

## 1. G R

Osteoartrit (OA); genetik, mekanik ve biyokimyasal faktörlerin etkisi ile ileri ya larda oldukça sık görülen ve sıklıkla diz eklemi tutan, eklem kıkırda nda erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik de i iklikle karakterize dejeneratif bir eklem hastalı ıdır. (1, 2, 3, 4). Degeneratif süreç kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile ili kilidir. Osteoartritte kondrositlerin proliferasyonu ve artımı matriks üretimi ile karakterize erken anabolik de i iklikleri; azalmı matriks sentezi, artımı matriks proteolitik yıkımı ve kondrosit apoptozisi ile karakterize katabolik durum takip eder. Katabolik süreç sinovyum ve kondrositlerden kartilaj yıkımını lokal olarak arttıran inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınımı ile ili kilidir (3). Katabolik süreçte etkili ba lıca sitokinler, nterlökin- 1 ( L-1) ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa) dır (5). nterlökin- 1 Beta, ( L-1), kollagenaz ve stromelizin ailesinde yer alan matriks metalloproteazların salınımını stimule eder. Kollagenaz ailesinde yer alan Kollagenaz 1 (MMP-1) ço unlukla inflamatuvar süreçte yer alır ve OA süreci içerisinde giderek yükselir. Yine stromelizin ailesinde yer alan Stromelizin-1 (MMP-3), OA ile direk ili kili bulunmu tur. (6).

nterlökin- 1 tarafından kondrositlerden salınımı arttırılan di er bir sitokin Nitrik oksit (NO) dur. Nitrik oksit, kondrosit proliferasyonunu inhibe eder, kondrosit apoptozunu indükler, extrasellüler matriks sentezini baskılar ve MMP aktivitesini arttırır. Osteoartritte Nitrik Oksit sentaz (NOS) ekspresyonunda artma ve dolayısıyla yüksek nitrit / nitrat oranları gözlenir (7). Nitrik oksit, oksijen varlı nda nitrit ve nitrate, di er reaktif oksijen radikallerinin varlı nda ise önce peroksinitrite ( $ONOO^-$ ), sonra da hidroksil radikallerine dönü ür. Peroksinitrit, kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu ba latan sitotoksik bir radikaldir. Radikallerin membran lipidlerine etkisi sonucunda ise Malondialdehid (MDA) adı verilen bir ürün ortaya çıkmaktadır. Peroksinitrit ve reaktif oksijen radikalleri ile hücre dı ı matriks yıkımı aktiflenmekte ve kartilaj dejenerasyonuna yol açan oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır (7).

Osteoartrite ba lı eklem hasarını önlemek amacıyla uzun süredir çalı malar sürdürülmektedir. Bu süreçte daha çok kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve etkin farmakolojik ajanlar geli tirilmeye çalı lmaktadır.

Eklem kartilajının do al yapı elemanlarından olan glukozamin sülfat (GS ) vücutta glukoz ve bir amininden üretilen basit bir moleküldür (8). Ana fizyolojik görevi, eklemlerde, kartilajın temel yapı ta larından olan glukozaminoglikanların (GAG) üretimini uyarmasıdır (9). Osteoartritli hastalarda yapılan çe itli çalı malarda, GS tedavisi ile a rıda azalma, mobilitede ve egzersiz toleransında artma oldu u bildirilmi tir. Ayrıca yapılan hayvan çalı maları GS' in kırıldak yıkımını yava lattı nı göstermi tir (8).

Ancak insanlarda GS tedavisinin, inflamatuvar sitokinlere, eklem yıkımını arttıran faktörlere etkisini ve kondroprotektif etkilerini de erlendiren bir çalı maya rastlanmamı tir.

Bu çalı manın amacı diz OA'i olan hastalarda egzersiz ile kar ıla tırmalı olarak a rı, fonksiyonel durum, kartilaj dejenerasyonu ile ili kili serumda bulunan NO, MDA, L-1, MMP-3 düzeylerine ve MR ile de erlendirilen kartilaj kalınlı ı üzerindeki etkilerini de erlendirmektir.

## 2. GENEL B LG LER

### 2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemdir ve ginglimus tipi bir eklem olan diz eklemi femur, tibia, patella ve fibula olmak üzere dört kemi in yaptığı medial ve lateral tibiofemoral, patellafemoral ve populusyonun %10' nunda görülen proksimal tibiofibular eklemlerden oluşur (10).

Uygun fonksiyon ve stabilite; statik yapılar ( kemik, kapsül, menisküs ve ba lar) ve dinamik yapılar ( kas ve tendonlar) tarafından sağlanır. Femur kondillerinden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır. Diz 30° fleksiyonda iken abdüksiyon, addüksiyon ve rotasyona izin verir (11).

#### 2.1.1. Eklem Kapsülü

Fibröz yapıdaki eklem kapsülü, tendon ve ba ların yapısına katılmasıyla daha da güçlenmiştir. Ancak çevreden gelen bu lifler kapsülün her tarafına e it olarak da ılmadı ından kapsülün her tarafı aynı kalınlık ve sa lamlıkta değildir (11).

#### 2.1.2. Kemik Yapılar

Diz eklemi femur, tibia ve patelladan oluşmaktadır. Femurun distal ucunda iki kondil yer alır. Femur kondillerinin önünde ve arasındaki troklear oluşa patella oturarak patellofemoral eklem yapısına katılır. Patella vücudun en büyük sesamoid kemi idir. Dizin önünde, kuadriseps femoris tendonunun derin lifleri arasında yerleşmiştir (11, 12). Kondillerin alt yüzeyleri ise tibia platoları ile eklem yapar. Femur ve tibia ağızları arasında 5-8° lik bir valgus açısı vardır. Tibia platosu eminentia interkondilare ile medial ve lateral platolara ayrılır. Medial plato oval ve medial menisküsle uyumludur. Lateral plato yüzeyi ise yuvarlak ve hafifçe konvektir. Bu konveksite lateral femoral kondilin fleksiyonda iyi bir kayma yapmasına olanak sağlar (11).

Tibia platolarının posteriora doğru yaklaşık 8-10° lik bir eğimi vardır. Eminensia interkondilarisin anteriorundaki ve posteriorundaki boşlukta, menisküs ve çapraz ba lar yapar (11).

#### 2.1.3. Eklem Dı ve ç Ba ları

Dı ba lar patellar, medial ve lateral ligamanlardır. Patellar ligaman eklem stabilitesinde en fazla rol alan ba dır. Medial kollateral ligaman eklemde medial stabiliteyi sa larken lifleri medial menisküsle ba lantılıdır ve yaralanmasında medial menisküs hasarı izlenebilir. Lateral ligaman ise tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına kar ı stabiliteyi sa layan en önemli yapıdır (11, 12).

ç ba lar, ön ve arka çapraz ba lardır. Ön çapraz ba tibianın femur üzerinde öne do ru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dı rotasyonları kontrol eder. Arka çapraz ba posterior stabiliteyi sa lar ve dizin fleksiyonuna yardım eder (11).

#### **2.1.4. Menisküsler**

Femur kondilleri ile tibia platosu arasındaki uyum fibrokartilaj yapıdaki menisküsler aracılı ıyla sa lanır. Menisküsler eklem yüzeyinde olu an kuvvetlerin daha iyi da ılmasını, birim alana dü en yükün azaltılmasını, eklem kayganlı nını, ok absorpsiyonunu ve eklem kartilajının beslenmesini sa lar. Menisküsler tibial eklem yüzeyinin 2/3' lük periferik kısmını kaplarlar. Üst yüzeyleri femur kondillerine uyacak ekilde konkav ve alt yüzeyleri ise düzdür. Yan yüzeyleri ise eklem kapsülü ile ili kilidir ve çe itli ba lar ile sıkıca sabitlenmi tir (13).

#### **2.1.5. Diz Eklemi Kasları**

M. kuadriseps femoris dizin ekstansiyonunu sa layan dört ba lı bir kastır (m. vastus medialis, m. vastus lateralis, m. vastus intermedius ve m. rektus femoris). Distale do ru bu kaslar birle erek, patellar tendonu olu turur. nnervasyonu n. femoralis tarafından sa lanır.

Hamstring grubu kaslar (m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris) dizin fleksiyonundan sorumludur. ç rotatorlar; m. popliteus, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius ve m. gracilistir. Dı rotatorlar ise m. biceps femoris ve m. tensor fascia latadır. M. biceps femorisin kısa ba ı haricinde tümünün sinir innervasyonu n. tibialis tarafından sa lanır. M. biceps femorisin kısa ba ını ise n. peroneus communis innerve eder (12, 14).

#### **2.1.6. Eklem Kartilajı**

Eklem kartilajı sürtünmeyi azaltan, etkili yük dağılımını sağlayan özelle mi bir yapıdır. Bu özelle mi yapı kartilaj dokusunun etkili fonksiyonu için gereken viskoelastik ve mekanik özellikleri sağlar (15).

Normal eklem hyalin kartilajdan oluşmaktadır. Yapısında % 70' den daha fazla oranda su bulunan hyalin kartilajın temel hücreleri olan kondrositler toplam hacmin yalnızca % 1-2 kadarını oluşturmaktadır. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar (16). Sinir innervasyonu olmayan, avasküler, beslenmesi çift yönlü difüzyon sistemi ile sağlanan eklem kartilajı dört farklı katmanlı olan heterojen bir yapıdır (16).

1. Yüzeysel te etsel (tanjansiyel) bölge: nce kollagen lifleri içerir.
2. Orta (geçi ) bölge: Kalın kollagen lifleri içerir.
3. Derin (radial) bölge: En kalın kollagen liflerini içerir.
4. Kalsifiye kırıldak bölgesi: Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikle me sonucu oluşmuş bir alandır. Bu bölge, subkondral kemik ve kalsifiye olmamı di er kartilaj bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar (16). Yüzeyden derine doğru gidildikçe; kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar, su oranı azalır, kollagen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeysel tabakada lifler yüzeye paralel, derin tabakalarda ise yüzeye dik dizilim gösterirler. (16).

Ekstrasellüler matriks elemanları:

1. Kollagenler ( kartilaja özgü sayılan kollagen tipleri II, IX, XI)
2. Proteoglikanlar (Agrekan, Versikan, Perlekan, Biglikan, Dekorin, Fibromodulin, Lumikan, Prolin ve argininden zengin uç içeren lösinden zengin tekrar proteini-PRELP, Kondroadherin)
3. Di er moleküller ( Hiyaluronik asit, Bağlantı proteini, Kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP), Kartilaj matriks proteini-matrilin 1 ve 3, Kartilaj ara tabaka proteini-C LP, Glikoprotein 39, Fibronektin, Tenasin-c)
4. Membran proteinleri (CD-44, Sindekan-3, Ankorin CII, ntegrinler) ekinde sınıflandırılabilir.

Kondrositlerin hemen çevresinde proteoglikandan zengin perisellüler matriks, bunun etrafındaki matriks kollagen a ından oluşan teritorial matriks ve bunun da

dı ında kalan ve kondrosit aktivitesi ile ili kili olmayan interteritorial matriks bulunur (16).

### 2.1.7. Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı

Diz eklemi vücudtaki en büyük sinovyal boşluktur. Sinovyal membran proksimalde kuadriceps kası ile femur alt ucu arasında kalan boşluğu örterek suprapatellar bursayı oluşturur (13). Sinovyal membran normalde bir veya iki hücre kalınlığındadır. Bu hücreler sinoviositler olarak bilinirler ve plazmanın ultrafiltrasyonu ile sinovyal sıvı oluşması ve spesifik olarak tip B sinoviositler tarafından hiyaluronat sentezinden sorumludurlar. Sinovyal sıvı, eklemden difüzyon yoluyla eklemi çevreleyen lenfatik ve kapillerlere atılırken normal döngü sürecine girer. Sinovyal sıvı eklem çevresindeki kartilaja besin desteği sağlar ve eklem binen yükü bağı olarak eklem kayganlaştırıcı veya çok absorbe edici olarak görev yapar. Sinovyal sıvının bir bariyeri de, bariyer olarak adlandırılan yüksek moleküler ağırlıklı hiyaluronat moleküllerinin kesime bağı olarak inflamatuvar hücre (örn, nötrofiller) ve moleküler debrisin (eklem faresi olarak bilinen parçalanmış kartilaj gibi) eklem içinde hareket etmesini sınırlamaktır. Diğer bir görevi ise, artiküler nosiseptörlerin örtülmesine bağı olarak inflamatuvar araçlar yoluyla ağrı reseptörü bloklanmasının önlenmesine (Prostaglandinler ve bradikininler gibi) ve sinoviositlerin örtülmesi yoluyla sinovyal membran geçirgenliğinin azalmasına yardımcı olmasıdır (17).

## 2.2. Osteoartrit

Osteoartrit (OA); sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen, eklem kıkırdığında erozyon, osteofit oluşumlar, subkondral skleroza yol açan ve dünyada en yaygın görülen artrit formudur (1, 2, 3).

### 2.2.1. Risk Faktörleri

**Yaş:** Osteoartrit ileri yaşlarda görülen en sık kronik hastalıktır; 75 yaşın üzerindeki insanların % 80' inden fazlası etkilenmektedir (3).

**Cinsiyet:** Kadınlarda OA gelişimi erkeklere göre iki kat fazladır. Osteoartrit insidansında 50 yaşından sonra görülen cinsiyet farklılıkları postmenopozal estrogen

eksikli ine ba lı olabilir. Artiküler kondrositlerin fonksiyonel estrogen reseptörlerine sahip olmaları bu hücrelerin estrogen tarafından denetim altında tutuldu unu dü ündürmektedir. Kadınlarda daha fazla sayıda eklem tutulmakta ve sabah sertli i, eklemde i lik ve gece a rısı gibi klinik semptomlar daha sık olu maktadır (3).

**Obesite:** Yüksek vücut kitle indeksi erkeklerde ve kadınlarda diz OA' i için artımı risk ile ili kilendirilmi tir (3). Obezite eklemlerde yükü arttırmak dı ında postürü, yürüyü ü ve fiziksel aktivite düzeylerini de de i tirerek eklem biyomekani ini de bozar. Obez hastaların ço unda diz eklemine varus deformitesi olu arak, dizin medial kompartmanında artımı reaktif yüklenmeye neden olur ve degeneratif sürecin hızlanmasına yol açar (3).

**Genetik Faktörler:** E le tirilmi ikiz ve aile-risk çalı maları, OA' e genetik katkının yüzde 50-65 civarında olabilece ini göstermi tir. Son zamanlardaki populasyon çalı maları, OA-yatkınlık geni barındıran 7 kromozomal bölgeyi açı a çıkarmı tir (3).

**Osteoporoz:** Kemik dansitesi normalin üzerinde olanlar OA açısından de erlendirilmelidir (18, 19).

**Eklem Bozuklukları ve Travma:** Eklem yüzeylerinin uygunsuzlu u (örn., kötü ekilde kaynamı intraartiküler kırıklar, kalçada geli imsel displazi, patellanın tekrarlayan dislokasyonu ) erken ba langıçlı OA nedeni olabilir. Tekrarlayan, darbeli sporlar eklem hasarı ile ili kilidir ve alt ekstremitte OA riskini artırır (3).

