



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE İDRAR CTX-II DÜZEYİ İLE KLİNİK ve
RADYOLOJİK BULGULARIN KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zafer YILDIZ

Ankara, 2009



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE İDRAR CTX-II DÜZEYİ İLE KLİNİK ve
RADYOLOJİK BULGULARIN KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zafer YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Seyhan SÖZAY

Ankara, 2009

TEŞEKKÜR

Bizlere bu olanağı sağlayan Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin KARATAŞ olmak üzere; Prof. Dr. Nur TURHAN, Doç. Dr. Şehri AYAŞ, Yrd. Doç. Dr. Nuri ÇETİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ADAM, Uzm. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞCİ ve Uzm. Dr. Pınar ÖZTOP'a,

Mesleki ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Seyhan SÖZAY'a,

Tezimin her aşamasında en az benim kadar emeği olan Uzm. Dr. Sacide Nur COŞAR'a ve çalışmanın yürütülmesine katkı veren değerli arkadaşım Dr. Abdullah YOLDAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Rotasyonlarım sırasında yakın ilgilerini gördüğüm Romatoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hamide KART KÖSEOĞLU ve Uzm. Dr. Derya KAŞGARİ'ye,

Ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, ilgi ve sevgilerini esirgemeyen ve benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili aileme içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zafer YILDIZ

Ankara 2009

ÖZET

Diz osteoartriti (OA) en sık görülen eklem hastalığıdır ve yaşlı popülasyonda önemli bir sakatlık nedenidir.

Osteoartritte eklem hasarını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntem, direkt grafilerde eklem aralığı genişliğini ölçmektir. Ancak radyolojik olarak eklem hasarının saptandığı ve OA tanısının konduğu dönem, aslında moleküler düzeyde kıkırdak hasarının oldukça ileri olduğu dönemdir. Bu nedenle OA'nın erken tanınması ve progresyonun belirlenmesi için direkt grafilerden daha duyarlı araçlara ihtiyaç vardır. Günümüzde bu amaçla kemik, kıkırdak ve sinoviyal doku metabolizmasını yansıtan özgül ve duyarlı biyokimyasal belirteçler üzerine çalışılmaktadır.

Yeni geliştirilen bir belirteç olan CTX-II, tip II kollajenin yıkımı sonucunda ortaya çıkan C-terminal telopeptididir ve idrarda tespit edilebilmektedir. Biz de bu çalışmada diz OA'lı hastalarda klinik ve radyolojik bulgular ile idrar CTX II düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, ACR tanı kriterlerine göre primer diz OA'sı tanısı konmuş 40 hasta ve kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların ağrı ve özürülük durumları WOMAC ve Lequesne soru skalalarıyla değerlendirildi. Ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Grafiler K-L kriterlerine göre derecelendirildi. Tüm deneklerden sabah ikinci idrar örnekleri alındı. İdrar CTX-II ölçümü için, IDS Urine CartiLaps® EIA kiti kullanıldı.

Hasta grubunun İ-CTX-II seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuç Tip II kıkırdak yıkımının özgül bir belirteci olan İ-CTX-II'nin OA varlığı ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bunun aksine, hasta grubunda K-L evresiyle İ-CTX-II düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Ağrı ve zrllk skorlarına bakıldığında, İ-CTX-II seviyesi ile WOMAC ve Lequesne skorları arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu belirledik. Ancak WOMAC ve Lequesne skorları ile radyolojik evreleri arasında korelasyon tespit etmedik.

Sonuç olarak idrar CTX-II lçmnn, OA'nın hem tanısında hem de mevcut klinik durumun belirlenmesinde direkt grafilerden daha duyarlı ve kullanılabilir bir yöntem olabileceğini düŐünüyoruz.

ABSTRACT

Urinary CTX-II Levels in Knee Osteoarthritis; Correlation with Clinical and Radiological Findings

Knee osteoarthritis (OA), one of the most common form of arthritis, is associated with significant morbidity in elderly population.

The most established method for assessing joint damage in OA is joint space width measurement using plain radiographs. However, when radiological diagnosis is established, significant joint damage has often already occurred. More sensitive techniques other than plain radiographs are needed for early diagnosis and to identify patients with a high risk for destructive OA. Several biochemical markers of bone, cartilage, and synovium have been investigated in patients with OA. It has been suggested that these markers might be useful for identifying patients at high risk for progression in OA.

Recently, a specific biochemical marker of cartilage degradation measured as the urinary concentration of C-telopeptide fragments of type II collagen (u-CTX-II) has been recognised.

In this study we analysed the relationship of u-CTX-II levels and clinical and radiological findings in knee OA. The study included 40 patients with knee OA who were attending the department of physical medicine and rehabilitation of the Baskent University and 10 healthy controls. All patients fulfilled the ACR criteria for primary knee OA. Pain and physical function were assessed by WOMAC and Lequesne's index. Weight bearing antero-posterior and lateral semiflexed plain radiographs of both knees and early morning urine samples were obtained from all subjects. Kellgren- Lawrence scale was used to grading plain radiographs. Urinary CTX-II was measured by IDS Urine CartiLaps® kit via enzyme linked immunoassay.

In patients with knee OA, urinary CTX-II levels were significantly increased compared with controls.

These findings suggest that specific biochemical markers of cartilage degradation such as CTX-II can be significantly associated with presence of knee OA.

However, no significant association was seen between K-L score and u-CTX-II levels.

When we assessed the patients with pain and disability scores we found a strong positive relationship between U-CTX levels and WOMAC and Lequesne scores. However there was no positive correlation between radiological scores and WOMAC and Lequesne scores.

In conclusion, measurement of U-CTX levels may be a more sensitive and useful method than plain radiographs in diagnosing and assessing disease activity in patients with knee OA.

İÇİNDEKİLER

No	Sayfa
İÇ KAPAK	<i>i</i>
TEŞEKKÜR	<i>ii</i>
ÖZET	<i>iii</i>
ABSTRACT	<i>v</i>
İÇİNDEKİLER	<i>vii</i>
KISALTMALAR	<i>viii</i>
TABLO DİZİNİ	<i>ix</i>
ŞEKİL DİZİNİ	<i>x</i>
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Diz Eklemi Anatomisi	2
2.2.Osteoartrit	6
2.2.1.Sınıflandırma	7
2.2.2.Risk Faktörleri	8
2.2.3.Patofizyoloji	10
2.2.4.Osteoartritte Biyokimyasal Belirteçler ve CTX-II	15
2.2.5.Klinik	18
2.2.6.Tanı	20
2.2.7.Tedavi	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Grubu	28
3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	29
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	29
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇLAR	40
7.KAYNAKLAR	41
8.EKLER	47

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR: American College of Rheumatology

CPII: Tip II prokollajen karboksi propeptidi

COX-2: Siklooksijenaz-2

i-CTX II: İdrar Tip 2 kollajen C-terminal çapraz bağ telopeptidi

EULAR: European League Against of Rheumatology

Gly-Gal-Pyd: Glukozil-Galaktozil-Piridinolin

HRT: Hormon replasman tedavisi

IL 1: İnterlökin 1

K-L: Kellgren- Lawrence

MMP: Matriks metalloproteinaz

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

OA: Osteoartrit

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

PIIANP: Prokollajen tip IIA N terminal propeptidi

RA: Romatoid artrit

TIINE: Tip II kollajen neoepitop

TNF: Tümör nekrozis faktör

TIMP: Metalloproteinaz doku inhibitörü

VKİ: Vücut kitle endeksi

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri	19
Tablo 2.2. Kellgren ve Lawrence Derecelendirme sistemi	20
Tablo 2.3. Ayırıcı Tanı:	21
Tablo 2.4. Diz OA Tedavisinde 2003 EULAR Önerileri	26
Tablo 3.1. Çalışma dışı tutulma kriterleri	27
Tablo 4.1. Araştırmaya Katılan Gruplara Ait Demografik Veriler	30
Tablo 4.2. Hasta grubunun radyolojik skorları	30
Tablo 4.3. Hasta grubunun ağrı ve özürlülük skorları ile i-CTX-II düzeyleri	31

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Diz ekleminin menisküsleri	2
Şekil 2.2. Diz ekleminin ligamentleri (Önden görünüm)	3
Şekil 2.3. Diz ekleminin ligamentleri (Arkadan görünüm)	4
Şekil 2.4. Diz ekleminin kasları	5
Şekil 2.5. Diz ekleminin bursaları	5
Şekil 2.6. Tip II kollajenin biyokimyasal yıkım belirteçleri	16
Şekil 4.1. Kellgren Lawrence evresi ile idrar CTX-II düzeylerinin ilişkisi	32
Şekil.4.2. Kellgren Lawrence evresi ile Lequesne skorlarının ilişkisi	33
Şekil.4.3. Kellgren Lawrence evresi ile WOMAC skorlarının ilişkisi	33

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoartrit (OA) en yaygın görülen eklem hastalığıdır. Eklem kıkırdağında erozyon, subkondral skleroz, osteofit oluşumu, sinoviyal membran ve eklem kapsülünde biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize kronik dejeneratif bir süreçtir. Toplumdaki sıklığı, ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle giderek artmaktadır. 65 yaş üzerindeki kişilerin % 30 unda, 75 yaş üzerindekiilerin ise % 80'inde radyolojik olarak OA saptanır. Ağrı, eklemlerde oluşturduğu ilerleyici hasar ve deformeite nedeni ile fiziksel sakatlığa ve sosyo-ekonomik kayıplara yol açmaktadır (1,2).

OA'da eklem hasarını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntem, direkt grafilerde eklem aralığı genişliğini ölçmektir. Hastalık seyrinin doğru tahmin edilmesinde ve tedavi sırasında eklem hasarının takip edilmesinde iki yılda bir direkt grafi çekilmesi önerilmektedir (3). Bununla birlikte radyolojik olarak tanı konulduğunda sıklıkla çok önceden önemli ölçüde eklem hasarı meydana gelmiştir (3,4).

Direkt grafilerde bulgular geç ortaya çıktığından OA'da hastalık seyrini belirlemek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için direkt grafilerden daha duyarlı araçlara ihtiyaç vardır. Günümüzde bu amaçla magnetik rezonans görüntüleme yönteminin dışında kemik, kıkırdak ve sinoviyal doku metabolizma anormalliklerini yansıtan özgül ve duyarlı biyokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır (4,5,6).

Yapılan çalışmalarda, kıkırdak matriksin çatısını oluşturan kollajen molekülünün spesifik çapraz bağlarını yansıtan idrar tip 2 kollajen C-terminal çapraz bağ telopeptid (U-CTX II) düzeyleri, diz OA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (2,4).

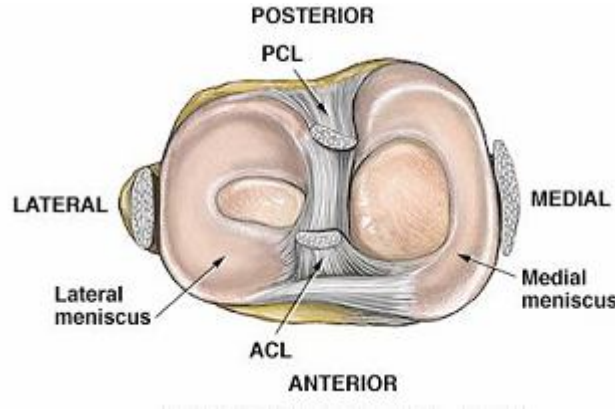
Bu çalışmada amacımız, diz OA'lı hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum ile radyolojik bulgular ve idrar CTX II düzeyleri arasındaki korelasyonu değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi vücudun en büyük ve aynı zamanda travmaya en çok maruz kalan eklemdir. Eklem yüzlerinin şekline göre bikondiler gurubundan bir eklemdir. Diz eklemi üç eklem birleşiminden oluşur. Bunlar femur ve tibia kondilleri arasındaki medial ve lateral eklemler ile patella ve femur arasındaki patello-femoral eklemdir (7).

Menisküsler diz ekleminde, femoral ve tibial kondiller arasındaki uyumsuzluğu kompanse eden ve eklem hareketi sırasında eklem yüzleri arasındaki ilişkiyi düzenleyen fibrokartilaj yapılarıdır. Diz ekleminde lateral ve medial olmak üzere iki menisküs bulunmaktadır. Diz ekleminin menisküs yapıları şekil 2.1 de gösterilmiştir.



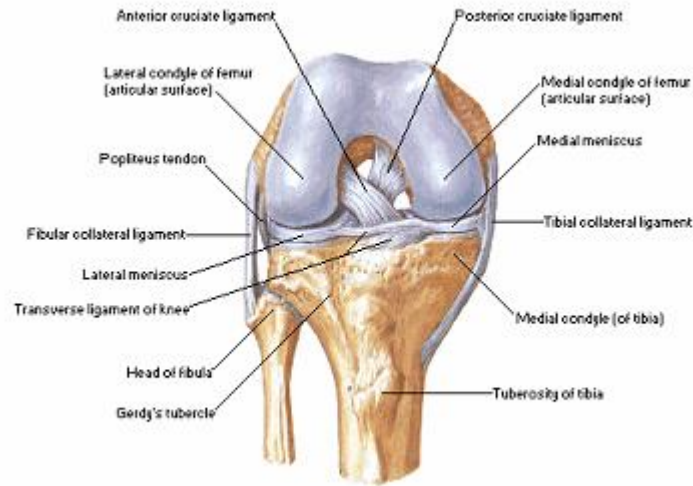
Şekil 2.1. Diz ekleminin menisküsleri

Diz eklemine saran eklem kapsülü incedir ve bazı kısımları güçsüzdür. Güçlü fibröz kapsül üstte femur kondillerinin eklem kenarlarının hemen proksimaline ve arkadan fossa interkondilarise yapışır. Geniş sinovyal membran patellanın dış kısımları ile menisküslerin kenarlarına yapışır.

