

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GONARTROZLU OLGULARDA ORAL  
GLUKOZAMİN HİDROKLORÜR VE KONDROİTİN  
SÜLFAT TEDAVİSİNİN SERUM VE SİNOVYAL  
SIVIDAKİ KIKIRDAK YIKIM BELİRTEÇLERİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ali BİLGE  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Cemil ERTÜRK**

**ŞANLIURFA  
2012**

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren başta tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Cemil ERTÜRK olmak üzere, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. U. Erdem IŞIKAN ve eğitim sürecimin büyük bir bölümünde emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Serkan SİPAHİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. M. Akif ALTAY hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin tamamlanmasında ve hastalarımın kan ve sinovyal sıvı alımında tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve personelimize teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarından sayın Prof. Dr. Nurten AKSOY ve Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT ve ekibine teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel analizinde değerli katkıları olan Öğr. Gör. Hakim ÇELİK'e teşekkür ederim.

Her konuda bana destek olan bu zor anımda bana yaşattığı psikolojik destek için sevgili eşim Pelin ARPACI BİLGE ve hayatım boyunca her konuda bize destek olan ailelerimize teşekkür ederim.

**Dr. Ali BİLGE**

**2012**

**ŞANLIURFA**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1. Eklem Kapsülü	4
2.1.2. Kemik Yapılar	4
2.1.3. Eklem Dış ve İç Bağları	6
2.1.4. Menisküsler	7
2.1.5. Diz Eklemi Kasları	8
2.1.6. Eklem Kartilajı	8
2.1.7. Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı	14
2.1.8. Lubrikasyon	15
2.2. Osteoartrit	16

2.2.1. Risk Faktörleri	16
2.2.2. Osteoartritte Patogenez	18
2.2.3. Osteoartrit Sınıflaması	22
2.3. Diz Osteoartriti	24
2.3.1. Tanı Kriterleri	24
2.3.2. Klinik Bulguları	25
2.3.3. Labaratuar	25
2.3.4. Radyolojik Bulgular	27
2.4. Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları	28
2.5. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	29
2.6. Medikal Tedavi	31
2.6.1. Basit Analjezikler	31
2.6.2. Steroid Olmayan Tedavi Yöntemleri	31
2.6.3. Opioidler	32
2.6.4. Topikal Analjezikler	32
2.6.5. İntraartiküler Tedaviler	32
2.7. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	33
2.8. Egzersiz	34
2.9. Cerrahi Tedavi	35
2.10. Semptomatik Yavaş Etkili Osteoartrit İlaçları	35
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>40</b>

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	40
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	40
3.3. Tedavi Protokolü	42
3.4. Değerlendirme Parametreleri	42
3.4.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi	43
3.4.2. WOMAC Osteoartroz İndeksi	43
3.4.3. Biyokimyasal Değerlendirme	43
3.5. İstatiksel Değerlendirme	45
<b>4. BULGULAR</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>60</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Diz eklemının 3 plandaki hareketleri
- Şekil 2.** Femur eklem yüzeyinin alttan ve yandan görünümü
- Şekil 3.** Tibia platosunun üstten görünümü
- Şekil 4.** Diz eklemındaki bağların önden ve arkadan görünümü
- Şekil 5.** İç ve dış menisküslerin temel yapısı ve eklem içi bağların ilişkisi
- Şekil 6.** Kondrositin elektronmikroskopik görüntüsü

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1.** Kemik, Kıkırdak ve Sinovyum Biyolojik Belirteçleri

**Tablo 2.** Osteoartrit sınıflaması

**Tablo 3.** Diz OA' de ACR tanı ölçütleri

**Tablo 4.** OA tedavisinde kullanılan fizik tedavi yöntemleri

**Tablo 5.** Kellegren-Lawrence radyolojik evrelemesi

**Tablo 6.** WOMAC Osteoartrit indeksi

**Tablo 7.** Likert ağrı skalası

**Tablo 8.** Hastaların demografik özellikleri

**Tablo 9.** Grup 1 tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal değerlendirmesi

**Tablo 10.** Grup 2 tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal değerlendirmesi

**Tablo 11.** Hastaların gruplar arası karşılaştırması

## KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatizma Derneği
ANA	Anti nukleer antikor
ark.	Arkadaşları
BL	Sınırlayıcı yağlanma
VKI	Vücut kitle indeksi
BSP	Kemik siyaloprotein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CII	Collagen Type II
CDGF	Kondrosit derive büyüme faktörü
CGF	Kondrosit büyüme faktörü
CILP	Kartilaj ana tabaka proteini
CPPD	Kalsiyum prifosfat dihidrat
COMP	Kartilaj oligomerik matriks proteini
CRP	C reaktif protein
CS	Kondroitin Sülfat
CTX-II	C-terminal telopeptides of type II collagen
DPD	Deoksipiridinolin
EHA	Eklem hareket açıklığı
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESM	Ekstraselüler matriks
EULAR	Avrupa Anti-Romatizma Birliği
FFL	Sıra tabaka yağlanma
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GAG	Glukozaminoglikan



GlcN HCL	Glukozamin Hidroklorür
GF	Büyüme faktörü
IGF	İnsüline benzeyen büyüme faktörü
IL	İnterlökin
K&L	Kellgreen Lawrence
lig.	Ligament
MMP	Matriks metalloproteinaz
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
mRNA	mitokondrial ribozomal nükleik asit
NSAID	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OA	Osteoartrit
OARSI	Uluslar arası Osteoartrit Araştırma Derneği
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörleri
PG	Proteoglikan
PGE2	Prostoglandin E2
PYD	Piridinolin
RF	Romotoid faktör
SAM	S-Adenozil metionin
SOAII	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
TGF-β	Transfoming growth faktör-beta
TIMP	Matriksmetalloproteaz doku inhibitörleri
TNF	Tümör nekrosiz faktör
TÖ	Tedavi öncesi
TS	Tedavi sonrası

VAS	Görsel Analog Skala
YKL 40	Glikoprotein 39
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities

## ÖZET

### **Gonartrozlu Olgularda Oral Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin Sülfat Tedavisinin Serum ve Sinovyal Sıvıdaki Kıkırdak Yıkım Belirteçleri Üzerine Etkisi**

Dr. Ali BİLGE, Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Oral Glukozamin hidroklorür (GlcN HCL) ve kondroitin sülfat (CS) tedavisi alan gonartrozlu hastalarda sinovyal sıvı ve serumda kıkırdak yıkım belirteçleri üzerine değişimin etkisini değerlendirmek amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Temmuz 2008 – Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran 40–70 yaş arasındaki toplam 44 hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 hastalara oral Glukozamin hidroklorür ve kondroitin sülfat ile basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol, Grup 2 hastalara ise basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi başlandı. Grup 1’ de 22 (E/K = 7 /15, ortalama yaş 52,5) ve Grup 2’ de 22 (E/K = 9/13, ortalama yaş 54,2) hasta değerlendirildi. Hastaların kan ve sinovyal sıvılarında kıkırdak yıkım ürünlerine tedavi öncesinde ve tedaviden altı ay sonra; biyokimyasal belirteçlerden Collagen Type II (CII) ve C-terminal telopeptides of type II collagen (CTX-II) ile ve klinik olarak görsel analog skala (VAS) ve Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ölçülen değerlerinde, Grup 1 hastaların serum ve sinovyal sıvısında 6 aylık tedavi sonrası Collagen Type II ve C-terminal telopeptides of type II collagen değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Grup 2’de 6 aylık tedavi sonrası sinovyal sıvısında, Collagen Type II ve C-terminal telopeptides of type II collagen değerlerinde değişim saptanmadı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar arası karşılaştırmada ise iki tedavinin birbirine üstünlüğü saptanmadı. Grup 1’de 6 aylık tedavi sonrasında Vizüel Analog Skala ağrı skoru ve Western Ontario and McMaster Universities osteoartroz değerinde fark olduğu görüldü. Grup 2’de 6 aylık tedavi sonrasında Vizüel Analog Skala ağrı skoru ve Western Ontario and McMaster Universities osteoartroz değerinde değişim saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmada bu fark grup 1 lehine anlamlı düzeyde idi.

**Sonuç:** Oral Glukozamin hidroklorür ve kondroitin sülfat tedavisi alan gonartroz hastalarında yapılan çalışmamızda klinik olarak fark saptanmış olup serum ve sinovial sıvı kırıkta yıkım belirteç düzey değişimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu etkinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğini ve gonartroz eklem kırıkta metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Gonartroz, Glukozamin Hidroklorür, Kondroitin Sülfat, sinovyal sıvı, Collagen Type II, C-terminal telopeptides of type II collagen, Western Ontario and McMaster Universities, Vizüel Analog Skala

## ABSTRACT

### **Effects of Oral Glucosamine Hydrochloride and Chondroitin Sulfates Supplementation On Serum And Synovial Fluid Cartilage Degredation Biomarkers Of Patients With Osteoarthritis**

Dr. Ali BİLGE, Harran University, Faculty of Medicine, Orthopedic And Traumatology Department

**Objective:** The aim of this study was to assess effects of oral glucosamine and chondroitin sulfates supplementation on serum and synovial fluid cartilage degredation biomarkers of patients with osteoarthritis.

**Patients And Methods:** Forty four patients whose ages were ranging from 40 to 70, applied to Harran University, Faculty of Medicine, Orthopedic And Traumatology outpatient clinic between July 2008- July 2010 were accepted to study. Patients were divided into two groups. Patients in first group were administrated treatment of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfates supplementation, paracetamol and simple home exercises while patients in second group were administrated treatment of paracetamol and simple home exercises. First group was include 22 patients (15 female, 7 male, average age 52.5) and second group was include 22 patients (13 female, 9 male, average age 54.2). Biochemically cartilage degredation biomarkers, C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX-II) and Collagen Type II (CII) were measured before treatment and six month after treatment in serum and synovial fluid. Clinically, Visual Analogue Scale (VAS) and The WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Index of Osteoarthritis were used.

**Results:** In this study we found that after six month teratment, serum and sinovial fluid C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX-II) and Collagen Type II (CII) levels didn't show significant changes in first group. And after six month teratment, serum and sinovial fluid C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX-II) and Collagen Type II (CII) levels didn't show changes in second group. The changes weren't meaningful statistically. We didn't found any superiority of one treatment method to another. In the first group after six month teratment, there were changes according to Visual Analogue Scale (VAS) and The WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Index of Osteoarthritis while In the second group after six month teratment, there were no changes according to Visual Analogue

Scale (VAS) and The WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Index of Osteoarthritis. This difference was meaningful in favour of the first group.

**Conclusion:** In this study we determine that, oral glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfates supplementation for patients with gonarthrosis, changes clinical results but doesn't change meaningfully serum and synovial fluid cartilage degradation biomarker levels. We need more detailed and developed studies to explain the mechanism of this effect and relationship between this supplementation and metabolism of the joint cartilage of knee joint with gonarthrosis.

**Key words:** Gonarthrosis, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfates, synovial fluid, C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX-II) , Collagen Type II (CII), Visual Analogue Scale (VAS) ,The WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Index of Osteoarthritis.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoartrit (OA): genetik, mekanik ve biyokimyasal faktörlerin etkisi ile ileri özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif olarak ortaya çıkan kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir hastalıktır (1-4). Eklem ağrısı, eklem hareketlerinde kısıtlanma ve sonuç itibarıyla fonksiyon kaybına yol açan bu hastalık nedeniyle her yıl çok sayıda hasta doktora başvurmaktadır.

Diz, osteoartritte semptomatik olarak en sık tutulan eklemdir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki kişilerin %10-30' unda semptomatik diz OA' i görüldüğü bildirilmiştir (1,2). Diz OA tedavisinde amaç ağrıyı azaltmak mevcut eklem hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve sekonder fonksiyonel yetmezliği azaltmaktır.

Bu amaçla analjezikler, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAID), fizik tedavi ajanları ve intraartiküler enjeksiyonlar kullanılmakta, bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır.

NSAID ilaçların etkilerinin hızlı başlayıp kısa sürmesi ve gastrointestinal, renal ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkilerinin olmasından dolayı son yıllarda gerek etyopatogenez, gerekse yeni tedavi yaklaşımlarını konu alan bilimsel araştırmaların sayısında artış dikkat çekmektedir. Bu süreçte “ hastalık modifiye edici veya kondroprotektif ilaç ” terimleri ön plana çıkarmaya başlamıştır. Oral Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin Sülfat uygulaması da bu yöntemlerden biridir. Eklem kartilajını doğal yapı elemanlarından olan glukozamin ve kondroitin sülfat kıkırdağın devamlılığının sağlanmasında ve tamirinde önemli role sahiptir. Glukozamin vücutta glukoz ve bir aminden üretilen basit bir moleküldür (5).

Ana fizyolojik görevi, eklemlerde, kartilajın temel yapı taşlarından olan glukozaminoglikanları (GAG) üretimini uyarmasıdır (6). Kondroitin sülfat konnektif doku hücre dışı matriksinin temel bileşenidir. İnsan kondrosit hücre kültürlerinde periselüler matrikste pretoglikan (PG) yoğunluğunu arttırdığı ve doza bağımlı olarak kollajenolitik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (7). Osteoartritli hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, glukozamin ve kondroitin sülfat tedavisi ile ağrıda azalma mobilitede ve egzersizde toleransında artma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında da kıkırdak yıkımını yavaşlattığı göstermiştir (5). Bunun yanında, insanlarda oral glukozamin ve kondroitin sülfat tedavisinin serum ve sinovyal sıvıda kıkırdak yıkımına etkisi ve kondroprotektif etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca GAG ların etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle GAG ların kıkırdak yıkım ürünleri üzerine etkisi ilgimi çektiği için; bu konu üzerine araştırma yapmayı uygun gördüm.

Bu çalışmada hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğinde diz osteoartriti tanısı konmuş olan hastaların bir grubuna 6 ay boyunca Oral Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin Sülfat, basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol, bir grubuna ise basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol tedavisi başlandı. Kondroprotektif ilaç olan Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin Sülfat kombinasyon tedavisinin serum ve sinovyal sıvıda kıkırdak yıkım belirteçlerine bakılarak kıkırdak rejenerasyonunu nasıl etkilediğini anlamak amaçlandı. Sonuç değişkenleri olarak da VAS' a göre ağrı ve WOMAC skalası ile değerlendirildi.



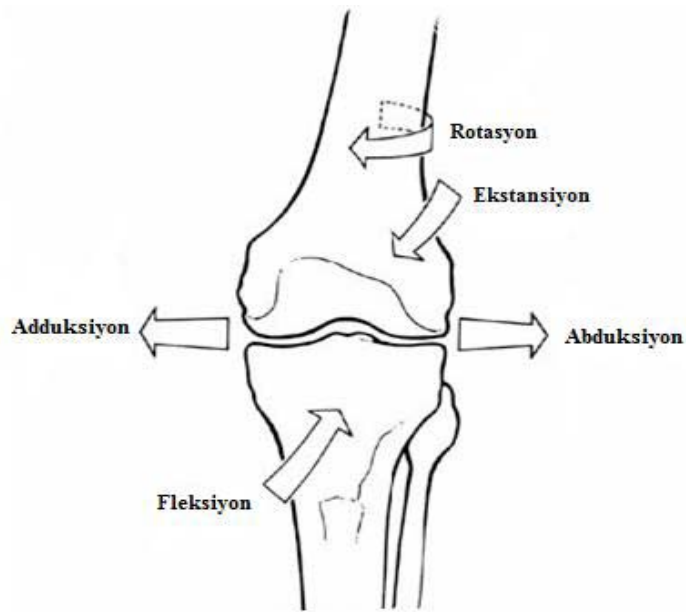
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Diz Eklemi Anatomisi ve Histolojisi

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemlerdir ve ginglimus tipi bir eklem olan diz eklemi femur, tibia, patella ve fibula olmak üzere dört kemiğin yaptığı medial ve lateral tibiofemoral, patellofemoral ve popülasyonun %10' nunda görülen proksimal tibiofibular eklemlerden oluşur (8).

Uygun fonksiyon ve stabilite; statik (kemik, kapsül, menisküs ve bağlar) ve dinamik (kas ve tendonlar) tarafından sağlanır. Femur kondillerden geçen transvers eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır. Diz 30 derece fleksiyonda iken abduksiyon, addüksiyon ve rotasyona izin verir (9) (Şekil 1).

Şekil 1. Diz eklemi 3 plandaki hareketleri



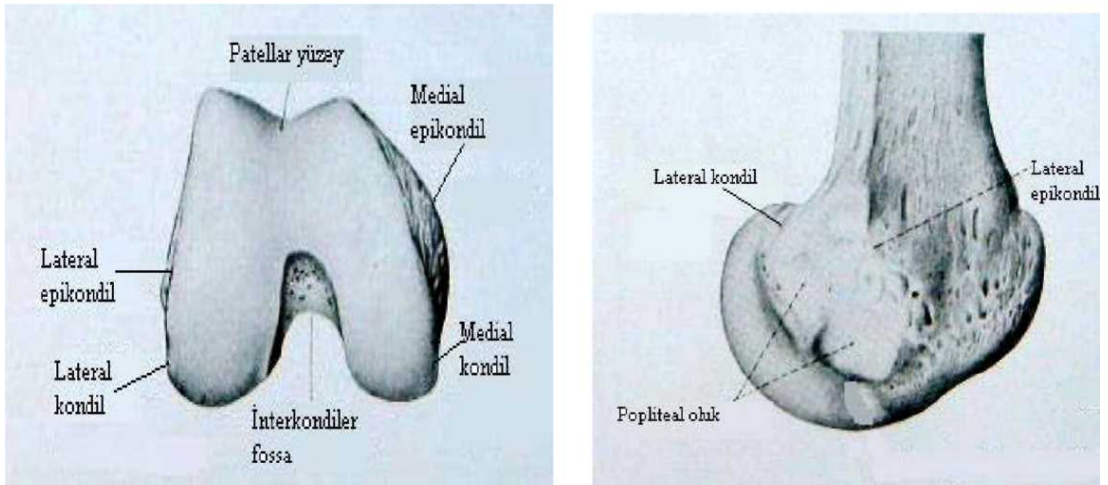
### 2.1.1. Eklem Kapsülü

Önde femura eklem kıkırdağının ortalama 2 cm kadar üzerinden yapışarak başlar ve tibia kıkırdağının 0,5 cm distalinde sonlanır. Arkada kapsül kıkırdağın kenarına daha yakın bir çizgide yapışır. Yanlarda iç ve dış epikondiller eklem kapsülünün dışında kalırlar. Fibröz yapıdaki eklem kapsülü, tendon ve bağların yapısına katılmasıyla daha da güçlenmiştir. Ancak çevreden gelen bu lifler kapsülün her tarafına eşit olarak dağılmadığından kapsülün her tarafı aynı kalınlıkta ve sağlamlıkta değildir (9).