**Mesleki Zorlanmalar:** Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren çalı anlarda ( tarım i çisi, in aat i çisi v.s. ) diz OA'nin daha sık oldu u gösterilmi tir (20).

**Spor Aktiviteleri:** Güre te; servikal vertebra, diz ve dirsek, boksta; karpometakarpal, bisiklette; patellofemoral, futbolda; diz ve ayak bile i, balede; talar eklemlerde OA geli im riskinin daha fazla oldu u bildirilmi tir (20).

**Kas Güçsüzlü ü ve Proprioepsiyon Bozuklu u:** Kuadriseps kasında zayıflık diz OA'nin ba lamasında ve hızlanmasında etkili bulunmu tur. Eklemdeki mekano reseptörlerde hasar nedeniyle proprioepsiyonun bozulması OA

için risk faktörüdür. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (18).

**Fiziksel Aktivite Yetersizliği:** Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar (18).

**Hipermobilite:** Yaygın eklem laksitesinin görüldüğü kalıtsal Ehler Danlos sendromu gibi hastalıklarda OA riskinin de arttığı bildirilmektedir (20, 21).

**Sigara:** Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen görüşler yanında, nikotinin kondrositlerin GAG ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına ilişkin görüşler de vardır (20).

**Diğer Hastalıklar:** Osteoartrit ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında, obesiteden bağımsız olarak ilişki tesbit edilmiştir. Diabetes mellitusda eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyarıların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır (22).

### 2.2.2. Osteoartritte Patogenez:

Osteoartrit, 50 yaş ve üstünde kronik kemik kas hastalıkları nedeniyle fonksiyon bozukluğuna yol açan romatizmal hastalıkların en yaygınıdır (23). Osteoartrit sadece eklem kartilajını değil aynı zamanda subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyum ve çevre kas dokularını da etkilemektedir (6).

Patogenezde sitokinler, mekanik travma ve dejenere genetik yapının etkisi olduğu ve bu faktörlerin kartilajda OA'ye özgü dejenere değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zincirini başlattığı bilinmektedir. Osteoartritte görülen dejenere değişiklikler morfolojik, biyokimyasal ve metabolik dejenere değişiklikler olmak üzere başlıca üç alt grupta incelenebilir. Başlıca morfolojik dejenere değişiklikler artiküler kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, yüzeysel çatlaklarda belirginleşme, proteoglikan (PG) dağınıklığıdır. Osteoartrit ilerledikçe çatlaklar derinleşir, yüzeyin düzensizliği artar, eklem kartilajı ülserleşir ve altta yatan kemik açığı çıkar. Marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri yeni oluşan, düzensiz yapıdaki hiyalin kartilaj (Tip I Kollagen) ve fibrokartilaj ile kaplanır (3). Bu şekilde zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına biyokimyasal dejenere değişiklikler elverişlidir. Osteoartrit matriksindeki ilk dejenere değişiklik fibrilasyon öncesinde veya fibrilasyon sırasında su içeriğinin artmasıdır. Proteoglikan



konsantrasyonunda % 50 veya daha fazla oranda azalma ve özellikle alt grupların hiyaluronat ba lama düzeylerinde de i iklik dikkati çeker. Osteoartritin erken dönemlerinde kartilajın kollagen konsantrasyonlarında farklılık olmamakla birlikte; yüzeysel kollagen liflerinin düzenlerinin bozuldu u, liflerin birbirinden ayrıldı ı gözlenir. Bu de i iklikler matriks sertli ini ve dayanıklılı nı azaltır (6).

Glikozaminoglikan zinciri kısalır, keratan sülfat azalır, kondroitin 4 sülfat / kondroitin 6 sülfat oranı artar (3).

Osteoartrit' in iddeti arttıkça, kondrositler tarafından sentezlenen matriksi yıkan enzimlerin sekresyonu belirgin ölçüde artar ve metabolik de i iklikler devreye girmi olur. Kartilaj dejenerasyonu muhtemelen matriks yıkımına neden olan Kollagenaz, Stromelizin ve Jelatinazı içeren matriksmetalloproteaz (MMP) ailesinin aktivitesi sonucu olmaktadır. Kollagenazlar tipik olarak kollagenin üçlü sarmal yapısını bozarak di er proteazlar tarafından yıkıma hazır hale getirir (3). Kollagenaz ailesinde yer alan ba lıca (MMP)'ler; Kollagenaz-1 (MMP-1), Kollagenaz 2 (MMP-8) ve Kollagenaz 3 (MMP-13) dür. MMP-1, ço unlukla inflamatuvar süreçte yer alır ve OA süreci içerisinde giderek yükselir. MMP-13, remodeling fazında görev alır ve OA iddeti arttıkça azalır (6). Stromelizin ailesinde yer alan ba lıca MMP' ler ise; Stromelizin-1 (MMP-3), Stromelizin-2 (MMP-10) ve Stromelizin-3 (MMP-11) olmak üzere ba lıca üç enzimdir. Stromelizin-1 (MMP-3) OA ile direk ili kili bulunmu tur. Bunun dı ında Thiolproteazlar (Katepsin B) ve Serin Proteazlar (Plazminojen, plazmin aktive eden) di er proteazlar arasında yer alır ve MMP'leri aktive edici rol oynarlar. Sistemin dengesi kondrositler tarafından sentezlenen ve MMP' lerin yıkıcı aktivitelerini kısıtlayan MMP doku inhibitörleri (TIMP 1-4) ve plazminojen aktivatör- inhibitörleri (PAI) ile kontrol edilir. Di er yandan PAI-1 de yapım ve yıkım dengesinde yer alır. Normal kartilajın sa lıklı döngüsünde rol oynayan di er bir sitokin IL-1' dir (6). nterlökin-1, sinoviyadaki mononükleer hücreler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve pro-kollagenaz ve pro-stromelizin salınımını stimüle eder. Bunların yanısıra jelatinaz, fosfolipaz A2, doku plazminojen aktivatörü, TIMP ve PAI-1 gibi enzimlerin kartilajdan salınımını sa lar. Aynı zamanda inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonunu artıran PG E<sub>2</sub> nin salgılanmasına neden olur. Özetle L-1; PG sentezini azaltmakta, kartilajın matriks onarımını bozmakta ve erozyona yol açmaktadır. Ayrıca L-1 etkisi altında yapılan tamir hiyalin yerine fibröz

karakterde olmaktadır. L-1 biyolojik etkilerini spesifik hücre reseptörü (L-1R) üzerinden gösterirken, L-1 reseptör antagonisti (L-1Ra) ile etkileri baskılanır. L-1Ra'nın yetersiz düzeylerinin OA gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (6).

Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen TNF- $\alpha$ , kollajen yapımını ve agregan sentezini baskılar. Kondrositlerden PG E<sub>2</sub> ve L-6 üretimini artırır. Ancak TNF- $\alpha$ 'nın etkisi L-1'e göre on kat daha zayıftır (6).

Osteoartrit gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer bir sitokin olan NO; kondrositlerden L-1 stimülasyonu ile salgınır. Nitrik Oksit; kondrosit proliferasyonunu inhibe eder, kondrosit apoptozunu indükler, ekstrasellüler matriks sentezini baskılar ve MMP aktivitesini artırır ve L-1Ra sentezini azaltır. Osteoartritte Nitrik Oksit sentaz (NOS) ekspresyonunda artma ve dolayısıyla sinovyal sıvıda yüksek nitrit/nitrat oranları gözlenir. Nitrik Oksit sentaz için selektif inhibitör olan iNOS (indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz) varlığında ise, MMP salgınımı ve kırıkta hasarında azalma tespit edilmiştir (6).

Sonuç olarak MMP ve inhibitörleri arasındaki dengesizlik kartilaj yıkımına neden olur. Yıkım sonucu kartilajdan parçalanmış makromoleküllerin ortaya çıkması ile OA'de sinovyal inflamasyon başlar. Kollajen, PG ve diğer matriks parçaları sinovyal sıvıya geçerler ve sinovyal makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bunlar antigen gibi hareket ederek IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salgınımına yol açarlar. Artan sitokin sentezi kartilaj yıkımını artırır ve bu parçalanmış ürünleri inflamasyonun daha da artmasına neden olur (6).

Normal kartilajda yapım ve yıkım dengeli iken OA'de ise yıkım fazladır ya da yapım azdır. Antiinflamatuvar sitokinler (L-4, L-10, L-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 eklemdaki kondrositlerde mitotik aktiviteyi, kondrositlerin farklılaşmasını, PG sentezini, kollajen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, OA'li eklemda IGF-1'in düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Yaşın artmasıyla, IGF-1'in dolağımdaki düzeyi azalmakta ve eklemdaki 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- $\beta$ 'nin (TGF- $\beta$ ), PG sentezini stimüle ederek ve PG'nin yıkımını inhibe etti i gösterilmi tir (3,16, 18).

### 2.2.3. Osteoartrit Sınıflandırması

Osteoartrit en sık rastlanan artrit formu olup, eklem kartilajı fokal kaybı ve marginal ve santral yeni kemik oluşumu ile karakterizedir (3).

A-Primer ( idiyopatik)

1-Lokalize OA (Bir eklemden önce)

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-Diz eklemleri (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, hiperparatiroidizm, hemokromatozis, kristal depo hastalığı

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

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

d- İnflamatuar nedenlere bağlı: İnflamatuar artrit, enfeksiyon

e-Yapısal bozukluklar: Osteonekroz, osteokondrit

f-Bağ dokusu hastalıkları: Hiper mobilite sendromu (5, 20, 22).

## 2.3. Diz Osteoartriti

### 2.3.1. Tanı Kriterleri

En sık kullanılan sınıflama Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından önerilen klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonudur (24).

**Tablo 2.1. Diz OA' de ACR Tanı Kriterleri**

<b>Klinik kriterler</b>	<b>Gerekli</b>
1. Önceki ayın ço u gününde diz a rısı	1,2,3,4 veya
2. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon varlı ı	
3. Dizde 30 dakika veya altında sabah sertli i	1,2,5 veya
4. Ya ın 38 ya da üzerinde olması	
5. Muayenede dizde kemiksel geni leme varlı ı	1,4,5
<b>Klinik ve Radyolojik</b>	
1. Önceki ayın ço u gününde diz a rısı olması	1,2 veya
2. Radyolojik olarak eklem kö elerinde osteofitler	
3. OA in tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz ve/veya beyaz küre < 2000/mm <sup>3</sup> den en az ikisi )	1, 3,5, 6 veya
4. Ya ın 40 veya üzerinde olması	1,4,5,6
5. Dizde sabah sertli inin 30 dakika ya da altında olması	
6. Dizin aktif hareketlerinde krepitasyon varlı ı	

### 2.3.2. Klinik Bulgular

Osteoartritde semptomlar genellikle yavaş ve sinsi seyirli ba lar, genellikle etkilenen eklem lokalizedir. A rı en sık semptomdur ve genellikle sinsi ba langıçlı, aralıklı, hafif iddette, derin ve sızlayıcı karakterdedir. A rının nedeni multifaktöriyel olup hastalı ın a masına göre de i iklik gösterir. Kartilaj dokusunun sinirsel innervasyonu olmadı ından a rı intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, subkondral kemikte kemik içi basınç artı ı, kapsülde distansiyon, bursit, tenosinovit, santral nörojenik de i iklikler ve eklem çevresindeki kaslarda spazm a rıya neden olabilir. Hastalık progresyon gösterdikçe istirahat a rısı ve gece a rısı ilave olur. A rı özellikle yürüme, merdiven inip, çıkma ve çömelme sırasında artar. Diz OA'nde yürüme antalgik ekildedir.

stirahat sonrası artan tutukluk sık görülen bir semptom olup di er inflamatuvar hastalıkların aksine 30 dakikadan daha az sürmektedir. A rı ve tutukluk hava artlarına da ba lı olarak de i iklik gösterebilir.

Krepitasyon ve çıtırtı sesi hastalığın ilerleyen safhalarında diz hareketi ile hasta tarafından hissedilebilir. Osteofitler düzensiz ve sert iplikler ekinde palpe edilebilir. Sinovit ve efüzyon di er eklemlere kıyasla diz ekleminde daha sık görülür. Aktif veya pasif eklem hareket açıklığı sırasında kısıtlılık ve krepitasyon saptanabilir (24). Ayrıca kuadriceps kasında atrofi, diz propriosepsiyonunda bozulma da klinik bulgulardandır (22).

### **2.3.3. Laboratuvar**

Osteoartritde eklem kartilajındaki yıkımı tam olarak yansıtan ve rutinde kullanılan bir test yoktur (25). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C- reaktif protein (CRP) , rutin kan sayımları ve biyokimyasal analizler normaldir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) negatiftir. Bu incelemeler daha çok ayırıcı tanıda di er hastalıkları ekarte etmek amacıyla kullanılır. Sinovyal sıvıda hafif inflamasyona ait nonspesifik özellikler görülür. Bunlar; hacimde artışı , viskozitede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artışıdır (6, 24). Eklem sıvısında kalsiyum pirofosfat dihidrat veya hidroksiapatit kristalleri saptanabilir (25).

### **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. Osteoartritde 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' de, radyolojik bulgularla semptomlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Özellikle diz ekleminde hiyalin kartilajın kalınlığını belirlemek için ayakta eklem a ırlık bindirilerek anteroposterior film çekilebilir. Dizin üç kompartıman halinde değerlendirilmesi pratikte faydalıdır; medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral.

Diz OA'de sintigrafi, Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG eklemlerdeki erken osteoartritik de i iklikleri saptayabilmelerine karşın rutinde nadiren kullanılırlar. Teknesyum-99m ile yapılan sintigrafi subartiküler aktivite artışı, vasküler reaksiyonu ve osteoblastik aktivite artışı gösterir. Bilgisayarlı tomografi ve MRG eklemlerdeki erken osteoartritik de i iklikleri belirlemede yardımcıdır ve

daha çok düz radyograflerin ula amadı ı bölgeleri görüntüleme ve ayırıcı tanıda osteonekroz, villonodüler sinovit, spinal stenoz veya sinovyal kondromatozis gibi bozuklukları ekarte etmede faydalıdır. Artroskopi, kemik de i iklikleri olu madan çok önce kartilaj hasarını gösterebilir (5).

#### **2.4. Diz OA' de Tedavi Yakla ımları**

Günümüzde OA'in kesin medikal tedavisi mümkün olmadığı halde a rıyı azaltmak, mobilitayı artırmak ve sakatlı ı azaltmak gibi yöntemlerle hastanın ya am kalitesi iyile tirilebilir (5). Diz OA' nin optimal tedavisi için EULAR 2003 yılında kanıtlara ve uzmanların ortak görüşüne dayanan 10 maddelik bir sonuç bildirmiş tir (26).