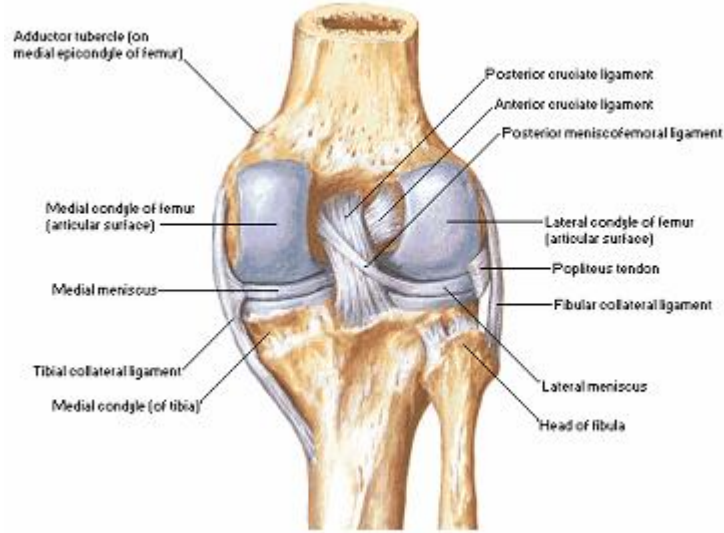
Diz ekleminin beş adet ekstra kapsüler ligamenti bulunur. Bunlar ligamentum patella, ligamentum kollaterale fibulare, ligamentum kollaterale tibiale, ligamentum popliteum oblikum ve ligamentum popliteum arkuatumdur. Ligamentum kollaterale fibulare (lateral kollateral ligament); yuvarlak bir şerit halinde sağlam bir bağıdır.

Femurun lateral epikondilinden aşağı doğru fibula başının lateral yüzeyine uzanır. Ligamentum kollaterale tibiale (medial kollateral ligament); femurun medial epikondilinden başlar ve tibiannın hem medial kondiline hem de tibiannın medial yüzünün superioruna güçlü, yassı bir bant olarak yapışır. Ligamentum popliteum oblikum m.semimembranosusun tendonunun genişlemesi sonucu oluşur ve fibröz kapsülü arkadan güçlendirir. Ligamentum popliteum arkuatum fibröz kapsülü arkadan destekler. Fibula başının arka yüzünden başlar, m. popliteusun tendonunun üstünden geçtikten sonra diz ekleminin arka yüzüne yayılır (7,8).

Diz ekleminin intrakapsüler ligamentleri ligamentum krusiyatum anterior ve ligamentum krusiyatum posteriordur. Ligamentum krusiyatum anterior, iki çapraz ligamentten zayıf olanıdır. Diz fleksiyundayken gevşektir tam ekstansiyonda ise femurun tibia üzerinde arkaya yer değiştirmesini ve dizin hiperekstansiyona gelmesini önlemek üzere gerilir. Ligamentum krusiyatum posterior; iki çapraz ligamentten güçlü olanıdır. Diz fleksiyundayken gerilerek femurun tibia üzerinde öne doğru kaymasını veya tibiannın femur üzerinde geriye doğru kaymasını önler. Diz eklemini hiperekstansiyondan da korur.

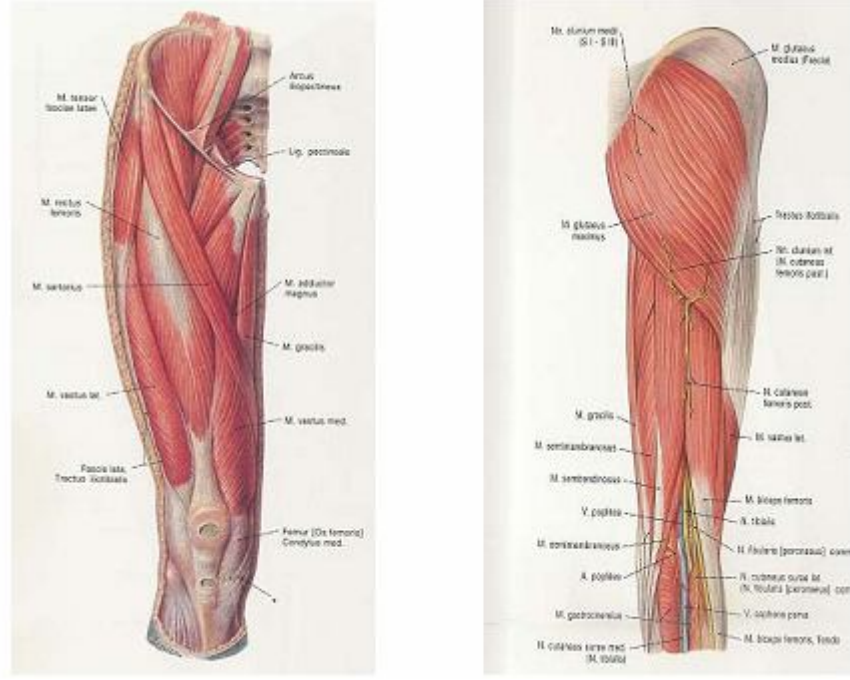


Şekil 2.2. Diz ekleminin ligamentleri (Önden görünüm)



Şekil 2.3. Diz ekleminin ligamentleri (Arkadan görünüm)

Diz ekleminin ana ekstansör kası olan m. kuadriseps femoris; m. rektus femoris, m.vastus medialis, m.vastus lateralis, m.vastus intermedius adlı dört kastan oluşur. Hamstring grubu kaslar; medial ve lateral olarak iki alt grupta incelenir. Medial grupta, semimembranosus ve semitendinosus kasları yer alır ve diz fleksiyonda iken bacağı iç rotasyon yaptırırlar. M. semitendinosus, m. sartorius ve m. gracilis tendonları birlikte pes anserinus oluşturur. Lateral fleksör grupta bulunan biceps femoris dize fleksiyon ve diz fleksiyonda iken dış rotasyonu yaptırır. Gastrokinemius kası, ayağın plantar fleksörüdür. Başlangıç lifleri diz ekleminin üzerinde olduğu için, diz eklemi hareketlerini etkiler. Dize fleksiyon yaptırır (9).



Şekil 2.4. Diz eklemine kasları

Bursalar, diz eklemi çevresinde kas kirişleri ile eklem kapsülü arasında yerleşen içi sinoviyal sıvı ile dolu yastıklardır. Bursalar tendonların hareketleri sırasında eklem kapsüllerinin zarar görmesini engellerken, aynı zamanda eklemi travmalara karşı koruma fonksiyonu mevcuttur. Diz eklemine sinoviyal boşluğu dört bursa ile bağlantılıdır. Bunlar suprapatellar bursa, bursa popliteus, pes anserin bursa ve bursa gastrokinemiustur. Deri ve patella ön yüzü arasında prepatellar bursa, deri ve tuberositas tibia arasında infrapatellar bursa, ligamentum patella ve tibianın ön yüzü arasında bursa infrapatellaris profunda bulunur (9,10).



Şekil 2.5. Diz eklemine bursaları

2.2 Osteoartrit

Eklem kıkırdağı ile subkondral kemikte yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu eklem kıkırdağında dejenerasyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinoviyal membran ile eklem kıkırdağında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1).

Etiyolojisi tam olarak anlaşılammakla birlikte patogeneğinde fiziksel ve biyokimyasal faktörlerin rol oynadığı sanılmaktadır. Tüm OA'larda fikir birliği olan ortak nokta, kıkırdak yapısındaki değişikliklerdir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte kıkırdakta ortaya çıkan morfolojik değişiklikler OA'ya zemin hazırlar.

Diz OA'sı dünyada en sık rastlanan eklem hastalığıdır ve yaşlılarda sakatlığa yol açan önemli nedenlerden biridir. Yaşla birlikte hastalık prevalansının kademeli olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 60 yaşın üzerinde semptomatik diz OA'sı görülme sıklığı %11 ile %50 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 50 yaş üzerinde iş kaybına yol açan önemli nedenlerden biridir (11).

Bu hastalar ilerleyici fonksiyon kaybı, yürüme, ayakta durma, merdiven inip çıkma gibi fonksiyonlarda artan bağımlılıkla karşı karşıyadırlar. Yaşla birlikte radyolojik değişiklikler görülür, fakat bu değişiklikler klinik belirti ve özürlelikle her zaman uyumlu değildir.

2.2.1.Sınıflandırma

Tüm OA'larda ortak nokta değişen kıkırdak fizyolojisi olmakla beraber OA, nedenlerine ve major predispozan faktörlere göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer OA en sık görülen tipidir ve tanımlanabilen etiyolojisi veya predispozan bir etkeni yoktur. Sekonder OA, tanımlanabilir altta yatan bir neden olmasına karşı patolojik olarak primer OA' dan ayrılamaz. OA ayrıca tutulan eklemlere veya spesifik özelliklerine göre de sınıflandırılabilir (12).

Etiyolojik sınıflandırma

Primer (İdiyopatik) OA

Lokal OA

- Eller
- Ayak
- Diz
- Kalça
- Omurga
- Diğer bölgeler

Generalize OA

Sekonder OA

Sistemik, metabolik veya endokrin hastalıklar

- Okronozis
- Wilson hastalığı
- Hemakromatozis
- Akromegali
- Hiperparatiroidizm
- Kristal depo hastalıklar

Konjenital ve gelişimsel hastalıklar

- Üst femoral epifiz kayması
- Blount hastalığı
- Perthes hastalığı
- Doğuştan kalça çıkığı
- Bacak uzunlukları eşitsizliği
- Hipermobile sendromları

Travmatik nedenler

- Major eklem travması
- Ekleme uzanan kırık
- Eklem cerrahisi

İnflamatuar nedenler

- İnflamatuar hastalıklar (RA)
- Septik artrit

Nöropatik Artropati

Tutulan ekleme göre sınıflandırma

Monoartiküler, oligoartiküler veya poliartiküler

Belli eklem ve eklemün belli bölgesinin tutulması

- Kalça (üst uç, mediyal uç veya konsantrik)
- Diz (mediyal, lateral, patellofemoral kompartmanlar)
- El (interfalangeal eklemler, başparmak karpometakarpal eklem)
- Vertebra (apofizyal eklemler veya intervertebral disk aralığı)
- Diğerleri

Spesifik özelliklerine göre sınıflandırma

İnflamatuar osteoartrit

Eroziv osteoartrit

Atrofik veya destrüktif osteoartrit

Kondrokalsinozis ile birlikte görülen osteoartrit

Diğerleri

2.2.2.Risk Faktörleri

Yaş: OA ile en güçlü ilişkisi bulunan risk faktörüdür. Eklem kıkırdağında yaşla beraber oluşan morfolojik veya yapısal değişiklikler arasında yıpranma, yumuşama, eklem yüzeyinde incelme ve matriksin gerilme gücü ve sertliğinde kayıp vardır. Bu yaşa bağlı doku değişiklikleri muhtemelen kondrositlerin dokuyu tamir ve koruma yeteneklerindeki azalmaya bağlıdır, çünkü kondrositlerin yaşa bağlı olarak mitotik ve sentetik aktiviteleri, anabolik büyüme hormonlarına yanıtları azalır ve giderek daha küçük ve daha az birbirine benzeyen daha az fonksiyonel protein bağları içeren büyük proteoglikan kümeleri oluştururlar (1,13)

Cinsiyet: Kadınlarda OA gelişimi erkeklere göre 2 kat fazladır. 50 yaşından önce kadınlarda OA prevalansı daha az iken, 50 yaşından sonra özellikle dizde prevalans atmaktadır (1). Kadınlarda daha fazla sayıda eklem tutulmakta ve klinik semptomlar daha sık oluşmaktadır (14). Kalça OA'sı erkeklerde daha fazla görülür. 80 yaş civarında her iki cinste prevalans ve insidans eşitlenir (15).

Hormonlar: Yaş ve cinsiyet ile ilgili OA riskinin artmasında, postmenapozal hormon yetmezliğinin rolü vardır. Kohort çalışmaları, kadınlarda östrojen alımının radyografik OA insidans ve prevalansını azalttığını rapor etmektedir (16).

Hayvan ve insan çalışmalarında hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda, OA insidansının düşük olduğu gösterilmiştir (17). HRT'nin diz OA'dan koruyucu olduğu ileri sürülmekle birlikte, 50 yaştan sonra HRT kullanımının diz OA riskini arttırdığı, oral kontraseptiflerin ise etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır (18).

Obezite: Obezitenin OA'da önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Obezite özellikle diz OA için önemli bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olan bireylerle VKİ <25 olan bireyler karşılaştırıldığında, diz OA'sı riskinin 8 kat arttığı görülmüştür (19). Kalça eklemi ile OA arasında böyle bir ilişki bulunamamıştır. Yük taşıyan eklemlerde mekanik kuvvetlerdeki artış eklem dejenerasyonuna yol açan primer faktördür. Ancak obez kişilerde yük taşımayan eklemlerde de OA gelişmesi, bazı hormon veya büyüme faktörlerinin eklem kıkırdak ve subkondral kemik dokusuna etkisiyle açıklanabilir (20, 21).

