

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTİNDE
DENATÜRE OLMAYAN KOLLAJEN TİP 2
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fulya BAKILAN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTİNDE
DENATÜRE OLMAYAN KOLLAJEN TİP 2
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fulya BAKILAN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Onur ARMAĞAN

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fulya BAKILAN' a ait "Diz Osteoartritinde Denatüre Olmayan Tip 2 Kollajen Etkinliğinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

- Jüri Başkanı - Prof. Dr. Funda TAŞÇIOĞLU
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
- Üye - Doç. Dr. Onur ARMAĞAN
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
- Üye - Yard. Doç.Dr. Merih ÖZGEN
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../2013
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır

Prof. Dr. Bekir Yaşar

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Funda TAŞÇIOĞLU, Doç. Dr. Onur ARMAĞAN ve Yard. Doç. Dr. Merih ÖZGEN'e, biyokimyasal serum örneklerinin çalışılmasında yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Özkan ALATAŞ ve araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Müge BEKMEZ'e, tez istatistiklerimin yapılmasında yardımcı olan Özge BOLLUK'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bakılan, F. Diz Osteoartritinde Denatüre Olmayan Kollajen Tip 2 Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Bu çalışma, parasetamol tedavisine eklenen denatüre olmayan kollajen tip 2 tedavisinin diz osteoartritinde ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi, idrarda bulunan kartilaj dejenerasyonu ile ilişkili Coll2-1, Coll2-1NO2, Fibulin-3 düzeylerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Diz OA tanısı alan 39 hasta, randomize olarak iki gruba ayrıldı. 19 kişiden oluşan 1. gruba, 3 ay boyunca 1500 mg/gün parasetamol tedavisi verilirken, 20 hastadan oluşan 2. gruptaki hastalara ise 1500 mg/gün parasetamol tedavisi ile birlikte 10 mg/gün oral denatüre olmayan kollajen tip 2 tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastalar VAS (istirahat ve yürüme), WOMAC (ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon, toplam) parametreleri, 20 m yürüme süresi, Kısa FORM-36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık) ve idrarda çalışılan Coll2-1, Coll2-1NO2, Fibulin-3 düzeyleri ile değerlendirildi. Tedavi sonrası 1. grupta VAS yürüme ($p<0.05$), Kısa Form-36' nın fiziksel fonksiyon, emosyonel rol maddeleri ($p<0,01$) ve fiziksel rol, sosyal fonksiyon maddelerinde ($p<0,05$) anlamlı iyileşme bulunurken, 2. gruptaki hastalarda VAS yürüme ($p<0.001$), WOMAC ağrı ve total ($p<0.01$), WOMAC fiziksel fonksiyon ($p<0,05$), Kısa Form-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol ve ağrı maddelerinde ($p<0,05$) anlamlı iyileşme bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada ise hiçbir parametrede anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın sonucunda, parasetamol tedavisine eklenen denatüre olmayan kollajen tip 2' nin, diz osteoartritli hastaların semptomatik tedavisinde etkili olduğu ancak bunun tek başına parasetamol tedavisine göre üstün olmadığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: denatüre olmayan kollajen tip 2, diz osteoartriti, parasetamol

ABSTRACT

Bakılan, F. Evaluation of Effects of Undenaturated Collagen Type 2 Treatment in Knee Osteoarthritis: ESOĞÜ Medical School, Physiotherapy and Rehabilitation Department, Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2013.

This study evaluates effects of undenaturated collagen type 2 treatment in knee osteoarthritis on the pain, functional condition, quality of life and Coll2-1, Coll2-1NO2, Fibulin-3 levels in the urine with regard to cartilage degeneration. 39 patients diagnosed with knee osteoarthritis were randomly separated into two groups. The 1st group includes 19 patients given 1500 mg/day paracetamol treatment, the 2nd group consists of 20 patients given 1500 mg/day paracetamol treatment and 10 mg/day undenaturated collagen type 2 treatment for three months. The patients were assessed before and after the treatment VAS (rest and walking), WOMAC (pain, stiffness, physical function, total) with, 20 m walking time, Short Form-36 (physical functioning, physical role, emotional role, vitality, mental health, social role functioning, bodily pain, general health), Coll2-1, Coll2-1NO2 and Fibulin-3 levels in urine. Following the treatment, significant improvement was observed in VAS walking ($p<0.05$), Short Form-36: physical functioning, emotional role ($p<0,01$), and Short Form-36: physical role, social role functioning ($p<0,05$) in group 1. VAS walking ($p<0.001$), WOMAC pain ve total ($p<0.01$), WOMAC physical functioning ($p<0,05$), Short Form-36: physical functioning, physical role, emotional role and bodily pain ($p<0,05$) values of group 2. In comparison between the groups, significant difference was not found. As a result, our study demonstrated that undenaturated collagen type 2 treatment is effective in the symptomatic treatment of patients with osteoarthritis, however it is not superior to the paracetamol treatment.

Key Words: knee osteoarthritis, paracetamol, undenaturated collagen type 2

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|------------------------------------------|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xii |
| TABLOLAR DİZİNİ | xiii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi | 3 |
| 2.1.1. Eklem Kapsülü | 3 |
| 2.1.2. Kemik Yapılar | 3 |
| 2.1.3. Eklem Dış ve İç Bağları | 4 |
| 2.1.4. Menisküsler | 5 |
| 2.1.5. Diz Eklemi Kasları | 5 |
| 2.1.6. Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı | 5 |
| 2.1.7. Eklem Kartilajı | 6 |
| 2.2. Osteoartrit | 7 |
| 2.2.1. OA Sınıflandırılması | 7 |

| | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.2.2. Risk Faktörleri | 8 |
| 2.2.3. Osteoartrit Patogenezi | 10 |
| 2.2.4. Osteoartritte Biyokimyasal Belirteçler | 12 |
| 2. 3. Diz Osteoartriti | 14 |
| 2.3.1. Klinik Bulgular | 14 |
| 2.3.2. Tanı Kriterleri | 14 |
| 2.3.3. Laboratuvar | 15 |
| 2.3.4. Radyolojik Bulgular | 15 |
| 2.4. Diz OA' da Tedavi Yaklaşımları | 16 |
| 2.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri | 19 |
| 2.4.2. Farmakolojik Tedaviler | 20 |
| 2.4.3. Cerrahi Tedavi | 21 |
| 2.4.4. Semptomatik Yavaş Etkili ve Hastalığı Modifiye Edici OA İlaçları | 21 |
| 2.4.5. Denatüre Olmayan Kollajen Tip 2 | 22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 26 |
| 3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri | 26 |
| 3.3. Çalışma Dizaynı | 27 |
| 3.4. Randomizasyon | 27 |
| 3.5. Tedavi Protokolü | 27 |
| 3.6. Değerlendirmeler | 27 |

| | Sayfa |
|-------------------------------------------|-------|
| 3.6.1. İdrardaki Biyokimyasal Belirteçler | 27 |
| 3.6.2. Vizüel Analog Skalası (VAS) | 28 |
| 3.6.3. Yirmi Metre Yürüme Süresi | 28 |
| 3.6.4. WOMAC Osteoartroz İndeksi | 28 |
| 3.6.5. KISA FORM-36 | 30 |
| 3.7. İstatistiksel Değerlendirme | 33 |
| 4. BULGULAR | 34 |
| 5. TARTIŞMA | 46 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 54 |
| KAYNAKLAR | 55 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| ACR | Amerikan Romatizma Derneği |
| ANA | Antinükleer antikor |
| ASPN | Asporin |
| ASU | Saponifiye edilemeyen soya |
| CDGF | Kondrosit derive büyüme faktörü |
| CGF | Kondrosit büyüme faktörü |
| COMP | Kartilaj oligometrik matriks proteini |
| CPII | Tip II prokollajen karboksi propeptidi |
| CRP | C reaktif protein |
| CTX-2 | Tip 2 kollajen C terminal çapraz bağ telopeptidi |
| DOK2 | Denatüre olmayan kollajen tip 2 |
| ELISA | Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay |
| ESH | Eritrosit Sedimantasyon Hızı |
| FGF | Fibroblast büyüme faktörü |
| FRZB | Frizzle related protein 3 |
| FTR | Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon |
| GK | Glukozamin Sülfat + Kondroitin Sülfat |
| GKK | Glukozamin Sülfat + Kondroitin Sülfat + Nativ kollajen tip II |
| GS | Glukozamin Sülfat |
| Ig-A | Immunoglobulin A |
| Ig-G | Immunoglobulin G |
| IGF-1 | İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 |
| İL-1 β | İnterlökin-1 beta |
| iNOS | Uyarılabilir nitrik oksit sentaz |
| KGL | Kellgreen Lawrence sınıflaması |
| MMP | Matriks metalloproteinaz |

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------|
| MSM | Metilsülfonilmetan |
| NO | Nitrik oksit |
| NOS | Nitrik oksit sentaz |
| OA | Osteoartrit |
| OARSİ | Osteoarthritis Research Society International |
| PGE2 | Prostoglandin E2 |
| PIANP | Prokollajen tip IIA N propeptidi |
| PG | Prostoglandin |
| RA | Romatoid Artrit |
| RF | Romatoid faktör |
| SAM | S-adenozilmetionin |
| SF-36 | Kısa Form-36 |
| SOAİİ | Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar |
| TGF- β | Transforming büyüme faktörü-beta |
| Th1 | T-helper 1 |
| Th2 | T-helper 2 |
| Th3 | T-helper 3 |
| TIMP | Doku metalloproteaz inhibitörleri |
| TNF- α | Tümör nekroz faktör-alfa |
| TÖ | Tedavi öncesi |
| TRASD | Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği |
| TS | Tedavi sonrası |
| VAS | Vizüel analog ağrı skalası |
| VKI | Vücut kitle indeksi |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index |

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Diz ekleminin ön ve arkadan görünüşü

4

TABLOLAR

| | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. Diz OA' sında ACR tanı kriterleri | 15 |
| 2.2. Kellgren Lawrance radyolojik evreleme sistemi | 16 |
| 2.3. TRASD kanıta dayalı diz osteoartriti tedavi önerileri | 17 |
| 3.1. WOMAC osteoartroz indeksi | 29 |
| 3.2. KISA FORM – 36 | 31 |
| 4.1. Hastaların demografik özellikleri | 34 |
| 4.2. Hastaların TÖ klinik, fonksiyonel, yaşam kalitesi, biyokimyasal ve Radyolojik değerlendirilmesi | 36 |
| 4.3. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, VAS Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 37 |
| 4.4. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, VAS Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 37 |
| 4.5. VAS Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması | 38 |
| 4.6. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, WOMAC Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 38 |
| 4.7. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, WOMAC Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 39 |
| 4.8. WOMAC Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması | 39 |
| 4.9. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, 20 Metre Yürüme Sürelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 40 |
| 4.10. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, 20 Metre Yürüme Sürelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 40 |

| | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.11. Yirmi Metre Yürüme Sürelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması | 40 |
| 4.12. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, Kısa Form 36'nın Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 41 |
| 4.13. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, Kısa Form-36'nın Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 42 |
| 4.14. Kısa Form 36'nın Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması | 43 |
| 4.15. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, İdrardaki Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 44 |
| 4.16. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, İdrardaki Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması | 44 |
| 4.17. İdrardaki Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması | 45 |

1.GİRİŞ

Osteoartrit (OA); ileri yaşlarda oldukça sık görülen, eklem kartilajında erozyon, osteofitik oluşumlar, subkondral skleroz sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1). Osteoartritte primer değişiklik özellikle kartilaj ve subkondral kemiktedir. Eklem kartilajı ekstrasellüler matriks içinde dağılmış matriks makromolekülleri ve kondrositlerden oluşur. Osteoartritte kondrositlerin proliferasyonu ve artmış matriks üre”timi ile karakterize erken anabolik değişiklikleri; azalmış matriks sentezi, artmış matriks proteolitik yıkımı ve kondrosit apoptozisi ile karakterize katabolik durum takip eder. Sonuç olarak kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki denge bozulur. Katabolik süreç, sinovium ve kondrositlerden kartilaj yıkımını lokal olarak arttıran inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir (2).

Osteoartrite bağlı eklem hasarını önlemek amacıyla uzun süredir çalışmalar sürdürülmektedir. Bu süreçte daha çok kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve etkin farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Dejenaratif süreç temelde, kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilidir. Kartilaj yapısal olarak kollajen ve proteoglikanlardan oluşan bir ekstrasellüler matriks ve bunun içinde yerleşmiş temel üretken hücreler olan kondrositlerden oluşmaktadır. Kollajen eklem kartilajının önemli bileşeni olup fonksiyonel birimin eksenini oluşturur. Eklem kartilajının organizasyonunda rol oynayan temel kollajen tip 2 kollajendir (3).

Denatüre olmayan kollajen tip 2 (DOK2), nütrosötik bir bileşen olup tavuk sternum kartilajından elde edilir. Oral yolla alındıkta sonra ince bağırsaktaki T ve B lenfositleri, dendritik hücreleri ve makrofajları içeren, gastrointestinal sistemin immün yanıtını regüle eden, peyer plakları tarafından algılanır. Peyer plakları DOK2’ yi antijen olarak algıladıktan sonra, T hücreleri deaktive olur, periferik dolaşıma katılır, bu deaktivasyona bağlı olarak yıkıcı sitokinlerin salınımında azalma meydana gelir ve kendi kartilajındaki tip 2 kollajene yönelik immün sistem saldırısı engellenmiş olur (4,5).

Denatüre olmayan kollajen tip 2’ nin immün sistemdeki etki mekanizması göz önüne alınarak eklem kartilajının organizasyonunda olumlu etkileri olabileceği

görüşü ortaya çıkmıştır. Ancak bugüne kadarki çalışmalar romatoid artritli (RA) hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Birçok araştırmacı tarafından, tip 2 kollajenin özellikle erken dönem RA' lı hastalarda daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (6-8).

Denatüre olmayan kollajen tip 2' nin, OA' da etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı son derece sınırlıdır. Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda artritlik ağrının azalmasında etkili olduğu saptanmıştır (9,10). İnsanlarda OA' da DOK2' nin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda kollajen tip 2' nin, fonksiyonel durumu artırma ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (11,12). Semptomatik etkileri yanında DOK2' nin OA' li hastalarda kartilaj dejenerasyonu ile ilişkili CTX2 düzeylerinde de azalmaya yol açtığı sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir.

DOK2' nin gerek semptomatik gerekse kartilajın ana yapı taşı olan tip-2 kollajene etkileri dikkate alındığında osteoartritin tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, diz osteoartritli hastalarda DOK2' nin semptomatik ve kartilaj dejenerasyonunu gösteren biyokimyasal belirteçler üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi

Diz eklemi, menteşe (ginglimus) tipi bir eklemdir. Femur kondillerinden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır. Diz 30° fleksiyonda iken abdüksiyon, addüksiyon ve rotasyona da izin verir (13). Eklem fonksiyon ve stabilitesi, statik yapılar (kemik, kapsül, menisküs ve bağlar) ve dinamik yapılar (kas ve tendonlar) tarafından sağlanır (14).

2.1.1. Eklem Kapsülü

Fibröz yapıdaki eklem kapsülü, tendon ve bağların yapısına katılmasıyla daha da güçlenmiştir. Ancak çevreden gelen bu lifler kapsülün her tarafına eşit olarak dağılmadığından kapsülün her tarafı aynı kalınlık ve sağlamlıkta değildir (13).