#### **Diz OA Tedavisinde 2003 EULAR Önerileri**

- 1-Diz OA' nin optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birlikte kullanımını gerektirir.
- 2-Diz OA' nin tedavisi, obezite, bedensel aktivite, ya , a rının iddeti, sakatlık düzeyi, inflamasyon durumuna göre belirlenmelidir.
- 3-Diz OA' nin farmakolojik olmayan tedavisi, düzenli e tim, egzersiz, yardımcı alet kullanımı (baston, tabanlık, dizlik) ve kilo vermeyi kapsamalıdır.
- 4-Parasetamol ilk kullanılması ve ba arılı olursa uzun dönemde tercih edilmesi gereken ilaçtır.
- 5- Topikal uygulamalar klinik etkinli e sahiptir ve güvenlidir.
- 6-Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOA ) mide koruyucu ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır.
- 7-SOA ' ların kontrendike ya da etkisiz oldu u durumlarda, tek ba ına veya parasetamolle kombine olarak opioid analjezikler önerilmektedir.
- 8-Semptomatik yava etkili OA ilaçları (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, dianserin, hyalüronik asit) semptomatik ve modifiye edici etkiye sahiptir .
- 9-Uzun etkili kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonu, özellikle effüzyonun e lik ettiği durumlarda önerilmektedir.
- 10-Ciddi a rı ve sakatlık durumunda cerrahi tedavi dü ünülmelidir.

#### **2.5. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri**

Tedavi a amasında belki de en önemli ö e e itimidir. Hastalı ın tamamen geçici olmadığı, ancak alınacak basit ve uygun önlemler ve tedavi yöntemleriyle hastalık semptomlarının kontrol altına alınabilece i hastaya vurgulanmalıdır. Hastaya eklemlerini koruması ö retilmelidir. Uygun ayakkabı seçimi önemlidir; ayakkabının topuk kısmının yastıkçıkla desteklenmesi, yükü emici tabanlıklar kullanılması yürüyü esnasındaki yakınmaları azaltabilir. Kilo vererek , gerekti inde baston, koltuk de ne i veya yürüteç gibi basit cihazlar kullanılarak, ilgili eklemlerin a ırını yük altında kalması önlenmelidir. Diz OA' i varlı ında, dizin uzun süre a ırını fleksiyonda kalması engellenmelidir (25 ).

Obesite diz OA' i geli imi için bir risk faktörüdür ve hastalı ın ilerleyi i ve özürllük ile ili kilidir. Çok az kilo kaybı dahi semptomların azalmasını sa layabilir (24).

Patellar Taping; patellar bantlama a rılı bölgenin yükünü azaltmak ve patellanın en uygun pozisyonunu sa lamak için uygulanır. Patellofemoral OA' de patellar taping do ru bir ekilde yapılırsa vakaların % 25' inde a ırını geçirdi i saptanmıştır (27).

Ortezler diz OA' nin semptomatik iyile mesinde etkilidir ve uygulamalar tabanlıklar kullanımımdan breys kullanımına kadar de i iklik göstermektedir. Lateral kamalı tabanlıklar, özellikle varus deformitesi ile birlikte olan medial kompartıman diz OA' nde etkili olmaktadır (27). Medial kompartıman diz OA' i olan hastalarda a ırını azaltma ve aktivite düzeylerini artırmada valgus breysleri etkili bulunmu tur (27). Baston, yürüteç gibi basit yürüme araçları a ırını eklem yükünü azaltarak a ırını azaltırlar (24).

## 2.6. Medikal Tedavi

### 2.6.1. Basit Analjezikler

Yayınlanmı tüm kılavuzlarda (ACR,RCP, EULAR) diz OA' de ilk kullanılacak oral analjezi in parasetamol olması gerekti i vurgulanmıştır. Parasetamolun ucuz maliyeti ve yan etki açısından daha güvenilir olması nedeniyle ba langıç tedavisi olarak ilk sırada dü ünülmelidir. Önerilen günde en fazla 4 gr olarak kullanılmasıdır (28). Parasetamol dı ında analjezik olarak dü ük doz aspirin ve metimazol sodyum da yaygın olarak kullanılmaktadır (29, 30).

### 2.6.2. Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar (SOA )

Eğer nonfarmakolojik yöntemler ve parasetamol gibi basit analjeziklerle, semptomlar kontrol altına alınamazsa veya OA semptomlarında belirgin bir alevlenme varsa , o zaman tedaviye SOA ' lar eklenmelidir. Osteoartritte SOA kullanılmasının nedeni hastalığın inflamatuar komponentinin de semptomlara katkıda bulunmasıdır. Sistemik SOA tedavisindeki en önemli sorun, gastrointestinal ve renal yan etkileridir. Bu yan etkilere, yaşlı hastalarda gençlere göre daha sık rastlanır. SOA tedavisi öncesinde ve sonrasında düzenli aralıklarla kan sayımı yapılması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yan etkileri en aza indirir (25).

### 2.6.3. Opioidler

Osteoartrit hastalarında, kodein ve propoksifen gibi narkotik analjezikler, diğer nonnarkotik analjeziklerle (örn.asetaminofen) kombine olarak etkin şekilde kullanılmaktadır. Olası yan etkileri bulantı, kabızlık ve uyku halidir (27).

### 2.6.4. Topikal Analjezikler

Topikal SOA 'lar, OA ve diğer kas-iskelet sistemi sorunlarında sık olarak reçete edilen, genellikle iyi tolere edilen emniyetli ilaçlardır. Komu doku ve sinovyal sıvıda belirgin konsantrasyona erişmekle birlikte, sistemik dolaşıma katılımları azdır ve sistemik yan etki sıklığı düşüktür, üst gastrointestinal ülser veya kanama rapor edilmemiştir. Özellikle topikal kapsaisin, biber bitkisinden elde edilen bir alkaloid olup substans P' ye bağımlı ağrı iletimini engeller. Kapsaisinle sağlanan rahatlamamanın uzun süreli olduğu saptanmıştır (31).

### 2.6.5. İntraartiküler Tedaviler

İntraartiküler uygulamalarda Hiyaluronik Asit ve Steroid başlıca kullanılan iki tedavidir. Hiyaluronik Asit kartilajın doğal bir komponentidir ve sinovyal sıvının viskoelastik özellikleri içinde çok önemli bir rol oynar. Hiyaluronik Asit konsantrasyonları degeneratif eklem sıvısında normal ekleme göre daha düşük bulunmuştur. Hiyaluronik Asit enjeksiyonlarının eklem viskoelastik özelliklerini düzelterek, eklem kartilajı ve eklem yumuşak doku yüzeylerini koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca antiinflatuar ve antinosiseptif etkiler de göstermektedir (32). Steroidlerin intraartiküler kullanımı yaklaşık 50 yıldır gündemdedir. Kartilaj üzerinde steroidlerin yararlı etkisi metalloproteaz sentezinin inhibisyonu,



plazminojen aktivator gibi fizyolojik aktivator sentezinin azalması veya L-1 gibi sinovyal faktörlerin sentezinin supresyonu ile olabilir (32).

## 2.7. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi, OA tedavisinde yeri de i meyen bir yöntem olup, özellikle kalça, diz gibi büyük eklemlerin ve omurganın orta derecedeki OA' lerinde sık kullanılmaktadır. Fizik tedavi ve rehabilitasyonda amaç a rı ve sertli i azaltmak, kas spazmını hafifletmek, periartiküler yapıları güçlendirmektir. Böylece hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve ya am kalitesi yükselmektedir (5). Fizik tedavi yöntemleri içinde ba lıca elektroterapi, balneoterapi, lazer, akupunktur, yüzeysel ısıtma, derin ısıtma, so uk uygulama, yardımcı cihazlar (baston, dizlik, kama), egzersiz tedavileri yer almaktadır (17).

## 2.8. Egzersiz

Egzersiz OA' de en sık uygulanan fizik tedavi yöntemidir. Egzersiz programının amacı; eklem hareket açıklı nı sürdürmek, kasları kuvvetlendirerek a rıyı ve özürülü ü azaltmak, eklem stabilitesini ve aerobik kapasiteyi iyile tirmektir (33). Bu amaçla eklem hareket açıklı ı, germe, güçlendirme (izometrik, izotonik, izokinetik), aerobik egzersizler, proprioseptif egzersizler, su içi egzersizler uygulanmaktadır. Egzersiz tedavisinin diz OA' li hastalarda a rıyı azalttı ı, fonksiyonel iyile me sa ladı ı bildirilmi tir. Eklem hareket açıklı ı ve germe egzersizleri eklem hareket açıklı nı korumaya, kapsüler yapı ıklıkları önlemeye yöneliktir. Eklem çevresindeki kasların güçlendirilmesi, stabilitenin artmasını ve eklem travmalardan korunmasını sa lar. Özellikle diz OA' inde kuadriseps atrofisini önlemek amacıyla, bu bölgeye yönelik güçlendirme egzersizleri verilmelidir (34,35). Çe itli çalı malarda, diz OA' li hastalarda kuadriseps kas gücünde azalma ve proprioepsiyonda bozulma oldu u gösterilmi tir, kuadriseps güçlendirme egzersizleri ve proprioseptif egzersizlerle semptomlarda iyile me izlenmi tir (36,37). Egzersizin diz OA' i üzerine faydaları bilinmekle birlikte, henüz en uygun egzersiz rejimi bildirilmemi tir (38). Ev egzersiz programları ile a rı skorlarında azalma ve fonksiyonda iyile me bildiren randomize kontrollü çalı malar bulunmaktadır (39,40). Di er yandan diz OA' li hastalar normal ki ilere göre daha az aktiftir ve enduransları daha dü üktür. Enduransın arttırılması ve kilo kaybının

sa lanması için aerobik egzersizler önerilmektedir (41). Aerobik egzersizle hastalarda aerobik kapasitede, kas gücünde ve egzersiz enduransında artı ve kilo kaybı sa lamak mümkündür. Aerobik egzersiz programı mutlaka hastanın kapasitesine göre düzenlenmeli ve egzersiz yo unlu unda tedricen artı yapılmalıdır (33). E er fitness, yürüme veya jogging gibi aerobik egzersiz programları hastanın semptomlarını artırıyorsa, eklemlere daha az yük bindiren yüzme ve su içi egzersizler tavsiye edilmelidir (24).

## 2.9. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye ra men dirençli a rısı olan ve günlük ya am aktiviteleri ileri derecede kısıtlanmı olan hastalarda cerrahi tedavi dü ünülmelidir. Uygulanan cerrahi yakla ımlar sıklıkla artroskopi, osteotomi, artroplastidir (27).

## 2.10. Semptomatik Yava Etkili OA laçları

Yava etkili ilaçların; CS, GS,S-adenozilmetionin(SAM), vitaminler, niasinamid, doksisiklin, diaserein, glukozamin ve kondroitinin semptomatik etkileri vardır ve yapıyı modifiye edebilirler. Diz OA' inde CS, GS, SAM, vitaminler, niasinamid, doksisiklin, dianserin, glukozamin ve kondroitin ile yapılan çalı malarda; a rı ve fonksiyonel durumda iyile me ve bu iyilik durumunun tedavi bitiminden sonra da SOA alanlara göre daha uzun süre devam etti i bildirilmi tir (28,42).

S-adenozil methionin, normalde vücut sıvılarında bulunan ve çok sayıda biyokimyasal reaksiyonda metil grup donorü olarak görev yapan fizyolojik bir maddedir. Eldeki bilgiler, SAM' in inflamasyonu azalttı ı, PG sentezini arttırdı ı ve analjezik etkiye sahip oldu u eklindedir. Diz OA' li 61 hastada yapılan bir çalı mada, SAM' nin semptomları azaltmada selekoksib kadar etkili oldu u ancak etkisinin yava ortaya çıktı ı bildirilmi tir (8).

Diasereinin OA'de kullanılan ilk L-1 inhibitörüdür. Semptomatik etkisi tedavinin ba langıcından 30-45 gün sonra ba lar, tedavi kesilse dahi etkisi birkaç ay devam eder. Diaserinin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri mevcuttur. Bu etkilerinden aktif metaboliti olan rhein sorumludur (8). Üç yüz bir diz OA'li hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalı mada günde 2 defa verilen 50 mg diaserinin a rıyı azaltmada plasebodan üstün olmadı ı ve radyolojik ilerlemenin ( eklem

aralı nda daralma ) benzer oldu u gösterilmi tir (43). Tetrasiklinler (doksisisiklin), antimikrobiale etkilerinden ba ımsız olarak e itli derecelerde antiinflatuar etkilere sahiptirler (44). Bunun altında yatan mekanizmalar MMP' ları inaktive etmeleri ve NOS inhibisyonudur. Ancak doksisisiklinin etkileri bunlarla sınırlı de ildir. Kemik ile di er dokuları etkiledi i ve çok sayıda enzim sistemi ile ili kiye girdi i bilinmektedir. Semptomatik ve radyolojik olarak belirgin unilateral diz OA' i olan 431 obez kadına 30 ay süreyle 2 x 100 mg/ gün doksisisiklin tedavisi uygulanmı ve eklem aralı ı üzerindeki daralma etkisi incelenmi tir. 16 ve 30 aylarda yapılan ölçümlerde, indeks dizde eklem aralı ndaki daralmanın plaseboya göre anlamlı olarak daha az oldu u saptanmı tir. Ancak aynı etki di er dizde gosterilememi tir. Ayrıca doksisisiklin a rı düzeyinde azalma olu turmanı tir (45).

Kondroitin sülfat, eklem kartilajında en fazla bulunan GAG olup, tekrarlayan galaktozamin sulfat ve glukronik asit ünitelerinden olu ur. Bir metaanalizde, CS veya plasebo verilen diz OA' li 755 hastayı içeren toplam 8 çalı ma incelenmi tir. Sonuçta; CS'ın a rıyı azaltmada plasebodan daha etkili oldu u, kullanılan 800 mg ve 1200 mg' lık doz uygulaması arasında fark olmadı ı ve etkisinin GS'a benzer oldu u rapor edilmi tir (46). Yine 300 diz OA' li hastada 2 yıl süreli 800 mg CS tedavisi ile eklem aralı ndaki daralma plaseboya göre daha az bulunmu tur. Ancak aynı etki semptomlarda bulunmamı tir (47).

Eklem kartilajının do al yapı elemanlarından olan GS, kartilajın devamlılı ının sa lanmasında ve tamirinde önemli role sahiptir (8). Glukozamin sülfat, vücutta glukoz ve bir aminden üretilen basit bir moleküldür. Ana fizyolojik görevi; eklemlerde, kartilajın temel yapı ta larından olan GAG üretimini uyarmasıdır (9). Osteoartritli hastalarda yapılan e itli çalı malarda, GS tedavisi ile a rıda azalma, mobilitede ve egzersiz toleransında artma oldu u bildirilmi tir (8). Avrupa' da ba ımsız olarak 13 hastanede yapılan bir ara tırmada 318 OA' li hastaya 6 ay süreyle verilen 1500 mg/gün GS tedavisinin a rı ve fonksiyon üzerine etkisi asetaminofen veya plasebodan üstün bulunmu tur (48). kibirin be yılında yapılan 2570 hastanın ve 20 kontrollü çalı manın incelendi i güncel bir metaanalizde, glukozamin tedavisi ile anlamlı oranda a rıda azalma ve fonksiyonel düzelme oldu u sonucuna varılmı tir. Bununla birlikte, etkinlik analizine sadece kr niteli i yeterli olan 8 çalı ma alındı ında, aynı etkiler gözlenmemi tir (49).