Travma: Menisküs yaralanması, krusiat ligaman yırtıkları, eklem yakın kırıklar gibi travmatik faktörlerin diz OA gelişimini kolaylaştırdıkları bilinmektedir (12). Travma OA'nın hızla gelişmesine neden olabilir veya yıllar sonra semptomatik diz OA sürecini başlatabilir. Tekrarlayan travmanın üstteki kıkırdağı zayıflatıp subkondral kemiğin sertleşmesine sebep olduğu ileri sürülmektedir. Eklem kıkırdağı makaslayıcı güçlerin hasarına karşı çok dirençlidir. Ayrıca in vitro olarak subkondral kemik tarafından tolere edilebilen miktardaki tekrarlayan osilasyonlara maruz kaldığında aşınmaz. Buna karşın tekrarlayıcı vuruş güçlerinde kıkırdak kolayca hasara uğrayabilir (1).

Genetik Yatkınlık: Nodal osteoartrit için genetik geçiş söz konusudur. Kellgren, Heberden nodülleri ile diz OA birlikteliğinin birinci derece akrabalarda iki kat daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. İkizlerde ve aile bireylerinde yapılan risk çalışmaları OA'da genetik katkının %50-65 civarında olabileceğini göstermiştir.

Anthony ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla genetik yatkınlık bulunmuştur. Genetik çalışmaları artmış osteoartrit riski ile ilişkili çoklu gen varyasyonlarını göstermiştir (22, 23, 24)

Diyet: Yüksek doz C vitamini ile tedavi edilen bir deneysel diz OA modelinde kıkırdağın fibrilasyon ve eburnasyonu anlamlı derecede azalmıştır. Düşük serum D vitamini düzeyleri veya yetersiz D vitamini alımı ile diz OA progresyonunda artış olduğu bulunmuştur (25).

Yapılan çalışmalarda E vitamininin kondrositler üzerine olumlu etkisinin olduğu ve osteoartrit gelişimini modüle edebileceği gösterilmiştir. E vitamini ayrıca ağrıyı giderme ve analjezik ihtiyacını azaltmada plasebodan üstün bulunmuştur. Beta karotenin de osteoartrit progresyon riskini azaltabileceği gösterilmiştir (26).

Hipermobilite: Jeneralize eklem hipermobilitesi olan bireylerde OA prevalansının arttığı tespit edilmiştir. Bu durum konnektif doku bozuklukları veya eklem travmasına bağlı olabilir. Sinoviyal effüzyon ve kondrokalsinozis olaya sıklıkla eşlik eder (25).

2.2.3.Patofizyoloji

OA, çeşitli biyokimyasal ve mekanik etmenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada bulunduğu metabolik olarak aktif bir süreçtir. OA' nın moleküler patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir. Ancak çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogeneizde etkili olduğu bilinmektedir. OA sinoviyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinoviyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğün remodellingini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir.

Normal Eklem Kıkırdağı

Kıkırdak; kan damarlarından yoksun ve inervasyonu olmayan bir dokudur. Sinoviyal sıvıdan difüzyon yoluyla beslenir. Temel hücreleri olan kondrositler toplam hacmin yalnızca % 1–2 kadarını oluşturur. Kondrositler, hücre dışı matriks makro moleküllerini sentezlerler ve sentezledikleri hücre dışı matriks içinde yer alırlar. Yetişkin eklem kıkırdağında total ağırlığın % 66-77'sini su, geri kalan kuru ağırlığın ise % 5-6'sını inorganik maddeler; %48-62'sini Tip II kollajen, %22-38'ini proteoglikan, % 5-15'ini non-kollajen proteinler, % 5'den azını minör kollajenler, % 3'den azını lipit, hyaluronat, kondronektin ve diğer sakkaritlerin oluşturduğu organik maddeler oluşturur (27). Kıkırdak matriksinin en önemli bileşeni tip II kollajen olup diğer kollajen tipleri gibi üçlü sarmal bir yapıya sahiptir.

Tip II kollajen, kıkırdağa gerilme gücü kazandırır ve proteoglikanları ekstraselüler matriks içinde immobilize eder.

Kollajen molekülleri çapraz bağlarla bağlanarak fibrilleri, fibriller de kollajen liflerini yaparlar. Molekülleri arasındaki çapraz bağlantılar (hidroksilizin pridinolin çapraz bağlantılar) kollajenin tensil özelliğinden sorumludur.

Eklem kıkırdağı düşük bir sürtünme derecesi ile kemikler arasındaki hızlı hareketi sağlar. Ekleme binen yükler, kıkırdağın bu yükleri dağıtması sonucunda geniş bir alana yayılır ve böylece subkondral kemikte koruyucu bir etki oluşturur. Ayrıca eklem stabilitesine de yardımcı olur

Ekstraselüler Matriks Elemanları:

- 1- Kollajenler (Tip II, IX, XI)
- 2- Proteoglikanlar
- 3- Diğer moleküller (kıkırdak oligomerik matriks proteini (COMP), kıkırdak matriks proteini-matrilin 1 ve 3, kıkırdak ara tabaka proteini-CILP)

Kollajen ağı gerilme gücünü, proteoglikan ağı da kompresyona dayanmayı sağlar. Proteoglikan kollajen liflere gevşek olarak bağlanan, yapışkan, jel yapısında büyük moleküllerdir. İleri derecede hidrofiliklerdir. Yüksek su yoğunluğundan sorumlu proteoglikanlar sayesinde basınç karşısında elastik direnç sağlanır. Çoğu agregat halinde bulunurlar, ortada bir protein çekirdeği etrafında tutunmuş glikozaminoglikanlardan oluşur. Bu glukozaminoglikanlar kondroitin 4 sülfat, kondroitin 6 sülfat ve keratan sülfattır. Bu yapılar hyaluronik asit etrafında büyük topluluklar oluşturarak kıkırdağın matriksini meydana getirirler. Kıkırdakta başlıca proteoglikanlar; agrekan, dekorin, biglican ve fibromodüldür. Aggrekan bunların % 90'ını oluşturur.

Kondrositler yaşam boyunca hücre dışı matriks makro moleküllerini yıkıp, yeniden sentezlerler bununla beraber kollajenaz, nötral proteinaz, katepsin gibi matriks proteinlerini yıkabilen enzimleri de sentezleyebilirler. Ekstraselüler matriksi yıkan enzimler proteinazlardır ve aktiviteleri proteinaz inhibitörleri ile kontrol edilmektedir (28).

Morfolojik değişiklikler

Eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasında ortaya çıkan lokalize fibrilasyon ve ayrılmalar OA'nın gözle görülebilen en erken belirtisidir. Hastalık ilerledikçe eklem yüzeyinin daha büyük bir bölümü düzensizleşir. Fibrilasyon gittikçe derinleşerek sonunda subkondral kemiğe ulaşır. Kıkırdaktaki çatlaklar ve yarıklar derinleştikçe fibrilasyona uğramış kıkırdağın yüzeyindeki uçlar yırtılır ve eklem boşluğunda serbestçe dolaşan parçaların kopmasına ve kıkırdak kalınlığının azalmasına yol açar.

Biyokimyasal değişiklikler

Eklem kıkırdağında meydana gelen biyokimyasal değişiklikler erken dönemden geç döneme kadar farklılıklar göstermektedir. OA'nın erken bulguları eklem kıkırdağında proteoglikan kaybı ve kaybolan proteoglikanları yeniden sentezleme yeteneklerindeki yetersizliklerdir.

Erken OA'da kıkırdağın su içeriğinin artışıyla beraber biyomekanik özellikler değişir. Bu durum kollajen ağının zayıfladığını göstermektedir. Erken OA'da Tip II kollajen liflerinin çapı azalmıştır ve orta bölgede normaldeki sıkı örgü yapısı gevşemiş ve bozulmuştur (29). Geç dönemlerde ekstraselüler matrikste Tip I kollajen konsantrasyonu artar ve proteoglikan konsantrasyonu kümeleşmesi ve glukozamin yan zincirleri kısalarak normalin % 50'sine veya altına düşer. Keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin 4 sülfatın kondroitin 6 sülfata oranı artar. Kondroitin sülfat zinciri boyundaki kısalmanın nedeni, sinoviyal sıvı hyaluronidazı tarafından parçalanmasına bağlanmaktadır. Alkalen fosfataz ve pirofosfat gibi kristallerin OA kıkırdağında artmış olması ekstraselüler matriks değişikliğine ve kondrosit hasarına neden olarak, OA gelişmesine yol açabilir. OA kıkırdakta hyaluronik asit sentez oranı normale göre fazla, buna rağmen konsantrasyonu düşüktür (30,31).

Metabolik Değişiklikler

OA'lı eklemden kondrositler tarafından üretilen matriks parçalayıcı enzimlerin sentez ve sekresyon miktarlarında belirgin artış vardır. OA'nın erken kıkırdak dejenerasyonu hem proteoglikan, hem de kollajen yıkımına neden olan Matriks Metalloproteinazlar (MMP) ailesinin aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Bu enzimlerin en iyi bilinenleri asit ve nötral proteazlardır (32). Kıkırdağın nötral proteazları, kollajenaz (MMP-1, 8, 13), stromelisin (MMP-3, 10, 11) ve jelatinaz (MMP-2, 9) enzimlerinden oluşan bir ailedir. Bu enzimler tüm ekstraselüler matriksin komponentlerini parçalayıcı özelliğe sahiptirler.

MMP'ler; proinflamatuvar sitokinler, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF) tarafından uyarılarak kondrositler tarafından inaktif latent formda zimojenler olarak salgılanırlar ve ekstraselüler olarak aktive edilirler. (33,34).

Kollajenazlar: Kollajenaz 1 (MMP1), kollajenaz 2 (MMP8-Nötrofil Kollajenaz), kollajenaz 3 (MMP 13) OA'da kırdağın tip II kollajen yapısının bozulmasından sorumludur. OA'lı kırdağın histolojik olarak etkilenme düzeyi ile kollajenaz 1 ve 3'ün artmış düzeyi arasında korelasyon mevcuttur. Kollajenaz 3'ün tip II kollajen liflerinin ayrılmasında kollajenaz 1'den daha aktif olduğu bildirilmiştir (35). OA'lı kırdağda kollajenaz düzeyi büyük oranda artmıştır. Bu enzimin hastalık progresyonunda ve yüzey harabiyetinde ana faktör olduğu öne sürülmektedir. Kollajenaz aynı zamanda kollajen liflerinin incelmelerinden, gergin kollajen ağının gevşemesinden, sonuçta OA'lı kırdağın şişmesinden sorumludur (36).

Stromelizinler: Stromelisin 1 (MMP3), Stromelisin 2 (MMP10), Stromelisin 3 (MMP 11), Matrilizin (MMP7), inflame sinoviyum ve kondrositler tarafından salgılanır ve asit Ph'da varlığını sürdürür. Stromelizinler, agregan moleküllerini ve Tip II, IX, X, XI kollajen liflerini ayrırabilirler. MMP-3 (stromelisin-1) ve MMP-10 (stromelisin -2), kollajen IV, agregan, fibronektin ve laminini yıkar. MMP-3 ayrıca Tip II, IX ve XI kollajenin yıkımında etkilidir (37). Tip II-IX kollajen kompleksinin zarar görmesi ile kollajen ağ zayıflar, agreganların bağlanması sonucu matriks şişer ve yumuşar. Kollajen liflerindeki enzimatik ayrılma kırdağda fibrilasyon, erozyon ve çatlaklara yol açmaktadır. Stromelizinlerin seviyesi ve aktivitesi OA'lı kırdağda artmıştır ve bu artış OA lezyonunun histolojik şiddeti ile koreledir. Stromelizinler ayrıca prokollajenazların aktivasyonundan sorumlu enzim kaskatında rol alarak OA patofizyolojisinde çift etkili rol oynar (38).

Jelatinazlar: Stromelizinin nötral formu olarak tanımlanmaktadır. Jelatinaz A MMP-2, jelatinaz B MMP-9 olarak da bilinir. Jelatinaz B normal kırdağda bulunmaz. OA'lı kırdağda sentezlenmektedir. Bu enzimin selektif olarak OA'lı fibrile kırdağda bulunması progresif kırdağ yıkımından sorumlu olabileceğini göstermektedir. Metalloproteazların biyolojik aktivitesi fizyolojik inhibitör ve aktivatörler tarafından kontrol edilmektedir. Şu an için insan eklem dokularında tanımlanmış olan 3 ayrı metalloproteaz doku inhibitörü (TIMP) mevcuttur. TIMP-1 ve TIMP-2 kırdağ dokuda yer alır ve kondrositler tarafından sentezlenir. TIMP-3 ekstraselüler matrikste bulunmaktadır.

OA'lı kıkırdakta MMPs ile TIMPs arasında inhibitörlerin kısmi yetersizliği ile sonuçlanan bir dengesizlik söz konusudur. Kanıtların çoğu OA'da kıkırdak yıkımından MMPs'in TIMPs'dan daha fazla üretilmesinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (36).

Serin proteazlar: Doku tipi (tPA) ve ürokinaz tipi (uPA) plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine çeviren serin proteazlardır. OA'lı eklemlerde seviyelerinin artması ve IL-1 tarafından stimüle edilmeleri patogeneizde rol aldıklarını desteklemektedir. Plazminin, MMP'ları aktive ederek kıkırdak proteoglikanlarını yıkma potansiyeli de vardır (39). Ayrıca fizyolojik plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyeleri de OA kıkırdakta azalmaktadır.

