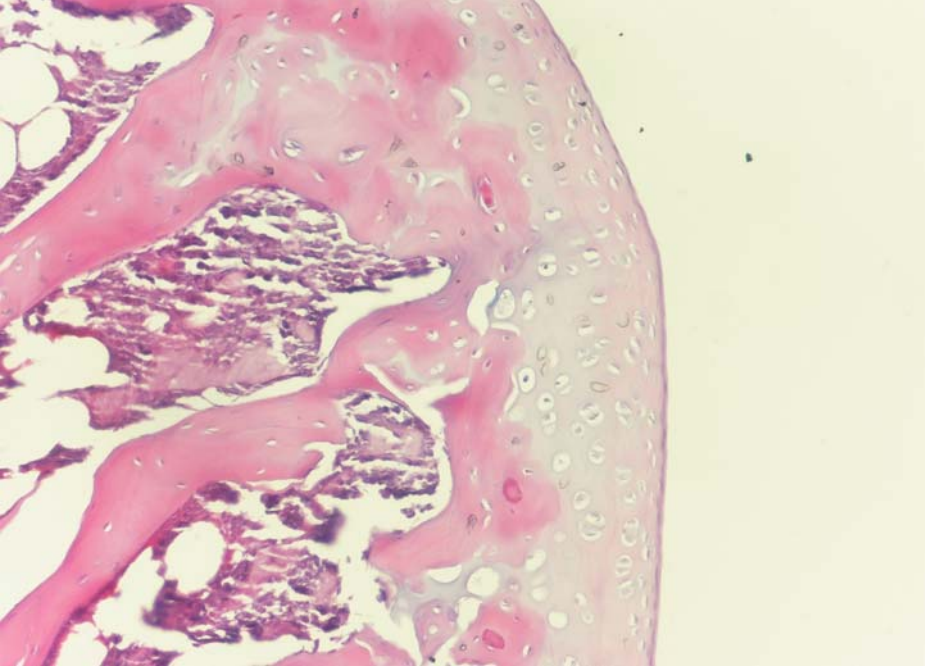
Resim 2. Kontrol grubu; normal kıkırdak histolojisi



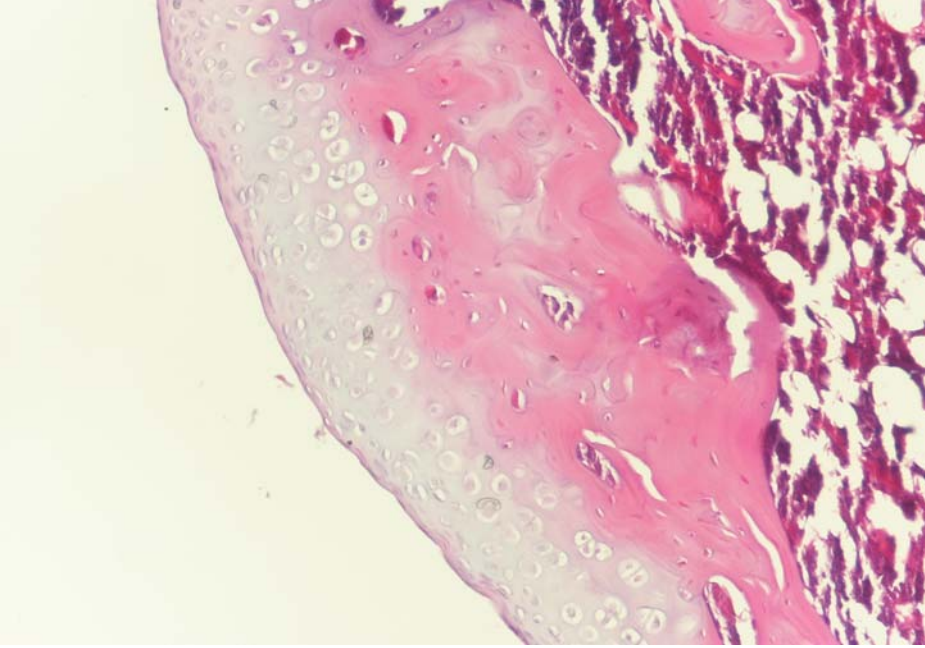
Resim 3.Araştırma grubu ;Normal kıkırdak histolojisi.



Resim 4. Kontrol grubu; normal kıkırdak histolojisi



Resim 5. Araştırma grubu ;Normal kıkırdak histolojisi.