Glukozamin sülfatın eklem aralı ındaki daralmaya etkisini de erlendiren çalı malarda mevcuttur. ki yüz onki OA' li hastaya 1500 mg GS verilerek yapılan bir çalı mada, eklem aralı ında plaseboya göre anlamlı oranda daha az azalma tespit edilmi tir (50). Di er bir çalı mada 202 diz OA' li hastaya günlük 1500 mg dozda GS verilmi ve 3 yıl süreyle eklem aralı ındaki daralma takip edilmi tir. Bu süre sonunda glukozamin alan grupta anlamlı daralma gözlenmezken, plasebo alan grupta 0.19 mm azalma gözlenmi tir. Her iki grupta da, eklem aralı ındaki de i im ile a rının azalma derecesi arasında anlamlı ili ki bulunmamı tır (51).

Ayrıca yapılan hayvan çalı maları GS'in kartilaj yıkımını yava lattı ını göstermi tir (52). Bunun kıkırda ın daha fazla GAG ve PG yapması için uyarılması ve proteolitik enzimlerin inhibe edilmesi ile gerçekle ti i öne sürülmü tür. Ancak insanlarda GS tedavisinin, eklem içindeki inflamatuvar sitokinlere, eklem yıkımını arttıran faktörlere etkisini ve kondroprotektif etkilerini de erlendiren bir çalı maya rastlanmamı tır.

Glukozamin sülfat için önerilen optimal doz 1500 mg/gündür. Oral olarak verilen GS iyi tolere edilir ve yan etkileri plaseboya göre daha fazla de ildir. Yan etki geli irse, geri dönü lü gastrointestinal yan etkileri (epigastrik a rı, diyare) görülür. Bununla birlikte deniz ürünleri alerjisi olanların (midye) glukozamin kullanması önerilmez (49). .

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 04.06.2008 tarih ve 339 sayılı kurul onayı ile Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi E itim Ara tırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon poliklini ine Aralık 2007- Aralık 2008 tarihleri arasında, diz a rısı ikayeti ile ba vuran ve ACR kriterlerine göre primer diz OA' i tanısı alarak a a ıdaki çalı maya alınma ve dı lanma kriterlerini kar ılayan 45- 70 ya arası 70 hasta çalı maya alındı. Hastalar çalı manın içeri i, amacı ve uygulanı ı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı.

#### 3.1. Çalı maya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 45-70 ya arası hastalar,
- 2) ACR' ye göre diz osteoartriti olanlar,
- 3) Diz a rısı olanlar,
- 4) Evre 2-3 osteoartriti olanlar.

#### 3.2. Çalı madan Dı lanma Kriterleri

- 1) Alt ekstremitede geçirilmi cerrahi
- 2) Son bir yıl içinde dize yönelik intraartiküler uygulama
- 3) Son bir yıl içinde fizik tedavi alanlar.
- 4) Deniz ürünleri alerjisi olanlar
- 5) Periferik ya da santral nörolojik hastalı ı olanlar
- 6) Ciddi kardiyak bozuklu u olanlar
- 7) Kan ekeri regülasyonu yapılamayan diabetes mellituslu hastalar
- 8) Kooperasyon bozuklu u olanlar

Bu kriterlere göre seçilen hastaların ya ı, cinsiyeti, mesle i, kullandı ı ilaçlar, dize yönelik travma hikayesi, sistemik hastalık varlı ı sorgulanarak kaydedildi ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VK ) hesaplandı ve hastalar laboratuvar tetkiklerini (tam kan sayımı, ESR, CRP, RF, karaci er fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri) içeren de erlendirmeye tabi tutuldu. Çalı maya alınan hastaların ayakta anterio-posterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri çalı maya kör bir

ara tırmacı tarafından değerlendirildi ve Kellgreen Lawrence radyolojik evrelemesine (KGL) göre Evre 2-3 osteoartrit olan hastalar çalı maya dahil edildi.

**Tablo 3.1. Kellgren Lawrence Radyolojik Evreleme Sistemi**

Evre 0	Normal
Evre 1	Eklem aralı nda üpheli daralma, osteofit olasılı ı
Evre 2	Kesin osteofit, eklem aralı nda üpheli daralma
Evre 3	Orta derece osteofit, eklem aralı nda kesin daralma, hafif skleroz
Evre 4	Geni osteofit, eklem aralı nda belirgin daralma, deformite

Çalı ma prospektif, randomize, kontrollü, çift kör, klinik bir çalı ma olarak planlandı. Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. Kırk hastadan olu an I. gruba 6 ay boyunca 1500 mg/gün oral GS tedavisi, 30 hastadan II. gruba ise 6 ay boyunca ev egzersiz programı önerildi.

### 3.3. Tedavi Protokolü

Bu çalı mada hastalar ve de erlendirmeyi yapan ara tırmacılar çalı maya kördü. Kırk hastadan olu an 1. gruptaki hastalara 6 ay boyunca 1500 mg/gün oral GS tedavisi uygulandı. Hastalardan mümkün oldu unca ilacı günün aynı saatinde almaları istendi. Altı aylık takip süresi boyunca diz a rısına yönelik çok ikayetleri olmadıkça analjezik, antiinflamatuvar, miyorelaksan tedavi almamaları önerildi. Otuz hastadan olu an 2. gruptaki hastalara ise sadece 6 ay boyunca ev egzersiz programı önerildi. Hastalara yapacakları ev egzersiz programı resimli bro ür halinde verildi. Kuadriseps izometrik ve izotonik güçlendirme, eklem hareket açıklı ı, hamstring izometrik ve izotonik güçlendirme egzersizleri, dinamik basamak çıkma ve inme egzersizleri tedavi süresince günde bir kez, 20 tekrarlı 2 set ve setler arasında iki dakika dinlenme olacak ekilde verildi. Egzersizler hastalara uygulamalı olarak gösterildi. Diz a rısı oldu u dönemde egzersizlerine birkaç gün ara vermesi ve istirahat etmesi söylendi. stirahate ra men diz a rısında bir azalma olmazsa hastaya poliklini e gelmesi ve kendisini takip eden hekimle görü mesi gerekti i söylendi. Diz a rısı nedeniyle ara dönemde görü ülen bu hastalara topikal miyorelaksan jel ve/veya topikal NSA jel tedavisi, dizde i lik, sıcaklık artı ı yoksa günde iki kez lokal sıcak uygulama önerildi. Bir haftalık bu tedaviden sonra

tekrar egzersizlerine devam etmeleri istendi. Altı aylık takip dönemi boyunca ikayeti olan bu hastaların ek tedavi ve önerilerle rahatladığı hastalarla telefonla görüşülerek değerlendirildi.

### **3.4. Değerlendirme Parametreleri**

Tedavi öncesi ve sonrasında hastalar arasındaki değerlendirme parametrelerine göre tedavi türüne göre bir ara tırmacı tarafından değerlendirildi.

#### **3.4.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi**

Hastaların; istirahatte, yürüme esnasında ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında oluşan diz ağrısının değerlendirilmesinde 0-10 arası puanlandırılan Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaşılan en şiddetli ağrıyı 10' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (53).

#### **3.4.2. 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.

#### **3.4.3. WOMAC Osteoartröz İndeksi**

Osteoartritte hastaların özgün sonuç ölçütleri, esas olarak ağrı, hareket kısıtlılığı, eklem sertliği ve işlevsel kayıplar gibi semptomlar üzerinde yoğunlaşmış ölçütlerdir. Günümüzde hastaların özgün ölçütlerin en çok bilineni ve en yaygın kullanılanı Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)'dır. Form üç bölüme (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artış, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Ağrı alt başlıklı 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 (54).

**Tablo 3.2. WOMAC Osteoartroz ndeksi**

<b>Sorular</b>	<b>Puan</b>
Düz zeminde yürümekle a rı	
Merdiven inip çıkmakla a rı	
Gece yatakta a rı	
Oturmakla a rı	
Ayakta durmakla a rı	
Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	
Gün içinde oturma, uzanma, dinlenme sonrası sertlik	
Merdiven inme	
Merdiven çıkma	
Otururken aya a kalkma	
Ayakta durma	
Yere e ilme-çömelme	
Düz zeminde yürüme	
Arabaya binme-inme	
Alı veri yapma	
Çorap giyme	
Yataktan kalkma	
Çorap çıkarma	
Yatakta yatarken	
Banyo küvetine girip çıkma	
Oturma	
Tuvalete girme-çıkma	
A ır ev i leri	
Hafif ev i leri	

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



### 3.4.4. Radyografik De erlendirme

Tüm hastalarda tedavi öncesi KGL skala de erlendirmesi için ayakta antero-posterior ve lateral planda mukayeseli konvansiyonel diz grafileri çekilerek çalı maya kör bir ara tırmacı tarafından de erlendirildi ve Evre 2-3 diz OA' i olan hastalar çalı maya alındı. Tüm hastaların ikayetlerinin belirgin oldu u dizden olmak üzere tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) dönemde kondroprotektif etkiyi de erlendirmek amacıyla kıkırdak sekansında MR'ları çekildi. Tüm görüntüler, Eski ehir Osmangazi Üniversitesi E itim Uygulama ve Ara tırma Hastanesi Radyoloji departmanında, sinyal verici-alıcı özelli i olan ekstremitte sarmalı kullanılarak 1.5 Tesla gücündeki MRG cihazıyla (Siemens, Vision Plus, VB33D) elde edildi. FS 3D FLASH MRG parametreleri; TR/TE:60/11, FA:40 derece olarak belirlendi ve aksiyel, sagittal ve koronal planlarda gradiyent-eko görüntüleri elde edildi. Geni dilim kalınlı ı aksiyel planda 65 mm, sagittal planda 70 mm, koronal planda ise 80 mm olarak belirlendi. Aksiyel, sagittal ve koronal planlarda 2.5 mm kesit kalınlı ı uygulandı. Di er dizden gelebilecek artefaktı minimuma indirmek amacıyla görüntüleme alanı 25 cm, uzaysal rezolüsyon 1.2x1 mm ve matrix geni li i 256x192 piksel olarak belirlendi. ncelemede, sekans görüntüleme zamanı 6.28 dk olarak gerçekleştirildi. Ya baskılama yöntemi toplam inceleme süresini yaklaşık 3 dk uzattı.

Tüm olguların MRG görüntüleri ara tırmaya kör kas-iskelet sistemi Radyolo u tarafından propektif olarak de erlendirildi. Her olguda diz ekleminde 7 eklem yüzü belirlendi: medial ve lateral patellar faset (MPF ve LPF), medial ve lateral femoral kondil (MFK ve LFK), medial ve lateral tibial plato (MTP ve LTP), patella sırtı (PS). Yetmi olguda toplam 490 eklem yüzündeki kartilaj defektleri hiyalin kartilaj artroskopik evrelendirme sisteminden MRG'a adapte edilmi modifiye evrelendirme sistemiyle de erlendirildi. Her eklem yüzü için, birden fazla de i ik derecelerde kartilaj defekti gözlemlendi inde o eklem yüzü için evresi en yüksek olan kartilaj defekti kabul edildi (55, 56, 57).

**Tablo 3.3. Kıkırdak Defektlerinin SPGR MRG ile Evrelendirilmesi**

<b>Kıkırdak Defektlerinin SPGR MRG ile Evrelendirilmesi</b>	
<b>Evre</b>	<b>MRG Bulguları</b>
0	Normal
1	Kontur defekti olmaksızın anormal sinyal intensitesi, fokal hipointensite
2	Kıkırdak kalınlığında % 50 den az kayıp, kontür defekti veya yüzey irregülaritesi
3	Kemik e ulaşmayan % 50 den fazla kıkırdak kaybı
4	Kemik e ulaşan ve komşu kemikte sinyal de ikli line yol açan tam-kalınlık kıkırdak kaybı

### 3.4.5. Biyokimyasal De erlendirme

Tüm hastalardan TÖ ve TS döneminde oral GS'ın ve egzersizin anti-inflamatuar etkisini de erlendirmek için her bir hastadan toplam 2 kez olmak üzere inflamatuvar mediyatörlerin ölçümü için biyokimya tüplerine 6-7 cc. kadar kan alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve muhafaza edilmek üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya departmanında bulunan -80 derecelik derin dondurucuya i aretilenerek konuldu. Serum örneklerinde NO, IL-1beta, MDA, MMP-3 ölçümü TÖ ve TS döneminde tekrarlandı.

Nitrik Oksit (NO), manuel olarak Griess reaksiyonu metoduyla ölçüldü. Nitrik Oksit'in invivo son ve stabil ürünleri nitrit ve nitrattır. Bunlar da total NO üretimini yansıtır. Serumda bu ürünler kadmiyum reaksiyonu metoduna dayanılarak, 545 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü ve NO düzeyleri µmol/L cinsinden saptandı (58).

Malondialdehit (MDA) tayini Satoh'un geli tirdi i spektrofotometrik bir yöntemle yapıldı. Bu yöntem, lipid peroksidasyonunun aldehit ürünlerinden biri olan MDA ile tiyobarbitürik asidin reaksiyonu esasına dayanmaktadır. MDA, tiyobarbitürik asit ile pembe renkli bir kompleks oluşturmakta ve bu çözeltinin absorbansının 532 nm' de spektrofotometrik ölçümü ile lipid peroksidasyonunun derecesi ve MDA düzeyi nm/ml cinsinden saptanmaktadır (59).

Interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) düzeyleri Immulite one Siemens markalı cihazında kemilüminesans yöntemiyle, Siemens IL-1 orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Serum MMP-3 (stromelizin-1) düzeyleri, kantitatif sandviç EL SA yöntemi ile, ticari kit prospektüsü izlenerek çalışıldı (RD sistemi). Absorbanslar 450 nm. EL SA plate okuyucu ile okundu ve standart grafiğine göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ifade edildi.

### **3.5. Statistiki 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. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise **Ki-kare** testi yapılmıştır.  $P < 0.05$  olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Aralık 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran, ACR kriterlerine göre bilateral diz OA'isi tanısı almış, 45-70 yaş arası, 70 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. 50 kişilik I. hasta grubuna 6 ay boyunca 1500 mg/gün oral GS tedavisi, 20 kişilik II. hasta grubuna ise 6 ay boyunca ev egzersiz programı verildi.

Oral GS tedavisi uygulanan I. grupta, 10 erkek (% 25), 30 kadın (% 75) olmak üzere toplam 40 hasta yer aldı. Minimum yaş 49, maksimum yaş 65 olup ortalaması 56,8 idi. Hastaların vücut kitle indeksleri minimum 17,73, maksimum 44,06 olup ortalama değer 30,84 idi. Radyolojik olarak Kellgren Lawrence sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde, evre 2 de 27 hasta (% 67,5), evre 3 de 13 hasta (% 32,5) yer aldı.