2.1.2. Kemik Yapılar

Diz eklemine konveks yüzü femurun kondillerine, konkav yüzü de tibianın üst ucuna aittir. Üçüncü kemik olarak önde patella da eklemeye katılır. Femurun alt yüzünde tibia ile eklemleşen ve U şeklindeki derin interkondiler fossa ile ayrılan medial ve lateral femoral kondiller yer alır. Femur alt ucundaki açılanmadan dolayı femur ve tibia shaftları arasında 5-8° lik bir valgus açısı oluşur. Dizilimdeki bu farklılık iki kondilin hareketlerinde farklılığa neden olarak tam ekstansiyonda femurun tibia üzerinde içe rotasyonunu sağlar.

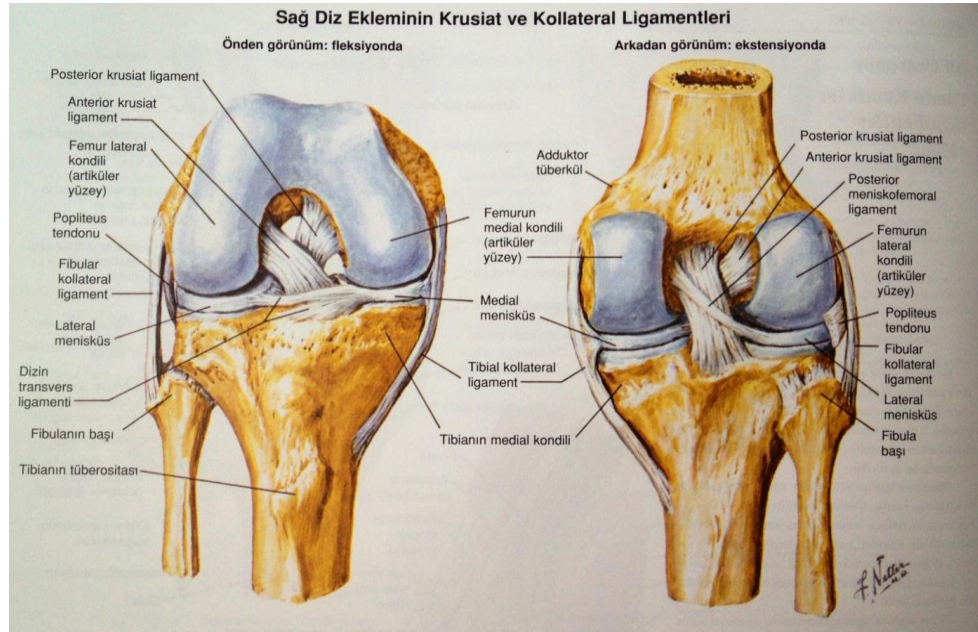
Tibia platosuna üstten bakılınca medial ve lateral olmak üzere iki yüzey görülür. Medial kondil yüzeyi oval, derin ve daha konkav ve medial menisküsle uyumludur. Bu şekilde medial femoral kondil ile daha sıkı bir eklemleşme sağlanmış olur. Lateral kondil yüzeyi ise yuvarlak ve hafifçe konvektir, femoral kondille uyumlu değildir. Ancak bu konveksite lateral femoral kondilin fleksiyonda iyi bir kayma (*roll-back*) yapmasına olanak sağlar (15).

Patella diz eklemi önünde, tabanı yukarı bakan üçgen şeklinde olup kuadriseps femoris tendonunun derin lifleri arasına yerleşmiştir. Patella kuadriseps femoris tendonunu diz eklem ekseninden uzaklaştırır ve tendonun tuberositas tibiaya yapışırken oluşturduğu insersiyon açısını büyütür, kas kuvvetini artırır. Ayrıca tendonu eklemden ayırarak tendonun sürtünmesine engel olur, eklemi dışarıdan gelebilecek mekanik etkilerden korur (16).

2.1.3. Eklem Dış ve İç Bağları

Dış bağlar patellar, medial ve lateral ligamanlardır. Patellar ligaman, eklem stabilitesinde en fazla rol alan bağıdır. Medial kollateral ligaman, eklemde medial stabiliteyi sağlarken lifleri medial menisküsle bağlantılıdır ve yaralanmasında medial menisküs yaralanması da izlenir. Lateral kollateral ligaman ise tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır (17).

İç bağlar; ön ve arka çapraz bağıdır. Ön çapraz bağ, femurun tibia üzerinde öne doğru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dış rotasyonları kontrol eder. Diz fleksiyonda iken gevşek, tam ekstansiyonda gergindir. Arka çapraz bağ posterior stabiliteyi sağlar ve dizin fleksiyonuna yardım eder Bağın ön lifleri dizin ekstansiyonunda gevşek, fleksiyonda gergindir. Arka lifleri ise ekstansiyonda gerilir. Ön ve arka çapraz bağlar mekanik stabilizasyonu sağlamanın yanı sıra yapılarında bulunan mekanoreseptörler sayesinde proprioepsiyon duyusunun sağlanmasında da önemli rol almaktadır (13).



Şekil 2.1. Diz eklemine ön ve arkadan görünüşü (18)

2.1.4. Menisküsler

Fibrokartilajinöz yapıdaki menisküsler tibia ile femur arasındaki basıncı dağıtmaya, eklem elastisitesini arttırmaya ve lubrikasyona yardım ederler. Periferleri kalın ve konveks, iç kenarları serbest ve incedir (15). İç menisküs yarım ay şeklindedir, dış menisküse göre daha az hareketlidir ve sık yaralanır. Dış menisküs çember biçimindedir ve eklem kapsülüne gevşek olarak yapıştığı için daha hareketlidir (13).

2.1.5. Diz Eklemi Kasları

M. kuadriseps femoris: M. vastus medialis, M. vastus lateralis, M. vastus intermedius ve M. rektus femoris tarafından oluşturulan uyluğun dört başlı kası, diz eklemine ana ekstansörüdür (15). Sinir innervasyonu N. femoralis (L2-L4) tarafından sağlanır. Ekstansiyona tensor fascia lata kası da katkıda bulunur.

Hamstring grubu kaslar (m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris) dizin fleksiyonundan sorumludur. İç rotatorlar; m. popliteus, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius ve m. gracilis'tir. Dış rotatorlar ise m. biceps femoris ve m. tensor fascia lata'dır. M. biceps femorisin kısa başı haricinde tüm hamstring grubu kasların sinir innervasyonu n. tibialis tarafından sağlanır. M. biceps femorisin kısa başını ise n. peroneus communis innerve eder (17).

2.1.6. Sinovial Zar ve Sinovial Sıvı

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, kemiğin eklem içi kısmında bulunan ancak eklem kartilajını örtmeyen, damardan zengin bir bağ dokudur. Subsinovyal tabakadaki yoğun damar ağı sinovyal kaviteye kan elemanlarının taşınması ve sinovyal sıvı oluşumundan sorumludur. Sinovyal tabakada bulunan sinoviositler, sinovyal sıvının şekillenmesi ve lubrikasyon mekanizmasında önemli rol oynayan hiyaluronanın sentez ve salınımından sorumludur. Vücutta en geniş ve karışık yapıdaki sinovyal zar, diz eklemindedir.

Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite hiyalüronik asit içeriğine bağlıdır. Sinovyal sıvı miktarı en fazla bulunduğu diz eklemine bile 2-4 ml'yi geçmemektedir (19).

2.1.7. Eklem Kartilajı

Kartilaj tekrarlayıcı sürtünme ve deformasyona dirençli bir yapıya sahiptir. Fizyolojik şartlarda orjinal ağırlığının %20'sine kadar komprese olabilir. Eklem kıkırdağı erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenir, sinir, damar ve lenfatik içermez. Kartilajın yaklaşık %80'i sudur. Kondrositler kartilaj hacminin %1'ini oluşturur. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar (20).

Hücre dışı matriks elemanları:

1. Kollajenler: Kartilaja özgü sayılan kollajen tipleri II, IX, XI. Kartilajdaki kollajenin %90-95'i tip 2' dir. Kartilajın tensil gücünü ve sertliğini oluşturan esas komponenttir.
2. Proteoglikanlar: Agrekan, Versikan, Perlekan, Biglikan, Dekorin, Fibromodulin, Lumikan, Prolin ve argininden zengin uç içeren lösinden zengin tekrar proteini-PRELP, Kondroadherin. Proteoglikan ağı kompresyona dayanmayı sağlar.
3. Diğer moleküller: Glukozaminoglikanlar (hyalüronik asit, kondroidin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat), Bağlantı proteini, Kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP), Kartilaj matriks proteini-matrilin1 ve 3, Kartilaj ara tabaka proteini-CİLP, Glikoprotein 39, Fibronektin, Tenascin-c
4. Membran proteinleri: CD-44, Sindekan-3, AnkorinCII, İntegrinler şeklinde sınıflandırılabilir (3).

Histolojik olarak eklem kıkırdağı kondrositlerin dağılımı ve matriksteki morfolojik değişikliklere bağlı olarak 4 tabakadan oluşur ;

1. Yüzeysel bölge (%5-10) : İnce kollajen lifleri içerir. Yüzeeye paralel seyreden kollajen fibrilleri, derin tabakalardan daha fazla tensil güç ve gerilim verir.
2. Tanjansiyel (geçiş) bölgesi (%40-45) : Yuvarlak ve dağınık halde yerleşmiş hücrelerden oluşur.
3. Radial (derin) tabaka (%40-45): Hücreler kısa ve düzensiz kolonlar halindedir.

4. Kalsifiye kartilaj bölgesi: Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır. Bu bölge, subkondral kemik ve kalsifiye olmamış diğer kartilaj bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar. Yüzeyden derine doğru gidildikçe kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar, su oranı azalır, kollajen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeysel tabakada lifler yüzeyle paralel, derin tabakalarda ise yüzeyle dik dizilim gösterirler (21).

2.2. Osteoartrit

Eklem kırırdağı ile subkondral kemikte yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu eklem kartilajında dejenerasyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinoviyal membran ile eklem kartilajında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (22).

2.2.1. Osteoartrit Sınıflandırması

A-Primer (İdiyopatik)

1-Lokalize OA (Bir eklemden ön planda)

a- Kalça (superolateral, superomedial, medial)

b-Diz (medial, lateral veya patellofemoral)

c-El (interfalangial ve / veya birinci karpometakarpal)

d-Omurga (apofizer eklemler ve/veya intervertebral disk hastalığı)

e-Diğerleri (omuz, dirsek, el bileği, ayak bileği)

2-Generalize OA (Kellgren's Sendromu)

a-El (Heberden nodülleri)

b-El, diz, spinal apofizyal eklem tutulumu

B- Sekonder OA

a-Endokrin ve metabolik : Okranozis, akromegali, Wilson hastalığı, hiperparatroidizm, hemokromatozis, kristal depo hastalığı

b-Displastik : Epifizyal displazi, kondrodizplazi, doğuştan kalça çıkığı, Perthes hastalığı

c-Travmatik: Akut travma, tekrarlayıcı travmalar (mesleksi, spor), postoperatif

d-İnflamatuvar nedenlere bağı: İnflamatuvar artrit , enfeksiyon

e-Yapısal bozukluklar: Osteonekroz, osteokondrit

f-Bağ doku hastalıkları: Hiper mobilite sendromu, mukopolisakkaridozlar (23).

2.2.2. Risk Faktörleri

Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşı, OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (24,25). OA 25-34 yaş arasında %0.1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları dejeneratif eklem değişikliklerinin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir.

Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta başlar ve yaşla birlikte ilerler (24).

Cinsiyet: Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde daha ciddi seyretmekte ve primer jeneralize OA, enflamatuvar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir (24).

Obesite: Obesite, OA için en sık görülen, değiştirilebilir risk faktörüdür. Obesite ve OA arasındaki ilişki en sık diz eklemde olmak üzere sırasıyla diz, el ve kalça eklemlerinde belirgindir. Diz ve kalçada bunun mekanik yüklenmeyle ilişkili olduğu tahmin edilse de bazı yazarlara göre obesitenin rolü hala tartışmalıdır (26).

Genetik faktörler: Osteoartrit %60-65 oranında genetik geçiş gösterebilmektedir ve genetik etki el ve kalça OA' sında diz OA' sından daha belirgindir. Özellikle Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz

tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize osteoartritte genetik faktörler etkili bulunmuştur. Heberden nodülleri, kadınlarda dominant erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşınır (19).

Kemik kütlesi: Yüksek kemik kütlesine sahip kadınlarda diz ve kalça OA gelişme riski daha fazladır (21).

Diyet: Beslenme ve OA ilişkisi, besinlerin antioksidan özellikleri ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerine dayanır. Gözleme dayalı çalışmalarda, diz OA' sı olan kişilerin plazma 25-OH vitamin D düzeyi ile eklem aralığı ve kırık kayı arasında ilişki olmadığı görülmüştür (27). Bir çalışmada ise vitamin d düzeyi yüksek olanlarda OA gelişimi 3 kat düşük saptanmıştır. Diyetle düşük C vitamini alımının diz OA progresyon riskini artırdığı, insidansa etkisi olmadığı izlenmiştir (28). Vitamin A, K ve E gibi antioksidan vitaminlerin, selenyumun veya bunların birlikte kullanımının OA' daki etkinliği ile ilgili ikna edici kanıtlar mevcut değildir (29).

Östrojen: Menopozdan hemen sonra OA insidansında görülen artış, östrojenin azalmasının patogeneizde rolü olduğunu düşündürmektedir (30).

Eklem bozuklukları ve travma: Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA' sının yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma ya da minör travma atakları dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır (21).

Mesleki zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren mesleklerde diz OA' sının daha sık olduğu gösterilmiştir (19).

Spor aktiviteleri: Güreşçilerde servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksörlerde karpometakarpal eklemler, bisiklet yarışçılarında patellofemoral eklem , futbolcularda diz ve ayak bileği, baletlerde talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur (19).

Kas güçsüzlüğü ve propriosepsiyon bozukluğu : Kuadriseps kasında zayıflık diz osteoartritli hastalarda oldukça sıktır. Bazı hastalarda da propriosepsiyon duyusunda bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekanoreseptörlerdeki hasar dolayısıyladır. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (31).

Fiziksel aktivite azlığı: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar (19).

Kalsiyum kristalleri: CPPD ve bazik kalsiyum fosfat (BCP) varlığı OA' lı hastalarda kartilaj hasarını başlatabilir ya da arttırabilir. Gonartrozlu hastaların sinovyal sıvılarında %30-60 oranında BCP kristalleri bulunmuştur.

Hipermobilite: Jeneralize eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi laksitenin arttığı hastalıklarda OA riskinin arttığı bildirilmektedir (25).

Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen analizler yanında sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır (19).

Diğer hastalıklar: OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obesiteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitusta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyaranların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır (23).

2.2.3. Osteoartrit Patogenezi

Osteoartrit çeşitli, yıkım ve onarımın birarada olduğu dinamik bir süreçtir (19). OA genellikle bilinmeyen bir nedenle başlar ve idiyopatik ya da primer olarak tanımlanır. Bazen de bir eklem travması, enfeksiyon, herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir. OA' da kartilajın kaybına aynı zamanda kartilajdaki onarım çabaları, subkondral kemiğin sklerozu ve remodelingi ile çoğu olguda subkondral kistler ve marginal osteofitler eşlik eder.