### 2.1.2. Kemik yapılar

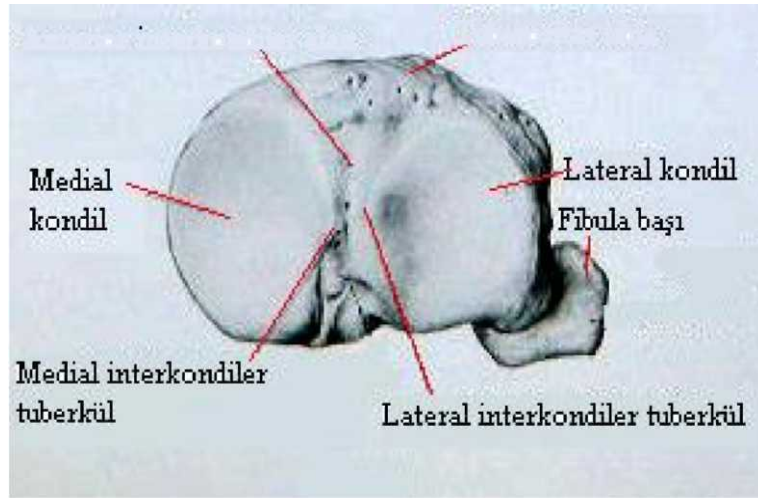
Diz eklemi femur, tibia ve patelladan oluşmaktadır. Femurun distal ucunda iki kondil yer almaktadır. Femur kondillerin önünde ve arasında troklear oluğa patella oturarak patellofemoral eklem yapısına katılır. Kondillerin alt yüzeyleri ise tibia platoları ile eklem yapar (Şekil 2). Femur ve tibia shaftları arasında 5-8 derecelik bir valgus açısı vardır. Dizilimdeki bu farklılık iki kondilin hareketlerinde farklılığa neden olarak tam ekstansiyonda femurun tibia üzerinde iç rotasyonunu sağlar (10).

Şekil 2. Femur eklem yüzeyinin alttan ve yandan görünümü



Tibia platosuna üstten bakılınca medial ve lateral olmak üzere iki yüzey görülür. Medial kondil yüzeyi oval, derin daha konkav ve medial menisküsle uyumludur (Şekil 3). Bu şekilde medial femoral kondil ile daha sıkı bir eklemleşme sağlanmış olur. Lateral kondil yüzeyi ise yuvarlak ve hafifçe konvektir, femoral kondille uyumlu değildir. Ancak bu konveksite lateral femoral kondilin fleksiyonda iyi bir kayma (roll-back) yapmasına olanak sağlar (10).

Şekil 3. Tibia platosunun üstten görünümü



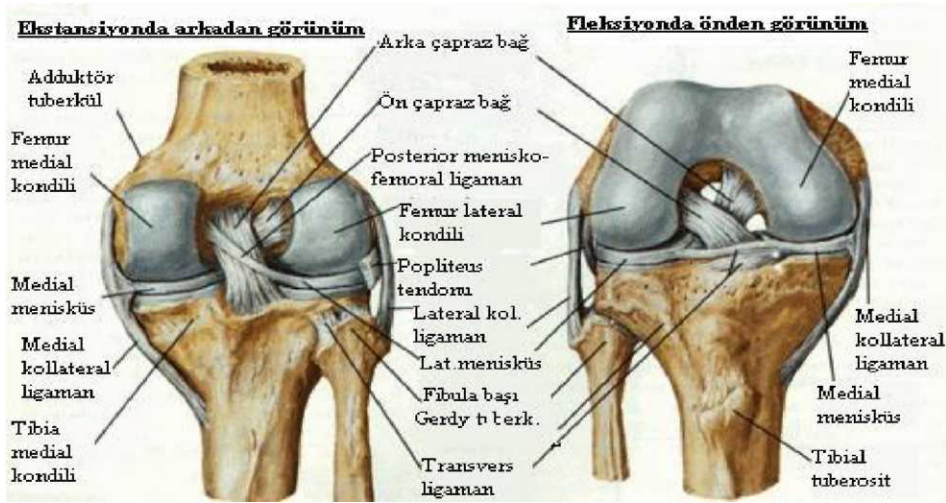
Tibia platolarının posteriore doğru yaklaşık 8-10 derecelik bir eğimi vardır. Eminensia interkondilerisin anteriorundaki ve posteriorundaki boşluğa, menisküs ve çapraz bağlar yapışır (9).

Patella vücudun en büyük sesamoid kemiğidir. Dizin önünde, kuadriceps femoris tendonunun derin lifleri arasına yerleşmektedir (9,11). Patella kuadriseps femorisin tendonunu diz eklem ekseninden uzaklaştırır ve tendonun tuberositas tibiaya yapışırken oluşturduğu insersiyon açısını büyütür, kas kuvvetini artırır. Ayrıca tendonu eklemden ayırarak tendonun sürtünmesine engel olur, eklemi dışarıdan gelebilecek mekanik etkilerden korur (12)

### 2.1.3. Eklem Dış ve İç Bağları

Dış bağlar patellar, medial ve lateral ligamanlardır. Patellar ligamen eklem stabilitesinde en fazla rol alan bağıdır (Şekil 4).

Şekil 4. Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü



Medial kollateral ligaman eklemde medial stabiliteyi sağlarken lifleri medial menisküsle bağlantılıdır ve yaralanmasında medial menisküs hasarı izlenebilir.

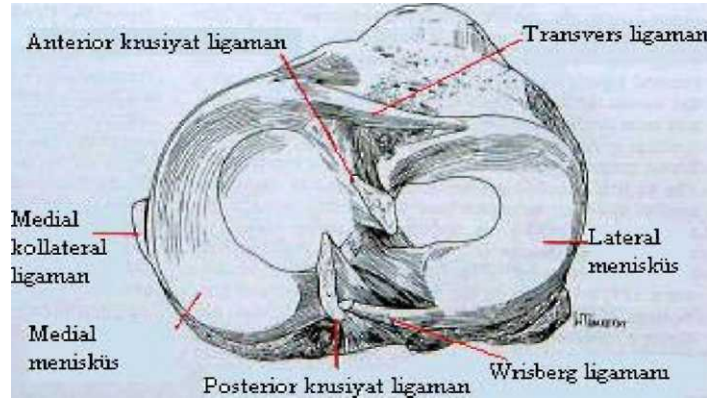
Lateral ligaman ise tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır (9,11).

İç bağlar, ön ve arka çapraz bağlardır. Ön çapraz bağ tibianın femur üzerinde öne doğru hareketini engeller, dizi ekstansiyonda stabilize eder ve iç-dış rotasyonları kontrol eder. Arka çapraz bağ posterior stabiliteyi sağlar ve dizin fleksiyonuna yardım eder (9).

#### 2.1.4. Menisküsler

Femur kondilleri ile tibia platosu arasındaki uyum fibrokartilaj yapıdaki menisküsler aracılığıyla sağlanır. Menisküsler eklem yüzeyinde oluşan kuvvetlerin daha iyi dağılmasını, birim alana düşen yükün azaltılmasını, eklem kayganlığını, şok absorpsiyonun ve eklem kartilajının beslenmesini sağlar. Menisküsler tibial eklem yüzeyinin 2/3' lük periferik kısmını kaplarlar. Üst yüzeyleri femur kondillerine uyacak şekilde konkav ve alt yüzeyleri ise düzgündür. Yan yüzeyleri ise eklem kapsülü ile ilişkilidir ve her iki menisküs önden transvers ligament (lig.) sayesinde birbirlerine bağlanırlar (Şekil 5). Bu bağlantı sayesinde femurun tibia üzerinde kayması sırasında birlikte hareket ederler (13).

Şekil 5. İç ve dış menisküsün temel yapısı ve eklem içi bağların ilişkisi



**Medial menisküs:** Yarım ay şeklindedir. Kalın olan periferik kenarı eklem kapsülüne ve ligamentum kollaterale tibialeye yapışıktır. Bu bağa yapışık olması nedeniyle iç menisküs dış menisküse oranla daha az hareket eder.

**Lateral menisküs:** Daha çok daireye benzer. Medial menisküse göre daha küçük ve daha hareketli olup eklem yüzeyi olarak daha fazla alan kaplar. Kapsülle anatomik bağlantısı olmadığı için rotasyon yapabilir, mekanik zorlamalara daha az maruz kalır.

### 2.1.5. Diz Eklem Kasları

M.kuadriseps femoris dizin ekstansiyonunu sağlayan dört başlı bir kastır (m. vastus medialis, m. vastus lateralis, m. vastus intermedius ve m. rektus femoris). Distale doğru bu kaslar birleşerek, patellar tendonu oluşturur. İnnervasyonu n. femoralis tarafından sağlanır.

Hamstring grubu kaslar (m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris) dizin fleksiyonundan sorumludur. İ rotatorlar; m. popliteus, m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius ve m. gracilisdir. Dış rotatorlar ise m. biceps femoris ve m. tensor fasia latadır. M. biceps femorisin kısa başı haricinde tümünün sini innervasyonu n. tibialis tarafından sağlanır. M. biceps femorisin kısa başını ise n. Peroneus communis innerve eder (11,14).

### 2.1.6. Eklem Kartilajı

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

Gerilme sırasında kıkırdağın materyal hacmi değişmektedir. Hem akım bağımlı hem de akım bağımsız viskoelastik mekanizma kıkırdağın gerilimine karşı cevabına katkıda bulunur. Kıkırdak oldukça yavaş bir şekilde gerildiğinden, her iki viskoelastik mekanizma bloke edilir.

Kıkırdağın yüzeyel tabakası diğer tabakalardan daha serttir. Çünkü kollajen fibrilleri yüksek oranlarda bulunur. Gerilme sonrası sertlik, fibrilasyonun kısmen uzaması ile azaltılır. Normal ve hafif fibrile insan kıkırdağında gerilme modulasyonu, kollajen içeriği ve kollajenin proteoglikanlar içerisinde dağılımı ile ilişkilidir.

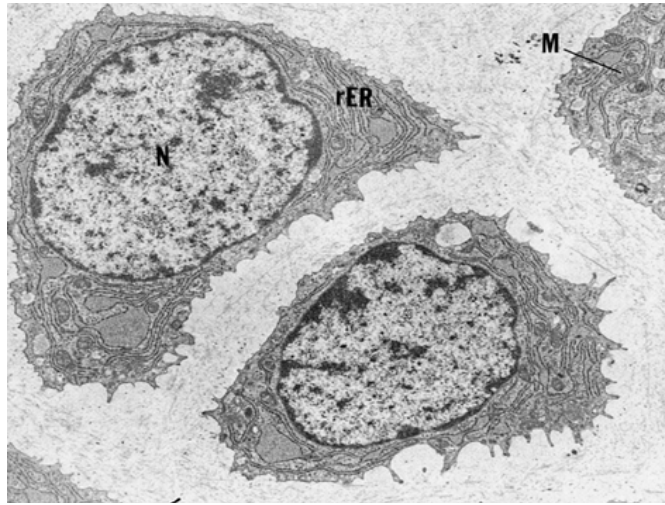
Makaslama güçlerine karşı koymada, özellikle yüzeyel tabakadaki kollajen liflerinin dağılımı ve çapraz bağlantıları çok önemlidir. Çünkü bu tabaka fazla tensil güç ve sertlik özelliklerine sahiptir.

Normalde eklem hiyalin kartilajdan oluşmaktadır. Yapısında % 70' den daha fazla su bulunan hiyalin kartilajın temel hücreleri olan kondrositler toplam hacmin yalnızca % 1-2 kadarını oluşturmaktadır. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar (16).

**Kıkırdak embriyolojisi:** Tüm bağ dokuları gibi kıkırdak dokusu da mezanşimden gelişir. Bu gelişme sırasında önce mezanşim hücreleri biraraya gelerek mitozla bölünerek çoğalırlar. Gestasyonel 5. haftada mezankimal hücreler blastema oluşturmak için bir araya gelir. Oluşan bu hücre topluluğuna kıkırdaklaşma merkezi denir. Blastema hücreleri kıkırdak matriks üretmeye başlayarak kondroblast adını alırlar. Kondroblastlar kıkırdak matriksinin sentez ve salgılanmasından sorumludurlar. Bu hücrelerin salgıladığı matriks metakromatik özelliktedir. Kıkırdağın ileri gelişmesi ise interstisiyel ve apozisyonel olarak iki şekilde devam eder. İnterstiyel tipte kıkırdağın içinden diğerindeyse çevre dokunun yine perikondriyumun kondrojenik aktivitesiyle dokunun gelişmesi söz konusudur. Mitozla çoğalan kondrositler interstisiyel büyümeyi, perikondriyumdaki hücreler ise apozisyonel büyümeyi gerçekleştirirler. Her iki türdeki kıkırdaklaşma gelişim çağına kadar devam eder. Ancak perikondriyumun kondrojenik özelliği saklı kalır ve herhangi bir kıkırdak hasarı durumunda rejenerasyonu sağlar. Kıkırdaklaşma oluşurken dokunun ara maddesinin miktarı artar ve hücreler tek veya gruplar halinde birbirlerinden uzaklaşırlar. Olgun kıkırdak hücresine kondrosit denir. Blastemayı çevreleyen mezankimal doku ise perikondrium adı verilen membranı oluşturur.

**Kondrosit:** Kondrositler, kıkırdak içinde bulunan ESM birleşenlerini üreten, devamlılığını sağlayan ve remodelize eden izole hücrelerdir (Şekil 6). Kondrosit nükleusu yuvarlaktır ve bir veya daha çok nükleolus içerir. İyi gelişmiş bir Golgi cihazları bulunur. Sitoplazmadaki mitokondriyon, lipid damlacıkları ve glikojen hücrelerdeki diğer tipik organel ve enklüzyonlardır. Bunlar dışında kıkırdak matriksi veya kıkırdak dokusu tamiri yapıldığında hücrelerde çok iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulumun yer aldığı görülür. Bu durumda Golgi de daha çok belirginleşmiştir. Aktif evredeki kondrositler bazofil renkte olup vakuollü bir hale gelmektedirler. Kondrositler doku hacminin %1-2' ini oluşturur. Osteositlerin aksine ESM tarafından çevrelenmiş olup hücreler arasında temas bulunmaz. Yüzeyde bulunan kondrositler fibroblastları taklit eder şekilde elonge, orta tabakada yuvarlak, derin tabakalarda radyal, geçiş tabakası altında küçük fonksiyon görmeyen hücreler şeklindedir. Kondrositler makromoleküllerin yıkımı ile oluşan matriks bileşiminde değişimi ve eklem yüzeyinde farklı mekanik gereksinimi algılayarak, uygun miktar ve özellikte makromolekül salgılayarak cevap verirler. Yaşlanma ve tekrarlayan travmalar kondrosit fonksiyonlarını etkiler. Yaşlanma ile beraber bazı proteoglikan tiplerinin üretme kapasitesi, proliferasyon ve anabolik uyarılara cevap verme kapasitesinde azalma olur. Bu değişiklikler hücrenin dokuyu yenileme ve devamlılığını sağlama kabiliyetini azaltarak eklem kıkırdak dejenerasyonu gelişimi ve ilerlemesine yol açabilir.

**Şekil 6:** Kondrositin elektronmikroskopik görüntüsü



M: mitokondri; N:nükleus rER: ribozomal endoplazmik retikulum



Kondrositler yaşam boyunca matriks makromoleküllerini yıkar ve yeniden sentezlerler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. IL-1, matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi aksatır. IGF-1 ve IGF- $\beta$ , matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu stimüle eder ve katabolik etkilere karşı koyar. Deneysel çalışmalar eklem immobilizasyonunun veya yüklenmedeki azalmaların kıkırdaktaki proteoglikan konsantrasyonunu ve agregasyonunu azalttığını, yıkımın yapımı aştığını göstermektedir (17).

Sinir innervasyonu olmayan, avasküler, beslenmeyi çift yönlü difüzyon sistemi ile sağlanan eklem kartilajı dört farklı katmanı olan heterojen bir yapıdadır (16).

**1- Yüzeysel teğetsel (tanjansiyel) bölge (%5-10) :** Yüzeysel paralel, uzun ve hiyaluronantan zengin hücreler yer alır. Yüzeysel paralel seyreden kollajen fibrilleri, yüzeysel tabakaya derin tabakalardan daha fazla tensil güç ve gerilme gücü verirler. Ayrıca eklem kullanımını sırasında oluşan makaslama güçlerine de karşı koyarlar. Yüzeysel tabakadaki kollajen matriksin yıkılması ve remodellingi eklem kıkırdağındaki dejenerasyonun en erken fark edilen bulgusudur. İnce kollajen lifleri içerir.

**2- Orta (geçiş) bölge (%40-45) :** Yuvarlak ve dağınık halde yerleşmiş hücrelerden oluşur. Kalın kollajen lifleri içerir.

**3- Derin (radial) bölge (%40-45) :** Hücreler kısa ve düzensiz kolonlar halindedirler. En kalın kollajen lifleri içerir.