Ev egzersiz programı uygulanan II. grupta, 25 kadın (% 83,3), 5 erkek (% 16,7) olmak üzere, toplam 30 hasta yer aldı. Minimum yaş 49, maksimum yaş 66 olup ortalama yaş 55,9 idi. Hastaların vücut kitle indeksleri minimum 24,21, maksimum 42,22 olup ortalama değer 31,13 idi. Radyolojik olarak KGL sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde evre 2' de 22 hasta (%55), evre 3 de 8 hasta (% 45) yer aldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri (\* Mann-wihitney -U),  
(† Ki-Kare Testi), (‡T testi )**

	<b>Grup I (n=40) n (%) (ort±SD)</b>	<b>Grup II (n=30) n (%) (ort±SD)</b>	<b>P</b>
<b>Ya ( yıl)</b>	56,8 ± 3,7	55,9 ± 4,9	0,390*
<b>Cinsiyet</b> <i>Erkek</i> <i>Kadın</i>	10 30	5 25	>0.585†
<b>Boy (m)</b>	161 ± 6,04	159 ± 6,36	0.214‡
<b>Kilo (kg)</b>	80,27± 14,5	80,76 ±12	0.882‡
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,84 ± 5,3	31,13 ± 4,54	>0.05‡
<b>KGL skala</b> <b>Evre 2</b> <b>Evre 3</b>	27 13	22 8	0,792†

Demografik özellikler karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet ve radyolojik evreleme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Hastalar tedavi öncesi ve sonrası dönemde klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve radyolojik açıdan değerlendirilerek bulguları kaydedildi. Her iki gruptaki hastaların tedaviye başlamadan önce istirahat, aktivasyon ve yürüme esnasında hissettikleri ağrı şiddeti klinik olarak VAS ( istirahat, aktivasyon, yürüme) ve WOMAC ( ağrı, tutukluk, total) skorları ile belirlendi. Fonksiyonel değerlendirme için 20 metre yürüme süresi kullanıldı. Biyokimyasal değerlendirmede antiinflamatuvar etkiyi gözlemlemek için tüm hastalardan alınan serum örneklerinde inflamatuvar mediyatör ( IL-1, NO, MDA, MMP-3) düzeyleri çalışıldı. Radyografik değerlendirme kapsamında ise kondroprotektif etki için hastaların şikayetinin olduğu dizden kırık/dak sekansında MR çekimleri yapılarak eklemler aralığındaki belli

bölgelerde kartilaj kalınlığı evrelemesi yapıldı. Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri karşılaştırıldı. İncelemede, gruplar arasında serum MDA düzeyi dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hastaların tedavi öncesi klinik, fonksiyonel, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri Tablo 4.2’de görülmektedir.

**Tablo 4.2. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik, Fonksiyonel, Biyokimyasal ve Radyolojik Değerlendirmesi**

	<b>Grup I ilaç (n= 40) median(25-75)</b>	<b>Grup II Egzersiz (n=30) median(25-75)</b>	<b>p</b>
<b>VAS istirahat</b>	4 ( 3,7-4,4 )	3,8 ( 3,6-4 )	0,296
<b>VAS Aktivasyon</b>	5,75 ( 5,5-6,2 )	5.7 ( 5,5-5,8 )	0,291
<b>VAS Yürüme</b>	5,9 ( 5,6-6,3 )	5,5 (5,2- 6)	0,054
<b>20 m yürüme süresi</b>	20 ( 18-22 )	19(18-20)	0,89
<b>WOMAC- A rı</b>	8 ( 5,25-10 )	8 (5,7-9)	0,396
<b>WOMAC- Tutukluk</b>	2,0 (1-3)	2,0 (2-2)	0,436
<b>WOMAC –Toplam</b>	40 ( 38-44,7 )	40 (38-44,5)	0,967
<b>Serum NO</b>	48,3 (38,3-57,8)	54,5 (44,3-77,7)	0.103
<b>Serum MDA</b>	3,0 (2,3-4,1)	3,8 (3,1-4,8)	0.024
<b>Serum L-1 Beta</b>	2,0 (1,7-2,8)	2,3 (1,7-3,8)	0.506
<b>Serum MMP-3</b>	17,4 (12,3-27,9)	18,9 (14,4-28,5)	0.618
<b>Medial Femoral Kondil</b>	3 (2-3.5)	2,5 (2-3)	0.309
<b>Lateral Femoral Kondil</b>	2 (1-2)	2 (1-3)	0.804
<b>Medial Tibial Plato</b>	2 (1-3)	2 (2-3)	0.878
<b>Lateral Tibial Plato</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	0.837

Uygulanan tedavilerin a rı parametreleri üzerine etkisini de erlendirmek amacıyla tedavi öncesi ve sonrasında VAS yürüme, aktivasyon ve istirahat ile a rısı karşılaştırıldı. Her iki grupta tedavi öncesi ile karşılaştırıldı nda, tedavi sonrası VAS yürüme, aktivasyon ve istirahat de erlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyile me bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplar arası karşılaştırılarda; yürüme, aktivasyon ve istirahat VAS de erleri açısından tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sonuçlar tablo 4.3 de özetlenmiştir.

**Tablo 4.3. Hastaların VAS istirahat, Aktivasyon, Yürüme De erlerinin Grup İçi Ve Gruplar Arası Karşılaştırılması (\* Mann-Whitney U test , \*\* Wilcoxon test )**

		<b>Grup I</b> ( n= 40) Median (min-max)	<b>Grup II</b> ( n= 30) Median (min-max)	<b>P</b>
<b>VAS istirahat</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	4 ( 3,7-4,4 )	3,8 ( 3,6-4 )	0,151*
	<b>Tedavi sonrası</b>	3,2 (2,5-3,7)	3 (2,1-3,5)	
	<b>P</b>	0,001**	0,001**	
<b>VAS Aktivasyon</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	5,75 ( 5,5-6,2 )	5.7 ( 5,5-5,8 )	0,690*
	<b>Tedavi sonrası</b>	5(4-5,3)	4,5(4,3-5,1)	
	<b>P</b>	0,001**	0,001**	
<b>VAS Yürüme</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	6 ( 5,6-6,5 )	5,5 (5,2- 6)	0,435*
	<b>Tedavi sonrası</b>	5(4,1-5,6)	4,4(4,1-5,6)	
	<b>P</b>	0,001**	0,001**	

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası WOMAC a rı, tutukluk ve total de erleri karşılaştırıldı nda; her iki grupta, grup içi karşılaştırılarda tedavi sonrasında WOMAC a rı, tutukluk, total skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyile me vardı ( $p<0.001$ ). Gruplar arası karşılaştırılarda ise, tüm WOMAC parametrelerinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Sonuçlar tablo 4.4 de görülmektedir.

**Tablo 4.4. Hastaların WOMAC A rı, Tutukluk, Total De erlerinin Grup içi Ve Gruplararası Kar ıla tırması (\*Mann- whitney U test \*\* Wilcoxon test )**

		<b>Grup I</b> ( n= 40) Median (min- max)	<b>Grup II</b> ( n= 30) Median (min- max)	<b>P</b>
<b>WOMAC A rı</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	8 ( 5,25-10 )	8 (5,7-9)	0,74*
	<b>Tedavi sonrası</b>	6 (3-7)	5,5(4-7)	
	<b>P</b>	0,001**	0,001**	
<b>WOMAC Tutukluk</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	2.0 (1-3)	2,0 (2-2)	0,116*
	<b>Tedavi sonrası</b>	2(0,2-2)	2(1-2)	
	<b>P</b>	0,001**	0,114**	
<b>WOMAC Toplam</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	40 ( 38-44,7 )	40 (38-44,5)	0,844*
	<b>Tedavi sonrası</b>	32(27-36)	31,5(28-36)	
	<b>P</b>	0,001**	0,001**	

Her iki tedavi grubundaki hastaların 20 m yürüme süresi TÖ ve TS' nda de erlendirildi. Tedavi öncesi ile kar ıla tırıldı ında her iki grupta tedavi sonrasında 20 metre yürüme süresi de erlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyile me vardı ( $p<0.001$ ). Gruplar arası kar ıla tırmada ise, 20 metre yürüme süresinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Sonuçlar tablo 4.5 de görülmektedir.

**Tablo 4.5. Hastaların 20 m Yürüme Süresi De erlerinin Grup ç i ve Gruplar Arası Kar ıla tırması (\* Mann- whitney U test \*\* Wilcoxon test )**

		<b>Grup I ( n= 40)</b> Med. (min-max)	<b>Grup II ( n= 30)</b> Med. (min-max)	<b>P</b> TS kar ıla tırma
<b>20 m yürüme süresi</b>	<b>TÖ</b>	20 (18-22 )	19(18-20)	*0,776
	<b>TS</b>	18 (16-20)	17(16,7-18)	
	<b>P</b>	**0,001	**0,001	



Oral GS ve egzersiz tedavisinin antiinflamatuvar etkilerini de erlendirmek için hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serum örneklerinde inflamatuvar mediyatör düzeyleri ( L-1, NO, MDA, MMP-3) bakıldı. Tedavi öncesi de erler açısından sadece serum MDA düzeylerinde grup 2 lehine anlamlı farklılık saptanmı tır. De erlendirmeye alınan mediatörlerden sadece serum MDA düzeylerinde grup 1 deki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p<0.05$ ), grup 2 deki hastalarda ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark ( $P<0.01$ ) bulundu. Sonuçlar Tablo. 4.6' da özetlenmi tır.

**Tablo 4.6. Hastaların Serum nflamatuvar Mediyatör De erlerinin Grup ç i ve Gruplar Arası Kar ıla tırması (\* Mann- whitney U test \*\* Wilcoxon test )**

		<b>Grup I</b> ( n= 40) Med.(min-max)	<b>Grup II</b> ( n= 30) Med.(min-max)	<b>P</b>
<b>Serum NO</b>	<b>TÖ</b>	49,2 (41,8-69,7)	54,5 (44,3-73,7)	*0,458
	<b>TS</b>	52,8(45,4-63,2)	55,7(47,1-63,2)	
	<b>P</b>	0,844**	0,285**	
<b>Serum MDA</b>	<b>TÖ</b>	3,5 (2,5-4,5)	3,8 (3,1-4,8)	*0,003
	<b>TS</b>	2,6 (2,2-3,8 )	2,4(1,9-2,7)	
	<b>P</b>	0,05**	0,001**	
<b>Serum L-1 Beta</b>	<b>TÖ</b>	2,0 (1,7-3,2 )	2,3 (1,7-3,8)	*0,835
	<b>TS</b>	2,2(1,8-3,5)	2,1(1,9-3,5)	
	<b>P</b>	0,979**	0,517**	
<b>Serum MMP-3</b>	<b>TÖ</b>	18,5 (13,4-25,4)	18,9 (14,4-28,5)	*0,255
	<b>TS</b>	17,3(12,7-25,4)	15,9(10,8-26,3)	
	<b>P</b>	0,201**	0,192**	

Tedavi yöntemlerinin kondroprotektif etkilerini de erlendirmek için her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde kartilaj kalınlık de i imleri MR ile de erlendirildi. Magnetik Rezonans Görüntüleme bulguları grup iç i ve gruplararası kar ıla tırıldı nda sadece grup 2 deki hastalarda medial femoral kondil alanında anlamlı bir iyile me saptanmı tır (  $p< 0,001$ ). Sonuçlar Tablo 4.7' de yer almaktadır.

**Tablo 4.7: Hastaların Diz MRI Bulgularının Grup İçi Ve Gruplar Arası Karşılaştırılması (\* Mann-Whitney U test \*\* Wilcoxon test )**

		<b>Grup I ( n= 40)</b> Med.(min-max)	<b>Grup II ( n= 30)</b> Med.(min-max)	<b>P</b>
<b>Medial Femoral Kondil</b>	<b>TÖ</b>	3 (2-3.7 )	2,5 (2-3)	0,443*
	<b>TS</b>	3(2-3 )	2(2-2)	
	<b>P</b>	0,097**	0,032**	
<b>Lateral Femoral Kondil</b>	<b>TÖ</b>	2 (1-2)	2 (1-3)	0,097*
	<b>TS</b>	2 (1,2-3)	2(1-2)	
	<b>P</b>	0,621**	0,140**	
<b>Medial Tibial Plato</b>	<b>TÖ</b>	2 (1-3)	2 (2-3)	0,108*
	<b>TS</b>	2(2-3)	2(1-2)	
	<b>P</b>	0,785**	0,078**	
<b>Lateral Tibial Plato</b>	<b>TÖ</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	0,204*
	<b>TS</b>	2 (2-3)	2(1-2,2)	
	<b>P</b>	0,094**	0,648**	

## 5. TARTI MA

Osteoartrit (OA), sıklıkla ya lı populyasyonda görülen, eklem kartilajında erozyon, osteofitik olu umlar, subkondral skleroza yol açan ve dünyada en yaygın görülen artrit formudur (1, 2, 3). Vücutta birçok eklemi etkileyebilmesine ra men yük ta ıyan eklemlerin OA'ı daha fazla özürölülü e neden olmaktadır. Özellikle OA' e ba lı diz a rısının, ya lılarda en sık görülen fiziksel özürölülük nedeni oldu u belirlenmi tir (60, 61).

Günümüzde ortalama ya am süresinin uzamasına ba lı olarak OA' in görülme sıklı ı artmakta ve bu durum sosyal ve ekonomik sıkıntuları da beraberinde getirmektedir.

Osteoartrit tedavisinde amaç; a rı ve fonksiyonel kısıtlılı ı azaltmak aynı zamanda kırıldak hasarındaki ilerlemeyi yava latmaktır. Bu amaçla non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Egzersiz, OA'de en sık uygulanan non-farmakolojik tedavi yöntemidir. Egzersiz programının amacı; eklem hareket açıklılı nı sürdürmek, kasları kuvvetlendirerek a rıyı ve özürölülü ü azaltmak, eklem stabilitesini ve aerobik kapasiteyi iyile tirmektir (33). Egzersiz tedavisinin diz OA'li hastalarda a rıyı azalttı ı, fonksiyonel iyile me sa ladı ı çe itli çalı malarda bildirilmi tir (62, 63).

Osteoartritin farmakolojik tedavisinde ise ba lıca semptomatik ilaçlar kullanılmaktadır. Semptomatik ilaçlar a rıyı azaltıp, eklem fonksiyonunu artırırlar. Sıklıkla kullanılan ilaçlar basit analjezikler ve SOA ' lardır. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların etkilerinin hızlı ba layıp kısa sürmesi ve gastrointestinal, renal ve karaci er enzim yüksekli i gibi yan etkilerinin olması sebebiyle ara tırmacıların gözleri daha çok semptomatik yava etkili ve hastalık modifiye edici ilaçlara çevrilmi tir (8).

Osteoartrite ba lı eklem hasarını önlemek amacıyla uzun süredir çalı malar sürdürölmektedir. Bu süreçte daha çok kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve etkin farmakolojik ajanlar geli tirilmeye çalı ılmaktadır. Son yıllarda bitkisel kaynaklı olup, belli farmasötik etkileri olan ve giderek kullanımları yaygınla an nutrasötik adlı yeni bir sınıf ortaya çıkmı tir. Osteoartritli hastalarda tedavi amacıyla kullanılan nutrasötik ajanların ba ında GS ve CS gelmektedir (64).