Tiol proteazlar: Kıkırdak ekstraselüler matriks yıkımı sıklıkla matriks pH'nın asidik olduğu perilaküner bölgede başlar. Lizozomal enzimler olan katepsinler maksimal aktiviteyi asidik pH'da gösterirler. OA eklem dokularında, aralarında Katepsin B, K, L, ve Katepsin S olan proteazların bulunduğu gösterilmiştir.

Katepsin B ve L tip II, tip IX ve tip XI kollajeni ve kollajen matriks çapraz bağlarını düşük pH'da yıkabilme özelliğindedir. Katepsin B MMP aktivatörü olarak da rol oynar. Ayrıca katepsin K osteoklastik kemik rezorbsiyonunda da anahtar rol oynamaktadır (40,41).

Proinflamatuvar sitokinler: IL-1'in kıkırdak üzerinde birçok yönden katabolik etkisi söz konusudur ve OA patogenezinde rol oynayan en önemli sitokindir. IL-1, MMP ve PA üretimini stimüle ederken, bu enzimlerin inhibitörleri olan TIMP ve PAI sentezini inhibe eder. Proteoglikan ve kollajen sentezini inhibe eder. Tüm bu etkilerin sonucu olarak, OA'nın karakteristik bulguları ortaya çıkmaktadır. IL-17 ve IL-18 de OA patogenezinde IL-1 benzeri etkinlik göstermektedir (42).

Nitrik oksit (NO) birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol alan bir mediyatördür. OA kıkırdak dokusunda da yüksek miktarda NO üretildiği bilinmektedir. NO'nun kıkırdak matriks makro-moleküllerinin sentezini inhibe ettiği, MMP aktivitesini arttırdığı, kondrosit apoptozisini uyardığı gösterilmiştir. Özetle NO kıkırdak dokuda anabolik süreci baskımlarken katabolik süreci hızlandırmaktadır (43).

2.2.4.OA'da Biyokimyasal Belirteçler ve CTX-II (Tip 2 kollajen C-terminal çapraz bağ telopeptidi)

Biyokimyasal belirteçler, konnektif doku matriksinin fizyolojik döngüsü esnasında ortaya çıkan ve vücut sıvılarında tespit edilebilen moleküllerdir.

Radyolojik olarak eklem dejenerasyonunun saptandığı ve OA tanısının bulunduğu dönem aslında moleküler düzeyde kırıkta hasarının oldukça ileri olduğu dönemdir. OA'da belirteç ölçümünün en önemli amacı, kırıkta hasarının henüz radyolojik olarak saptanmadığı erken dönemde tanınabilmesidir. Erken tanının yanı sıra hastalık aktivitesinin takibi, hastalık şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tahmini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi belirteç ölçümünün diğer amaçlarıdır (2, 6, 44 – 46).

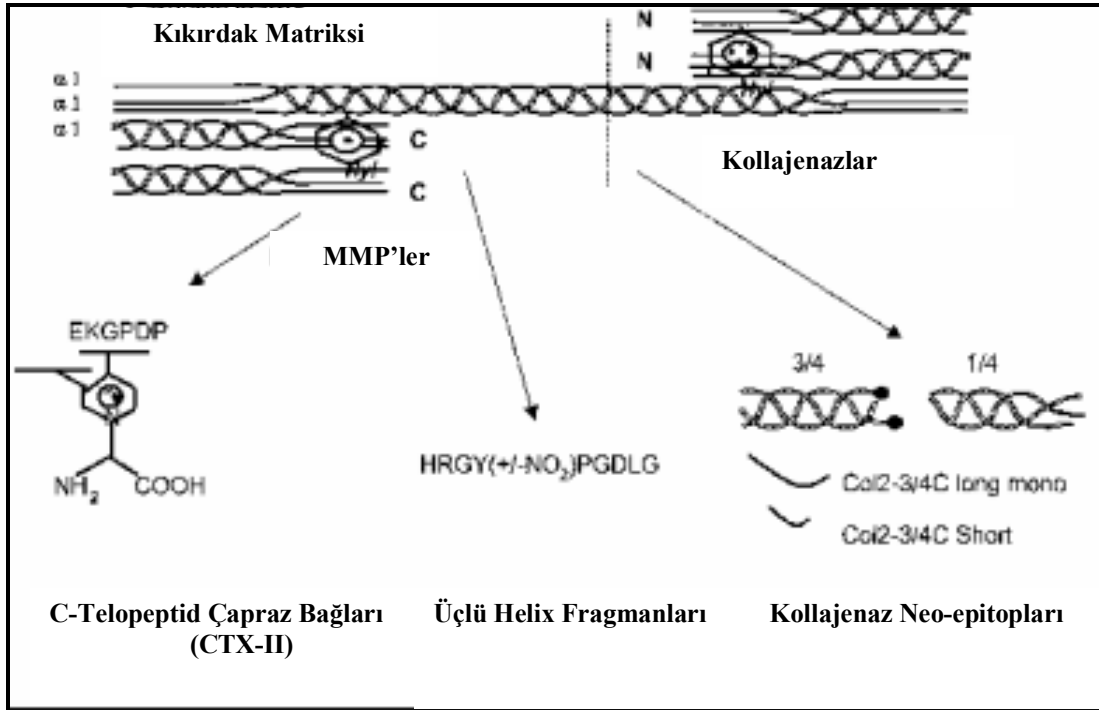
Tip II kollajen, proteoglikan, hyaluronan, kırıkta oligometrik matriks proteini (COMP), matriks metaloproteinazlar gibi birçok biyokimyasal belirtecin OA tanısı ve radyolojik progresyonu ile ilişkisi incelenmiş ve sıklıkla çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (2, 6). COMP ile yapılan bazı çalışmalarda OA progresyonu ile pozitif ilişkisi olduğu sonucuna varılırken, diğer çalışmalarda eklem aralığı daralması ve hastalık progresyonu ile zayıf ilişkisi olduğu, yaş, etnisite ve VKİ gibi faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Ayrıca kırıkta özgül olmadığı, sinoviyum, menisküs gibi yapılarda da bulunduğu bildirilmiştir (2).

Glukozil-Galaktozil-Piridinolin (Gly-Gal-Pyd); Tip I ve Tip III kollajen çatisının çapraz bağlarıdır. Sinoviyal dokuda bulunur ve kırıkta yıkım sürecinde ortaya çıktığı in-vitro çalışmalarda tespit edilmiştir. Garnero ve ark. yaptığı çalışmada idrar Gly-Gal-Pyd düzeylerinin, diz OA'lı hastalarda ağrı ve özürülük skorları ve radyolojik hastalık evresi ile güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur (6).

Tip II kollajen, eklem kırıktağının en önemli yapısal elemanıdır ve görece hiyalin kırıktağın özgüldür. OA patofizyolojisindeki temel olay tip II kollajen ağının hasarıdır. Bu nedenle, OA' ya duyarlı ve özgül biyokimyasal belirteçlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan araştırmalar tip II kollajen üzerinde yoğunlaşmıştır (47).

Tip II kollajen belirteçleri, epitoplarmn lokalizasyonu ve ortaya çıkış süreçlerine göre dört grupta sınıflandırılmaktadır (48).

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



Şekil 2.6. Tip II kollajenin biyokimyasal yıkım belirteçleri

OA gelişiminin başlangıcında, kollajenaz aktivitesindeki artışı sonucu kollajen yıkıma uğrar ve üçlü sarmal yapıdan “*neoepitop*” olarak adlandırılan yeni yapılar ortaya çıkar. CTX-II tip II kollajenin yıkımı sonucunda ortaya çıkan C-terminal telopeptididir. Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak immunoassay yöntemi (ELISA) ile idrarda tespit edilebilmektedir. Günümüzde OA kliniği ile ilişkisi en çok araştırılan ve OA için özgül bir belirteç olma yolunda en çok umut vadeden moleküldür (46,48).

İdrar CTX-II (i-CTX-II) düzeylerinin sabah erken saatlerde en yüksek seviyede olup sonrasında giderek düştüğü ve diürenal ritim izlediği bilinmektedir. Ayrıca vücut ağırlığı ve yaş ile korelasyon göstermediği bilinmektedir (2,46,49).

Birçok çalışmada, OA ve Romatoid Artritli (RA) hastalarda i-CTX-II seviyeleri, benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuş ve tanısız belirteç olarak yararlı olabileceği bildirilmiştir (4,50). Reijman ve ark. yüksek i-CTX-II seviyelerinin diz ve kalça OA' da radyolojik progresyon ile anlamlı ilişkili olduğunu ve bu kişilerde progresyon riskinin 6–8,4 kat artmış olduğunu göstermiştir (47). Diz OA'lı olgularla yapılan ve hastalık progresyonu MRI ölçümleri ile değerlendirilen bir çalışmada, i-CTX-II seviyesinin kısa dönemde yükselme seyri göstermesinin -başlangıç seviyesinden bağımsız olarak- yüksek OA progresyon riski ile güçlü ilişkisi olduğu ifade edilmektedir (51). Tanı ve progresyonun belirlenmesi dışında, OA için hastalık modifiye edici tedavi olabileceği düşünülen ajanlarla yapılan birçok çalışmada, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla da CTX-II ölçümleri kullanılmıştır. Ancak elde edilen sonuçlar çelişkilidir (52–54).

2.2.5.Klinik

Patolojik veya radyolojik olarak OA özellikleri gösteren pek çok eklemden hiçbir belirti olmayabilir. Kliniğin olduğu olgularda ise başlangıç genellikle yavaş ve sinsi seyirlidir.

Ağrı: En sık rastlanan ve en önemli yakınmadır. Hastalığın erken dönemlerinde eklem aşırı yük bindiren ve zorlayan aktiviteler sonrasında artar, istirahat ile azalır. Hastalık ilerledikçe minimal hareketle ve hatta istirahat bile ağrı olmaya başlar. Ağır vakalarda gece uykudan uyandıran ağrı görülebilir (55, 56).

Ağrının nedeni multifaktöriyeldir ve hastalık aşamasına göre farklılık gösterir. Kıkırdak dokusunun sinirsel inervasyonu olmadığı için, ağrı intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, kapsülde distansiyon, eklem çevresi kaslarda spazm, hafif-orta derecede sinovit ağrıya neden olabilir. Daha sık görülen ve erken dönemde etkili olabilen bir faktör, subkondral kemikteki vasküler konjesyona bağlı gelişen intraosseöz basınç artışıdır. İleri vakalarda kapsülde fibrozis, eklem kontraktürleri ve kas yorgunluğu da ağrıya neden olabilir (55,56).

Tutukluk: Hastalar özellikle sabah uyandıklarında veya bir istirahat döneminden sonra aktivite gösterdiklerinde tutukluk hissederler. Tutukluk süresi 30 dakikanın altındadır. Zamanla ekleme uyumsuzluk ve kapsüler fibrozis nedeniyle, eklem katılığı sürekli hale gelir. Eklem katılığının kesin nedeni bilinmemektedir. İnaktivite sonrası kısa süreli tutukluğun nedeni kapsüler kalınlaşma ve diğer periartiküler değişiklikler olabilirken, uzun süreli tutukluğun sebebi sinovite bağlı olabilir (55,56).

Krepitasyon: OA'nın önemli bir bulgusudur. İleri OA'da palpasyon ile hissedilebileceği gibi, ses olarak da duyulabilir. Eklem yüzeyindeki düzensizlikler, marjinal çıkıntılar ve sinoviyal sıvıdaki hava kabarcıkları krepitasyon nedenleri arasında gösterilmektedir (55,56).

Hareket kısıtlılığı: Hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Eklem yüzlerindeki uyumun bozulması, kas spazmı ve kontraktürü, kapsül kontraktürü, eklem içi serbest parça, osteofitlerin neden olduğu mekanik engelleme hareket kısıtlılığına neden olmaktadır (55,56).

Kas atrofi: Özellikle dizde kullanmamaya bağlı kuadriseps kasında atrofi görülür. Kuadriseps kasındaki kuvvet azlığının, ağrı ve radyolojik değişikliklerden daha çok fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55,56).

Deformite ve Fonksiyon kaybı: Hastalığın ileri dönemlerinde, kıkırdak kaybı, subkondral kemik kollapsı, kemik kistleri, kemik büyümesi ve eklem yumuşak doku elemanlarının kontraktürü sonucu kalıcı deformiteler gelişir. Medial ve lateral kompartmanların eşit tutulmaması eklem instabilitesi ve subluksasyona neden olur. Kollateral ligamentlerin gevşekliğine bağlı olarak eklem biyomekaniği daha da bozulur. Medial kompartmanın tutulması diz OA'sında sık görülen bir bulgu olan varus deformitesine neden olur. Lateral kompartmanın tutulması daha nadir olup valgus deformitesine neden olur (55,56).

2.2.6.Tanı

OA'nın heterojen bir hastalık olması nedeniyle çeşitli eklem bölgelerindeki hastalık için ayrı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Diz OA'sı için en yaygın kullanılan "American College of Rheumatology" (ACR) tarafından önerilen kriterlerdir (12).

Tablo 2.1. ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

Klinik

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
 2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
 3. Dizde ≤ 30 dakika süreli sabah tutukluğu
 4. Yaş ≥ 38
 5. Muayenede dizde kemik büyümesi
- OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4,5 kriterlerin varlığı gereklidir.