Resim 6. Kontrol grubu; normal kıkırdak histolojisi



## 6. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun zemininde ateroskleroz olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz için en önemli ve tedavi edilebilen etiyolojik faktör ise hiperkolesterolemidir(1). Bu nedenle hiperkolesterolemi tedavisinde etkinliği çok iyi bilinen statinlerin dünya genelinde kullanımı oldukça artmıştır. Dolayısıyla bu ilaçların sistemik etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur.

Bazı çalışmalarda, bu ilaçların insülin direnci üzerine etkili olduğu, sepsis tedavisi için olumlu etkileri olduğu, osteoporozda gerileme ve osteoporotik kırık riskinde azalmaya neden olduğu, osteoblastik aktivitede artmaya neden olduğu, kırıldak doku iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğu, antiinflamatuvar etkisinin olduğunu belirten yayınlar mevcut(47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55).

Saydığımız birçok etki içinde müküloskeletal sistem üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar üzerindeki tartışmalar devam etmektedir.

Literatürde yapılan birçok çalışma ile statinlerin IL-1 Ve TNF $\alpha$  seviyesini azaltarak oluşturduğu antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Aynı yolak üzerinden anjiyogenez etkisinde oluşmaktadır. Kırıldak dokunun yıkımında anahtar rolü IL-1 oynamaktadır. IL-1 beta'nın izole kırıldaklarda İNOS ekspresyonunu artırdığı ve NO'in proteoglikan ve kollajen II biyosentezini inhibe ettiği saptanmıştır. NO ayrıca MMP aktivitesini artırır, IL-1Ra sentezini inhibe eder ve sonuçta kırıldak apopitozunu indükler. Bunu destekleyen çalışmalarda kemik ve kırıldak doku iyileşmesi için faydalı olabileceği bildirilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda osteoartritli hastaların ağrılarında azalmaya neden olduğuda bildirilmiştir(52). Bunu da NO blokajı üzerinden yapabileceği bildirilmiştir.

Beattie ve arkadaşları(2 ) ise yaptıkları çalışmada statin kullanan 65 yaş üstü radyolojik olarak takip ettikleri 5674 kadında statinlerin OA insidansını %7 oranında artırdığını izlemişler. Bunu BMP-2 ve VEGF seviyelerini artırarak(bunlarda yeni kemik oluşumu ve anjiyogenezde olumlu rol oynamaktadır) yapabileceğini bildirmişler. Yeni kemik oluşumunun kemik kırıldak bileşkesinde



olması nedeni ile kırıkta doku beslenmesine olumsuz etkisinin olabileceğini veya henüz yeni osteoartrit oluşmuş eklemden meydana gelerek kırıkta aşınmasını artırarak yapabileceğini bildirmişler. Ya da bunun bir tesadüf olabileceğini bildirmişler.

Böyle bir çalışmanın histopatolojik çalışmalarla daha derin bir şekilde incelenmesi gerekir. Buda bizim yola çıkış noktamızı oluşturdu. Acaba gerçekten statinler kırıkta doku harabiyetine neden oluyor mu? Yoksa kırıkta doku iyileşmesi üzerine olumlu etkiler mi var? Bu karşılıklı görüşlerin biri radyolojik olarak takip edilmiş klinik bir çalışma iken diğeri hücre kültüründe yapılmış bir laboratuvar çalışmasıdır. Mevcut her iki karşıt görüşün kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Statinlerin kırıkta doku üzerinde harabiyete neden olup olmadığı halen merak konusu olup tamamen açıklığa kavuşmamıştır. Bu ilaçların kırıkta doku üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar görüldüğü gibi birbiri ile çelişmektedir.

Biz mevcut çalışmalar içinde histopatolojik çalışmaların eksikliğini gördük. Histopatolojik çalışmaların incelenen konu ile ilgili direkt bilgi vermesi, kontrol grubu ile araştırma grubu arasındaki farkların minimize edilebilmesi gibi üstün yanları mevcuttur.

Osteoartritde sitokinlerin etkilerinin iyi bilinmesine karşın biz çalışmamızı bu konuda birinci basamak çalışması olarak hazırladık. Ve bu konuda yolun başında olduğunu düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda araştırma grubundaki ratlara 4 ay süre ile statini per oral verdik. Ratlar için 4 aylık süre insanlar için 4 yılı geçen bir süreye denk gelmektedir (Bu ratların gebelik süresi ile insanlardaki gebelik süresinin birbirine oranı ile hesaplanmaktadır. Ratlarda gebelik süresi 21 gün iken insanlarda ki gebelik süresinin ise 280 gün). Statinlerin antiinflamatuvar etkileri bir yıl gibi uzun süre kullanımda ortaya çıkmaktadır. Biz ise bu süreden çok daha uzun süre vererek uzun dönem etkilerinin oluşması için yeterli bir süre tanımış olduk.