Eklem kartilajının do al yapı elemanlarından olan GS, vücutta glukoz ve bir aminden üretilen basit bir moleküldür (8). Ana fizyolojik görevi; eklemlerde, kartilajın temel yapı ta larından olan GAG' ın üretimini uyarmasıdır (9). Hayvan çalı malarında GS'ın kartilaj yıkımını yava lattı ı gösterilmi tir (52). Glukozaminin kartilaj yıkımını orta vadede yava lattı ı kabul edilse bile, bu bulgunun klinik anlam ve önemi henüz bilinmemektedir.

Bu çalı ma, egzersiz tedavisi ile kar ıla tırmalı olarak diz OA' inde oral GS tedavisinin a rı, fonksiyonel durum, kartilaj dejenerasyonu ile ili kili serumda bulunan NO, MDA, L-1, MMP-3 düzeylerine ve MR ile de erlendirilen kartilaj kalınlı ı üzerindeki etkilerini de erlendirmek amacıyla yapılmı tır.

Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi E itim Ara tırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon poliklini ine Aralık 2007- Aralık 2008 tarihleri arasında ba vuran, ACR kriterlerine göre bilateral diz OA' i tanısı alan ve rasgele seçilen 70 hasta çalı maya alındı. Hasta gruplarından ilkin e 6 ay süreyle oral GS tedavisi, ikinci gruba ise sadece ev egzersiz programı uygulandı. Uygulanan tedavilerin a rı ve fonksiyonel durum üzerine olan etkinli ini de erlendirmek amacıyla VAS ( istirahat, aktivasyon, yürüme) ve WOMAC (a rı, tutukluk, total) parametreleri, 20 m yürüme süresi TÖ ve TS de erlendirildi. Yine antiinflamatuvar etkinlik için hastaların serumlarında NO, MDA, IL- 1 , MMP-3 düzeyleri TÖ ve TS ölçüldü. Kondroprotektif etki için ise hastaların TÖ ve TS dönemde çekilen kartilaj MRG' leri ile kartilaj kalınlı ındaki de i im kar ıla tırıldı.

Çalı maya alınan hastaların ya , vücut kitle indeksi, radyolojik evreleme ve tedavi öncesi a rı ve fonksiyonel durum parametreleri açısından istatistiksel olarak kar ıla tırıldı ında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu bulgular çalı mamızın standardizasyonu açısından olumludur.

Visuel Analog Skala, a rı düzeyini belirlemede çok yaygın kullanılan bir de erlendirme yöntemidir (53). Biz de çalı mamızda uygulanan tedavilerin a rı üzerindeki etkilerini de erlendirmek amacıyla VAS ile istirahat, aktivasyon ve yürüme sırasındaki a rıyı de erlendirdik. Çalı mamızın sonucunda, gerek oral GS tedavisi uygulanan grupta, gerekse sadece ev egzersiz programı uygulanan grupta de erlendirmeye alınan tüm VAS düzeylerinde iyile me bulunurken, gruplararası kar ıla tırmada herhangi bir fark bulunmadı.

Bugüne kadar yapılan pek çok çalı mada, farklı egzersiz yöntemlerinin diz OA' indeki ağrı üzerine etkili oldu u gösterilmiştir (65). Biz çalı mamızda hasta gruplarımıza ev egzersiz programı uyguladık. Bizimle benzer şekilde O'Reilly ve arkadaşları tarafından, ev egzersiz programının diz OA' inde ağrı üzerine etkisi araştırılmış . Çalı maya alınan 191 diz OA' li hasta iki gruba ayrılarak, 113 hastadan oluşan gruba kuadriseps izometrik güçlendirme ev egzersiz programı verilirken, 78 hastadan oluşan diğer gruba herhangi bir egzersiz önerilmemiştir. Altı aylık takip sonrasında VAS de erlerinde sadece egzersiz grubunda iyile me oldu u bildirilmiştir (66).

Glukozamin sülfat tedavisinin OA'deki ağrı üzerindeki etkinliğini de erlendirmek amacıyla da pek çok çalı ma yapılmıştır. Avrupa' da 2005 yılında başı msız olarak 13 hastanede yürütülen, Herrero-Beaumont ve arkadaşları tarafından yapılan çalı mada, 318 OA'li hastaya 6 ay süreyle 1500 mg/gün oral GS tedavisi verilmiş ve ağrı üzerine glukozaminin etkisinin asetaminofen veya plasebodan daha üstün oldu u bulunmuştur (48).

Marti-Bonmati L. ve arkadaşları tarafından yapılan placebo kontrollü bir çalı mada, toplam 16 hasta GS ve kontrol grubuna ayrılarak GS' in ağrı üzerine olan etkileri VAS ile de erlendirilmiştir . Tedavi sonrası GS verilen grupta iyile menin oldu u görülmüştür (67).

Yine Dudek A. ve ark. tarafından yapılan diz veya kalça OA' li 50 hastada oral GS tedavisinin etkinliğini de erlendiren bir çalı mada VAS' a göre 35 hastada yani hastaların % 74' ünde anlamlı iyile me saptanmıştır (68).

Oral GS tedavisinin OA'deki etkinliğini de erlendirmeye yönelik olarak Towheed ve arkadaşları tarafından 20 kontrollü çalı ma ve 2570 hastanın incelendi i metaanalizde, glukozamin tedavisi ile anlamlı oranda ağrı da azalma oldu u sonucuna varılmıştır (49). Diğer bir metaanalizde OA'de glukozamin tedavisi ile ilgili iyi dizayn edilmiş 6 çalı ma incelenmiş ve glukozaminin ağrı üzerine az ya da orta düzeyde etkili oldu u rapor edilmiştir (69). Bizim bu çalı mayı yapmaktaki amaçlarımızdan biri, egzersizle kar ılı tırmalı olarak oral GS tedavisinin diz OA' indeki ağrı parametreleri üzerindeki etkilerini de erlendirmektir. Sonuçlarımız hem egzersiz hem de GS tedavisinin etkili oldu unu ancak GS lehine bir farklılık olmadığını göstermiştir . Literatürde oral GS' in etkinliği ile ilgili çalı malar analjezik

ilaç ya da plasebo kar ıla tırmalı çalı malar olarak dizayn edilmi tir ve çalı mamızla benzer ekilde egzersiz tedavisi ile kar ıla tırmalı bir çalı maya rastlanmamı tır. Elde etti imiz sonuçlar literatürle benzer ekilde hem GS hem de egzersiz tedavisinin a rı parametreleri üzerindeki olumlu etkilerini destekler niteliktedir.

Günümüzde OA'e özgün klinik de erlendirmede en yaygın kullanılanı Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)'dır. Biz de çalı mamızda her iki gruptaki hastaların klinik ve fonksiyonel de erlendirmesi için WOMAC skalasını ve 20 m yürüme süresini kullandık (54). Tedavi sonrasında her iki gruptaki hastalarda tedavi öncesi ile kar ıla tırıldı nda anlamlı düzeyde iyile me saptanırken, tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlü ü gösterilememi tir.

Egzersiz tedavisinin diz OA' indeki etkinli ini de erlendirmek amacıyla O'Reilly ve arkadaş ları tarafından 1999' da yapılan randomize kontrollü bir çalı mada, 191 diz OA' li hasta egzersiz ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmı tır. Altı aylık tedavi protokolü sonrası ev egzersiz programı uygulanan grup lehine olmak üzere WOMAC de erlerinde iyile me oldu u bildirilmi tir (66).

Sallı A. ve arkadaş ları tarafından 80 diz OA' li hastada farklı egzersiz protokollerinin etkinli ini de erlendirmek için yapılan bir çalı mada, hastalar rastgele 4 gruba ayrılarak 1. gruba konsantrik izokinetik, 2. gruba kombine konsantrik-ekzantrik izokinetik, 3. gruba izometrik egzersiz programı 8 hf süreyle haftada 3 gün uygulanmı , 4. grup kontrol grubu olup herhangi bir ey önerilmemi tir. Tüm egzersiz gruplarında kontrol grubuna kıyasla 0, 4, 8 ve 20. haftalarda WOMAC skorlarında belirgin de i im saptanmı tır. (62).

Karaku ve arkadaş ları tarafından yapılan çalı mada, 20 diz OA' li kadın hasta iki gruba ayrılmı . Birinci gruba konsantrik quadriceps-hamstring ve ikinci gruba da konsantrik-eksantrik quadriceps izokinetik egzersiz programı uygulanarak tedavi sonrası WOMAC skorları de erlendirilmi ve her iki grupta da anlamlı dü me saptanmı tır (63).

Literatürdeki pek çok çalı mada, kullanılan egzersiz yönteminden ba ımsız olarak egzersiz tedavisinin WOMAC skorlarında etkili oldu unu göstermi tir. Bizim çalı ma sonuçlarımız da bu konuda yapılan çalı maların sonuçları ile uyumlu gözükmemi tir. Ancak GS' in WOMAC skorları üzerindeki etkilerini de erlendiren çalı malar daha sınırlıdır.

kibiniki yılında R. Hughes ve ark. yaptı 1 80 hastadan olu an çalı mada, GS ve plasebo tedavisi 6 ay boyunca uygulanmı tır. Klinik de erlendirme için hastalar takip süresi boyunca 0, 4, 12, 24. haftalarda olacak ekilde WOMAC' la de erlendirilmi ancak herhangi bir de i iklik gözlenmemi tir (70).

Dudek A. ve ark. tarafından 2007 yılında diz veya kalça OA'i olan 50 hasta üzerinde yapılan çalı mada, 8 hafta boyunca hastalara oral GS tedavisi verilmi ve hastalar TÖ, 4. hafta, TS olmak üzere 3 kez WOMAC ile de erlendirilmi lerdir. WOMAC Skalasına göre toplam 38 hastada ( % 80) anlamlı iyile me saptanmı tır (68).

Glukozamin sülfatın diz OA' inde WOMAC skorları üzerindeki etkinli i ile ilgili yapılan çalı maların sonuçları çeli kili gözükmele birlikte bizim sonuçlarımız GS' in etkinli ini destekler niteliktedir. Ancak egzersiz tedavisinin etkinli i göz önüne alındı nda bu konuda yapılan çalı maların ve bizim çalı mamızın sonuçları diz OA' de egzersiz tedavisinin önemini göstermi tir.

Kalça ve diz OA' nin sık kar ıla ılan sorunu yürüme paterninin bozulmasıdır. Osteoartrit a rıya, hareket kaybına, eklemlerde instabiliteye ve kas zayıflı ına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. A rılı hastalar genel olarak aktivitelerini kısıtlama e ilimindedirler; bu da kas gücünü ve aerobik kapasiteyi azaltır (33). Sonuçta OA' li hastalarda özellikle yürüme, merdiven inip-çıkma gibi alt ekstremitte fonksiyonlarında kısıtlanma ortaya çıkar (71). Biz de çalı mamızda hastaların yürüme fonksiyonlarını de erlendirmek amacıyla 20 m yürüme süresini ölçtük. Çalı mamızın sonucu, tedavi gruplarından birinin lehine olmamak üzere gerek egzersiz gerekse GS gruplarında 20 m yürüme süresinde iyile me oldu unu gösterdi. Uyguladı ımız her iki tedavi yönteminin a rı parametreleri üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındı nda 20 m yürüme süresinde elde edilen iyile menin a rı parametrelerindeki düzelme ile ili kili olabilece i dü üncesindeyiz.

Osteoartrit; sinovia ile kaplı eklemlerde kartilaj yapısında kayıpla giden kronik dejeneratif bir hastalıktır. Kartilajdaki matrix homeostazı, kondrositler tarafından olu turulan matrix sentez hızı ile degradasyon hızının e it olması sayesinde korunur. Her iki olay mesajcı proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından kontrol edilir. Büyüme faktörleri ço unlukla konnektif doku olu umunu uyarırken, sitokinler matriks yıkımına neden olurlar. Dolayısıyla degeneratif süreç

kartilaj matriks yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile ili kilidir (72). Osteoartrit' e ba lı kartilaj hasarını geciktirmek ve önlemek amacıyla uzun yıllardır çalı malar sürdürölmektedir. Çe itli farmakolojik ajanların kartilaj yıkımını azaltarak ve matriks yapımını uyararak kondroprotektif etkilerinin oldu u gösterilmi tir.

Osteoartrit de hastalı ın seyrini de i tiren tedavi protokollerindeki geli melere paralel olarak gerek tanı, gerekse tedavi etkinli inin ölçölmesinde ileri görüntöleme yöntemlerine ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Magnetik Rezonans Görüntöleme, erken patolojik de i ikliklere duyarlılı ının yüksek olması, çok düzlemlili görüntöleme olana ı ve kemik yapıların yanı sıra çevre yumu ak dokular, hiyalen ve fibrokartilaginöz yapıları da bir arada görüntöleyebilmesi nedeniyle OA' in noninvaziv de erlendirilmesinde umut verici bir görüntöleme yöntemidir. Dolayısıyla MRG ile hastalı ın derecelendirilmesi, erken de i ikliklerin gösterilmesi, artiküler kartilaj hacim ölçölmleri gibi hem tanı, hem de tedavi etkinli inin takibine yönelik bir dizi ara tırma yapılmaktadır (73). Biz de çalı mamızda oral GS' in ve ev egzersiz programının kondroprotektif etkisini de erlendirmek amacıyla, eklem kartilajını görüntölemedeki üstönlü ü nedeniyle MRG yöntemi kullanarak kartilaj kalınlılı ndaki de i imi kar ıla tırmayı planladık.

2008 yılında Zhongguo Gu Sang ve arkadaş larının yaptı ı 50 vakalılık bir retrospektif çalı mada manuplasyon ile GS tedavisinin kondroprotektif etkileri 3, 6 ve 12. ayda yapılan MR tetkikleri ile de erlendirilmi . Manuplasyon tedavisi 1 yıl boyunca haftada 1 kez uygulanırken, GS grubuna 1 yıl boyunca oral olarak 3x500 mg/gün GS verilmi tir. Çekilen MR tetkiklerinde Noyes skoru kullanılarak maximum hasar çapı ile diz kartilaj hacmi de erlendirilmi tir. Manuplasyon grubunda maximum hasar çapındaki azalma tedaviden sonra 3. ayda ba layıp, 6. ve 12. aylarda artarak devam ederken aynı azalma GS grubunda 12. ayda gözlenmi tir. Tedavi grupları kar ıla tırıldı ında diz kartilaj hacmindeki artı ın manuplasyon grubunda tedavi sonrası 3, 6 ve 12. aylarda GS grubuna göre daha yüksek oldu u tespit edilmi tir (74).

Marti-Bonmati L. ve arkadaş ları tarafından, normal ve degenere kartilajların farklı MR geçirgenli i (K trans) ve hücrelerarası de i ebilir hacme sahip oldu u görü ünden yola çıkarak, kartilajdaki dejeneratif de i imleri de erlendirmek amacıyla toplam 16 hastayı GS ve kontrol grubuna ayrılarak GS' in



kondroprotektif etkileri de erlendirilmi . Tedavi sonrası GS verilen grupta K transının arttı ı görülmü tür (67).