**4- Kalsifiye kıkırdak bölgesi (%5-10) :** Hücreler küçük ve sayıca daha azdır. Subkondral kemiğin hemen üzerinde bulunan enkondral kemikleşme sonucu oluşmuş bir alandır. Bu bölge, subkondral kemik ve kalsifiye olmamış diğer kartilaj bölgeleri arasında mekanik tampon görevi yapar (16). Yüzeyselden derine doğru gidildikçe; kondrosit yoğunluğu azalır ve hacmi artar, su oranı azalır, kollajen liflerinin kalınlığı artar. En yüzeysel tabakada lifler yüzeysel paralel, derin tabakalarda ise yüzeysel dik dizilim gösterirler (16).

Ekstraselüler 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, Kondroedherin)
3. Diğer moleküller (Hyaluronik asit, Bağlantı proteini, Kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP), Kartilaj matriks proteini-matrilin 1 ve 3, Kartilaj ara tabaka proteini (CİLP), Glikoprotein 39, Fibronektin, Tenasin-c)
4. Membran proteinleri (CD-44, Sindekan-3, Ankorin CII, İntegrinler) şeklinde sınıflandırılabilir.

Kondrositlerin hemen çevresinde proteoglikandan zengin perisellüler matriks, bunun etrafındaki matriks kollagen ağında oluşan teritoryal matriks ve bunun da dışında kalan ve kondrosit aktivitesi ile ilişkili olmayan interteritoryal matriks bulunur (16).

Kıkırdak matriksi su ve makromoleküllerden (kollajen, proteoglikan, non-kollajenöz proteinler, glikoprotein gibi) meydana gelir. Kıkırdağın yaklaşık %80' i sudur. Eklem yüklenmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün geri kalkmasıyla geri döner. Fizyolojik şartlarda eklem kıkırdağı normal kalınlığının %40' ına ininceye kadar sıkıştırılabilir (18).

Kıkırdaktaki kollajenin %90-95' i tip II' dir ve kıkırdağın tensil gücünü ve sertliğini sağlayan çapraz bantlı fibrilleri oluşturan esas komponenttir. Tip IX ve tip XI, kollajen ağın şekillenmesine ve stabilizasyonuna katkıda bulunur. Tip VI, kondrositlerin matrikse tutunmalarını sağlar. Tip X kollajen sadece kalsifiye tabakada bulunur ve muhtemelen mineralizasyonu sağlar.

Kollagen, insan vücudunda en çok bulunan proteindir. Her üç aminoasitten biri glisindir ama kollajeni kollagen yapan hidroksilizin ve hidroksiprolindir. Yaklaşık 1000 aminoasitten oluşan 3 tane  $\alpha$  heliksin birleşmesiyle oluşur. Bu helikslerin yapısının değişmesiyle kollagen çeşitleri değişir. Tip I en sert dokularda bulunur bunlar kemik, tendon, aort gibi büyük damarlar ve korneadır. Tip II ise kıkırdakta Tip III küçük kan damarların da ve Tip IV bazal membranda bulunur. Kollajen liflerinin arasında proteoglikanlar bulunur. Proteoglikan bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Glikozaminoglikanlar anyonik olduklarından proteoglikan molekülü etrafında kuvvetli bir elektronegatif alan oluştururlar. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler. Bu nedenle hidrolik permeabilite yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır.

Matriks proteoglikan kütesinin %90' ını agregan molekülleri oluşturur. Agreganlar hiyaluronik asit ve bağlantı proteinleri ile bağlanarak makromolekül agregatlarını oluştururlar. Bunlar proteoglikanları matriks içinde tutmaya ve dokunun deformasyonu sırasında yer değiştirmelerini önlemeye yarar.

**Glikozaminoglikanlar (GAG):** Bağ dokunun ana maddesi, büyük ölçüde glikozaminoglikan (mukopolisakkarit) içerir; kondroitin sülfatlar ve diğer mukopolisakkaritler, bağ dokuda ya serbest ya da diğer proteinlere bağlı olarak bulunurlar. Bağ dokuda en fazla bulunan glikozaminoglikanlar, hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat polimerleridir. Glikozaminoglikanlar (GAG), disakkaritlerin (amino şekerleri) karakteristik tekrarıyla oluşan linear polisakkaritlerdir. Disakkarit; Heksozamin: glukozamin veya galaktozamin üronik asit: glukuronik asit veya iduronik asittir. GAG'lar şekerlerin çoğunda bulunan sülfat ve karboksil grupları nedeniyle negatif elektrik yüklüdür. Bu negatif yük suya yüksek ilgi oluşturarak jel şeklinde bir zemin maddesinin oluşmasına yol açar. Bu durum bakteri ve büyük moleküllerin hareketini kısıtlarken suda çözünebilen moleküllerin hızlı difüzyonuna izin verir Glikozaminoglikanlar; yapılarındaki heksozaminlerin sülfatlı olup olmamasına göre;

**Sülfatsız GAG:** Hyaluronik asit (hiyaluron)

**Sülfatlı GAG'lar:** Kondroitin 4-sülfat, Kondroitin 6-sülfat, Dermatan sülfat, Keratan sülfat, Heparan sülfat, Heparin

Hyaluronik asitin akışkanlığı, eklemlerin sinoviyal sıvılarında karşı karşıya gelen kemiklerin, kaygan bir ortamda hareket etmesini sağlar. Dermatan sülfat; dermis, tendonlar, ligamentler, fibröz kıkırdak, kalp kapakları ve kan damarlarında (adventisya tabakasında) Tip I kollajen ile ilişkili olarak bulunur. Kondroitin sülfat; Tip II kollajenden zengin olan hyalin ve elastik kıkırdaklarda bulunur. Kondroitin-4-sülfat; kıkırdak, kemik, kornea, deri, notokorda ve kan damarlarında bulunur. Kondroitin-6-sülfat; Kıkırdak, göbük kordonundaki Wharton jeli, deri ve kan damarlarında (media tabakasında) bulunur. Keratan sülfat; kornea, kıkırdak ve intervertebral disklerde bulunur. Heparan sülfat; başlıca Tip III kollajenin bulunduğu bazal laminalar, kan damarları, akciğer ve karaciğerde bulunur.

### **2.1.7. Sinovyal Zar ve Sinovyal Sıvı**

Diz eklemi vücuttaki 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 uğrar. Sinovyal sıvı eklem çevresindeki kartilaja besin desteği sağlar ve eklem binen yüke bağlı olarak eklemde kayganlaştırıcı veya şok absorbe edici olarak görev yapar. Sinovyal sıvının bir başka işlevi de, bariyer dışlama olarak adlandırılan yüksek molekül ağırlıklı hiyaluronat moleküllerinin keşişmesine bağlı 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 örtülmesi bağlı olarak inflamatuvar araçlar yoluyla ağrı reseptörü bağlanması önlenmesine (Prostaglandinler ve bradikininler gibi) ve sinoviositlerin örtünmesi yoluyla sinovyal membran geçirgenliğinin azalmasına yardımcı olmasıdır (19).

### 2.1.8. Lubrikasyon (yağlanma)

Bütün diartrodial eklemler lubrikasyon özelliği gösterir. Lubrikasyon, eklem kıkırdağı ve sinovyal sıvının normal biyomekanik özelliğini yansıtır. İki şekilde olur:

1. Boundary Lubrikasyon (BL- sınırlayıcı yağlanma): Kıkırdak yüzeyindeki emici tabaka BL özelliğine sahiptir ve lubrikasyon eklem yüzeyleri bir yandan diğer yana kaydığında doğrudan yüzeyler arasında meydana gelir. Bu lubrikasyon, sinovyal sıvının bir komponenti olan hiyaluronan tarafından gerçekleştirilir. Eklem yük altında kaldığında eklem aralığı daralır ve hiyaluronan her bir eklem yüzeylerince emilerek 0,5-50 nm kalınlığında bir tabaka oluşturur. Eklem yüzeyleri hareket ettiğinde, bu tabaka yüzeyler arasında yayılarak yükün aktarılmasını sağlar ve sürtünmeyi etkili bir şekilde azaltır.

2. Fluid Film Lubrikasyon (FFL- sıvı tabaka yağlanma): Kayan eklem yüzeyleri arasında sıvıdan oluşan bir tabaka şeklinde meydana gelir. FFL, genellikle eklem yüzeylerinin büyük oranlarda ayrışması sonucunda ortaya çıkar. Oluşan tabakanın kalınlığı 10 µm'dir.

Diartrodial eklemlerde lubrikasyon şekli, uygulanan yüklere ve eklem yüzeylerinin hareketine bağlıdır. BL' de oluşan sürtünme katsayısı FFL ile ortaya çıkandan 2 kat fazla olmaktadır. Bu nedenle sürtünme katsayısının fazla olduğu diartrodial eklemlerin FFL ile yağlanması gerekmektedir.

Osteoartritte en önemli değişiklik eklemün lubrikasyon etkisinin azalmasıdır. Lubrikasyonun azalması da eklem kıkırdağının aşınmasına ve dejenerasyonuna neden olur (20).

## 2.2. Osteoartrit

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

### 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 postmenapozal estrogen eksikliğine bağlı olabilir. Artiküler kondrositlerin fonksiyonel estrogen reseptörlerine sahip olmaları bu hücrelerin estrogen tarafından denetim altında tutulduğunu düşündürmektedir. Kadınlarda daha fazla sayıda eklem tutulmakta ve sabah sertliği, eklemde şişlik ve gece ağrısı gibi klinik semptomlar daha sık oluşmaktadır (3).

Obezite: Yüksek vücut kitle indeksi erkeklerde ve kadınlarda diz OA' i için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (3). Obezite eklemlerde yükü arttırmak dışında postürü, yürüyüşü ve fiziksel aktivite düzeylerini de değiştirerek eklem biyomekaniğini de bozar. Obez hastaların çoğunda diz eklemde varus deformitesi oluşarak, dizin medial kompartmanında artmış reaktif yüklenmeye neden olur ve degeneratif sürecin hızlanmasına yol açar (3).

Genetik Faktörler: Heberden nodülü, Bouchard nodülü, kalça tutulumu ve diz tutulumu ile birlikte olan primer jeneralize osteoartritte genetik faktörler etkili bulunmuştur. Bu durum özellikle Heberden nodüllerinde çok belirgindir ve kadınlarda dominant erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşınır (18,21,23). Eşleştirilmiş ikiz ve aile-risk çalışmaları, OA' e genetik katkının % 50-65 civarında olabileceğini göstermiştir. Son zamanlardaki popülasyon çalışmaları, OA-yatkınlık geni barındıran 7 kromozomal bölgeyi açığa çıkarmıştır.

Osteoporoz: Osteoporoz kısa ve ince kadınlarda, OA obez kadınlarda sık görülmektedir. Kemik kitlesi değerlerinin normalin üzerinde olması, yaşlı kadınlarda kalça osteoartriti için bir risk faktörüdür. Hormon replasman tedavisinin OA oluşumunu hızlandırdığını gösteren çalışmalar olduğu kadar aksini savunan çalışmalar da vardır (18).

Eklem Bozuklukları ve Travma: Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA' inin yaygın nedenlerinden biridir. Major bir travma yada minör travma atakları dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırır (18,22)

Mesleki Zorlanmalar: Uzun süre dizin bükülü olmasını gerektiren çalışanlarda (tarım işçisi, inşaat işçisi v.s.) diz OA' nin daha sık olduğu gösterilmiştir (23).

Spor Aktiviteleri: Güreşte; servikal vertebra, diz ve dirsek, boksta; karpometakarpal, bisiklette; patellofemoral, futbolda; diz ve ayak bileği, balede; talar eklemlerde OA gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (23).

Kas Güçsüzlüğü ve Proprioepsiyon Bozukluğu: Kuadriceps kasında zayıflık diz OA' nin başlamasında ve hızlanmasında etkili bulunmuştur. Eklemlerdeki mekano reseptörlerde hasar nedeniyle proprioepsiyonun bozulması OA için risk faktörüdür. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (24).

Fiziksel Aktivite Yetersizliği: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riski artar (24).

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

Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen görüşler yanında, nikotinin kondrositlerin GAG ve kollagen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına ilişkin görüşler de vardır (23).

Diğer hastalıklar: Osteoartrit ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında, obesiteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitusta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyaranların azalması sekonder OA gelişimine zemin hazırlamaktadır (26).

### 2.2.2. Osteoartritte Patogenez

OA, 50 yaş ve üzerinde kronik kemik kas hastalıkları nedeniyle fonksiyon bozukluğuna yol açan romatizmal hastalıkların en yaygınıdır (27). OA çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın birarada olduğu dinamik bir süreçtir (22,23). OA genellikle bilinmeyen bir nedenle başlar ve idiyopatik ya da primer olarak tanımlanır. Bazen de bir eklem travması, enfeksiyon, herediter, gelişimsel, metabolik ve nörolojik hastalıklar sonucu sekonder olarak gelişir. Osteoartrit sadece eklem kartilajını değil aynı zamanda subkondral kemik, ligamentler, kapsül, sinovyum ve çevre kas dokularını da etkilemektedir (28).

Patogenezde sitokinler, mekanik travma ve değişen genetik yapının etkisi olduğu ve bu faktörlerin kartilajda OA' e özgü değişiklikler ile sonuçlanan yıkım zinciri başlattığı bilinmektedir. Osteoartritte görülen değişiklikler morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler olmak üzere başlıca üç alt grupta incelenebilir. Başlıca morfolojik değişiklikler artiküler kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, yüzeysel çatlaklarda belirginleşme, PG dağılımındaki değişimdir. Osteoartrit ilerledikçe çatlaklar derinleşir, yüzeyin düzensizliği artar, eklem kartilajı ülserleşir ve altta yatan kemik açığa çıkar. Marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri yeni oluşan, düzensiz yapıdaki hiyalin kartilaj (Tip I Kollagen) ve fibrokartilaj ile kaplanır (3). Bu şekilde zaman içerisinde gelişen eklem kartilaj kaybına biyokimyasal değişiklikler eşlik eder. Osteoartrit matriksindeki ilk değişiklik fibrilasyon öncesinde veya fibrilasyon sırasında su içeriğinin artmasıdır. PG konsantrasyonunda % 50 veya daha fazla oranda ve özellikle alt grupların hiyaluronat bağlama düzeyinde değişiklik



dikkati çeker. Osteoartritin erken dönemlerinde kartilajın kollegen konsantrasyonlarında farklılık olmamakla birlikte; yüzeysel kollagen liflerinin düzenlerinin bozulduğu, liflerin birbirinden ayrıldığı gözlenir. Bu değişiklikler matriks sertliğini ve dayanıklılığını azaltır (28). GAG zinciri kısalır, keratan sülfat azalır, kondroitin 4 sülfat / kondroitin 6 sülfat oranı artar (3).

OA' in şiddeti artıkça, kondrositler tarafından sentezlenen matriksi yıkan enzimlerin sekresyonu belirgin ölçüde artar ve metabolik değişiklikler devreye girmiş olur. Kartilaj dejenerasyonu muhtemelen matriks yıkımına neden olan Kollagenaz, Stromelizin ve Jelatinazı içeren matriksmetalloproteaz (MMP) ailesinin aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Kollagenazlar tipik olarak kollagenin üçlü sarmal yapısını bozarak diğer proteazlar tarafından yıkıma hazır hale getirir (3). Kollagenaz ailesinde yer alan başlıca MMP' ler; Kollagenaz-1 (MMP-1), Kollagenaz 2 (MMP-8) ve Kollagenaz 3 (MMP-13) dür. MMP-1, çoğunlukla inflamatuvar süreçte yer alır ve OA süreci içerisinde giderek yükselir. MMP-13, remodeling fazında görev alır ve OA şiddeti artıkça azalır (28). Stromelizin ailesinde yer alan başlıca MMP' ler ise; Stromelizin-1 (MMP-3), Stromelizin-2 (MMP-10) ve Stromelizin-3 (MMP-11) olmak üzere başlıca üç enzimdir. Stromelizin-1 (MMP-3) OA ile direk ilişkili bulunmuştur. Bunun dışında Thioproteazlar (Katepsin B) ve Serin Proteazlar (Plazminojen, plazmin aktive eden ) diğer 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. Diğer yandan PAI-1 de yapım ve yıkım dengesinde yer alır. Normal kartilajın sağlıklı döngüsünde rol oynayan diğer bir sitokin İnterlökin-1 (IL-1)' dir (28). IL-1, sinoviyadaki mononükleer hücreler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve pro-kollagenaz ve pro-stromelizin salınımını stimüle eder. Bunların yanı sıra jelatinaz, fosfolipaz A2, doku plazminojen aktivatörü, TIMP ve PAI-1 gibi enzimlerin kartilajdan salınımını sağlar. Aynı zamanda inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonunu artıran PGE2 nin salgılanmasına neden olur. Özetle İL-1; PG sentezini azaltmakta, kartilajın matriks onarımını bozmakta ve erozyona yol açmaktadır. Ayrıca İL-1 etkisi altında yapılan tamir hiyalin yerine fibröz karakterde olmaktadır. İL-1 biyolojik etkilerini spesifik hücre reseptörü (İL-1R) üzerinden gösterirken,

İL-1 reseptör antagonisti (İL-1Ra) ile etkileri baskılanır. İL-1Ra ‘nın yetersiz düzeylerinin OA gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (28).

Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen TNF-a, kollagen yapımını ve agregan sentezini baskılar. Kondrositlerden PGE2 ve İL-6 üretimini artırır. Ancak TNF-a'nın etkisi İL-1'e göre on kat daha zayıftır (28).

Osteoartrit gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer bir sitokin olan Nitrik Oksit (NO); kondrositlerden İL-1 stimülasyonu ile salınır. NO; kondrosit proliferasyonunu inhibe eder, kondrosit apoptozunu indükler, ekstrasellüler matriks sentezini baskılar ve MMP aktivitesini artırır ve İL-1Ra sentezini azaltır. Osteoartritte Nitrik Oksit sentaz (NOS) ekspresyonunda artma ve dolayısıyla sinovyal sıvıda yüksek nitrit / nitrat oranları gözlenir. NOS için selektif inhibitör olan İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz varlığında ise, MMP salınımı ve kırıkta hasarında azalma tespit edilmiştir (28).