Klinik ve Radyolojik

1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyografik osteofitler
3. Sinoviyal sıvıda şu bulgulardan en az ikisi olmalı; berrak, visköz, Lökosit sayısı < 2000 hücre/ml
4. Yaş ≥ 40
5. Dizde ≤ 30 dakika süreli sabah tutukluğu
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon

OA tanısı için; 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerin varlığı gereklidir

Laboratuvar Bulguları

OA için özgül bir tanısal test yoktur. Komplikasyonsuz OA'da rutin laboratuvar testleri normaldir. Laboratuvar testleri diğer hastalıkları ekarte etmek için kullanılır. Sinoviyal sıvı hafif inflamasyonun özgül olmayan özelliklerini gösterir. Sinoviyal sıvı berrak, saman rengindedir, viskozitesi orta-ileri derecede artmıştır, lökosit sayısı $200-2000 /\text{mm}^3$, protein değeri de hafif artmış olabilir (55,56).

Radyolojik Bulgular

Direkt grafiler: OA'da en yararlı ve önemli görüntüleme yöntemidir. Sık görülen bulgular, eklem aralığında asimetrik daralma, subkondral kemikte skleroz, subkondral kistler ve eklem kenarındaki osteofitlerdir. Deformiteler, subluksasyon ve eklem fareleri daha çok ileri vakalarda görülür (55–57).

Özellikle diz eklemine değerlendirmek için ayakta yüklenerek ön- arka grafi çekilmelidir. Patellofemoral eklem lateral ve tünel grafileriyle değerlendirilir. Tanjansiyel grafi ise patellofemoral eklem değerlendirildiği diğer bir yöntemdir. Genellikle OA'da radyolojik bulgular ile semptomlar arasında zayıf korelasyon vardır (58). OA'nın radyolojik değerlendirilmesinde en sık Kellgren ve Lawrence'ın (K-L) 1957'de önerdiği derecelendirme sistemi kullanılır (59).

Tablo 2.2. Kellgren ve Lawrence Derecelendirme sistemi

Evre 0: Normal
Evre 1: Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit
Evre 2: Kesin osteofit, olası eklem aralığı daralması
Evre 3: Orta derecede çoklu osteofit, kesin eklem aralığı daralması, skleroz başlangıcı, olası deformite
Evre 4: geniş osteofit, eklem aralığında ileri derecede daralma, şiddetli skleroz, deformite

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Rutin değerlendirmede nadiren kullanılırlar BT ve MRG gibi ileri teknikler direkt grafiye yansımayan patolojileri göstermek ve osteonekroz, pigmentli villo-nodüler sinovit ve sinoviyal kondromatozisin ayırıcı tanısını yapmak için kullanılırlar (55,56,58).

Ultrason: Ucuz olması ve hastaların radyasyona maruz kalmaması avantajlarıdır.

Ses dalgalarının kemiği geçmemesi nedeniyle eklem tam olarak görüntülenmesi olanaklı olmaz, ancak çevredeki yumuşak dokular görüntülenebilir. Eklemlerde effüzyonu gösterebilir, kıkırdak ve tendonların görüntülenmesine izin verir (55,56,58).

Sintigrafi: Tipik radyolojik değişiklikler oluşmadan yıllar önce subartiküler kemik fazındaki aktivite artışı saptanabilir. Kıkırdak kaybının erken döneminde var olan vasküler reaksiyonu ve osteoblastik aktiviteyi gösterebilir (55,57,58).

Artroskop: Kemik değişiklikleri oluşmadan önce kıkırdak hasarını gösterebilir. Eklem içi yapıları görme ve sinoviyal biyopsi alma imkânı sağlar. İnvaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (56).

Tablo 2.3. Ayırıcı Tanı

- | |
|---------------------------------------|
| 1- İnflamatuar hastalıklar |
| 2- Mekanik bozukluklar |
| 3- Kristal depo hastalıkları |
| 4- Hemofilik artrit |
| 5- Osteonekroz |
| 6- Osteokondritis Dissekans |
| 7- İnfeksiyöz artritler |
| 8- Pigmentli villonodüler sinovit |
| 9- Kemik metastazları |
| 10-Konjenital ve edinsel deformiteler |
| 11-Yumuşak doku zedelenmesi |
| 12-Kırıklar |

2.2.7.Tedavi

OA tedavisi, farmakolojik olmayan tedaviler, farmakolojik tedaviler ve cerrahi girişimler olmak üzere üç grupta incelenebilir.

A.Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Hasta Eğitimi: Hasta eğitimi OA tedavisinde ilk önemli adımdır. OA'nın sık görülen ve diğer artritler kadar deformite yapmayan bir hastalık olduğu vurgulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda, diz OA'sında rutin telefon görüşmesi ile sağlanan sosyal destek sayesinde, ağrı ve fonksiyonel durumda iyileşme bildirilmiştir.

OA'da hasta eğitimi ile hastaların eğitim düzeyleri arasında doğru bir ilişki vardır. Hastaların bilgilendirilmesine yönelik haftada iki günlük yapılan bir eğitim programında, eğitim alanların yaşam kalitesinde almayanlara göre belirgin bir artış gözlenmiştir. Kronik ağrılı hastalarda psikososyal yaklaşım farmakolojik olmayan tedavinin önemli bir basamağıdır (60).

Kilo Verme: OA gelişiminde obezite önemli bir risk faktörüdür. Kilo kaybı ve egzersiz rejimleri diz OA'sına bağlı ağrının ve sakatlığın azalmasıyla ilişkilidir. Vücut kitle indeksinde iki birim azalmanın osteoartrit gelişme riskini %50 azalttığı saptanmıştır (19).

Egzersiz: Egzersiz OA'da en sık uygulanan fizik tedavi yöntemidir. Egzersiz programları eklem fonksiyonlarının düzelmesi ve ağrının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Eklemi destekleyen kaslardaki güçlenme, biyomekaniğin iyileşmesi yoluyla OA progresyonunu geciktirebilir. Seçilen egzersiz etkilenmiş eklemden minimum stres yaratırken maksimum güçlenme sağlamalıdır. Örneğin kuadriseps izometrik egzersizleri OA tedavisinde kullanılmaktadır ve eklem stabilitesi ile ağrıya azalmaya yardım eder (61). Yürüme yararlıdır ve tempolu yürümenin diz OA'sında semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ev egzersiz programlarının da diz OA'sında önemli derecede etkili olduğu saptanmıştır (62).

Fizik Tedavi Yöntemleri: OA'lı hastaların tedavisinde sıcak, soğuk ve elektroterapi uygulamaları yapılmaktadır. Kronik ağrısı olan hastalarda çoğu zaman sıcak uygulamalar tercih edilir. Sıcak uygulamalar; sıcak paketler, parafin banyoları, infrared, ultrason, kısa dalga diatermi gibi yöntemlerdir. Sıcak uygulamalar eklem katılığı, ağrıyı, kas spazmını azaltır ve kontraktürleri önler. Soğuk uygulamalar ise akut durumlarda uygulanır ve klinikte en sık kas spazmında, eklem üzerindeki yumuşak doku şişliklerini azaltmada, akut tendinit ve bursit varlığında şişlik ve inflamasyonu gidermek amacıyla kullanılır.

Alçak ve orta frekanslı elektrik akımları (TENS, interferansiyel akım vb) ve hidroterapi de osteoartrit tedavisinde kullanılmaktadır (63).

Günlük Yaşam Aktivitelerinde Değişiklikler: Sandalye boyu, duş ve tuvalet oturma yüksekliği diz OA'sına bağlı semptomları azaltmada etkilidir. Ayrıca hastalar bağdaş kurmak ve diz üzerine oturaktan kaçınmalı, bunun yanında uygun ayakkabı kullanmalıdır. Koridor ve lavabo barları ile küvet oturakları da hastaya günlük yaşam aktivitelerinde destek sağlamaktadır (64).

Yardımcı Cihazlar: Diz OA'sında yürüteç, koltuk değneği, baston gibi yardımcı cihazlar eklem binen yükü azaltarak ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkiye neden olmaktadır (64).

Ortezler ve Breysler: OA'dan kaynaklanan ağrıyı ve dize binen yükü anlamlı derecede azaltır. Lateral kamalı tabanlıklar özellikle varus deformitesi ile beraber olan medial kompartman diz OA'sında etkili olmaktadır (65). Medial kompartman OA'sı olan hastalarda valgus breysleri etkili bulunmuştur (66). Patellanın en uygun pozisyonunu sağlamak, ağrılı bölgenin yükünü azaltmak ve kuadriseps kasında rahatlama sağlamak için son zamanlarda patellar bantlama önerilmektedir. Bu uygulama patellofemoral OA olan hastalarda ağrıyı önemli oranda azaltır (67).

B.Farmakolojik Tedaviler

Parasetamol: İlk denenmesi gereken oral analjeziktir ve orta dereceli ağrılarda uzun süre kullanılabilir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda parasetamolün 2 hafta ile 2 yıllık kullanımı mevcuttur. 2 yıldan daha uzun güvenilirlik verileri yoktur. Günlük bölünmüş dozlarda kullanılır ve 4 gramı geçmemelidir. Warfarinin yarı ömrünü uzatabilmesi nedeniyle yakın takip edilmesi gerekir (60,68).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) Spesifik İnhibitörleri: Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda NSAİİ verilebilir. Osteoartritte NSAİİ verilmesinin nedeni inflamatuvar komponentin de semptomlara katkıda bulunabilmesidir. COX-2 inhibitörleri NSAİİ'lere benzer analjezik etkiye sahipken gastrointestinal yan etki profili ve endoskopik ülserasyon riski açısından plaseboya benzerdir. Gastrointestinal risk faktörleri olan hastalara COX-2 inhibitörleri önerilebilir. (60).

Opioidler ve Antidepresanlar: NSAİİ'lerin kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler ve antidepresanlar yararlı alternatifler olabilir.

Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir.

Santral etkili bir opioid olan tramadol diğer analjeziklerin etkisiz kaldığı durumlarda önerilebilir (69). Antidepresan ilaçlardan özellikle amitriptilinin sedatif ve analjezik etkisi bulunmaktadır. Kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

Topikal NSAİİ ve Kapsaisin: Basit analjeziklerle birlikte veya sistemik tedaviyi tolere edemeyen hastalara verilebilir. Topikal diklofenak ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada plaseboya oranla ağrıda anlamlı azalmalar görülmüştür (70).

Topikal NSAİİ'lerin güvenilirlik profili oldukça iyidir. Topikal kapsaisin orta derecede analjezik etkiye sahiptir. Maksimum etki genellikle 3–4 günlük tedaviden sonra görülür (71).

Semptomatik yavaş etkili ilaçlar: Yavaş etkili ilaçların (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, diaserein, hyaluronik asit) semptomatik etkileri vardır ve bazı kaynaklarda hastalık modifiye edici etkinlikleri olduğu bildirilmiştir.

1.Glukozamin sülfat ve kondroitin Sülfat: Eklem kıkırdağının doğal yapı elemanları olan glukozamin ve kondroitin sülfat kıkırdağın devamlılığının sağlanmasında ve tamirinde önemli role sahiptir. Reginster ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 212 diz OA'lı hastaya 1500 mg glukozamin sülfat verilmiş ve eklem aralığındaki daralma plaseboya göre daha az bulunmuştur (72). Kondroitin sülfat eklem aralığında en fazla bulunan glukozaminoglikandır. 755 diz OA'lı hastayı içeren bir çalışmada kondroitin sülfat ağrıyı azaltmada plasebodan üstün bulunmuştur (73). 300 diz OA'lı hastayı içeren bir çalışmada 800 mg kondroitin sülfatın 2 yılsonunda radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığı ileri sürülmüştür (74).

2.Diaserein: Rhubarb bitkisinden elde edilen bir IL–1 inhibitörüdür. Antiinflamatuvar ve analjezik etkileri olan bir ajandır. Etkisi 2–4 hafta içinde başlamakta ve 4–6 haftada en üst düzeye ulaşmaktadır. Prostaglandinleri inhibe etmediğinden gastrointestinal toksisite oluşturmaz, diyare sık görülür. 2069 diz OA'lı hastayı içeren bir çalışmada diasereinle plaseboya göre ağrıda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (75).

3.Hyaluronik asit: Normal eklemde sinovyal sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunan bir glukozaminoglikandır. Sinoviyal sıvının viskoelastisitesi hyaluronik asitin moleküler ağırlığı ve konsantrasyonuna bağlıdır.

Dejeneratif eklem hastalıklarında hyaluronik asit düzeyleri normal ekleme göre daha düşük bulunmuştur. Klinik etkisi 2–5 hafta sonra başlar ve 4–12 ay devam eder (76).

Diz OA'lı 70 hastada hyaluronik asitle yapılan 12 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı preparat, düşük molekül ağırlıklı preparata göre ağrıda daha fazla azalmaya neden olmuştur. Bu çalışmada hyaluronik asitin yapıyı modifiye edici etkisi plasebodan üstün bulunmuştur (77).

Glukokortikoidler: OA tedavisinde sistemik glukokortikoid uygulamasının yeri olmamasına rağmen eklem içi enjeksiyonlar ağrı ve inflamasyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

Düşük doz glukokortikoid intraartiküler uygulaması ile kıkırdak proteoglikan sentezinin düzeldiği, osteofit oluşumu ve erozyonların azaldığı görülmüştür (78). Glukokortikoidlerin kıkırdak üzerindeki yararlı etkileri; metalloproteinaz sentezinin baskılanması doku plazminojen aktivatörü seviyesinin azalması, metalloproteinaz inhibitörlerinin doku seviyesinin artırılması, IL-1 gibi sinoviyal faktörlerin sentezinin baskılanması yoluyla ortaya çıkar (79).