Patogeneze sitokinler, mekanik travma ve değişen genetik yapının etkisi olduğu ve bu faktörlerin kartilajda OA' ya özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı bilinmektedir. Osteoartritte görülen değişiklikler morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler olmak üzere başlıca üç alt grupta incelenebilir. Başlıca morfolojik değişiklikler; artiküler kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, yüzeysel çatlaklarda belirginleşme, proteoglikan dağılımındaki değişimdir. Osteoartrit ilerledikçe çatlaklar derinleşir, yüzeyin düzensizliği artar, eklem kartilajı ülserleşir ve altta yatan kemik açığa çıkar. Marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri yeni oluşan, düzensiz yapıdaki hyalin kartilaj (Tip 1 Kollajen) ve fibrokartilaj ile kaplanır (22).

Zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına biyokimyasal değişiklikler eşlik eder. Osteoartrit matriksindeki ilk değişiklik fibrilasyon öncesinde veya fibrilasyon sırasında su içeriğinin artmasıdır. Proteoglikan konsantrasyonunda % 50 veya daha fazla oranda azalma ve özellikle alt grupların hiyaluronat bağlama düzeylerinde değişiklik dikkati çeker. Osteoartritin erken dönemlerinde kartilajın kollajen konsantrasyonlarında farklılık olmamakla birlikte; yüzeysel kollajen liflerinin düzenlerinin bozulduğu, liflerin birbirinden ayrıldığı gözlenir. Bu değişiklikler matriks sertliğini ve dayanıklılığını azaltır (3).

Kartilajın ana komponentleri olan agregan ve tip 2 kollajenin yıkımından sorumlu mekanizmalar üzerinde yapılan yoğun araştırmalar sonucu, yıkımda rol alan kollajenaz ve 25'den fazla matriks metalloproteinazlarının (MMP) tanımlanması ile patogeneizde önemli yol alınmıştır. Osteoartritik kıkırdakta MMP-1-3-9 ve 13 varlığı gösterilmiştir. Her bir kartilaj katmanında gösterilen MMP'lerin o katmana özgü rolleri olduğu düşünülmektedir. MMP'leri yapan hücreler, doku metalloproteinaz inhibitörlerini (TIMP) de üretmektedir. OA' da MMP'lerin TIMP'lere üstünlüğü şeklinde bir dengesizlik gelişmektedir, bu da kartilaj ve kemik hasarına yol açar (32). Osteoartritin şiddeti arttıkça, kondrositler tarafından sentezlenen matriks metalloproteinaz sekresyonu belirgin ölçüde artar ve metabolik değişiklikler devreye girmiş olur (13).

Osteoartritte en temel proinflamatuvar sitokinler; İnterlökin-1beta (İL-1 β) ve Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α)'dır. İL-1 β ; PG (prostoglandin) sentezini azaltmakta, kartilajın matriks onarımını bozmakta ve erozyona yol açmaktadır. Ayrıca İL-1 β etkisi altında yapılan tamir hiyalin yerine fibröz karakterde olmaktadır. Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen TNF- α , kollajen yapımını ve agregan sentezini baskılar. Kondrositlerden PGE₂ ve İL-6 üretimini artırır. Ancak TNF- α 'nın etkisi İL-1 β 'ya göre on kat daha zayıftır.

Osteoartrit gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer bir sitokin olan nitrik oksit (NO) birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol alan bir mediyatördür. Kartilaj dokusunda da yüksek miktarda NO üretildiği bilinmektedir. NO'nun kartilaj matriks makro moleküllerinin sentezini inhibe ettiği, MMP aktivitesini arttırdığı, kondrosit apoptozisini uyardığı gösterilmiştir. Özetle NO kartilaj dokuda anabolik süreci baskımlarken katabolik süreci hızlandırmaktadır (3).

Normal kartilajda yapım ve yıkım eşitken OA' da ise yıkım fazladır ya da yapım azdır. Antiinflamatuvar sitokinler (İL-4, İL-10, İL-13) ve büyüme faktörleri kartilaj onarımına katkıda bulunur. Kartilajı stimüle eden büyüme faktörlerinden (BF) ilk tanımlananlar somatomedinlerdir. Somatomedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1 (IGF-1) in eklemdeki kondrositlerde mitotik aktiviteyi, kondrositlerin farklılaşmasını, PG sentezini, kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, OA' lı ekleme IGF-1'in düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Yaşın artmasıyla, IGF-1' in dolaşımdaki düzeyi azalmakta ve eklemdeki hedef hücrelerde bu faktöre karşı cevapsızlık gelişmektedir. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörü (FGF), kondrosit büyüme faktörü (CGF) ve kartilajdan derive olan büyüme faktörüdür (CDGF). Bu faktörlerin hepsi kartilajda stimülatör görevi yaparlar. Eklem kartilajında bol miktarda bulunan Transforming growth factor- β 'nin (TGF- β), PG sentezini stimüle ederek ve PG'nin yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir (22).

Sonuçta eklem kartilajında yapım ve yıkım arasında, yıkım lehine olan dengesizlik kartilaj yıkımına neden olur. Yıkım sonucu kartilajdan parçalanmış makromoleküllerin ortaya çıkması ile OA' da sinovyal inflamasyon başlar. Kollajen, PG ve diğer matriks parçaları sinovyal sıvıya geçerler ve sinovyal makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bunlar antijen gibi hareket ederek IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına yol açarlar. Artan sitokin sentezi kartilaj yıkımını artırır ve bu parçalanma ürünleri inflamasyonun daha da artmasına neden olur (3).

2.2.4. Osteoartritte Biyokimyasal Belirteçler

Osteoartritte görülen biyokimyasal belirteçler, kemik ve kıkırdak matriksinin fizyolojik döngüsü esnasında ortaya çıkan ve vücut sıvılarında tespit edilebilen moleküllerdir. OA' da belirteç ölçümünün en önemli amacı, kartilaj hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir. Erken tanının yanı sıra hastalık aktivitesinin takibi, hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tahmini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi belirteç ölçümünün diğer amaçlarıdır.

Tip 2 kollajen, proteoglikan, hyaluronan, kartilaj oligometrik matriks proteini, matriks metaloproteinazlar, Tip 1 ve Tip 3 kollajen çatısının çapraz bağları olan Glukozil-Galaktozil-Piridinolin gibi birçok biyokimyasal belirtecin OA tanısı ve

radlyolojik progresyonu ile ilişkisi incelenmiş ve sıklıkla çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (33).

Tip 2 kollajen, eklem kartilajının en önemli yapısal elemanıdır ve görece hiyalin kıkırdaa zdr. OA patofizyolojisindeki temel olay tip 2 kollajen aının hasarıdır. Bu nedenle, OA' ya duyarlı ve zl biyokimyasal belirteçlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan araştırmalar tip 2 kollajen üzerinde yoğunlaşmıştır (34).

Tip 2 kollajen belirteçleri, epitopların lokalizasyonu ve ortaya çıkış süreçlerine göre dört grupta sınıflandırılmaktadır :

1. Kollajen ayrılma epitopları: C2C, kollajen tip II neoepitop, coll2-1/N1
2. Kollajen denaturasyon epitopları: Coll 2-1, Helix-1
3. Telopeptid üzerinde lokalize epitoplar: Coll2CTX ve CTX-2 (Tip 2 kollajen C terminal çapraz bağ telopeptidi)
4. Kollajen sentez sürecinde ortaya çıkan epitoplar: CPII (Tip II prokollajen karboksi propeptidi), PIIANP (prokollajen tip IIA N propeptidi).

CTX-2, günümüzde OA kliniği ile ilişkisi en çok araştırılan ve OA için zl bir belirteç olma yolunda en çok umut vadeden molekdr (35).

Son yıllarda Henrotin ve arkadaşları; tip 2 kollajenden elde edilen 2 yeni molekül keşfetmişlerdir. Birincisi, tip 2 kollajenin l sarmal yapısından elde edilen 9 aminoasitlik 108HRGYPGLDG116 sekansına spesifik olan Coll2-1'dir, kartilaj dejenerasyonuna bağlı osteoartritte konsantrasyonu artar. Diğeri de onun nitrate formu Coll2-1NO2'dir, kartilaj dejenerasyonundaki oksidatif hasar sonucu biyolojik sıvılarda arttığı gözlemlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda OA ve RA' lı hastalarda, normal populyasyona göre bu biyomarkerların düzeyleri yüksek bulunmuş ve yine OA' lı hastalarda düzeyleri, WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) skorları ile korele bulunmuştur. Bir başka çalışmada, OA' da hastalık progresyonu ile bu biyomarkerların düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (36-38).

Son yıllarda eklem hasarının derecesini gösteren belirteçler arasında ekstrasellüler matriks proteinleri araştırılmakla birlikte, bu gruptan sadece fibulin 3 peptid ailesi ilişkili bulunmuştur. Fibulin 3 peptidleri, eklem hasarının derecesini gösterme kapasitesi olan yeni biyomarkerlardır. OA' lı hastaların idrarında, normal populyasyona göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir (39,40).

2.3. Diz Osteoartriti

2.3.1. Klinik Bulgular

Osteoartritin ana semptomu ağrıdır. Eklem kartilajının duysal innervasyonu olmadığından ağrı, kartilaj dışındaki eklem içi yapılar ve eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Ağrı derinde ve sızı şeklinde tanımlanır, lokalizasyonu genellikle zordur. Hastalığın ilk dönemlerinde, ekleme aşırı yük bindiren ve zorlayan aktiviteler (yürüme, merdiven inip çıkma, çömelme... gibi) sonrasında artar, istirahat ile azalır. Hastalık ilerledikçe minimal hareketle ve istirahat sırasında ağrı olmaya başlar. Ağrı hastayı uykudan uyandırabilir. Diz OA' sında yürüme antajik şekildedir.

Tutukluk, daha çok sabahları ve belli bir süre hareketsizliği takiben ortaya çıkar. Süresi 30 dakikanın altındadır. Ağrı ve tutukluk hava şartlarına da bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Krepitasyon ve çıtırtı sesi hastalığın ilerleyen safhalarında diz hareketi ile hasta tarafından hissedilebilir. Osteofitler düzensiz ve sert şişlikler şeklinde palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon diğer eklemlere kıyasla diz eklemine daha sık görülür. Aktif veya pasif eklem hareket açıklığı sırasında kısıtlılık ve krepitasyon saptanabilir (41). Ayrıca kuadriseps kasında atrofi, diz proprioepsiyonunda bozulma da klinik bulgulardandır (23).

2.3.2. Tanı Kriterleri

En yaygın kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından önerilendir ve klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (42) (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Diz OA' sında ACR Tanı Kriterleri

| Klinik | Gerekli kriterler |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı | 1,2,3,4 veya |
| 2. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon varlığı | |
| 3. Dizde 30 dakika veya altında sabah sertliği | 1,2,5 veya |
| 4. Yaşın 38 ya da üzerinde olması | |
| 5. Muayenede dizde kemiksel genişleme varlığı | 1,4,5 |
| Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik | |
| 1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı olması | 1,2 veya |
| 2. Radyolojik olarak eklem köşelerinde osteofitler | |
| 3.OA' nın tipik sinovyal sıvı bulguları(berrak, visköz veya beyaz küre < 2000/mm ³ .den en az ikisi) | 1,3,5,6 veya |
| 4. Yaşın 40 veya üzerinde olması | 1,4,5,6 |
| 5. Dizde sabah sertliğinin 30 dakika ya da altında olması | |
| 6. Dizin aktif hareketlerinde krepitasyon varlığı | |

2.3.3. Laboratuvar

Komplike olmayan OA' lı hastaların çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C- reaktif protein (CRP) , rutin kan sayımları ve biyokimyasal analizler normaldir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) negatiftir. Sinovyal sıvıda hafif enflamasyona ait nonspesifik özellikler görülür. Bunlar; hacimde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artıştır (3). Eklem sıvısında kalsiyum pirofosfat dihidrat veya hidroksiapatit kristalleri saptanabilir (43).

2.3.4. Radyolojik Bulgular

Direk radyografiler çok hassas olmamalarına karşın diz OA tanısında en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görünüm karakteristik olduğu için başka yöntemlere nadiren ihtiyaç duyulabilir. Osteoartritte sık görülen bulgular, eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral kemikte skleroz (eburnasyon), subkondral

kistler ve eklem kenarlarındaki osteofitlerdir. Deformiteler, subluksasyon ve eklem fareleri daha çok ileri vakalarda görülür. Genellikle OA' da, radyolojik bulgularla semptomlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Özellikle diz eklemünde hyalin kartilajın kalınlığını değerlendirmek için ayakta ekleme ağırlık bindirilerek antero-posterior film çekilebilir. Dizin üç kompartman halinde değerlendirilmesi pratikte faydalıdır; medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral (44).

Diz OA' sında radyolojik evreleme için sıklıkla, klinik olarak OA ile uyumu gösterilmiş olan Kellgren-Lawrance skalası (KGL) kullanılır (45) (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Kellgren Lawrence Radyolojik Evreleme Sistemi

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------|
| Evre 0 | Normal |
| Evre 1 | Eklem aralığında şüpheli daralma, osteofit olasılığı |
| Evre 2 | Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma |
| Evre 3 | Orta derece osteofit, eklem aralığında kesin daralma, hafif skleroz |
| Evre 4 | Geniş osteofit, eklem aralığında belirgin daralma, deformite |

2.4. Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları

Diz OA tedavisinde amaç; ağrıyı azaltmak, mobilitiyi artırmak ve sakatlığı azaltmaktır. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) tarafından, 2012 yılında, 25 kişiden oluşan bir uzmanlar kurulu ile OARSİ (*Osteoarthritis Research Society International*) 2008 önerilerini temel alarak, yeni kanıtlar ve kendi bilgi ve deneyimleri ışığında, diz OA tedavisi için kanıta dayalı ulusal önerilerimiz hazırlanmıştır (46) (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. TRASD Kanıta Dayalı Diz Osteoartriti Tedavi Önerileri

| TRASD KANITA DAYALI DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİ ÖNERİLERİ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Diz osteoartrit (OA)'inde tedavinin hedefi ağrıyı kontrol etmek, eklem fonksiyonlarını korumak ve düzeltmek, fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak ve yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Bu hedeflere ulaşabilmek için diz OA tedavisi, nonfarmakolojik, farmakolojik ve gerektiğinde cerrahi yöntemleri içermelidir. Tedavi her hastaya özel olarak düzenlenmelidir.</p> <p>2. Diz OA' lı hastaların hastalığı, semptomları, tedavinin içeriği ve amaçları konusunda bireysel ya da grup eğitimine tabi tutulmaları tedaviye uyumu artırmaktadır. Bu eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma teknikleri ile vücut ağırlığının kontrol altına alınmasını sağlayan diyet ve egzersiz uygulamaları gibi konuları içermelidir.</p> <p>3. Diz OA' lı hastalar mesleki, sportif ve günlük yaşam aktivitelerini, hobilerini yerine getirirken söz konusu eklemlerini en az yüklenmeyi sağlayacak şekilde kullanmaları ve bu alışkanlıklarını sürdürmeleri konusunda eğitilmeli ve yönlendirilmelidirler. Ev ve işyerlerindeki koşullar da hastalığa göre düzenlenmelidir. Buna yönelik olarak merdiven inip çıkma, bağdaş kurma, ayağını altına alıp oturma, namaz kılma gibi aktivitelerle oluşabilecek zorlu diz fleksiyonundan kaçınmaları; asansör kullanmaları, namazı oturarak kılmaları, alafranga tuvalet kullanmaları önerilmelidir.</p> <p>4. Osteoartritli hastalara yönelik egzersiz seçimi hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, OA' nın derecesi göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır. Buna göre eklem hareket açıklığı, germe, izometrik, izotonik, denge ve propriyosepsiyon ve aerobik egzersizlerinin yapılması teşvik edilmelidir. Egzersizler hekimin ve hastanın tercihlerine göre su içinde de düzenlenebilir. Egzersiz tedavisi, hastanın anlayacağı ve kendisinin uygulayabileceği şekilde tarif edilmeli, başlangıçta mutlaka gözetimli olarak uygulanmalı, hastanın egzersizi doğru yaptığından emin olunduktan sonra ev programına dönüştürülmelidir.</p> <p>5. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) uzman hekimi, değerlendirmesi sonucunda hasta için uygun olan baston, yürüteç gibi yardımcı cihazların kullanımını önerebilir. Bu hastalarda yürümeye yardımcı cihazlar ağrıyı azaltabilir. Yardımcı cihazla yürüme eğitimi verilmelidir.</p> <p>6. Hafif/orta instabilitesi olan diz OA' lı hastalarda uygun diz ortezi ağırı ve düşme riskini azaltabilir, stabilizeye yardımcı olabilir. Her hastaya, uygun, rahat, yumuşak tabanlı ayakkabı seçimi konusunda gerekli tavsiyelerde bulunulmalıdır. Diz OA' lı hastalarda tabanlık kullanımı ağrıyı azaltarak ambulasyonu kolaylaştırabilir. Medial tibiofemoral OA' sı olan hastalarda lateral kama uygulaması semptomatik yarar sağlayabilir.</p> <p>7. Elektroterapi ajanları (TENS, interferansiyel akım, diadinamik akımlar gibi) ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlayabilir. Yüzeysel ısıtıcı ajanlar ve derin ısıtıcı fiziksel ajanların (ultrason, kısa dalga diatermi) aktif sinoviti olmayan, seçilmiş hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde yararlı etkileri olabilir. Sinovit varlığında yüzeysel soğuk tedavisi önerilmelidir.</p> <p>8. Fizik tedavi ajanlarından nöromusküler elektriksel stimülasyon, sadece kas güçlendirme amacı ile değil, ağrı ve fonksiyonu iyileştirme amacıyla da egzersiz uygulayamayan hastalarda alternatif tedavi olarak kabul edilebilir.</p> |