Sonuç olarak MMP ve inhibitörleri arasındaki dengesizlik kartilaj yıkımına neden olur. Yıkım sonucu kartilajdan parçalanmış makromoleküllerin ortaya çıkması ile OA' de sinovyal inflamasyon başlar. Kollagen, PG ve diğer matriks parçaları sinovyal sıvıya geçerler ve sinovyal makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bunlar antijen gibi hareket ederek IL-1 ve TNF-a gibi sitokinlerin salınımına yol açarlar. Artan sitokin sentezi kartilaj yıkımını artırır ve bu parçalanma ürünleri inflamasyonun daha da artmasına neden olur (28).

Normal kartilajda yapım ve yıkım eşitken OA' de ise yıkım fazladır ya da yapım azdır. Antiinflamatuvar sitokinler (İL-4, İL-10, İL-13) ve büyüme faktörleri kartilaj onarımına katkıda bulunur. Kartilajı stimüle eden büyüme faktörlerinden ilk tanımlananlar somatomedinlerdir. Somatomedin-C veya diğer adıyla insüline benzeyen büyüme faktörü-1 (IGF-1) in eklemdaki kondrositlerde mitotik aktiviteyi, kondrositlerin farklılaşmasını, PG sentezini, kollagen peptidin regülasyonunu ve mRNA düzeyini artırmaktadır. Yapılan çeşitli

çalışmalarda, OA' li eklemde IGF-1' in düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Yaşın artmasıyla, IGF-1' in dolaşımdaki düzeyi azalmakta ve eklemdeki hedef hücrelerde bu faktöre karşı cevapsızlık gelişmektedir. Diğer büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörü (FGF), kondrosit büyüme faktörü (CGF) ve kartilajdan derive olan büyüme faktörüdür (CDGF). Bu faktörlerin hepsi kartilajda stimülatör görevi yaparlar. Eklem kartilajında bol miktarda bulunan Transforming growth factor-b' nin (TGF-b), PG sentezini stimüle ederek ve PG' nin yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir (3,16,24).

Tip 2 kollajen prokollajen olarak sentezlenir, uçlarda N ve C propeptidler vardır. Sentez sırasında propeptidler spesifik proteazlarla uzaklaştırılırlar. Kıkırdak yıkımı sırasında neoepitop taşıyan üçlü heliks parçaları (COL2-3/4 long mono ve COL 2-3/4C short), nitratlanabilen üçlü heliks parçaları ve C ve N terminal cross linking telopeptidler sinovyal sıvı, serum ve idrara salınır (30,32). Tip 2 kollajenin C terminal bölümü (CTX-II) diğer kollajen moleküllerinden metalloproteazlarla ayrılır. Eklem sıvısında ve idrarda saptanabilir. Olgunlaşmış fibriler kollajen için spesifiktir. Yeni sentezlenmiş kıkırdak yıkımını göstermez (33). CTX-II' nin OA' li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte bir grup hastada da normal seviyede olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle hasta bazında tanı aracı olarak yeterli duyarlılıkta olmadığı düşünölmektedir (32,34). Yüksek idrar CTX II seviyelerinin düz röntgen veya artroskopisi ile belirlenen hızlı eklem yıkımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Hastalık progresyonu tahmininde önemlidir. Tedavi etkinlik takibinde de kullanılır.

Gineys ve ark. gonartrozlu hastalarda OA alevlenmesinde ibuprofen tedavisi ile idrar CTX II atılımının azaldığını göstermişlerdir (36).

### 2.2.3. Osteoartrit Sınıflandırması

OA, geleneksel olarak primer (idyopatik) ve sekonder olarak iki tipe ayrılmıştır. Eklem dejenerasyonunun nedeni bilinmiyorsa buna primer OA denir ve OA' in en sık görülen formudur. Altta yatan etkenin belli olduğu durumlar ise sekonder OA olarak isimlendirilirler. İdyopatik OA 40 yaşından önce nadir görülmektedir. Travma, infeksiyon, avasküler nekroz, hemofili gibi nedenlere bağlı sekonder OA ise daha çok genç erişkinlerde görülmektedir (22).

Hastalığın özellikle bazı eklemleri etkilediği bazı eklemleri ise tutmadığı görülür. Örneğin elde tutulan eklemler sıklıkla distal interfalangeal eklemler, birinci karpometakarpal eklem, daha nadiren proksimal interfalangeal eklemlerdir. Elin diğer eklemlerinde primer OA görülmez. Benzer şekilde ayak bileği, el bileği, dirsek ve omuz (akromiyoklaviküler eklem hariç) eklemlerinde de primer OA nadirdir. Buna karşılık diz, kalça, birinci metatarsfalangeal eklem, servikal ve lomber omurga faset eklemlerinde OA oldukça sıktır (22,38). Primer OA lokal veya yaygın olabilir (37). Üç veya daha fazla eklem grubunun tutulduğu durumlar jeneralize OA olarak adlandırılmaktadır (22).

OA için yaygın olarak tutulan eklem göze, etyolojiye göre ve spesifik özelliklere göre değişik sınıflamalar kullanılmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Osteoartrit sınıflandırması

<b>I-TUTULAN EKLEME GÖRE SINIFLANDIRMA</b>	<b>II- SPESİFİK ÖZELLİKLERE GÖRE SINIFLANDIRMA</b>	<b>III- ETYOLOJİK SINIFLANDIRMA</b>
<p><b>A. Tutulan eklem sayısına göre</b></p> <p>Monoartikuler, oligoartikuler, poliartikuler</p> <p><b>B. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre</b></p> <p><b>a. Kalça OA</b> (superolateral, medial, konsantrik)</p> <p><b>b. Diz OA</b> (Medial kompartman, lateral kompartman, patellofemoral kompartman)</p> <p><b>c. El OA</b> (İnterfalangeal ve/veya başparmak tabanı)</p> <p><b>d. Vertebra OA</b> (apofizyal eklem, intervertebral disk hastalığı)</p> <p><b>e. Diğer</b></p>	<p><b>A. İnflamatuvar OA</b></p> <p><b>B. Eroziyon OA</b></p> <p><b>C. Atrofik veya destrüktif OA</b></p> <p><b>D. Kondrokalsinozis ile beraber olan OA</b></p> <p><b>E. Diğerleri</b></p>	<p><b>A. Primer ( İdyopatik ) OA</b></p> <p><b>B. Sekonder OA</b></p> <p><b>a. Metabolik nedenlere bağlı (örn: Okronozis, akromegali, Wilson hastalığı, hiperparatroidizm, hemokromatozis, kalsiyum kristal depo hastalıkları)</b></p> <p><b>b. Anatomik nedenlere bağlı (örn: Üst femoral epifiz kayması, epifizyal displazi, doğuştan kalça çıkığı, Blount hastalığı, Perthes hastalığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilite sendromları)</b></p> <p><b>c. Travmatik nedenlere bağlı (örn: Major eklem travması, eklem uzanan kırıklar veya osteonekroz, eklem cerrahisi, meslek artropatileri )</b></p> <p><b>d. İnflamatuvar nedenlere bağlı (örn: İnflamatuvar artropatiler, septik artrit)</b></p> <p><b>e. Nöropatik hastalıklara bağlı (örn: Tabes dorsalis, diabetes mellitus)</b></p>

## 2.3. Diz Osteoartriti

### 2.3.1. Tanı Kriterleri

Periferik eklemler arasında OA' in en sık görüldüğü eklem diz eklemidir. Diz OA' i dizdeki üç komponenti de tutabilir. En sık tutulan komponent medial tibiofemoral (% 75), ikinci sıklıkta tutulan patellafemoral (%50) komponenttir. Tek başına lateral tibiofemoral komponent tutulumu ise oldukça nadirdir (39). Daha sık görülen ise medial tibiofemoral ve patellafemoral OA'in birlikte bulunmasıdır (40).

En sık kullanılan sınıflama Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından önerilen klinik, laboratuvar ve radyolojik verilen bir kombinasyondur (41) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Diz OA' de ACR Tanı Ölçütleri

<b>ACR KRİTERLERİ</b>	<b>GEREKLİ KRİTERLER</b>
<b>KLİNİK:</b>	
1. Son ay içinde pek çok gün diz ağrısı olması	1, 2, 3, 4 veya
2. Eklem hareketi ile krepitasyon olması	1, 2, 5 veya
3. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması	1, 4, 5
4. 38 yaş ve üzerinde olmak	
5. Muayenede eklemde büyüme gözlenmesi	
<b>KLİNİK VE RADYOLOJİK:</b>	
1. Önceki ayın pek çok gününde diz ağrısı olması	1, 2 veya
2. Radyolojik olarak eklem kenarı osteofitleri	1, 3, 5, 6 veya
3. OA için tipik sinovyal bulguları	1, 4, 5, 6
4. 40 yaş ve üstü olmak	
5. Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması	
6. Aktif eklem hareketi ile krepitasyon alınması	

### 2.3.2. Klinik Bulgular

Osteoartritde semptomlar genellikle yavaş yavaş ve sinsi seyirli başlar, genellikle etkilenen eklem lokalizedir. Ağrı en sık semptomdur ve genellikle sinsi başlangıçlı, aralıklı, hafif şiddette, derin ve sızlayıcı karakterdedir. Ağrının nedeni multifaktöriyel olup hastalığın aşamasına göre değişiklik gösterir. Kartilaj dokusunun sinirsel innervasyonu olmadığından ağrı intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, subkondral kemikte kemik içi basınç artışı, kapsülde distansiyon, bursit, tenosinovit, santral nörojenik değişiklikler ve eklem çevresinde kaslarda spazm ağrıya neden olabilir. Hastalık progresyon gösterdikçe istirahat ağrısı ve gece ağrısı ilave olur. Ağrı özellikle yürüme, merdiven inip, çıkma ve çömelme sırasında artar. Diz OA' inde yürüme antalgik şekildedir.

Dinlenim sonrasında artan tutukluk sık görülen bir bulgu olup diğer inflamatuvar hastalıkların tersine 30 dakikadan daha az sürmektedir. Ağrı ve tutukluk hava koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Krepitasyon ve çıtırtı sesi hastalığın ilerleyen dönemlerinde hareket ile hasta tarafından duyulabilir. Osteofitler düzensiz ve sert şişlikler şeklinde gelebilir. Sinovit ve efüzyon diğer eklemlere karşı diz eklemine daha sık görülür. Aktif veya pasif eklem açıklığı sırasında kısıtlılık ve krepitasyon saptanabilir (41). Ayrıca kuadriceps kasında atrofi, diz proprioepsiyonunda bozulma da klinik bulgulardandır (26).

### 2.3.3. Laboratuvar

Osteoartritde eklem kartilajında yıkımı tam olarak yansıtan ve rutinde kullanılan bir test yoktur (42). 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 diğer hastalıkları ekarte etmek amacıyla kullanılır. Sinovyal sıvı; rengi berrak, viskozitesi yüksek ve hücre sayısı mm<sup>3</sup>'de 2000' den düşüktür. Eklem sıvısında CPPD (kalsiyum pirifosfat dihidrat) veya hidroksiapatit kristalleri saptanabilir (23). Sinovyal sıvıda hafif inflamasyona ait nonspesifik özellikler görülür. Bunlar; hacimde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz ve preteinde hafif artıştır (28,41).

OA kemik, kıkırdak ve sinovyal membranın metabolizmasını etkiler. Bu dokulardaki değişiklikleri yansıtan biyokimyasal belirleyiciler OA tanısında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, prognozda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilirler (29). OA için potansiyel biyolojik belirteçler matriks bileşenleri (ve/veya bunların yıkım ürünleri), sitokinler ve proteazlardır. OA' de kullanılan biyolojik belirteçler tablo 1' de belirtilmiştir (30).

**Tablo 1.** Kemik, Kıkırdak ve Sinovyum Biyolojik Belirteçleri

	<b>Sentez</b>	<b>Yıkım</b>
<b>Kemik</b>		
Tip 1 kollajen	N ve C propeptidler (PICP, PINP)	Piridinolin (PYD), Deokspiridinolin (DPD), C ve N telopeptidler (CTX-I, NTX-I, ICTP)
Nonkollajenöz proteinler	Osteokalsin, Kemik alkalin fosfataz	Kemik siyaloprotein (BSP), tartrat dirençli asit fosfataz (5b izoenzim)
<b>Kıkırdak</b>		
Tip 2 kollajen	N ve C propeptidler (PIICP, PIIANP ve PIIBNP)	PYD, tip 2 kollajen CTX II, tip 2 kollajen alfa fragmanları (COL 2-3/4 long mono ve COL 2-3/4 C short)
Agrekan	Kondroitin sülfat (epitop 846, 3B3, 7D4)	Kor protein fragmanları, keratan sülfat (epitop 5D4, ANP9)
Nonagrekan ve nonkollajenöz proteinler	Glikoprotein 39 (YKL 40), cartilage derived retinoic acid-sensitive protein	Kıkırdak oligomerik matriks protein (COMP)
<b>Sinovyum</b>		
Tip 3 kollajen	Tip 3 N propeptid (PIIINP)	PYD, CTX-I, NTX-I, glukozil galaktozil piridinolin
Nonkollajenöz proteinler Proteazlar ve inhibitörleri	Hyaluronan, YKL 40, COMP Matriks metalloproteazlar (MMP) -1,-2,-3,-9;TIMP-1,-2	
<b>Sistemik enflamasyon</b>	C-reaktif protein	



Kemik belirteçleri OA' deki subkondral kemik değişiklikleri dışında daha çok tüm iskelet metabolizmasını yansıtır ve yaş, menapoz, osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarından etkilenir. Bu nedenle OA' de kemik belirteçleri ile ilgili birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir ve kıkırdak-sinovyum belirteçlerine yönelim olmuştur (30). Tip 2 kollajenin hemen hemen tamamı kıkırdakta bulunur. Bu nedenle yıkım ürünlerinin ölçümü kıkırdak yıkımı için spesifik olabilir (31).

#### **2.3.4. Radyolojik Bulgular**

Direk radyografiler çok hassas olmamalarına rağmen diz OA tanısında en faydalı görüntüleme yöntemleridir. Radyolojik görünüm karakteristik olduğu için başka yöntemlere nadiren ihtiyaç duyabilir. Osteoartritte sık görülen bulgular, eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral kemikte skleroz (eburnasyon), sunkondral kistler ve eklem kenarlarındaki osteofitlerdir. Deformiteler, subluksasyon ve eklem fareleri daha çok ileri vakalarda görülür. Genellikle OA' de, radyolojik bulgularla semptomlar arasında zayıf bir ilişki vardır. Özellikle diz ekleminde hiyalin kartilajın kalınlığını değerlendirmek için ayakta ekleme ağrılık verilerek anteroposterior film çekilebilir. Dizin üç kompartman halinde değerlendirilmesi pratikte faydalıdır; medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral. Rutin filmlerde saptanamayan kartilaj kaybı ve osteokondral lezyonları görüntülemek için diz fleksiyonda tutularak "tünel" projeksiyonu kullanılır. Patellanın ön yüzünde kuadriseps tendonunun yapışma yerinde dejenerasyon gelişebilir. Oluşan hiperostotik görünüm "diş belirtisi" olarak adlandırılır (43).

Diz OA' de sintigrafi, BT ve MRG eklemlerdeki erken osteoartritik değişiklikleri saptayabilmelerine karşın rutinde nadiren kullanılırlar. Teknesyum-99m ile yapılan sintigrafi subartiküler aktivite artışını, vasküler reaksiyonu ve osteoblastik aktivite artışını gösterir. BT ve MRG eklemlerdeki erken osteoartritik değişiklikleri belirlemede yardımcıdır ve daha çok düz radyografilerin ulaşamadığı bölgeleri görüntülemeye ve ayırıcı tanıda osteonekroz, villonodüler sinovit, spinal stenoz veya sinovyal kondromatozis gibi bozuklukları ekarte etmede faydalıdırlar. Artroskopi, kemik değişiklikleri oluşmadan çok önce kartilaj hasarını gösterebilir (44).

## 2.4. Diz OA' de Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde OA' in kesin medikal tedavisi mümkün olmadığı halde ağrıyı azaltmak, mobilitiyi arttırmak ve sakatlığı azaltmak gibi yöntemlerle hastanın yaşam kalitesi iyileştirilebilir (44). Diz OA' nin optimal tedavisi için EULAR 2003 yılında kanıtlara ve uzmanların ortak görüş birliğine dayanarak 10 maddelik bir sonuç bildirmiştir (45).

### 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, yaş, ağrının şiddeti, sakatlık düzeyi, inflamasyon durumuna göre belirlenmelidir.
- 3- Diz OA' nin farmakolojik olmayan tedavisi, düzenli eğitim, egzersiz, yardımcı alet kullanımı (baston, tabanlık, dizlik) ve kilo vermeyi kapsamalıdır.
- 4- Parasetamol ilk kullanılması ve başarılı olursa uzun dönemde tercih edilmesi gereken ilaçtır.
- 5- Topikal uygulamalar klinik etkinliğe sahiptir ve güvenlidir.
- 6- Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) mide koruyucu ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır.
- 7- SOAİİ' ların kontriendike ya da etkisiz olduğu durumlarda, tek başına veya parasetamolle kombine olarak opioid analjezikler önerilmektedir.
- 8- Semptomatik yavaş etkili OA ilaçları (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, dianserin, hyalüronik asit) semptomatik ve modifiye edici etkiye sahiptir.
- 9- Uzun etkili kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonu, özellikle effüzyon eşlik ettiği durumlarda önerilmektedir.
- 10- Ciddi ağrı sakatlık durumunda cerrahi tedavi düşünülmektedir.

## 2.5. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

OA için yatkınlık oluşturduğu bilinen kalça, diz ayak deformitelerinin düzeltilmesi, uzun süre aynı postürde sabit kalınmaması, yorucu aktivitelerden ve özellikle uzun süreli dizler bükülü olarak çalışmaktan kaçınılması, yüksek topuklu ayakkabılar giyilmemesi, zedelenmiş eklem aşırı kullanımının engellenmesi gibi önlemler alınması eklem binen yükü hafifleteceği için OA'den korunmaya yardımcı olacaktır.

Hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli, alması gereken önlemler konusunda eğitilmelidir. Hastaların tedaviye aktif katılımları ile global fonksiyonlarda düzelme, ağrı azalma ve uyku kalitesinde artma sağlanabilir. Rene ve ark. yaptığı bir çalışmada diz OA' li hastalar tedavi değişikliği yapılmaksızın 1 yıl süreyle izlenmiş, bu arada aylık telefon görüşmeleri ile iletişim kurulmuştur. Sonuç değerlendirmede izlenen ağrı azalması, sağlanan sosyal destek, eğitim ve bilgilendirmeye bağlanmıştır (46).

Hasarlı eklem aşırı kullanımı hem semptomları hem de başlamış olan dejeneratif süreci olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle istirahat ve mekanik travmatik etkilerden korunma tedavinin önemli bir parçasıdır. Özellikle akut alevlenmelerde istirahat mutlaka önerilmelidir.

OA gelişmiş bir ekstremitede, ağrıya bağlı duruş bozukluğu gerekse gelişen deformiteye bağlı yük dağılımındaki dengesizlik sonucu eklem statığı olumsuz etkilenir. Eklemi korumak ve sürecin ilerleyişini durdurmak amacıyla baston, koltuk değneği, yürüteç, korse, elastik bandaj gibi yardımcı cihazlar verilebilir (23,47,48). Ayrıca diz breysleri ile dize lateral destek sağlanarak varus ve valgus deformiteleri önlenebilir (47).

Obesite en sık görülen değiştirilebilir risk faktörü olduğu için, yük taşıyan eklemlerin OA'inde kilo verdirilerek eklem binen mekanik stres azaltılıp süreç yavaşlatılabilir. Kilo vermenin ağrıda azalma, fonksiyonel kapasitede ve yaşam kalitesinde artmayla ilişkili olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (49,50). Genç yaşlarda şişman olmanın diz OA oluşumu için kuvvetli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Vücut kitle indeksi (VKI) (vücut ağırlığının boyun karesine oranı  $\text{-kg/m}^2$ ) üst sınıra yakın olan kişilerde (normal VKI  $<27$ ) diz OA için rölatif risk erkeklerde 1.5, kadınlarda 2.1 bulunmuştur. Sadece 5 kg'lık bir kilo kaybı bile semptomatik diz OA riskinde %50 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (50).

Yaşanılan ve çalışılan ortamın hasta koşullarına göre düzenlenmesi tedavinin önemli bir parçasıdır. Bu amaçla sandalye boyunun yükseltilmesi, klozetin boyunun yükseltilmesi, merdiven kullanma zorunluluğunun azaltılması gibi önlemler alınabilir.

Patellar Taping; patellar bantlama ağrılı bölgenin yükünü azaltmak ve patellanın en uygun pozisyonunu sağlamak için uygulanır. Patellofemoral OA' de patellar taping doğru bir şekilde yapılırsa vakaların % 25' inde ağrıyı geçirdiği saptanmıştır (27).

Ortezler diz OA' nin semptomatik iyileşmesinde etkilidir ve uygulamalar tabanlık kullanımında breys kullanımına kadar değişiklik göstermektedir. Diz eklemının mediolateral instabilitesine yol açan durumlarda kollateral destekli dizlikler, varus ve valgus stresini azaltarak faydalı olabilirler. Diz eklemının medial ya da lateral kompartmanını etkileyen durumlarda ayak tabanına yerleştirilecek medial veya lateral topuk kamaları alt ekstremitte açılarını ve eklem binen yüklerin dağılımını değiştirerek belirgin semptomatik düzelme sağlayabilirler. Patellafemoral eklem OA' inde patellanın medial bantlanması kısa dönemde ağrının %25 azalmasını sağlar (52). Medial kompartman diz OA' i olan hastalarda ağrıyı azaltmak ve aktivite düzeylerini arttırmada valgus breysleri etkili bulunmuştur (27). Baston, yürüme araçları aşırı eklem yükünü azaltarak ağrıyı azaltırlar (41).

OA'li hastalar günlük hayatlarında ve diğer insanlarla ilişkilerinde normallik halini devam ettirebilmek için sıklıkla savunma mekanizmalarına başvururlar (örn. hastalığını gizleme). Çoğu hasta baston veya yürüteç ihtiyacı olduğunu bildiği halde kullanmayı reddeder. Kognitif ve davranış kontrolü açısından hastanın eğitimi ağrıyı azaltmada etkili olabilir.

## **2.6. Medikal Tedavi**

### **2.6.1. Basit Analjezikler**

Opioid olmayan analjeziklerden parasetamol çok sayıda araştırmacı tarafından ve çeşitli tedavi rehberlerinde (ACR, EULAR) diz OA için başlangıç oral analjezik olarak önerilmekte ve eğer etkili ise uzun dönem tedavide de devam edilmesi tavsiye edilmektedir (45,53,54). Parasetamolun ucuz maliyeti ve yan etki açısından daha güvenilir olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak ilk sırada düşünülmelidir. Yapılan 4 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada 4g/gün parasetamolün ciddi ağrılarda bile ibuprofen (2400mg/gün'e kadar) ile eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (55). Düşük doz aspirin ve metamazol sodyum da yaygın olarak kullanılmaktadır (56,57). Tramadol, propoksifen, kodein ve oksidon gibi opioid analjezikler gastrointestinal ve kardiyovasküler düşük yan etki profili nedeniyle yaşlı hastaların tedavisinde önerilebilmektedir

### **2.6.2. Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar (SOAİİ)**

Eğer nonfarmakolojik yöntemler ve parasetamol gibi basit analjeziklerle, semptomlar kontrol altına alınamazsa veya OA semptomlarında belirgin bir alevlenme varsa, o zaman tedaviye SOAİİ' lar eklenmelidir. Osteoartritde SOAİİ kullanılması nedeni hastalığın inflamatuar komponentinin de semptomlara katkıda bulunmasıdır. Sistemik SOAİİ tedavisindeki en önemli sorun, gastrointestinal ve renal yan etkisidir. Bu yan etkilere, yaşlı

hastalarda gençlere göre daha sık rastlanır. SOAİİ tedavisi öncesinde ve sonrasında düzenli aralıklarla kan sayımı yapılması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yan etkileri en aza indirir (42).

### **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 (51).

### **2.6.4. Topikal Analjezikler**

Topikal SOAİİ' lar, OA ve diğer kas-iskelet sistemi sorunlarında sık olarak reçete edilen, genellikle iyi tolere edilen emniyetli ilaçlardır. Komşu doku ve sinovyal sıvıda belirgin konsantrasyona erişmekle birlikte, sistemik dolaşıma katılımları azdır ve sistemik yan etki sık değildir, üst gastrointestinal ülser veya kanama rapor edilmemiştir. Özellikle topikal kapsaisin, biber bitkisinden elde edilen bir alkaloid olup subtrans P' ye bağlı ağrı iletimini engeller. Kapsaisinle sağlanan rahatlamanın uzun süreli olduğu saptanmıştır (58).

### **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 dejeneratif eklem sıvısında normal eklem göre daha düşük bulunmuştur. Hiyaluronik Asit enjeksiyonlarının eklem viskoelastik özelliklerini düzelterek, eklem kartilajı ve eklem yumuşak doku

yüzeylerini koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca antianflimatuar ve antinosiseptif etkiler de göstermektedir (59). Steroidlerin intraartiküler kullanımı yaklaşık 50 yıldır gündemdedir. Kartilaj üzerinde steroidlerin yararlı etkisi metalloproteaz sentezinin inhibisyonu, plazminojen aktivatör gibi fizyolojik aktivatör sentezinin azalması veya IL-1 gibi sinovyal faktörlerin sentezinin supresyonu ile olabilir (59).

## 2.7. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi, OA tedavisinde yeri değişmeyen bir yöntem olup, özellikle kalça, diz gibi büyük eklemlerin ve omurganın orta derecedeki OA'lerinde sık kullanılmaktadır. Fizik tedavi ve rehabilitasyonda amaç ağrı ve sertliği azaltmak, kas spazmını hafifletmek, periartiküler yapıları güçlendirmektir. Böylece hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir (44). Fizik tedavi yöntemleri içinde başlıca elektroterapi, balneoterapi, lazer, akupunktur, yüzeysel, ısıtma, derin ısıtma, soğuk uygulama, yardımcı cihazlar (baston, dizlik, kama), egzersiz tedavileri yer almaktadır (19). OA'de kullanılan fizik tedavi yöntemleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** OA tedavisinde kullanılan fizik tedavi yöntemleri

<b>Termal Yöntemler</b>	<b>Analjezik Akımlar</b>	<b>Diğer Yöntemler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Yüzeysel ısı</b> :Hot pack, Parafin, İnfraruj</li> <li>■ <b>Derin ısı</b>: Ultrason Kısa dalga diatermi Radar</li> <li>■ <b>Soğuk uygulama</b>: Cold pack Spreyleme</li> <li>■ <b>Hidroterapi</b></li> <li>■ <b>Kaplıca tedavisi</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Alçak frekanslı akımlar</b>: TENS Diadinamik akım İnterferans vb.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pulsatil elektromanyetik alan</li> <li>■ Akupunktur</li> <li>■ Manipulasyon</li> <li>■ Masaj</li> <li>■ Yoga</li> <li>■ Lazer</li> <li>■ Ultraviyole</li> </ul>

## 2.8. Egzersiz

Egzersiz OA' de en sık uygulanan fizik tedavi yöntemidir. Egzersiz programının amacı; eklem hareket açıklığı sürdürmek, kasları kuvvetlendirerek ağrıyı ve özürülülüğü azaltmak, eklem stabilitesini ve aerobik kapasiteyi iyileştirmektir (60).

OA' li hastalarda egzersizin amaçları şu şekilde özetlenebilir:

- Yetersizliğin azaltılması ve fonksiyonun düzeltilmesi
  1. Ağrıyı azaltmak
  2. EHA' nı arttırmak
  3. Kas gücünü arttırmak
  4. Yürüyüşü düzeltmek
  5. Günlük yaşam aktivitelerinin düzeltmek
- Eklem ilerleyici hasardan korunması
  1. Eklem üzerine binen yükün azaltılması
  2. Biyomekaniğin düzeltilmesi
- Fiziksel aktiviteyi artırarak inaktivitenin olumsuz sonuçlarını ve sakatlığı önlemek

Bu amaçla eklem hareket açıklığı, germe, güçlendirme (izometrik, izotonik, izokinetik), aerobik egzersizler proprioseptif egzersizler, su içi egzersizler uygulanmaktadır. Egzersiz tedavisinin diz OA' li hastalarda ağrıyı azalttığını, fonksiyonel iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Eklem hareket açıklığı ve germe egzersizlerle eklem hareket açıklığını korumaya, kapsüler yapışıklıkları önlemeye yöneliktir. Eklem çevresindeki kasların güçlendirilmesi, stabilitenin artmasını ve eklem travmalardan korunmasını sağlar. Özellikle diz OA' inde kuadriceps atrofisini önlemek amacıyla bu bölgeye yönelik güçlendirme egzersizleri verilmelidir (61,62). Çeşitli çalışmalarında, diz OA' li hastalarda kuadriceps kas gücünde azalma ve propriosepsiyonda bozulma olduğu gösterilmiştir, kuadriceps güçlendirme egzersizleri ve proprioseptif egzersizlerle semptomlarda iyileşme izlenmiştir (25,63).



Egzersiz diz OA' i üzerine faydaları bilinmekle birlikte, henüz en uygun egzersiz rejimi bildirilmemiştir (64). Ev egzersiz programları ile ağrı skorlarında azalma ve fonksiyonda iyileşme bildiren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (65,66). Diğer yandan diz OA' li hastalarda kişilere göre daha az aktiftir ve enduransları daha düşüktür. Enduransın artırılması ve kilo kaybının sağlanması için aerobik egzersizler önerilmektedir (67). Aerobik egzersizle hastalarda aerobik kapasitede, kas gücünde ve egzersiz enduransında artış ve kilo kaybı sağlamak mümkündür. Aerobik egzersiz programı mutlaka hastanın kapasitesine göre düzenlenmeli ve egzersiz yoğunluğunda tedricen artış yapılmalıdır (60). Eğer fitnessi yürüme veya jogging gibi aerobik egzersiz programları hastanın semptomlarını artırıyorsa, eklemlere daha az yük bindiren yüzme ve su içi egzersizler tavsiye edilmektedir (41).

## **2.9. Cerrahi Tedavi**

Medikal tedaviye rağmen dirençli ağrısı olan günlük yaşam aktiviteleri ileri derecede kısıtlanmış olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmektedir. Uygulanan cerrahi yaklaşımlar sıklıkla artroskopi, osteotomi ve artroplastidir (51).

## **2.10. Semptomatik Yavaş Etkili OA İlaçları**

Yavaş etkili ilaçların; CS, GS, S-adenozimetionin (SAM), vitaminler, niasinamid, doksisiklin, diaserein, glukozamin ve kondroitinin semptomatik etkileri vardır ve yapıyı modifiye edebilirler. Diz OA' inde CS, GS, SAM, vitaminler, niasinamid, doksisiklin, diaserein, glukozamin ve kondroitin ile yapılan çalışmalarda; ağrı ve fonksiyonel durumda iyileşme ve bu iyilik durumunun tedavi bitiminden sonra da SOAİ alanlara göre daha uzun süre devam ettiği bildirilmiştir (68,69).

SAM, normalde vücut sıvılarında bulunan ve çok sayıda biyokimyasal reaksiyonda metil grubu donorü olarak görev yapan fizyolojik bir maddedir. Eldeki bilgiler, SAM' in inflamasyonu azalttığı, PG sentezini arttırdığı ve analjezik etkiye sahip olduğu şeklindedir. Diz OA' li 61 hastada yapılan bir çalışmada, SAM' nin semptomları azaltmada selekoksib kadar etkili olduğu ancak etkisinin yavaş ortaya çıktığı bildirilmiştir (5).

Diasereinin OA' de kullanılan ilk IL-1 inhibitörüdür. Semptomatik etkisi tedavinin başlangıcından 30-45 gün sonra başlar, tedavi kesilse dahi etkisi birkaç ay devam eder. Diaserinin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri mevcuttur. Bu etkilerden aktif metaboliti olan rhein sorumludur (5). Üç yüz bir diz OA' li hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada günde 2 defa verilen 50 mg diaserinin ağrıyı azaltmada plasebodan üstün olmadığı ve radyolojik ilerlemenin (eklem aralığında daralma) benzer olduğu gösterilmiştir (70). Tetrasiklinler (doksisisiklin), antimikrobial etkilerinden bağımsız olarak çeşitli derecelerde antiinflamatuvar etkilere sahiptir (71). Bunun altında yatan mekanizmalar MMP' leri inaktive etmeleri ve NOS inhibisyonudur. Ancak doksisisiklinin etkileri bunlarla sınırlı değildir. Kemik ile diğer dokuları etkilediği ve çok sayıda enzim sistemi ile ilişkiye girdiği bilinmektedir. Semptomatik ve radyolojik olarak belirgin unilateral diz OA' i olan 431 obez kadına 30 ay süreyle 2 x 100 mg/ gün doksisisiklin tedavisi uygulanmış ve eklem aralığındaki daralma etkisi incelenmiştir. 16 ve 30. Aylarda yapılan ölçümlerde, indeks dizde eklem aralığında daralmanın plaseboya göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Ancak aynı etki diğer dizde gösterilememiştir. Ayrıca doksisisiklin ağrı düzeyinde azalma oluşturmamıştır (72).

CS, eklem kartilajında en fazla bulunan GAG olup, tekrarlayan galaktozamin sulfat ve glukronik asit ünitelerinden oluşur. CS kıkırdak dokusunun en önemli ara maddesidir ve artiküler kıkırdağın elastikiyet fonksiyonlarında önemli rol oynar. Bir metaanalizde, CS veya plasebo verilen diz OA' li 755 hastayı içeren toplam 8 çalışma incelenmiştir. Sonuçta; CS' in ağrıyı azaltmada plasebodan daha etkili olduğu, kullanılan 800 mg ve 1200 mg' lık doz uygulaması arasında fark olmadığı ve etkisinin GS' a benzer olduğu rapor edilmiştir (73). Yine 300 diz OA' li hastada 2 yıl süreli 800 mg CS tedavisi ile eklem aralığında daralma plaseboya göre daha az bulunmuştur. Ancak aynı etki semptomlarda bulunmamıştır (74).

Eklem kartilajının doğal yapı elemanlarından olan GS, kartilajın devamlılığının sağlanmasında ve tamirinde önemli role sahiptir (5). Glukozamin sülfat, vücutta glukoz ve bir amininden üretilen basit bir moleküldür. Glukozamin (2-amino-2-deoksialfa-D-glukoz) mukopolisakkarit (75) ve kitinin gerekli bir bileşini olan bir aminosakkarid olup, kondrositlerin sentezlediği proteoglikanların ve glukozaminoglikanların yapımında kullanılır (76-78). Kitin dünya üzerinde en bol bulunan ikinci polimerdir ve yengeç, ıstakoz, karides, istiridye kabuklarından elde edilmektedir. Aynı zamanda sentetik yollardan da elde edilebilir (79).

Glukozamin hemen hemen tüm insan dokularında bulunur ama en yüksek konsantrasyonda karaciğer, böbrek ve kıkırdakta mevcuttur (79). Glikolipitler, glikoproteinler, glukozaminoglikanlar, hyaluronat ve proteoglikanlar gibi eklem yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bileşikler de dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin sentezi için en gerekli temel yapıtaşı glukozamindir (79,80). Glukozamin, hücreleri bir arada tutan interstisyel yapısal molekül olarak hücre zarının ve hücre yüzey proteinlerinin önemli bir komponentidir (81). Glukozamin, bir aminomonosakkarid olup eklem kıkırdağında glikozaminoglikanların bileşeni olarak osteoartrit progresyonunu düzenlemektedir (82). Glukozamin türevleri OA' in semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımı oral veya intramusküler yoldandır. Oral glukozamin sülfat barsaktan yaklaşık % 70 emilir ve böbrek yoluyla vücuttan atılır (83,84). Proteoglikanlar, merkezi bir protein çekirdeğe bağlı glukozaminoglikan ve oligosakkaritlerin çoklu zincirlerinden oluşan büyük makromoleküllerdir ve eklemden kıkırdak koruyucu, kaygan, visköz, elastik bir tabaka oluştururlar. İnsanda en yaygın glukozaminoglikanlar keratin sülfat, dermatan sülfat, heparin sülfat, kondroitin sülfat ve hyalüronik asiddir. Proteoglikanlar bir heksosamin (D-glukozamin ya da D-galakozamin) ve bir heksosuronik asidin (D-glucuronic acid, iduronic acid or L-galactose) oluşturduğu tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşur.