Glukozamin sülfatın kondroprotektif etkilerini de erlendirmeye yönelik literatürde oldukça sınırlı sayıda çalı ma bulunmaktadır. Gerek çalı ma sonuçlarımız gerekse bu konuda yapılan çalı maların sonuçları GS' in kondroprotektif etkilerini destekler nitelikte olmamakla birlikte, kullanılan metodolojik yöntemlerin farklılı ı ve GS' in eklem aralı ındaki daralmaya olumlu yönde etkisinin oldu unu gösteren çalı malar (50, 51) göz önüne alındı ında GS' in kondroprotektif etkilerini incelemeye yönelik çalı malara ihtiyaç oldu u kanısındayız.

Bizim çalı mamızda hastalara yapılan tedavilerin kondroprotektif etkilerini de erlendirmek için MR ile Shahriaree tarafından tanımlanan MR'a modifiye edilmi kartilaj artroskopik evrelendirme sistemi kullanıldı ve egzersiz grubunda sadece medial femoral kondil alanında anlamlı iyile me saptandı.

Osteoartritte egzersiz tedavisinin kondroprotektif etkilerini ara tırmaya yönelik çalı malar daha çok hayvan çalı maları olarak göze çarpmaktadır (75, 76). Tutulan eklem çevresindeki kasların dirençli egzersizlerle güçlendirilmesinin ok absorpsiyonunu düzeltti i ve eklem üzerine binen yükü azaltmak suretiyle kartilaj degenerasyonunu yava lattı ı; ve ayrıca fizyolojik sınırlardaki yük ta ıyıcı egzersizlerin kartilaj sa lı ı ve bütünlü ü açısından gerekli oldu u çe itli hayvan çalı malarında gösterilmi tir (76, 77). Bu konuyla ilgili insanlar üzerinde dizayn edilen sınırlı sayıda ara tırma bulunmaktadır.

Kırkbe diz OA' li hastada MR ile ko ma egzersizinin kondroprotektif etkilerini de erlendirmek amacıyla yapılan bir çalı mada, ko ma egzersizinin kartilaj kalınlı ında artı sa ladı ı gösterilmi tir (78).

Roos ve ark. parsiyel menisküs rezeksiyonu geçiren 45 hastada egzersizin kondroprotektif etkilerini gadolinium MR (dGEMRIC) ile de erlendirmi ler. Dört aylık takip sonrasında kontrol grubuna kıyasla egzersiz grubunda yapılan egzersizin sadece semptomları iyile tirmekle kalmayıp kartilaj GAG içeri ini de arttırdı mı saptamı lardır (79).

Osteoartritli hastalarda düzenli egzersiz ile a rı kontrolü, ligamanlarda kalınlı ma ve güçlenme, propriosepsiyon, kas gücü ve enduransında artı sa lanabilmektedir (80). Egzersizin hiyalin kartilaj kalınlı ı ve gücünü arttırarak

kondroprotektif etki olu turdu u, tersine inaktivitenin eklem PG üretiminde azalmaya neden olarak kartilaj yıkımına katkıda bulundu u bilinmektedir. Egzersiz tedavisinin kondroprotektif etkilerini de erlendirmeye yönelik çalı malar oldukça sınırlı olmakla birlikte gerek bizim çalı mamızdan elde etti imiz sonuçlar gerekse bu konuda yapılan çalı maların sonuçları egzersiz tedavisinin kondroprotektif etkilerini destekler niteliktedir (33).

Osteoartrit' de patofizyolojik olarak tutulan esas yapı kartilaj olmakla beraber sinovyal membran ve di er eklem yapıları da tutulur. Kartilajdaki de i ikliklerin kayna ı daha çok kondrositler tarafından salgılanan pro-inflamatuar sitokinler ve MMP' lardır. Konnektif doku yıkımında teti i çeken ba lıca sitokinler sinovial makrofajlar tarafından salgılanan IL- 1 ve TNF- dır. IL-1 , PG sentezini azaltır, kartilaj matriks onarımını bozar ve metalloproteazların salınımını kolayla tırır. Metalloproteazlar kartilaj degenerasyonunda önemli görevler alırlar. Özellikle Stromelizin-1 (MMP-3), OA ile direkt ili kili bulunmu tur (6). Kondrositlerden IL-1 stimülasyonu ile salgılanan di er bir sitokin NO' dur. Osteoartrit de NOS ekspresyonunda artma ve dolayısıyla yüksek nitrit /nitrat oranları gözlenir. Nitrik Oksit, kondrosit proliferasyonunu inhibe eder, kondrosit apoptozunu indükler, extrasellüler matriks sentezini baskılar ve MMP aktivitesini arttırır. Nitrik Oksit oksijen varlı nda nitrit ve nitrata, di er reaktif oksijen radikallerinin varlı nda ise önce peroksinitrite sonra da hidroksil radikallerine dönü ür. Peroksinitrit kondrositlerdeki lipid peroksidasyonunu ba latır ve sonuçta MDA adı verilen ürün ortaya çıkar (7).

Osteoartritte pro-inflamatuar sitokinler ve MMP' ların etkisini incelemeye yönelik olarak çe itli ara tırmalar yapılmı tır. Erhan Yılmaz ve arkadaşlarının yaptı ı çalı mada 15 OA' li ve 15 kontrol grubundan alınan sinovial sıvı örneklerinde NO ve MDA düzeyleri ölçülmü ve OA'li olguların sinovial sıvılarındaki NO ve MDA düzeyleri , kontrol grubuna oranla belirgin derecede yüksek oldu u gözlenmi . Sonuç olarak OA patogenezinde inflamasyon etkisiyle NO ve di er oksijen radikalleri olu tu u belirtilmi tir (7).

Yine 2006 yılında Jan Bondeson ve arkadaşları, diz ve kalça artroplastisi geçirmi hastalarda sinovial hücre kültürü olu turup bir kısmına anti CD-14 ile i lem yaparak kültür ortamından sinovial makrofajları uzakla tırmı lar. Sonuçta, makrofaj

kökenli hücrelerde IL-1 ve TNF- gibi sitokinlerin önemli miktarda üretilmediğini ek olarak IL-6 ve IL-8 gibi bazı sitokinler ve daha çok sinovial fibroblastlarca üretilen MMP-1 ve 3' de önemli derecede azalma olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre OA sinoviyumunda hem inflamatuvar hem de yıkıcı cevapların büyük oranda makrofajlara bağlı olduğu ve bu etkilerin IL-1, TNF- kombinasyonu aracılığıyla sitokin kökenli olarak devam ettirildiğini ileri sürmüştür (81).

Bu çalışmaların sonuçları, kartilaj dejenerasyonunda rol oynadığı düşünülen inflamatuvar mediatörlerin, sitokinlerin ve metalloproteinazların etkisini kanıtlamıştır. Biz de çalışmamızda uygulanan tedavilerin kartilaj degenerasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen IL-1, NO, MDA, MMP-3 serum düzeylerine olan etkisini araştırmayı planladık. Sonuçta egzersiz grubu lehine daha fazla olmak üzere hem GS hem de egzersiz grubunda sadece serum MDA düzeylerinde anlamlı düşme olduğu tespit edildi.

Dodge G.R. ve arkadaşları kültüre edilmiş insan artiküler kondrositlerinde GS' in mRNA ile proteoglikan-agregan ve MMP-3 üzerine etkilerini test etmişler. Glukozamin sülfat tedavisi sonucunda kartilaj yıkımını azaltan proteoglikan agregan seviyelerinde doza bağlı artış saptanırken, MMP-3 mRNA seviyesinde azalma gösterilmiştir. Sonuçta OA' li hastalarda eklem kartilaj kaybının önlenmesinde GS' in olumlu etkileri olduğu na dair moleküler bir mekanizma ortaya koymuştur (82).

Altmış dört diz OA' li hastada hiyaluronik asit (HA), artroskopik debridman (AD), GS+HA tedavilerinin etkilerini değerlendirmek amacıyla tedavi sonrası 4. hafta ve 6. ayda sinovial sıvıda MMP-3 ve TIMP-1 seviyeleri ölçülmüştür. Her 3 grupta da 4. hafta ölçümlerinde MMP-3 ve TIMP-1 de azalma saptanırken, 6. ay ölçümlerinde AD grubunda bu etkilerin devam etmediği görülmüştür (83).

Brizuela NY, 20 diz OA' li hastadan alınan kondrosit kültürlerine sırasıyla diklofenak, celekoksib ve GS uygulayarak NO ve MMP-1 düzeylerine etkilerini değerlendirmiştir. Nitrik oksit düzeyi her üç uygulamada da de iklik göstermezken, MMP-1 seviyesi celekoksib grubunda daha fazla olmak üzere celekoksib ve GS grubunda anlamlı bir düşme göstermiştir (84).

Ratlarda artiküler kartilaj üzerinde glukozaminin IL-1 ' ya olan inhibisyon etkisi değerlendirilmek amacıyla Gouze ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glukozaminin, IL-1 sinyaliyle başlatılan artiküler kartilajdaki yıkıcı kaskadı inhibe

etme yetene i oldu u gösterilmi ve sonuçta glukozaminin OA' de artiküler kartilajın bütünlü ü üzerine olumlu etkisini oldu u tespit edilmi tir (85).

Yine Alexander R. Shikman ve arkada ları insan artiküler kondrositlerinde Nasetil Glukozaminin, IL-1 ve TNF- nın ba lattı ı NO, iNOS, mRNA ve protein olu umunun inhibisyonu sa ladı nı, ayrıca IL-1 ' nın tetikledi i COX-2 ve IL-6 üretimini de baskıladı nı göstermi lerdir. Bu sonuçlar NAG' ın enflamatuvar proçesin inhibisyonunda yeni bir mekanizma olu turdu unu kanıtlamı tır (86).

Moon Moo Kim ve arkada ları invitro olarak osteoblastik hücrelerde GS' ın makrofajlardaki TNF- , IL 1 ve PG E2 üzerine antiinflatuar etki gösterdi ini ortaya koymu lardır. Ek olarak osteoblastik hücrelerde ALP aktivitesi, kollajen sentezini, osteokalsin sekresyonunu ve mineralizasyonunu arttırabilece ini göstermi lerdir (87).

Literatürdeki alı malar; GS' ın sinovial sıvıda ve sinovial hücre kültüründe antiinflatuar etkilerini kanıtlar niteliktedir. Bizim alı mamızda serumda NO, IL-1 , MDA, MMP-3 bakıldı ve tedavi sonrası GS grubunda sadece serum MDA düzeyinde dü ü oldu u tespit edildi. Elde edilen sonuçlar yukarıdaki çalı malar ile kısmen uyumlu gözükmele birlikte farklılı ın sebebi bizim sinovial sıvı ya da hücre kültürü yerine serum örneklerinde çalı mamızdan kaynaklanıyor olabilir. Çalı mamızda ba langıçta sinovial sıvı örneklerinin alınması hedeflenmesine ra men, hastaların invaziv bir i lem olması sebebiyle artroskopik giri imi kabul etmemeleri nedeniyle serum örne iyle çalı lmasına karar verilmi tir. Çalı mamızın sonucu kondrosit yıkımı ile ili kili MDA üzerine GS' ın etkili oldu unu oldu unu göstermi tir. Bu sonuç ve literatürden elde edilen veriler do rultusunda oral GS' ın kısmen hastalı ı modifiye edici bir ajan oldu u kanısında yız.

Di er yandan egzersiz tedavisinin OA' deki pro-inflatuar mediatörlere etkisini de erlendiren Kersting ve ark. 45 diz OA' li hasta üzerinde, eklemden yüklenme olu turan ko ma egzersizinin kondroprotektif etkilerini de erlendirmek amacıyla yaptıkları çalı mada, MR ile kartilaj kalınlı ındaki de i im ve serum Kartilaj Oligomerik Matriks Protein (COMP)' deki de i iklikler de erlendirilmi . Sonuçta ko ma egzersizinin kartilaj kalınlı ında de i iklik olu turdu u ve bu de i ikli in kartilaj degradasyonunda etkili oldu u bilinen serum COMP konsantrasyonundaki de i iklik ile korele oldu u saptanmı tır (78).

Çalı mamızda egzersiz uygulanan grupta MDA düzeylerinde daha belirgin bir dü ü oldu u ve medial femoral kondilde kartilaj kalınlı nda artı tespit edildi. Biz MDA düzeyindeki dü ü ile kartilaj kalınlık de i imi arasında korelasyon olup olmadı nı de erlendirmedik. Ancak elde edilen sonuçlar, kartilaj kalınlı ndaki artı nın MDA düzeyindeki de i im ile ili kili olabilece ini dü ündürmü tür.

Osteoartritin semptomatik tedavisinde bugüne kadar önemli geli meler kaydedilmi olmasına ra men, hastalık modifiye edici veya kondroprotektif olarak bilinen tedaviler halen geli me a amasındadır. Yeni potansiyel ajanlar ile ilgili ara tırmaların ço u pre-klinik a amadadır, klinik çalı maların verileri ise kesin sonuçlara varmak için henüz yeterli de ildir. Hastalık modifiye edici ilaç tanımlamasının ilk defa ortaya atıldı ı tarihten beri neredeyse 10 yıl geçmi olmasına ra men, halen hiçbir ilaca FDA tarafından bu alanda resmi olarak onay verilmi de ildir.

Bu çalı ma, nutrasötik ilaç grubunda yer alan, oral GS' ın egzersizle kar ıla tırmalı olarak hastalı ı modifiye edici bir ilaç olup olmadı nı de erlendirmek amacıyla yapılmı tır. Çalı mamızın sonuçları, oral GS ve egzersiz tedavisinin diz OA' li hastaların semptomatik tedavisinde etkili oldu unu göstermi tir. Ancak kondroprotektif etkiler göz önüne alındı nda, egzersiz tedavisinin daha üstün oldu u sonucuna varılmı tır. Bu bulgular egzersiz tedavisinin diz OA' indeki önemini ve tüm tedavi protokollerinde yer alması gerekti ini vurgular niteliktedir.

Halen diz OA' inde hastalı ı modifiye edici etkileri kanıtlanmı farmakolojik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Yine diz OA' ne yönelik olarak standart bir egzersiz protokolu de henüz belirlenmemi tir. Buna paralel olarak diz OA' inde farklı tedavi protokollerinin kondroprotektif etkilerini de erlendirmeye yönelik geni hasta serisi içeren, metodolojik olarak iyi dizayn edilmi , randomize kontrollü çalı malara ihtiyaç oldu u kamsındayız.

## 6. SONUÇ VE ÖNER LER

Bu çalı mada, 45-70 ya arası diz OA' li hastalarda, oral GS tedavisi ve ev egzersiz programı uygulamalarının antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkinli i kar ıla tırıldı. Tedavi uygulamalarının TÖ ve TS' nda VAS, WOMAC, 20 m yürüme süresi, eklem kartilaj kalınlı ı ve serum inflamatuvar mediyatörleri üzerine olan etkileri de erlendirilerek u sonuçlar elde edildi.

1- Her iki grupta VAS istirahat, aktivasyon ve yürüme parametrelerinde tedavi sonrasında grup içinde anlamlı düzelme izlendi ( $p<0.001$ ). Fakat gruplararası kar ıla tırmada anlamlı bir düzelmeye rastlanmadı.