C.Cerrahi Tedaviler

Konservatif tedavi ile tatmin edici sonuç alınamayan ve anlamlı derecede ağrı ve fonksiyonel kayıp bulunan hastalarda cerrahi alternatifler düşünülmelidir.

Artroskopik Debridman: Debrisin ve eklem farelerinin uzaklaştırılması, eklem yüzeylerinin düzleştirilmesi (kıkırdak tıraşlaması veya termal kondroplastisi), abrazyon, menisektomi, osteofit eksizyonu, kısmi sinovektomi gibi cerrahi müdahaleler uygulanabilmektedir (80).

Osteotomi: Özellikle tek kompartımanlı diz OA'sında valgus deformitesi ve lateral kompartmanda problem mevcutsa distal femoral osteotomi, varus deformitesi ve medial kompartman OA'sı varsa proksimal tibial osteotomi uygulanır (81,82).

Artroplastisi: Diz OA'sı tedavisinde artroplastinin etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu, yaşam kalitesini arttırdığı, ağrıda azalmaya ve fonksiyonel durumda iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (83).

EULAR (European League Against Rheumatism) komitesini oluşturan uzmanlar tarafından 33 tedavi yöntemi ve 103 çalışma incelenmiş, tedavilerin etkinliği değerlendirilmiş ve 2003 yılında, diz OA'sı ile ilgili bir tedavi protokolü yayınlanmıştır (60).

Tablo 2.4. Diz OA Tedavisinde 2003 EULAR Önerileri

- 1- Diz OA'sının en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin kombinasyonunu içermelidir.
- 2- Çeşitli faktörlere göre tedavi programı oluşturulur.
 - Diz için risk faktörleri (obezite, mekanik faktörler, fiziksel aktivite)
 - Genel risk faktörleri (yaş, komorbidite, çoklu ilaç kullanımı)
 - Ağrı şiddeti ve sakatlık düzeyi
 - Effüzyon gibi inflamasyon bulguları
 - Yapısal hasarın derecesi ve lokalizasyonu
- 3- Farmakolojik olmayan tedavi, eğitim, düzenli egzersiz, kilo verme ve yardımcı cihazları içerir.
- 4- Parasetamol ilk olarak denenmesi gereken oral analjeziktir ve eğer başarılı olunursa uzun süre kullanılması tercih edilir.
- 5- Topikal NSAİİ ve kapsaisin klinik olarak etkili ve güvenilirdir.
- 6- Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda NSAİİ düşünülmelidir. Yüksek gastrointestinal riski olan hastalarda nonselektif NSAİİ ve gastroprotektif ajanlar veya selektif COX-2 (siklooksijenaz 2) inhibitörleri kullanılmalıdır.
- 7- Opioid analjezikler, NSAİİ ve COX-2 selektif inhibitörlerin kontrendike veya etkisiz olduğu durumlarda yararlı bir alternatiftir.
- 8- Glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, diaserein ve hyaluronik asit semptomatik etkilidir ve yapıyı modifiye edici etkileri olabilir.
- 9- Diz ağrısının alevlenmesinde uzun etkili glukokortikoidlerin eklem içi enjeksiyonu endikedir.
- 10- Dirençli ağrı ve sakatlığı olan diz OA'lı hastalarda eklem replasmanı düşünülmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Ağustos 2008 -Nisan 2009 tarihleri arasında diz ağrısı nedeniyle başvuran ve primer diz OA tanısı konan 40 hasta ve kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan KA07/10 koduyla onay almış olup, katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi.

ACR diz OA tanı kriterlerine göre primer diz OA'sı tanısı konmuş, 40–75 yaş arasında olan ve K-L radyolojik kriterlerine göre Evre 1–3 diz OA'sı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 3.1. Çalışma dışı tutulma kriterleri

1. İnflamatuar romatizmal eklem hastalığı olanlar
2. Radyolojik olarak K-L kriterlerine göre evre 4 hastalar
3. Kemik metabolizmasını etkileyen östrojen, tiroid hormon replasman tedavisi, diüretik kullanımı
4. Son 3 ay içinde eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu uygulanmış olması
5. Son 6 ay içinde eklem içi hyaluronik asit enjeksiyonu uygulanmış olması
6. Total diz protezi veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar
7. Anormal hematolojik, biyokimyasal ve serolojik değerlerin olması
8. İnme, nörolojik ve nöromusküler sistem hastalığı, malignite varlığı
9. Tüm sekonder nedenlere bağlı diz OA

3.2. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik verileri ve şikâyet süreleri kaydedildi. Hastaların ayakta yük vererek ön-arka ve 30 derece fleksiyonda lateral pozisyonlarda karşılaştırmalı diz grafileri çekildi. Grafiler K-L kriterlerine göre derecelendirildi (59). Ağrı ve özürülük durumları WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) ve Lequesne soru skalalarıyla değerlendirildi. WOMAC indeksi; diz ve kalça OA'da ağrı, özürülük ve eklem tutukluğunu değerlendiren 24 sorudan oluşan bir ölçektir (84,85). Ağrı ile ilgili 5 soru, tutukluk ile ilgili 2 soru ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 17 soru içermektedir. Her bir soru 1–5 arası puanlama sistemi ile değerlendirilir (Bkz. EK 1). Lequesne's Fonksiyonel İndeksi; ağrı ve fonksiyonel kapasiteyi sorgulayan 11 sorudan oluşan birleşik bir testtir (86). Skorlama 0 (Ağrı ve özürülük yok) dan 24'e (maksimum ağrı ve özürülük) değişir. Yedi ve altındaki değerler hafif /orta, 8–13 arasındaki değerler ciddi, 14 ve üzerindeki değerler ise aşırı ağrı ve fonksiyonel durum bozukluğunu göstermektedir (Bkz. EK 2).

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Tüm deneklerden sabah 08.00–10.00 saatleri arasında ikinci idrar örnekleri alındı. Numuneler çalışılncaya kadar -18 °C dondurularak saklandı. Çalışılmadan önce örnekler santrifüj edildi ve sedimantasyona izin vermek için en az 30 dakika bekletildi.

İdrar CTX-II ölçümü için, IDS (Immunodiagnostic Sytems) Urine CartiLaps® EIA kiti (IDS Ltd, Tyne & Wear, United Kingdom) -üretici önerilerine uygun şekilde- kullanıldı.

CartiLaps® EIA yöntemi, monoklonal antikorların idrar CTX-II parçacıklarına ya da biyotinize edilmiş sentetik peptidlerin, mikrotitre tablasının yüzeyine bağlanması esasına dayanır (87).

İlk olarak biyotinize edilmiş sentetik peptidler, mikrotitre tablasının -streptavidin kaplı- çukurlarının yüzeyine bağlanması için bekletildi.

Yıkama sonrası, kontrol, standart ve idrar örnekleri monoklonal antikor solüsyonu eklenerek çukurlara damlatıldı. Çukurlar yıkandı ve peroksidaz ile konjuge edilmiş anti-fare immünglobulin solüsyonu çukurlara eklendi. İkinci yıkamanın ardından kromojenik substrat çukurlara eklendi ve renk reaksiyonu sülfürik asit ile durdurularak adsorbsiyon ölçüldü.

İdrar CTX-II değerleri, idrar kreatinin konsantrasyonları ile düzeltilmelidir. Bu amaçla idrar kreatinin konsantrasyonu (mmol/L), Abbott® Architect C8000 klinik kimyasal analizör ile *alkaline picrate* yöntemi kullanılarak tespit edildi ve aşağıdaki formül ile düzeltme yapıldı.

$$\text{Düzeltilmiş CTX-II Değeri (ng/mmol)} = \frac{1000 \times \text{Urine CartiLaps } (\mu\text{g/L})}{\text{Kreatinin (mmol/L)}}$$

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13,0 istatistik paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma, ortanca ve yüzdellikler olarak verildi. Olgulara ait verilerin dağılım kontrolleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerin ikili grup karşılaştırmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık %95 güven aralığında, P<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya ACR kriterlerini karşılayan 40 diz OA'lı hasta ve 10 sağlıklı gönüllü birey katıldı. Diz OA grubunu oluşturan bireylerin yaşları 45–75 arasında değişmekte idi ve ortalama yaş $59,12 \pm 7,45$ olarak bulundu. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin yaşları 40–65 arasında değişmekte idi ve ortalama yaş $48 \pm 8,35$ olarak saptandı. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=000$). Hasta grubunu 35 (%87,5) kadın, 5 (%12,5) erkek; kontrol grubunu 5 (%50) kadın, 5 (%50) erkek oluşturmaktaydı. Hasta grubunda şikayet süresi ortalama değeri 36 ay idi.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Gruplara Ait Demografik Veriler

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Yaş (Yıl)	$59,12 \pm 7,40$	$48 \pm 8,35$
Erkek/Kadın	5 /35	5/5

Hastaların K-L radyolojik skorları tablo 4.2 de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Hasta grubunun radyolojik skorları

	K-L Evrelendirme Sağ Diz		K-L Evrelendirme Sol Diz	
	Sayı	%	Sayı	%
Evre 0	1	2,5	1	2.5
Evre 1	18	45	15	37.5
Evre 2	17	42	17	42.5
Evre 3	4	10	7	17.5
Toplam	40	100	40	100

Hasta grubunda Lequesne's Fonksiyonel İndeks skoru ortalaması $6,81\pm3,01$ ve WOMAC indeks skoru ortalaması $19,20\pm10,58$ idi

Tablo 4.3. Hasta grubunun ağrı ve özürülük skorları ile i-CTX-II düzeyleri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
WOMAC İndeksi	$19,20\pm10,58$	-
Lequesne indeksi	$6,81\pm3,01$	-
i-CTX-II (ng/mmol kreatinin)	109,50	9,50

Diz OA grubunda ortanca i-CTX-II değeri 109,50 ng/mmol; kontrol grubunda ise 9,50 ng/mmol kreatinin idi. Gruplar arasında ortalama i-CTX-II değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$).

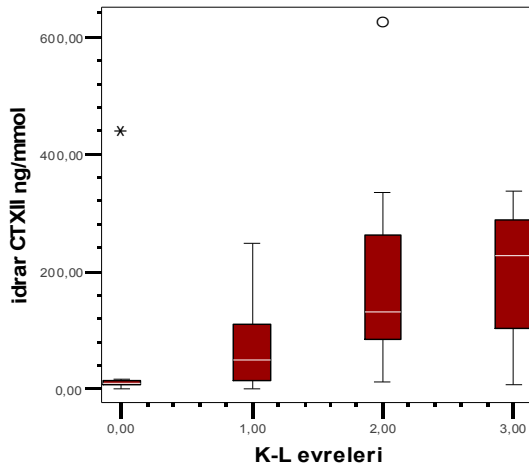
Hasta grubu 45–59 yaş ve 60–75 yaş arası gruplara ayrılarak; yaşa göre ortalama i-CTX-II değerleri karşılaştırıldı. 45–59 yaş grubunda ortalama i-CTX-II değeri $126,53\pm122,39$ ng/mmol ve ortanca değer 109,50 ng/mmol iken, 60–75 yaş grubunda $167,66\pm159,22$ ng/mmol ve ortanca değer 117,50 ng/mmol kreatinin idi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,370$).

45–59 yaş arası hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında idrar CTX-II düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,020$).

Hasta grubu, K-L radyolojik evrelerine göre evre 0–1, evre 2 ve evre 3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sağ diz evre 0–1 ortalama i-CTX-II değeri $104,94\pm113,04$ ng/mmol ve ortanca değer 54 ng/mmol, evre 2 ortalama i-CTX-II değeri $176,28\pm161,08$ ng/mmol ve ortanca değer 131 ng/mmol, evre 3 ortalama i-CTX-II değeri $202,70\pm137,42$ ng/mmol ve ortanca değer 238,5 ng/mmol idi.

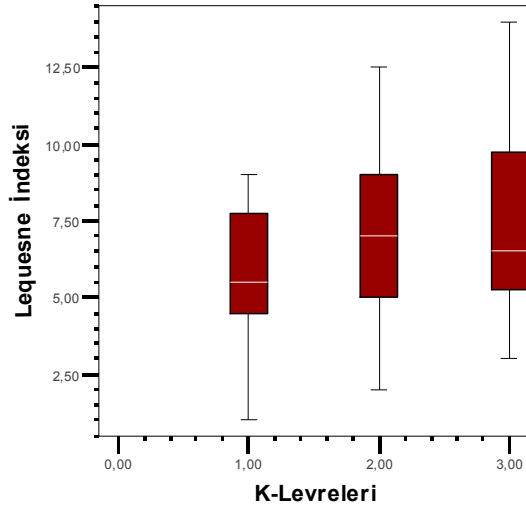
Sol diz ise evre 0–1 ortalama i-CTX-II değeri $89,81 \pm 112,91$ ng/mmol ve ortanca değer 50,5 ng/mmol, evre 2 ortalama i-CTX-II değeri $176,99 \pm 153,96$ ng/mmol ve ortanca değer 131 ng/mmol, evre 3 ortalama i-CTX-II değeri $193,68 \pm 134,84$ ve ortanca değer 227 ng/mmol kreatinin idi.

Her iki diz için radyolojik evrelere göre üç grubun ortalama i-CTX-II değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, sırasıyla ($p=0,231$, $p=0,079$).