Tablo 2.3. TRASD Kanıta Dayalı Diz Osteoartriti Tedavi Önerileri (Devamı)

TRASD KANITA DAYALI DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİ ÖNERİLERİ DEVAM

9. Kontraendike bir durum yok ise en az iki haftalık balneoterapi termal ve nontermal etkileri açısından önerilebilir. Balneoterapi önerilen hastalar, gidecekleri kaplıca suyunun termal ve mineral özellikleri hakkında bilgilendirilmelidir. Termal banyonun yanı sıra çamur banyoları da önerilebilir. Kaplıca tedavisi, FTR uzman hekimi uygun gördüğü takdirde fizik tedavi ajanları ve egzersizler ile kombine edilebilir.
10. Tamamlayıcı tedaviler, diğer standart farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin yerini almamalıdır; uygulanacaksa bu tedavilere ek olarak uygulanabilir. Etkileri ve yan etkileri titizlikle izlenmelidir.
11. Hafif/orta derecede ağrısı olan diz OA hastalarında başlangıç tedavisi olarak asetaminofen (maksimum 3 g/gün) hafif analjezik etki sağlayabilir. Yeterli yanıt olmaması ya da şiddetli ağrı ve/veya enflamasyon durumlarında alternatif farmakolojik tedavi seçenekleri düşünülmelidir.
12. Parasetamolün etkisiz kaldığı orta ve şiddetli ağrı veya sinoviti olan diz OA' lı hastalarda SOAİİ (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) ve COX-2 ajanlar en düşük etkin dozlarında kullanılmalıdır. İki SOAİİ ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Gastrointestinal yakınmaları olanlarda gastroprotektif ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. Eşlik eden hipertansiyon, böbrek ve karaciğer bozuklukları olması durumunda dikkatli olunmalıdır.
13. Topikal SOAİİ' ler ve kapsaisin analjezik ya da antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte veya bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda tek başına kullanılabilir.
14. Diğer tedavilere yeterli yanıt alınmayan durumlarda ve inflamasyon bulgularının eşlik ettiği semptomatik diz OA' da, yılda üç defadan fazla olmamak üzere intraartiküler glukokortikoid tedavisi uygulanabilir.
15. Hafif ve orta şiddette diz OA' sı olan, aşırı kilosu ve instabilitesi olmayan, nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerden fayda görmeyen hastalarda hyalüronik asit enjeksiyonları faydalı olabilir.
16. Diz OA' da glukozamin ve/veya kondroitin sülfat semptomatik yarar sağlayabilir.
17. Diğer farmakolojik ajanların etkisiz ya da kontraendike olduğu diz OA' lı hastalarda, dirençli ağrıların tedavisinde zayıf opioidler ve narkotik analjeziklerin kullanımı düşünülebilir. Bu hastalarda nonfarmakolojik tedavilerin kullanımına devam edilmeli ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir.
18. Dizilim bozukluğu olan orta yaşlı ve aktif hastalarda, unikompartmantal diz OA' da, biyomekaniği düzeltmek amacı ile osteotomi uygulaması önerilebilir.
19. Total diz protezi, ileri evre diz OA' lı olan, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere dirençli, ağrı ve fonksiyonel yetersizliği olan ve yaşam kalitesi bozulmuş hastalarda düşünülmelidir. Karar verme aşamasında sadece radyolojik görüntüler değil, hastanın ağrısı ve fonksiyonel kısıtlılık durumu da dikkate alınmalıdır.

2.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Hasta Eğitimi

Diz OA' lı hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, eklem koruma prensipleri, kilo verme gibi konuları içeren eğitimin verilmesi, tedavide ana öneriler arasında yer almaktadır. Yaşam kalitesini artırıcı ve ağrıyı azaltıcı kurslar, hastaların eğitiminde kitap, broşür, video gibi araçlardan faydalanılmalıdır (41).

Diyet

Obezite semptomatik diz OA' sı için risk faktörü olarak kabul edilmekte ve vücut kitle indeksinde 3.4 kg/m^2 artışın riski iki misli artırdığı ileri sürülmektedir (47). Diz OA' sı olan kilolu hastalarla yapılan küçük çalışmalarda çok az kilo kaybının (<5kg) bile önemli derecede kısa ve uzun dönem OA semptomlarını azalttığını göstermiştir (41).

Mekanik Destekler

Henüz yeterli delil oluşturacak kapsamlı çalışmalar ile desteklenmese de çeşitli ortezler, yardımcı cihazlar ve tabanlıklar OA' lı hastalarda fayda sağlayabilir. Hastalara şok absorbe edici, iyi mediolateral desteği olan, yeterli ark destekli ve kalkaneal yastıklıklı ayakkabı kullanmaları tavsiye edilmelidir. Hastalar genellikle ağırlıklarını hemen tamamen medial kompartman üzerine verebilirler. Bu nedenle buradaki yükün azaltılması önemli bir hedef haline gelebilir, bu amaçla baston önerilebilir. Baston yürüteç gibi basit yürüme araçları aşırı eklem yükünü azaltarak ağrıyı azaltırlar. Tutulum tek taraflıysa baston veya koltuk değneği sağlam tarafta kullanılmalıdır (46). Lateral topuk kamaları medial tibiofemoral kompartman OA' sına bağlı ağrıyı azaltır ve patellaya uygulanan patellar bantlama, patellofemoral OA' da ağrıyı azaltabilir (41).

Ayrıca kalça ve ayak deformitelerinin düzeltilmesi, uzun süreli dizler bükülü olarak çalışmaktan kaçınılması, yüksek topuklu ayakkabılar giyilmemesi diz OA' sından korunmaya yardımcı önlemlerdir (23).

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi modaliteleri, diz OA tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının korunması ya da düzeltilmesi, etkilenmiş

kaslardaki spazmın çözülmesi veya kasların güçlendirilmesi amaçlarıyla uygulanmaktadır. Bu amaçlara yönelik olarak elektroterapi, lazer, akupunktur, elektromanyetik alan, lazer, yüzeysel ısıtma, derin ısıtma, soğuk uygulama, manüplasyon ve masaj tedavileri kullanılmaktadır (43).

Egzersiz

Bir egzersiz programının amacı, eklem hareket açıklığını, kas kuvvetini ve genel sağlık durumunu sağlamaktır. İyi planlanmış bir egzersiz programı eklem ağrısını gidermede SOAİİ' ler kadar etkili olabilir. Egzersiz, OA tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik olmayan tedavi yöntemidir. Hastalara bu amaçla OA' nın çeşitli aşamalarında eklem hareket açıklığı egzersizleri, izometrik, izotonik ve aerobik egzersizler uygulanabilir (41).

2.4.2. Farmakolojik Tedaviler

Basit Analjezikler

OA tedavisinde parasetamol, düşük doz aspirin ve metimazol sodyum yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok OA tedavi kılavuzunda asetaminofen birinci seçenek olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda asetaminofenin ağrı için etkisinin az ancak anlamlı olduğu belirtilmiş, tutukluk ve fonksiyon üzerine bir etki oluşturmadığı ifade edilmiştir (48). Asetaminofenin dozu konusunda tartışmalar vardır. OARSI 2008 önerilerinde 4 g/gün dozunda önerilmektedir (49). Son yapılan çalışmalara göre 3 g/gün üzerindeki dozların, daha düşük dozlardaki kullanıma göre, gastrointestinal komplikasyonlar açısından daha yüksek risk içerdiği ve uzun süreli yüksek doz kullanımlarda renal fonksiyonlarda bozulma ve hipertansiyon ortaya çıktığı öne sürülmektedir (50). Bu nedenle TRASD kanıta dayalı diz osteoartriti tedavi önerilerinde doz maksimum 3 g olarak sınırlandırılmıştır (46).

Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar

Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda bu tedavi seçeneği düşünülmelidir. Osteoartritte SOAİİ' ların kartilaj yıkımını önlemede de etkin olduğu öne sürülmektedir. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların gastrointestinal (peptik ülser, gastrit) ve renal (interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği) yan etkileri

kullanımlarını sınırlamaktadır. Yaşlılarda SOAİİ başlanırken risk kazanç oranı göz önünde bulundurulmalıdır (51).

Opioidler

Diz OA tedavisinde opioid kullanımı OARSI 2008 dahil hemen her kılavuzda yer almaktadır. Diğer tedavilerin kullanılmadığı dirençli olgularda öncelikle tramadol, tramadol/parasetamol, kodein, propoksifen gibi zayıf opioidler tercih edilmeli, oksimorfon, oksikodon, oksitreks, fentanil, morfin sulfat gibi daha güçlü opioidler sadece ciddi ağrı ile seyreden sıra dışı durumlarda düşünülmelidir. Bulantı, konstipasyon, uyuklama, baş dönmesi, kusma gibi yan etkiler sıktır ve bu nedenle ilacın bırakılma oranı da yüksektir (46).

Topikal Analjezikler

Çeşitli çalışmalarda topikal kullanılan ilaçların (kapsaisin, piroxicam, ketoprofen, diklofenak) plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Kapsaisinin önemli bir yan etkisi yoktur, uygulama yerinde yanma, kaşıntı olabilmektedir (52).

İntraartiküler Tedaviler:

İntraartiküler steroid ve hyaluronik asit uygulamaları en yaygın kullanılan intraartiküler tedavilerdir. İntraartiküler steroid yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır, uygulamanın etkili olduğu ancak, bu etkinin dördüncü haftadan sonra ortadan kalktığı görülmektedir. Diğer tedavilere yeterli yanıt alınamayan durumlarda ve inflamasyon bulgularının eşlik ettiği semptomatik diz OA' da, yılda üç defadan fazla olmamak üzere intraartiküler glukokortikoid tedavisi uygulanabilir (53).

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrısı olan ve fonksiyon kısıtlılığı oluşan hastalar cerrahiye aday hastalardır. Sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemler artroskopik cerrahi, osteotomiler ve artroplastilerdir (33).

2.4.4. Semptomatik Yavaş Etkili ve Hastalık Modifiye Edici OA ilaçları

Semptomatik yavaş etkili ilaçlar, etkisi birkaç hafta içinde ortaya çıkan ve ilaç kesildikten sonrada devam eden ağrıyı azaltıp, eklem fonksiyonunu arttıran

ilaçlardır. Hastalık modifiye edici veya kondroprotektif terimi ise OA' da oluşan eklem hasarını önleyen, stabilize eden veya tamir eden ilaçlar için kullanılmaktadır.

Bu grup içinde yer alan başlıca ilaçlar; kondroitin sülfat, glukozamin sülfat (GS), Metilsülfonilmetan (MSM), hyaluronik asit, S-adenozilmethionin (SAM), vitaminler (vitamin D3), niasinamid, doksisisiklin, diaserein, oksaseprol, avakado, saponifiye edilemeyen soya (ASU), kalsitonin, bifosfonatlar, anti-inflamatuar ajanlar (bazı SOAİİ, glukokortikoidler), Kemik Morfogenetik Protein-7, enzim inhibitörleri (iNOS inhibitörleri, spesifik stromelizin inhibitörleri, spesifik kollajenaz inhibitörleri), Kollajen Hidrolizat, Fibroblast büyüme faktörü-18 (FGF-18), sitokinler/büyüme faktörleri (büyüme hormonu, İGF-1, TGF- β , İL-1Ra)'dır (43).

Semptom modifiye edici ilaçlar; ağrıyı, tutukluğu azaltıp, hastanın iyilik halini artırarak semptomatik rahatlama sağlar. Ancak OA' da oluşmuş eklem hasarının ortadan kaldıracabilecek ve hastalık progresyonunun geriye döndürebilen bir tedavi seçeneği henüz mevcut değildir.

2.4.5. Denatüre Olmayan Kollajen Tip 2

Osteoartrite bağlı eklem hasarını önlemek amacıyla uzun süredir çalışmalar sürdürülmektedir. Bu süreçte daha çok kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve etkin farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Dejenaratif süreç temelinde, kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilidir. Kartilaj yapısal olarak kollajen ve proteoglikanlardan oluşan bir ekstrasellüler matriks ve bunun içinde yerleşmiş temel üretken hücreler olan kondrositlerden oluşmaktadır. Kollajen eklem kartilajının önemli bileşeni olup fonksiyonel birimin eksenini oluşturur. Eklem kartilajının organizasyonunda rol oynayan temel kollajen tip 2 kollajendir (3).

Bilimsel kanıtlar, osteoartritte; immünolojik mekanizmaların önemli rol oynadığını göstermektedir. Yaşlanma, travma gibi çeşitli sebepler kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, yüzeysel çatlaklarda belirginleşmeye sebep olur. Zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına inflamatuvar değişiklikler eşlik eder. Proinflamatuvar sitokinler ve adhezyon molekülleri artar ve bu artış T-killer hücreleri aktive eder (9). Makrofajlardan salınan metalloproteinazların aktive olması ile ekstrasellüler matrikste tip 2 kollajen, proteoglikan sentezi ve kondrosit replikasyonu inhibe olur

(54,55) ve sonuç olarak bu durum kartilaj yıkımına neden olur (4). Yıkım sonucu kartilajdan parçalanmış makromoleküller antijen gibi hareket ederek IL-I ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına yol açarlar ve durum da OA' da sinovyal inflamasyonu başlatarak bir kısır döngü oluşturur. Artan sitokin sentezi kartilaj yıkımını artırır ve bu parçalanma ürünleri inflamasyonun daha da artmasına neden olur (3).