3 tip glukozamin türevi mevcuttur (77):

- 1- Glukozamin hidroklorür (glcN HCL)
- 2- Glukozamin sülfat (GS)
- 3- N-asetilglukozamin.

Bu glukozamin türevleri, genellikle kitinden türetilirler. Teorik olarak dışarıdan alınan glukozamin sülfat GAG ların yapısında olduğu için kondrosit dengesizliğini engeller, osteoartritik eklemde kırık hasarının ilerlemesini önler (76). Glukozamin sülfat, kimyasal olarak iyi tanımlanmış ve saf bir bileşik olup, insan vücudunda fizyolojik olarak bulunan doğal bir aminomonosakkarit glukozamin tuzudur. Glukozamin, kırık matriksindeki hyalüronik asit, kondroitin sülfat ve diğer makromoleküllerin biosentezinde substrat olarak görev alır (81). Glukozamin sinovyal sıvı ve kırık matriksindeki GAG' in normal bileşimi içine girdiği için kırık biyokimyasında önemli bir rol oynamaktadır (78). Dış kaynaklı proteoglikanların kırık hücreleri (kondrosit) tarafından sentezi için esansiyel substrat olduğunu ve bunların biosentezini arttırdığını göstermektedir (78,85-87). İnsan eklem kondrosit kültürlerinde nasetilglukozaminin, NO, cox-2 ve IL-6 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir (88).

Glukozamin sülfatın kırık anabolizmasını artırıcı etkileri kortikosteroidler tarafından oluşturulan fonksiyonel ve morfolojik kondrosit hasarı modellerinde de gözlenmiştir. Glukozamin sülfat, eklemi kayganlaştırıcı özelliğe ve kırık üzerinde besleyici etkilere sahip olduğundan, sinovyal sıvıda hyalüronik asidin biosentezi için sinovyal hücreler tarafından da kullanılır (76). Glukozamin osteoartritin patogenezinde rol alan NO, kolajenaz aktivitesi, IL-1 $\beta$  düzeyini, MMP aktivitesini azaltırken, peptidoglikan sentezini artırır (82,89).

GS kollojenaz ve fosfolipaz A2 gibi kırıkta hasara uğratan enzimlerin etkinliğini, lizozomal enzimlerin aktivitesini ve süperoksit radikallerinin oluşumunu da azaltmaktadır. Diğer taraftan, glukozamin sülfat nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak

prostaglandin sentezini baskılamadığı için daha güvenli bir profile sahiptir (78,90). GS için önerilen optimal doz 1500 mg / gündür. Oral olarak verilen GS iyi tolere edilir ve yan etkileri plaseboya göre daha fazla değildir. Yan etki gelişirse, geri dönüşlü gastrointestinal yan etkileri (epigastrik ağrı, diyare) görülür. Bununla birlikte deniz ürünleri alerjisi olanların (midye) glukozamin kullanması önerilmez (91).

Osteoartritli hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, GS tedavisi ile ağrıda azalma, mobilitede ve egzersiz toleransında artma olduğu bildirilmiştir (5). Avrupa’ da bağımsız olarak 13 hastanede yapılan bir araştırmada 318 OA’ li hastaya 6 ay süreyle verilen 1500 mg / gün GS tedavisinin ağrı ve fonksiyon üzerine etkisi asetaminofen veya plasebodan üstün bulunmuştur (92). İki bin beş yılında yapılan 2570 hastanın ve 20 kontrollü çalışmanın incelendiği güncel bir metaanalizde, glukozamin tedavisi ile anlamlı oranda ağrıda azalma ve fonksiyonel düzelme olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, etkinlik analizine sadece kör niteliği yeterli 8 çalışma alındığında, aynı etkiler gözlenmemiştir (91).

Glukozamin sülfatın eklem aralığındaki daralmaya etkisini değerlendiren çalışmalarda mevcuttur. İkiyüz oniki OA’ li hastaya 1500 mg GS verilerek yapılan bir çalışmada, eklem aralığında plaseboya göre anlamlı oranda daha az azalma tespit edilmiştir (93). Diğer bir çalışmada 202 diz OA’ li hastaya günlük 1500 mg dozda GS verilmiş ve 3 yıl süreyle eklem aralığındaki daralma takip edilmiştir. Bu süre sonunda glukozamin alan grupta anlamlı daralma gözlenmezken, plasebo alan grupta 0.19 mm azalma gözlenmiştir. Her iki grupta da, eklem aralığındaki değişim ile ağrının azalma derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (94).

Ayrıca yapılan hayvan çalışmaları GS’ ın kartilaj yıkımını yavaşlattığını göstermiştir (95). Bunun kıkırdağın daha fazla GAG ve PG yapması için uyarılması ve proteolitik enzimlerin inhibe edilmesi ile gerçekleştiği öne sürülmüştür. Ancak insanlara GS tedavisinin, eklem içindeki inflamatuvar sitokinlere, eklem yıkımını arttıran faktörlere etkisini ve kondroprotektif etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmamızda, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Temmuz 2008 – Temmuz 2010 tarihleri arasında, diz ağrı yakınması ile başvuran ve ACR kriterlerine göre primer diz OA' i tanısı alarak aşağıdaki çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan 40–70 yaş arası 44 hasta çalışmaya alındı. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı.

#### 3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) 40-70 yaş arası hastalar,
- 2) ACR' ye göre diz osteoartriti olanlar,
- 3) En az 6 aydır süren diz ağrısı olanlar,
- 4) Röntgende Kellegren-Lawrence evrelendirilmesine göre tedaviye alınacak dizin Evre 2-3 düzeyinde olanlar.

#### 3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) Alt ekstremitede geçirilmiş cerrahi
- 2) Son bir yıl içinde dize yönelik intraartiküler uygulama
- 3) Son bir yıl içinde fizik tedavi alanlar
- 4) Deniz ürünlerine alerjisi olanlar
- 5) Periferik ya da santral nörolojik hastalığı olanlar
- 6) Ciddi kardiyak bozukluğu olanlar
- 7) Kan şekeri regülasyonu yapılamayan diabetes mellituslu hastalar
- 8) Kooperasyon bozukluğu olanlar
- 9) Hamilelik ve emzirme döneminde olanlar
- 10) Son 1 ay içinde oral/IM steroid almış olanlar
- 11) Son 6 ay içinde ciddi diz travması olanlar

Bu kriterlere göre seçilen hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullandığı ilaçlar, dize yönelik travma hikayesi, sistemik hastalık varlığı sorgulanarak kaydedildi ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların ayakta anterio-posterior ve lateral olarak çekilen mukayeseli konvansiyonel diz grafileri çalışmaya kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi ve Kellgreen Lawrence radyolojik evrelemesine (KL) göre Evre 2-3 osteoartrit olan hastalar çalışmaya dahil edildi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kellegren-Lawrence radyolojik evrelemesi

Evre 0: Normal
Evre 1: eklem aralığında şüpheli daralma, osteofit olasılığı
Evre 2: Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma veya daralma olmaması
Evre 3: Orta derecede osteofit kesin daralma, bir miktar skleroz, deformite olasılığı
Evre 4: Geniş osteofit, belirgin daralma, şiddetli skleroz, kesin deformite

Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, çift kör klinik bir çalışma olarak planlandı. Yirmi iki hastadan oluşan grup 1 hastalara 6 ay boyunca Oral 1500 mg/gün glcN HCL ve 1200 mg/gün CS ile basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi, grup 2' ye ise 6 ay boyunca basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi verildi.

### 3.3. Tedavi Protokolü

Bu çalışmada değerlendirmeyi yapan araştırmacılar çalışmaya kördü. Yirmi iki hastadan oluşan grup 1 hastalara 6 ay boyunca Oral glcN HCL + CS ile basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol uygulandı. Yirmi iki hastadan oluşan grup 2' ye ise basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi verildi. 1. ve 2. Gruptaki hastaların sinovyal sıvı örnekleri için steril koşullarda uygun portallerden enjektör yardımıyla diz eklem sinovyal sıvısı alındı. Kan örnekleri antekubital bölgeden venöz kandan alındı. Hastaların başlangıç, kan ve sinovyal sıvı örneklerinde kıkırdak belirteçleri değer ölçümlerinin yapılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Hastaların 0. Ayında alınan sinovyal sıvı örnekleri ile birlikte klinik olarak diz VAS ağrı skoru ve WOMAC Osteoartroz indeksi ölçüldü. Tüm hastalar aylık poliklinik kontrolüne çağrıldı ilaç ve muayene kontrolleri yapıldı. 6. ay tamamlandıktan sonra poliklinik kontrolü yapılarak, hastaların sinovyal sıvı örnekleri için diz eklemi batikonla steril boyaması yapıldıktan sonra steril şartlarda uygun portallerden enjektör yardımıyla diz eklem sinovyal sıvısı alındı. Kan örnekleri antekubital bölgeden venöz kandan alındı. Hastaların başlangıç, kan ve sinovyal sıvı örneklerinde kıkırdak belirteçleri değer ölçümlerinin yapılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Ayrıca hastaların tekrar diz VAS ağrı skoru ve WOMAC Osteoartroz indeksi ölçüldü.

### 3.4. Değerlendirme Parametreleri

Tedavi öncesi ve sonrası hastalar aşağıdaki değerlendirme parametrelerine göre tedavi türüne kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi.



### **3.4.1. Diz Ağrısının Değerlendirilmesi (VAS)**

Tedavi Hastaların; istirahatte, yürüme esnasında ve günlük yaşam aktiviteler sırasında oluşan diz ağrısının değerlendirilmesinde 0-10 arası puanlandırılan Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (96).

### **3.4.2. WOMAC Osteoartroz İndeksi**

Osteoartritte hastalığa özgün sonuç ölçütleri, esas olarak ağrı, hareket kısıtlılığı, eklem sertliği ve işlevsel kayıplar gibi bulgular üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde hastalığa özgün ölçütlerin en çok bilineni ve en yaygın kullanılanı Western Ontario and Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)' dır (97). Üç bölümden (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon) ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir. Ağrı alt başlığı değerlendirilirken son 24 saat içinde hissettiği ağrı şiddeti sorgulanır. Sertlik alt parametresi için öncelikle sertlik hissi tanımlanır ve değerlendirilen eklem ya da eklemlerde son 24 saat içindeki 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 (97) (Tablo 6 ve Tablo 7).

**Tablo 6.** WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Osteoartrit indeksi

Ağrı	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli(3)	Çok şiddetli (4)
Yürümeyle					
Merdivende					
Gece yatakta					
İstirahatte					
Ayakta durmakla					
<b>Sertlik/ tutukluk</b>					
Sabah ilk yürüme sırasında					
Gün içinde uzanma, istirahat sonrasında					
<b>Fiziksel fonksiyon</b>					
Merdiven inme					
Merdiven çıkma					
Oturduğı yerden kalkma					
Ayakta durma					
Çömelme					
Düz zeminde yürüme					
Arabaya binme , inme					
Alışverişe gitme					
Çorap giyme					
Yataktan kalkma					
Çorap çıkarma					
Yatakta yatarken					
Banyoya girip çıkarken					
Otururken					
Tuvalete girip çıkarken					
Ağır ev işleri yaparken					
Hafif ev işleri yaparken					
Toplam skor					

**Tablo 7.** Likert Ağrı Skalası

Likert Ağrı Skalası				
0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli

### 3.4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm hastaların başlangıç ve 6 ay tamamlandıktan sonra alınan serum ve sinovyal örneklerin biyokimyasal kıkırdak belirteç değerleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Alınan kan ve sıvı örnekleri 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Elde edilen örnekleri çalışılncaya kadar  $-80\text{ C}^0$  'de muhafaza edildi. Çalışma günü serum ve sinovyal sıvı örnekleri, biyokimyasal parametreler kıkırdak yıkım belirteç seviye durumları değerlendirmek üzere çözdürüldü. Çalışılmadan önce örnekler santrifüj edildi ve sedimantasyona izin vermek için en az 30 dakika bekletildi. Serum ve sinovyal sıvı CTX-II ölçümü için, IDS (Immunodiagnostic Sytems) Serum Pre-Clinical CartiLaps® ELISA kiti (IDS Ltd, Tyne & Wear, United Kingdom ) üretici önerilerine uygun şekilde kullanıldı. Serum ve sinovyal sıvı CII ölçümü için, Collegen Type II ELISA kiti üretici önerilerine uygun şekilde kullanıldı. CartiLaps® ELISA yöntemi, monoklonal antikorların serum ve sinovyal sıvı CTX-II parçacıklarına ya da biyotinize edilmiş sentetik peptidlerin, mikrotitre tablasının yüzeyine bağlanması esasına dayanır.

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 11,5 (SPSS for Windows 11.5, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımlarını değerlendirmek için Chi-square testi kullanıldı. Gruplardaki verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında non-parametrik testler kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında bağımsız Mann Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için Wilcoxon testi kullanıldı. Değerler median  $\pm$  standart deviasyon, minimum ve maksimum olarak verildi. İstatistiksel olarak  $p<0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Temmuz 2008 - Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran, ACR ölçütlerine göre bilateral diz OA' i tanısı almış, 40-70 yaş arası, 44 hasta çalışmaya alındı. 22 kişilik grup 1 hastalara 6 ay boyunca oral glcN HCL + CS ile basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi, 22 kişilik II. hasta grubuna ise 6 ay boyunca basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi verildi. Grup 1' de 7 erkek (% 31,8), 15 kadın (% 68,2) olmak üzere toplam 22 hasta yer aldı. Minimum yaş 40, maksimum yaş 63 olup ortalaması 50,5 idi. Hastaların VKI minimum 23, maksimum 37,4 olup ortalama değer 30,5 idi. Radyolojik olarak K&L sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde, evre 2' de 8 hasta (% 36,4), evre 3' de 14 hasta (% 63,6) yer aldı.

Basit ve uygun ev egzersiz progtamı ile parasetamol verilen grup 2' de 13 kadın (% 59,1), 9 erkek (% 40,9) olmak üzere, toplam 22 hasta yer aldı. Minimum yaş 40, maksimum yaş 67 olup ortalama yaş 53,5 idi. Hastaların VKI minimum 19,8 maksimum 39,6 olup ortalama değer 32,4 idi. Radyolojik olarak K&L sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde evre 2' de 7 hasta (%31,8 ), evre 3' de 15 hasta (% 68,2 ) yer aldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların Demografik Özellikleri (Mann-whitney –U test), (\*Chi-square test)

	<b>I. Grup (n:22) n (%) (ort±SD),</b>	<b>II. Grup (n:22) n (%) (ort±SD)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	50,5 ± 6,2 (40-63)	53,5 ± 7,6 (40-67)	0,431
<b>Cinsiyet</b> <b>Erkek</b> <b>Bayan</b>	7 15	9 13	0,531*
<b>Boy (cm)</b>	161 ± 9,4 (150-188)	162 ± 4,4 (155-172)	0,972
<b>Kilo (kg)</b>	81 ± 11,8 (62-115)	84,5 ± 13,2 (56-108)	0,934
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,5 ± 3,8 (23-37,4)	32,4 ± 5,8 (19,8-39,6)	0,549
<b>K&amp;L skoru</b> <b>Evre 2</b> <b>Evre 3</b>	3 ± 0,4 (2-3) 8 14	3 ± 0,2 (2-3) 7 15	0,753

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 ve biyokimyasal açıdan değerlendirilerek bulguları kaydedildi. Her iki gruptaki hastaların tedaviye başlamadan önce istirahat, aktivasyon ve yürüme esnasında hissettikleri ağrı şiddeti klinik olarak VAS ve WOMAC (ağrı, tutukluk, total) skorları ile belirlendi. Biyokimyasal değerlendirmede kıkırdak yıkım metabolizmasındaki etkiyi gözlemlemek için tüm hastalardan alınan serum ve sinovyal örneklerinde kıkırdak yıkım ürünleri Collagen Type II (CII) ve C-terminal telopeptides of type II collagen (CTX-II) düzeyleri çalışıldı.

Grup 1 tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 9' de görülmektedir.

**Tablo 9.** Grup 1 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirmesi (Wilcoxon test)

	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b>P değeri</b>
<b>VAS</b>	7 ± 0,9 (5-8)	4,5 ± 1,8 (2-9)	0,001
<b>WOMAC</b>	60 ± 10 (43-81)	45,5 ± 15,6 (31-77)	0,001
<b>Serum CII</b>	4,7 ± 7,1 (1-35)	3,6 ± 5,9 (0,9-24,3)	0,733
<b>Sinovyal CII</b>	3,2 ± 5,1 (1,2-19,2)	3,5 ± 13,8 (1,8-64,5)	0,291
<b>Serum CTX-II</b>	111,5 ± 60,9 (50-258)	80 ± 120 (40-563)	0,178
<b>Sinovyal CTX-II</b>	113 ± 123,2 (8-465)	91,5 ± 152,9 (3-550)	0,673

Grup 2 tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 10' da görülmektedir.