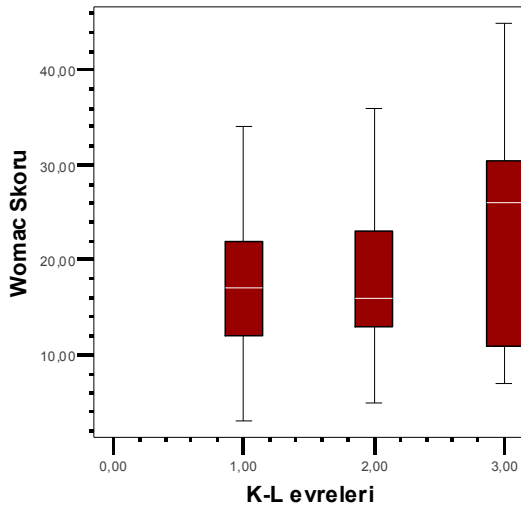
Şekil 4.1. Kellgren Lawrence evresi ile idrar CTX-II düzeylerinin ilişkisi

Diz OA grubunda i-CTX-II değeri ile Lequesne indeks skoru arasında korelasyon katsayısı; $\rho=0,493$ ve $p=0,001$; WOMAC indeks skoru arasındaki korelasyon katsayısı ise $\rho=0,379$ ve $p=0,016$ idi ve anlamlı derecede pozitif korelasyon bulundu. İdrar CTX-II düzeyi ile yaş, şikayet süresi ve radyolojik evreleme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.



Şekil.4.2. Kellgren Lawrence evresi ile Lequesne skorlarının ilişkisi

Hasta grubunda WOMAC skoru ile K-L evreleri arasındaki korelasyon katsayısı $\rho=0,024$, $p=0,882$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Lequesne skoru ile K-L evreleri arasında da anlamlı korelasyon tespit edilemedi ($\rho=0,135$, $p=0,408$).



Şekil.4.3. Kellgren Lawrence evresi ile WOMAC skorlarının ilişkisi

5.TARTIŞMA

OA eklem kıkırdağı ile subkondral kemikte yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu kıkırdak kaybına ve eklemde dejenerasyona neden olan yavaş seyirli bir eklem hastalığıdır. Diz OA'sı dünyada en sık rastlanan eklem hastalığıdır ve yaşlılarda sakatlığa yol açan önemli nedenlerden biridir.

Etiyolojisi tam olarak anlaşılammakla birlikte OA patogenezinde fiziksel ve biyokimyasal faktörlerin rol oynadığı sanılmaktadır. Toplumdaki sıklığı, ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle giderek artmaktadır. Ağrı, eklemlerde oluşturduğu ilerleyici hasar ve deformite nedeni ile fiziksel sakatlığa ve sosyo-ekonomik kayıplara yol açmaktadır (1).

OA'da tanı koymak ve eklem hasarını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntem, direkt grafilerde eklem aralığı genişliğini ölçmektir. Bununla birlikte radyolojik olarak eklem dejenerasyonunun ilk saptandığı ve OA tanısının konduğu dönem aslında moleküler düzeyde kıkırdak hasarının oldukça ileri olduğu dönemdir. (3,4). Direkt grafilerde bulgular geç ortaya çıktığından, OA'da tanı koymak, hastalığın şiddetini belirlemek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için daha duyarlı araçlara ihtiyaç vardır. Bu amaçla kemik, kıkırdak ve sinoviyal doku metabolizmasını yansıtan özgül ve duyarlı biyokimyasal belirteçler üzerinde çalışılmaktadır.

Tip II kollajen, eklem kıkırdağının en önemli yapısal elemanıdır. OA patofizyolojisindeki temel olay tip II kollajen ağının hasarıdır. Bu nedenle, OA'ya duyarlı ve özgül biyokimyasal belirteçlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan araştırmalar tip II kollajen üzerinde yoğunlaşmıştır (2, 4-6, 44).

OA gelişimi sürecinde, artmış kollajenaz aktivitesi nedeniyle tip II kollajen yıkıma uğrar ve üçlü sarmal yapıdan "*neoepitop*" olarak adlandırılan yeni yapılar ortaya çıkar. CTX-II, tip II kollajenin yıkımı sonucunda ortaya çıkan C-terminal telopeptididir. Bu telopeptid monoklonal veya poliklonal antikolar kullanılarak immunoassay yöntemi (ELISA) ile idrar, sinoviyal sıvı ve serumda tespit edilebilmektedir.

Klinik araştırmalarda en çok idrarda ölçümü kullanılmaktadır (i- CTX-II). Serumdan ve sinoviyal sıvıdan ölçümü ise daha çok hayvan deneylerinde tercih edilmektedir (88).

Biz de bu çalışmada, yeni geliştirilen ve en çok ümit vadeden belirteç olan i-CTX-II ile klinik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi inceledik.

Öncelikle i-CTX-II'nin tanısıl gücünü değerlendirdik. Hasta grubunun i-CTX-II seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettik. Kontrol grubunun yaş ortalaması hasta grubundan daha düşüktü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu nedenle yaş ile i-CTX-II seviyesinin ilişkisini incelemek için hasta grubunu 45–59 ve 60–75 yaş olarak iki gruba ayırıp değerlendirdik. İdrar CTX-II seviyesi ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını tespit ettik. Diğer benzer çalışmalarda da i-CTX-II ile yaş arasında korelasyon olmadığı gösterilmişti (2,89). Kontrol grubu ile 45-59 yaş arası diz OA grubunun i-CTX-II seviyelerini karşılaştırdığımızda diz OA grubunun i-CTX-II seviyelerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu belirledik.

Bu sonuç Tip II kıkırdak yıkımının özgül bir belirteci olan i-CTX-II'nin klinik ve radyolojik OA varlığı ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermektedir ve literatürdeki benzer çalışmalarla tutarlıdır (2,4,45–47).

Hasta grubunda K-L evresi ile i-CTX-II düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde radyolojik hastalık evresi ile i-CTX-II seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Hasta grubunu K-L evrelerine göre evre 0–1, evre 2 ve evre 3 olarak üç alt gruba ayırıp tekrar değerlendirdiğimizde K-L evresi arttıkça i-CTX-II seviyesinin de arttığını tespit ettik. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu konuda yapılmış diğer çalışmalara baktığımızda çelişkili bulgular olduğunu görmekteyiz. Jordan ve ark. 176 diz OA'lı erkek hasta ile yaptığı çalışmada radyolojik hastalık evresi ile i-CTX-II seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve K-L evresi ileri olan hastalarda i-CTX-II düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (2). Bununla birlikte araştırmacılar i-CTX-II ölçümünün K-L evre 2 ile evre 3-4 olan hastaları ayırt etmede çok da başarılı olmadığını bildirmişlerdir.

Garnero ve ark. benzer bir çalışmada i-CTX-II seviyeleri ile radyolojik OA evresinin korele olduğunu bildirmişlerdir (4).

Dam ve ark. ise, kıkırdak hacminin MRI kullanılarak değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, başlangıçta i-CTX-II seviyesi yüksek olan hastalarda 21 ay sonraki kontrolde daha fazla kıkırdak kaybı olduğunu ve bu ilişkinin hastaların K-L evrelerinden bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir (89). Yine bu çalışmada kıkırdak hacmi ile i-CTX-II seviyeleri arasında ilişki olmadığı da bildirilmiştir. Bu bulgu, eklem kıkırdağının metabolik aktivitesinin kişiler arası farklılık göstermesi ile açıklanmıştır.

Bizim bulgularımız da, önceden oluşmuş-yerleşmiş eklem hasarının tespitinde i-CTX-II ölçümünün yararlı olmadığını düşündürmektedir. Moleküler belirteçler kıkırdak metabolizmasındaki dinamik değişiklikleri yansıttığından, mevcut hastalık evresinden ziyade ilerleyen hastalık sürecinde oluşacak kıkırdak kaybını tahmin etmede daha değerli olabilir.

Lohmander ve ark. yaptığı çalışma, sinoviyal sıvıda CTX-II ölçümü kullanılan ilk klinik çalışmadır (90). 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.

Ağrı ve özürlülük skorlarına baktığımızda Lequesne skoru daha belirgin olmak üzere i-CTX-II seviyesi ile WOMAC ve Lequesne skorları arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu belirledik. Ayrıca hastaların WOMAC ile Lequesne skorları arasında da güçlü korelasyon vardı. Bu konuda da literatür verileri çelişkilidir. Garnero ve ark. yukarıda da bahsettiğimiz çalışmada, diz OA'lı hastalarda WOMAC skoru ile i-CTX-II seviyesi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (4).

Manicourt ve ark yaptığı bir çalışmada tamamı K-L evre 3 diz OA'sı olan hastalara oral kalsitonin tedavisi verilip ağrı skorları ile i-CTX-II düzeylerinin değişimi incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde ağrı ve özürlülük skorları ile i-CTX-II seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür(6).

Gineyts ve ark. yaptığı bir çalışmaya 201 diz OA'lı hasta alınmış, hastalar diz effüzyonu olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Effüzyonu olan hastalarda i-CTX-II ve Gly-Gal-Pyd seviyelerinin belirgin biçimde yüksek olduğu tespit edilmiş. Effüzyonu olan gruba 4-6 hafta süre ile ibuprofen, olmayan gruba da plasebo uygulandıktan sonra yapılan ölçümlerde ibuprofen alan tedavi grubunun i-CTX-II ve Gly-Gal-Pyd seviyelerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılara göre OA'da alevlenme artmış kırıldak yıkımı ile ilişkilidir ve özgül belirteçler ile tespit edilebilir (53). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar da, i-CTX-II ölçümünün, mevcut ağrı ve özürlülük durumunun belirlenmesinde duyarlı bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

OA tanısı ve hastalık şiddetinin belirlenmesi dışında, hastalık modifiye edici ajanların etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan birkaç çalışmada da i-CTX-II ölçümü kullanılmış ve başarılı bir araç olduğu belirtilmiştir.

Christgau ve ark. 212 diz OA'lı hasta ile yaptığı bir çalışmada, glukozamin tedavisinin etkinliği i-CTX-II seviyesi ölçümü ile değerlendirilmiştir.

3 yıllık tedavi süresince her yıl yapılan ölçümlerde tedavi grubunun i-CTX-II seviyelerinde plasebo grubuna göre anlamlı düşme olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi i-CTX-II seviyesi ile WOMAC skorları arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (91).

Çalışmamızda hastaların şikayet süresi ile i-CTX-II seviyesi arasında bir ilişki bulamadık. Ayrıca şikayet süresi ile WOMAC ve Lequesne indeksleri arasında da anlamlı korelasyon tespit etmedik. Literatürde şikayet süresi ile ağrı ve özürlülük skorları arasındaki ilişkiye dair veri bulunmamaktadır.

WOMAC ve Lequesne skorları ile radyolojik evreler arasında ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulmadık. Direkt grafiler yerleşmiş eklem hasarını tespit etmede yararlı bir yöntem olsa da, radyolojik bulguların mevcut klinik durum ile her zaman uyumlu olmadığı bilinmektedir (1,3). Bizim elde ettiğimiz veriler de bunu desteklemektedir.

Sonuç olarak hem bizim bulgularımız hem de literatürdeki benzer çalışmalar, i-CTX-II yüksekliğinin önceden oluşmuş eklem hasarından daha çok, mevcut klinik durum ve aktif kırıldak yıkım süreci ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. İdrar CTX-II ölçümünün, OA'nın hem erken tanısında hem de mevcut klinik durumun ciddiyetinin belirlenmesinde direkt grafilardan daha duyarlı ve kullanılabilir bir yöntem olabileceğini düşünüyöruz. Bu yöntemin güçlü ve zayıf yönlerinin belirlenebilmesi ve rutin klinik kullanıma girmesi için ise daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1. Diz OA'sı olan hastaların i-CTX-II seviyeleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulundu.
2. Hasta grubunda K-L evresi ile i-CTX-II seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
3. Hasta grubunda i-CTX-II seviyesi ile WOMAC ve Lequesne skorları arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu tespit edildi.
4. Diz OA'sı olan hastaların WOMAC ve Lequesne skorları arasında güçlü korelasyon bulundu.
5. WOMAC ve Lequesne skorları ile radyolojik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
6. Hastaların şikayet süresi ile i-CTX-II seviyeleri arasında ilişki bulunamadı.
7. Diz OA'sı olan hastaların şikayet süresi ile WOMAC ve Lequesne indeksleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