Eklem kartilajının organizasyonunda rol oynayan temel kollajenin tip 2 kollajen olduğu göz önüne alınarak son yıllarda OA tedavisinde yeni bir molekül olan “denatüre olmayan kollajen tip 2” üzerinde çalışmalar başlamıştır. Tavuk sternum kartilajından elde edilen DOK2, nütrosötik bir bileşen olup, glisin bakımından zengin aminoasit içeriğine sahiptir. Oral yolla alındıktan sonra, midede hidroklorik asit ve pepsinin etkisi ile monomerik kollajen peptitlerine ayrılır. Bu peptitler, kollajen tip 2' ye özgü üçlü sarmal yapıyı barındıran ve biyokimyasal olarak aktif yapılardır. Monomerlerin oluşumu epitop (antijenik tanıma birimi) sayısının artmasına neden olur. Epitop sayısının artmasıyla immün toleransın gelişmesi için gerekli olan immünolojik değişim daha kapsamlı hale gelir. DOK2 mideden geçerek, ince bağırsaktaki T ve B lenfositleri, dendritik hücreleri ve makrofajları içeren, gastrointestinal sistemin immün yanıtını regüle eden bir lenfoid yapı olan peyer plaklarına ulaşır ve burada immünolojik bir reaksiyon başlatır. Bu reaksiyon DOK2' nin vücut tarafından antijen olarak tanınmasını önlemeye yönelik bir duyarsızlaştırma işlemidir. Peyer plaklarında mukozal immün sistem tarafından DOK2' ye karşı oluşturulan bu duyarsızlaştırma işlemine “oral tolerans” denir. Oral tolerans mekanizmasında DOK2 epitopları, peyer plaklarında bulunan tanıma bölgeleri ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda OA patogenezinde önemli rol oynayan T hücreleri deaktive olur, periferik dolaşıma katılır, bu deaktivasyona bağlı olarak yıkıcı sitokinlerin salınımında azalma meydana gelir ve kendi kartilajındaki tip 2 kollajene yönelik immün sistem saldırısı engellenmiş olur (4,5).

Deneyisel artrit oluşturulan hayvan çalışmalarında DOK2'nin etkinliği gösterilmiştir. Deparle ve ark. obez artritlik köpeklerde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada, 90 gün boyunca DOK2 tedavisi uygulanan köpeklerde, plasebo grubuna göre ağrı ve fonksiyonel durum değerlendirmesinin daha iyi olduğunu saptamış, serum biyokimyasında herhangi bir yan etki gözlemlememişlerdir (10). Gupta ve ark. aritri olan atlar üzerinde yaptıkları çalışmada, DOK2' nin, artritlik ağrının

azalmasında glukozamin ve kondroitinden daha etkili olduğunu, kalp hızı, solunum hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığını saptamışlardır (9). Aynı araştırmacı tarafından, artritlik köpeklerde yapılan plasebo kontrollü bir başka çalışmada birinci gruba plasebo, ikinci gruba DOK2, üçüncü gruba glukozamin kondroitin, dördüncü gruba ise DOK2 + glukozamin kondroitin 150 gün boyunca verilmiş. Tedavi sonunda plasebo grubu hariç tüm gruplarda ağrıda anlamlı düzeyde bir azalma tespit etmiş, DOK2 verilen köpeklerin artritlik tarafta daha fazla ağırlık taşıyabildiği ve diğer gruptaki köpeklere göre bacağına daha doğal kullandığını gözlemlemişlerdir (56).

Oral yolla alınan DOK2 ile sağlanan oral toleransın mekanizması çok net bilinmemekle beraber üzerinde durulan 2 mekanizma vardır :

- İlk mekanizmada peyer plaklarından periferik dolaşıma katılan Th-2 ve Th-3 hücreler, TNF-alfa, IL-4 ve IL-10 gibi inflamasyonu baskılayıcı sitokinler salgılayarak, kartilajdaki Th1 hücrelerinin aktivasyonunu azaltır, böylece inflamasyonu uyarıcı Th1 hücrelerinin aktivitesi ve inflamasyon engellenir.
- İkinci mekanizmada ise Th1 hücreleri daha önce alınan ve tanımlanan DOK2 antijenine karşı duyarsız hale geçerler ve inflamasyon tetiklenmez. Bu mekanizma “*klonal anergi*” olarak bilinmektedir (4).

İmmün sistemdeki etki mekanizması göz önüne alınarak bugüne kadarki çalışmalar, romatoid artrit patogeneziindeki ana otoantijenlerden birinin kartilajdaki tip 2 kollajen olması nedeniyle, romatoid artritli hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Barnett ve ark.’ları, 274 romatoid artrit hastası üzerinde yaptığı çalışmada, plasebo grubuna göre, DOK2 ile tedavi edilen grupta, hastalık bulguları ve inflamasyon düzeyinde anlamlı derecede iyileşme saptamıştır ve tedavi sonucunda bir yan etki gözlemlememiştir (6). Ausar ve ark.’larının 20 romatoid artrit hastasına 12 hafta boyunca sığır trakeasından elde edilen kollajen tip 2 verdiği çalışmanın sonucunda, 18 hastanın eklem ağrıları, şişlik, 15 dakikalık yürüyüş mesafesi ve sabah sertliği gibi klinik parametrelerinde iyileşme gözlenirken, Romatoid Faktör ve TNF-alfa düzeylerinde de anlamlı olarak azalma tespit edilmiş (7).

Diz OA’ lı hastalarla yapılan çalışmalarda ; David ve ark.’ları, 52 diz OA’ lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, glukozamin - kondroitin kombinasyonu ile DOK2’ yi karşılaştırılmış ve DOK2’ nin fonksiyonel durumu artırma, ağrıyı

azaltma, günlük aktivitelerini arttırmada glukozamin kondroitinden daha etkili olduğunu saptamıştır (11). Bir diğer çalışmada el, diz veya kalça OA' sı olan 104 hasta iki gruba ayrılmış. Bir gruba glukozamin + kondroitin sülfat (GK) verilmiş, diğer gruba da glukozamin + kondroitin sülfat + nativ kollajen tip II (GKK) verilmiş. VAS skorları, CTX-1 düzeyleri, CTX-2 düzeyleri her 2 grupta da 6. ay sonu ve 1. yılın sonunda düşük bulunmuş ve CTX-1, CTX-2 düzeylerindeki düşüşün GKK grubunda daha belirgin olduğu saptanmış. El osteoartritli hasta popülasyonundan GKK grubunda olan hastaların Kellgren- Lawrence ile değerlendirilen radyolojik skoru ise 1 yılın sonunda olumlu yönde bir gerileme kaydetmiş (12).

Romatoid artrit ve osteoartrit patogenezinde rol alan inflamasyon oluşumunu tetikleyen interlökin, TNF-alfa gibi sitokinler üzerine DOK2'nin olumlu etkileri RA' lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Hatta OA' lı hastaların progresyonuna da olumlu etkileri gösterilmiştir.

Denatüre olmayan kollajen tip 2' nin, gerek inflamasyon üzerine ve kartilaj ana yapı taşı olan tip 2 kollajene, gerekse semptomatik etkileri göz önüne alındığında osteoartrit tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 25.5.12 tarih ve 03 sayılı kurul onayı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine diz ağrısı şikayeti ile başvuran ve ACR kriterlerine göre primer diz OA' sını tanısı olarak aşağıdaki çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan 45- 70 yaş arası 39 hasta çalışmaya alındı. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 45-70 yaş arası hastalar,
- ACR' ye göre diz osteoartritli olanlar,
- Diz ağrısı olanlar,
- Evre 2-3 osteoartritli olanlar.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Altta yatan inflamatuvar artropati, Paget Hastalığı, eklemde fraktür, Akromegali, Wilson hastalığı, Fibromiyalji, okronozis, hemakromatozis, kollajen gen mutasyonu varlığı
- Alt ekstremitede geçirilmiş cerrahi
- Son bir yıl içinde dize yönelik intraartiküler uygulama
- Son bir yıl içinde fizik tedavi alma
- Periferik ya da santral nörolojik hastalık varlığı
- Son 4 ay içerisinde osteoartritli dize travma öyküsü
- Parasetamol hipersensitivitesi
- Kan sayımında anormal bulgular
- Gastrointestinal, renal, hepatik, hematolojik, kardiyovasküler, nörolojik kanser öyküsü
- Glukozamin / Kondroitin gibi diğer natürel sağlık ürünlerinin kullanımı (çalışmaya başlamadan 1 ay içerisinde)

Bu kriterlere göre seçilen hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullandığı ilaçlar, dize yönelik travma hikâyesi, sistemik hastalık varlığı kaydedilerek, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ)

hesaplandı ve hastalar tam kan sayımı, ESR, CRP, RF, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerini içeren laboratuvar tetkiklerine tabi tutuldu. Çalışmaya alınan hastaların ayakta anterior - posterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri çalışmaya kör bir araştırmacı tarafından değerlendirilerek, Kellgren Lawrence radyolojik evrelemesine göre Evre 2-3 osteoartriti olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışma Dizayını

Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, tek kör, klinik bir çalışma olarak planlandı.

3.4. Randomizasyon

Çalışma kriterlerini karşılayan 39 hasta, randomize olarak, bir grup 19, diğer grup 20 hasta içerecek şekilde 2 gruba ayrıldı.

3.5. Tedavi Protokolü

19 hastadan oluşan 1. gruptaki hastalara 3 ay boyunca 1500 mg/gün parasetamol tedavisi önerildi. 20 hastadan oluşan 2. gruptaki hastalara ise 1500 mg/gün parasetamol tedavisi ile birlikte 10 mg/gün oral DOK2 tedavisi önerildi.

Hastalardan mümkün olduğunca ilaçları günün aynı saatinde almaları istendi. Altı aylık takip süresi boyunca diz ağrısına yönelik çok şikayetleri olmadıkça analjezik, anti-inflamatuar, miyorelaksan tedavi almamaları önerildi.

3.6. Değerlendirmeler

Tedavi öncesi (TÖ) ve sonrasında (TS) hastaların aşağıdaki değerlendirme parametrelerine göre kör bir araştırmacı tarafından değerlendirilmesi planlandı.

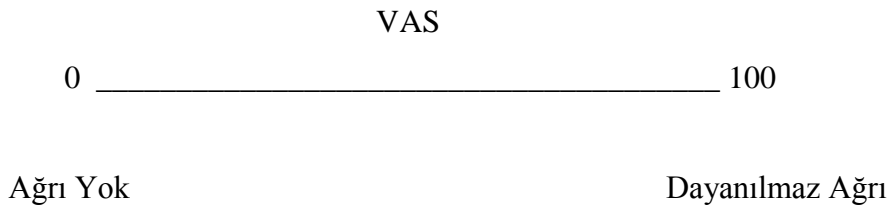
3.6.1. İdrardaki Biyokimyasal Belirteçler

Tüm hastalardan kartilajda kollajen yıkımını değerlendirmek için TÖ ve TS dönemde idrarda Coll2-1, Coll2-1-NO2, fibulin-3 düzeyleri çalışıldı. Günün herhangi bir saatindeki 6-7 cc idrar örnekleri alındı. İdrar örnekleri 1500 rpm'de 3 dakika santrifüj edildikten sonra üçe ayrıldı ve muhafaza edilmek üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya

departmanında bulunan -80 derecelik derin dondurucuya işaretlenerek konuldu. Tüm ölçümler için ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile Artialis S.A. kiti kullanıldı. ELISA VictorX3 Elisa Plate Okuyucu ile 450nm’de okutuldu. Sonuçlar pM cinsinden ifade edildi (57).

3.6.2. Vizüel Analog Skalası (VAS)

Hastaların; istirahatte, yürüme esnasında ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında oluşan diz ağrısının değerlendirilmesinde 0-10 arası puanlandırılan Vizüel Analog Skala kullanıldı. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10’ u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (58).



3.6.3. Yirmi Metre Yürüme Süresi

Hastaların 20 metre yürüme süreleri, aynı kronometre kullanılarak, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirildi. Tüm hastalar aynı düz zeminde yürütülerek ve aynı standart sözcükler kullanılarak, süre ölçümü yapıldı.

3.6.4. WOMAC Osteoartrit İndeksi

Osteoartritte hastalığa özgün sonuç ölçütleri, esas olarak ağrı, hareket kısıtlılığı, eklem sertliği ve işlevsel kayıplar gibi semptomlar üzerinde yoğunlaşmış ölçütlerdir. Günümüzde hastalığa özgün ölçütlerin en çok bilineni ve en yaygın kullanılanı *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC)' dir. Form üç bölümden (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Sertlik alt parametresi için öncelikle sertlik hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içinde hissedilen eklem sertliği iki soru ile sorgulanır. Fiziksel fonksiyon puanı için son 24 saat içinde eklem veya

eklemlerde artrit nedeniyle yerine getirmekte zorluk çekilen 17 aktivite sorgulanır. Global skorlar 0 (hastalık yok) ile 96 (en ağır hastalık) arasında değişir ve skor 0-100 olarak standardize edilir (59) (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. WOMAC Osteoartroz İndeksi

| WOMAC | Puan |
|-----------------------------------------------------|------|
| Düz zeminde yürümekle ağrı | |
| Merdiven inip çıkmakla ağrı | |
| Gece yatakta ağrı | |
| Oturmakla ağrı | |
| Ayakta durmakla ağrı | |
| Sabah ilk yürüme sırasında sertlik | |
| Gün içinde oturma, uzanma, dinlenme sonrası sertlik | |
| Merdiven inme | |
| Merdiven çıkma | |
| Otururken ayağa kalkma | |
| Ayakta durma | |
| Yere eğilme-çömelme | |
| Düz zeminde yürüme | |
| Arabaya binme-inme | |
| Alışveriş yapma | |
| Çorap giyme | |
| Yataktan kalkma | |
| Çorap çıkarma | |
| Yatakta yatarken | |
| Banyo küvetine girip çıkma | |
| Oturma | |
| Tuvalete girme-çıkma | |
| Ağır ev işleri | |
| Hafif ev işleri | |

Likert Skalası: 1-Yok 2-Hafif 3-Orta 4-Şiddetli 5-Çok şiddetli

3.6.5. Kısa Form – 36 (SF-36)

Kısa Form-36 hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel rol (4 madde), emosyonel rol (3 madde), emosyonel iyi hissetme (5 madde), enerji yorgunluk (4 madde), ağrı (2 madde), genel sağlık [(genel bakış açısı (5 madde)+ sağlıkta değişiklik (1 madde)] şeklinde sağlıkla ilgili 8 ayrı boyutu kapsamaktadır. SF-36’da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0’dan (en kötü sağlık durumu) 100’e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir (60) (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2. Kısa Form -36

| KISA FORM-36 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|
| 1.Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz | | | |
| a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü | | | |
| 2. Bir yıl öncesiyle karşılaştırdığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz? | | | |
| a) Çok daha iyi | | | |
| b) Biraz daha iyi | | | |
| c) Hemen hemen aynı | | | |
| d) Biraz daha kötü | | | |
| e) Çok daha kötü | | | |
| 3.Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar? | | | |
| | Evet, oldukça Kısıtlı | Evet, az kısıtlı | Hayır,hiç kısıtlamıyor |
| a) Koşmak, ağır kaldırmak gibi etkinlikler | | | |
| b) Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler | | | |
| c) Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma | | | |
| d) Merdivenle çok sayıda kat çıkma | | | |
| e) Merdivenle bir kat çıkma | | | |
| f) Eğilme veya diz çökme | | | |
| g) Bir iki kilometre yürüme | | | |
| h) Birkaç sokak öteye yürüme | | | |
| i) Bir sokak öteye yürüme | | | |
| j) Kendi kendine banyo yapma veya giyinme | | | |
| 4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı? | | | |
| | Evet | Hayır | |
| a) İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız süresi azalttınız mı? | | | |
| b) Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız? | | | |
| c) İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu? | | | |
| d) İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? | | | |
| 5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı? | | | |
| | Evet | Hayır | |
| a) İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız süresi azalttınız mı? | | | |
| b) Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız? | | | |
| c) İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz? | | | |