**Tablo 10.** Grup 2 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirmesi (Wilcoxon test)

	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b>P değeri</b>
<b>VAS</b>	6 ± 1,2 (4-9)	7 ± 1,5 (4-9)	0,922
<b>WOMAC</b>	63,5 ± 11,2 (41-81)	65 ± 13,1 (39-81)	0,715
<b>Serum CII</b>	1,6 ± 2,1 (0,8-8,4)	1,4 ± 1,9 (0,8-9,3)	0,330
<b>Sinovyal CII</b>	2,4 ± 4,7 (1-19,5)	2,8 ± 5,7 (2-19,6)	0,017
<b>Serum CTX-II</b>	85 ± 76,2 (38-375)	80 ± 69,8 (18-318)	0,614
<b>Sinovyal CTX-II</b>	76,5 ± 146,8 (3-493)	94 ± 136,7 (13-513)	0,709

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik özellikleri karşılaştırıldığında, grup 1' in tedavi öncesi tedavi sonrası VAS ve WOMAC skoru dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1' de VAS ağrı skoru ve WOMAC ağrı, tutukluk, total skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı ( $p<0.001$ ). Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal değerlendirilmesi karşılaştırıldığında Grup 2 de sinovyal CII değeri dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11.** Hastaların Gruplar Arası Karşılaştırılması (**Mann-whitney –U test**)

	<b>I. Grup</b>	<b>II. Grup</b>	<b>P değeri</b>
<b>VAS</b>	Öncesi: $7 \pm 0,9$ (5-8)	Öncesi: $6 \pm 1,2$ (4-9)	0,178
	Sonrası: $4,5 \pm 1,8$ (2-9)	Sonrası: $7 \pm 1,5$ (4-9)	0,001
<b>WOMAC</b>	Öncesi: $60 \pm 10$ (43-81)	Öncesi: $63,5 \pm 11,2$ (41-81)	0,647
	Sonrası: $45,5 \pm 15,6$ (3-77)	Sonrası: $65 \pm 13,1$ (39-81)	0,003
<b>Serum CII</b>	Öncesi: $4,7 \pm 7,1$ (1-35)	Öncesi: $1,6 \pm 2,1$ (0,8-8,4)	0,012
	Sonrası: $3,6 \pm 5,9$ (0,9-24,3)	Sonrası: $1,4 \pm 1,9$ (0,8-9,3)	0,003
<b>Sinovyal CII</b>	Öncesi: $3,2 \pm 5,1$ (1,2-19,2)	Öncesi: $2,4 \pm 4,7$ (1-19,5)	0,124
	Sonrası: $3,5 \pm 13,8$ (1,8-64,5)	Sonrası: $2,8 \pm 5,7$ (2-19,6)	0,796
<b>Serum CTX-II</b>	Öncesi: $111,5 \pm 60,9$ (50-258)	Öncesi: $85 \pm 76,2$ (38-375)	0,076
	Sonrası: $80 \pm 120$ (40-563)	Sonrası: $80 \pm 69,8$ (18-318)	0,681
<b>Sinovyal CTX-II</b>	Öncesi: $113 \pm 123,2$ (8-465)	Öncesi: $76,5 \pm 146,8$ (3-493)	0,518
	Sonrası: $91,5 \pm 152,9$ (3-550)	Sonrası: $94 \pm 136,7$ (13-513)	0,953

Gruplar arası karşılaştırmada ise, tüm WOMAC parametrelerinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). İki grup karşılaştırıldığında bu anlamlı fark grup 1 lehine anlamlı bulunup, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulundu ( $p<0.001$ ). Her iki tedavi grubundaki hastaların VAS değerlendirildi. Tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında her iki grupta tedavi sonrasında grup 1 VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardı ( $p<0.001$ ). Oral glcN HCL + CS tedavisinin antiinflamatuvar etkilerini değerlendirmek için hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serum ve sinovyal örneklerinde kıkırdak mediyatör düzeyleri CII ve CTX-II bakıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından sadece serum CII düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Osteoartrit (OA), sıklıkla yaşlı popülasyonda görülen, eklem kartilajında erozyon, osteofitik oluşumlar, subkondral skleroza yol açan ve dünyada en yaygın görülen artrit formudur (1-3). Vücutta birçok eklemi etkileyebilmesine rağmen yük taşıyan eklemlerin OA' i daha fazla özürüllüğe neden olmaktadır. Özellikle OA' e bağlı diz ağrısının, yaşlılarda en sık görülen fiziksel özürüllük nedeni olduğu belirlenmiştir (98,99). Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak OA' in görülme sıklığı artmakta ve bu durum sosyal ve ekonomik sıkıntıları da beraberinde getirmektedir.

Osteoartrit tedavisinde amaç; ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığı azaltmak aynı zamanda kıkırdak hasarındaki ilerlemeyi yavaşlatmaktır. Bu amaçla nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Osteoartritin farmakolojik tedavisinde ise başlıca semptomatik ilaçlar kullanılmaktadır. Semptomatik ilaçlar ağrıyı azaltıp, eklem fonksiyonunu arttırırlar. Sıklıkla kullanılan ilaçlar basit analjezikler ve SOAİİ' lardır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların etkilerinin hızlı başlayıp kısa sürmesi ve gastrointestinal, renal ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkilerinin olması sebebiyle araştırmacıların gözleri daha çok semptomatik yavaş etkili ve hastalık modifiye edici ilaçlara çevrilmiştir (5).

Osteoartrite bağlı eklem hasarını önlemek amacıyla uzun süredir çalışmalar sürdürülmektedir. Bu süreçte daha çok kartilaj yıkımının altında yatan mekanizmalar üzerinde durulmakta ve etkin farmakolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda bitkisel kaynaklı olup, belli farmasötik etkileri olan ve giderek kullanımları yaygınlaşan nutrasötik adlı yeni bir sınıf tedavi yöntemi ortaya çıkmıştır. Osteoartritli hastalarda tedavi amacıyla kullanılan nutrasötik ajanların başında GS ve CS gelmektedir (100).

Eklem kartilajının doğal yapı elemanlarından olan Glukozamin, vücutta glukoz ve bir amininden üretilen basit bir moleküldür (5). Ana fizyolojik görevi; eklemlerde, kartilajın temel yapı taşlarından olan GAG' ın üretimini uyarmasıdır (6). Hayvan çalışmalarında GS' ın kartilaj yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir (95). Glukozaminin kartilaj yıkımını orta vadede yavaşlattığı kabul edilse bile, bu bulgunun klinik anlam ve önemi henüz bilinmemektedir. CS, eklem kartilajında en fazla bulunan GAG olup, tekrarlayan galaktozamin sulfat ve glukronik asit ünitelerinden oluşur. Kondroitin sülfat kıkırdak dokusunun en önemli ara maddesidir ve artiküler kıkırdağın elastikiyet fonksiyonlarında önemli rol oynar.

Glukozamin ve kondroitin sülfat ülkemizde, diğer pek çok ülkede olduğu gibi ilaçtan daha çok besin desteği olarak kabul görmektedir. Farklı ticari formlarda birçok ürün olgular tarafından reçetesiz alınabilmekte, sıklıkla bilinçsiz kullanılmaktadır. Bununla birlikte, epeyce güvenli olmaları nedeni ile standart OA tedavisine destek olarak hekimler tarafından da önerilmektedir. Son 10 yıllık literatür bilgilerinin ışığında, glukozamin ve kondroitin sülfatın OA tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği ile birlikte seyrek de olsa yan etki profilleri ile ilgili bir değerlendirme yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir kısmında, çalışma suresinin kısa olması, farklı ticari formların kullanılması ve diğer metodolojik farklılıklar nedeni ile birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Ancak son birkaç yıl içinde yapılan çok-merkezli, geniş olgu grubunu içeren ve uzun süreli bazı çalışma sonuçlarına göre, glukozamin ve kondroitin sülfatın orta ağır şiddette OA tedavisinde semptomları gidermede etkili olduğunu söylemek mümkündür.

Bu çalışma, hastalarda tedavi amacıyla kullanılan nutrasötik ajanların başında gelen Glukozamin ve CS kombinasyon tedavisinin oral alımında diz OA' inde ağrı, fonksiyonel durum, kartilaj dejenerasyonu ile ilişkili serum ve sinovyal sıvıda bulunan Collagen Type II (CII) ve C-terminal telopeptides of type II collagen (CTX-II) düzeylerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Temmuz 2008 - Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran, ACR kriterlerine göre bilateral diz OA' i tanısı alan ve 44 hasta çalışmaya alındı. Hasta gruplarından ilkinde 6 ay süreyle oral Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin Sülfat, basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol tedavisi, ikinci gruba ise basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol tedavisi uygulandı. Uygulanan tedavilerin ağrı ve fonksiyonel durum üzerine olan etkinliğini değerlendirmek amacıyla VAS ve WOMAC (ağrı, tutukluk, total) parametreleri TÖ ve TS değerlendirildi. Yine hastaların serumlarında ve sinovyal sıvılarında CII ve CTX-II düzeyleri TÖ ve TS ölçülüp kırıldak yıkımı belirteçlerine bakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, vücut kitle indeksi, radyolojik evreleme ve tedavi öncesi ağrı ve fonksiyonel durum parametreleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu bulgular çalışmamızın standardizasyonu açısından olumludur.

VAS, ağrı düzeyini belirlemede çok yaygın kullanılan bir değerlendirme yöntemidir (96). Biz de çalışmamızda uygulanan tedavilerin ağrı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla VAS ile ağrıyı değerlendirdik. Çalışmamızın sonucunda, oral glcN HCL ve CS, basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı tedavisi uygulanan grupta, gerekse basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı uygulanan grupta değerlendirmeye alınıp grup 1' de tüm VAS düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası iyileşme bulunurken, gruplar arası karşılaştırmada ise bu fark grup 1 lehine olduğu görüldü.

Glukozamin sülfat tedavisinin OA'deki ağrı üzerindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla da pek çok çalışma yapılmıştır. Avrupa' da 2005 yılında bağımsız olarak 13 hastanede yürütülen, Herrero-Beaumont ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 318 OA'li hastaya 6 ay süreyle 1500 mg/gün oral GS tedavisi verilmiş ve ağrı üzerine glukozaminin etkisinin asetaminofen veya plasebodan daha üstün olduğu bulunmuştur (92).

Marti-Bonmati L. ve arkadaşları tarafından yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, toplam 16 hasta GS ve kontrol grubuna ayrılarak GS' in ağrı üzerine olan etkileri VAS ile değerlendirilmiş. Tedavi sonrası GS verilen grupta iyileşmenin olduğu görülmüştür (101).

Yine Dudek A. ve ark. diz veya kalça OA' li 50 hastada oral GS tedavisinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada VAS' a göre 35 hastada yani hastaların % 74' ünde anlamlı iyileşme saptanmıştır (102).

Oral GS tedavisinin OA'deki etkinliğini değerlendirmeye yönelik olarak Tovvheed ve arkadaşları tarafından 20 kontrollü çalışma ve 2570 hastanın incelendiği metaanalizde, glukozamin tedavisi ile anlamlı oranda ağrıda azalma olduğu sonucuna varılmıştır (91).

Diğer bir metaanalizde OA 'de glukozamin tedavisi ile ilgili iyi dizayn edilmiş 6 çalışma incelenmiş ve glukozaminin ağrı üzerine az ya da orta düzeyde etkili olduğu rapor edilmiştir (103).

Bu çalışma sonucunda, oral glcN HCL ve CS tedavisinin diz OA' indeki ağrı parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirdiğimizde; glcN HCL ve CS tedavisinin ağrı üzerine etkili olduğunu saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle benzer şekilde glcN HCL ve CS tedavisinin ağrı parametreleri üzerindeki olumlu etkilerini destekler niteliktedir.

Günümüzde OA'e özgün klinik değerlendirmede en yaygın kullanılanı Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)' dir. Biz de çalışmamızda her iki gruptaki hastaların klinik ve fonksiyonel değerlendirmesi için WOMAC skalası kullandık (97). Tedavi sonrasında her iki gruptaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile gruplar arası karşılaştırıldığında oral glcN HCL ve CS tedavisi alan grup 1' de anlamlı düzeyde iyileşme saptanırken, tedavi seçeneklerinin grup 1 lehine olduğunu göstermektedir. GS ve CS ' in WOMAC skorları üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar daha sınırlıdır.

R. Hughes ve ark. 2002 yılında yaptığı 80 hastadan oluşan çalışmada, GS ve plasebo tedavisi 6 ay boyunca uygulanmıştır. Klinik değerlendirme için hastalar takip süresi boyunca 0, 4, 12, 24. haftalarda olacak şekilde WOMAC' la değerlendirilmiş ancak herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (104).

Dudek A. ve ark. 2007 yılında diz veya kalça OA'i olan 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada, 8 hafta boyunca hastalara oral GS tedavisi verilmiş ve hastalar TÖ, 4. hafta, TS olmak üzere 3 kez WOMAC ile değerlendirilmişlerdir. WOMAC Skalasma göre toplam 38 hastada (% 80) anlamlı iyileşme saptanmıştır (102).

Boston Üniversitesi'nden S.C.Vlad ve arkadaşları, ACR içinde 1999-2005 arası dönem, EULAR içinde 2001-2004 arası dönem ve OARSI içinde 1999-2005 döneme ait makale, özet ve değerlendirme yazılarını incelemişler, Araştırmalar sponsorluk sağlanmış ve sağlanmamış olarak gruplandırılmıştır. Onbir sponsorlu araştırmada, etki büyüklükleri 0.47 olurken, 4 sponsorsuz araştırmada bu sadece 0.05 olmaktadır. Glukozamin hidroklorür ile yapılan deneylerde etki büyüklüğü çok düşük iken (0.06), glukozamin sülfat ile alınan sonuçlarda (0.44) anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Yayınlar kontrol edildiğinde dikkat çeken diğer bir husus, araştırma bulgularının yayın yılı ile ilgilidir. Araştırmaların yayınlanmış olduğu her 10 yıl için (1980'ler, 1990'lar ve 2000'ler) etki büyüklüğü ortalama olarak %26 düşmektedir. Hemen hemen bütün araştırmalarda 1500 mg glukozamin günde 3'e bölünerek alınmıştır. Bu araştırmaların değerlendirilmesi sırasında 3 temel sonuç elde edilmiştir (105).

- 1- Glukozamin hidroklorür kullanılan araştırmalarda istatistiksel olarak 0'dan pek farklı olmayan bir etki gözlenmiştir. Bu nedenle glukozamin hidroklorürün ağrı üzerinde hiçbir etki yapmadığı ve preparat üzerinde ileride yapılacak araştırmaların herhangi bir yararlı sonuç vermeyeceğı görölmüştür.
- 2- Sponsorlu firma katılımlı araştırmalarda etki büyüklüğü daha yüksek olarak saptanmıştır.
- 3- Osteoartritli diz ağrısı üzerindeki GS nin etki büyüklüğü 0.44 olarak sonuçlanmakta ama araştırmalar arasında heterojenite görüldüğünden sonuçlar açısından farklılıklar ortaya çıkmaktadır (105,106)

Bir diğer araştırma, Ulusal Sağlık Enstitüleri sponsorluğundaki glukozamin/kondroitin artrit araştırmaları (GAIT) dır. Diz OA'sında 6 ay süreyle, çok merkezli, çift kör yapılan çalışmada, plasebo ile glukozamin hidroklorür (günde 3 kez 500 mg), kondroitin sülfat (günde 3 kez 400 mg) ve glukozamin kondroitin kombinasyonları ile selekobsib (günde 200 mg) sonuçları karşılaştırılmıştır. 24 hafta sonunda her 3 grupta da diz ağrılarında yaklaşık %20 oranında iyileşme gerçekleşmiştir. Kondroitin sülfat, glukozamin hidroklorür, plasebo grupları arasında sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (106).

Glukozamin sülfatın diz OA' inde WOMAC skorları üzerindeki etkinliğı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili gözökmekle birlikte bizim sonuçlarımız glcN HCL ve CS 'in etkinliğini desteklemektedir.

Richy ve ark. osteoartritli dizlerde yaptıkları bir çalışmada glukozamin ve kondroitinin etkinliklerini kıyaslamışlardır. Sonuçlar VAS, WOMAC, mobilite, eklem hareket açıklığı baz alınarak değerlendirilmiştir. Her iki ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren bulgular saptanmıştır. Her iki ajan arasında semptomatik etkinlik açısından farklılık bulunamamıştır (73)

Sawitzke ve ark. glukozamin ve kondroitin' in kondroprotektif etkinliğini araştıran bir çalışmada diz eklemi osteoartritli hastaları (1) glukozamin grubu, (2) kondroitin sülfat grubu, (3) glukozamin - kondroitin sülfat grubu, (4) selekoksib grubu, (5) plasebo grubu olmak üzere 5 gruba ayırmışlardır. İki yıllık tedavi sonrasında hastaların dizleri Kellgren-Lawrence osteoartrit derecelendirme skoru kullanılarak radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Grade 2 olan hastaların grade 3 olan hastalara göre tedaviye daha etkin cevap verdiğinin radyolojik olarak gösterildiği bildirilmiştir. Glukozamin uygulanan grupta hem grade 2 hem de grade 3 hastalarda diğer gruplara kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Glukozamin grubunda Grade 2 hastalarda gerileme sağlanırken grade 3 hastalarda hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmemiştir. Hastaların diz eklem mesafelerinin değerlendirilmesinde ise, Glukozamin grubunda eklem aralığının daha iyi korunduğu, grade 2 hastalarda eklem mesafesinin arttığı gösterilmiştir. Grade 3 hastalarda eklem aralığında daralma olmakla birlikte diğer gruplara kıyasla progresyonun daha yavaş olduğu bildirilmiştir (107).

Scotto ve ark. glukozaminin insan kondrosit hücreleri üzerine etkilerini invitro olarak kondrosit hücre kültürlerinde incelemişlerdir. Kondrosit hücre kültürlerinde IL-1 $\beta$  uygulaması ile glukozamin uygulaması sonrasında IL-1 $\beta$ ' nın uygulanması arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. IL-1 $\beta$  uygulaması sonrasında MMP' ların gen ekspresyonunda belirgin artma olduğu, ancak IL-1 $\beta$  uygulaması öncesinde glukozamin uygulanan grupta MMP gen ekspresyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir (108)

OA tanısında, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, prognozda ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilen birçok biyokimyasal belirteç mevcuttur (23). Biyokimyasal belirteçlerde radyografik değerlendirmeden daha kısa sürede değişiklik izlenebildiğinden tedavi etkinlik takibinde değerlidirler. Yukarıda belirtilen çalışmalarda da bahsedildiği gibi glcN HCL ve CS kıkırdak homeostazında ve sinovyal enflamasyon baskılanmasında etkili olduğu söylenmiştir. Buna karşın, oral glcN HCL ve CS kombinasyonun etkinliğini saptamak amacıyla; serum ve sinovyal sıvılarda CII ve CTX-II belirteçleri ilk kez bu çalışmada kullanılmıştır.