Bu çalışmamız sonucunda statinlerin yapılan histopatolojik incelemede kıkırdak doku üzerine herhangi bir olumsuz etkisini göremedik. Yine araştırma sonunda diz eklemde hareket kısıtlılığında oluşmamıştı.

Bunun birçok nedeni olabilir;

- Birincisi statinlerin osteoartrit yapıcı etkisi olmayabilir ki bu sitokinler üzerinden bilinen antiinflamatuvar etkisi ile osteoartrit üzerine belkide gerçekte olumlu etkilerini beklemek daha uygun olabilir.
- Bir diğer neden ratlarda diz eklemi biyomekaniğinin insanlardaki gibi tüm vucut ağırlığını kaldırmamasından kaynaklanıyor olabilir.
- Çalışmamızda ortaya çıkan sonucun statinin uzun süre verilmiş olması nedeni ile yetersiz ilaç kullanımından kaynaklanmayacağını düşünmekteyiz.
- Bununla beraber osteoartrit multifaktoriyel bir hastalık olup statinlerin kıkırdak harabiyetine tek başına sebep olmadığı öngörülebilir.

Statinlerin antiinflamatuvar etkileri ile osteoartrit için olumlu etkilerini beklemek makul görünmekle beraber kesin olarak gösterilememiştir.

Çalışmaların menapozdaki gruplara yapılarak menapozdaki metabolik cevap farklılıkları açısından anlamlı olabilir.

Ayrıca osteoartrit oluşturulmuş dizlerde statinlerin tedavi edici özelliği olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Bunun yanı sıra eklem biyomekaniği insandakine yakın özellikteki modellerde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu konuda mevcut çalışmaların yetersizliği ile beraber daha kapsamlı birçok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Çünkü çalışmaların bir kısmı retrospektif gözlemsel, bir kısmı hücre kültüründe çalışılmış, bir kısmı da kandaki biyokimyasal parametrelerin takibine dayalı yapılmış ve oldukça yetersiz sayıdadır. Çok katılımlı

birbirini tamamlayan klinik, labaratuvar ve histopatoojik değerlendirmenin beraber yapıldığı birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1 Osteoartrit multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir.
- 2 Bizim çalışmamızda kıkırdak dokuda dejenerasyon izleyememizin nedeni statinlerin tek başına OA yapıcı yeterli etkiye sahip olmayışı olabilir.
- 3 Statinlerin OA insidansında artışı OA riski zaten yüksek bir grupta izlenmiş ve bunun tesadüfen olabileceği belirtilmiş.
- 4 Statinlerin NO salınımını baskılayıcı, antiinflamatuvar ve anjiyogenez yapıcı olumlu etkileri mevcuttur.
- 5 Çalışmaların birde menapozdaki gruplarda yapılması menapozdaki metabolik cevap farklılıkları açısından anlamlı olabilir.
- 6 Çalışmanın eklem biyomekaniği insandakine yakın özellik taşıyan modellerde tekrarlanması gerekir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1 Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006,(7)
- 2 Beattie MS, Lane NE, Hung YY, Nevitt MC Association of statin use and development and progression of hip osteoarthritis in elderly women.. J Rheumatol. 2005 Jan;32(1):17-9.
- 3 O'Driscoll G, Gren D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. Circulation 1997;95:1126-31.
- 4 Marchesi S, Lupatelli G, Siepi D, et al. Short term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:617-621
- 5 Anderson TJ, Meredith IT, Young AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion. N Engl J Med 1995;332: 488-93.
- 6 Van de Ree MA, Huisman MV, de Man FH, et al. Impaired endothelium dependent vasodilatation in type 2 diabetes mellitus and the lack of effect of simvastatin. Cardiovasc Res 2001;52:299-305.
- 7 Mullen MI, Wright D, Donald AE; et al. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: A double-blind study. J Am Coll Cardiol 2000; 36:410-6.
- 8 Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989;83:1774-7.