Tablo 3.2. Kısa Form -36 (Devamı)

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya diğer duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

a) Hiç
b) Biraz
c) Orta
d) Oldukça
e) Aşırı

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

a) Hiç
b) Çok hafif
c) Hafif
d) Orta
e) Çok şiddetli

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev içi hem ev dışı) ne kadar etkiledi?

a) Hiç
b) Biraz
c) Orta
d) Oldukça
e) Aşırı

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

| | Her zaman | Çoğu zaman | Oldukça | Bazen | Nadiren | Hiçbir zaman |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|---------|-------|---------|--------------|
| a) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi? | | | | | | |
| b) Çok sinirli bir insan oldunuz mu? | | | | | | |
| c) Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi? | | | | | | |
| d) Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi? | | | | | | |
| e) Kendinizi enerjik hissettiniz mi? | | | | | | |
| f) Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi? | | | | | | |
| g) Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi? | | | | | | |
| h) Kendinizi mutlu hissettiniz mi? | | | | | | |
| i) Kendinizi yorgun hissettiniz mi? | | | | | | |

Tablo 3.2. Kısa Form -36 (Devamı)

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarımızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

a) Her zaman
b) Çoğu zaman
c) Bazen
d) Nadiren
e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki herbir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

| | Kesinlikle doğru | Çoğunlukla doğru | Bilmiyorum | Çoğunlukla yanlış | Kesinlikle yanlış |
|------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------|-------------------|-------------------|
| a) Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim | | | | | |
| b) Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım | | | | | |
| c) Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum | | | | | |
| d) Sağlığım mükemmel | | | | | |

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.1 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n , ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Tekrarlayan ve bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen veriler **Wilcoxon**, **Mann-Whitney U** testi ve tekrarlayan ve bağımsız yapıdaki normal dağılım gösteren veriler ise **T testi** ile analiz edilmiştir. Tekrarlı ölçümlerde **varyans analizi (ANOVA)** kullanılmıştır. Kategorik veri setleri için **Ki-kare** testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Eylül 2011- Eylül 2012 tarihleri arasında başvuran, ACR kriterlerine göre diz OA tanısı almış, 45-70 yaş arası 39 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. 19 hastadan oluşan 1. gruptaki hastalara 3 ay boyunca 1500 mg/gün parasetamol tedavisi önerildi. 20 hastadan oluşan 2. gruptaki hastalara ise 1500 mg/gün parasetamol tedavisi ile birlikte 10 mg/gün oral DOK2 tedavisi önerildi.

Birinci gruptaki hastaların yaş ortalaması 58,84 olup minimum yaş 45, maksimum yaş 70 idi. Hastaların VKİ' leri minimum 16,5, maksimum 35,10 olup ortalama değer 27,9 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde evre 2'de 18 hasta (% 94,8), evre 3 de 1 hasta (% 5,2) yer aldı.

İkinci gruptaki hastalarda minimum yaş 45, maksimum yaş 70 olup ortalama yaş 57,65 idi. Hastaların VKİ' leri minimum 23,30, maksimum 40,40 olup ortalama değer 30,20 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde, evre 2 de 16 hasta (% 80), evre 3 de 4 hasta (% 20) yer aldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri (Ki-Kare Testi†), (T testi*)

| | Grup 1 (n=19) n (%) (ort±SD) | Grup 2 (n=20) n (%) (ort±SD) | P |
|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| Yaş (yıl) | 58,84±6,55 | 57,65±8,73 | *0,634 |
| Cinsiyet | | | |
| <i>Erkek</i> | 2 | 1 | †0,605 |
| <i>Kadın</i> | 17 | 19 | |
| VKI (kg/m²) | 27,9±4,16 | 30,20±5,27 | *0,154 |
| KGL skala | | | |
| Evre 2 | 18 | 16 | †0,342 |
| Evre 3 | 1 | 4 | |
| Semptom Süresi/yıl | 5,10±1,37 | 4,45±1,84 | *0,218 |

Demografik özellikler karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, radyolojik evreleme ve semptom süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların TÖ ve TS klinik, fonksiyonel, yaşam kalitesi, biyokimyasal değerlendirmeleri yapıldı ve bulguları kaydedildi. Her iki gruptaki hastalar tedaviye başlamadan önce klinik olarak VAS (istirahat, yürüme) ve WOMAC (ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon, total) ile fonksiyonel olarak 20 metre yürüme mesafesi ile yaşam kalitesi düzeyi ise Kısa Form 36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık) ile değerlendirildi. Biyokimyasal değerlendirmede ; idrarda Coll2-1NO2, Coll2-1 ve Fibulin-3 düzeyleri çalışıldı.

Hastaların TÖ klinik, fonksiyonel, biyokimyasal özellikleri Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik, Fonksiyonel, Yaşam kalitesi, Biyokimyasal Değerlendirmesi (*T testi), (**Mann- Whitney U test)

| | Grup 1 (n=19) Median (min-max) (+)(ort±SD) | Grup 2 (n=20) Median (min-max) (+)(ort±SD) | P |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------|
| VAS İstirahat | 3(0-8) | 4(0-9) | *0,523 |
| VAS Yürüme | 3(0-9) | 6(3-10) | *0,014 |
| 20m yürüme süresi | (+)18,57±3,4 | (+)19,35±5,25 | *0,592 |
| WOMAC-ağrı | 9(7-23) | 12(5-19) | **0,471 |
| WOMAC-tutukluk | 5(2-8) | 4,5(2-8) | **0,904 |
| WOMAC-fiz.fonk. | 33(19-71) | 37(20-72) | **0,895 |
| WOMAC-total | 50(28-103) | 53,5(29-98) | **0,692 |
| SF-36 Fiziksel Fonksiyon | 75 (40-95) | 75(25-95) | **p>0,05 |
| SF-36 Fiziksel Rol | 0(0-100) | 0(0-100) | **0,365 |
| SF-36 Emosyonel Rol | 0(0-100) | 33,3(0-100) | **0,027 |
| SF-36 Enerji/Yorgunluk | 65(0-100) | 47,5(5-85) | **0,243 |
| SF-36 Emosyonel İyilik Hali | 56(8-88) | 70(16-80) | **0,481 |
| SF-36 Sosyal Fonksiyon | 100(0-100) | 100(0-100) | **0,722 |
| SF-36 Ağrı | 51(10-74) | 42(10-72) | **0,462 |
| SF-36 Genel Sağlık | 67(20-97) | 60(15-80) | **0,339 |
| Coll2-1 NO2 | 118,98(8,98-722,11) | 171,44(25,16-596,13) | **0,647 |
| Coll2-1 | 21,15(14,92-73,08) | 22,65(16,06-32,05) | **0,830 |
| Fibulin-3 | 18,56(15,26-195,60) | 27,8(15,52-137,22) | **0,765 |

VAS yürüme, Emosyonel rol değerlendirmesinde tedavi öncesi gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Diğer değerlendirmelerde tedavi öncesinde grupların klinik, fonksiyonel ve biyokimyasal özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Uygulanan tedavilerin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla, hastalar, grup içi ve gruplararası VAS (yürüme ve istirahat) (Tablo 4.3, 4.4 ve 4.5) ve WOMAC (ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon ve total) (Tablo 4.6, 4.7 ve 4.8) ile karşılaştırıldı.

Tablo 4.3. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, VAS Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| VAS İstirahat | 3(0-8) | 3(0-8) | 0,727 |
| VAS Yürüme | 3(0-9) | 3(0-9) | 0,024 |

Grup içi karşılaştırmada yalnızca parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında öncesine göre VAS istirahatte anlamlı iyileşme saptanmazken ($p>0,05$), VAS yürümede istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, VAS Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| VAS İstirahat | 4(0-9) | 2(0-10) | 0,141 |
| VAS Yürüme | 6(3-10) | 3(0-9) | p<0.001 |

DOK2 + Parasetamol tedavisi verilen hastalarda, tedavi sonrasında, öncesine göre VAS istirahatte anlamlı iyileşme saptanmazken, VAS yürümede istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir iyileşme saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. VAS Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması (*T-Testi, ***ANOVA)

| | | Grup 1 (n=19) Median (min-max) | Grup 2 (n=20) Median (min-max) | P | |
|----------------------|-----------|------------------------------------------|------------------------------------------|----------|----------------|
| VAS İstirahat | TÖ | 3(0-8) | 4(0-9) | *0,523 | |
| | TS | 3(0-8) | 2(0-10) | *0,665 | |
| VAS Yürüme | TÖ | 3(0-9) | 6(3-10) | *0,014 | ***0,20 |
| | TS | 3(0-9) | 3(0-9) | *0,469 | |

Gruplar arası karşılaştırmada ise; VAS istirahat ağrısında tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak fark bulunmadı. Tedavi öncesi VAS yürümede istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Anova ile tedavi sonrası değerler, öncesine göre kıyaslandığında grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, WOMAC Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| WOMAC-ağrı | 9(7-23) | 11(5-23) | 0,307 |
| WOMAC-tutukluk | 5(2-8) | 5(2-8) | 0,874 |
| WOMAC-fiz.fonk. | 33(19-71) | 35(7-70) | 0,237 |
| WOMAC –Total | 50(28-103) | 52(24-102) | 0,248 |

Grup içi karşılaştırmada yalnızca parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, WOMAC Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| WOMAC-ağrı | 12(5-19) | 9(5-17) | 0,003 |
| WOMAC-tutukluk | 4,5(2-8) | 4(2-10) | 0,070 |
| WOMAC-fiz.fonk. | 37(20-72) | 31(17-65) | 0,016 |
| WOMAC –Total | 53,5(29-98) | 44(24-89) | 0,004 |

DOK2 + Parasetamol tedavisi verilen hastalarda, tedavi sonrasında, öncesine göre ağrı, fiziksel fonksiyon ve totalde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (sırasıyla $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.8. WOMAC Skorlarının Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması (Mann Whitney-U Testi)

| | | Grup I (n= 19) Median (min-max) | Grup II (n= 20) Median (min-max) | P |
|---------------------------------|-----------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|
| WOMAC-Ağrı | TÖ | 9(7-23) | 12(5-19) | 0,471 |
| | TS | 11(5-23) | 9(5-17) | 0,939 |
| WOMAC-Tutukluk | TÖ | 5(2-8) | 4,5(2-8) | 0,904 |
| | TS | 5(2-8) | 4(2-10) | 0,348 |
| WOMAC-Fiziksel Fonksiyon | TÖ | 33(19-71) | 37(20-72) | 0,895 |
| | TS | 35(17-70) | 31(17-65) | 0,939 |
| WOMAC-Total | TÖ | 50(28-103) | 53,5(29-98) | 0,692 |
| | TS | 52(24-102) | 44(24-89) | $p > 0,05$ |

Gruplar arası karşılaştırmada ise WOMAC skorlarına gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.8).

Uygulanan tedavilerin fonksiyonel etkilerini değerlendirme amacıyla, hastalar 20 metre yürüme süresi açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldılar. Tablo 4.9, 4.10 ve 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.9. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, 20 Metre Yürüme Sürelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (T-Testi)

| | TÖ | TS | P |
|---------------------------|-----------|------------|----------|
| 20 m yürüme süresi | 18,57±3,4 | 18,84±4,79 | 0,728 |

Grup içi karşılaştırmada yalnızca parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, 20 Metre Yürüme Sürelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (T-Testi)

| | TÖ (ort±SD) | TS (ort±SD) | P |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| 20 metre yürüme süresi | 19,35±5,25 | 18±3,49 | 0,553 |

DOK2 + Parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Yirmi Metre Yürüme Sürelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması (T-Testi)

| | | Grup I (n= 19) (ort±SD) | Grup II (n= 20) (ort±SD) | P |
|------------------------------|-----------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| 20metre yürüme Süresi | TÖ | 18,57±3,4 | 19,35±5,25 | 0,592 |
| | TS | 18,84±4,79 | 18±3,49 | 0,553 |

Gruplar arası karşılaştırmada ise ; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Uygulanan tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirme amacıyla, Kısa Form 36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık)

açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldılar. Tablo 4.12, 4.13 ve 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, Kısa Form 36’nın Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| Fiziksel Fonksiyon | 75 (40-95) | 85(45-100) | 0,002 |
| Fiziksel Rol | 0(0-100) | 0(0-100) | 0,016 |
| Emosyonel Rol | 0(0-100) | 33,3(0-100) | 0,008 |
| Enerji/Yorgunluk | 65(0-100) | 65(0-100) | 0,617 |
| Emosyonel İyilik Hali | 56(8-88) | 56(16-84) | 0,356 |
| Sosyal Fonksiyon | 100(0-100) | 100(62,5-100) | 0,031 |
| Ağrı | 51(10-74) | 51(10-100) | 0,520 |
| Genel Sağlık | 67(20-97) | 57(10-97) | 0,171 |

Grup içi karşılaştırmada yalnızca parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol ve sosyal fonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, Kısa Form-36'nın Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Fiziksel Fonksiyon | 75(25-95) | 77,5(35-100) | 0,039 |
| Fiziksel Rol | 0(0-100) | 62,5(0-100) | 0,023 |
| Emosyonel Rol | 33,3(0-100) | 66,6(0-100) | 0,048 |
| Enerji/Yorgunluk | 47,5(5-85) | 42,5(10-90) | 0,196 |
| Emosyonel İyilik Hali | 70(16-80) | 66(28-88) | 0,703 |
| Sosyal Fonksiyon | 100(0-100) | 100(25-100) | 0,172 |
| Ağrı | 42(10-72) | 52(10-84) | 0,016 |
| Genel Sağlık | 60(15-80) | 62,5(25-92) 0,339 | 0,116 |

DOK2 + Parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol ve ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Kısa Form 36'nın Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması (**Mann Whitney-U Testi, ***ANOVA)

| | | Grup I (n= 19) Median (min-max) | Grup II (n= 20) Median (min-max) | P | |
|------------------------------|-----------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Fiziksel Fonksiyon | TÖ | 75(40-95) | 75(25-95) | **P>0,05 | |
| | TS | 85(45-100) | 77,5(35-100) | **0,610 | |
| Fiziksel Rol | TÖ | 0(0-100) | 0(0-100) | **0,365 | |
| | TS | 0(0-100) | 62,5(0-100) | **0,599 | |
| Emosyonel Rol | TÖ | 0(0-100) | 33,3(0-100) | **0,027 | ***0,104 |
| | TS | 33,3(0-100) | 66,6(0-100) | **0,412 | |
| Enerji /Yorgunluk | TÖ | 65(0-100) | 47,5(5-85) | **0,243 | |
| | TS | 65(0-100) | 42,5(10-90) | **0,285 | |
| Emosyonel İyilik Hali | TÖ | 56(8-88) | 70(16-80) | **0,481 | |
| | TS | 56(16-84) | 66(28-88) | **0,463 | |
| Sosyal Fonksiyon | TÖ | 100(0-100) | 100(0-100) | **0,722 | |
| | TS | 100(62,5-100) | 100(25-100) | **0,062 | |
| Ağrı | TÖ | 51(10-74) | 42(10-72) | **0,462 | |
| | TS | 51(10-100) | 52(10-84) | **0,743 | |
| Genel Sağlık | TÖ | 67(20-97) | 60(15-80) | **0,339 | |
| | TS | 57(10-97) | 62,5(25-92) | **0,592 | |