2- Glukozamin sülfat tedavisi alan 1. grupla ev egzersizi yapan 2. grubun de erlendirmesinde kullanılan WOMAC a rı, tutukluluk, total skalasında tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında grup içinde anlamlı de i iklik saptanırken ( $P<0.001$ ), iki tedavinin birbirine üstünlü ü saptanmadı.

3- Her iki grupta TÖ ve TS dönemde ölçülen 20 metre yürüme zamanı ölçümlerinde anlamlı bir dü me saptanırken ( $P<0.001$ ), gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunmadı.

4- Glukozamin sülfat ve ev egzersiz programının antiinflamatuvar etkilerini de erlendirmek için hastaların TÖ ve TS dönemde alınan serum örneklerinde çalı ılan IL-1 , NO, MDA, MMP-3 düzeyleri de erlendirildi inde, egzersiz grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da sadece serum MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma oldu u gözlemlendi (grup:1,  $p<0.05$ ; grup:2,  $p<0.01$ ).

5- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MRG ile kıkırdak kalınlık de i imleri de erlendirildi. Sonuçta sadece ev egzersiz grubunda medial femoral kondil alanında iyile me tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Bu çalı madan elde edilen sonuçlar do rultusunda egzersiz ve oral GS tedavilerinin a rı, fonksiyonel durum açısından benzer etkinli inin oldu u, ancak kartilaj degenerasyonunda rol oynadı ı dü ünülen inflamatuvar mediyatörler üzerinde ve kondroprotektif etki açısından ise egzersiz tedavisinin daha etkili oldu u kanısındayız. Sonuç olarak egzersiz tedavisinin diz OA'deki bütün tedavi protokollerinde yer alması gerekti ini, oral GS tedavisinin ise alternatif bir tedavi

seçene i olarak tercih edilebilece ini dü ünüyoruz. Ancak GS'ın antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkinli i ile ilgili daha geni hasta sayısı içeren randomize kontrollü çalı malara ihtiyaç oldu u kanısındayız.

## 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. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(9): 1916-1926.
3. Cesare Paul E, Steven B. Abramson. Osteoartrit Patogenezi. ç: Dinçer F, editör. *Kelley Romatoloji.* S.1493-1513
4. C. Cooper, Risk Factors For The Incidence And Progression of Radiographic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2000; 43 :995-1000.
5. Atay M. B, Osteoartrit. ç: Beyazova M, Gökçe K.Y, editör. *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon.* Ankara: Güne Kitabevi; 2000. S. 1805–1836.
6. Babao lu Ü. S. , Evcik D. Osteoartrit Etiyopatogenezi, *Galenos aylık tıp dergisi* 2006; 114:13-164.
7. Yılmaz E, Yılmaz S, Karakurt L, Serin E. Nitric oxide and malondialdehyde levels in osteoarthritis *Journal of arthroplasty & arthroscopic surgery.* 2004; 15: 7-11.
8. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar, *Galenos Aylık Tıp Dergisi* 2006; 114 :17-24.
9. Murray M, Pizzorno *Pharmacology of Natural Medicine.* S. 761-765.
10. Bozkurt M, Yılmaz E, Atlıhan D, Tekdemir , Havıtcıo lu H, Günal . The proximal tibiofibular joint: an anatomic study. *Clin OrthopRelat Res.* 2003 Jan.; 406: 136-140.
11. Ege R. Diz Anatomisi. ç: Ege R, editör. *Diz sorunları.* 1998; 27-54; S.353-71.
12. Arıncı K. İnsan Anatomisi, Urban-Schwarzenberg Yayınevi 1985 ; Cilt 2: 298–308.
13. Dlabach JA. Nontravmatik soft tissue disorders. *Cambell's operative orthopeadics surgery.* 2003; 885-904.
14. Arıncı K. Anatomisi. Beta Yayınevi; 1997. Cilt 2,124-131.



15. Nesic D, Whiteside R, Brittberg M, Wendt D, Martin I, Mainil-Varlet P. Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006 May 20;58(2):300-22.
16. Evcik D, Babaoğlu Ü. S. Osteoartrit Etiyopatogenezi. ç: Sarıdoğan M, editör. Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.S. 29-34.
17. Todd P, Stitik, Patrick M, Foye, Doreen, Stiskal, Robert R, Nadler. Osteoartrit. ç: De Lisa J. A, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Dördüncü Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.S.765-786.
18. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 ; 85 : 2-11.
19. Arasıl T, Gök H, Yavuzer G. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.
20. Karaaslan Y, Osteoartrit ; MD Yayıncılık 2000.
21. Taciser Kaya, Sevtap Avcı, Didem Özsüer, Alev Gürkan Kadınlarda Tibiofemoral Eklem Osteoartriti ile Olası Risk Faktörleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2005; 51: 50-53.
22. Göksoy T, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. ç: Cerrahoğlu L, Kokino S, editör. Osteoartrit. Yüce Yayınları; 2002. S.379- 405.
23. Durmuş D., Topal T., Korkmaz A. Osteoartritin Patogenezinde Yeni Faktörler Romatoloji Tıp Rehab. 2007;18(4):163-168.
24. Kutsal Y. G. Kara M. Diz Osteoartriti. ç: Sarıdoğan M, editör. Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.S.149- 61.
25. Aksu K, Osteoartrit. ç: Doğanavargil E, Gümüşdiğ G, editör. Klinik Romatoloji. İzmir: Güven Kitabevi; 2003; 1.Baskı S. 617-635.
26. 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.

27. Lozada Carlos J. Osteoartritin Tedavisi. ç: Arasıl T, editör. Kelley Romatoloji. S. 1528-1540.
28. Kirazlı Y. Diz osteoartritinde medikal tedavi. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 51 (özel ek B ) : B 40- B 43 .
29. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. J Rheumatol. 2001; 28 : 1073–1076.
30. Barron MC, Rubin BR. Managing osteoarthritic knee pain. J Am Osteopath Assoc. 2007 ;107 : 21-27.
31. Hepgüler S. Nonsteroid Antiinflamatuvarlar ve Analjezikler; ç: Osteoartrit, Sarido an M. Editör. stanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. S: 217- 41.
32. Akgün K, Akta . Osteoartritte ntrartiküler Enjeksiyonlar. ç: Osteoartrit, Sarido an M. Editör. stanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2007. S:249-60.
33. Kuru Ö. Osteoartritte Egzersizler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2002; 2(3): 205-210.
34. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. Clin J Sport Med. 2003 ; 13: 388 - 389 .
35. Van der Esch M, Steultjens M, Harlaar J, Knol D, Lems W, Dekker J. Joint proprioception, muscle strength, and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2007 ; 57: 787 - 793 .
36. Hurley MV, Rees J, Newham DJ. Quadriceps function, proprioceptive acuity and functional performance in healthy young, middle-aged and elderly subjects. Age Ageing. 1998 ; 27: 55 - 62.
37. Fransen M, McConnell S, Bell M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of hip or knee. A systemic review. J. Rheumatol. 2002; 29: 1737- 1745.

38. Petrella RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *J Rheumatol.* 2000 ; 27: 2215 - 2221.
39. Baker KR, Nelson ME, Felson DT, Layne JE, Sarno R, Roubenoff R. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1655-1665.
40. Wyatt FB, Milam S, Manske RC, Deere R. The effects of aquatic and traditional exercise programs on persons with knee osteoarthritis. *J Strength Cond Res.* 2001 ; 15 : 337 - 340.
41. SY-C Lin, RC Davey. Community rehabilitation for older adults with osteoarthritis of the lower limb: A controlled clinical trial. *Clinical Rehabilitation.* 2004 ; 18: 92-101.
42. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 ;25 (1) : CD005117.
43. Pham, T, Le Henanff, A, Ravaud, P, et. al. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1611.
44. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, Mallee C, Dijkmans BA. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1994 May; 37(5): 629-36.
45. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, Wolfe F, Schnitzer TJ, Moreland LW, Manzi S, Bradley JD, Sharma L, Oddis CV, Hugenberg ST, Heck LW. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jul; 52(7): 2015-25.
46. 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 14;163(13):1514-22.
47. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar; 52(3): 779-86.
  48. Herrero-Beaumont G, Roman JA, Trabado MC, et al. Effects of glucosamine sulphate on 6 month control of knee osteoarthritic symptoms vs placebo and acetaminofen: results from the glucosamine Unum Die Efficacy (GU DE) trial. *Acr 2005 Annual Meeting Abstract. Arthritis Rheum.* 2005; 52(9): S 460.
  49. Towheed, TE, Maxwell, L, Anastassiades, TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;2:CD002946.
  50. Reginster, JY, Deroisy, R, Rovati, LC; et al. Long-Term Effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression : a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:251.
  51. Pavelka, K, Gatterova, J, Olejarova, M, et al. Glucosamine Sulphate Use and Delay of Progression Knee Osteoarthritis: A 3-year, Randomized, Placebo – Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2113.
  52. Setnikar I, Pacini, MA, Revel, L. Antiarthritic effects of glucosamine sulphate studied in animal models. *Arzneimittel-forschung* 1991; 41: 542.
  53. 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.
  54. 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.
  55. Disler DG, McCauley Tr, Kelman CG, et al. Fat Suppressed three-dimensional spoiled gradient -echo MR imaging of hyaline cartilage defects

in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *American Journal of Roentgenology*. 1996; 167: 127- 132.

56. Trattnig S, Mlynarik V, Huber M, et al. Magnetic resonance imaging articular cartilage and evaluation of cartilage disease. *Invest Radiol* 2000; 10: 595-601.
57. Bredella MA; Tirman PFJ, Peterfy CG, et al. Accuracy of T2- weighted fast spin –echo MR imaging with fat saturation in detecting cartilage defects in the knee: comparison with arthroscopy in 130 patients. *American Journal of Roentgenology*. 1999; 172: 1073- 1080.
58. Cortas NK, Wakid NW: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 6: 1440-1443,.
59. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid. Reaction. *Anal. Biochem*. 1979; 95: 351-358.
60. Altman RD, Lozada CJ. Clinical features of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008: 1703- 10.
61. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:91-7.
62. Sallı A, U urlu H, Emlık D. Diz Osteoartritinde Konsantrik, Kombine Konsantrik–Eksantrik ve İzometrik Egzersizlerin Semptomlar ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *Turk J Phys Med Rehab*. 2006; 52 (2): 61- 67.
63. Karku D, Ersöz M, Eser F, Karaoğlan B, Kurtaran A, Diz Osteoartriti Olgularında Konsantrik Kuadriceps-Hamstring ve Konsantrik-Eksantrik Kuadriceps İzometrik Egzersiz Programlarının Ağırlığı, Fonksiyonel Kapasite ve Kuadriceps Gücüne Etkisi. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2003;49(6):49-54.

64. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Modifiye Edici İlaçlar. Ç: Sarıdoğan M., editör. Osteoartrit. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2007. S. 243- 48.
65. Alaylı G, Kuru Ö, Bilgici A. Diz OA'de Aerobik Egzersiz ve Ev Egzersiz Programının Ağrı ve Dizabilite Üzerine Etkileri Romatoloji Tıp Rehabil. 2007; 18(2): 46-50).
66. Sheila C O'Reilly, Ken R Muir and Michael Doherty. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial; Ann Rheum Dis. 1999; 58: 15-19
67. Marti-Bonmati L., Sanz-Requena R., Rodrigo J.L., Alberich-Bayarri A., Carot J.M. Glucosamine sulfate effect on the degenerated patellar cartilage: preliminary findings by pharmacokinetic magnetic resonance modeling. Eur J Radiol. 2008 Sep;67(3):448-52.
68. Dudek A, Raczkiewicz Papierska A, Tlustochowicz W. Efficacy of glucosamine sulfate treatments in patients with osteoarthritis: Pol Merkurius Lekarski. 2007 Mar; 22 (129): 204- 7.
69. McAlindon T, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000; 283: 1469-75.
70. R. Hughes and A. Carr. A , randomized, double-blind, placebo –controlled trial of glucosamine sulfate as an analgesic in osteoarthritis of the knee: Rheumatology. 2002; 41: 279-284.
71. Van Bear ME, Dekler J, Lemmings AM et al. Pain and disability in osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinesiological and psychological characteristics. J Rheumatol. 1998; 25: 125-33.
72. Özgül A. Büyüme Faktörlerinin Osteoartritteki Rolü ve Kıkırdak Tamiri; Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi. Osteoartrit Özel Sayısı JPM & R 2002;2(3):148-57.

73. ahin G. Osteoartrit Tanısında Magnetik Rezonans Görüntüleme; Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dergisi. Osteoartrit Özel Sayısı J PM & R 2002;2(3):182-194
74. Du N, Lu Y, GU X, Hu J. Magnetic resonance assessment the effect of manipulation on knee cartilaginous recovery of osteoarthritis; Zhongguo Gu Shang. 2008; 21 (11): 824-7.
75. Kawcak CE, Frisbie DD. Osteoarthritis Cartilage, 2008 ; 16 (12) ; 1519-25.
76. Otterness IG, Eskara JD, Bliven ML, et al. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. Arthritis Rheum 1998; 41: 2068-76.
77. Palmoski MJ, Coyler RA, Brandt KD. Joint motion in the absence of normal loading does not maintain normal articular cartilage. Arthritis Rheum 1980; 23: 325-34
78. Kersting UG, Stubendorff JJ, Schmidt MC, Brüggemann GP. Changes in knee cartilage volume and serum COMP concentration after running exercise. Osteoarthritis Cartilage 2005 ; 13 (10) ; 925-934.
79. Roos EM, Dahlberg L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four month, randomised, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis: Lund University, Lund, Sweden. Arthritis-Rheum. 2005 Nov; 52(11): 3507-14
80. Gökbel H. Egzersiz fizyolojisi. In: O uz H, Dursun E, Dursun N, editörler. Tıbbi rehabilitasyon. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004, s. 477-90.
81. Jan Bondeson, Shane D Wainwright, Sarah Lauder, Nick Amos and Clare E Hughes. The role of synovial macrophages and macrophage- produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. Arthritis Research & Therapy. 2006; 8:1-12.
82. G. R. Dodge Ph. D. , S, A, Jimenez M. D. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured

- human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003; 11: 424-432.
83. Xu HT, Chen Y, Chen LK, Li JY, Zhang W, Wu B. Effects of various intervention factors on MMP-3 and TIMP-1 level in synovial fluid in knee joints with osteoarthritis. *Zhong nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008 Jan; 33(1): 47-52.
84. Brizuela NY, Montrull HL, Demurtas SL, Meirovich CI. Articular cartilage in osteoarthritic patients: effects of diclofenac, celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory markers; *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2008; 64(2): 9-15.
85. Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, et al: interleukin-1 beta down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 351-360.
86. Alexander R. Shikhman, Klaus Kuhn, Nada Alaaeddine and Martin Lotz. N-Acetylglucosamine Prevents L-1 Beta-Mediated Activation of Human Chondrocytes. *The Journal of Immunology*. 2001; 166: 5155-5160.
87. Moon Moo Kim, Eresha Mendis, Niranjana Rajapakse and Se-Kwon Kim. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007; 17: 1938-1942.