Tip II kollajen, eklem kıkırdağının en önemli yapısal elemanıdır. OA patofizyolojisindeki temel olay tip II kollajen ağının hasarındır. Bu nedenle, OA'ya duyarlı ve özgül biyokimyasal belirteçlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan araştırmalar tip II kollajen üzerinde yoğunlaşmıştır (111).

OA söz konusu olduğunda eklem sıvısının incelenmesi daha net sonuçlar verebilir. Bazı maddeler dolaşıma girmeden önce lenfatik sistemde veya eklem içinde yıkıma uğradığından serum değerleri yanlış yorumlara neden olabilir. Sinovyal sıvı analizinin dezavantajları eklem sıvısının daha zor elde edilmesi ve incelenen maddelerin konsantrasyonunun eklemdeki hacim akışına bağlı olarak değişmesidir. Oysa serum sinovyal sıvıya göre rölatif olarak daha sabit miktarda olup lokal eklem sıvısı akışından bağımsızdır (109,110). Çalışmamızda özellikle bu yüzden serum analizleri ile birlikte eklem effüzyonu olmayan tüm hastalarda sinovyal sıvı analizleri yapıldı.

Lohmander ve ark. yaptığı çalışma, sinoviyal sıvıda CTX-II ölçümü kullanılan ilk klinik çalışmadır (112). Bu çalışmaya diz OA, akut menisküs lezyonu ön çapraz bağ rüptürü ve akut pirofosfat artriti olan hasta grupları ve sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu dahil edilmiş ve diz OA, akut pirofosfat artriti ve menisküs- bağ lezyonu gruplarının CTX-II seviyeleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca akut artrit ve menisküs lezyonu grubunu takibinde uygun tedavilerden sonra CTX-II seviyesinin düştüğü de gösterilmiştir. Diz OA'sı olan grupta radyolojik evre ile sinoviyal sıvı CTX-II seviyesi arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda oral glcN HCL ve CS verilen grup 1 ve verilmeyen grup 2' nin serum ve sinovyal sıvı kıkırdak yıkım belirteçleri olan CII ve CTX-II sonuçlarının istatistiksel olarak TÖ ve TS fark bulunmayıp ayrıca gruplar arası karşılaştırmada da fark bulunmadı.



Osteoartritin semptomatik tedavisinde bugüne kadar önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen, hastalık modifiye edici veya kondroprotektif olarak bilinen tedaviler halen gelişme aşamasındadır. Yeni potansiyel ajanlar ile ilgili araştırmaların çoğu pre-klinik aşamdadır, klinik çalışmaların verileri ise kesin sonuçlara varmak için henüz yeterli değildir.

Bu çalışma, nutrasötik ilaç alan hastaların, karşılaştırmalı olarak hastalığı modifiye edici bir ilaç olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızın sonuçları, oral glcN HCL ve CS verilen grubun diz OA' klinik düzeyde etkili olduğunu göstermiştir. Ancak kondroprotektif etkiler göz önüne alındığında iki grup arasında bir fark saptanmamıştır.

Oral Glukozamin sülfatın ve Kondroitin sülfatın kondroprotektif etkilerini değerlendirmeye yönelik literatürde oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Gerek çalışma sonuçlarımız gerekse bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları GS ve CS' in kondroprotektif etkilerini destekler nitelikte olmamakla birlikte, kullanılan metodolojik yöntemlerin farklılığı ve GS' in eklem aralığındaki daralmaya olumlu yönde etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar (93,94) göz önüne alındığında GS ve CS' in kondroprotektif etkilerini incelemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. Bu sonuç ve literatürden elde edilen veriler doğrultusunda oral GS ve CS' in kısmen hastalığı modifiye edici bir ajan olduğu kanısındayız.

Halen diz OA' inde hastalığı modifiye edici etkileri kanıtlanmış farmakolojik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Buna paralel olarak diz OA' inde farklı tedavi protokollerinin kondroprotektif etkilerini değerlendirmeye yönelik geniş hasta serisi içeren, metodolojik olarak iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 40-70 yaş arası diz OA' li hastalarda, oral Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin Sülfat, basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol tedavisi ve basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol uygulamalarının antiinflamatuvar ve kondroprotektif etkinliği karşılaştırıldı. Tedavi uygulamalarının TÖ ve TS' sında VAS, WOMAC, serum ve sinovyal sıvı kıkırdak yıkım mediyatörleri üzerine olan etkileri değerlendirilerek şu sonuçlar elde edildi.

1. Grup 1' de VAS ağrı skoru parametrelerinde tedavi sonrasında grup içinde anlamlı düzelme izlendi ( $p < 0.001$ ). Gruplararası karşılaştırmada anlamlı bir düzelme Grup 1 lehine idi.

2. Oral glcN HCL ve CS ile basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ve parasetamol tedavisi alan grup 1 ve basit ve uygun hareketlerden oluşan ev egzersiz programı ile parasetamol tedavisi alan grup 2 değerlendirmesinde kullanılan WOMAC ağrı, tutukluluk, total skalasmda tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında Grup 1'de anlamlı değişiklik saptanırken ( $P < 0.001$ ), gruplararası karşılaştırmada anlamlı düzeyde istatistiksel değerlendirme ortaya çıktı.

3. TÖ ve TS döneminde alınan serum ve sinovyal sıvı örneklerinde çalışılan kıkırdak yıkım belirteçlerinden CII ve CTX-II düzeyleri değerlendirildiğinde, ikinci grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da sadece serum CII düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi (grup: 1,  $p < 0.05$ ; grup:2,  $p < 0.01$ ).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda oral Glukozamin Hidroklorür ve Kondroitin tedavilerinin ağrı, fonksiyonel durum açısından benzer etkinliğinin olduğu, ancak kartilaj degenerasyonunda rol oynadığı düşünülen kıkırdak belirteçleri üzerinde ve kondroprotektif etki açısından ise tedavisinin etkisiz olduğu kanısındayız. Sonuç olarak diz OA' deki bütün tedavi protokollerinde yer alan oral glcN HCL ve CS tedavisinin ise alternatif bir tedavi seçeneği olarak tercih edilebileceğini düşünüyoruz. Ancak Glukozamin ve Kondroitin sülfat' ın antiinflamatuvar, kondroprotektif etkinliği ve kıkırdak dejenerasyonu ile ilgili daha geniş hasta sayısı içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## 7. 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. İç: 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. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar, *Galenos Aylık Tıp Dergisi* 2006; 114: 17-24.
6. Murray M, Pizzorno *Pharmacology of Natural Medicine.* S. 761-765.
7. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(2): 129-38.
8. Bozkurt M, Yılmaz E, Atlıhan D, Tekdemir İ, Havıçcıoğlu H, Günel İ. The proximal tibiofibular joint: an anatomic study. *Clin OrthopRelat Res.* 2003 Jan.; 406: 136-140.
9. Ege R. Diz Anatomisi. İç: Ege R, editör. *Diz sorunları.* 1998; 27-54; S.353-71.
10. Çimen A: *Anatomi.* Uludağ Üniversitesi Basımevi 1994
11. Arıncı K. *İnsan Anatomisi,* Urban-Schwarzenberg Yayınevi 1985; Cilt 2: 298-308.
12. Magee DJ: *Orthopedic Physical Assesment.,* Saunders, Fourth Edition, 2002
13. Dlabach JA. Nontravmatik soft tissue disorders. *Cambell's operative orthoepedics surgery.* 2003; 885-904.
14. Arıncı K. *Anatomi.* 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. İç: Sandoğan M, editör. *Osteoartrit.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.S. 29-34.
17. Wollheim FA: *Pathogenesis of osteoarthritis, içinde Rheumatology,* Mosby, 2003
18. Tune N: *Romatizmal Hastalıklar.* Hacettepe Taş Yayıncılık, 3. baskı, Ankara, 1994

19. Todd P, Stitik, Patrick M, Foye, Doreen, Stiskal, Robert R, Nadler Osteoartrit. İç: De Lisa J. A, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Dördüncü Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.S.765-786.
20. McCarty: Arthritis and allied conditions, Lea&Febiger,1985
21. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? J Rheumatol 1994; 21:181-183
22. Dennison E, Cooper C. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. 3rd ed. Edinburgh: Mosby, 2003:1781-1791.
23. Karaaslan Y. Ed.: Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000
24. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. Am J Phys Med Rehabil. 2006; 85: 2-11.
25. 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.
26. Göksoy T, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İç: Cerrahoğlu L, Kokino S, editör. Osteoartrit. Yüce Yayınları; 2002. S.379- 405.
27. Durmuş D., Topal T., Korkmaz A Osteoartritin Patogenezinde Yeni Faktörler Romatoloji Tıp Rehab.2007;18(4):163-168.
28. Babaoğlu Ü. S., Evcik D. Osteoartrit Etiyopatogenezi, Galenos aylık tıp dergisi 2006; 114:13-164.
29. Araşıl T, Gök H, Yavuzer G. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.
30. Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 641-6.
31. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Christgau S, Christiansen C et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. Arthritis Rheum. 2004; 50: 2471-8.
32. Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3: 346-56.
33. Chevalier X, Conrozier T. Biological markers for osteoarthritis: an update. Joint Bone Spine 2005; 72: 106-9.

34. Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 953-68.
35. Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2613-24.
36. Gineyts E, Mo JA, Ko A, Henriksen DB, Curtis SP, Gertz BJ et al. Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 857-61.
37. Sharma L, Kapoor D: Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Current Opinion in Rheumatology* 2006; 18: 147-156.
38. Hooper MM, Holderbaum D, Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: 2227-2255.
39. Tuna N (Ed.): *Elektroterapi*, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi 2001
40. Goldberg V.M., Kettelkamp D. B., Colger R. A.: *Osteoarthritis of Knee*. In; Moskowitz R. W., Howell D. S., Goldberg V.M., Mankin H.J (Ed.). *Osteoarthritis (Second Ed)*. WB. Saunders Comp USA, 1992
41. Kutsal Y. G. Kara M. *Diz Osteoartriti*. İç: Sandoğan M, editör. *Osteoartrit*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.S.149- 61.
42. Aksu K, *Osteoartrit*. İç: Doğanavşargil E, Gümüşiş G, editör. *Klinik Romatoloji*. İzmir: Güven Kitabevi; 2003; 1.Baskı S. 617-635.
43. Greenspan A: *Orthopedic Radiology*, Third edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000
44. Atay M. B, *Osteoartrit*. İç: Beyazova M, Gökçe K.Y, editör. *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000.S. 1805-1836.
45. 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.

46. Rene J, Weiberger B, Mazucca SA, et al: Reduction of joint pain in patients with knee osteoarthritis who have received monthly telephone calls from lay personnel and whose medical treatment regimens have remained stable. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 511-515
47. Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis JT et al: Knee bracing for medial compartment osteoarthritis: Effects on proprioception and postural control. *Rheumatology* 2001; 40: 285-289
48. Özge Ardiçoğlu, Salih Özgöçmen: Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu, içinde *Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2004
49. Christensen R, Astrup A, Bliddal H: Weight loss: the treatment choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis and Cartilage* (2005) 13: 20-27
50. Rjeski WJ, Focht BC, Messier SP: Obese older adults with knee osteoarthritis: Weight loss, exercise and quality of life. *Health Psychology* 2002; 21(5): 419-426
51. Lozada Carlos J. Osteoartritin Tedavisi. İç: Araşıl T, editör. *Kelley Romatoloji*. S. 1528-1540.
52. Cushnaghan J, McCarthy C, Dippe P: Taping the patella medially: A new treatment for osteoarthritis of the knee joint? *BMJ* 308: 753-755, 1994
53. Leslie M: Knee osteoarthritis management therapies. *Pain Manag nurs* 2000; 1(2): 51-57
54. Zhang W, Jones A, Doherty M: Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901-907
55. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI: Treatment of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a non-steroidal anti-inflammatory drug or pure analgesic. *J Rheumatol* 1992; 19: 1950-1954
56. 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.
57. Barron MC, Rubin BR. Managing osteoarthritic knee pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2007; 107: 21-27.

58. Hepgüler S. Nonsteroid Antiinflamatuvarlar ve Analjezikler; İç: Osteoartrit, Sarıdoğan M. Editör. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. S: 217- 41.
59. Akgün K, Aktaş İ. Osteoartritte İntrartiküler Enjeksiyonlar. İç: Osteoartrit, Sarıdoğan M. Editör. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2007. S:249-60.
60. Kuru Ö. Osteoartritte Egzersizler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2002; 2(3): 205-210.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Petrella RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. J Rheumatol. 2000; 27: 2215 - 2221.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Kirazlı Y. Diz osteoartritte medikal tedavi. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 51 (özel ek B) : B 40- B 43.
69. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 25 (1): CD005117.
70. 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.
71. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, Mallee C, Dijkmans BA. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum.* 1994 May; 37(5): 629-36.
  72. Brandt KD, Mazucca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, Wolfe F, Schnitzer TJ, Moreland LW, Manzi S, Bradley ID, 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.
  73. Richey 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.
  74. 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.
  75. Horton D, Wander JD. The carbohydrates. Vol IB. New York: Academic Press. 1980; 727-728.
  76. Andrew A. Brief, Stephen G. Maurer, Paul E. Di Cesare. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001; 9: 71-77
  77. Kazakçıoğlu M. Osteoartrit ve glukozamin, *Turk J Rheumatol.* 2009; 24: 94-7.
  78. Beaumont GH, Rovari LC. Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future rheumatol.* 2006;397-414.
  79. Chen-ti W, Jinn L, Chee-jen C, Yu-tsan L, Sheng-mou H. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86: 538-545.
  80. Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Alternative Medicine Review.* 1998; 3(1): 27-39.
  81. Akman Ş, Şen C, Göğüş A, Demirhan M, Kılıçoğlu Ö. Gonartrozlu olgularda artroskopik debridman ile birlikte intraartiküler sodyum hyaluronat uygulamalarımız ve sonuçlarımız. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2001; 35: 107-110.



82. Alptekin ÖD. Glukozamin ve kondroitin sulfatın osteoartrit tedavisindeki etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009; 29(6): 1687-1694
83. Martin W, Glucosamine: Review of its effectiveness in treating knee osteoarthritis. January 2004.
84. Glucosamine Sulfate. *Alternative Medicine Review. Monograph.* 19994; Volume4.Number 3: 193-195.
85. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego J, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J. Glucosamine inhibits IL-1 beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11: 290-8.
86. Uitterlinden EJ, Jashr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14: 250-257.
87. Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9(6): R117.
88. Çoğalgil Ş, Karsan O, Cerrahoğlu L, Uğur M, Süleyman H. Ratlarda oluşturulan deneysel artrit modelinde intraartiküler hyalüronik asit ve metilprednisolon asetatın kıkırdak üzerine etkileri. *Romatizma* 2002; Cilt: 17, Sayı:2.
89. Rezende MU, Gurgel HM, Vilaça Junior PR, Kuroba RK, Lopes ASS, Phillipi RZ, Hernandez AJ. Diacerein versus glucosamine in a rat model of osteoarthritis. *Clinics.* 2006; 61(5): 461-466.
90. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, Bush ML, Dacanay EA, Kay JD, Levings PP, Patel KR, Saran JP, Watson RS, Ghivizzani SC. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 $\beta$ . *Arthritis Research & Therapy.* 2006; 8: R173.
91. Towheed, TE, Maxwell, L, Anastassiades, TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 2: CD002946.
92. 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 (GUIDE ) trial. *Acr 2005 Annual Meeting Abstract. Arthritis Rheum.* 2005; 52 (9): S 460.

93. Reginster, JY, Deroisy, R, Rovati, LC; et al. Long -Term Effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, plasebo - controlled trial. *Lancet* 2001; 357:251.
94. Pavelka, K, Gatterova, J, Ojejarova, M, et al. Glucosamine Sulphate Use and Delay of Progression Knee Osteoarthritis: A 3 -year, Randomized, Plasebo - Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2113.
95. Setnikar I, Pacini, MA, Revel, L. Antiarthritic effects of glucosamine sulphate studied in animal models. *Arzneimittel- forschung* 1991; 41: 542.
96. 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.
97. 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.
98. Altman RD, Lozada CJ. Clinical features of osteoarthritis. İn: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology.* 4th ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008: 1703- 10.
99. 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.
100. Gök H. Osteoartrit Tedavisinde Modifiye Edici İlaçlar. İç: Sarıdoğan M., editör. *Osteoartrit.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. S. 243- 48.
101. 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.
102. Dudek A, Racziewicz Papierska A, Tlustochowicz W. Efficacy of glucosamine sulfate treatments in patients with osteoarthritis: *Pol Merkür Lekarski.* 2007 Mar; 22 (129): 204- 7.
103. McAlindon Te, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000; 283: 1469-75.

104. 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.
105. Steven C. Vlad, Michael P. La Valley, Timothy E. Mc Alindon and David T. Felson. Glucosamine for Pain in Osteoarthritis, *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2267-77.
106. Reginster J Y, Bruyere O and Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 731-735.
107. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(10): 3183-3191.
108. Scotto d'Abusco A, Calamia V, Cicione C, Grigolo B, Politi L, Scandurra R. Glucosamine affects intracellular signalling through inhibition of mitogenactivated protein kinase phosphorylation in human chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9 (5): R104.
109. Myers SL. Synovial fluid markers in osteoarthritis. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1999; 25 (2): 433-49.
110. Wollheim AF. Serum markers of articular cartilage damage and repair. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1999; 25 (2): 417-32.
111. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:279–309., 12–14]
112. Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR. The Release of Crosslinked Peptides From Type II Collagen Into Human Synovial Fluid Is Increased Soon After Joint Injury and in Osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48 (11):3130-9.