Gruplar arası karşılaştırmada ise ; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Uygulanan tedavilerin biyokimyasal belirteçler üzerine etkisini değerlendirme amacıyla, hastalar, Coll-2-1NO2, Coll2-1, Fibulin-3 düzeyleri açısından grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldılar. Tablo 4.15 , 4.16 ve 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.15. Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, İdrardaki Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| Coll2-1 NO2 | 118,98(8,98-722,11) | 130(22,4-596,13) | 0,860 |
| Coll2-1 | 21,15(14,92-73,08) | 22,93(16,40-26,45) | 0,799 |
| Fibulin-3 | 18,56(15,26-195,60) | 53,96(17,04-137,22) | 0,738 |

Grup içi karşılaştırmada yalnızca parasetamol tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasında Coll-2-1NO2, Coll2-1, Fibulin-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. DOK2 + Parasetamol Tedavisi Verilen Hastalarda, İdrardaki Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Karşılaştırılması (Wilcoxon Testi)

| | TÖ Median (min-max) | TS Median (min-max) | P |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| Coll2-1 NO2 | 171,44(25,16-596,13) | 155,25(26,84-558,01) | 0,475 |
| Coll2-1 | 22,65(16,06-32,05) | 21,75(16,26-66,33) | 0,475 |
| Fibulin-3 | 27,8(15,52-137,22) | 42,09(16,42-349,16) | 0,206 |

DOK2 + Parasetamol tedavisi verilen hastalarda hastalarda tedavi sonrasında Coll-2-1NO2, Coll2-1, Fibulin-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.17. İdrardaki Biyokimyasal Belirteçlerin Tedavi Öncesi ve Sonrasında Gruplararası Karşılaştırılması (Mann Whitney-U Testi)

| | | Grup I (n= 19) Median(min-max) | Grup II (n= 20) Median(min-max) | P |
|------------------------|-----------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------|
| Coll2-1 NO2 | TÖ | 118,98(8,98-722,11) | 171,44(25,16-596,13) | 0,647 |
| | TS | 130(22,4-596,13) | 155,25(26,84-558,01) | 0,989 |
| Coll2-1 | TÖ | 21,15(14,92-73,08) | 22,65(16,06-32,05) | 0,830 |
| | TS | 22,93(16,40-26,45) | 21,75(16,26-66,33) | 0,503 |
| Fibulin-3 | TÖ | 18,56(15,26-195,60) | 27,8(15,52-137,22) | 0,765 |
| | TS | 53,96(17,04-137,22) | 42,09(16,42-349,16) | 0,612 |

Gruplar arası karşılaştırmada ise ; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

5. TARTIŞMA

Osteoartrit, sıklıkla yaşlı popülasyonda ortaya çıkan, eklem kartilajında erozyon, osteofitik oluşumlar, subkondral skleroza yol açan ve dünya da en yaygın görülen artrit formudur (1).

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak OA' nın görülme sıklığı artmakta ve bu durum sosyal ve ekonomik sıkıntıları da beraberinde getirmektedir.

Osteoartrit tedavisinde amaç; ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığı azaltmak, aynı zamanda kartilaj hasarındaki ilerlemeyi yavaşlatmaktır. Bu amaçla non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. TRASD 2012 önerilerinde; hafif / orta derecede ağrısı olan diz OA hastalarında, başlangıç tedavisi olarak parasetamolün (maksimum 3 g/gün) analjezik etki sağlayabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda parasetamolün ağrı için etkisinin anlamlı olduğu belirtilmiş, tutukluk ve fonksiyon üzerine bir etki oluşturmadığı ifade edilmiştir (48). Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda SOAİİ seçeneği düşünülmelidir. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların etkilerinin hızlı başlayıp kısa sürmesi ve gastrointestinal, renal ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkilerinin olması kullanımını sınırlamaktadır. Son zamanlarda araştırmacıların gözleri daha çok semptomatik, yavaş etkili ve hastalık modifiye edici ilaçlara çevrilmiştir (61). Bu grup içinde yer alan başlıca ilaçlardan; kondroitin sülfat, glukozamin sülfat, DOK2, metilsülfonilmetan, hyalüronik asit, diaserein, oksaseprol, avakado, saponifiye edilemeyen soya, kalsitonin, vitamin D3, enzim inhibitörleri, büyüme faktörleri, OA tedavisinde yeni tedavi seçenekleri olmuştur (43).

Osteoartrit; sinovia ile kaplı eklemlerde kartilaj yapısında kayıpla giden kronik dejeneratif bir hastalıktır. Kartilajdaki matriks homeostazı, kondrositler tarafından oluşturulan matriks sentez hızı ile degregasyon hızının eşit olması sayesinde korunur. Her iki olay mesajcı proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından kontrol edilir. Büyüme faktörleri çoğunlukla konnektif doku oluşumunu uyarırken, sitokinler matriks yıkımına neden olurlar. Dolayısıyla dejeneratif süreç kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilidir (62). Son zamanlarda osteoartrit tedavisinde kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve buna bağlı eklem hasarını önlemek amacıyla etkin

farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu süreçte OA tedavisinde bir nütrosötik bileşen olan “denatüre olmayan kollajen tip 2” önem kazanmaktadır. DOK2 mideden geçerek, ince bağırsaktaki T ve B lenfositleri, dendritik hücreleri ve makrofajları içeren, gastrointestinal sistemin immün yanıtını regüle eden bir lenfoid yapı olan peyer plaklarına ulaşır ve burada immünolojik bir reaksiyon başlatır. Bu reaksiyon DOK2’ nin vücut tarafından antijen olarak tanınmasını önlemeye yönelik bir duyarsızlaştırma işlemidir. Peyer plaklarında mukozal immün sistem tarafından DOK2’ ye karşı oluşturulan bu duyarsızlaştırma işlemine “oral tolerans” denir. Oral tolerans mekanizmasında DOK2 epitoplari, peyer plaklarında bulunan tanıma bölgeleri ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda OA patogeneğinde önemli rol oynayan T hücreleri deaktive olur, periferik dolaşıma katılır, bu deaktivasyona bağılı olarak yıkıcı sitokinlerin salınımında azalma meydana geldiğı ve kartilajdaki tip 2 kollajene yönelik immün sistem saldırısının engellenmiş olduğu düşünölmektedir (4,5).

Bu çalışmada, diz osteoartritli hastalarda, parasetamol tedavisine destekleyici olarak eklenen DOK2’ nin ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve biyokimyasal belirteçler üzerine ek bir katkısının olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Eylül 2011- Eylül 2012 tarihleri arasında başvuran, ACR kriterlerine göre diz OA tanısı almış, KGL evrelemesine göre evre 2-3 olan, 45-70 yaş arası 39 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. 19 hastadan oluşan 1. gruptaki hastalara 3 ay boyunca 1500 mg/gün parasetamol tedavisi uygulanırken, 20 hastadan oluşan 2. gruptaki hastalara ise 1500 mg/gün parasetamol tedavisi ile birlikte 10 mg/gün oral DOK2 tedavisi uygulandı. Her iki gruptaki hastalar TÖ ve TS klinik ve biyokimyasal belirteçlerle değerlendirildi. Klinik değerlendirmede; VAS (istirahat, yürüme), WOMAC (ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon, total) skorları ve 20 metre yürüme süresi parametreleri kullanıldı. Biyokimyasal değerlendirmede ise; idrarda Coll2-1NO2, Coll2-1 ve Fibulin-3 düzeyleri çalışıldı. Yaşam kalitesini değerlendirmek için, Kısa Form 36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık) kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, radyolojik evreleme, semptom süresi parametreleri açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). VAS yürüme, SF-36-Emosyonel rol değerlendirmesinde tedavi öncesi gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlenirken ($p<0,05$), diğer klinik ve biyokimyasal değerlendirme parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Osteoartritte ağrı ve fonksiyonel durum üzerine DOK2' in etkisini değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır.

Gupta ve ark.'nın deneysel artrit oluşturulan köpeklerde yaptığı plasebo kontrollü çalışmada DOK2, glukozamin kondroitin ve DOK2 + glukozamin kondroitin kombinasyon tedavisinin etkisi karşılaştırılmış. Yüz elli günlük tedavi sonunda plasebo grubu hariç, tüm gruplarda ağrıda anlamlı düzeyde bir azalma tespit etmiş, diğer tedavi gruplarına kıyasla DOK2 verilen köpeklerin artritlik tarafta daha fazla ağırlık verebildiğini ve diğer gruptaki köpeklere göre bacağını daha doğal kullandığını gözlemlemişlerdir (56). Aynı araştırmacı tarafından deneysel artrit oluşturulan atlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada , DOK2' nin, artritlik ağrının azalmasında glukozamin ve kondroitinden daha etkili olduğu saptanmıştır (9).

David ve ark.' larının 52 diz OA' lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, 90 gün boyunca bir gruba glukozamin - kondroitin kombinasyonu, diğer gruba 40 mg/gün DOK2 tedavisi uygulanmış ve sonuçlar WOMAC, VAS, Lequesne' nin fonksiyonel indeksi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda WOMAC ve VAS skorlarında özellikle merdiven inip çıkmada DOK2 grubunda, glukozamin – kondroitin verilen gruba göre daha anlamlı iyileşme saptanmıştır (11).

Scarpellini ve ark.'ları el, diz veya kalça OA' sı olan 104 hasta üzerine yaptıkları bir çalışmada, bir gruba glukozamin kondroitin sülfat, diğer gruba da glukozamin kondroitin sülfat tedavisine 2 mg/gün hidrolize nativ kollajen tip II eklemişler, 6. ay ve 1. yıl sonunda yaptıkları değerlendirmede VAS skorlarında her 2 grupta da anlamlı bir iyileşme gözlerken, gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (12).

DeParle ve ark. obez artritlik köpeklerde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada, 90 gün boyunca DOK2 tedavisi uygulanan köpeklerde, plasebo grubuna

göre fiziksel aktivite düzeylerinde artma, oturup kalkma, fleksiyon ekstansiyon hareketi sırasındaki ağrıda azalma gözlemlenmiş (10).

Denatüre olmayan kollajen tip 2 tedavisinin OA üzerine etkisini değerlendiren hayvan ve insan çalışmalarında DOK2' nin ağrı ve fonksiyonel durum üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda, OA' e özgü ağrı, klinik ve fonksiyonel durumu değerlendirmede sıklıkla kullanılan VAS (58) ve WOMAC (59) skorlarını kullandık. Çalışmamızın sonucunda VAS istirahat parametresinde hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmasında her 2 grupta da anlamlı bir iyileşme görülmedi. VAS yürüme parametresi açısından 2. grup lehine daha anlamlı olmak üzere her 2 grupta da iyileşme saptandı ($p<0,05$). 2. grupta tedavi öncesi yürüme sırasındaki ağrı değerleri daha yüksek olmasına rağmen, tedavi sonrasındaki ağrı değerlerindeki düşüş, 1. gruba göre daha anlamlı idi ve bu durum bize parasetamol tedavisine eklenen DOK2' nin yürüme sırasındaki ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Yalnızca parasetamol tedavisi verilen gruptaki hastalarda tedavi sonrasında WOMAC skorlarında anlamlı bir iyileşme saptanmazken, DOK2 + Parasetamol tedavisi verilen hastalarda, tedavi sonrasında, WOMAC ağrı, fiziksel fonksiyon ve total skorlarında anlamlı bir iyileşme saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada ise bir farklılık saptanmadı.

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında DOK2 ile OA' e bağlı ağrı ve fonksiyonel durumda düzelme olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçları diz OA' li hastalarda parasetamol ile kombine edilen DOK2' nin etkili olduğunu gösterdi. Çalışmamız DOK2 ile kombine edilen etken madde, kullanım şekli ve DOK2 dozu açısından literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Literatürdeki DOK2' nin OA üzerine etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışmada DOK2, yavaş etkili hastalığı modifiye edici potansiyele sahip glukozamin kondroitin sülfat ile kombine kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiş (12). Yapılan pek çok çalışmada glukozamin ve kondroitin sülfatın OA' li hastalarda semptomatik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (63-66). Hatta bazı çalışmalarda eklem aralığındaki daralmayı geriletmediği ve kartilaj kaybını önleyebileceği de gösterilmiştir (67,68). Bu nedenle DOK2' nin glukozamin kondroitin sülfat ile kombine kullanımını, iyileşme düzeyine ek bir katkı sağlamış olabilir düşüncesindeyiz. Bununla birlikte

glukozamin kondroitin sülfat ile günde 40 mg DOK2 tedavisinin birebir etkinliği karşılaştırılmış tek bir çalışmada günde 40 mg DOK2' nin ağrı ve fonksiyonel durum üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda parasetamol ile kombine olarak günde 10 mg DOK2 kullanıldı.

Çalışmamız, DOK2 ile kombine parasetamol tedavisinin OA tedavisindeki etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Parasetamol OA tedavisinde ilk seçenektir ve OA' nın semptomatik tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Kullanılan DOK2 dozu daha düşük olmakla birlikte elde ettiğimiz sonuç parasetamol ile kombine DOK2 uygulamasının OA tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir

Osteoartrit ağrıya, hareket kaybına, eklemlerde instabiliteye ve kas zayıflığına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Ağrılı hastalar genel olarak aktivitelerini kısıtlama eğilimindedirler; bu da kas gücünü ve aerobik kapasiteyi azaltır. Sonuçta OA' lı hastalarda özellikle yürüme, merdiven inip-çıkma gibi alt ekstremitte fonksiyonlarında kısıtlanma ortaya çıkar (69). Kalça ve diz OA' sının sık karşılaşılan sorunu yürüme paterninin bozulmasıdır. Bizim çalışmamızda hastaların yürüme fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla 20 m yürüme süresi ölçüldü ve çalışma sonunda her 2 grupta da anlamlı düzeyde bir iyileşme saptanmadı. David ve ark.'larının ise DOK2 ve glukozamin kondroitin verilen hastaları karşılaştırdığı çalışmada ; 40 mg DOK2 tedavisi ile maksimum yürüme mesafesi düzeylerinde anlamlı gelişme tespit edilmiştir (11). Bizim çalışmamızdaki hasta sayısı ve tedavi süresinin kısıtlı olması, ilaç dozunun daha düşük olması sonucumuzu etkilemiş olabilir, bu konuda daha uzun süreli ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kısa Form-36 hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan, kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür (60). Biz de çalışmamızda hastaları SF-36 (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık) ile değerlendirdik. Grup içi karşılaştırmada her 2 grupta da fiziksel fonksiyon, fiziksel rol ve emosyonel rolde, 1. grupta ek olarak sosyal fonksiyonda, 2. grupta ise ağrıda anlamlı iyileşme saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada ise anlamlı bir fark saptanmadı. Literatür incelendiğinde DOK2' nin yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamakla beraber,

David ve arkadaşları, DOK2 tedavisinin oturduğu yerden kalkma, maksimum yürüme mesafesi düzeylerinde anlamlı gelişme sağladığı ve ağrı kesici ilaç ihtiyacını azalttığını belirterek OA' lı hastaların yaşam kalitesinin belirgin düzeyde arttırabileceğini savunmaktadır (11).

DOK2' nin kartilaj tip 2 kollajen yıkımına etkisini değerlendirmeye yönelik çalışmalar, romatoid artrit patogenezindeki ana otoantijenlerden birinin kartilajdaki tip 2 kollajen olması nedeniyle, romatoid artritli hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Trentham ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü çalışmada DOK2' nin, erken dönem romatoid artritli hastalarda kollajen destrüksiyonunu azaltmada etkili olduğu, eklem ağrısını azaltıp, eklem hareketini arttırdığını, semptomatik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (70).