- 9 Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide : an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:4651-5.
- 10 Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-7.
- 11 Martinez-Gonzales I, Rapago B, Rodriguez I, et al. 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl Coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase down regulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:804-9.
- 12 Laufs U, Liao IK. Posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:242:66-71.
- 13 Laufs D, Fata VL, Liao IK. Inhibition of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA Reductase blocks hypoxia-mediated down regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997;272:317:25-9.
- 14 Essig M, Nguyen G, Prie D, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683-90.
- 15 Hernandez-Perera O, Perez Sala D, Navarro-Antolin I, et al. Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
- 16 Witztum IL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11 :93-102.
- 17 Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, et al. Protective effect of fluvastatin

sodium ( XD-62-320), a 3- hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, on oxidative modification of human low density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 1999;57:697-703.

- 18 Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, et al. Interactions of platelets, macrophages and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:39-45.
- 19 Aviram M, Rosenblat M, Biggailier CL, et al. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998;138:271-80.
- 20 Fuhrman B, Koren L, Volkova N, et al. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002;164:179-185
- 21 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. Inflammation pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844
- 22 Lindhall B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147
- 23 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:230-235
- 24 Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935
- 25 Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low density lipoprotein cholesterol

reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.

- 26 Weitz-Schmidt G, Welzenbaeh K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature med* 2001;7: 687-92.
- 27 Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimen L, Badimen 11, Chesebre JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving Concepts. *Circulation* 1990;82(supp II):II-47-II-59.
- 28 Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers n. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-91.
- 29 Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103:276-83.
- 30 Crisby M, Nordin- Fredriksson G, Sheh PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103: 926-33.
- 31 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowits MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8
- 32 Dimmeler S, Aicher A, Yasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI3- kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391-7.
- 33 Yasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001 ;103:2885-90.



- 34 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ;98: 10344-9.
- 35 Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, Mc Namara PN. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
- 36 Laufs U, Liao IK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266-71.
- 37 Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
- 38 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four year randomized trial. *Circulation* 1997 ;96: 1398-402.
- 39 Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Med* 2000;6:1399-402.
- 40 Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001;108:1429-37.
- 41 Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:88:80-5.
- 42 Beyazova M, Kutsal YG: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Osteoartrit, Beyazova M. (Editör) Güneş kitabevleri, 2000; 1805-30

- 43 Atilla B. Osteoartrit ve Noninfiyamatuar Artritler. 13/09/2003.  
[www.medinfo.hacettepe.edu.tr/](http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/).
- 44 Graf J, Neusel E, Schneider E, Niethard FU: İntra articular treatment with hyaluronik acid in osteoarthritis of the nknee joint. Clin Exp Rheum, 1993; 11:367-372
- 45 Horiuchi N, Maeda T-Statins and bone metabolis. Oral Dis. 2006 ;12(2):85-101.
- 46 COL Kenneth A. Bertram. <http://wramc.amedd.army.mil/gmseryv/preclinic-Conferences/CORE/DJD>. Doc. 18/11/ 2003
- 47 William R. Lagor, Eric D. De Groh, and Gene C. Ness: Diabetes alters the occupancy of the hepatic HMG-CoA Redüctase promoter. JBC Papers in pres. Pulished on August 26, 2005 as Manuscript M504346200
- 48 Timothy E. Johnson, Xiaohua Zhang, Shu Shi, Diane R. Umbenhauer: Statins and PPAR $\alpha$  agonists induce myotozicity in differentiated rat skeletal muscle cultures but do not exhibit synergy with co-treatment. Toxicology And Applied Pharmacology 208 (2005) 210-221
- 49 Ok-sun Choi, Sung-Joo Park, Sang-Wan Seo, Chung-Seog Park, Jeon-Je Cho and Hyun-Jong Ahn: The 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) Reductase Inhibitor, Lovastatin (Statin) Ameliorates CCK-Induced Acute Pancreatitis in Rats. Biol. Pharm. Bull. 28(8) 1394-1397 (2005) Horiuchi N, Maeda T-Statins and bone metabolis. Oral Dis. 2006 ;12(2):85-101.
- 50 Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. J Pharmacol Sci. 2004 ;94(4):403-9.
- 51 Muris Terblanche, Yaniv Almog, Robert S Rosenson, Terry S Smith, Daniel G Hackam: Statins : Panacea For sepsis? Lancet Infect Dis 2006; 6: 242-248

- 52 Michele M. Barsante, Ester Roffe and et al: Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *European Journal of Pharmacology* 516 (2005) 282-289
- 53 Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*.2004Apr;34(4):609-18.
- 54 Toyonobu Maeda, Tetsuya Kawane, and Noboru Horiochi: Statins Augment Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Osteoblastic Cells via Inhibition of Protein Prenylation. *Endocrinology* 144(2): 681-692
- 55 Hedbom E, et al: Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis in osteoarthritis: The role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* , 2002; 59: 45-53.