7.KAYNAKLAR

1. Di Cesare PE, Abramson SB: Pathogenesis of osteoarthritis. Harris ED Jr (Ed) : Kelley's Textbook of rheumatology. Seventh Edition. Elsevier Saunders .Philadelphia 2005 91 1493-1513
2. Jordan K M, Syddall H E, Garnero P, Gineyts E, Dennison E M, Sayer A A, Delmas P D. Urinary CTX-II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. Ann Rheum Dis 2006;65:871-877
3. Ravaud P, Giraudeau B, Auleley G-R, Drape J-L, Rousset B, Paolozzi L, et al. Variability in knee radiographing: implication for definition of radiological progression in medial knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1998; 57:624-9
4. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas P D, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. Ann Rheum Dis 2001; 60:619-626
5. Bruyere O, Collette J, Kothari M, Zaim S, White D, Genant H, Peterfy C, Burlet N, Ethgen D, Montague T, Dabrowski C, Reginster J-Y. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging, and biochemical markers: a one year prospective study. Ann Rheum Dis 2006;65:1050-1054
6. Manicourt D-H, Azria M, Mindeholm L, Thonar E, Devogelaer J-P. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism 2006 October; 54 (10): 3205-3211
7. Gökmen F.G. Sistematik anatomi. İzmir güven kitabevi 2003; 121-126
8. Şahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi. Nobel tıp kitabevleri 2007; 618-630
9. Erhan A. Temel klinik anatomi. Güneş kitabevi 2006; 384-393
10. Birvar K, Mesut R. Anatomi. Sermet yayınevi 1990; 94-97
11. Dennison E, Cooper C. Osteoarthritis: Epidemiology and classification. Hochberg M. Silman A. Rheumatology third edition . Elsevier 2007: 1781- 1792
12. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006 Vol. 20, No. 1: 3-25
13. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. Biogerontoloji 2002; 3 (5) :257-264
14. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD: Menopause, oestrogens and arthritis.Maturitas. 2000 Jun 30;35(3):183-99
15. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G: A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13(9):769-81
16. Felson DT, Zhang Y: An uptade on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a vief to prevention. Arthritis Rheum. 1998;41(8):1343-1355
17. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, et all: Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. Arthritis Rheum.1998;41(10):1867-73
18. Sandmark H,Hogstedt C,Levold S: Osteoarthrosis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. Ann Rheum Dis1999;58(3):151-5
19. Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 2000;43(7):1443-9

20. Sowers MF: Epidemiology of risk factors for osteoarthritis systemic factors. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13(5):447–451
21. Schoen FJ, Lane NE. Physical activity at leisure and risk of osteoarthritis. *s.* 1996;55(9):682–4
22. Kellgren JH., Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1963; 22(4): 237–255
23. Cicuttini FM, Spector TD. What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined? *Baillieres clin rheumatol.*1997; 11(4):657–69
24. Anthony M, Bjorn R. The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. *Arthritis Res.* 2002; 4(6): 337–345
25. Mann D. Articular hypermobility protects against hand osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism .* 2004; 337–345
26. Mcalindon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997 July; 56(7): 397–400
27. Thonar EJ-MA, Masuda K, Manicort DH, Kuettner KE. Structure and function of Normal human adult articular cartilage. In register Y-J, Pelletier J-P, Martel Pelletier J, Henrotin Y eds. *Osteoarthritis. Clinical and Experimental Aspects.* Springer Verlag, Heidelberg 1999: 1-9
28. Goldring SR. Structure and function of Bone, Joints and Connective tissue. Harris ED Jr (Ed) : *Kelley's Textbook of rheumatology. Seventh Edition.* Elsevier Saunders .Philadelphia 2005 1-34
29. Lorenz H, Richter W: Oateoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *progress In Histochemistry and Cytochemistry* 2006;40: 135-163
30. Mankin HJ, Brandt KD: Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis, in *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical /Surgical Management,* ed. RW Moskowitz, DS Howell, VM Goldberg, et al. WB Saunders , Philadelphia 1992, 109-54
31. Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis, in *Articular Cartilage and Biochemistry,* ed KE Kuettner, R Schleyerbach, VC Hascall. Raven Pres, New York. 1986, 423-40
32. Morales TI, Kuetner KE: the properties of the neutral proteinase released by primary chondrocyte cultures and its action on proteoglycan aggregates. *Biochim Biophys Acta* 1982;705:92
33. Pelletier JM: Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6:374-376
34. Xie DL, Hui F, Meyers R, Homanberg GA. Cartilage chondrolysis by fibronectin fragments is associated with release of several proteinases: Stromelysin plays a major role in chondrolysis. *Arch Biochem Biophys* 1994; 311: 205-212
35. Reboul P, Pelletier JP, Tardif G et al. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes: A role in osteoarthritis. *The Journal of Clinical Investigation*1996; 97: 2011–2019.40
36. Martel-Pelletier J, Tardif G, Fernandes JC & Pelletier JP. Metalloproteases and their modulation as treatment in osteoarthritis. In Tsokos GC (ed.). *Molecular rheumatology.* Totowa, New Jersey: HumanaPress Inc., 2000, pp. 499–514
37. Aigner T, Zien A, Hanisch D & Zimmer R. Gene expression in chondrocytes assessed with use of microarrays. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 2003; 85-A(Suppl. 2): 117–123
38. Okada Y, Konomi H, Yada T et al. Degradation of type IX collagen by matrix metalloproteinase 3(stromelysin) from human rheumatoid synovial cells. *FEBS Letters* 1989; 244: 473–476

39. Martel-Pelletier J, Faure MP, McCollum R et al. Plasmin, plasminogen activators and inhibitor in human osteoarthritic cartilage. *The Journal of Rheumatology* 1991; 18: 1863–1871
40. Zwicky R & Baici A. Cytoskeletal architecture and cathepsin B trafficking in human articular chondro-cytes. *Histochemistry and Cell Biology* 2000; 114: 363–372
41. Kafienah W, Bromme D, Buttle DJ et al. Human cathepsin K cleaves native type I and II collagens at the N- terminal end of the triple helix. *The Biochemical Journal* 1998; 331(Pt 3): 727–732.
42. Boileau C, Martel-Pelletier J, Moldovan F et al. The in situ up-regulation of chondrocyte interleukin-1-converting enzyme and interleukin-18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 2637–2647
43. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43:1290–1299
44. 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]
45. Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2613-24
46. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, Mathieu P, Delmas PD, Vignon E. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:939-43
47. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2471–2478
48. Henrotina Y, Addisonb S, Krausb V, Deberg M. Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? *Current Opinion in Rheumatology* 2007;19:444–450
49. Kong SM, Stabler TV, Criscione LG, Elliott AL, Jordan JM, Kraus VB. Diurnal Variation of Serum and Urine Biomarkers in Patients with radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2496–2504
50. Jung M, Christgau S, Lukoschek M, et al. Increased urinary concentration of collagen type II C-telopeptide fragments in patients with osteoarthritis. *Pathobiology* 2004; 71:70–76
51. Bruyere O, Collette J, Kothari M, et al. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging, and biochemical markers: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1050–1054
52. Manicourt DH, Devogelaer JP, Azria M, Silverman S. Rationale for the potential use of calcitonin in osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:285–293
53. Gineyts E, Mo JA, Ko A, et al. Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:857–861
54. Manicourt DH, Bevilacqua M, Righini V, et al. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs R D* 2005;6:261–271
55. Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. *Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. William and Wilkins* 2001: 2216 – 2245

56. Dieppe P, Lim K. Osteoarthritis and related disorders: Clinical features and diagnostic problems. In: Klippel JH, Dieppe P. London: London Mosby Limited, 1998: 8.3.1.
57. Altman RD, Hochberg M, Murphy Jr. WA et al. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995; 3(supplement A): 3–70
58. Dieppe P, Peterfy C, Watt I. Osteoarthritis and Related Disorders. Imaging. In: *Rheumatology*. Edited by: Klippel JH, Dieppe PA. London, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tokyo, Mosby, 1998, pp8.4.1–10
59. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-501
60. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–1155
61. Van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 1998 Dec;25(12):2432-9
62. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:752
63. Yurtkuran M, Ay A. Fizik tedavi yöntemleri. Arasıl T. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon kitabı. Güneş kitabevi 2005;291-301
64. Eskiyurt M. Osteoartrit tedavisinde nonfarmakolojik yaklaşım. Sarıdoğan M. Tanıdan tedaviye osteoartrit. *Nobel Tıp kitabevi* 2007:269-280
65. Keating EM, Faris PM, Ritter MA, Kane J. Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee. *Orthop Rev* 1993 Aug;22(8):921-4.
66. Pollo FE, Otis JC, Backus SI, Warren RF, Wickiewicz TL. Reduction of medial compartment loads with valgus bracing of the osteoarthritic knee. *Am J sports med* 2002 May-Jun;30(3):414-21
67. Cushnaghan J, McCarthy C, Dieppe P. Taping the patella medially: a new treatment for osteoarthritis of the knee joint? *BMJ* 1994;308:753-755
68. Kirazlı Y. Diz osteoartritinin medikal tedavisi. *Türkiye fiziksel tıp rehabilitasyon. dergisi* 2005;51:B40-43
69. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen responsive osteoarthritis pain. *Arthritis rheum* 1999;42:1370-1377
70. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomised clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J rheumatol* 1999; 26:2659-2663
71. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin ther* 1991;13:383-395
72. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lejeune E, Bruyere O. Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised placebo controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251
73. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster YJ. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta analysis. *Arch intern med* 2003;163:1514-1522
74. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulphate in osteoarthritis of the knee : a randomised controlled trial. *Arthritis rheum* 2005;52:779-786
75. Gök H. Osteoartrit tedavisinde modifiye edici ilaçlar. Sarıdoğan M. tanıdan tedaviye osteoartrit. *Nobel tıp kitabevleri* 2007; 243-248

76. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation : a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J rheumatol* 1993; 39:3-9
77. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, Vetter G, Balazs E. The role of elascoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F and a lower molacular weight hyaluronan. *Clin ther* 1999;21: 1549-1562
78. Pelletier JP. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the dog model of osteoarthritis. *Arthritis rheum* 1989;32:181-193
79. Pelletier JP, Cloutier JM, Pelletier JM. Invitro effects of NSAIDS and corticosteroids on the synthesis and secretion of interleukin 1 by human osteoarthritis synovial membranes. *Agents actions* 1992;39:181-192
80. Shannon FJ, Devitt AT, Poynton AR, Fitzpatrick P, Walsh MG. Short term benefit of arthroscopic washout in degenerative arthritis of the knee. *Int orthop* 2001 ; 25: 242-5
81. Aglietti P, Menchetti P. Distal femoral osteotomy in the valgus osteoarthritic knee. *Am j knee surg* 2000;13:89-95
82. Choi HR, Hasegawa Y, Kondo S, Shi-mizu T, Ida K, Iwata H. High tibial osteotomy for varus gonarthrosis: a 10 to 24 year follow up study. *J orthop sci* 2001;6:493-497
83. Frankel S, Williams M, Nanchahal K, Coast J. Epidemiologically based needs assessment: total hip and knee joint replacement. HCEU report for the department of health , university of bristol,1990
84. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell SLW. Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–40
85. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A ve ark. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Jan;13(1):28–33
86. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:779–81
87. Urine CartiLaps EIA AC-10PL document. IDS Ltd, Tyne & Wear, United Kingdom Issue: 3 25 November 2008
88. Oestergaard S, Chouinard L, Doyle N, Karsdal MA, Smith SY, Qvist P, Tankó LB. The utility of measuring C-terminal telopeptides of collagen type II (CTX-II) in serum and synovial fluid samples for estimation of articular cartilage status in experimental models of destructive joint diseases. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jul;14(7):670-9.
89. Dam EB, Byrjalsen I, Karsdal MA, Qvist P, Christiansen C. Increased urinary excretion of C-telopeptides of type II collagen (CTX-II) predicts cartilage loss over 21 months by MRI *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Mar;17(3):384–9
90. 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.
91. Christgau S, Henrotin Y, Tankó LB, Rovati LC, Collette J, Bruyere O, Deroisy R, Reginster JY. Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jan-Feb;22(1):36-42

8.EKLER

EK 1.WOMAC indeksi

A. AĞRI

1. Düz zemin üzerinde yürümele ağrı
2. Merdiven inip-çıkma ile ağrı
3. Gece yatakta ağrı
4. oturmak veya uzanma ile ağrı
5. ayakta durma ile ağrı

B. TUTUKLUK

1. Sabah ilk yürüme sırasında tutukluk
2. Gün içerisinde oturma-uzanma-istirahat sonrası tutukluk

C. FİZİKSEL FONKSİYON

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1. Merdiven inme | 10. Çorap çıkartma |
| 2. Merdiven çıkma | 11. Yataktan kalkma |
| 3. Otururken ayağa kalkma | 12. Yatakta uzanma |
| 4. Ayakta durma | 13. Banyo küvetine girme-çıkma |
| 5. Yere eğilme (çömelme) | 14. Oturma |
| 6. Düz zemin üzerinde yürüme | 15. Tuvalet girme-çıkma |
| 7. Arabaya inme-binme | 16. Ağır ev işleri |
| 8. Alışveriş yapma | 17. Hafif ev işleri |
| 9. Çorap giyme | |

EK 2. Lequesne indeksi

1. Gece Ağrısı:

- Yok (0)
- Sadece Hareketle (1)
- Hareket Etmeksizin (2)

2. Sabah Tutukluğu:

- 1 dakika ve altında (0)
- 15 dakika (1)
- 15 dakikanın üzerinde (2)

3. 30 dakika ayakta durduktan sonra ağrı:

- Yok (0)
- Var (1)

4. Yürümele ağrı:

- Yok (0)
- Belli bir mesafe yürüyünce (1)
- Başlangıçtan itibaren (2)

5. Kolların yardımı olmadan sandalyeden kalkarken ağrı

- Yok (0)
- Var (1)

6. Maksimum yürüme mesafesi:

- Sınırsız (0)
- 1 km'den fazla (1)
- 15 dakikada 1 km (2)
- 500-900m (3)
- 300-500m (4)
- 100-300m (5)
- 100 m> (6)
- Bir baston ile (7)
- İki baston ile (8)

7. Günlük yaşam aktiviteleri:

- | | |
|--------------------------|--------------|
| -Merdiven çıkma | Rahat (0) |
| -Merdiven inme | Zor (1) |
| -Çömelme | İmkansız (2) |
| -Düzensiz zeminde yürüme | |