Tip 2 kollajen, eklem kartilajının en önemli yapısal elemanıdır, kartilajın tensil gücünü ve sertliğini oluşturan esas komponenttir. OA patofizyolojisindeki temel olay tip 2 kollajen ağının hasarudur. MMP ve inhibitörleri arasındaki dengesizlik kartilaj yıkımını ve yıkım sonucu kartilajdan parçalanmış makromoleküllerin ortaya çıkması da OA' da sinovyal inflamasyonu başlatır. Kollajen, PG ve diğer matriks parçaları sinovyal sıvıya geçerler ve sinovyal makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bunlar antijen gibi hareket ederek IL-I ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına yol açarlar. Artan sitokin sentezi kartilaj yıkımını artırır ve bu parçalanma ürünleri inflamasyonun daha da artmasına neden olur (3). Romatoid artrit ve osteoartrit patogenezinde rol alan inflamasyon oluşumunu tetikleyen interlökin, TNF-alfa gibi sitokinler üzerine DOK2' nin olumlu etkileri RA' lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda saptanmıştır (7).

Osteoartrit patogenezinde kartilajın ana yapıtaşlarından biri olan tip 2 kollajen önemli rol oynadığından OA' ya duyarlı ve özgül biyokimyasal belirteçlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan araştırmalar, son yıllarda, tip 2 kollajen üzerinde yoğunlaşmıştır (34).

Henrotin ve arkadaşları; tip 2 kollajenden elde edilen 2 yeni molekül keşfetmişlerdir. Bunlardan biri, osteoartritteki kartilaj dejenerasyonuna bağlı olarak konsantrasyonu artan, tip 2 kollajenin üçlü sarmal yapısından elde edilen Coll2-1'dir, diğeri ise onun nitrate formu Coll2-1NO2'dir. Coll2-1NO2' nin kartilaj dejenerasyonundaki oksidatif hasar sonucu, biyolojik sıvılarda arttığı

gözlemlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, OA ve romatoid artritli hastalarda, normal populasyona göre bu biyomarkerların düzeylerinin yüksek olduğu ve OA' lı hastalarda düzeylerinin, WOMAC skoru ile korele olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada, OA' da hastalık progresyonu ile bu biyomarkerların düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (36,37).

Bir diğer yeni biyomarker olan Fibulin-3 peptidleri ise; ekstrasellüler matriks proteinleri olup, eklem hasarının derecesini göstermektedir ve OA' lı hastaların idrarında, normal populasyona göre yüksek bulunan tek ekstrasellüler matriks proteinleridir (39,40).

Biz, çalışmamızda parasetamol ve parasetamol tedavisine eklenen DOK2 tedavisinin kartilaj dejenerasyonu üzerindeki etkisini idrarda Coll2-1, Coll2-1NO2 ve fibulin-3 düzeylerini ölçerek karşılaştırdık. Her 2 grupta da anlamlı bir düşüş saptanmadı. Bizim çalışmamız dışında, literatürde, DOK2' nin kartilaj dejenerasyonuna etkisini idrarda kollajen yıkımının biyokimyasal belirteçleri ile değerlendiren bir çalışma daha vardır. Scarpellini ve ark.' larının el, diz veya kalça OA' sı olan 104 hasta üzerinde yaptığı glukozamin kondroitin sülfat ile glukozamin kondroitin sülfat + nativ kollajen tip II' nin karşılaştırıldığı bu çalışmada, biyokimyasal belirteç olarak kollajen tip 2' nin yıkımı sonucu ortaya çıkan CTX-2 düzeylerine idrarda bakılmıştır. Bu çalışma sonucunda, 6. ay ve 1. yılda CTX-2 düzeylerinin her 2 grupta da anlamlı düştüğünü ve kombine tedavi alan grupta bu düşüşün daha hızlı ve düzenli olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma, nativ kollajen tip 2 tedavisinin, kartilaj yıkımını yansıtan üriner CTX-2 atılımını azalttığını ve OA' lı hastalarda kartilaj yıkımını önleyebileceğini düşündürmüştür (12). Biz çalışmamızda, DOK2' nin idrardaki biyokimyasal belirteç düzeylerini değiştirmedini saptadık. Sonuçlarımız farklılık göstermekle birlikte, Scarpellini ve ark çalışmasında, DOK2 glukozamin kondroitin sülfat ile kombine edilmiştir, doz, kullanım süresi açısından bizim çalışmamız ile farklılık göstermektedir.

Biz çalışmamızda DOK2' nin klinik etkileri yanında yaşam kalitesi ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkisini değerlendirdik ve literatürde DOK2' nin klinik yaşam kalitesi ve kartilaj yıkımı üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bizim çalışmamızın güçlü yanını oluştururken, hasta sayımızın az olması ve takip süremizin kısa olması ise eksik yönleridir.

Osteoartritin semptomatik tedavisinde bugüne kadar önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen, hastalık modifiye edici veya kondroprotektif olarak bilinen tedaviler halen gelişme aşamasındadır. Yeni potansiyel ajanlar ile ilgili araştırmaların çoğu pre-klinik aşamadadır, klinik çalışmaların verileri ise kesin sonuçlara varmak için henüz yeterli değildir. Hastalık modifiye edici ilaç tanımlamasının ilk defa ortaya atıldığı tarihten itibaren neredeyse 10 yıl geçmiş olmasına rağmen, halen hiçbir ilaca FDA tarafından resmi olarak onay verilmemiştir.

Denatüre olmayan kollajen tip 2, OA tedavisinde oral tolerans mekanizması ile T-hücrelerin, eklemlerdeki kollajen fibrillerine saldırısını engelleyerek eklem destrüksiyonuna, ağrıya ve fonksiyon kaybına yol açan inflamatuvar kaskadın önüne geçilebileceği düşünülen yeni bir tedavi seçeneğidir.

Bu çalışmada, diz osteoartritli hastalarda, parasetamol tedavisine destekleyici olarak eklenen DOK2' nin ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve biyokimyasal belirteçler üzerine ek bir katkısının olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapıldı. Elde ettiğimiz veriler, DOK2' nin, diz osteoartritli hastaların semptomatik tedavisinde etkili olduğunu göstermekle birlikte kartilaj yıkımını yansıtan biyokimyasal belirteçler üzerine bir etkisi gösterilememiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda, parasetamol tedavisine eklenen denatüre olmayan kollajen tip 2' nin, diz osteoartritli hastaların semptomatik tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu konuda metodolojik olarak iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü, geniş hasta serisi içeren, uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2002; 59: 45-53.
2. Di Cesare PE, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis. Harris ED Jr (Ed) : Kelley's Textbook of rheumatology. Seventh Edition. Elsevier Saunders .Philadelphia 2005 91 1493-1513
3. Evcik D. Babaoğlu Ü. S.Osteoartrit Etyopatogenezi. İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit.İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.51-
4. David E. Trentham, Andrew Halpner, Roselyn Trentham, Manashi Bagchi, Shil Kothari, Harry G. Preuss, Debasis Bagchi. Treatment of rheumatoid arthritis using undenatured type II collagen.Original Internist, March, 2002
5. Bagchi D.1, Misner B.2, Bagchi M.3, Kothari S.C.3, Downs B.W.3, Preuss h.g.4 effects of orally administered undenatured type II chicken collagen against arthritic inflammatory pathologies: a mechanistic exploration. *int j clin pharmacol res.* 2002;22(3-4):101-10.
6. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, Fletcher MJ, Chasan-Taber S, Finger E, Morales A, Le CH, Trentham DE. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1998; 41(2):290-7.
7. S. Ausar, D. Beltramo, L. Castagna, S. Quintana, E. Silvera, G. Kalayan, M. Reviglione, C. Landa and I. Bianco. Treatment of rheumatoid arthritis by oral administration of bovine tracheal type II collagen *Rheumatology International* Volume 20, Number 4, 138-144, DOI: 10.1007/s002960100099
8. Wei Wei¹, Ling-Ling Zhang¹, Jian-Hua Xu², Feng Xiao¹, Chun-De Bao³, Li-Qing Ni⁴, Xing-Fu Li⁵, Yu-Qing Wu⁶, Ling-Yun Sun⁷, Rong-Hua Zhang⁸, Bao-Liang Sun⁹, Sheng-Qian Xu², Shang Liu², Wei Zhang³, Jie Shen⁴, Hua-Xiang Liu⁵ and Ren-Cheng Wang⁹ A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III Clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis <http://arthritis-research.com/content/11/6/R180>

9. Gupta RC, Bagchi D, Skaggs P, Burke R, Wegford K, Goad JT, Canerdy TD, Barnett D and Bagchi M. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen in comparison to glucosamine glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; in press.
10. Deparle LA, Gupta RC, Canerdy TD, Goad JT, D'Altilio M, Bagchi M, Bagchi D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen in therapy of arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28(4):385-90.
11. David C. Crowley¹, Francis C. Lau², Prachi Sharma¹, Malkanthi Evans¹, Najla Guthrie¹, Manashi Bagchi², Debasis Bagchi^{2,3}, Dipak K. Dey⁴, Siba P. Raychaudhuri Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial 2009; 6(6):312-321
12. M Scarpellini, A Lurati, G Vignati, M G Marrazza, F Telese, K Re, A Bellistri. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the "Magenta osteoarthritis study" *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 07/2008; 9(2):81-7.
13. R. Ege Diz Sorunları 1998; Alparslan M, Ege R, Karakaş E. Kısım 3; 353-371.
14. Tandoğan RN. , Alparslan M.: Diz cerrahisi, Haberal Eğitim Vakfı, Ankara 1999 s5,19
15. Çimen A: Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi 1994
16. Magee DJ: Orthopedic Physical Assesment., Saunders, Fourth Edition, 2002
17. K.Arıncı, Anatomi Beta Yayınevi 1997; Cilt 2,124-131.
18. The Netter Collection Of Medical Illustrations Tansu A (Çeviri Editörü). Güneş Tıp Kitapevleri 2009:96
19. Y. Karaaslan, Osteoartrit ; MD Yayıncılık 2000.
20. Tüzün F: Hareket Sistemi Hastalıkları ,Nobel Tıp Kitapevleri, 1997
21. Tune N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994
22. Cesare Paul E., Steven B. Abramson. Osteoartrit Patogenezi; İç: Dinçer F, editör. Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 2006: 1493-1513
23. T. Göksoy, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, Yüce Yayınları 2002 ; Bölüm VI , Osteoartrit , L. Cerrahoğlu, S.Kokino ,379- 405.

24. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994; 21:181-183
25. Dennisson E, Cooper C: Osteoarthritis: Epidemiology and classification, in *Rheumatology*, Mosby, 2003
26. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, *Am J Epidemiol.*, 1988, Vol.127No:5, 1019-1030
27. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):129-36.
28. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Levy D, Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996 Apr;39(4):648-56.
29. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 515-29.
30. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, Felson DT. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1867-73.
31. Sharma L, Pai Y: The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997, 9(3):253-258
32. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997 Feb;24(2):365-71.
33. Jordan K M, Syddall H E, Garnero P, Gineyts E, Dennison E M, Sayer A A, Delmas P D. Urinary CTX-II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. *Ann Rheum Dis* 2006;65:871-877
34. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2471-2478
35. Henrotin Y, Addison S, Kraus V, Deberg M. (2007) Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Sep;19(5):444-50.

36. Huebner JL, Williams JM, Deberg M, Henrotin Y, Kraus VB (2010) Collagen fibril disruption occurs early in primary guinea pig knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 18(3):397-405.
37. Deberg MA, Labasse AH, Collette J, Seidel L, Reginster JY, Henrotin YE. (2005) One-year increase of Coll 2-1, a new marker of type II collagen degradation, in urine is highly predictive of radiological OA progression. *Osteoarthritis Cartilage*.13(12):1059-65.
38. Henrotin Y, Gharbi M, De pauw E, Deberg M. (2012) Fibulin-3 peptides (Fib3-1 and Fib3-2) are potential biomarkers of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. Jan 24. doi: 10.1002/art.34392.
39. Kobayashi N, Kostka G, Garbe JH, Keene DR, Bächinger HP, Hanisch FG, Markova D, Tsuda T, Timpl R, Chu ML, Sasaki. T (2007) A comparative analysis of the fibulin protein family. Biochemical characterization, binding interactions, and tissue localization. *J. Biol. Chem*. 282, 11805-11816.
40. Deberg M, Dubuc JE, Labasse A, Sanchez C, Quettier E, Bosseloir A, Crielaard JM, Henrotin Y. (2008) One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis*. 67(2):168-74. Epub 2007 Jul 20.
41. Gökçe K.Y., Kara M. Diz Osteoartrit.İç:Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.149-162
42. Arasıl T. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Randoll L Braddom, Güneş Kitabevi, 2005; Tosun M. Bölüm 36 : 481 – 492.
43. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji 2003; 1. Baskı 617-635.
44. Beyazova M, Gökçe K.Y, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi 2000 ; M.B. Atay Bölüm 7-27 ; 1805 – 1836.
45. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. İntraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(23):3115-3121
46. Tiraje TUNCER, Hasan Fatih CAY, Cahit KACAR, Lale ALTAN. Diz Osteoartrit Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaş Raporu *Turk J Rheumatol* 2012;27(1):1-17

47. Vrezas I, Elsner G, Bolm-Audorff U, Abolmaali N, Seidler A. Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:291-300.
48. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.
49. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
50. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519-24.
51. Jordon KM, Arden NK, Doherty M, EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1145-1155.
52. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and Safety of a Topical Diclofenac Solution In the Treatment of Primary Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Trial. *Arch. Intern. Med.* 2005 ; 165 : 588 - 589.
53. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2006 ; 33 : 951 - 956.
54. Mankin HJ, Brandt K.D : Biochemistry and Articular Cartilage in Osteoarthritis in; Moskowitz R. W, Howel D.S, Goldberg V.M, Mankin HJ.(Edit) *Osteoarthritis.* W.B. Saunders Company USA. 109-154, 1992.
55. Mankin HJ, Brandt K. D : Osteoarthritis and Polycondritis (pathogenesis of osteoarthritis) in: *Textbook of Rheumatology.* Edit by Kelly-Harris-Ruddy-Sledge. 4th.Edition, WB Saundres Company, Philadelphia, 1469-1479, 1989.

56. Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (uc-II®), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2011 May 30.
57. Henrotin Y et al, Quantifiable By Elisa Test In Urine, Blood And Synovial Fluid 2004, *Biorheology*, 41:543-7
58. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001 ; 38 : 633 - 638.
59. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, et al: Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005 ; 13 : 28 - 33.
60. Koçyiğit H. Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*.1999;12:102-106
61. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar, *Galenos Aylık Tıp Dergisi* 2006; 114 :17-24.
62. Özgül A. Büyüme Faktörlerinin Osteoartritteki Rolü ve Kartilaj Tamiri; *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi Osteoartrit Özel Sayısı* 2002; 148-57.
63. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl J Med* 2006;354(8):795-808.
64. Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol*. 2001 Jun;28(6):1347-55.
65. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205-11.
66. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1514-22.
67. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year,

- randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
68. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001 Jan 27;357(9252):251-6.
69. Kawcak CE, Frisbie DD. Effects of exercise vs experimental osteoarthritis on imaging outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008 Dec; 16 (12) ; 1519-25 .
70. Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, et al. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science.* 1993 Sep 24;261(5129):1727-30.

